

第38回
日本下垂体研究会学術集会

The Japan Society for Pituitary Research

プログラム・抄録集
Program & Abstracts

テーマ

ジェネラルに捉える下垂体研究

会期 2024年8月23日(金)・24日(土)・25日(日)

会場 倉敷アイビースクエア エメラルドホール

会長 大塚 文男(岡山大学学術研究院医歯薬学域総合内科学 教授)

事務局 岡山大学学術研究院医歯薬学域総合内科学・医局 事務局長 副島 佳晃
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5-1

目 次

会長挨拶	1
開催要領	2
座長・演者の皆様へ	4
会場案内	6
交通案内	7
タイムテーブル	8
学術集会プログラム	10
講演要旨	
吉村賞受賞講演	16
特別講演	17
教育講演	19
ご当地セミナー	21
シンポジウム1	22
シンポジウム2	27
最優秀発表賞候補演題	31
一般演題1	37
一般演題2	41
一般演題3	45
謝辞	50

会 長 挨拶

第38回日本下垂体研究会学術集会 会長
岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学

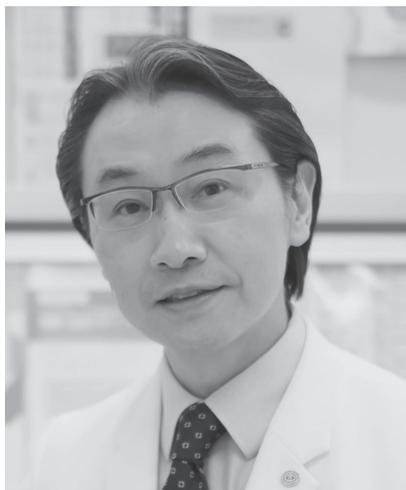
大塚 文男

このたび総会長として2024年8月23日（金）～25日（日）に「第38回日本下垂体研究会学術集会」を倉敷市（岡山県）にて開催する運びとなりました。

下垂体に関する研究の進歩・向上をはかり、広く内分泌学の基礎研究に携わる会員相互の学術交流をはかるべく、学術的かつ自由な雰囲気漂う倉敷での開催を企画いたしました。

岡山大学・総合内科学主催での開催にあたり、我々の教室のモットーとも照らし合わせ、「ジェネラルに捉える下垂体研究」をテーマといたしました。ジェネラルに捉える下垂体疾患の病態研究、広く深い視点から切り込む下垂体基礎研究の2つのシンポジウムをはじめ、臨床・基礎領域のテーマを広く深くディスカッションできる会を用意しております。

下垂体および下垂体に関わる全ての領域として、医学・理学・獣医学・畜産学・水産学など、多彩な専門分野の会員の皆様が自由闊達にディスカッションできる学術集会にしたいと考えております。多くの皆様の岡山へのご来場を期待しております！



会 長 大塚 文男



事務局長 副島 佳晃

第38回日本下垂体研究会学術集会 開催要領

1. 参加受付

場 所：倉敷アイビースクエア「エメラルドホール」前

受付時間：8月23日（金）12：00～17：00

8月24日（土）8：00～14：00

8月25日（日）7：30～10：00

2. 参加費

当日現地でのお支払い受け付けておりませんので、必ず事前参加登録を学術集会HPより、オンライン決済にてお支払いください。

会 員	6,000円
非 会 員	8,000円
学 生 会 員	3,000円
学 生 非 会 員	4,000円

※参加証は、マイページ新規アカウント登録後、お支払いページにて、
参加登録お支払い完了後、マイページ>お支払いページ内の「お支払い履歴」にて、
「参加証」PDFが発行されます。

当日はこちらをご自身で印刷し、必ずご持参ください。

（ストラップは会場にてご用意しております。）

※上記参加証のない方のご入場は固くお断りいたします。

3. 懇親会費

当日現地でのお支払い受け付けておりませんので、
必ず事前に学術集会HPより、オンライン決済にてお申し込みください。

日時：8月24日（土）18時30分～20時30分

会場：アイビースクエア「エメラルドホール」

一般会員・非会員	5,000円
学生会員・非会員	3,000円

4. クローク

場 所：倉敷アイビースクエア「エメラルドホール」横

受付時間：8月23日（金）12：00～17：00

8月24日（土）8：00～21：00

8月25日（日）7：30～10：00

※PC・傘・貴重品等はお預かりできません。

5. プログラム・抄録集

当日会場の受付付近にて配布しております。また、学術集会HPからもご覧いただけます。

(<https://gakkai-hp.com/jspr38th/>)

6. ファイルオンザデスク

8月23日（金）および24日（土）の21時より、倉敷アイビースクエアのコーラルにて行います。演題発表でご使用になれるスライドを、事前に印刷していただき、ファイルオンザデスクに参加される際にご持参下さい。

7. エクスカーション

エクスカーションおよび会場周辺の情報

エクスカーションとしては、特に費用はかかりません。当会場であるアイビースクエアのすぐ近く（徒歩5分）に、伝統的な建物が作り出す街並みや川沿いのレトロモダンな景観が楽しめる「倉敷美観地区」がございますので、こちらをご自由に散策いただけますと幸いです。

倉敷美観地区

▼岡山観光WEB

<https://www.okayama-kanko.jp/spot/10226>

座長・演者の皆様へ

【座長の方へ】

- ・担当講演の30分前までに会場へお越しいただき、総合受付に到着をお知らせください。
- ・開始予定10分前までには会場前方右手の「次座長席」にご着席ください。
- ・終了時間は厳守でお願いいたします。

【演者の方へ】

1. 発表時間

	発 表	討 論
吉村賞受賞講演	発表・討論あわせて50分	
特別講演	発表・討論あわせて50分	
教育講演	発表・討論あわせて60分	
ご当地セミナー	発表・討論あわせて20分	
シンポジウム1-1	発表・討論あわせて25分／3名	
シンポジウム1-2	発表・討論あわせて25分／2名	
シンポジウム2	発表・討論あわせて25分／4名	
最優秀発表候補演題	10分	2分
一般演題	発表・討論あわせて10分	

2. PC受付

場 所：倉敷アイビースクエア「エメラルドホール」前

受付時間：8月23日（金） 12：00～17：00

8月24日（土） 8：00～14：00

8月25日（日） 7：30～10：00

3. 発表形式

- PC発表のみとさせていただきます。Windows版OS10/11をご用意しております。
- スクリーンは、「ワイドモード16：9」です。
スライドのサイズは「ワイドモード16：9」を推奨します。
「4：3」の場合、スクリーンの左右に黒スペースが入ります。
- 発表者ツールは使用できません。

4. 動画・音声について

- 会場では、動画・音声出力が出来るように準備しております。
動画を含む発表データを持参される方は、Windows Media Playerの初期状態に含まれるコーデックで動作する形式をご用意してください。動画を使用する場合、リンク切れにご注意ください。
データをメディアにコピーした後、作成したPC以外のPCで動作確認することによりチェックできます。
動画がある場合はご自身のPCのお持ち込みを推奨いたします。

5. メディアデータをお持ち込みされる場合（Windowsのみ）

- OS：Windows 10及び11環境で作成ください。
- フォントはOS標準のもので作成ください。
例）Arial、Arial Black、Arial Narrow、Century、Century Gothic、Times New Roman、MS明朝、MSゴシック
- アプリケーション環境はPower Point 2013/2016/2019/2021です。
- メディアの形式はUSBストレージのみ受け付けます。USBストレージに記録して持参ください。
※メディアは、最新のウイルス駆除ソフトでチェックをしてください。
- Macにて発表データを作成された場合には、必ずご自身のPC及び変換ケーブルをご持参ください。
- データの受付・返却：USBストレージでのデータ持ち込みの場合、PC受付ではデータのみをダウンロードし、メディアはその場で返却いたします。
- お預かりしたデータは、会期終了後、運営事務局にて責任を持って消去します。

6. PC本体をお持ち込みされる場合

- 外部出力ができるPCをご持参ください。
- 会場に用意するケーブルコネクタの形状は、HDMIのみとなります。
- 変換が必要な場合には付属アダプターは、各自でご用意ください。
- ノートPC持込の場合、PC受付にて、試写確認後、ご自身で会場に移動してください。またセッション開始時刻15分前までに会場内演題にお持ちいただき、ご自身で操作ください。PCの預かりは行いません。
- 必ずACアダプター（電源コード）をご持参ください。ACアダプターがない場合、受付いたしかねる場合もありますのでご了承ください。
- バックアップデータを必ずお持ちください。

【発表スライド免責事項】

Microsoft PowerPointを上記バージョン以外でお持込の場合、ご発表に際しての不具合など主催者では一切責任を取れませんことご承知おきください。

また、画像の拡張子が「HEIC」（iPhone等で撮影したデータ）の場合、不具合が発生することがあります。JPEG、PNG、GIF、TIFF、SVG、BMPへ変換の上、貼り付けてください。

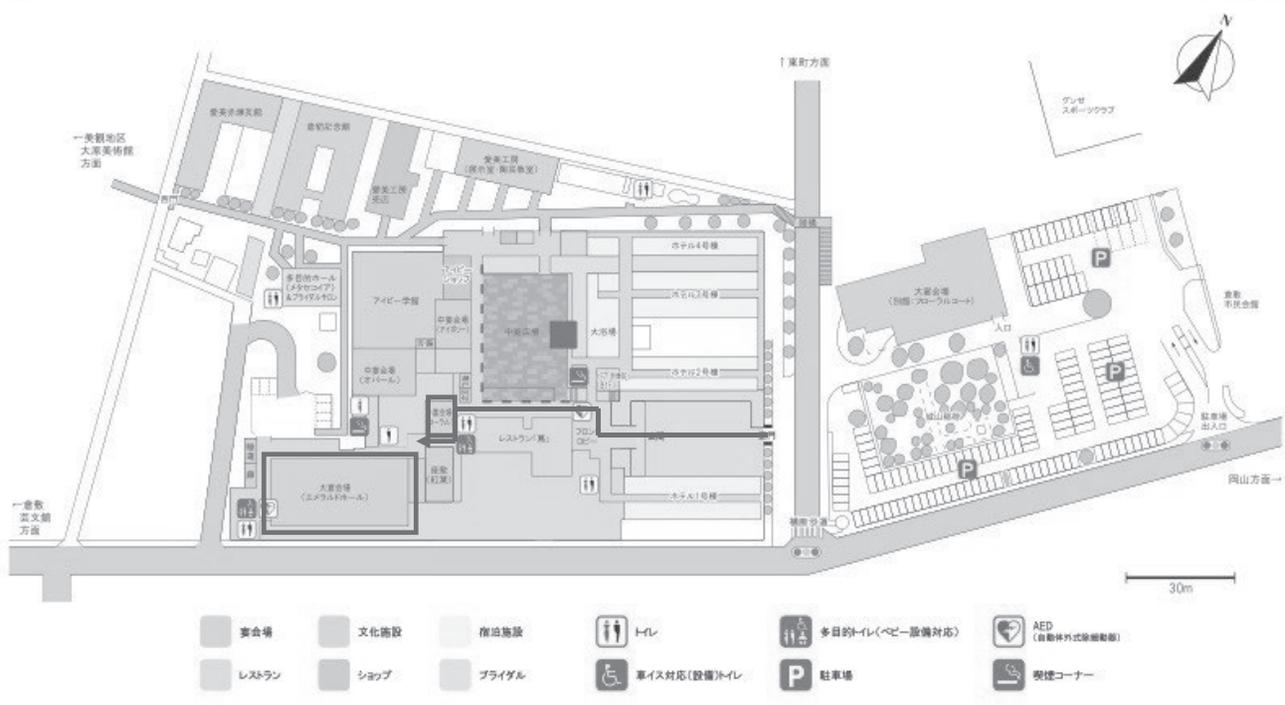
PC受付にて問題が発覚した場合、お待ちの方にご迷惑となると判断した際は、その場での修正をお断りすることがございます。予めご確認の上、ご準備をお願いいたします。

7. 発表時の利益相反（COI）開示のお願い

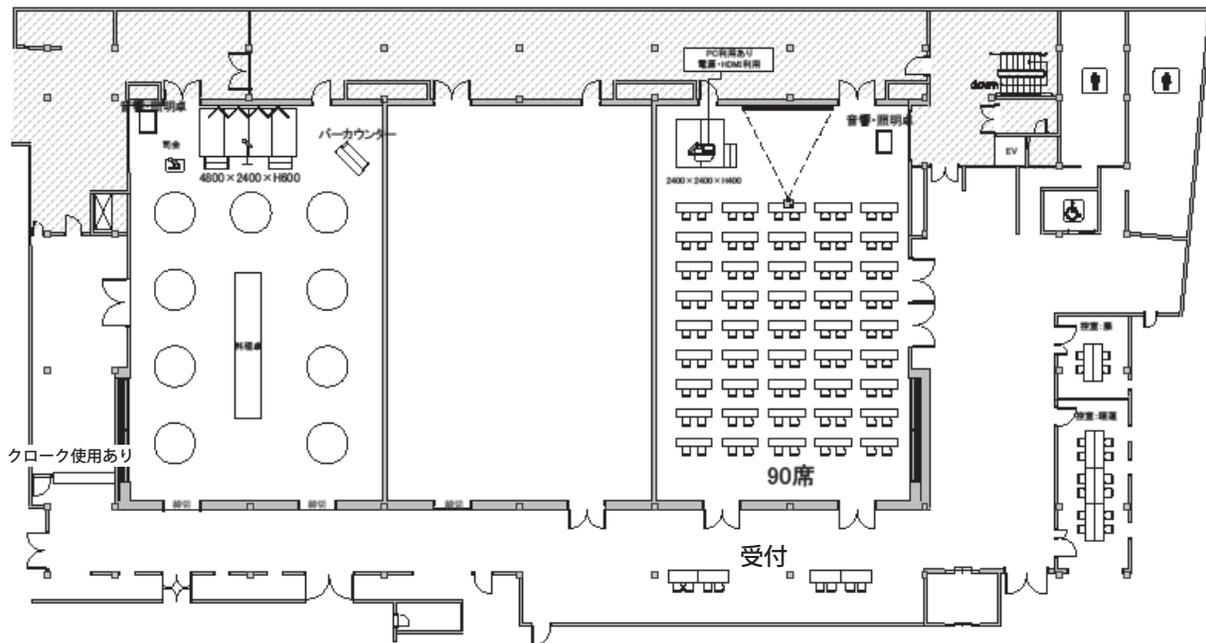
各演者は研究発表に際し、利益相反状態の有無に関わらず、状況を開示いただきます。

タイトルスライドの次に、利益相反開示スライドを挿入してください。

会場案内



アイビーエメラルドホール	会場名	担当	安田	幅尺
	開催			



交通案内



公共交通機関利用のアクセス

- JR山陽本線倉敷駅から
徒歩約 15 分またはタクシー約 5 分
- 岡山空港からリムジンバス岡山空港から
倉敷・水島・児島方面行き倉敷駅北口下車南口出口より徒歩約 15 分またはタクシー約 5 分

自動車利用のアクセス

- 山陽自動車道倉敷 I C から
国道 429 号線約 2 k m 約 10 分さらに県道 22 号線約 2 k m 約 5 分
- 瀬戸中央自動車道早島 I C から
国道 2 号線約 2 k m 約 5 分さらに県道 2 号線約 2 k m 約 7 分

