

ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究

研究分担者

西山充	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
蔭山和則	弘前大学・大学院医学研究科・准教授
杉野法広	山口大学・大学院医学系研究科・教授
松野彰	帝京大学・医学部・教授
西岡宏	虎の門病院・間脳下垂体外科・部長
水野晴夫	藤田医科大学・医学部・教授
堀川玲子	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・病院 生体防御系内科部・診療部長
伊達木澄人	長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
井野元智恵	東海大学・医学部・講師

研究要旨

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）のCQを各々5個ずつ定め、研究者全員の投票により下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では1個のCQ、および、ゴナドトロピン分泌低下症では2個のCQを決定した。また、難病プラットフォームの雛形を用いて、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍およびゴナドトロピン分泌低下症のレジストリを作成し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

A. 研究目的

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症）のCQとレジストリを作成する。

B. 研究方法

ゴナドトロピン分泌異常症の研究分担者とともにCQを作成し、研究班全員により1-9点で採点を行い、平均7点以上となったものをCQとして採用することとした。また下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍とゴナドトロピン分泌低下症のレジストリを作成した。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍のCQ候補として、
1. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断において、血中FSH濃度の上昇を基準とすることは推奨できるか？
2. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、妊孕性獲得のための治療として外科治療は推奨できるか？
3. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、腫瘍縮小のための治療として放射線治療は推奨できるか？
4. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療において、卵巣嚢腫の外科的切除は推奨できるか？
5. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の治療に

において、薬物療法（ソマトスタチンアナログ、ドパミンアゴニスト、GnRHアンタゴニスト）は推奨できるか？を作成した。またゴナドトロピン分泌低下症のCQ候補として、1. ゴナドトロピン分泌低下症の診断において、LHRH試験を基準とすることは推奨できるか？ 2. 男性ゴナドトロピン分泌低下症の診断において、血清遊離テストステロン濃度の低下を基準とすることは推奨できるか？ 3. ゴナドトロピン分泌低下症において、骨塩量を治療効果の指標とすることは推奨できるか？ 4. 男性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてhCG-rFSH (hMG) 療法は推奨できるか？ 5. 女性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてゴナドトロピン療法は推奨できるか？を作成した。研究班全員により1-9点で採点を行ったところ、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍では 2. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍において、妊孕性獲得のための治療として外科治療は推奨できるか？がCQとして採用された。ゴナドトロピン分泌低下症では 4. 男性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてhCG-rFSH (hMG) 療法は推奨できるか？ および 5. 女性ゴナドトロピン分泌低下症において、妊孕性獲得のための治療としてゴナドトロピン療法は推奨できるか？がCQとして採用された。また下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍およびゴナドトロピン分泌低下症のレジストリを作成し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

D. 考察

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍およびゴナドトロピン分泌低下症の最新文献、欧米の診断基準、当研究班における議論を踏まえて、CQの決定、レジストリの作成をすることができた。これらを用いた研究を進展させることにより、本邦の現状に即した下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍およびゴナドトロピ

ン分泌低下症の診断基準、治療方針の作成に役立つと考えられる。

E. 結論

ゴナドトロピン分泌異常症（下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍とゴナドトロピン分泌低下症）のCQとレジストリを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Hagiwara R, Kageyama K, Niioka K, Takayasu S, Tasso M, Daimon M. Involvement of histone deacetylase 1/2 in adrenocorticotrophic hormone production and proliferation of corticotroph tumor AtT-20 cells. *Peptides*. 2021; 136: 170441.

Kageyama K, Hagiwara R, Niioka K, Takayasu S, Daimon M. Differential effects of β -arrestin1 and β -arrestin2 on somatostatin receptors in murine AtT-20 corticotroph tumor cells. *Endocr J*. 2021;68(2):163-170.

Takayasu S, Makita K, Kageyama K, Okawa Y, Oki Y, Yamagata S, Asari Y, Terui K, Daimon M. Presence of aberrant adrenocorticotrophic hormone precursors in two case of McCune-Albright syndrome. *Endocr J*. 2020;67(3):353-359.

