



日本下垂体研究会誌

2022年3月23日 発行

本号の内容

1. 論文Ⅱ 「下垂体後葉ホルモンバソプレシンによる V1a および V1b 受容体作用の解析」
興水 崇鏡（自治医科大学）
2. 短報 - 1 「時計遺伝子および BMP 分子が下垂体ゴナドトロフ細胞に与える影響」
副島 佳晃（岡山大学）
3. 短報 - 2 「ソマトラクチン（SL）遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型（外部形態）の観察」
大原 倫仁（富山大学）
4. 短報 - 3 「ヒト TDAG8 を介した cAMP 産生応答に対するキレート試薬の効果」
出合 将士（明治大学）
5. 短報 - 4 「全身倦怠感の精査から診断に至った高齢 ACTH 単独欠損症の 1 例」
山本 紘一郎（岡山大学）
6. 第 35 回学術集会報告 上田 陽一（産業医科大学）
7. 追悼 「筒井和義先生」
高橋 明義（北里大学）

事務局

自治医科大学医学部総合教育
〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
事務局長 菊地 元史
e-mail kikuchim@jichi.ac.jp

日本下垂体研究会

<http://www.jichi.ac.jp/jspr>

論文Ⅱ

下垂体後葉ホルモンバソプレシンによる V1a および V1b 受容体作用の解析

自治医科大学医学部薬理学講座分子薬理学部門

興水 崇鏡

t_koshi@jichi.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 1-6, 2022)

1. はじめに

新型コロナウイルス感染症による緊迫した状況の中、令和 3 年度の第 35 回日本下垂体研究会学術集会において栄えある吉村賞をいただき、関係の先生方には心より感謝を申し上げます。本稿では、受賞講演の内容に加え、最近の当該分野における学術的進歩を合わせて紹介する。

2. バソプレシンとその受容体ファミリー

下垂体後葉ホルモン vasopressin の日本語名称は、これまで長らく「バソプレシン」と「バゾプレシン」が共に用いられてきた。特に混乱はなく経過しているが、最近の学習指導要領や国家試験の教育要項、学会の用語集では「バソプレシン」と「ソ」に濁音が付かない方が主流となっている。これらを受け、本稿でも vasopressin の日本語表記をバソプレシンとする。下垂体後葉ホルモンであるバソプレシンは、9 つのアミノ酸から成るペプチドホルモンでやはり 9 アミノ酸から成る後葉ホルモンのオキシトシンとは、アミノ酸配列でお互いに 2 箇所のみが異なる。ヒト、ウマ、ウシ、ヒツジを含む多くの哺乳動物では、バソプレシンの 8 番目のアミノ酸がアルギニンであり Arginine-vasopressin (AVP) であるが、ブタでは当該アミノ酸がリジンのため Lysine-vasopressin (LVP) と称する。LVP はヒトバソプレシン受容体にもアゴニストとして働く。

最近バソプレシン-オキシトシンファミリー遺伝子について、脊椎動物 35 種を対象に進化的解析を行なった論文が報告された¹⁾。バソプレシンの祖先となる遺伝子は、鳥類、魚類、両生類でのバソトシン (Vsotocin, VT) であり、オキシトシンでは、鳥類、爬虫類、両生類でのメソトシン (Mesotocin)、真骨魚類ではイソトシン (Isotocin) が進化的に祖先となる遺伝子と考えられる。多くの脊椎動物の遺伝子を系統的に解析した結果、これまでと同様にバソプレシンとオキシトシンはゲノムの遺伝子複製によるパラログ (paralogous genes) と考えられた。ロングリード次世代シーケンスを用いたことに

より、遺伝子の複製はゲノム全体に由来するものでなく、局所的な複製によると結論づけている。さらにオキシトシンと VT を比較した際、VTの方がより古い変異を保持していたと報告している。また、VT 受容体、オキシトシン受容体ファミリー遺伝子について系統的に解析したところ、脊椎動物全体では、無脊椎動物と共通する 1 種類の受容体遺伝子から、進化の過程で 6 種類が生じ、種によって幾つかの受容体遺伝子を失ったと考察している²⁾。

ヒトおよびげっ歯類におけるバソプレシンの生理作用は、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) ファミリーに属する 3 種類の受容体サブタイプ、V1a、V1b、及び V2 を活性化することによって発揮される。それぞれ代表的な発現組織には、血管平滑筋、下垂体前葉コルチトロピン分泌細胞、腎遠位尿細管と集合管細胞が知られる。バソプレシンは、視床下部の視索上核や室傍核に含まれる大細胞神経で産生され、血漿浸透圧の上昇と心血管圧受容器からの刺激により、下垂体後葉から分泌され末梢に作用する。血液中のバソプレシンは、腎臓の遠位尿細管と集合管で V2 受容体を介して強力な抗利尿効果を示す。一方、視床下部の同じ部位に存在する小細胞神経で産生されたバソプレシンは、正中隆起で毛細血管系に入り、下垂体前葉のコルチトロピン分泌細胞に作用して ACTH 分泌の契機となる。血管平滑筋の V1a 受容体は、投与された AVP により活性化され、バソプレシンの名前の由来となった強い血圧上昇を惹起する。一方オキシトシン受容体は、ヒトやげっ歯類ではゲノム上に 1 種類のみ存在する。バソプレシンとオキシトシンはリガンドとして構造が非常に似ているため、クローニングしたオキシトシン受容体または V1a バソプレシン受容体 cDNA を個別に発現する細胞を刺激した際、高濃度のリガンドに対し、効力に差はみられるもののバソプレシンとオキシトシンの両方に対して反応が観察される (図 1)。一方で V1b 受容体は、オキシトシンに対する親和性はバソプレシンよりも遥かに低いので、生体内でオキシト

シンによって活性化される機会は少ないと考えられる。

GPCR 受容体シグナルは一般に、共役する三量体 G タンパク質を介するシグナルと、G タンパク質を介さずに β -アレスチンを介するシグナルに大別される。V2 受容体サブタイプの活性化は Gs タンパク質を介して細胞内 cAMP を上昇させるのに対し、V1a 及び V1b 受容体サブタイプを介する主な細胞内シグナル伝達経路は、Gq タンパク質を介しフォスホオリパーゼ C を活性化して、細胞内イノシトール 3 リン酸とジアシルグリセロールを上昇させ、細胞内カルシウム濃度シグナルを惹起する。G タンパク質依存性シグナルが、受容体と限られたタイプの G タンパク質との相互作用により起こるのに対して、 β -アレスチンを介するシグナルは、受容体- β -アレスチン複合体のアレスチン部分に多様なタンパク質が結合し、増殖や発生、分化、アポトーシスなど細胞により多様なシグナルを惹起する²⁾。

3. 安静時血圧を維持する V1a 受容体機能

血管平滑筋の V1a 受容体は、生理的状態の血中バソプレシン濃度よりもさらに高濃度で活性化されることより、生理的状態では血中のバソプレシンは血圧への関与は少ないと考えられる。しかし、V1a 受容体を欠失したマウス (V1aKO) は、安静時にコントロールマウスよりも低血圧を示し、V1a 受容体が血管収縮以外の何らかの機構を介して血圧に関与することが考えられた³⁾。血圧維持に関係するパラメーターを V1aKO で調べたところ、KO では循環血液量の減少と、中枢を介する血圧-心拍数反射の減弱が明らかとなった。通常は循環血液量が減少すると静脈側の容量血管に蓄えられた血液が循環し、心拍数が増加して血圧が維持される。10%以上の血液量喪失の場合には、AVP が下垂体後葉から分泌され、体内の水の保持に働く。ところが、V1aKO の場合には血圧-心拍数反射の中枢である延髄弧束核に発現する V1a 受容体を欠くために、循環血液量が減少して血圧が低下しても、それを十分な心拍数の増加で補えないことが判明した。なぜ V1aKO で循環血液量が低下しているのかについては、我々を含む複数のグループから水と Na⁺保持に働く副腎皮質ホルモン特にアルドステロンとコルチコステロンの働きが減弱していることが報告された⁴⁾。

4. V1b 受容体複合体の機能

GPCR を介するシグナル伝達に多様性を与えているのは、800 種類に上る受容体とそのリガ

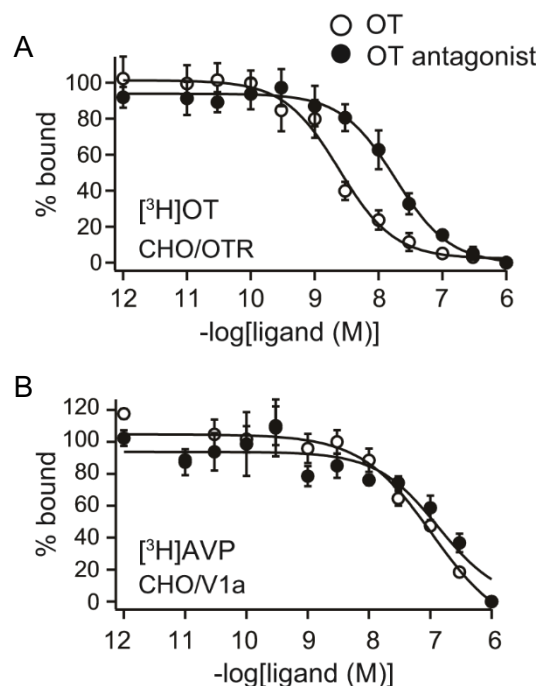


図 1. 受容体を安定的に強制発現する CHO 細胞を用いた受容体結合実験

マウスオキシトシン受容体 (A) またはマウス V1a 受容体を安定発現する CHO 細胞より膜分画を調整し、異なる濃度の末標識オキシトシン (○) または末標識オキシトシン拮抗薬 (●) の存在下において、トリチウム放射性標識オキシトシン (A) またはトリチウム放射性標識バソプレシン (B) が、受容体に結合する様式を解析した ($n = 5$)。グラフの Y 軸は、標識化合物のみが存在する場合の結合量を 100% とし、結合量の相対値を示す。OT はオキシトシン、AVP はバソプレシンを、CHO/OTR はオキシトシン発現細胞、CHO/V1a は V1a 発現細胞を示す。