タイムテーブル

	8月23日 金	8月24日 土	8月25日 日
8:00			8:00-9:00 教育講演 2 福岡 秀規(神戸大学) 座長：大塚 文男
8:30			
9:00		8:50-9:40 一般演題 2 座長：金崎 春彦・藤原 研	9:10-10:00 特別講演 2 三田 真理恵 (国立研究開発法人産業技術総合研究所) 座長：佐藤 貴弘
9:30			
10:00		9:50-10:50 一般演題 3 座長：塚田 岳大・東 森生	10:10-12:00 シンポジウム 2 「ー広く深い視点から切り込む 下垂体基礎研究ー」 座長：東 森生・堀口 幸太郎
10:30			
11:00		11:00-11:50 特別講演 1 戸田 知得先生(熊本大学) 座長：坂本 浩隆	
11:30			
12:00		12:00-13:00 教育講演 1 坂本 竜一先生(九州大学病院) 座長：大塚 文男	12:00-12:10 最優秀発表賞表彰式 12:10-12:20 次期会長挨拶 12:20-12:30 閉会の挨拶
12:30			
13:00	13:00-13:10 開会の挨拶	13:00-13:30 評議員会・総会	
13:30	13:10-14:40 最優秀発表賞候補演題 座長：汾陽 光盛・藤尾 信吾		
14:00		13:40-14:40 シンポジウム 1-2 「ージェネラルに捉える下垂体疾患の 病態研究ー」 座長：須賀 英隆・大塚 文男	
14:30			
15:00	14:50-15:40 一般演題 1 座長：安部 由美子・亀谷 美恵	14:50-15:10	ご当地セミナー 須山 敦仁先生(岡山大学) 座長：副島 佳晃
15:30		15:20-18:20 エクスカーション	
16:00	15:50-17:20 シンポジウム 1-1 「ージェネラルに捉える下垂体疾患の 病態研究ー」 座長：須賀 英隆・大塚 文男		
16:30			
17:00			
17:30	17:30-18:20 吉村賞受賞講演 甲賀 大輔先生(旭川医科大学) 座長：屋代 隆		
18:00			
18:30		18:30-20:30 懇親会	
19:00			
19:30			
20:00			
20:30			
21:00	21:00-23:00 ファイルオンザデスク	21:00-23:00 ファイルオンザデスク	
21:30			
22:00			
22:30			
23:00			

プログラム



8月23日（金）：1日目

開会の挨拶

13:00～13:10

大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

最優秀発表賞候補演題

13:10～14:40

座長：汾陽 光盛（東京大学 獣医学科獣医生理学教室）
藤尾 信吾（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学）

1. ラット下垂体中葉側 marginal cell layerに存在するCD9陽性細胞は間葉系幹細胞の性質を持つ

○新藤 綾乃¹、堀口 幸太郎²

¹杏林大学院 保健学研究科、²杏林大学 保健学部

2. ラット下垂体前葉の濾胞星状細胞で発現するGタンパク質共役型受容体の同定

○鈴木 汰一¹、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部理学科

3. ニホンウナギ下垂体ホルモンの多重染色と3次元イメージング

○沖西 凌¹、渡邊 大起²、宮原 杏奈²、恒岡 洋右³、塚田 岳大^{1,2}

¹東邦大学 理学研究科 生物分子科学専攻、²東邦大学 理学部 生物分子科学科、³東邦大学 医学部

4. IV型コラーゲン/ラミニン511接着性の下垂体幹細胞における細胞外マトリックス産生とその 連関

○新谷 亜蘭¹、樋口 雅司^{1,2}

¹鳥取大院 共同獣医、²鳥取大農

5. 様々な病態における血中GHとIGF-I値の相関性とその影響因子

○大國 皓平、副島 佳晃、須山 敦仁、山本 紘一郎、高瀬 了輔、中野 靖浩、安田 美帆、長谷川 功、
花山 宜久、大塚 文男

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

6. 高齢化社会における成長ホルモン分泌不全症と自己注射サポート外来の取組み

○大塚 勇輝¹、安田 美帆¹、副島 佳晃¹、川口 満理奈¹、大國 皓平¹、本多 寛之¹、花山 宜久¹、
大橋 睦子²、村川 公央³、大塚 文男¹

¹岡山大学病院 総合内科・総合診療科、²岡山大学病院 看護部、³岡山大学病院 薬剤部

一般演題 1

14:50 ~ 15:40

座長：安部 由美子（群馬医療福祉大学 医療技術学部）
亀谷 美恵（東海大学医学部基礎医学系・分子生命科学）

1-1. 視床下部-下垂体-性腺軸におけるニューロテンシンの関与について

○Lkhagvajav Batjargal、金崎 春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Zhuoma Cairang、折出 亜希、岡田 裕枝、京 哲
島根大学 産科婦人科

1-2. エストラジオール及びキスペプチンによる脳内インヒビンサブユニット発現の変化について

○ZHUOMA CAIRANG、金崎 春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Lkhagvajav Batjargal、折出 亜希、岡田 裕枝、京 哲
島根大学 産科婦人科

1-3. 低栄養時のゴナドトロフにおける性腺刺激ホルモン遺伝子発現抑制メカニズムについて

○森山 隆太郎、布澤 彩楓、萩原 央記
近畿大学 理工学部生命科学科

1-4. プロゲステロンによるヒト前立腺癌細胞株PC3の抗腫瘍効果の解析

○星野 優希、大島 志乃、山田 壮我、尾上 潮音、三川 ヒメリ、津田 万里、安田 敦、關 敏郎、伊藤 亮治、椎名 隆、亀谷 美恵
東海大学医学部医学科 分子生命科学

シンポジウム 1-1 –ジェネラルに捉える下垂体疾患の病態研究–

15:50 ~ 17:20

座長：須賀 英隆（名古屋大学 糖尿病・内分泌内科）
大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

S1-1-1. ナイーブ型ヒト多能性幹細胞と着床期ヒト発生モデルの構築

高島 康弘（京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門）

S1-1-2. 試験管内で再現する下垂体

須賀 英隆（名古屋大学 糖尿病・内分泌内科）

S1-1-3. ジェネラルに捉える下垂体疾患の病理学的な研究

井下 尚子（社会医療法人社団森山医会森山記念病院病理診断科）

吉村賞受賞講演

17:30 ~ 18:20

座長：屋代 隆（自治医科大学 名誉教授）

走査電子顕微鏡による下垂体前葉オルガネラの3Dイメージングに関する研究

甲賀 大輔（旭川医科大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学分野 准教授）

ファイルオンザデスク

21:00 ~ 23:00

8月24日(土): 2日目

一般演題2

8:50 ~ 9:40

座長: 金崎 春彦 (島根大学 産科婦人科)
藤原 研 (神奈川大学 理学部 理学科 生物分野)

2-1. 頭蓋咽頭腫の発現起源に関する考察

○藤尾 信吾^{1,2}、牧野 隆太郎^{1,2}、菅田 淳^{1,2}、花田 朋子^{1,2}、花谷 亮典¹
¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学、²鹿児島大学病院 下垂体疾患センター

2-2. ラット胎生下垂体におけるレチノイド結合タンパク質の組織学的解析

○魏 亜男¹、藤原 研^{1,2}
¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)

2-3. マウスの下垂体におけるプロサポシンの発現性について

○冬木 愛実¹、本間 健志¹、北村 海¹、尾之内 佐和^{1,2}、齋藤 正一郎^{1,2}
¹岐阜大学 大学院共同獣医学研究科、²岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科

2-4. ラット下垂体隆起部におけるホルモン産生と組織構造の季節的变化

○竹内 優羽¹、森山 真帆¹、江越 さくら²、竹内 栄³、相澤 清香³
¹岡山大学 大学院 環境生命自然科学研究科、²岡山大学 理学部 生物学科、
³岡山大学 学術研究院 環境生命自然科学学域

一般演題3

9:50 ~ 10:50

座長: 塚田 岳大 (東邦大学大学院 理学研究科 生物分子科学専攻)
東 森生 (自治医科大学医学部薬理学講座 (分子薬理学部門))

3-1. 下垂体の核内受容体NR4Aサブファミリー発現調節に対するドーパミンの作用とプロラクチン分泌への影響

○寺島 涼太¹、久留主 志朗¹、汾陽 光盛²
¹北里大学獣医学部 獣医学科獣医生理学研究室、²岡山理科大学獣医学部 獣医学科獣医生理学講座

3-2. P4, LipoP4のB細胞腫瘍株に対する増殖抑制効果の解析

○三川 ヒメリ¹、関 敏郎²、大島 志乃¹、尾上 潮音¹、真鍋 良幸^{3,4}、星野 優希¹、安田 敦²、
椎名 隆^{1,5}、亀谷 美恵^{1,5}
¹東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学、²東海大学医学部 腎内分泌代謝内科、
³大阪大学大学院 理学 研究科化学専攻、⁴大阪大学大学院理学研究科附属フォアフロント研究センター
⁵先進生命科学研究所

3-3. ラット下垂体における成体組織幹細胞からプロラクチン産生細胞への分化トリガーの解明

○堀口 幸太郎¹、新藤 綾乃²、東 森生³、中倉 敬⁴、長谷川 瑠美¹、瀧上 周¹
¹杏林大学 保健学部、²杏林大学大学院 保健学研究科、³自治医科大学 医学部薬理、⁴帝京大学 医学部解剖

3-4. マウス下垂体におけるレチノアルデヒド脱水素酵素 (Raldh) 発現細胞の同定

○笠井 正徳¹、魏 亜男¹、程 思²、塚田 岳大³、堀口 幸太郎⁴、藤原 葉子²、藤原 研^{1,2}
¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)、
³東邦大学 理学部 生物分子科学科、⁴杏林大学 保健学部 健康福祉学科

3-5. ニホンウナギの摂食中枢とグレリン作用部位の同定

○塚田 岳大^{1,2}、加納 千秋¹、長南 優花²、恒岡 洋右³、海谷 啓之⁴
¹東邦大学大学院 理学研究科 生物分子科学専攻、²東邦大学 理学部 生物分子科学科、³東邦大学 医学部
⁴富山大学 理学部

特別講演 1

11:00 ~ 11:50

座長：坂本 浩隆（岡山大学 学術研究院環境生命自然科学学域理学部生物学科（神経行動））

血糖コントロールにおける視床下部プロスタグランジンの役割

戸田 知得（熊本大学生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座 准教授）

教育講演 1

12:00 ~ 13:00

座長：大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

成人成長ホルモン分泌不全症診療の現状と課題

坂本 竜一（九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科（第三内科））

評議員会・総会

13:00 ~ 13:30

シンポジウム 1-2 –ジェネラルに捉える下垂体疾患の病態研究–

13:40 ~ 14:40

座長：須賀 英隆（名古屋大学 糖尿病・内分泌内科）

大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

S1-2-1. 先天性下垂体機能低下症の診断・治療と病態解明—こどもの下垂体の病気？—

田島 敏広（自治医科大学 小児科学講座）

S1-2-2. クッシング病の病態解明とtranslational research

蔭山 和則（東北医科薬科大学医学部 腎臓内分泌内科）

ご当地セミナー

14:50 ~ 15:10

座長：副島 佳晃（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学）

美しい自然と歴史が調和する我が故郷、倉敷市

須山 敦仁（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学）

エクスカージョン

15:20 ~ 18:20

懇親会

18:30 ~ 20:30

ちくわ笛：住宅 正人様

世界唯一のちくわ笛演奏家。民謡歌手としても活動。ちくわや野菜など身近な食材で演奏するユニークな音楽芸で知られる。テレビ、ラジオの出演も多く、イタリア、ドイツ、台湾等海外の番組にも登場。倉敷の桃太郎のからくり博物館館長も務める。

ピアノアンサンブル：フルートDuo&ピアノのトリオ『Flora様』

2016年に結成された清水昌美（flute）大元幸恵（flute）清水久美子（piano）の3人によるユニット『Flora』。クラシックからポップスと幅広いジャンルに加え、3人の息のあったアンサンブル、フルート2本とピアノのハーモニーが会場全体を包み込むFloraの世界観は多方面で好評を得ている。

ファイルオンザデスク

21:00 ~ 23:00

8月25日（日）：3日目

教育講演 2

8：00～9：00

座長：大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

Cushing病における薬物療法 ～現況と展望～

福岡 秀規（神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科）

特別講演 2

9：10～10：00

座長：佐藤 貴弘（久留米大学分子生命科学研究所 遺伝情報研究部門）

「生きたまま見る」蛍光タンパク質センサーによるバイオイメーjing技術

三田 真理恵（国立研究開発法人産業技術総合研究所 生命工学領域 バイオメディカル研究部門
細胞分子機能研究グループ 研究員）

シンポジウム 2 ー広く深い視点から切り込む下垂体基礎研究ー

10：10～12：00

座長：東 森生（自治医科大学医学部薬理学講座（分子薬理学部門））

堀口 幸太郎（杏林大学保健学部 健康福祉学科解剖学・細胞生物学領域）

S2-1. 下垂体の発生における一次繊毛の意義

吉田 彩舟（東邦大学 理学部 生物分子科学科）

S2-2. 哺乳類の卵胞発育を担うゴナドトロピン分泌調節の新たな制御機構

渡辺 雄貴（日本獣医生命科学大学 動物生理制御学教室）

S2-3. メダカ下垂体の光内分泌システム

佐藤 恵太（岡山大学学術研究院 医歯薬学域細胞組織学分野）

S2-4. ゼブラフィッシュを用いたPACAPの卵胞発達制御機構の解明

中町 智哉（富山大学 学術研究部 理学系）

最優秀発表賞表彰式

12：00～12：10

次期会長挨拶

12：10～12：20

閉会の挨拶

12：20～12：30

大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域 総合内科学）

抄 録



走査電子顕微鏡による下垂体前葉細胞オルガネラの 3D イメージングに関する研究

甲賀 大輔

旭川医科大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学分野



オスミウム浸軟法は、ゴルジ装置やミトコンドリア、小胞体などの膜性オルガネラを走査電子顕微鏡（SEM）で直接観察できる独創的な3Dイメージング技法である。私はこのオスミウム浸軟法を得意とし、大学院生時代から一貫して「オスミウム浸軟法による下垂体前葉細胞の3D微細形態解析」をテーマに研究を行っている。下垂体前葉には少なくとも5種類のホルモン産生細胞（GH、PRL、LH/FSH、TSH、ACTH細胞）が混在しており、オスミウム浸軟法による形態観察だけでは、各細胞の分類は不可能であった。そこで、この問題を解決するため、オスミウム浸軟法と凍結超薄切片法を組み合わせた新たなCLEM法（光・電子相関顕微鏡観察法）を独自に開発し、免疫組織化学的に同定したホルモン産生細胞の3D微細形態観察に成功している。このCLEM法を駆使することで、LH/FSH細胞が発達したゴルジ装置を有し、その形態が「球体」というユニークな形状を呈することに気づいた。さらに私たちは、この細胞に注目し、去勢後におけるオルガネラの動態を形態学的に追跡した。その結果、去勢後早期のLH/FSH細胞には、ゴルジ装置の分散化、小胞体膜の集合、ミトコンドリアの膨化など、膜性オルガネラにダイナミックな微細形態変化がみられることを新たに発見し、「早期去勢細胞」の存在を明らかにすることができた。また近年、私たちは「連続切片SEM法」（樹脂包埋組織の連続切片を切削後、その連続断層像をSEM撮影し、目的構造の3D再構築像を製作する手法）を独自に発展させ、この手法に免疫電子顕微鏡法を加味した最新の技術開発に着手している。この3D免疫電子顕微鏡法を用いることで、金コロイド標識により正確に同定した各ホルモン産生細胞ゴルジ装置の3D全体像が解明されつつある。本講演では、その他にも、私たちがこれまで開発してきた下垂体前葉細胞の形態解析に効果的なSEM技法を紹介し、今後の電子顕微鏡による下垂体研究の可能性について言及する。

略歴 甲賀 大輔

- 2007年 新潟大学大学院 医歯学総合研究科（博士課程）修了
- 2007年 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 顕微解剖学分野（助教）
- 2013年 新潟大学大学院 医歯学総合研究科 顕微解剖学分野（講師）
- 2015年 旭川医科大学 医学部 解剖学講座 顕微解剖学分野（准教授）