Tamura I, Maekawa R, Jozaki K, Ohkawa Y, Takagi H, Doi-Tanaka Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Taketani T, Sato S, Tamura H, Sugino N. Transcription factor C/EBP β induces genome-wide H3K27ac and upregulates gene expression during decidualization of human endometrial stromal cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;520: 111085.

Mihara Y, Maekawa R, Sato S, Shimizu N, Doi-Tanaka Y, Takagi H, Shirafuta Y, Shinagawa M, Tamura I, Taketani T, Tamura H, Abe T, Asai Y, Sugino N. An integrated genomic approach identifies HOXC8 as an upstream regulator in ovarian endometrioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):1-16.

Tamura I, Takagi H, Tanaka-Doi Y, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Maekawa R, Taketani T,

- Sato S, Tamura H, Sugino N. Wilms tumor 1 regulates lipid accumulation in human endometrial stromal cells during decidualization. *J Biol Chem*. 2020; 295: 4673-4683.
- Tamura H, Jozaki M, Tanabe M, Shirafuta Y, Mihara Y, Shinagawa M, Tamura I, Maekawa R, Sato S, Taketani T, Takasaki A, Reiter RJ, Sugino N. Importance of melatonin in assisted reproductive technology and ovarian aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21:1135.
- Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, Magid K, Lim CT, Stals K, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M, FIPA Consortium (Matsuno A, et al). Significant benefits of AIP testing and clinical screening in familial isolated and young-onset pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):e2247-60
- Asa SL, Asioli S, Bozkurt S, Casar-Borota O, Chinezu L, Comunoglu N, Cossu G, Cusimano M, Delgrange E, Earls P, Ezzat S, Gazioglu N, Grossman A, Guaraldi F, Hickman RA, Ikeda H, Jaffrain-Rea ML, Karavitaki N, Kraljević I, La Rosa S, Manojlović-Gačić E, Maartens N, McCutcheon IE, Messerer M, Mete O, Nishioka H, Oz B, Pakbaz S, Pekmezci M, Perry A, Reiniger L, Roncaroli F, Saeger W, Söylemezoğlu F, Tachibana O, Trouillas J, Turchini J, Uccella S, Villa C, Yamada S, Yarman S. Pituitary neuroendocrine tumors (PitNETs): nomenclature evolution, not clinical revolution. *Pituitary*. 2020;23(3):322-325.
- Ho K, Fleseriu M, Kaiser U, Salvatori R, Brue T, Lopes MB, Kunz P, Molitch M, Camper SA, Gadelha M, Syro LV, Laws E, Reincke M, Nishioka H, Grossman A, Barkan A, Casanueva F, Wass J, Mamelak A, Katznelson L, van der Lely AJ, Radovick S, Bidlingmaier M, Boguszewski M, Bollerslev J, Hoffman AR, Oyesiku N, Raverot G, Ben-Shlomo A, Fowkes R, Shimon I, Fukuoka H, Pereira AM, Greenman Y, Heaney AP, Gurnell M, Johannsson G, Osamura RY, Buchfelder M, Zatelli MC, Korbonits M, Chanson P, Biermasz N, Clemmons DR, Karavitaki N, Bronstein MD, Trainer P, Melmed S. Pituitary Neoplasm Nomenclature Workshop: Does Adenoma Stand the Test of Time? *Journal of the Endocrine Society*. 2021;5(3):1-9.
- Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Furuta H, Fukuhara N, Inoshita N, Nishioka H, Nakao N, Yamada S, Akamizu T. MSH6/2 and PD-L1 expressions are associated with tumor growth and invasiveness in silent pituitary adenoma subtypes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2831.
- Horikawa R, Tanaka T, Nishinaga H, Nishiba Y, Yokoya S. The long-term safety and effectiveness of growth hormone treatment in Japanese children with short stature born small for gestational age. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(4):159-171.
- Saeki T, Takano E, Sunayama H, Kamon Y, Horikawa R, Kitayama Y, Takeuchi T. Signalling molecular recognition nanocavities with multiple functional groups prepared by molecular imprinting and sequential post-imprinting modifications for prostate cancer biomarker glycoprotein detection. *J Mater Chem B*. 2020;8(35):7987-7993.
- Ando E, Morisaki N, Asakura K, Ogawa K, Sasaki S, Horikawa R, Fujiwara T. Association between dietary intake and serum biomarkers of long-chain PUFA in Japanese preschool children. *Public Health Nutr*. 2020; Aug 4:1-11.
- Miyoshi Y, Yorifuji T, Shimizu C, Nagasaki K, Kawai M, Ishiguro H, Okada S, Kanno J, Takubo N, Muroya K, Ito J, Horikawa R, Yokoya S, Ozono K. A nationwide questionnaire survey targeting Japanese pediatric endocrinologists regarding transitional care in childhood, adolescent, and young adult cancer survivors. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(2):55-62.
- Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr J*. 2020; 67(8): 803-818.
- Sävendahl L, Battelino T, Brod M, Højby Rasmussen M, Horikawa R, Juul RV, Saenger P; REAL 3 study group. Once-Weekly Somapacitan vs Daily GH in Children with GH Deficiency: Results from a Randomized Phase 2 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4): e1847-61.
- 西山 充 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 検査値を読む 2020 内科 125(4) 978 2020年4月
- 西山 充 プロラクチン (乳汁分泌ホルモン) 検査値を読む 2020 内科 125(4) 979 2020年4月
- 西山 充 バソプレシン (抗利尿ホルモン) 検査値を読む 2020 内科 125(4) 980 2020年4月
- 西山 充, 岩崎泰正 プロラクチン (PRL) 臨床検査ガイド 347-350 2020年6月