ンドの多様性であるが、これに加えて受容体同士がダイマー (二量体) あるいはそれ以上の多量体を形成する可能性が示唆されている。同種の受容体が二量体を形成するホモダイマーや、異なる受容体が二量体を形成するヘテロダイマーについて解析が進められている。これまで受容体モノマーの機能を修飾する機構は複数考えられているが、受容体複合体を形成した場合に、モノマーと比較してさらにどのような変化が起きるかについての知見は限られている。例えば、アゴニストの結合により受容体に起きる構造変化については、構造生物学の知見より、受容体膜貫通部分に受容体に特異的に僅かな変異を起こしていることが明らかとなっている。受容体ダイマーになった場合には、アゴニスト結合部位が 2 箇所あり、その場合の相互作用や G タン

パク質、 β -アレスチンとの相互作用にはさらに複雑さが加わると考えられる。

我々はこれまで、生物発光共鳴エネルギー移動 (bioluminescence resonance energy transfer, BRET) を用いて近接するタンパク質分子間の相互作用を解析する研究を推進して来た。この研究手法は、相互作用を観察したい 2 分子にルシフェラーゼと蛍光タンパク質をそれぞれ付加して細胞に発現させ、生きた状態で分子間相互作用を観察する手法である。ルシフェラーゼ基質を加えることで惹起される発光のエネルギーが、もし蛍光タンパク質が近接する場合には、蛍光タンパク質特有の波長をピークとする蛍光を励起する。我々は、この実験手技を下垂体前葉細胞に発現するプリン作動性陽イオンチャネルである、P2X 受容体チャネルにおける構成分子間の相互作用解析で導入し、以降 GPCR 複合体に応用している⁹⁾。

GPCR 受容体ダイマーの組み合わせについては、構成するモノマーに依存して双方の親和性が異なることが知られている。例えば、 $\alpha 1$ -アドレナリン受容体では、 $\alpha 1A$ 、 $\alpha 1B$ 、 $\alpha 1D$ サブタイプの間で、 $\alpha 1A$ と $\alpha 1D$ の組み合わせではダイマーを形成しないが、他の組み合わせでは形成される。ヒトまたはマウスのバソプレシン受容体サブタイプ間では、いずれの組み合わせでもヘテロダイマー受容体が形成される⁶⁾ (自験例も含む)。この、受容体の組み合わせに依存するダイマー形成を決める分子機構は明らかになっていないが、受容体同士が接する部分は、膜貫通部分、細胞内カルボキシル基末端 (C-末端)、細胞外リガンド結合部、と受容体の種類によって 3 通りが考えられる。これまで膜貫通部分を受容体間の接点とする受容体の構造解析では、 μ -オピオイド受容体⁷⁾、 $\beta 1$ -アドレナリン受容体⁸⁾、A1 アデノシン受容体⁹⁾、CXCR4 受容体¹⁰⁾、がホモマーやマルチマーで解析に成功している。 μ -オピオイド受容体ホモダイマーに関与する膜貫通部分は、第 5 と第 6 膜貫通部分で、ダイマーに参加する受容体のお互いがこれらの膜貫通部分を向き合わせるように、都合 4 つの β -ヘリックス膜貫通部分を束ねたような four-helix bundle motif を形成する。さらにダイマー同士がテトラマーを形成するのは

第 1、第 2 膜貫通部分が関与していた⁷⁾。ダイマーに関与する膜貫通部分は、受容体によって特異的な部分を使用していると考えられる。 μ -オピオイド受容体は、アミノ酸配列のよく似ている δ -オピオイド受容体とヘテロダイマーを形成し、個々の受容体サブタイプが示す性質とは異なる新たな性質を獲得する。例えば、 μ -オピオイド受容体はアゴニストである鎮痛麻薬のモルヒネで刺激された際に、受容体内在化を起こしにくいことが特徴であるが、 δ -オピオイド受容体が共存する場合には内在化が観察される。一般に受容体が内在化すると、水溶性リガンドが細胞表面の受容体に結合できなくなるため、薬物不応性の獲得機構であるが、長期的には内在化した受容体の一部は、リン酸化が除かれて感受性が回復した受容体となり細胞表面にリサイ

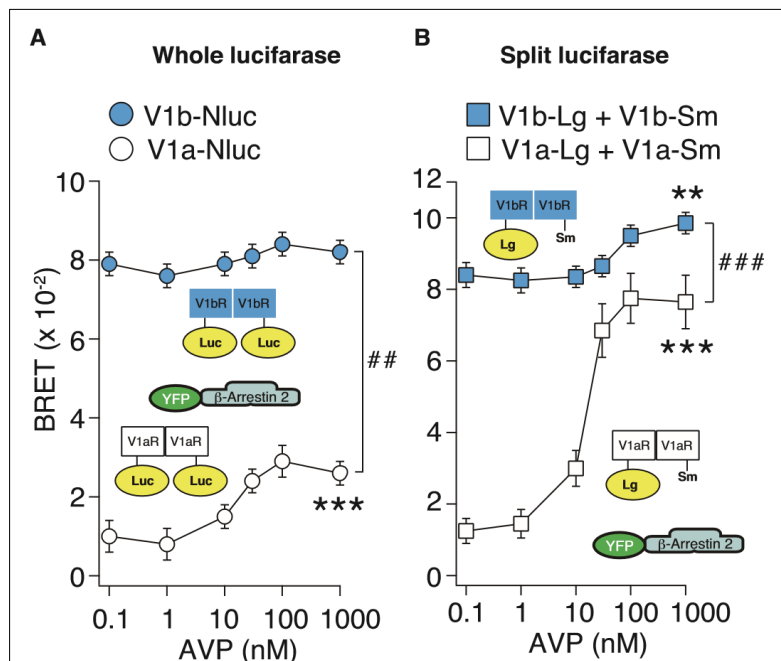


図 2. V1a、V1b 受容体ホモマーと β -アレスチン 2 との 3 分子による相互作用検出

(A) V1a 受容体または受容体の C-末端に、Nanoluciferase 全体を融合させて、 β -アレスチン 2-Venus 蛍光タンパク質とともに HEK 細胞に発現させた。AVP の刺激下で BRET の程度を計測し、受容体と β -アレスチン 2 の相互作用を計測した。(青丸は V1b 受容体、白丸は V1a 受容体を示す。##, $p < 0.01$, ###, $p < 0.001$ は V1a 受容体と V1b 受容体の有意差を示す。***, $p < 0.001$ は AVP 低濃度と高濃度の反応の有意差を示す。また、Nluc は Nanoluciferase を示す)。(B) V1a 受容体または V1b 受容体の C-末端に、LgBit または SmBit を融合させ、 β -アレスチン 2-Venus 蛍光タンパク質とともに HEK 細胞に発現させ 3 分子の相互作用を解析した。(LgBit と SmBit は、split Nanoluciferase の分離した 2 つの部分を示す)。参考文献¹¹⁾より改変。

クルされる。よって内在化は、長期的には受容体が再び薬物感受性を取り戻すためには必要な過程と考えられる。

5. V1b- μ -受容体複合体の機能解析手法の開発

受容体同士、あるいは受容体と G タンパク質など 2 分子間の相互作用解析を BRET で進めることは可能であるが、受容体ダイマーと G タンパク質、あるいは受容体ダイマーと β -アレスチン 2 との相互作用解析には 3 分子の相互作用を評価する必要がある。我々は、3 分子間の相互作用解析に split Nanoluciferase である NanoBit™ の使用を試みた。即ち、NanoBit™ で 2 分子間を観察し、NanoBit™ で形成された Nanoluciferase™ と蛍光タンパク質の間の相互作用を観察する NanoBit-NanoBRET を、V1b バソプレシン受容体、 μ -オピオイド受容体、 β -アレスチン 2 の 3 分子を対象とする受容体複合体解析に初めて取り入れることに成功した¹¹⁾。

それまでの我々の研究より、医療用鎮痛薬モルヒネが μ -オピオイド受容体を介してもたらす強力な鎮痛作用に対し、V1b バソプレシン受容体は、耐性を増強させる方向に働くと考えられた¹²⁾。即ち、V1b バソプレシン受容体ノックアウトマウス (V1bKO) では、内因性のオピオイド作用が亢進し、投与されたモルヒネの感受性が増して痛みを感じにくくなっていた。さらに、繰り返しのモルヒネ投与で起きる薬物耐性も V1bKO マウスでは減弱し、モルヒネの鎮痛効果が長く保たれていた。しかし V1b 受容体が、 μ -受容体を介するモルヒネの鎮痛効果をどの様に変化させているのか、その機序は不明であった。両受容体の発現分布を検索したところ、痛みの下行性抑制経路である延髄腹側に 1 細胞レベルで両受容が共存していた。培養細胞で両受容体を発現させて再構築したところ、V1b 受容体と μ -受容体はヘテロダイマーを形成した。さらに、V1b バソプレシン受容体は未刺激の状態で β -アレスチン 2 と相互作用しており、脱感作や内在化が起こっていると考えられた。この様に生理的状態で、マウス V1b 受容体は β -アレスチン 2 によって働きを抑制されているため、延髄腹側で μ -受容体が共存した場合に、V1b- μ -受容体ヘテロマ