血糖コントロールにおける視床下部プロスタグランジンの役割

戸田 知得

熊本大学 生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座



脳には血糖値の恒常性を維持する機能がある。血糖値の増減は脳内グルコースセンシング神経によって感知され、骨格筋の糖取り込みや肝臓の糖産生を調節することで血糖値を一定に保つ。グルコースセンシング神経にはグルコース興奮性神経とグルコース抑制性神経がある。グルコース興奮性神経は高血糖の際に活性化し、骨格筋などのインスリン感受性を増加させて血糖値を低下させる。グルコース抑制性神経は低血糖時に活性化し、血糖値を回復させる。我々は、グルコース興奮性神経において高血糖を感知する際、ミトコンドリア脱共役タンパク質2によってミトコンドリアが分裂することが神経活動の増加および骨格筋インスリン感受性の増加に必須であることを明らかにした (Toda C, Cell, 2016)。

また、脳内の細胞膜リン脂質中には不飽和脂肪酸が存在し、様々な刺激によって遊離され、プロスタグランジン類の原料として利用される。しかし、血糖値の変化または肥満が視床下部のプロスタグランジン類を生成するか、視床下部のプロスタグランジン類が血糖値の調節に重要であるかは不明であった。我々は、血糖値の増加、低下、そして肥満が視床下部におけるアラキドン酸含有リン脂質量を低下し、プロスタグランジン類の生成を増加することを発見した。視床下部のプロスタグランジン生成を阻害すると高血糖および低血糖におけるグルコースセンシング神経の働きが低下した。一方、肥満マウスにおいては脳内炎症および全身糖代謝の悪化が改善した (Lee ML, Toda C*, Nat Commun, 2021)。したがって、視床下部のプロスタグランジン生成は正常体重では血糖値の恒常性維持に重要であり、肥満マウスでは血糖値を増加するという逆の作用があることが示唆された。本講演では視床下部グルコースセンシングの調節メカニズムについて紹介し、血糖値の調節とその破綻について議論したい。

略歴 戸田 知得

2006年	北海道大学 獣医学部 卒業
2009年	総合研究大学院大学 生命科学研究科 生理科学専攻(生理学研究所) 修了 博士(学術)取得
2009～2012年	生理学研究所 生殖・内分泌系発達機構研究部門 研究員
2012～2016年	Yale大学医学部 研究員
2016～2022年	北海道大学 獣医学部 助教
2022年～現在	熊本大学 生命科学研究部 中枢性代謝制御学講座 准教授

「生きたまま見る」蛍光タンパク質センサーによる バイオイメーjing技術

三田 真理恵

国立研究開発法人 産業技術総合研究所
生命工学領域 バイオメディカル研究部門 細胞分子機能研究グループ



生命機能の恒常性を維持するために、生体内ではさまざまな分子のはたらきが時間的・空間的に厳密に制御されている。そのような分子ごとの動きや活性を区別して捉え、その役割を理解するため、それぞれの分子種を分別して可視化するイメージング技術が発達してきた。なかでも下村脩博士によって報告された緑色蛍光タンパク質・GFPは、蛍光イメージング分野を大きく発展させた。1997年には宮脇らにより、蛍光タンパク質を基盤としたカルシウムイオンに対する蛍光タンパク質センサー・Cameleonが発表された。蛍光タンパク質センサーは、標的分子との結合に伴うセンサー部位の構造変化が蛍光タンパク質の発光量を反映するように設計された人工タンパク質であり、細胞内における標的分子の位置や濃度の情報を蛍光量に変換することができる。この蛍光タンパク質センサーという強力なツールの登場により、蛍光を利用したバイオイメーjingでの分子検出技術は飛躍的な前進を遂げた。わたしたちはこれまで、糖代謝に着目し、独自の分子デザインによって、グルコースに対する蛍光タンパク質センサー・Glifonシリーズなどを開発してきた。これにより、内分泌細胞内の糖代謝をリアルタイムかつ高い空間分解能で可視化解析することに成功し、ペプチドホルモン分泌と糖動態との関連を明らかにした。このように、蛍光タンパク質センサーを用いたバイオイメーjingによって、生体内のさまざまな分子の動きや細胞内での分布、環境変化に対する応答などを解析することができるようになってきている。近年では、グルタミン酸センサーに加え、ドーパミンやオキシトシンなどのペプチドホルモンに対するセンサーが報告されはじめており、神経細胞内外の分子動態解析やペプチドホルモンの分泌動態解析などにおける利用が期待されている。

略歴 三田 真理恵

- 2018年3月 東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻生命環境科学系 修士課程修了
- 2018年4月 東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻生命環境科学系 博士課程入学
- 2020年4月 日本学術振興会 特別研究員 (DC2)
- 2021年3月 東京大学大学院総合文化研究科 広域科学専攻生命環境科学系 博士課程修了
- 2021年4月 日本学術振興会 特別研究員 (PD)
- 2022年4月 国立研究開発法人 産業技術総合研究所 生命工学領域
バイオメディカル研究部門 細胞分子機能研究グループ 研究員

成人成長ホルモン分泌不全症診療の現状と課題

坂本 竜一

九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科（第三内科）



成長ホルモン（GH）は、あらゆるライフステージで、身体の成長、代謝調節、筋骨格系の維持、メンタルヘルスの維持など、心身の健康を支えるホルモンである。その作用不足を呈するのが成長ホルモン分泌不全症（GHD）である。GHDの原因は、特発性、遺伝子異常、先天奇形、腫瘍、外傷、感染症、炎症、自己免疫性疾患など多岐にわたる。原疾患によっては、ホルモン欠乏とは独立して予後に影響するため、原疾患の鑑別は重要である。また、他の下垂体ホルモンの欠乏を伴うこともしばしばあり、原疾患治療ではGHを含めた内分泌機能の改善が得られることは少ないため、原疾患治療と並行して、適切な時期に間断なく補充療法を導入することが望ましい。治療適応となるGHDの診断には、成長、骨成熟の確保を目的とする小児期と、体組成・代謝、QOLの改善を目的とする成人期で異なる基準が用いられる。そのため、小児期から成人期への移行期で治療が中断されないよう、移行期での速やかな成人GHDの診断、治療継続の要否判断が求められる。成人期のGH補充療法中は改善が期待される体組成・代謝、QOL指標のモニタリングによる効果の「見える化」が治療の継続、治療内容の適正化に有用と考えられる。補充療法の懸念点として、腫瘍発生リスク、糖代謝への影響など挙げられるが、過去の報告から影響は中立的と考えられる。また、費用対効果の観点での議論も重要である。これらの懸念点を踏まえ、個々の患者でリスク・ベネフィットを慎重に評価し、治療適応判断、適切な投与量調整を行うことが重要である。補充方法については、従来の連日皮下注射投与と製剤に加え、週1回投与製剤の登場が患者の負担軽減、治療アドヒアランスの向上につながるものと期待される。本セミナーでは、GHの多面的な生理作用、GHDの病態生理、そして成長ホルモン補充療法の有用性と課題について演者の臨床経験も交えて概説する。

略歴 坂本 竜一

- 2001年3月 九州大学医学部卒業
- 2001年4月 九州大学第三内科入局
- 2001年5月 初期研修（九州大学病院、九州労災病院）
- 2003年4月 高邦会高木病院内科医師（内科研修）
- 2004年4月 九州大学大学院医学研究院 博士課程
- 2009年4月 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 医員
- 2010年4月 国立病院機構 小倉医療センター 内科 医師
- 2013年4月 国立病院機構 九州医療センター 代謝内分泌内科 医師
- 2016年4月 済生会福岡総合病院 糖尿病・内分泌内科 主任部長
- 2017年8月 九州大学病院 臨床教育研修センター 助教
- 2018年4月 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教
- 2020年4月 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 講師
- 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 副科長（兼任）
- 2023年4月 愛媛大学医学部 非常勤講師（兼任）

Cushing 病における薬物療法 ～現況と展望～

福岡 秀規

神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科



コルチコトロフ由来腫瘍が ACTH 過剰分泌能を獲得することによって引き起こされる Cushing 病は、主に ACTH による副腎皮質ホルモンの合成、分泌亢進作用を介して全身性症候を呈する疾患である。疾患の拾い上げから診断、さらに治療において未だ臨床的課題が多く、現在も標準化死亡比は 3.0 である。また、寛解後でも QoL 低下が継続することも知られ、未だアンメットメディカルニーズの多い難病と位置付けられている。Cushing 病の治療第一選択は外科的腫瘍摘除であるが、局在困難例や再発例も少なくない。このことから、腫瘍に発現するソマトスタチン受容体 5 型を主に標的とするパシレオチド、副腎皮質ステロイド合成酵素を標的とするオシロドロスタットが新たな薬物療法として上市され、使用されている。しかし、希少疾患であることもあり、その使用方法については症例の集積とエビデンスを基にした治療指針作成などを介した啓発が必要である。また、さらなる薬物療法開発が求められ、現在も研究がすすめられている。一方、本症の病態解明として、脱ユビキチン化酵素である USP8 遺伝子や USP48 遺伝子の機能獲得型バリエーションが本腫瘍の半数以上に認められることが明らかとなり、その機序解明から創薬を目指した研究も盛んにおこなわれている。また、aggressive な腫瘍に対してはアルキル化剤や免疫療法などの報告も増えてきている。本講演では Cushing 病の腫瘍における病態と治療の現況をまとめ、今後の展望について述べる。

略歴 福岡 秀規

2000年6月 神戸大学医学部附属病院 内科研修医
2001年6月 鐘紡記念病院 内科研修医
2002年6月 西神戸医療センター 糖尿病内分泌内科専攻医
2008年4月 Cedars-Sinai Medical Center、Endocrinology、Post-Doctoral Fellow (Melmed教授)
2011年9月 神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 特定助教
2013年4月 神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 助教
2020年7月 神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 講師

美しい自然と歴史が調和する我が故郷、倉敷市

須山 敦仁

岡山大学病院総合内科・総合診療科



私は倉敷で生まれ育ち、美観地区からほど近い倉敷青陵高校の出身です。放課後はこの美観地区を通過して駅前の塾に通っており、私にとって非常に馴染み深い場所です。

倉敷市は岡山県南部に位置し、美しい自然と歴史的な建造物が調和する、魅力溢れる町です。町並みの保存活動が盛んに行われており、倉敷川沿いには江戸時代の風情を感じさせる白壁の町並みが広がっています。この地区は「美観地区」として広く知られており、国内外からの観光客に人気のスポットとなっています。

400年前まで、倉敷市の平野一帯は一面の海でしたが、江戸時代の干拓で海が陸地となりました。江戸時代には商人の町として、明治時代には繊維産業の町、近年は工業都市・文化観光都市として発展してきました。

そんな倉敷には、歴史的な建造物や文化施設が多く存在します。特に有名なのが大原美術館です。ここには、エル・グレコやモネ、ルノワールなど近代西洋美術の巨匠たちの作品が展示されています。日本初の西洋美術・近代美術を展示する美術館であり、多くの芸術愛好家が訪れています。

また、倉敷の児島地区が国産ジーンズ発祥の地であることにちなみ、美観地区内にあるデニムストリートでは、児島産のデニム製品や、デニム製の小物雑貨や装飾品などが取り揃えられています。

学会会場であるアイビースクエアは、かつて倉敷紡績の旧工場であり、近代化産業遺産にも指定されています。学会会場をはじめ、倉敷美観地区では美しい風景や豊かな文化、地元のグルメを楽しんでいただけますと幸いです。

略歴 須山 敦仁

- 1992年 岡山県倉敷市に生まれる
- 2011年 岡山県立倉敷青陵高等学校 卒業
- 2020年 岡山大学医学部医学科 卒業
岡山大学病院総合内科・総合診療科 医員
- 2024年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・博士課程 修了

S1-1-1 ナイーブ型ヒト多能性幹細胞と着床期ヒト発生モデルの構築

高島 康弘

京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門



私たちは、幹細胞を用いて研究を行っています。特にナイーブ型 iPS 細胞という受精卵により近い多能性幹細胞を利用した研究を行っています。ナイーブ型 iPS 細胞は、現在使用されている iPS 細胞に比べると DNA メチル化レベルが低く、分化能力が高いだけでなく、分化バイアスも低いため、次世代 iPS 細胞として、再生医療に貢献できる細胞になると考えています。

またヒト着床期のヒト初期発生を理解するためにも利用しています。着床前後の発生に関する基礎研究の多くは、マウスモデルに基づいてきました。しかし形態が似ている着床前胚ですら、シングルセル RNA シーケンス (scRNA-seq) の結果、ヒトとげっ歯類の間には遺伝子発現の類似性もあるが、違いも多いことが明らかになりました。着床後に至ると、形態的な違いも明らかになります。したがって、ヒトの発生を理解するためには、ヒトのモデルが理想的です。

しかしながら倫理的な制約により、ヒト胚検体を用いた研究は制限されており、代替として私たちはナイーブ型ヒト多能性幹細胞を用いて研究を展開しています。現在までにヒトの着床期胚に対応するハイポプラストや栄養外胚葉を誘導することに成功しました。また着床後のヒト発生を模倣するモデル、バイラミノイドモデルを作製することに成功しました。

本発表では、ナイーブ型多能性幹細胞の最新知見とナイーブ型ヒト多能性幹細胞を用いて、試験管内で胚体外系譜への誘導方法と、着床期モデルの構築について発表いたします。

略歴 高島 康弘

- 1998年 神戸大学医学部医学科卒業
- 1998年 神戸大学医学部附属病院 (第二内科)
- 1999年 西脇市立西脇病院 (内科)
- 2001年 神戸大学大学院医学系研究科博士課程 (春日 雅人 先生)
- 2002年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター (西川 伸一 先生)
- 2005年 日本学術振興会特別研究員 (DC2)
- 2007年 神戸大学大学院医学系研究科博士課程 修了 医学博士 (春日 雅人 先生)
マウスES細胞から間葉系幹細胞や脂肪細胞分化を研究
- 2007年 英国ケンブリッジ大学 Wellcome Trust-MRC幹細胞研究所 研究員 (→2015年)
- 2009年 EMBO Long-Term Fellow (兼任)
- 2010年 科学技術振興機構 さきがけ研究者 (兼任)
- 2010年 Hughes Hall senior member (兼任)
ヒトES/iPS細胞をより初期化する研究
- 2015年 京都大学iPS細胞研究所 講師
- 2022年 京都大学iPS細胞研究所 准教授
- 2024年 京都大学iPS細胞研究所 教授 (7月→)

S1-1-2 試験管内で再現する下垂体

須賀 英隆

名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学



内分泌組織は一般に組織幹細胞の機能が限定的であるため、ひとたび傷つくと回復が難しい。また、内分泌細胞は上位から・下位からのシグナルを受容し、周囲環境に合わせた機能調節が求められる。これらの特徴は、ホルモン経口投与などの従来治療による根本解決を難しくしている。生涯にわたるホルモン投与を必要とするし、現行治療ではホルモンの需要変動に供給が対応できずズレが生じてしまうからである。新しい対策として、もし応答性をもったホルモン産生細胞が再生できれば、より高度な恒常性が達成できる可能性がうまれ、新たな治療法になり得ると考えられる。すなわち内分泌系は再生医療との親和性が高いと言えよう。

なかでも下垂体は再生医療に適した内分泌組織である。対比として例えば糖尿病では、Sensor Augmented Pump（インスリン注入器のひとつ）がβ細胞機能枯渇に対する代替法として登場した。重要な要素は、血糖値を持続的に測定してインスリン注入量にフィードバックしている点である。一方で、下垂体 ACTH は主に視床下部 CRH 制御下にある。これはインスリンと血糖値の関係に似ている。しかし、現状では視床下部から分泌される CRH をリアルタイムに測定できない。この違いが、下垂体については細胞移植や組織移植が有利と考えられる主たるものである。

それではヒト下垂体をどのように作り出せばよいか。多能性幹細胞（ES 細胞や iPS 細胞）を材料とした立体培養で下垂体を創り出す技術が解決法のひとつとなる。10 年前は夢物語であったが、多くの方々の協力と機会とに恵まれて少しずつ洗練が進み、再生医療や遺伝子疾患再現が現実的になりつつある。マウス ES 細胞での第一歩からヒト ES 細胞・iPS 細胞への展開、そして臨床使用を目指した最新の技術開発について概説する。

略歴 須賀 英隆

1999年3月	名古屋大学医学部卒業
1999年4月～2003年3月	名古屋第二赤十字病院 研修医、内分泌内科医師
2003年4月～2003年9月	静岡済生会総合病院 内科・内分泌内科医師
2003年4月～2008年12月	名古屋大学大学院医学系研究科 博士課程、客員研究者
2009年1月～2012年6月	理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター（CDB）リサーチアソシエイト、 研究員
2012年7月～2015年10月	名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科 病院助教
2015年11月～2017年3月	同 助教
2017年4月～2018年3月	同 講師
2018年4月～2019年3月	名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学 講師
2019年4月～現在	同 准教授
2020年5月～現在	名古屋大学 未来社会創造機構 ナノライフシステム研究所 量子科学技術・量子生命科学部門 兼任准教授
2021年2月～現在	名古屋大学 高等研究院 兼任准教授

S1-1-3 ジェネラルに捉える下垂体疾患の病理学的な研究

井下尚子、田邊宜昭、春日英里

森山記念病院 病理診断科



病理診断科で扱うことができる検体は、解剖や手術で得られる下垂体組織である。非腫瘍性の下垂体組織は主に解剖から得るが、手術検体腫瘍周囲に少量見られることがある。解剖検体では組織を固定するまでに、主に死後時間に依存した細胞の変性が目立ち、免疫染色等の追加検討が困難となることがある。手術材料に見られる非腫瘍性組織は、腫瘍などの病変周囲に見られるため、炎症細胞浸潤や圧排による変性、採取に関連する焼却変性などを受けていることが多い。

組織を保存する方法には様々あるが、現在では病理診断用にホルマリン固定パラフィン包埋された材料であっても、日本病理学会が編集した「ゲノム研究用・診療用病理組織検体取扱い規定」にまとめられたように、採取から固定までの時間、方法に配慮すれば、ゲノム医療実現に必要な良好な検体を確保することが可能である。また、希少疾患の病理検体の一部は、例えば術中迅速診断後標本をそのまま凍結保管することもある。

細胞の病理学的な観察方法は、ホルマリン固定標本で基本のHE染色のほか特殊染色、免疫組織化学IHCによるタンパク発現解析をメインにしているが、古くはグルタールなどを用いた固定標本を用いて電子顕微鏡を用いた超微構造の解析が重視されていたこともある。また、手術検体の捺印細胞診標本などを用いた検討も可能である。

当科では、他施設の病理診断科と連携のもと、①解剖例の、視床下部→下垂体系のホルモン産生細胞の同定、下垂体門脈の同定、②手術材料を用いた下垂体神経内分泌腫瘍 PitNET の形態学的+IHCを併用した検討、③捺印細胞診標本を用いた診断、等に興味をもって解析している。

研究に興味のある病理医が最も執着することは、いかに良好な検体を保管していくか、である。古い症例でも、適切な検体を選んで Retrospective に観察し、解析できるのは、病理学的研究の利点である。これらの一部を紹介したい。

略歴 井下尚子

1995年 がん研究会がん研究所病理部 嘱託研究員
1998年 東京都立広尾病院検査科 医員
2002年 がん研究会がん研究所病理部 嘱託研究員
2005年 虎の門病院病理診断科 医員
2012年 がん研究会がん研究所病理部 研究員
2013年 虎の門病院病理診断科 医長
2019年 地方独立行政法人東京都健康長医療センター病理診断科 専門部長
2022年 森山記念病院病理診断科 部長

S1-2-1 先天性下垂体機能低下症の診断・治療と病態解明 —こどもの下垂体の病気?—

田島 敏広

自治医科大学 小児科学講座



以前は成長ホルモン（GH）分泌不全性低身長症の原因として、骨盤位分娩・仮死があったが今ではほぼ皆無である。現在では新生児・小児期の先天性の下垂体機能低下症の原因としては、下垂体—視床下部の発生異常が主なものであり、そのなかには特定の遺伝学的異常を同定できるものもある。

新生児の先天性下垂体機能低下症の症状は分泌不全を起こすホルモンにより、低血糖、呼吸障害、黄疸遷延、哺乳不良、時にショックなどを示す。ゴナドトロピン分泌不全による小陰茎、停留精巣は比較的特異的の症状であるが、低血糖、呼吸障害、黄疸遷延、哺乳不良などの症状は病的新生児ではしばしば認められる非特異的な症状であり、先天性下垂体機能低下症の診断は容易ではない。例えば、GH分泌不全の診断には症候性低血糖に加え、GH分泌刺激試験によるGH分泌不全を証明することが必要とされているが、実臨床で病的新生児・乳児に刺激試験を行うのはしばしば困難な場合がある。またベッドサイドでの遺伝学的検査は迅速に行えるわけではなく、今でも先天性下垂体機能低下症の遺伝学的要因を同定できるのは30%である。

我々のグループは長年先天性下垂体機能低下症の原因を検索し、いくつかの遺伝子異常を同定してきた。その一つに、先天性中枢性甲状腺機能低下症の原因として最も頻度の多いImmunoglobulin superfamily member (IGSF) 1 遺伝子異常症がある。IGSF1の視床下部—下垂体—甲状腺軸での作用については、現在も明らかではない。

新生児・小児期の先天性下垂体機能低下症の診断・治療を症例も含め分かり易く解説し、病態解明のこころみも含めて、こどもの下垂体の病気を理解していただければと思います。

略歴 田島 敏広

- 1986年 北海道大学医学部卒業
- 1987年 帯広協会病院小児科
- 1988年 札幌厚生病院小児科
- 1989年 釧路赤十字病院小児科
- 2001年 北海道大学北海道大学大学院医学研究科・病態制御学専攻・生殖発達医学講座・小児科学分野・助手
- 2006年 北海道大学大学院医学研究科・病態制御学専攻・生殖発達医学講座・小児科学分野・講師
- 2015年12月 自治医科大学とちぎこども医療センター小児科教授

S1-2-2 クッシング病の病態解明と translational research

蔭山 和則

東北医科薬科大学医学部 腎臓内分泌内科



クッシング病は、下垂体 adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 産生腫瘍からの自律的な ACTH 分泌によって慢性的なグルココルチコイド過剰状態を呈する疾患である。クッシング病の重要な病態と推定している下垂体 ACTH 産生腫瘍細胞における「自律性 ACTH 産生を引き起こす腫瘍細胞の特性」に関しては未だ明らかではない。よって、腫瘍細胞における ACTH 産生に関する遺伝子と遺伝子を修飾するエピジェネティックな機序を解明して同病の病態を明らかにすることは、同病の新たな診断法と治療法の開発のために重要である。

ヒト ACTH 産生腫瘍において、ソマトスタチン受容体 5 (SSTR5) の高い発現を認め、ソマトスタチンアナログ pasireotide が臨床使用されている。これまでの検討では、SSTR5 を介した細胞増殖抑制機序が明らかになった。ソマトスタチンアナログの作用には、SSTR5 の発現に加えて、細胞内分子である β -arrestin と G 蛋白共役受容体キナーゼ (GRK) の発現が重要である。ACTH 産生腫瘍において、epidermal growth factor receptor (EGFR) シグナルの活性化が知られてきており、これによって、ACTH の前駆体遺伝子である proopiomelanocortin (POMC) の発現および ACTH 分泌が増加すると考えられてきている。EGFR シグナルの下流の一つには、Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (Jak/STAT) 経路があり、EGFR シグナルに異常のある腫瘍には、Jak 阻害剤の治療効果が期待される。我々の検討では、下垂体 ACTH 産生腫瘍細胞において、Jak2 選択的阻害剤である SD1029 は、ACTH の合成/分泌を抑制させ、アポトーシスの誘導によって、細胞増殖を抑制させた。本研究では SD1029 によって、下垂体腫瘍の細胞増殖促進因子である pituitary tumor-transforming gene 1 (*Pttg1*) mRNA の減少がみられた。PTTG1 は、SD1029 による ACTH 合成や細胞増殖抑制作用機序の一部に関係していると考えられた。

略歴 蔭山 和則

1997年–2000年 Salk研究所 (米国) 研究員
2016年 弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科学講座 准教授
2024年 東北医科薬科大学医学部 腎臓内分泌内科 准教授

2007年 日本神経内分泌学会 川上賞
2009年 日本内分泌学会 研究奨励賞
厚労省間脳下垂体研究班委員 ACTH 分泌異常症チームリーダー
間脳下垂体副腎系研究会世話人 日本間脳下垂体腫瘍学会理事

S2-1 下垂体の発生における一次繊毛の意義

吉田 彩舟

東邦大学 理学部 生物分子科学科



組織発生は、シグナル分子と転写因子の時空間的な発現パターンによって厳密に制御されている。下垂体の場合、間脳-口腔上皮間における、FGF や WNT、BMP、Hedgehog、レチノイン酸シグナルなどを介したインタラクションが転写因子の発現パターンを決定し、最終的に5種類のホルモン産生細胞へ分化を誘導する。

一方で、近年、組織発生を制御する上位概念として、細胞小器官である一次繊毛 (Primary Cilia) の重要性が明らかになってきた。一次繊毛は、細胞に一本だけ存在する「毛」様の細胞小器官である。一次繊毛の膜上にはシグナル分子やホルモンの受容体・GPCR が集積し、細胞のアンテナとして機能している。そして、一次繊毛の機能異常は、骨格形成異常や内臓逆位など、様々な表現型を示す奇形疾患「繊毛病」を呈することが2000年以降明らかになってきた。興味深いことに、骨格系繊毛病患者の臨床所見の中に、下垂体ホルモンの低下が観察されている。しかし、下垂体の発生およびホルモン産生細胞の分化における一次繊毛の意義については報告がない。

この課題に関し、我々は、新規な一次繊毛制御因子であるリン酸化酵素 DYRK2 の欠損マウスをモデルに解析を行ってきた。DYRK2 の欠損マウスは、すべての前葉ホルモンで分化不全を示し、さらに、内分泌に重要な血管形成の異常を呈する。下垂体形成不全の分子メカニズムを解析した結果、DYRK2 欠損マウスでは Hedgehog シグナルの低下に伴い、細胞分化に重要な「転写因子群」および VEGF シグナルの活性化に必須な「細胞外マトリックス」の低下を見出した。本発表では、一次繊毛による下垂体の発生制御に関する最新のデータを背景に、今後の展望およびヒトの下垂体機能低下症の発症メカニズムについても議論したい。

略歴 吉田 彩舟

2012年4月-2015年3月	明治大学大学院 農学研究科 博士後期課程 日本学術振興会 特別研究員DC1
2015年4月-2017年11月	日本学術振興会 特別研究員PD (明治大学)
2017年12月-2020年10月	東京慈恵会医科大学 生化学講座 助教
2020年11月-2024年3月	東京慈恵会医科大学 生化学講座 講師
2024年4月-現在	東邦大学 理学部 生物分子科学科 講師

S2-2 哺乳類の卵胞発育を担うゴナドトロピン分泌調節の新たな制御機構

渡辺 雄貴

日本獣医生命科学大学 動物生理制御学教室



哺乳類の生殖機能は、視床下部-下垂体-性線軸で制御されている。視床下部のキスペプチンニューロンは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンを介し、下垂体からのゴナドトロピン (黄体形成ホルモン (LH)・卵胞刺激ホルモン) 分泌を促進する。これにより、メスでは卵胞発育が促される。ゴナドトロピンの分泌不足や過剰分泌は、畜産経営に重大な被害を及ぼす家畜の卵胞発育異常を引き起こす原因の一つと考えられている。

我々は、ラットを用い、新たな LH 分泌調節の候補因子として、ニューロペプチド B (NPB) に着目した研究をおこなっている。NPBは、NPBWR1 の内因性リガンドとして発見されたペプチドであり、主に代謝調節に関わることが知られている。我々は、ラット視床下部において、Npb や Npbwr1 の発現が性周期に伴って変化することや、雌雄ラット脳室内への NPB 単回投与で、血中 LH 濃度が増加することを明らかにしてきた。また、発情休止期レベルのエストロジェン (E2) を投与した卵巢除去ラットにおいて、投与した NPB の濃度の違いにより LH 分泌パターンが異なることを示した。さらに、卵巢除去単独では、NPB 投与後 LH 分泌亢進がみられなかったことから、NPB による LH 分泌亢進には E2 が必要であることが示唆された。先行研究より、NPBWR1 発現細胞は、室傍核やキスペプチンニューロンが局在する弓状核などで確認されている。以上のことから、NPB はキスペプチンニューロンに対し直接的または間接的に作用することで、LH 分泌を亢進している可能性が示唆された。

NPBWR1 遺伝子は、齧歯類だけでなくウシやヒトをはじめとする他の哺乳類種でも認められることから、こうした NPB による LH 分泌亢進作用は哺乳類種に共通して存在するのかもしれない。本シンポジウムでは、最近取り組んでいる研究についても合わせて紹介していきたい。

略歴 渡辺 雄貴

2021年4月-現在	日本獣医生命科学大学 大学院獣医生命科学研究科 応用生命科学専攻、動物生理制御学教室 助教
2020年4月-現在	日本獣医生命科学大学 応用生命科学部 動物科学科 助教
2017年4月-2020年3月	日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 助教
2016年4月-2017年3月	東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医繁殖育種学教室 特任研究員
2015年-2016年	名古屋大学生命農学研究科 生殖科学分野 日本学術振興会特別研究員 (DC2)

S2-3 メダカ下垂体の光内分泌システム

佐藤 恵太

岡山大学学術研究院 医歯薬学域細胞組織学分野



脊椎動物の視覚において光受容を担う桿体・錐体視物質はレチナール（ビタミン A アルデヒド体）を発色団として機能する G タンパク質共役型受容体（GPCR）の一種である。動物のゲノム上には同じくレチナールを結合して機能する視物質に近縁な GPCR が複数存在し、オプシンと総称される。視物質以外のオプシンは非視覚オプシンとも呼ばれ、視覚の像形成以外の光受容機能に関わると考えられるが、その多くは未だ機能について不明な点が多い。

条鰭魚類メダカのゲノム上には 9 の視物質と 25 の非視覚オプシンがある。これらの機能解明に向けて脳や目を中心に網羅的な分子組織化学的解析を行った結果、メダカの下垂体に少なくとも 4 つの非視覚オプシンがそれぞれ異なるパターンで発現することを発見した。そのひとつ Opn5m (opsin 5 mammalian type) は紫外光を受容して Gq 型の三量体 G タンパク質を活性化し、細胞内 Ca^{++} 濃度の上昇をもたらす光受容体であり、メダカ下垂体では尾側にある下垂体中葉の MSH 産生細胞 (melanotrope) に発現する。ホルモン産生細胞の細胞内 Ca^{++} 濃度上昇は分泌顆粒の開口放出を誘導すること、MSH は黒色素胞など色素細胞を刺激するホルモンであることから、メダカは下垂体の melanotrope で Opn5m により紫外光を感知して MSH を放出し、体色を変化させて有害な紫外光が体に浸透するのを抑えるという仮説が考えられる。本発表では、この仮説の検証のためこれまでの研究で得たデータを紹介し、さらに残り 3 つのオプシンがメダカ下垂体でどの様に働いているかについて議論したい。