西山 充、岩崎泰正 非機能性下垂体腺腫 内分泌腫瘍 第2版 日本臨床 78(4) 140-145 2020年9月

西山 充 下垂体の発生 遺伝性甲状腺疾患のすべて 18-25 2021年3月

西山 充 TSHの合成と分泌 遺伝性甲状腺疾患のすべて 31-38 2021年3月

西山 充 下垂体機能検査 遺伝性甲状腺疾患のすべて 53-60 2021年3月

萩原 莉恵、蔭山 和則、佐藤 江里、高安 忍、田辺 壽太郎、照井 健、大門 眞 エストラジオール製剤内服中による高コルチゾール血症とCBGへの影響 日本内分泌学会雑誌 2020; 96:Suppl 188-189.

杉野法広 薄い子宮内膜に対する対応 産科と婦人科 87 (11): 1276-1284, 2020.

松野 彰 下垂体腺腫 今日の診断指針 第8版 577-579 2020年

西岡 宏 下垂体 MRI 嚢胞性病変 内分泌画像検査・診断マニュアル 第2版 66-68 2020年

西岡 宏、福原宏和 経蝶形骨洞手術 内分泌腺腫瘍 第2版 日本臨床 78(4) 192-197 2020年9月

井野元 智恵、岡 秀宏 臨床医のための神経病理再入門 下垂体細胞腫 (pituicytoma) Clinical Neuroscience 38 (10) 1201-1203 2020年10月

井野元 智恵 下垂体細胞の分化と腫瘍発生機構 内分泌腺腫瘍 第2版 日本臨床 78(4) 101-106 2020年9月

2. 学会発表

西山 充 下垂体ラトケ嚢胞の病態と治療 内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

樫尾 岳、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、福田 仁、上羽哲也、藤本新平、寺田典生 性腺機能低下症にて発症したラトケ嚢胞の1例 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

門脇祐治、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体機能低下症をきたした8症例の解析 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