ーが形成されることによって、 μ -受容体の機能が低下するものと予想された。

異なる 2 分子間の解析から上記の仮説が予想されたが、V1b- μ -受容体- β -アレスチン 2 の複合体が未刺激で形成され得るのか、直接的な証明はされていなかった。そこで、split Nanoluciferase の大きい部分 (Large Bit, LgBit) と小さい部分 (Small Bit, SmBit) を V1b 受容体と μ -受容体のそれぞれの C-末端に融合し、 β -アレスチン 2 と Venus 蛍光タンパク質を融合タンパク質として発現させることとした。

まずポジティブコントロールとして、V1a 受容体、V1b 受容体のホモマーを検出し、 β -アレ

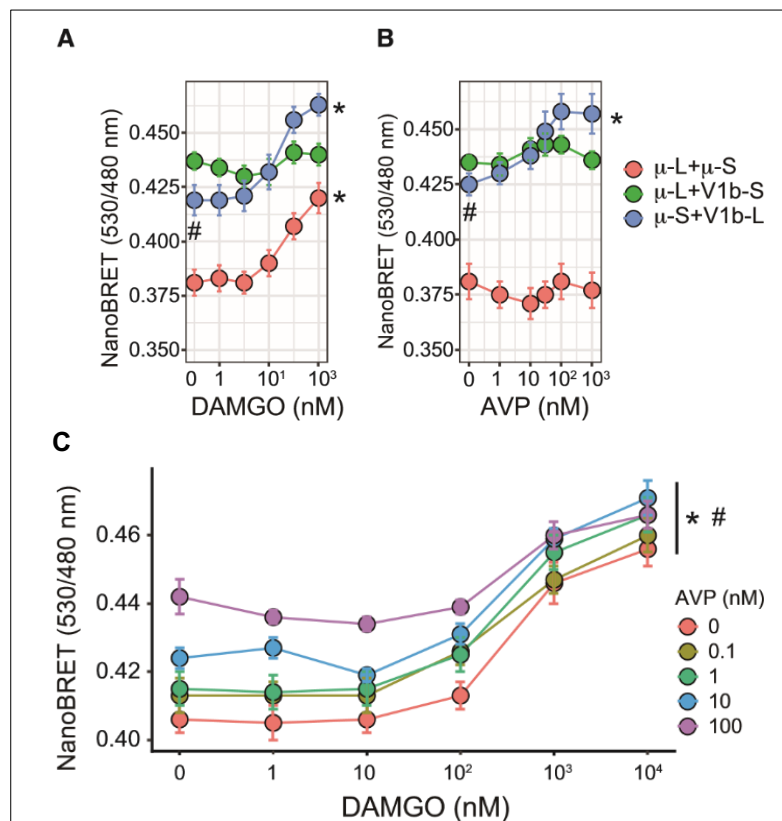


図 3. V1b- μ -ヘテロマー受容体と β -アレスチン 2 との相互作用

NanoBit split Nanoluciferase による受容体ダイマーからの発光が、 β -アレスチン 2-Venus を対象として NanoBRET 反応を惹起するかについて、オピオイドアゴニスの DAMGO (A)、または AVP (B) の存在下で計測した。(受容体-L と受容体-S は、NanoBit を構成する LgBit と SmBit を C-末端に融合した受容体を示す)。(C) V1b- μ -ヘテロマー受容体をそれぞれのアゴニストで同時に刺激した場合の NanoBRET 反応。(#, $p < 0.05$ は、濃度反応曲線が、AVP 濃度に依存していることを示す。A-C 共に、*, $p < 0.05$ は、未刺激からの NanoBRET の上昇を示す)。参考文献¹¹⁾より改変。

スチン 2 との相互作用を観察した (図 2)。パネル A の V1a 受容体の AVP による濃度依存性の反応に見られるように、一般に GPCR-Nanoluciferase (Nluc) と β -アレスチン 2-Venus は、濃度依存性に相互作用が強くなり、Nanoluciferase からの発光により、Venus からの 530 nm をピークとする蛍光を惹起する。ところが、V1b-Nluc と β -アレスチン 2-Venus は、AVP 濃度の低濃度から相互作用を示していた。AVP の刺激が無くても見られるこの傾向は、パネル B に示す受容体ダイマーの場合に NanoBit-NanoBRET により発光する 3 分子複合体の場合も同様であった。即ち、V1b 受容体ホモダイマーは、未刺激でも β -アレスチン 2 と相互作用していると考えられた。

V1b 受容体が未刺激で β -アレスチン 2 と相互作用する場合、V1b 受容体と μ 受容体がヘテロマーを形成すると、受容体機能にどのような影響があるかについてさらに検討した (図 3)。V1b 受容体または μ -受容体の C 末端に、LgBit または SmBit を融合し、V1b- μ ヘテロマーの時のみ発光するシステムを用いた。その結果、V1b- μ ヘテロマー受容体の各アゴニストである AVP または DAMGO で刺激した場合、いずれの場合も NanoBRET 反応の上昇が見られ、V1b- μ 受容体と β -アレスチン 2 の相互作用が亢進することが明らかとなった。よって、未刺激の場合に V1b- μ 受容体が β -アレスチン 2 と相互作用する段階を Step 1 とし、アゴニスト刺激でさらに相互作用が上昇する Step 2 が観察されるという 2 段階を経て、V1b- μ 受容体と β -アレスチン 2 の相互作用が進むことが判明した¹¹⁾。これまでの生化学的な再構成実験や、構造学的解析より、受容体への β -アレスチン 2 の結合は多段階で進み、特に大きく分けて 2 つの段階で進むことが予測されていた¹³⁾。第 1 段階は、 β -アレスチン 2 が GPCR の C-末端を認識して結合する。C-末端がリン酸化されていなくても、親和性は低いが結合は起こり得る。しかし C 末端のリン酸化により結合親和性がさらに上昇する。その後、 β -アレスチン分子の中央辺りに位置するフィンガーグループが、受容体の細胞内側へ入り込む。V1a 受容体などの一般的な GPCR は、この 2 段階はアゴニスト刺激後に連続して起こると考えられる。しかし、V1b 受容体は、一部が未刺激で既に β -アレスチン 2 と結合し、受容体の刺激で、V1b- μ 受容体ヘテロマーの場合には、バソプレシン刺激とモルヒネ刺激のそれぞれの刺激でさらに受容体と β -アレスチン 2 の相互作用は強くなることが判明した。これらの成果は、モルヒネへの鎮痛耐性を抑制する方法として、

V1b 受容体拮抗薬が有用であることを示唆する。モルヒネの μ 受容体への結合は維持し、鎮痛効果は保ったまま、V1b- μ 受容体ヘテロマーの AVP 結合部位を拮抗阻害する薬物は、 β -アレスチン 2 のアクセスを妨げて耐性獲得のシグナルを減弱させると考えられる。今回の NanoBit-NanoBRET システムにより、この目的で薬物のスクリーニングが可能となった。

6. 終わりに

バソプレシンの受容体機能は日々解明が進んでいる。V1a 受容体は、前立腺癌の治療標的であることが報告され¹⁴⁾、V1b 受容体は赤血球造血を促進するため、貧血の治療応用が考えられている¹⁵⁾。また、中枢のバソプレシン受容体機能が進み、臨床応用の段階にある。世界からの新たな発見の報告に刺激を受けつつ、今後もより一層の努力を続けたいと考える。ここまでの研究を支えてくださった多くの方々に感謝すると共に、日本下垂体研究会の先生方には、変わらぬご指導とご鞭撻をお願い申し上げる。

【引用文献】

- 1) Theofanopoulou C, Gedman G, Cahill J A, Boeckx C, Jarvis E D, 2021, Universal nomenclature for oxytocin-vasotocin ligand and receptor families. *Nature*. **592**, 747-55.
- 2) Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A, 2012, Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev*. **92**, 1813-64.
- 3) Koshimizu TA, Nasa Y, Tanoue A, Oikawa R, Kawahara Y, Kiyono Y, Adachi T, Tanaka T, Kuwaki T, Mori T, Takeo S, Okamura H, Tsujimoto G, 2006, V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **103**, 7807-12.
- 4) Izumi Y, Hori K, Nakayama Y, Kimura M, Hasuike Y, Nanami M, Kohda Y, Otaki Y, Kuragano T, Obinata M, Kawahara K, Tanoue A, Tomita K, Nakanishi T, Nonoguchi H, 2011, Aldosterone requires vasopressin V1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. **22**, 673-80.
- 5) Stojilkovic S S, Koshimizu T, 2001, Signaling by extracellular nucleotides in anterior pituitary cells. *Trends Endocrinol Metab*. **12**, 218-25.

- 6) Terrillon S, Durroux T, Mouillac B, Breit A, Ayoub M A, Taulan M, Jockers R, Barberis C, Bouvier M, 2003, Oxytocin and vasopressin V1a and V2 receptors form constitutive homo- and heterodimers during biosynthesis. *Mol Endocrinol.* **17**, 677-91.
- 7) Manglik A, Kruse A C, Kobilka T S, Thian F S, Mathiesen J M, Sunahara R K, Pardo L, Weis W I, Kobilka B K, Granier S, 2012, Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist. *Nature.* **485**, 321-6.
- 8) Huang J, Chen S, Zhang J J, Huang X-Y, 2013, Crystal structure of oligomeric β 1-adrenergic G protein-coupled receptors in ligand-free basal state. *Nat Struct Mol Biol.* **20**, 419-25.
- 9) Glukhova A, Thal D M, Nguyen A T, Vecchio E A, Jörg M, Scammells P J, May L T, Sexton P M, Christopoulos A, 2017, Structure of the Adenosine A1 Receptor Reveals the Basis for Subtype Selectivity. *Cell.* **168**, 867-77.
- 10) Wu B, Chien E Y T, Mol C D, Fenalti G, Liu W, Katritch V, Abagyan R, Brooun A, Wells P, Bi F C, Hamel D J, Kuhn P, Handel T M, Cherezov V, Stevens R C, 2010, Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists. *Science.* **330**, 1066-71.
- 11) Ngamlertwong N, Tsuchiya H, Mochimaru Y, Azuma M, Kuchimaru T, Koshimizu TAA, 2021, Agonist dependency of the second phase access of β -arrestin 2 to the heteromeric μ -V1b receptor. *Sci Rep.* **11**, 15813.
- 12) Koshimizu TA, Honda K, Nagaoka-Uozumi S, Ichimura A, Kimura I, Nakaya M, Sakai N, Shibata K, Ushijima K, Fujimura A, Hirasawa A, Kurose H, Tsujimoto G, Tanoue A, Takano Y, 2018, Complex formation between the vasopressin 1b receptor, β -arrestin-2, and the μ -opioid receptor underlies morphine tolerance. *Nat Neurosci.* **21**, 820-33.
- 13) Gurevich V V, Gurevich E V, 2004, The molecular acrobatics of arrestin activation. *Trends Pharmacol Sci.* **25**, 105-11.
- 14) Zhao N, Peacock S O, Lo C H, Heidman L M, Rice M A, Fahrenholtz C D, Greene A M, Magani F, Copello V A, Martinez M J, Zhang Y, Daaka Y, Lynch C C, Burnstein K L, 2019, Arginine vasopressin receptor 1a is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. *Sci Transl Med.* **11**.
- 15) Mayer B, Németh K, Krepuska M, Myneni V D, Maric D, Tisdale J F, Hsieh M M, Uchida N, Lee H-J, Nemeth M J, Holmbeck K, Noguchi C T, Rogers H, Dey S, Hansen A, Hong J, Chow I, Key S, Szalayova I, Pagani J, Markó K, McClain-Caldwell I, Vitale-Cross L, Young W S, Brownstein M J, Mezey É, 2017, Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Sci Transl Med.* **9**.

※本稿は、第 35 回日本下垂体研究会学術集会で「吉村賞」を受賞した研究内容の紹介です。

短報-1

時計遺伝子および BMP 分子が下垂体ゴナドトロフ細胞に与える影響

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 総合内科学

副島 佳晃、岩田 菜穂子、須山 敦仁、中野 靖浩、山本 紘一郎、大塚 文男

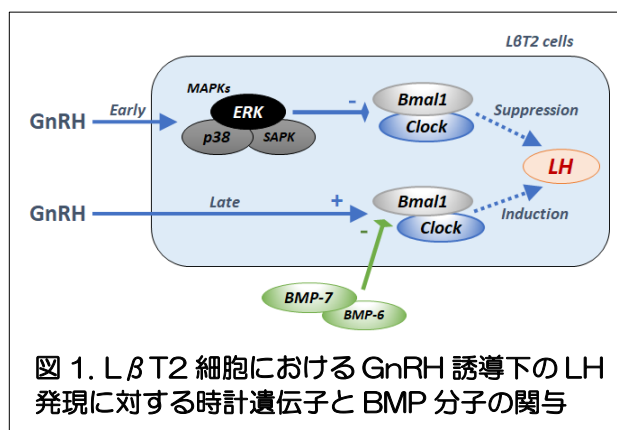
yoshiakisoejima@s.okayama-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 7-8, 2022)

体内時計の中核は視交叉上核 (SCN) に存在するが、内分泌器官を含む末梢臓器にも時計遺伝子が存在し、様々なホルモンや神経伝達物質と協調しながら概日リズムを調節していることが知られている。下垂体前葉細胞は特定の視床下部ホルモンの影響を受け制御されており、下垂体前葉ホルモンの分泌調節機構についても末梢時計が関与している可能性が検討されているが、その生理学的役割は明らかになっていない。

我々はこれまで下垂体 BMP システムがゴナドトロピン分泌調節に与える影響について報告してきた。FSH については、BMP-6 は GnRH 刺激下の FSH 発現を増強させるが、BMP-7 は影響を与えないことを報告した¹⁾。また、マウスゴナドトロフ細胞において、BMP-6 がソマトスタチンアナログへの感受性を調節することで GnRH 刺激下の LH 分泌を制御していることを報告した²⁾。一方で、GnRH や BMP システムによる時計遺伝子との関連に着目した LH 分泌調節機序については明らかになっていない。そこで今回、BMP システムおよび時計遺伝子が GnRH によるゴナドトロピン分泌調節に与える影響について、マウスゴナドトロフ細胞 LβT2 を用いて検討した。

その結果、LβT2 細胞に発現する LH mRNA レベルは GnRH 存在下および非存在下において緩やかな経時的変動を呈し、GnRH 刺激後 12 時間までの早期相では発現が抑制され、刺激後 24 時間の後期相では発現が上昇するという二相性の変動を示すことが明らかになった。また、GnRH の存在下および非存在下において、時計遺伝子 Bmal1・Clock・Per2・Cry1 mRNA レベルも LH mRNA と類似の経時変化を示すことから、LH と時計遺伝子の mRNA 変動における関連について検討したところ、Bmal1 および Clock mRNA と LH mRNA との間に強い正の相関を認めた。我々の先行研究より、ゴナドトロフ細胞の GnRH 受容体シグナルのうち MAPK 経路が LH 発現における機能的役割を果たすことから³⁾、MAPK 阻害薬を用いて各シグナルの関与を検討したところ、GnRH 刺激後 6



時間の早期相では、GnRH による Bmal1・Clock および LH mRNA の発現抑制に ERK 経路が関与していた。また、siRNA を用いて Bmal1 および Clock の発現を抑制すると、GnRH 刺激後 24 時間の後期相においてそれぞれ LH mRNA レベルが抑制された。さらに、BMP-6,-7 の存在下では GnRH 刺激 24 時間後の後期相の Bmal1 および LH mRNA の発現が有意に減弱した。

以上の結果より、ゴナドトロフ細胞では、GnRH 存在下において LH mRNA は Bmal1/Clock 依存性の発現変動を呈するが、GnRH 刺激後早期には ERK による抑制、GnRH 刺激後後期では BMP による制御を受け、時相により異なる GnRH 応答性を有することが明らかになった³⁾ (図 1)。

【謝辞】

本研究の遂行にあたりご指導いただいた先生方、そして貴重な発表の機会を与えていただいた日本下垂体研究会の皆様へ深く感謝申し上げます。

【引用文献】

- 1) Takeda M, Otsuka F, Takahashi H, Inagaki K, Miyoshi T, Tsukamoto N, Makino H, Lawson MA, 2012, Interaction between gonadotropin-releasing hormone and bone morphogenetic protein-6 and -7 signaling in LβT2 gonadotrope cells. Mol Cell Endocrinol. 348, 147-154.

2) Toma K, Otsuka F, Oguni K, Terasaka T, Komatsubara M, Tsukamoto-Yamauchi N, Inagaki K, Makino H, 2016, BMP- 6 modulates somatostatin effects on luteinizing hormone production by gonadotrope cells. *Peptide*. **76**, 96–101.

3) Soejima Y, Iwata N, Nakano Y, Yamamoto K, Suyama A, Nada T, Otsuka F, 2021, Biphasic Roles of Clock Genes and Bone Morphogenetic Proteins in Gonadotropin Expression by Mouse Gonadotrope Cells. *Int J Mol Sci*. **22**, 11186.

※本報は第 35 回日本下垂体研究会学術集会で最優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

短報-2

ソマトラクチン (SL) 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型 (外部形態) の観察

富山大学大学院 理工学教育部生物学専攻

大原 倫仁

m2141306@ems.u-toyama.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 8-9, 2022)

ソマトラクチン (SL) は、1991 年にタイセイヨウタラ (*Gabusi morhua*) の下垂体より単離された硬骨魚類特有の腺性下垂体ホルモンであり、成長ホルモン/プロラクチンファミリーに属する¹⁾。ゼブラフィッシュ (*Danio rerio*) などのコイ目魚種や他目の魚種において、SL は 2 分子種 (SL- α と SL- β) 存在する。しかしながら、SL- β 遺伝子はダツ目やフグ目の魚種で失われている²⁾。SL は成長や脂質代謝、体色等の調節に作用する可能性が指摘されており、これまでにキンギョやメダカを用いた機能解析により、SL が体色調節に関与する可能性が報告されている^{3,4)}。ゼブラフィッシュは両 SL 遺伝子を保持し、ゲノム編集実績が豊富であることから、現在ゼブラフィッシュにおける SL の機能解析を進めている。当研究室の先行研究では、ゼブラフィッシュにおいて SL- α および SL- β は共に体色への暗化に関与することが示唆された。そこで本研究では、さらに SL の体色への作用を探るために CRISPR/Cas9 法を用いて SL 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作出し、外部形態等の表現型に及ぼす影響を調べた。

まず、各 SL 遺伝子の欠損が及ぼす成長への影響を調べるため、2 か月齢および 3 か月齢の WT および各 SL 変異ホモ型の全長、体高および体重を計測した。その結果、WT、SL- α 変異ホモ型および SL- β 変異ホモ型の全長、体高および体重に有意な差はなかった。このことから、SL 遺伝子の欠損は成長に影響を与えないことが示唆された。次に、色素胞数に及ぼす影響を調べるため、WT および各 SL 変異ホモ型における単位面積 (1 mm²) 当たりの黒色素胞およ

び黄色素胞の数を計測した。その結果、WT および各 SL 変異ホモ型の黒色素胞および黄色素胞の数に有意な差はなかった (図 1)。このことから、SL 遺伝子の欠損は色素胞数に影響を与えないことが示唆された。最後に、体色調節に及ぼす影響を調べるため、白背景または黒背景で 3 週間飼育した WT および各 SL 変異ホモ型の体全体の輝度を比較した。その結果、白背景または黒背景で飼育した WT および各 SL 変

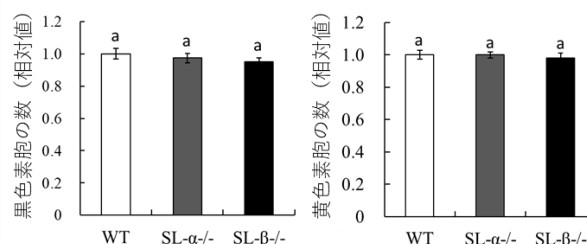


図 1. ゼブラフィッシュの色素胞数に及ぼす各 SL 遺伝子欠損の影響
一元配置分散分析 (n=10-11)

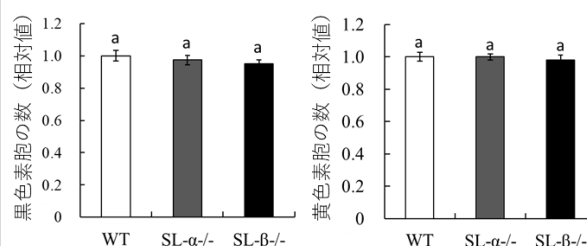


図 2. ゼブラフィッシュの体色調節に及ぼす各 SL 遺伝子欠損の影響
一元配置分散分析 (n= 5-6)

異ホモ型の体全体の輝度に有意な差はなかった(図2)。このことから、SL 遺伝子の欠損は体色調節に影響を与えないことが示唆された。

以上の結果より、各 SL 遺伝子の欠損は成長、色素胞数、体色調節に影響を与えないことが示唆され、これは SL の代償作用があることが推察された。現在、両 SL 遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作出し、表現型解析を進めている。

【謝辞】

日本下垂体研究会第 35 回学術集会(上田 陽一 産業医科大学 教授 主宰)にて上記研究内容を発表し、優秀発表賞をいただきました。ここに学術集会関係者の先生方に深く感謝いたします。

【引用文献】

- 1) Kawauchi H, Rand-Weaver M. 1991, A new pituitary hormone, somatolactin. *Seikagaku*. **63**: 1205-9.

- 2) Fukamachi S, Meyer A. 2007, Evolution of receptors for growth hormone and somatolactin in fish and land vertebrates: Lessons from the lungfish and sturgeon orthologues. *J Mol Evol*. **65**: 359-72.

- 3) Fukamachi S, Sugimoto M, Mitani H, Shima A. Somatolactin selectively regulates proliferation and morphogenesis of neural-crest derived pigment cells in medaka. *Proc Natl Acad U S A*. 2004; **101**: 10661-6

- 4) 松田恒平, 東 森生, 浜口晃吉, 南 和希. キンギョにおけるソマトラクチンの分泌制御と生理機能に関する研究. *日本下垂体研究誌*. 2018; **5**: 1-9

※本報は第 35 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

短報-3

ヒト TDAG8 を介した cAMP 産生応答に対するキレート試薬の効果

明治大学大学院農学研究科生命科学専攻 細胞情報制御学研究室

出合 将士

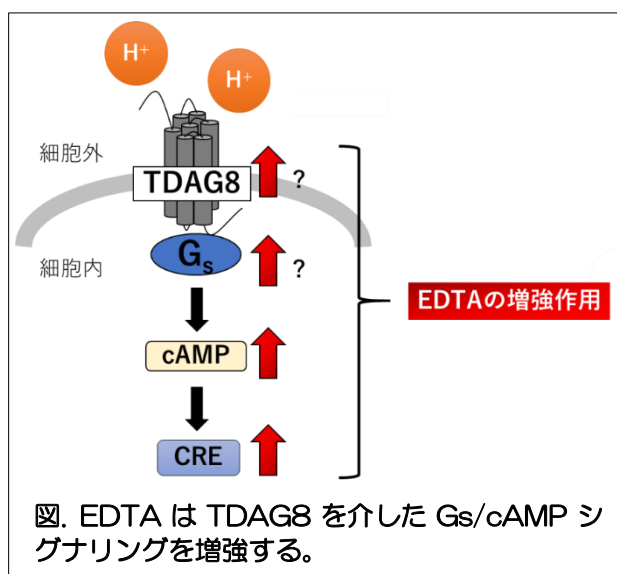
cf200413@meiji.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 9-10, 2022)

リンパ球性下垂体炎は、下垂体にリンパ球などの細胞が浸潤し炎症が起こる疾患であり、炎症によって下垂体組織が破壊されてその機能が低下する。炎症部位では pH が低下し、その低下が免疫細胞の機能に影響を与える。我々は、ヒト好中球に発現する TDAG8 が、pH 低下による炎症応答の抑制に関与することを報告してきた¹⁾。

我々は TDAG8 が OGR1, GPR4 と同様に細胞外 pH の低下を感知して活性化するプロトン感知性 GPCR であることを報告した²⁾。最近の研究で、OGR1 は微量金属イオンによっても活性化を引き起こし³⁾、EDTA 添加によってその活性は抑制されることが明らかになっている⁴⁾。下垂体はマンガンなど、微量金属の含量が高い組織の一つであることから、今回我々は、TDAG8 の微量金属に対する活性化能を検証した。その過程で、EDTA 添加により TDAG8 の活性化が逆に増強されることを見出した。そこで本研究では、今回見出した EDTA による TDAG8/Gs/cAMP シグナリングの活性化増強の作用機序を明らかにすることを目的として研究を行った。

生理的条件 (pH7.4) において TDAG8 を過剰発現させた HEK293 細胞を EDTA で刺激すると、金属イオンの添加に関わらず、細胞内 cAMP 量とレポーター活性の増加が観察された。また、同細胞を細胞外アルカリ条件 (pH8.0)、生理的条件、細胞外酸性条件 (pH6.9) において EDTA で刺激すると、生理的条件および細胞外酸性条



件で細胞内 cAMP 量とレポーター活性の増強が観察された。この結果は、EDTA が作用するためには TDAG8 がすでに活性化している必要があることを示している。また、EDTA 以外のキレート剤として EGTA、クエン酸を用いて同細胞を刺激したところ、レポーター活性の増加は観察されなかった。さらに細胞外への Ca^{2+} 添加は EDTA の増強作用に影響を及ぼさなかった。これらのことから、EDTA による増強作用はそのキレート作用以外の EDTA 特異的な作用によるものである可能性がある。EDTA の作用は TDAG8 を内在的に発現する HL-60 細胞においてもその増強作用が観察された。

本研究で EDTA は生理的および細胞外酸性条件下における TDAG8 を介した Gs/cAMP シグナリングを増強することを明らかにした。TDAG8 の活性化増強作用を指標とした「EDTA 骨格を基とした、より TDAG8 作用に特異的な化合物」の開発により、リンパ球性下垂体炎など、免疫細胞の過剰な活性化による組織破壊が、制御できるようになる可能性がある。

【引用文献】

- 1) Murata N, Mogi C, Tobo M, Nakakura T, Sato K, Tomura H, Okajima F. Inhibition of superoxide anion production by extracellular acidification in neutrophils. *Cell Immunol.* 2009;259(1):21-6
- 2) Wang JQ, Kon J, Mogi C, Tobo M, Damirin A, Sato K, Komachi M, Malchinkhuu E, Murata N, Kimura T, Kuwabara A, Wakamatsu K, Koizumi H, Uede T, Tsujimoto G, Kurose H, Sato T, Harada A, Misawa N, Tomura H, Okajima F. 2004, TDAG8 is a proton-sensing and psychosine-sensitive G-protein-coupled receptor. *J Biol Chem*, **279**: 45626–45633
- 3) Abe-Ohya R, Ishikawa T, Shiozawa H, Suda K, Nara F. 2015, Identification of metals from osteoblastic ST-2 cell supernatants as novel OGR1 agonists, *J Recept Signal Transduct Res*, **35**, 485-92.
- 4) Negishi J, Omori Y, Shindo M, Takanashi H, Musha S, Nagayama S, Hirayama J, Nishina H, Nakakura T, Mogi C, Sato K, Okajima F, Mochimaru Y, Tomura H. 2017, Manganese and cobalt activate zebrafish ovarian cancer G-protein-coupled receptor 1 but not GPR4, *J Recept 79 Signal Transduct Res*, **37**, 401-408.

※本報は第 35 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

短報-4

全身倦怠感の精査から診断に至った高齢 ACTH 単独欠損症の 1 例

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

山本 紘一郎、本多 寛之、田中 秀一、孫 麗那、長谷川 功、大塚 文男

pi291nd8@s.okayama-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 10-12, 2022)

1. 背景

ACTH 単独欠損症 (IAD: isolated ACTH deficiency) は下垂体 ACTH の選択的分泌低下に伴い、続発性副腎不全を来す稀な病態である。全身倦怠感などの非特異的な症状、低 Na 血症や低血糖など多様な検査異常を呈するため、診断に苦慮する¹⁾。今回、我々は全身倦怠感の精査から診断した IAD の 1 例を報告する。

2. 症例

【症例】70 歳代・男性

【主訴】全身倦怠感

【現病歴】1 ヶ月前に下痢・食思不振を発症し、前医を受診、低ナトリウム (Na) 血症・炎症

反応上昇を認め入院した。補液にて加療したが改善せず、2 週間前から発熱も出現した。日常生活動作 (ADL) が自立から一部介助に低下し、精査加療目的に当科入院となった。

【既往歴】緑内障術後、頭部外傷歴なし。

【内服薬】エソメプラゾール 20 mg、酪酸菌配合剤。

【身体所見】170 cm, 59.5 kg, BMI 20.6 kg/m². BT 36.3°C, HR 62 /min, BP 91/57 mmHg, SpO₂ 97% (室内気). 両下腿浮腫あり。

【血液生化学・内分泌検査結果 (表 1)】当科入院時の血液・尿検査で、好酸球増多・炎症反応軽度上昇・低ナトリウム血症を認めた。内分泌基礎値で ACTH・Cortisol 分泌は顕著に

低下していた。自己抗体は抗 GAD 抗体のみ陽性であった。

【血液・尿培養検査】陰性

【画像所見】図 1

【下垂体前葉刺激試験】図 2

3. 経過

全身倦怠感・炎症反応上昇に対する内分泌検査で IAD と診断した。ヒドロコルチゾン 10 mg の補充で低 Na 血症・炎症反応上昇は改善し、徐々に ADL も回復した。本例における ACTH 分泌低下の原因として、頭部外傷歴・放射線治療歴やステロイド投与歴はなく、血清 IgG4 値の上昇も認めなかったため、特発性と考えられた。抗 GAD 抗体が陽性であり、今後の 1 型糖尿病の発症の可能性も考え注意深く耐糖能を経過観察する方針とした。

4. 考察

IAD は比較的稀な疾患であり、中高年男性に好発する。遺伝性(POMC や転写因子の変異)・自己免疫性・脳卒中・頭部外傷・薬剤性(免疫チェックポイント阻害薬)等の機序が考えられているが、多くは原因不明である²⁾。本例では明らかな頭蓋内病変や下垂体炎は認めず、特発性と考えられた。

特発性 IAD の症例では自己免疫性甲状腺機能低下症、1 型糖尿病、バセドウ病などの合併が報告されており、自己免疫性の病態の関与が疑われている^{2,3)}。特発性 IAD の症状はステロイド補充療法で回復しうるが、経過中に自己免疫疾患を合併する可能性があるため、甲状腺機能・耐糖能などのスクリーニング検査の継続を検討するべきである^{2,3)}。

表 1: 血液生化学・内分泌検査結果

全血球計算	単位 (正常値)
White blood cells	3800 / μ L (3300-8600)
Eosinophils	486 / μ L
Hemoglobin	10.3 g/dL (11.6-14.8)
Platelets	501 $\times 10^3$ / μ L (158-348)
生化学検査	
Albumin	2.8 g/dL (4.1-5.1)
Blood urea nitrogen	8.7 mg/dL (8-20)
Creatinine	0.73 mg/dL (0.46-0.79)
Sodium	125 mmol/L (138-145)
Potassium	4.1 mmol/L (3.6-4.8)
Chloride	95 mmol/L (101-108)
AST	68 U/L (13-30)
ALT	31 U/L (7-23)
ALP	163 U/L (38-113)
Total bilirubin	0.62 mg/dL (0.4-1.5)
LDH	206 U/L (124-222)
C-reactive protein	1.84 mg/dL (≤ 0.14)
IgG4	10.4 mg/dL (4.5-117.0)
TgAb	<10.0 IU/mL (<19.3)
TPOAb	1.9 IU/mL (<3.3)
Anti-GAD antibody	15.4 U/mL (<5.0)
内分泌検査	
Fasting plasma glucose	87 mg/dL (73-109)
Hemoglobin A1c	6.4 % (4.9-6.0)
ACTH	<1.5 pg/mL (7.2-63.3)
Cortisol	<0.1 μ g/dL (7.07-19.6)
TSH	2.76 μ U/mL (0.33-4.05)
FT4	0.71 ng/dL (0.97-1.69)
LH	10.1 mIU/mL (0.52-7.8)
FSH	4.7 mIU/mL (1.3-17.0)
PRL	30.5 ng/mL (3.0-17.3)
GH	3.30 ng/mL (<2.47)
IGF-I	74.30 (-1.2 SD) ng/mL
AVP	1.0 pg/mL (<2.8)
PRA	<0.2 ng/mL/h (0.3-2.9)
Aldosterone	<4.0 pg/mL (4.0-82.1)
Urinary free cortisol	<2.0 μ g/day (26-187)



図 1. 画像所見

頭部 CT：明らかな頭蓋内病変なし、下垂体 MRI（図 1 A）：腫大なし・腫瘍性変化なし、副腎 CT（図 1 B）：形態異常なし・萎縮なし。

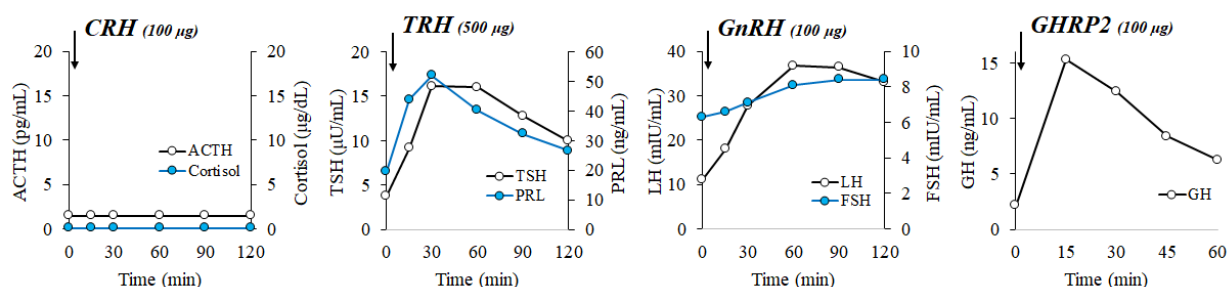


図 2. 下垂体前葉刺激試験

CRH に対する ACTH・Cortisol はいずれも無反応だった。TRH・GnRH・GHRP2 による各種負荷試験での明らかな分泌低下は認めなかった。

本症例では耐糖能は保たれていたが抗 GAD 抗体が陽性であり、今後 1 型糖尿病の合併に留意する必要性が示唆された。

5. 結 語

非特異的な症状・所見を伴い ADL 低下を認めた高齢患者では、IAD を念頭に内分泌検査を行うことが重要である。IAD は自己免疫疾患を合併しうるため、耐糖能異常などの他の内分泌機能異常も念頭にフォローアップする必要がある。

謝 辞：本報告の発表の機会をくださった大塚文男先生と下垂体研究会の皆様に深謝いたします。

【引用文献】

1) Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Iida K, Nishizawa H, Kanie K, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y, 2021, Clinical Heterogeneity of Acquired Idiopathic Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency. Front Endocrinol (Lausanne). **12**: 578802.

2) Hannon AM, Hunter S, Smith D, Sherlock M, O'Halloran D, Thompson CJ, Irish Pituitary Database G, 2018, Clinical features and autoimmune associations in patients presenting with Idiopathic Isolated ACTH deficiency. Clin Endocrinol (Oxf). **88**: 491-497.

3) Ohara N, Kojima N, Sato T, Ikarashi T, Sone H, Oki Y, Kamoi K, Hara M, Sasaki H, 2015, Type 1 diabetes mellitus and isolated adrenocorticotropin deficiency manifested by parkinsonism: a case report and literature review. Intern Med. **54**: 2629-2635.

※本報は第 35 回日本下垂体研究会学術集会で優秀発表賞を受賞した研究内容の紹介です。

学術集会報告

第 35 回日本下垂体研究会学術集会を終えて

産業医科大学医学部 第 1 生理学

上田 陽一（会長）

yoichi@med.uoeh-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 13-15, 2022)

第 35 回日本下垂体研究会学術集会の昨年 8 月 19～21 日開催から約半年が過ぎました。昨年 8 月中旬は新型コロナウイルス感染の第 5 波のピークの頃で、その後、感染状況は落ち着きましたが、年が明けて主にオミクロン株による第 6 波が急拡大して全国どこも大変な状況です。皆様におかれましては、入試や卒業式など年度末での慌ただしい中、コロナ感染対策に気を遣われる日々とお察しします。心よりお見舞い申し上げます。

第 35 回学術集会は、金崎晴彦会長の主催による第 34 回学術集会（島根県玉造温泉）からバトンを受け、2020 年 8 月に開催を予定していました。ご存知のように、新型コロナウイルス感染第 6 波のため東京オリンピック・パラリンピック 2020 も翌年に延期となりました。本学術集会も 1 年延期させていただくことになりましたが、この時点では、1 年後にはコロナ感染は収束して通常の開催ができるだろうとのんきに考えていました。ところが、その後も新型コロナウイルスは感染の波を繰り返しながら収まる気配はなく、東京オリンピック・パラリンピック 2020 は無観客・バブル方式となり、本学術集会の開催会場に予定していた福岡県久山温泉の宿泊施設はコロナ禍の影響で閉館となってしまいました。

そこで、開催場所を福岡国際会議場に変更し、開催のギリギリまで現地開催を前提に準備を進

めていましたが、開催日の 2 週間前になって現地開催に加えてオンライン（Zoom 配信）との併用によるハイブリッド開催に切り替える決断をして何とか間に合いました。お願いしていただいたすべての先生方に現地参加もしくはオンライン講演への切り替えにご快諾いただき、また、最優秀発表演題候補、一般演題ともに皆様から多くの応募いただき、大変に有り難く思いました。

本学術集会は、温泉地などに合宿形式で学術交流や親睦を深めることが特徴です。懇親会やご当地エクスカッションもとても楽しいひとときです。ところがコロナ下では三密を避けるため懇親会やエクスカッションなどが開催できず大変に残念でした。

本学術集会のメインテーマに“新しい時代の下垂体研究（= Beautiful Harmony of Pituitary Research）”を掲げました。平成から令和へ元号が代わる節目での学術集会との位置付けです。“令和”は“Beautiful Harmony（美しい調和）”と英語に訳されるそうです。視床下部-下垂体系による生体の恒常性を司る調和のとれた美しい生理機能をイメージします。

会長特別企画では、メインテーマにそって「昭和・平成・令和の時代をめぐる下垂体研究～学問の系譜～」というタイトルで現地ご参加の汾陽光盛先生・高橋明義先生の座長のもと歴代会長の皆様（林しん治先生「日本下垂体研究



写真 1. 吉村賞表彰式



写真 2. 興水先生の受賞講演・松田座長

会の歴史～2021年に振り返る～」、井上金治先生「過去の研究から下垂体前葉の濾胞星状細胞を考える」、河田光博先生（筒井和義先生）

「2005 Brain-Pituitary in Okinawa からみる下垂体・神経内分泌の流れ」、和泉俊一郎先生「日本下垂体研究会のハワイ大会の思い出～ISPGRS2016～」、奥水崇鏡先生「平成の時代に育てられて」、岩崎泰正先生「バソプレシン研究 1981～2021」、金崎春彦先生「第 34 回（2019 年）コロナ禍前の下垂体研究 in 島根」から本研究会のルーツから現在までの発展について多彩なご講演をいただきました。特別講演には、木村正先生（大阪大学）に「子宮収縮における下垂体後葉ホルモンの機能的ヒエラルキー」と題してオキシトシン受容体のクローニングから臨床研究まで研究の楽しさ・おもしろさをご講演いただきました。座長の吉野潔先生（産業医科大学）は木村先生のご教室への入局から准教授までお務めになられた旧知の仲です。教育講演 1 では下垂体後葉ホルモンのオキシトシン研究（東田陽博先生）、バソプレシン研究（有馬寛先生）、教育講演 2 では生殖の神経内分泌学～前多敬一郎先生追悼本の出版を記念して～と題して束村博子先生（名古屋大学）に感動的なご講演をいただきました。スペシャルトークに久山町研究の歴史と取り組みを二宮利治先生（九州大学）に国際的にも有名な久山町疫学研究の現在についてご講演いただきました。最終日のシンポジウム①「海から陸、そして空へ」（兵藤晋先生、鈴木雅一先生、吉村崇先生）、シンポジウム②「下垂体：基礎・臨床アップデート」（須賀英隆先生、高橋裕先生、山田正三先生）では基礎から臨床まで素晴らしいご講演が続きました。

2 年振りとなります第 20 回（2021 年度）吉村賞発表・授賞式および受賞講演が現地会場で行われ、奥水崇鏡先生（自治医科大学 薬理学講座 分子薬理学部門）が受賞されました（写真 1）。受賞講演は、松田恒平選考委員長の座長のもとで「下垂体後葉ホルモンバソプレシンの V1a および V1b 受容体を介する作用機序の研究」と題して、バソプレシン受容体の生理・薬理的機能に関する研究を分子レベルから個体レベルまで展開された研究成果について素晴らしいご講演でした（写真 2）。

“令和”の起源となりました梅花の宴とゆかりの地である太宰府天満宮へのエクスカージョンの企画は実現しませんでした。ランチョンセミナーでは当時の食材を再現した“古代食（梅花の宴）弁当”（写真 3）と“太宰府名物梅ケ枝



写真 3. ランチョンセミナーでの古代食弁当



写真 4. 最優秀発表賞のオンライン表彰式



写真 5. 高橋先生のご挨拶



写真 6. Web 懇親会の締め



写真 7. 亀谷美恵会長による次回開催のご挨拶



写真 8. 第 36 回学術集会のご案内

餅”をいただきながら、万葉集研究者の奥田俊博学長（九州共立大学・九州女子大学・九州女子短期大学）に“万葉集の令和”と題してご講演いただき、万葉の世界の一端に触れることができた穏やかな一時でした。

現地でのご参加が叶わなかった皆様には、ささやかながら太宰府まめやの豆詰め合わせと太宰府学業成就の鉛筆をお送りしました。最優秀発表賞の副賞には太宰府梅酒をお贈りしました（写真 4）。

第 35 回学術集会の最優秀発表賞・優秀発表賞は以下の通りです（敬称略）。

最優秀発表賞：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）

「時計遺伝子および BMP 分子が下垂体ゴナドトロフ細胞に与える影響」

優秀発表賞：大原 倫仁（富山大学大学院 理工学教育部 生物学専攻）「ソマトラクチン（SL）遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作出とその表現型（外部形態）の観察」、出合 将人（明治大学大学院 細胞情報制御学研究室）「ヒト TDAG8 を介した cAMP 産生応答に対するキレート試薬の効果」、山本 紘一郎（岡山大学病院 総合内科・総合診療科）「全身倦怠感の精査から診断に至った高齢 ACTH 単独欠損症の 1 例」

残念ながら、リアルな懇親会はできませんでしたが、会期中日に短い時間でしたが、現地会場と Zoom 参加の皆様とをオンラインで結んでの Web 懇親会を行いました。現地会場には、高橋明義事務局長からの差し入れの日本酒“浜千鳥”（岩手県釜石市）が振る舞われ、もちろん持ち帰った後にしか封を切ることはできませんが、屋代隆先生のスクリーン越しの乾杯の音頭などとても盛り上がりました（写真 5, 6）。

急遽、ハイブリッド開催に切り替えたことで皆様には大変なご心配をおかけしました。実際に実施してみますと Web 開催の良さも実感できましたし、オンデマンド配信（8 月 28 日～9 月 20 日）も行うことができ、多くの皆様に視聴していただくことができました。

最後になりましたが、多くの皆様のご支援により本学術集会を無事に開催することができましたこと、ここに厚く御礼申し上げます。来年第 36 回学術集会（亀谷美恵会長、令和 4 年（2022 年）8 月 8～10 日）“富士山を仰ぎながら。夢を語ろう”（写真 7, 8）のテーマのもと皆様と再会できますことを心より楽しみにしています。

追悼

筒井和義先生

日本下垂体研究会前事務局長

北里大学海洋生命科学部

高橋 明義

akiyoshi@kitasato-u.ac.jp

日本下垂体研究会誌 Journal of Japan Society for Pituitary Research (vol.9, 16-17, 2022)

2021 年（令和 3 年）9 月 16 日、筒井和義先生が永眠されました。享年 69 歳。広島大学名誉教授であり、広島大学大学院統合生命科学研究科の特任教授として現役活動中でした。生体調節、本能と意欲、記憶・学習の新しい脳制御機構の解明をライフワークとして、重要な新規脳ホルモンの同定と生理機能、作用機構、発現制御機構の研究に取り組んでこられた、その集大成というときのご逝去でございました。

全身からほとばしるエネルギーには常に圧倒されておりました。各種学会を会長あるいは大会長として牽引し、国内外の内分泌ジャーナルには編集者として腕を振るわれ、学術上の優れた業績にはおもな学会賞がすべて授与されています。科研費では基盤研究（S）の研究代表者を務めるなど、まさに「その道の第一人者」でございました。発表論文総数は 500 報超。誰にでも真似ができることではありません。

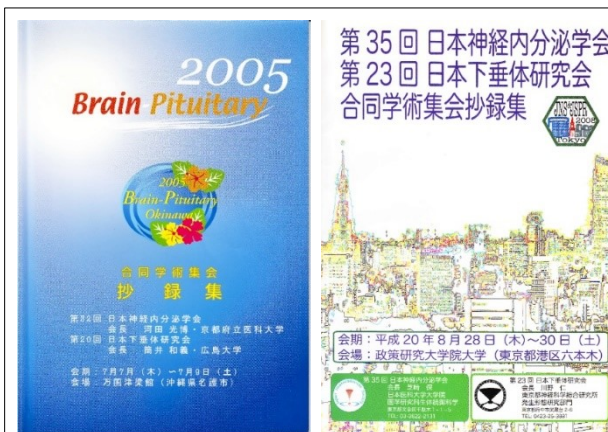
日本下垂体研究会においては、広島大学教授在職中の平成 17 年（2005 年）に、会長として第 20 回学術集会を主催されました。この集会は“Brain-Pituitary 2005”と銘打って、日本神経内分泌学会第 32 回学術集会と合同で沖縄県名護市の万国津梁館で開催されたものです。会期は 7 月 7 日から 9 日までの 3 日間であり、梅雨の明けた沖縄の青空のもとで両会の会員が一堂に会して研究発表や議論に勤しんでいたことを鮮明に記憶しております。抄録集には「7 月の沖縄の海はコバルトブルーで、まさに自然の豊かさを満喫できる場所です。《Brain-Pituitary 2005》に多数参加され、脳と下垂体のホルモン作用を熱く語り合いました」と意気込みが記されています。

「賞の価値は受ける人で決まる。」これは筒井語録の至言です。先生の業績が国内外で認められ、それが「賞」という形でご本人に還流し、さらなる弾みとなって研究が発展した道程を垣間みることができます。本会の象徴である『吉村賞』は 2003 年（平成 15 年 1 月）から始まりました（第 2 回は同年 9 月。以後年 1 回）。筒

井先生は 2008 年に第 7 回の受賞者として推戴され、第 23 回学術集会（東京六本木）において賞状と盾が贈られました。受賞タイトルは「新規脳ホルモンの探索と機能解析」であり「生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン」と「ニューロステロイド」が研究主題でした。御縁なのでしょう、この集会もまた日本神経内分泌学会の学術集会（第 35 回）との合同大会でした。一方、2001 年には「脳におけるニューロ



筒井先生（手前）のアジア・オセアニア比較内分学会会長の任期中に台湾基隆で開かれた同学会エクスカーションで、高橋撮影。竹井祥郎先生（中）、三田雅敏先生（奥）。



第 20 回と第 23 回の学術集会抄録集

ステロイドの合成と作用に関する研究」に対して『日本動物学会賞』が、また 2016 年には「新規脳ホルモンの発見と生理機能の解明：比較解析から普遍原理の理解」に対して『日本比較内分泌学会小林賞』が授与されました。国際学会では国際鳥類内分泌学会から 2008 年に the Farmer Medal が、また国際比較内分泌学会連合 (IFCES) から 2013 年に the Bargmann-Scharrer Award が授与されました。

先生は 2017 年から IFCES 会長の任に当たられました。その主導のもと、筆者が組織委員長を仰せつかっている第 19 回国際比較内分泌会議 (ICCE19) が 2021 年 6 月に仙台で開催されることになっておりましたが、新型コロナウイルス感染症の世界的なまん延を受けて 2022 年に延期となりました。しかし 2021 年になってもコロナ禍は収まらず、入国制限も継続されて

おり、2022 年の開催も危ぶまれておりました。状況を見守っていた 5 月、先生から届いたメールは「明日から治療のため入院」。これが最後の通信となり、そのまま帰らぬ人となってしまいました。

結局 ICCE19 は、コロナ禍が十分終息するであろうこと祈って、2025 年へと再度延期となりました。日本での当会議の開催に先生は並々ならぬ意欲で取り組んでおられました。仙台には下垂体研究者そして神経内分泌学研究者を中心に多くの学生・研究者が世界中から集うはずで、先生の魂は下垂体を中心とする内分泌学分野に生きています。「素晴らしい会を有難うございました。」これは先生から学会主催者に対するねぎらいの、もう一つの至言です。ご遺志に報いるためにも会議の成功を誓いつつ、ご冥福をお祈り申し上げます。

本誌は、日本下垂体研究会の会誌として、下垂体及びその関連する分野に関する記事（論文 I、論文 II、短報）とその他（解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど）を掲載する。会誌の発行は年 1 回（3 月末）とする。本誌は、印刷版に加えて Web 掲載（PDF 形式、Open access）する。

1. 執筆要領

- 1) 使用言語は日本語ないし英語とする。
- 2) 最初の頁に表題、著者名（所属）、E-mail address を書く。
- 3) 本文に節を設ける場合は、1. ○○○、2. △△△、3. □□□、をつけて節を示す。節の見出しは簡潔にする。
- 4) 文字はなるべく常用漢字と新仮名遣いとする。
- 5) 述語、物質名などは、できる限り日本語で表し、必要に応じてその原語を（ ）で示す。ただし、略号に関してはそのまま用いる。（例）テストステロン、cAMP
- 6) 生物名は、片仮名書きの和名で表し、必要に応じて初出時に学名を（ ）で示す。学名は斜体（イタリック体）文字で標記する。（例）ゼブラフィッシュ（*Danio rerio*）
- 7) 人名は、姓の原綴りで示す。
（例）吉村は、Guillemin と Schally は、
- 8) 原則として国際単位（SI）記号、化学記号、数学記号は立体、量記号は斜体とする。
（例）h、cm、A、g、H₂O
- 9) 数字は、原則としてアラビア数字を用いる。ただし、漢字と結合して名称を表すものは、漢字とする。（例）1 つ、2～3 時間、50 個、数十個、一例
- 10) 文献の記載方法
参考文献は、本文の出現順に並べ、1 から順に通し番号をつけて文末にまとめる。本文中での引用箇所には、通し番号を右肩につけて示す（表示のしかたは下記の例を参照）。著者名を引用する場合、3 名以上の連名のときは“ら”あるいは“et al.”とする。
（例）吉村らによると^{1)～3)}、……である^{4), 6), 7)}。
- 11) 文末の参考文献の記載は、次のようにする。著者が連名の場合でも省略せず、全員の名前を記載する。
[雑誌] 通し番号) 著者名, 発行年, 題名, 雑誌名 (省略形), 巻 (ボールド), ページ。
[書籍] 通し番号) 著者名, 発行年, 表題, 編集者, 書名, 出版社, ページ。
（例）1) Fujiwara K, Maliza R, Tofrizal A, Batchuluun K, Ramadhani D, Tsukada T, Azuma M, Horiguchi K, Kikuchi M, Yashiro T, 2014, In situ hybridization analysis of the temporospatial expression of the midkine/pleiotrophin family in rat embryonic pituitary gland. *Cell Tissue Res.* **357**, 337-44.
2) 川島誠一郎, 1993, ホルモンとホメオスタシス, 川島誠一郎編、内分泌学、朝倉書店、pp.6-7
- 12) 表は簡潔な表題と必要な説明をつけて、本文とは別に作成する。
- 13) 図には必ず簡潔な表題をつける。図の表題と説明は、図面原稿とは別紙にまとめて書く。
- 14) 図および表の表示は、図 1、図 2、……、表 1、表 1、……の通し番号で行う。これらを挿入する箇所を本文の原稿欄に赤字で指示する。
- 15) 図および表を文献から引用した場合は、引用を明記するとともに、引用の許可が必要な場合には、著者の責任で許可をとっておく。

2. 原稿は、すべてワードプロセッサ（ワープロ）を使用する。フォントはタイトル、サブタイトルはゴシック体、本文は明朝体、英数字は Times New Roman を使用する。左寄せで打ち、行間は「1 行」とする。特殊なコマンドは使用しない。

3. 本誌の刷り上がり 1 頁は、21 字×40 行×2 段 = 1680 字の分量に対応する。

4. 記事内容

- 1) 論文 I: 下垂体あるいは関連分野における最近の目立った研究成果や学界で注目された事象に関する記事を掲載する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 2) 論文 II: 吉村賞を受賞した者に、受賞講演内容に関する総説の執筆を依頼する。（5 千字～1 万字程度 = 図を含めて 4～6 頁程度）
- 3) 短報: 日本下垂体研究会の開催する学術集会において、最優秀発表賞等を受賞した研究者に原稿を依頼する。（1 千字 = 図を含めて 1 頁程度）
- 4) 解説、学会記録、紹介、事務局からのお知らせなど

5. その他

- i) 掲載希望の方は、編集委員に連絡の上、発行の 1 ヶ月前までに原稿をお届けください。
- ii) 投稿原稿（論文 I）の採用は、編集委員を含む 2 名の査読により決定し、その他の採用は編集委員で査読し決定します。
- iii) 本誌に掲載された記事、画像の著作権は、日本下垂体研究会に帰属します。
- iv) 本文中の図は、写真も含め、白黒およびカラーのどちらの使用も認めます。
- v) 掲載料、寄稿や記事の掲載に著者負担はありません。
- vi) 校正は著者による校正を 1 回のみ行います。日本下垂体研究会誌編集委員より著者宛に E-mail で初稿が送られますので、校正して当該委員へ返送してください。

6. 論文の送り先

各日本下垂体研究会誌編集委員へ E-mail で送ってください。

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部総合教育部門

電話: 0285-58-7097 Fax: 0285-40-6664

編集長 : 菊地元史 (自治医科大学) : kikuchim@jichi.ac.jp

編集委員 : 藤原 研 (神奈川大学) : fujiwarak@kanagawa-u.ac.jp

東 森生 (自治医科大学) : azumam@jichi.ac.jp



日本下垂体研究会誌編集部

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1

自治医科大学医学部総合教育部門

電話: 0285-58-7314

Fax : 0285-44-5243

編集長 : 菊地元史 kikuchim@jichi.ac.jp

編集委員: 藤原 研 fujiwarak@kanagawa-u.ac.jp

東 森生 azumam@jichi.ac.jp