略歴 佐藤 恵太

2012年 3月26日

京都大学大学院 理学研究科生物科学専攻生物物理学系博士後期課程
修了、博士（理学）取得

2012年 4月 1日－2016年 4月30日

京都大学大学院 理学研究科 研究員

2016年 5月 1日－2021年 3月31日

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科細胞組織学分野 助教

2021年 4月 1日－現在

岡山大学学術研究院 医歯薬学域細胞組織学分野 助教

S2-4 ゼブラフィッシュを用いた PACAP の卵胞発達制御機構の 解明

中町 智哉

富山大学 学術研究部 理学系



下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は下垂体前葉細胞の cAMP 上昇を指標としてヒツジの視床下部抽出物から発見された神経ペプチドである。PACAP の一次構造は脊椎動物種間で高度に保存されていることから、PACAP は脊椎動物に共通した、生命活動に重要な機能を担うと考えられている。メスの PACAP KO マウスおよび PACAP 受容体 (PAC1-R) KO マウスでは受精率が低下することから、PACAP が卵胞の発達に関連することが示唆されている。PACAP はげっ歯類において下垂体前葉からの LH および FSH の合成・分泌制御に関わる一方で、卵巣においても PACAP の発現が認められている。しかしながら、これらの知見に関しては断片的な情報が多く、PACAP が生体内でどのように卵胞発達を制御しているのかについては不明な点が多い。私達の研究室では PACAP KO ゼブラフィッシュ系統を作出し、その表現型解析を進めている。その中で、メスの PACAP KO ゼブラフィッシュでは野生型と比較して、卵巣重量が 1/2 程度になっている一方で、排卵数が有意に増加することを見出した。現在、この一見矛盾した表現型を理解するため、下垂体におけるゴナドトロピン合成と卵巣における卵胞発達における PACAP の機能解析を進めている。本シンポジウムでは PACAP による卵胞発達の制御機構に関するこれまでの知見を紹介し、卵胞発達における PACAP の機能的意義について議論したい。

略歴 中町 智哉

- 2000年3月 富山大学 理学部 生物学科 卒業
- 2002年3月 富山大学大学院 理工学研究科 修士課程 生物学専攻 修了
- 2004年4月 米国Tulane大学 医学部 神経内分泌学 医学研究技術員 (～2005年12月)
- 2006年3月 昭和大学大学院 医学研究科 博士課程 生理系 第一解剖学 修了
- 2006年4月 昭和大学 医学部 第一解剖学教室 ポストドクター
- 2009年5月 昭和大学 遺伝子組換え実験室 助教
- 2009年6月 昭和大学 医学部 顕微解剖学教室 兼任講師 (～現在:兼任)
- 2013年12月 富山大学 理工学研究部 (理学) テニユアトラック 助教
- 2017年12月 富山大学 理工学研究部 (理学) 講師
- 2019年10月 富山大学 学術研究部理学系 講師 (現在に至る)

1 ラット下垂体中葉側 marginal cell layer に存在する CD9 陽性細胞は間葉系幹細胞の性質を持つ

○新藤 綾乃¹、堀口 幸太郎²

¹杏林大学院 保健学研究科、²杏林大学 保健学部

ラット下垂体前葉には前葉と中葉に跨るラトケの遺残腔があり、この遺残腔に面する前葉と中葉の細胞層を marginal cell layer (MCL) という。MCL には幹細胞マーカである転写因子 SOX2 を発現する細胞が存在する。MCL は成体下垂体前葉の幹細胞ニッチと考えられ、下垂体機能の維持や修復において重要な役割を担っている可能性がある。我々は、MCL の SOX2 陽性細胞が膜タンパク質 CD9 を特異的に発現していることを報告した (CD9/SOX2 陽性細胞)。最近では、前葉実質部の CD9/SOX2 陽性細胞が血管内皮細胞へ分化することを報告し、間葉系幹細胞の性質を持っていることを示唆した。そこで本研究では、CD9/SOX2 陽性細胞が各種間葉系幹細胞マーカに対する抗体に陽性を示すかどうか、発生期から成体までの下垂体切片を用いて組織学的な観察を行った。その結果、生後から CD9 及び SOX2 と各種間葉系マーカとの共局在が MCL で観察された一方で、胎生期では確認されなかった。さらに、成体ラット中葉側 MCL の CD9/SOX2 陽性細胞を抗 CD9 抗体により単離し、間葉系由来細胞である脂肪細胞や骨細胞へ分化するか検討した。その結果、細胞質内に油滴をもち、脂肪細胞マーカである FABP4 陽性細胞が観察された。さらに、骨細胞マーカである Osteopontin 陽性の細胞も確認された。以上の結果から、成体ラット下垂体 MCL の CD9/SOX2 陽性細胞は脂肪細胞と骨細胞へ分化できることが明らかとなり、間葉系幹細胞の性質を持っていることを強く示唆した。さらに、この CD9/SOX2 陽性細胞は生後の下垂体の形成過程で外部から侵入してくるか、胎児期の幹細胞が生後に間葉系マーカを発現し始める可能性が考えられ、今後、この細胞の由来を同定していく必要があると考える。

2 ラット下垂体前葉の濾胞星状細胞で発現するGタンパク質共役型受容体の同定

○鈴木 汰一¹、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部理学科

下垂体前葉に存在する非ホルモン産生細胞である濾胞星状細胞（FSC）は、幹細胞、清掃細胞や、種々の細胞増殖因子やサイトカインを分泌してホルモン産生細胞の機能を調節することが分かっている。これまで我々は FSC が産生する生理活性物質を同定し、その機能を解析してきた。しかし、FSC がどのような刺激を受け、細胞機能が調節されているかは未だ十分には明らかになっていない。そこで、本研究では FSC の機能を調節する分子を明らかにすることを目的として、FSC で特異的に発現する細胞膜受容体の同定を試みた。まず、FSC で緑色蛍光タンパク質（GFP）を発現する S100b-GFP TG ラットの下垂体前葉細胞からセルソーターによる細胞選別と DNA マイクロアレイ解析を組み合わせ、FSC で特異的に発現する遺伝子群を明らかにした。トランスクリプトーム解析から FSC で有意に高発現している受容体を特定し、そのうち最も発現量に差がみられた G タンパク質共役型受容体（GPCR）として Gpr37L1 を初めて同定した。そこで、in situ hybridization 法を用いて Gpr37L1 発現細胞の同定を行った。Gpr37L1 はホルモン産生細胞では発現しておらず、FSC で発現していることが明らかになった。興味深いことに、FSC には Gpr37L1 を発現している細胞と発現していない細胞があることが分かった。現在 Gpr37L1 発現細胞と非発現細胞の違いを明らかにするため、シングルセル RNA-seq 解析を用いて発現遺伝子の違いを分析している。Gpr37L1 はオーファン GPCR であるが、最近、中枢神経系の神経保護作用があるプロサブチドが内在性リガンドであるとの報告がある。本研究からプロサブチドが FSC の機能調節因子として働く可能性が考えられ、今後、下垂体前葉における FSC を介したプロサブチド-Gpr37L1 による新たな細胞機能調節機構を明らかにしたい。

3 ニホンウナギ下垂体ホルモンの多重染色と3次元イメージング

○沖西 凌¹、渡邊 大起²、宮原 杏奈²、恒岡 洋右³、塚田 岳大^{1,2}

¹東邦大学 理学研究科 生物分子科学専攻、²東邦大学 理学部 生物分子科学科、
³東邦大学 医学部

【背景】視床下部や下垂体は、成長、発育、代謝、生殖、ストレス応答、浸透圧調節など複数の生理機能に関わる重要な内分泌器官である。これまで、in situ hybridization 法や遺伝子改変動物を用いた視床下部・下垂体組織中の遺伝子解析が主流であったが、これらの手法は複数の遺伝子発現を同時に可視化することには適していない。本研究は、蛍光短鎖 hairpin DNA を用いた多重 mRNA 検出法 (in situ hybridization chain reaction : isHCR) と消光装置 TiYO を併用し、6 種類の下垂体前葉ホルモンの多重染色ならびに Whole の下垂体組織や厚切りの視床下部切片を用いた遺伝子発現分布の 3 次元イメージングを試みた。実験動物には、古くから浸透圧や成長・生殖研究に用いられているニホンウナギの視床下部と下垂体を用いた。

【結果と考察】下垂体前葉ホルモンは下垂体吻側部に、PRL、ACTH、TSH の産生細胞が、下垂体主部に GH、LHb、FSHb の産生細胞がクラスターを形成していた。また、LHb を発現するゴナドトロフは少なく、ほとんどが FSHb のみを発現するゴナドトロフであった。さらに、下垂体後葉ホルモンのイソトシン、バソトシン（哺乳類のオキシトシンとバソプレシンに相当）は視索前野の分脳室周囲に分布していた。isHCR は用いる probe や短鎖 hairpin DNA の分子サイズが小さく、厚みのある組織内にも容易に浸透し鎖置換反応が行われるため、Whole の下垂体組織や厚切りの視床下部切片内のホルモン産生細胞の立体的な発現分布をイメージング化することができた。isHCR 法は probe 設計に自由度が高く、probe の特異性も高いこと、他の染色法と比べ簡便であることなどから、今後、様々な研究分野での活用が期待される。

4 IV型コラーゲン/ラミニン511接着性の下垂体幹細胞における細胞外マトリックス産生とその連関

○新谷 亜蘭¹、樋口 雅司^{1,2}

¹鳥取大院 共同獣医、²鳥取大 農

下垂体では遺残腔に接する細胞層 Marginal Cell Layer (MCL) が幹細胞ニッチの一つである。そして、MCL の幹細胞は細胞外マトリックス (ECM) を足場に維持されると考えられているが、そのメカニズムは不明である。そこで本研究では、下垂体幹細胞自体が ECM を産生し、その維持に寄与すると仮定して実験を行った。まず、我々が確立した方法でマウス MCL の下垂体幹細胞集団 (MPSC) を分離して DNA マイクロアレイ解析に供し、細胞接着分子を選抜した。次に、それらのリガンドである ECM をコーティングした培養皿上に下垂体前葉初代細胞を播種し、ECM 接着細胞の性質を解析した。加えて、ECM 接着細胞の馴化培地を用いて ECM 産生能を評価した。DNA マイクロアレイでは MPSC で高発現のインテグリン遺伝子を選抜された。4 種類の ECM を用いた細胞培養実験の結果、IV 型コラーゲン (ColIV) 上では MPSC のように島状に細胞が増殖し、ラミニン 511 (Lam511) 上では紡錘形の細胞が増殖した。ECM (-) の培養皿では細胞は増殖しなかった。ColIV および Lam511 接着細胞の定量 PCR の結果、下垂体幹細胞マーカー Prrx1 および Sox2 発現量は両者とも下垂体前葉より高く、MPSC と同程度であった。免疫蛍光分析の結果はこれを支持した。また、Lam511 接着細胞の殆どは ColIV 陽性であったが、pan-Lam 陽性は僅かだった。対照的に、Col IV 接着細胞の殆どは pan-Lam 陽性であり、ColIV 陽性は少なかった。最後に、ECM (-) の培養皿上に Lam511 接着細胞の馴化培地に懸濁した下垂体前葉初代細胞を播種したところ、ColIV 接着細胞のように島状に細胞が増殖した。以上の結果から、ColIV および Lam511 接着性の下垂体幹細胞は ECM を産生して互いの維持に寄与することが示唆される。

5 様々な病態における血中 GH と IGF-I 値の相関性とその影響因子の解析

○大國 皓平、副島 佳晃、須山 敦仁、山本 紘一郎、高瀬 了輔、中野 靖浩、安田 美帆、長谷川 功、花山 宜久、大塚 文男

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

【緒言】GH と IGF-I 値は先端巨大症や GHD など GH 関連疾患の診断・マネジメントにおいて欠かせない。しかし GH と IGF-I 値は栄養状態や代謝因子の影響を受けるためその結果の解釈には注意を要する。今回多様な患者が集まる総合診療科において GH/IGF-I の相関関係とそれに影響する因子について検討した。

【方法】2019 年 1 月から 2021 年 12 月に当科で GH を測定した患者を対象とした。18 歳未満、GH 補充療法中の患者は除外した。複数回 GH を測定している場合は初回の値を用いた。GH、IGF-I 値と年齢、性別、BMI、血液検査データとの間の相関関係を調べた。GH 値と IGF-I 値を従属変数とした重回帰分析を行った。

【結果】GH 値を測定された 686 例のうち、18 歳未満の 26 例、GH 補充療法中の 18 例を除いた 642 例で、33 例が先端巨大症群、21 例が GHD 群、588 例が非 GH 関連疾患 (NGRD) 群であった。GH と IGF-I 値の相関関係は先端巨大症群、GHD 群ではそれぞれ正の相関を示したが、NGRD 群では負の相関であった ($R = -0.23$; $P < 0.001$)。NGRD 群において GH は BMI、Alb、血糖値の間に負の相関を示し、IGF-I は年齢と負の相関、Alb と正の相関を示した。重回帰分析では GH 値は年齢、性別、BMI、TBil、LDL、Cor が有意な説明変数で、特に性別と BMI の影響を受けていた。一方 IGF-I は年齢、BMI、GH、Alb、Cre、CRP、TSH が有意な説明変数で、特に年齢、GH、Alb の影響を受けていた。NGRD 群を BMI と Alb を用いて層別化すると、 $BMI < 22$ かつ $Alb < 4.0g/dL$ のサブグループでより強い GH と IGF-I の負の相関が認められた ($R = -0.45$; $P < 0.001$)。この負の相関は経口ステロイドや下垂体疾患を除いても確認された。

【考察】GH/IGF-I 軸は加齢、肥満、低栄養、systemic illness、糖尿病、慢性腎臓病、肝疾患など様々な因子の影響を受けるとされている。低栄養、systemic illness、肝疾患では GH 抵抗性が生じることが知られている。NGRD 群においても GH 抵抗性によって GH と IGF-I 値の負の相関が生じたと考えられる。

6 高齢化社会における成長ホルモン分泌不全症と自己注射サポート外来の取組み

○大塚 勇輝¹、安田 美帆¹、副島 佳晃¹、川口 満理奈¹、大國 皓平¹、本多 寛之¹、花山 宜久¹、大橋 睦子²、村川 公央³、大塚 文男¹

¹岡山大学病院 総合内科・総合診療科、²岡山大学病院 看護部、³岡山大学病院 薬剤部

【症例】80代男性。

【背景】2型糖尿病、狭心症、心不全、COPD、てんかんなどの既往あり。要介護4、妻と2人暮らし。

【現病歴】新型コロナワクチン接種後の発熱・意識障害を契機に下垂体機能低下症と診断され2年前からヒドロコルチゾン補充が開始された。その際GH、IGF-Iも共に低値であったが年齢やADLなどを理由に精査されなかった。徐々に意欲低下・易疲労感が増悪し、廃用・筋力低下・内臓脂肪蓄積が進行した。

【経過】GH 0.12ng/mL、IGF-I 18.9ng/mLと低値で、MRIでは下垂体の菲薄化を認めた。GHRP-2負荷でGH頂値3ng/mLと低値であり重症成人GH分泌不全（AGHD）と診断、自覚症状や筋肉量の改善に期待して、ソマプシタンを少量より開始した。ADLや認知機能から自己注射は困難であったが、専属の看護師・薬剤師を含む自己注射サポート外来で妻も含めた注射指導を行うことで妻による週1製剤の注射が継続できた。かかりつけ薬局とも連携して良好なアドヒアランスを維持でき、自覚症状の改善も認めている。

【考察】高齢者では生理的にGH分泌が低下し、筋肉量・骨密度の低下、内臓脂肪の増加、心血管イベントの増加、QOL・認知機能の低下に関与しているとされる。AGHDでは更にそのリスクが高くGH補充が有意義と考えられているが、本例の様に特に80歳以上の高齢者ではデータが限られ、IGF-Iの明確な基準値がなく、自己注射が困難な場合も多い。特に近年はCOVID-19罹患を契機に後遺症として2次的にGHを含む下垂体機能が低下しているケースも散見され、当院でのGH/IGF-I測定数もCOVID-19流行前より増加傾向にある。超高齢化社会を背景にこうした高齢AGHD患者は益々増加する可能性があり、weekly製剤の利点と、当科で2023年7月に開設した自己注射サポート外来の紹介も含め、その精査・加療の意義について考察する。

1-1 視床下部 - 下垂体 - 性腺軸におけるニューロテンシンの関与について

○Lkhagvajav Batjargal、金崎 春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Zhuoma Cairang、折出 亜希、岡田 裕枝、京 哲

島根大学 産科婦人科

【目的】 視床下部 - 下垂体 - 性腺軸は視床下部キスペプチンニューロンにより制御されることが明らかになっている。視床下部に存在する神経ペプチドであるニューロテンシン (NT) とキスペプチンニューロンとの関係について検討した。

【方法】 7 週齢の雌ラットを用いコントロール群、卵巣摘出群 (OVX) 及び卵巣摘出後エストラジオール補充群 (OVX + E2) における視床下部後方部のニューロテンシン発現の変化を検討した。また視床下部培養細胞株を用い、E2、キスペプチン (KP10) 刺激によるニューロテンシン発現を検討した。

【結果】 視床下部における NT 遺伝子発現はキスペプチン (Kiss-1) 遺伝子と同様に OVX で増加、E2 補充で減少した。OVX による NT 発現の増加はプロゲステロン、男性ホルモンである dihydrotestosterone の投与でも減少した。視床下部培養細胞である GT1-7 細胞における NT 発現は E2 刺激で増加した。NT 刺激により視床下部 rHypoE8 細胞における Kiss-1 遺伝子発現は有意に増加したが、GT1-7 細胞では有意な変化は認められなかった。視床下部 GT1-7、rHypoE8、mHypoA55 細胞においてキスペプチン (KP10) 刺激は NT 発現優位に増加させた。

【結語】 視床下部 NT 発現は E2 で変動する可能性はあるが、キスペプチンニューロンの影響下にある可能性がある。

1-2 エストラジオール及びキスペプチンによる脳内インヒビンサブユニット発現の変化について

○ZHUOMA CAIRANG、金崎 春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Lkhagvajav Batjargal、折出 亜希、岡田 裕枝、京 哲

島根大学 産科婦人科

【目的】 インヒビン/アクチビンは脳内にも存在する。卵巣摘出による脳内インヒビンサブユニット発現の変化について検討し、視床下部細胞株を用いてインヒビンサブユニット及びキスペプチン(Kiss-1) 遺伝子発現について検討した。

【方法】 7週齢の雌ラットを用いコントロール群、卵巣摘出群(OVX) 及び卵巣摘出後エストラジオール補充群(OVX + E2) における視床下部後方部のインヒビンサブユニット発現の変化を検討した。また視床下部培養細胞株を用い、E2、アクチビン/インヒビン及びキスペプチン(KP10) 刺激による細胞内変化を検討した。

【結果】 OVXにより視床下部におけるインヒビン α サブユニット発現はコントロールに比べ1.73倍に増加、OVX + E2群では増加は抑制された。インヒビン β Aサブユニット発現はOVX群で約30%減少、OVX + E2群で減少は抑制された。視床下部細胞株 rHypoE8 及び GT1-7 におけるインヒビン α サブユニット発現はE2刺激で増加した。GT1-7細胞における Kiss-1 発現はアクチビン刺激で優位に増加、インヒビン B 刺激で減少した。両視床下部細胞において KP10 刺激でインヒビン α サブユニット発現が増加した。KP10による α サブユニット発現の増加は、弓状核 KNDy ニューロン細胞株 mHypoA55 においても認められた。

【結語】 脳内インヒビンサブユニット、特に α サブユニット発現はE2の影響を受けるが、キスペプチンによる制御も受けていると考えられる。

1-3 低栄養時のゴナドトロフにおける性腺刺激ホルモン遺伝子発現抑制メカニズムについて

○森山 隆太郎、布澤 彩楓、萩原 央記

近畿大学 理工学部生命科学科

当研究室では低栄養を感知し、延いては性腺機能を制御するメカニズムがゴナドトロフに存在すると仮説提唱して研究を進めている。これまでに、低栄養時のエネルギー感知に重要な AMP-activated protein kinase (AMPK) や長鎖脂肪酸受容体 GPR120 がウシやマウスのゴナドトロフに局在し、Lhb や Fshb mRNA 発現抑制に関与していることを見出している。しかし、Lhb や Fshb mRNA 発現抑制に関与する細胞内シグナル伝達経路は不明である。本研究では転写因子 FOXO1 に着目し、研究を行った。

実験にはグルコース利用阻害剤 2deoxy-D-glucose (2DG) と GPR120 アゴニスト TUG891 を用いた。2DG 曝露によりゴナドトロフ株化細胞 L β T2 で FOXO1 およびリン酸化 AMPK タンパク質発現量の増加が観察された。さらに、2DG による Lhb mRNA 発現抑制は、FOXO1 阻害剤投与により解除された。一方、TUG891 曝露による Fshb 抑制に FOXO1 の関与は見出せなかった。以上より、グルコース利用性の低下により AMPK/FOXO1 シグナル経路を介して Lhb 遺伝子の発現抑制を誘導するメカニズムが下垂体のゴナドトロフに存在するが、長鎖脂肪酸による Fshb 発現抑制にこの経路は関与しないことが明らかとなった。

1-4 プロゲステロンによるヒト前立腺癌細胞株PC3の抗腫瘍効果の解析

○星野 優希、大島 志乃、山田 壮我、尾上 潮音、三川 ヒメリ、津田 万里、安田 敦、
關 敏郎、伊藤 亮治、椎名 隆、亀谷 美恵

東海大学医学部医学科 分子生命科学

【目的】我々は前立腺がんにおける現行のホルモン療法の代替法として、プロゲステロン (P4) を腫瘍局所で用いる方法の有効性を検討している。本研究ではヒト前立腺癌細胞株 PC3 を移植した NOG-hIL-4 マウス (PBL hIL-4 NOG) にヒト末梢血単核球 (PBMC) を移植して担癌ヒト免疫環境を構築し、プロゲステロン (P4) あるいは P4 をリポソームに封入し PD-L1 抗体を結合した Lipo-P4-aPDL1 を継続投与してヒト免疫細胞の動態と抗腫瘍効果を明らかにすることを目的とした。

【材料と方法】PC3 を 0-200 μ M の P4 存在下で培養あるいは、 1×10^6 cells/head で 7 週齢の NOG-hIL-4 マウスに皮下移植、あるいは PC3 を NOG-hIL-4 マウスに皮下移植後 2 週で同意を得た健常者の PBMC 5×10^6 cells/head を尾静注した。これらマウスの腫瘍径の経時的計測を行うと同時に P4 を腫瘍塊に直接、あるいは Lipo-P4-aPDL1 を腹腔内に週 2 回投与し移植後 6 週で脾臓、骨髄を採取しフローサイトメトリーによりヒトリンパ球のプロファイルを解析した。

【結果】in vitro 実験では P4 及び LipoP4 は PC3 の増殖を抑制した。in vivo 実験では健常者 PBMC 投与で抗腫瘍効果が示された。一方、P4 および Lipo-P4-aPDL1 は PC3 に対しがんの増殖抑制傾向が示されたが PBMC 移植との相加的効果は見られなかった。またこれらの処置によりヒト化マウス B 細胞の減少と細胞障害性 T 細胞の増加傾向を示したが、ドナーによって異なる結果となった。

【結論】P4 は PC3 に対して抗腫瘍効果を持つが、in vivo では PBMC との相加的効果は検出されなかった。PC3 には PDL1 が発現していない為 P4 が腫瘍にデリバリーされなかったと思われる。本担癌ヒト化マウスは抗がん剤候補の抗腫瘍効果と免疫学的動態を明らかにする優れたモデルであることが示された。

2-1 頭蓋咽頭腫の発生起源に関する考察

○藤尾 信吾^{1,2}、牧野 隆太郎^{1,2}、菅田 淳^{1,2}、花田 朋子^{1,2}、花谷 亮典¹

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学、

²鹿児島大学病院 下垂体疾患センター

頭蓋咽頭腫は教科書的に、「ラトケ囊の遺残である頭蓋咽頭管 (craniopharyngeal duct) から発生する」と言われてきたが、craniopharyngeal duct の存在自体が定かではなく、頭蓋咽頭腫の発生起源は未だ解明されていない。

ウィーンの病理学者 Erdheim は 1900 年代初頭に下垂体茎前面と下垂体前葉の上面に扁平上皮巣があることを発見した。Erdheim はラトケ囊の一部を craniopharyngeal duct もしくは hypophysial duct と呼び、頭蓋咽頭腫はこの craniopharyngeal duct を起源とする扁平上皮巣から発生すると考えた。しかし、この扁平上皮巣は小児ではほとんど確認できないこと、craniopharyngeal duct は扁平上皮ではなく、立方上皮で覆われていたことから、Erdheim の仮説には矛盾があった。また、一部の報告では、craniopharyngeal canal が craniopharyngeal duct として解釈されており、現在でも混乱が生じている。恐らく、下垂体前葉が形成される過程で、鞍隔膜の上下に分散したラトケ囊の遺残上皮から発生するものがエナメル上皮腫型頭蓋咽頭腫であると考えられる。また、Erdheim が発見した pars tuberalis の扁平上皮巣は gonadotroph cell、corticotroph cell の異形成との説があり、ここが乳頭型頭蓋咽頭腫の発生起源であるとするれば、乳頭型頭蓋咽頭腫が小児では稀であることに矛盾しない。

頭蓋咽頭腫は古くから、顎口腔領域に発生する歯原性腫瘍との類似性が指摘されていた。エナメル上皮腫型頭蓋咽頭腫の英名「adamantinomatous」の由来となったエナメル上皮腫 (ameloblastoma、かつての adamantinoma) には BRAF、石灰化歯原性嚢胞 (calcifying odontogenic cyst) には CTNNB1 の遺伝子変異が認められることも興味深い。今後、頭蓋咽頭腫の発生の謎を解明するためには、遺伝子学的アプローチが必要と思われる。

2-2 ラット胎生下垂体におけるレチノイド結合タンパク質の組織学的解析

○魏 亜男¹、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)

生体で合成されるレチノイドには、レチノール (ビタミン A) とその代謝産物であるレチナール、レチノイン酸などがある。レチノイン酸は核内受容体のリガンドで、様々な器官の形成や細胞の分化に重要な因子である。さらに、レチノイン酸は下垂体前葉細胞の分化や機能調節の働きが知られている。レチノイン酸は細胞内でレチノールから合成される。すなわち、レチノールはアルコール脱水素酵素またはレチノール脱水素酵素によりレチナールとなり、レチナールはレチノアルデヒド脱水素酵素 (Raldh) によりレチノイン酸となる。これまで我々は、ラットにおいて胎生から成体に至るまで下垂体前葉で Raldh が発現していることを明らかにし、下垂体においてレチノイン酸が合成される可能性を報告してきた。一方、細胞性レチノール結合タンパク質 (Crbp) はレチノールとレチナールと、細胞性レチノイン酸結合タンパク質 (Crabp) はレチノイン酸と結合する。これら結合タンパク質は、脂溶性であるレチノイドの細胞質での保持や代謝、機能に重要な役割を果たしていると考えられている。昨年の本学術集会で我々は成体ラット下垂体前葉において Crbp1、Crbp2、Carbp1、Crabp2 が発現し、そのうち Crbp1 が最も発現が高いことを報告した。さらに Crbp1 は濾胞星状細胞の一部で発現していることを明らかにした。本研究では、in situ hybridization 法を用いて胎生ラット下垂体原基におけるレチノイド結合タンパク質の発現を解析した。成体で高発現していた Crbp1 は、胎生期 11.5 日 (E11.5) のラトケ嚢に発現が認められた。その後、発生を進に従い下垂体前葉原基に発現細胞が認められたが、E16.5 から徐々に減少することが分かった。以上のことから、Crbp1 は発生から成体に至るまで下垂体内でのレチノールやレチナールの保持、代謝に関わることが考えられた。発表では他のレチノイド結合タンパク質の発現についても報告する予定である。

2-3 マウス下垂体におけるプロサポシンの発現性について

○冬木 愛実¹、本間 健志¹、北村 海¹、尾之内 佐和^{1,2}、齋藤 正一郎^{1,2}

¹岐阜大学 大学院共同獣医学研究科、²岐阜大学 応用生物科学部 共同獣医学科

【背景と目的】約 550 アミノ酸残基からなる糖タンパク質プロサポシンは、細胞内でリソソームにおける糖脂質分解に必須の分子として機能している。プロサポシンはまた血漿などの多様な細胞外液中に存在するが、血中における役割や供給組織については不明である。本研究では、内分泌器官から血中へのプロサポシン分泌の可能性を考え、雌雄マウス下垂体におけるプロサポシンの発現性を免疫染色ならびに *in situ hybridization* (ISH) により検討した。

【材料と方法】成体雌雄マウス (Slc : ddY) の下垂体を採材して凍結切片を作製し、定法に従い抗プロサポシン抗体による免疫染色、ならびに抗プロサポシン抗体と各下垂体ホルモンに対する抗体を用いた二重蛍光免疫染色を行った。またプロサポシン mRNA に対するジゴキシゲニン標識 RNA プローブを作製し、ISH を行った。

【結果】雌雄ともに、下垂体前葉において、プロサポシン免疫反応は一部の細胞に顆粒状に観察され、成長ホルモン陽性細胞において明瞭に認められた。中葉では、プロサポシン免疫反応は弱度から微弱度であった。後葉では、プロサポシン免疫反応はバソプレシン陽性のヘリング小体に認められた。ISH によるプロサポシン mRNA の発現性について、前葉では免疫染色像と類似して一部の細胞に認められ、中葉および下垂体腔辺縁では大半の細胞において強度の発現が認められた。

【考察】中葉と下垂体腔辺縁ではプロサポシン免疫反応が弱度である一方で、その mRNA の高発現が明らかとなり、プロサポシンが活発に合成され速やかに分泌されている可能性が考えられた。また、前葉の一部の細胞ならびに視床下部—下垂体後葉のバソプレシン分泌細胞からのプロサポシン分泌の可能性も考えられた。血中プロサポシンが下垂体から供給されている可能性、一部の下垂体ホルモンの分泌と協調して作用する可能性が示唆された。

2-4 ラット下垂体隆起部におけるホルモン産生と組織構造の季節的变化

○竹内 優羽¹、森山 真帆¹、江越 さくら²、竹内 栄³、相澤 清香³

¹岡山大学 大学院 環境生命自然科学研究科、²岡山大学 理学部 生物学科、

³岡山大学 学術研究院 環境生命自然科学学域

下垂体隆起部は、下垂体前葉が吻側へと伸びた薄い細胞層であり、脳底側から正中隆起を覆うように存在する。隆起部にはメラトニンの受容体が高発現するため、メラトニンの伝達する日照時間の情報を、隆起部でホルモンの分泌リズムに変換することで、さまざまな生理機能を日周的・季節的に制御すると考えられてきた。実際に、季節繁殖の制御においては、隆起部から分泌される甲状腺刺激ホルモン（TSH）から始まる脳内制御リレーによって、視床下部でのGnRH分泌が刺激されることが重要であると言われている。

それでは、季節繁殖をおこなわない動物は隆起部でどのような変化が起き、視床下部ではなにが制御されるのだろうか？本研究では、周年繁殖が可能な実験動物ラットを用いて解析をおこなった。

ラットにおいても、隆起部TSHの発現は季節リズムを示した。また、ラットの隆起部ではペプチドホルモン・ニューロメジンU（NMU）が高発現するが、NMUの発現も季節リズムを示すことがわかった。本研究では新たに、隆起部周辺の組織構造にも光周期の変化の影響が及んでいることを発見した。つまり、ラットを長日条件下で飼育すると、隆起部に接する正中隆起の外層に多数の穴構造が形成された。さらに、長日条件下においてもメラトニンの投与により穴構造の形成が抑制されることが明らかとなった。この穴構造は血管ではなくcisternと呼ばれる構造であることも示唆された。

以上の結果より、光周期およびメラトニンの制御を受けて、下垂体隆起部はホルモンの発現レベルを変化させるだけでなく、隆起部およびその周囲の組織構造に変化をもたらすことが明らかとなった。

3-1 下垂体の核内受容体NR4Aサブファミリー発現調節に対するドーパミンの作用とプロラクチン分泌への影響

○寺島 涼太¹、久留主 志朗¹、汾陽 光盛²

¹北里大学獣医学部 獣医学科獣医生理学研究室、

²岡山理科大学獣医学部 獣医学科獣医生理学講座

核内オーファン受容体 NR4A1、NR4A2 および NR4A3 は、複数のストレス因子によって誘導される即時型初期遺伝子として知られ、遺伝子の転写調節を介し多様な細胞プロセスに関与する。下垂体内分泌細胞にも発現は認められているが、その機能は不明である。我々はラット下垂体においてプロラクチン（PRL）の増加する発情前期午後や妊娠初期および偽妊娠中に NR4A サブファミリーの発現の増加することを見出した。そこで本研究では下垂体 PRL 分泌の主要なレギュレーターであるドーパミンによる NR4A サブファミリー発現と PRL 分泌への影響を調べた。まず、ラット下垂体初代培養細胞にドーパミン作動薬を投与すると、メディウム中 PRL 濃度は投与後 3 時間と 24 時間で、Prl 遺伝子発現も投与後 24 時間で有意に低下した。このときの NR4A サブファミリー遺伝子発現は、Nr4a1、Nr4a2、Nr4a3 いずれの遺伝子発現も濃度依存的に顕著に低下した。次に各 NR4A サブファミリーのノックダウンを行うと、NR4A2 をノックダウンした細胞でメディウム中 PRL 濃度が有意に低下し、NR4A1 ノックダウン細胞でも低下する傾向がみられた。一方で、各 NR4A サブファミリーのノックダウンは Prl 遺伝子発現に影響しなかった。夜間に PRL 分泌が増加する偽妊娠ラットにドーパミン作動薬を投与すると各 NR4A サブファミリー遺伝子発現は顕著に抑制された。以上の結果から、ドーパミンが下垂体 PRL 産生細胞の NR4A サブファミリー発現を抑制することが強く示唆された。さらに、NR4A サブファミリーは Prl 遺伝子発現に直接影響しないが、他の作用機序によって PRL 分泌能を調節する可能性が示唆された。

3-2 P4, LipoP4 の B 細胞腫瘍株に対する増殖抑制効果の解析

○三川ヒメリ¹、関 敏郎²、大島 志乃¹、尾上 潮音¹、真鍋 良幸^{3,4}、星野 優希¹、
安田 敦²、椎名 隆^{1,5}、亀谷 美恵^{1,5}

¹東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学、²東海大学医学部 腎内分泌代謝内科、

³大阪大学大学院 理学研究科化学専攻、

⁴大阪大学大学院理学研究科附属フォアフロント研究センター、⁵先進生命科学研究所

【背景・目的】プロゲステロン（P4）は腫瘍細胞に対して増殖抑制効果があり、Liposome にこれを封入した Lipo-P4 は、増殖抑制効果がさらに高くなることが先行研究で明らかになっている。また、in vivo では P4 は T 細胞の増殖は抑制しないが、B 細胞の増殖を抑制する。そのため、B 細胞腫瘍においても P4 および LipoP4 は強い増殖抑制効果を示すのではないかと考えた。そこで本研究では、Lipo-P4 が様々なステージの B 細胞の腫瘍に対し、どのような増殖抑制効果を与えるのか明らかにすることを目的とした。

【方法】細胞株としては、リンフォーマ、ミエローマ、および対照群として T 細胞リンパ腫、卵巢明細胞腺がん、前立腺がん、乳腺がん、絨毛がん細胞株を用いた。これらの細胞株に 2~200 μ M P4 あるいは Lipo-P4 (2~200 μ M P4 を含む)、および P4 を含有しない Liposome (Lipo-Emp : Lipo-P4 に相当する Liposome 量) を添加して 37°C 5% CO₂ で培養を行った。B 細胞腫瘍株については、B 細胞の分化マーカー抗体を用いたフローサイトメトリーを行い、細胞膜上に発現する分化マーカーを解析し、分化段階を推定した。

【結果・考察】B 細胞腫瘍株は B リンパ腫、ミエローマ細胞株等いずれのステージの腫瘍株においても T リンパ腫、卵巢明細胞腺がん、前立腺がん、乳腺がん、絨毛がんの腫瘍株と比較して P4 および Lipo-P4 により細胞の増殖が強く抑制されていた。また Lipo-P4 は P4 の 1/10 量の濃度で P4 と同等の増殖抑制効果を示した。Lipo-Emp 添加による増殖抑制効果は検出されなかった。

以上の結果から、P4 を Liposome に封入すると様々なステージの B 細胞腫瘍に強い増殖抑制効果を示すこと、それは P4 による効果であることが確認できた。今後は、B 細胞腫瘍株における P4 受容体発現と増殖抑制の関連について解析を行うことで Lipo-P4 による増殖抑制効果の分子機構を明らかにする予定である。

3-3 ラット下垂体における成体組織幹細胞からプロラクチン産生細胞への分化トリガーの解明

○堀口 幸太郎¹、新藤 綾乃²、東 森生³、中倉 敬⁴、長谷川 瑠美¹、瀧上 周¹

¹杏林大学 保健学部、²杏林大学大学院 保健学研究科、³自治医科大学 医学部薬理、

⁴帝京大学 医学部解剖

下垂体前葉には、marginal cell layer (MCL) という中葉と前葉に跨るラトケの遺残腔に接する細胞層がある。MCL には転写因子 SOX2 を発現する成体組織幹細胞が存在し、MCL が成体での幹細胞ニッチと考えられている。我々は、MCL の SOX2 陽性細胞が膜タンパク質 CD9 を発現することを見出した (CD9/SOX2 陽性細胞)。そして、中葉側 MCL の CD9/SOX2 陽性細胞が、中葉と前葉との接着部分から前葉内へと移動し、前葉のプロラクチン (PRL) 産生細胞供給に関わる可能性を報告した。しかし、その際の分化機構は不明である。そこで本研究では、発情間期及び PRL 産生細胞増加時である妊娠 10 日目、さらにジエチルstilbestロール (DES) 投与によるプロラクチノーマモデルラットの中葉側 MCL の CD9/SOX2 陽性細胞を単離後、RNA seq を用いて発現遺伝子を網羅的に比較解析した。その結果、妊娠 10 日目及び DES 投与ラットの CD9/SOX2 陽性細胞では、Wnt シグナルに関わる遺伝子の発現減少が顕著であった一方で、Notch シグナルに関わる遺伝子の発現増加を認めた。さらに、それらの発現変化をリアルタイム PCR 及び免疫組織化学染色で確認することができた。以上から、中葉側 MCL に存在する幹細胞ニッチでは、PRL 産生細胞増加時に、Wnt シグナルの低下及び Notch シグナルの増加により、CD9/SOX2 陽性細胞から PRL 産生細胞分化が引き起こることが示唆された。

3-4 マウス下垂体におけるレチノアルデヒド脱水素酵素 (Raldh) 発現細胞の同定

○笠井 正徳¹、魏 亜男¹、程 思²、塚田 岳大³、堀口 幸太郎⁴、藤原 葉子²、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)、

³東邦大学 理学部 生物分子科学科、⁴杏林大学 保健学部 健康福祉学科

レチノイン酸は発生過程や成体組織において細胞増殖、分化、細胞機能を制御する。下垂体前葉でも、レチノイン酸は下垂体形成、成長ホルモン産生細胞の分化、ホルモンや受容体の発現を調節するなど、様々な作用が報告されている。生体内でレチノイン酸はビタミンA (レチノール) から代謝を経て合成される。細胞内でレチノールからレチノール脱水素酵素やアルコール脱水素酵素によりレチナールが合成され、続いてレチノアルデヒド脱水素酵素 (Raldh) によりレチノイン酸が合成される。これまで我々はラットを用いて、胎生期下垂体では *Raldh2* と *Raldh3* を発現し、成体下垂体前葉では *Raldh1* が発現していることを明らかにし、下垂体前葉でレチノイン酸が合成される可能性を報告してきた。硬骨魚類や鳥類の下垂体でも Raldh ファミリーが発現しているとの報告があるが、下垂体前葉における Raldh の局在については十分に検証されていない。そこで、本研究ではマウスの発生過程から成体における下垂体での *Raldh1*、*Raldh2*、*Raldh3* の発現を in situ hybridization 法を用いて解析した。胎生 13.5 日 (E13.5) の腺性下垂体原基で *Raldh2* の著しい発現が認められた。発生が進むにつれ *Raldh2* の発現は前葉原基内に限局していった。成体下垂体では、*Raldh2* 発現細胞は前葉内に散在し、またラトケ遺残腔に面する marginal cell layer にも存在していることが観察された。各前葉細胞のマーカー分子との二重染色の結果、*Raldh2* 発現細胞は前葉ホルモン陰性であり、Aldolase C 陽性の濾胞星状細胞であることが明らかとなった。以上の結果から、ラットとマウスでは発現する Raldh ファミリーが異なるものの、発生から成体に至るまで下垂体前葉に Raldh 発現細胞が存在することが明らかとなった。今後、様々な動物種において下垂体での Raldh 発現細胞を明らかにし、下垂体内でのレチノイン酸合成の普遍性を明らかにしたい。

3-5 ニホンウナギの摂食中枢とグレリン作用部位の同定

○塚田 岳大^{1,2}、加納 千秋¹、長南 優花²、恒岡 洋右³、海谷 啓之⁴

¹東邦大学大学院 理学研究科 生物分子科学専攻、

²東邦大学 理学部 生物分子科学科、³東邦大学 医学部、⁴富山大学 理学部

ニホンウナギは、河川生活期（黄ウナギ）に盛んに摂餌し、産卵回遊期（銀化ウナギ）には摂餌をやめるというユニークな摂餌行動を示す。一方、養殖ウナギは、出荷時の冷水処理（泥吐き）により、数ヶ月以上にわたって食欲が停止することが知られている。このようにウナギは環境変化によるストレスがきっかけで長期的に摂食が抑制されるが、摂食を制御する脳内メカニズムは明らかになっていない。本研究は、ニホンウナギでまだ明らかになっていない摂食中枢を同定するため、主要な摂食関連遺伝子である NPY と POMC の局在を *in situ hybridization chain reaction (isHCR)* 法で調べた。NPY と POMC 遺伝子は正中隆起に強く発現していたため、正中隆起がウナギの摂食中枢であることが示唆された。次に、食欲増進ホルモンである「グレリン」の作用部位を調べるため、ニホンウナギの2種類のグレリン受容体（RDS型とKET型）の発現分布を調べたところ、RDS型グレリン受容体も正中隆起に発現していることがわかった。しかし、RDS型グレリン受容体はNPY、POMCとは共局在せず、正中隆起の別のニューロンに発現していることがわかった。そこで、別の摂食関連遺伝子である *Agrp* ならびに *CART* をクローニングし、RDS型グレリン受容体との共局在を調べたところ、RDS型グレリン受容体は *Agrp* ニューロン特異的に発現していることがわかった。一方、KET型グレリン受容体は正中隆起には発現が見られず、下垂体前葉のGH細胞特異的に発現していた。以上の結果から、ウナギのグレリンは摂食中枢の *Agrp* ニューロンを介して摂食を制御し、GH細胞に作用して成長を制御していることが示唆された。

謝 辞

第38回日本下垂体研究会学術集会の開催にあたり、ご寄付、広告掲載等にご協賛いただきました各社・団体に心より御礼申し上げます。(以下、五十音順)

【共催】

ノボノルディスク ファーマ株式会社

レコルダティ レア デイジーズ ジャパン株式会社

【広告】

アボットジャパン合同会社

アレクシオンファーマ合同会社

協和キリン株式会社

サンド株式会社

JCRファーマ株式会社

株式会社ツムラ

帝人ヘルスケア株式会社

西日本メディカルリンク株式会社

ミヤリサン製薬株式会社

ベックマン・コールター株式会社

ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

【岡山医学振興会を通じてのご寄付】

公益社団法人赤磐医師会病院

医療法人社団一葉会 佐用共立病院

医療法人永元会 はしもとじんクリニック

大野 憲仁 (内分泌の会) 先生

社会福祉法人岡山博愛会病院

医療法人社団 小坂田医院

尾道市立市民病院

鏡野町国民健康保険病院

景山 甚郷先生・信子先生

かとう内科並木通り診療所

かねだ内科クリニック

倉敷成人病センター

医療法人恵喜会 森クリニック

社会医療法人光生病院

医療法人光南台クリニック 眞治 紀之 先生

桜のみち内科クリニック 室 信一郎 先生

医療法人紫苑会 藤井病院

医療法人思誠会 渡辺病院

小豆島中央病院企業団

医療法人社団重仁 まるがめ医療センター

医療法人仁生会 長田医院

社会医療法人仁生会 細木病院

医療法人社団仁明会 おさふねクリニック

社会医療法人水和会 水島中央病院

末丸 修三 先生

周防医院 澤 公成 先生

医療法人社団砂田内科

医療法人誠医会 矢野医院

社会医療法人盛全会 岡山西大寺病院

社会医療法人財団聖フランシスコ会 姫路聖マリア病院

医療法人清梁会 高梁中央病院

医療法人創和会 重井医学研究所附属病院

医療法人つばさ つばさクリニック

医療法人天成会 青江クリニック

医療法人東浩会 石川病院

鳥取市立病院 医局会

橋本 浩三 先生

平沢 龍登 先生

ふよう内科クリニック

医療法人ペガサス うえの内科小児科医院

医療法人ほそや医院 院長 細谷武史 先生

牧野 晋也 先生

総合病院 水島協同病院

医療法人明芳会 佐藤病院

医療法人安田内科医院

山内 治郎 先生

山根 行雄 先生

社会医療法人社団陽正会 寺岡記念病院

医療法人よつば会 ながい内科クリニック

社会医療法人里仁会 興生総合病院

社会医療法人緑社会 金田病院

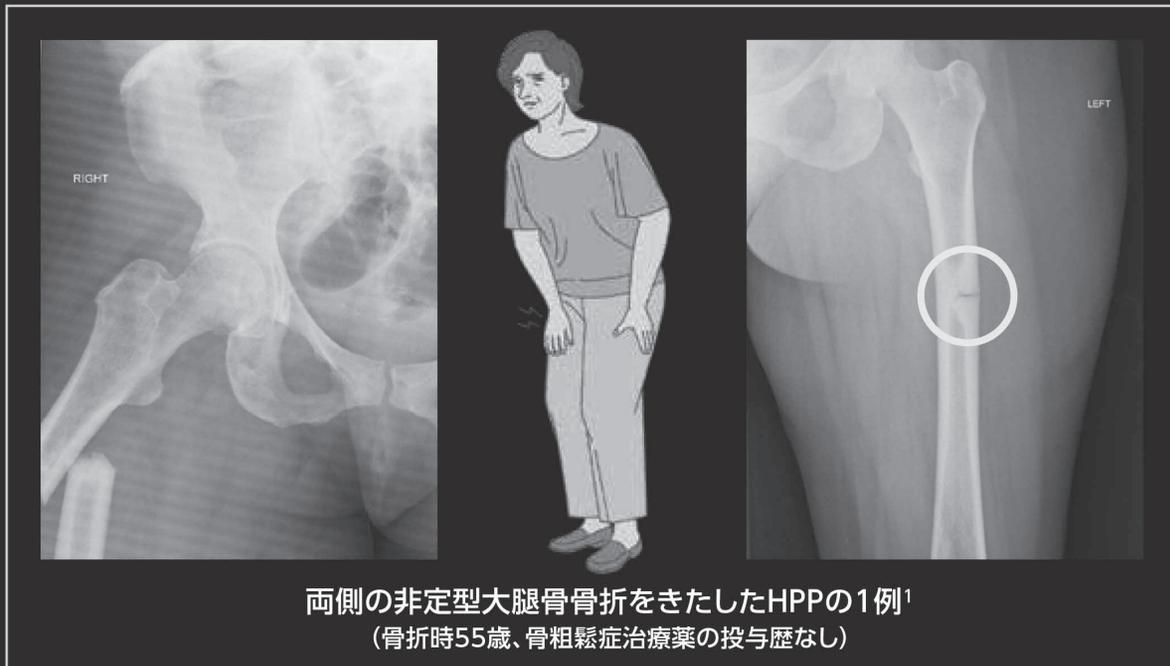
医療法人和香会 倉敷スイートホスピタル

医療法人社団和風会 中島病院

「原因不明の疼痛や関節痛、繰り返す骨折」 低ホスファターゼ症 (HPP) が原因かもしれません

～HPPはALP低値をともなう遺伝性の希少疾患です～

紹介する症例は臨床の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません



両側の非定型大腿骨骨折をきたしたHPPの1例¹
(骨折時55歳、骨粗鬆症治療薬の投与歴なし)

成人のHPP患者さんにみられる症状^{2,3}

骨格系 <ul style="list-style-type: none"> ・非治癒性、再発性の骨折 (中足骨疲労骨折、大腿骨転子下骨折) ・骨軟化症 ・偽骨折 	関節系 <ul style="list-style-type: none"> ・慢性関節痛 ・軟骨石灰化症 ・変形性関節症 ・関節脱臼 ・偽痛風、CPPDの沈着による症状、結晶性関節症 ・腱付着部位症
筋肉系 <ul style="list-style-type: none"> ・筋力低下 ・疲労 ・歩行異常 ・慢性筋肉痛 ・不動 	歯 <ul style="list-style-type: none"> ・乳歯の早期脱落 (小児期) ・セメント質形成不全 ・重度の虫歯、ブリッジ使用を含む歯列の異常、弛緩歯
腎臓 <ul style="list-style-type: none"> ・腎石灰化 ・腎石灰化のリスク 	

CPPD: Calcium pyrophosphate dihydrate (ピロリン酸カルシウム二水和物)

**HPPではALPL遺伝子の変異によりALP低値を示します。
特に正常下限値以下を示す患者さんではHPPの可能性を考慮して下さい。**

LDH	150	115-245	U/L
ALP	15 L	38-113	U/L
r-GTP	15	30以下	U/L

1. John E Lawrence, et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14(3): 347-353.

2. Kishinani PS, et al. Mol Genet Metab. 2017; 122(1-2): 4-17. 利益相反:本論文は、アレクシオンファーマの支援により作成された

3. Conti F, et al. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017; 14(2): 230-234.



疾患情報
サイトへ



資料請求
ページへ

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

サンドは、最も信頼される
パートナーを目指し、日本の医療制度を
持続可能なものとするために、
グローバルの実績と強みをフルに活用し、
高品質な医薬品を迅速に
日本の皆さまにお届けします

ジェネリックのグローバルリーダーとして、
またバイオシミラーのパイオニアとして、
高品質なジェネリックとバイオシミラーの安定供給に努め、
日本の医療従事者、患者さま、そして持続可能な医療制度に
貢献できるよう取り組んでまいります。



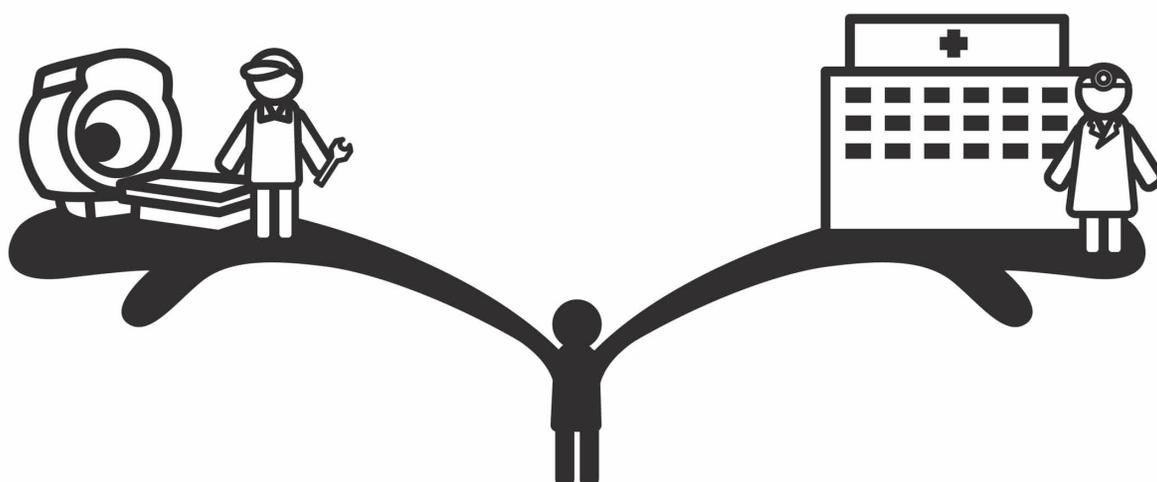
SANDOZ

サンド株式会社
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1丁目23番1号 虎ノ門ヒルズ森タワー Tel: 03-6899-7000 www.sandoz.jp

患者さんの Quality of Life の向上が 私たちの理念です。



つくる人と
つかう人を、
つなぐ人。



地域の「生きる」を支え続ける
「人生100年時代」に躍進する会社

JML 西日本 INK 西日本メディカルリンク株式会社

- 本 社 / 〒700-8503 岡山県岡山市南区西市114番地2 TEL(086)241-0231
- 倉敷営業所 / 〒710-0052 岡山県倉敷市美和1丁目14番39号 TEL(086)426-0222
- 津山営業所 / 〒708-0842 岡山県津山市河辺717-1 TEL(0868)21-7366
- 福山営業所 / 〒721-0973 広島県福山市南蔵王町3丁目13番9号 TEL(084)931-4100
- 広島支店 / 〒733-0035 広島県広島市西区南観音6丁目12番27号 TEL(082)231-2601
- 三次営業所 / 〒728-0012 広島県三次市十日市中2丁目13-24 TEL(0824)64-0170
- 山口営業所 / 〒755-0039 山口県宇部市東梶返1-10-8 TEL(0836)37-1433

(<http://www.jml-west.jp>)



RELENTLESSLY *Reimagine* HEALTHCARE,
One diagnosis at a time

ヘルスケアの飽くなき想像 - その1つ1つの診断に

免疫検査



Dxl800

届出番号：13B3X00190000015
ユニセルDxl800システム

最大処理能力：
400 テスト / 時



ベックマン・コールター
臨床検査分野

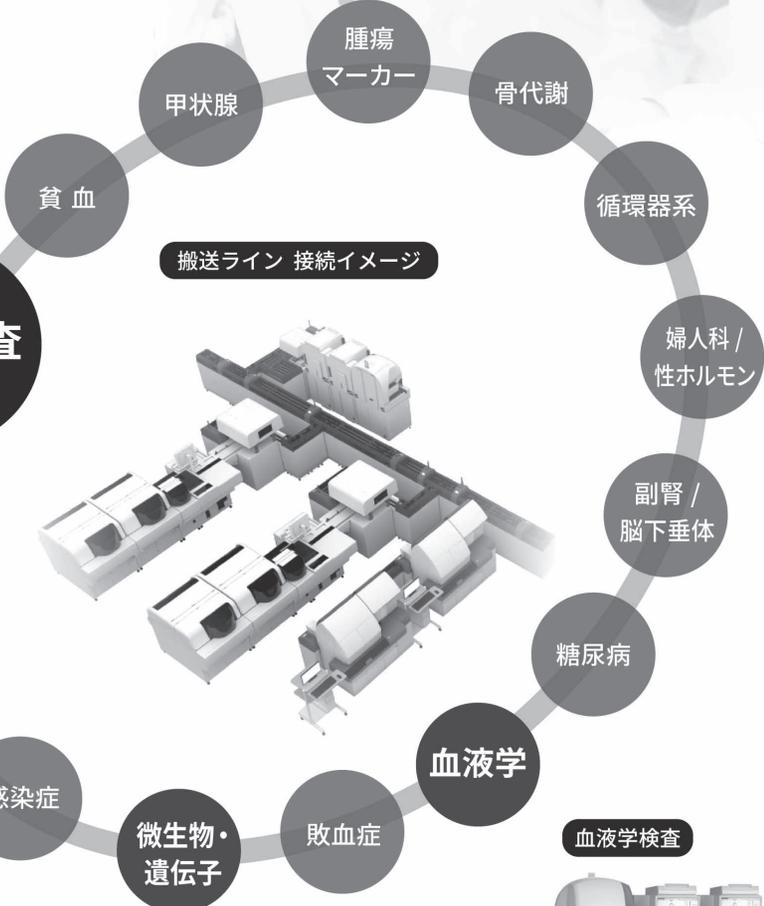
生化学検査



AU5800

届出番号：13B3X00190000035
自動分析装置 BECKMAN COULTER AU5800

処理能力：
2,000 テスト / 時



微生物検査



遺伝子検査



血液学検査



DxH 900-2 S

届出番号：13B3X00190000060
UniCel DxH 900シリーズ コールター
セルラーアナリシスシステム



※ 国内ではMDWに関する臨床的有用性は確立されていません

ベックマン・コールター株式会社

本 社：〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー
お客様専用 ☎ 0120-566-730 URL <https://www.beckmancoulter.co.jp>

©2024 ベックマン・コールター株式会社
Beckman CoulterおよびBeckman Coulter ロゴは、Beckman Coulter, Inc. の登録商標です。

MAPSS-DX-202401-18



DIAGNOSTICS FOR THYROID

IT'S MORE THAN A TEST. 検査の、その先を見つめる。

高い精度の検査結果は、安心で安全な医療につながる

その思いからAbbottの甲状腺機能検査は2ステップ法を採用しています

病気と闘う患者さんが治療に専念できるように
人生に自信と希望を持ちつづけるために
私たちは検査結果で甲状腺疾患と向き合います

それが私たちの使命です



アボットジャパン合同会社 診断薬・機器事業部
〒108-6305 東京都港区三田3-5-27 住友不動産三田ツインビル西館
TEL. 03-4555-1000 URL: <http://www.abbott.co.jp>

©2022 Abbott. All rights reserved. All trademarks referenced are trademarks of either the Abbott group of companies or their respective owners. Any photos displayed are for illustrative purposes only. Any person depicted in such photos may be a model. ADD-140947-JAP-JA 09/22



協和キリン株式会社

たった一度の
いのちと
歩く。

私たちの志
ここにいる責任と幸福。

私たちの志は、いつもおぼろげな光のなかで、
照らされて生まれ、いつか消えるのを待たずに、
しあわせになることを願って生きていくこと。
そして、この世に存在するすべての命に、
そのために、私たちが貢献すること。

自分たちを信じよう。自分たちの力を、自分たち
どこにもない強さがあり、どこにもない
そしてどこにもない無情な人財がある。
困難をおそれない勇気を持つこと。困難を
乗り越え、自然の成長でほめた。困難を
つくるものは、誰かではなく、自分自身。
人がいなくなることを恐れない。私たちが
困難に挑戦する人がいなくなることを恐れない。
人間に与えられた無常性を守りつつ、
世界を愛するのには、ただ、

最高のチームになろう。どんな
力をあわせたら人間というものが
スピードをあげよう。いまこそ
私たちは、その願いがどこまで
いかに、走ってはいけな
そして、どんな時も健康であ
私たちは健康をつくらせている。人のいのち

仕事は、人をしあわせにできる。いつも、私たちはそのことを
私たちは、さまざまな場所で生まれ、さまざまな時間を経て、さながら奇蹟のように、
この仕事、この会社、この仲間に出会った。そのことを心からよろこぼう。
そして、いまここにいる自分に感謝し、その使命に心血をそそぎ、かけがえのない
いのちのために働くことを、誇りとしよう。
人間の健康を、人間のために抱くしあわせ。私たちは、ひとりひとりが協和キリンです。

たった一度の、いのちと歩く。



私たちの志 検索

2019年7月作成



希少疾病に、
JCRのできるごと。



JCRの医薬品を、世界中の患者の皆さんへ。

医薬品を通して人々の健康に貢献するために

JCRは、長年にわたって、希少疾病用医薬品の開発に取り組んでいます。治療薬を待ち望む多くの患者の皆さんと家族の思いに一日も早く応えるため、独自のバイオ技術、細胞治療・再生医療技術を活かした付加価値の高い新薬の開発を進めています。

JCRファーマ株式会社 〒659-0021 兵庫県芦屋市春日町3-19 TEL.0797-32-8591(代) 東京証券取引所プライム市場上場 証券コード 4552 www.jcrpharm.co.jp

株式会社ツムラの医療関係者向けサイト

TSUMURA **MEDICAL SITE**

<https://medical.tsumura.co.jp>

漢方情報を
ネットから!



セミナーや講演会、
動画コンテンツなど
さまざまな漢方情報が
ご覧いただけます。



ご登録は
こちらから

<https://medical.tsumura.co.jp/reg>

Web講演会の参加申し込みや視聴予約、
オンデマンド動画のご視聴には会員登録が必要です。
医療関係者の皆様のご登録をお願いします。



183864_A5

生菌製剤
ミヤBM[®]細粒
MIYA-BM[®] FINE GRANULES

生菌製剤
ミヤBM[®]錠
MIYA-BM[®] TABLETS

酪酸菌(宮入菌)製剤

効能・効果、用法・用量、使用上の注意等については
添付文書をご参照ください。

薬価基準収載

miyarisán 製造販売元
ミヤリサン製薬株式会社

資料請求先：[学術部] 東京都北区上中里 1-10-3
TEL: 03-3917-1191 FAX: 03-3940-1140



cobas[®] pro integrated solutions

働き方を見つめなおす、ロシュの次世代ハイブリッド。

検査室で働く人々への負担が、日々、増していく中で、
ロシュの生化学・免疫統合型分析装置は、次世代ソリューションへと
進化を遂げました。High Speed, High Quality, High Efficiencyといった、
基本性能を備えながら、検査技師のみなざまが、より臨床に近い仕事に
集中できる機能を搭載。いま「Intelligent Automation」をカタチにした、
新たなコバスが動き始めます。

Find out more on
diagnostics.roche.com



販売名: コバス pro 製造販売届出番号: 13B1X00201000081

COBAS is trademark of Roche.
©2019 Roche

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
〒108-0075 東京都港区南青山1-2-70
<http://www.roche-diagnostics.jp>
カスタマーソリューションセンター ☎0120-600-152

cobas[®]

第38回 日本下垂体研究会学術集会

The Japan Society for Pituitary Research

会 長：大塚 文男（岡山大学学術研究院医歯薬学域総合内科学 教授）

事務局：岡山大学学術研究院医歯薬学域総合内科学・医局 事務局長 副島 佳晃
〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2 丁目 5 - 1