安田早佑里、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、杉本健樹、上羽哲也、藤本新平、

寺田典生 視力障害にて発症した転移性下垂体腫瘍の1例 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

蔭山 和則、沖 隆、大門 眞 教育講演: クッシング病の診断と治療の手引き: その解釈について 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 浜松

杉野法広 子宮内膜脱落膜化とエピジェネティクス (特別講演) 第4回 ART JAPAN 生殖医療研究会 2020年9月 東京

杉野法広 子宮内膜の発育とその異常 (特別講演) 令和2年度八幡産婦人科医会学術講演会 2020年10月 北九州

杉野法広 子宮内膜の発育とその異常 (特別講演) 令和2年度岡山産科婦人科学会 2020年11月 岡山

Matsuno A Consideration for difficult cases in neuroendoscopic surgery and open surgery for pituitary and parasellar lesion. The first Harbin Skull Base Neurosurgery Summit Forum and the Annual Meeting of the Skull Base Surgery Professional Committee of the Heilongjiang Medical Association 2020年9月

田島敏弘、石井智弘、横谷進、島津章、松野彰、濱崎祐子、村上信行、西美和、羽二生邦彦、堀川玲子、依藤亨、棚橋祐典、伊藤純子、高橋裕、高野幸路、望月貴博、長谷川奉延 Silver-Russell 症候群のGH治療効果の検討 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

棚橋祐典、伊藤純子、島津章、高野幸路、田島敏弘、羽二生邦彦、堀川玲子、松井克之、松野彰、村上信行、望月貴博、横谷進、依藤亨、石井智弘、長谷川奉延、伊藤善也 成長科学協会登録データを用いたPrader-Willi 症候群における成長ホルモン療法による疾患特異的身長および体重 SDS の変化 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

山王直子、田原重志、大山健一、松野彰、森田明夫、寺本明 間脳下垂体疾患後の機能低下症—長期フォローアップの問題点 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年6月 浜松

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 第25回日本脳腫瘍の外科学会 2020年9月 名古屋

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に

対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第29回脳神経外科手術と機器学会 2020年9月 横浜

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、展広智、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 日本脳神経外科学会第79回学術集会 2020年10月 岡山

大山健一、中里一郎、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する集学的治療における内視鏡下経鼻頭蓋底手術 第32回日本頭蓋底外科学会 2020年10月 福島

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、藤原廉、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 第27回日本神経内視鏡学会 2020年11月 和歌山

中里一郎、大山健一、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、井野元智恵、長村義之、寺本明、松野彰 low GH acromegaly の一例 第30回臨床内分泌代謝Update 2020年11月 東京

大山健一、川口愛、高屋義徳、朝見正宏、石川久、笹島ゆう子、近藤福雄、松野彰 経鼻内視鏡下に生検術と視神経減圧を試みた小児視神経鞘膜腫の一例 第48回日本小児神経外科学会 2020年11月 松本

Nishioka H, Inoshita N Normal human anterior pituitary cell types - which markers are specific? PANOMEN (Pituitary Adenoma nomenclature) Workshop 2020年8月

西岡 宏 脳神経外科からみた重症成人 GH 分泌不全症 New generation meeting for AGHD management 2020年9月 東京

西岡 宏、井下尚子 診療ガイドラインと病理学的エビデンス:先端巨大症、下垂体偶発腫と下垂体炎 第24回日本臨床内分泌病理学会 2020年9月 東京

西岡 宏 With コロナ時代の経鼻内視鏡下垂体手術 第27回日本神経内視鏡学会 2020年11月 和歌山

西岡 宏、伊藤純子 小児科と脳外科の臨床コラボレーション 第30回臨床内分泌代謝Update 2020年11月 東京

井野元 智恵、長村 義之 非機能性下垂体腺腫の病理診断 第93回日本内分学会学術総会 2020年6月 浜松

井野元 智恵 下垂体腫瘍の病理診断 第38回日本脳腫瘍病理学会 2020年9月

井野元 智恵 下垂体腺腫の悪性度評価 第61回日本組織細胞化学会 総会・学術集会 2020年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし