

The 35th Annual Meeting of the Japan Society for Pituitary Research



第35回 日本下垂体研究会学術集会

プログラム・講演要旨集

太宰府天満宮

新しい時代の下垂体研究

Beautiful Harmony
of Pituitary Research

初春の令月にして気淑く
風和ぎ梅は鏡前の粉を披く
蘭は珮後の香を薫らす

会期

令和3年(2021年)8月19日(木)～21日(土)

会場

福岡国際会議場 国際会議室501

医療・健康ニーズに応えて、
人々の健康・福祉に
いっそう貢献したい。



患者さんのために、わたしたちにできることがきっとある。
これからも医療・健康ニーズをとらえ、独創的な新薬を開発してまいります。



MOCHIDA

持田製薬株式会社

<http://www.mochida.co.jp/>

第 35 回日本下垂体研究会学術集会

プログラム・講演要旨集

会 期： 令和 3 年（2021 年）8 月 19 日（木）～8 月 21 日（土）
会 場： 福岡国際会議場 501 会議室
（福岡県福岡市博多区石城町 2 番 1 号）
会 長： 上田 陽一（産業医科大学 医学部 第 1 生理学）
組織委員長： 吉野 潔（産業医科大学 医学部 産科婦人科学）

『日本下垂体研究会事務局』からのお願い

学会期間中に日本下垂体研究会事務局のデスクで会費納入案内をお受け取り下さい。今回スタッフは常駐しませんので、会費はゆうちょ銀行の口座にお振込み願います。会費納入状況についてはメールで事務局（阿見彌典子 namiya@kitasato-u.ac.jp）にお問い合わせ下さい。特に、評議員の先生方にはご自身の所属と会費納入状況の確認とともに、所属学生の異動の有無や会費納入状況の確認をお願いいたします。育英基金は、事務局長から適宜対象者にお渡しいたします。

第35回 日本下垂体研究会学術集会
プログラム・講演要旨集

目 次

会長挨拶	4
開催要領	5
プログラム概要	6
日程表	12
学術集会プログラム	13
<講演要旨>	
特別講演	23
ランチョンセミナー	25
スペシャルトーク	27
会長特別企画	29
吉村賞受賞講演	37
教育講演 1	39
教育講演 2	42
シンポジウム①	45
シンポジウム②	49
最優秀発表賞候補演題	53
一般演題 1、2	58
謝辞	79

御挨拶

新型コロナウイルス感染拡大の影響で開催が昨夏から1年延期されました第35回日本下垂体研究会学術集会を、この度令和3年（2021年）8月19日（木）～21日（土）の会期で、開催場所を福岡県久山温泉から博多湾を一望できる福岡国際会議場（501会議室）（福岡市博多区）に変更して開催する運びとなりました。

これまで、本学術集会は合宿形式で参加者が親密に討議する場を作ることが特徴でしたが、3密を避けがたい温泉地での開催を断念しました。会場へお越しいただきます参加者の皆様にご安心いただけますよう十分な感染対策のもと安全・安心に配慮した学術集会の運営に心がけます。コロナ禍での緊急事態宣言・まん延防止等重点措置地域における移動制限など諸々のご事情により会場へお越しいただくことが叶わなかった皆様におかれましては、ぜひ、後日配信いたしますオンデマンド画像（8月28日（土）～9月11日（土）予定）をご視聴いただけましたら幸いに存じます。また、会期中の8月20日（金）15：40～17：40にライブでのWeb懇親会（Zoom）を予定しております。ぜひご参加いただきますようお願い申し上げます。

プログラムにおきましては、1年の延期にも関わらず、特別講演を始めとしてすべてのご講演予定の皆様に再度のご快諾をいただきましたこと、心より感謝申し上げます。また、最優秀発表賞候補演題、一般演題ともに多くのお申し込みをいただきましたことに感謝申し上げます。

“令和”の英訳は“Beautiful Harmony”です。下垂体、そして視床下部～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は、“Beautiful Harmony＝美しい調和”にぴったりです。本学術集会のテーマ“新しい時代の下垂体研究～Beautiful Harmony of Pituitary Research～”にも変更はございませんが、期せずして“新しい時代”にウイズコロナ、アフターコロナの“新しい生活様式（ニューノーマル）”の意味が加わることになりました。

第35回日本下垂体研究会学術集会
会長 上田 陽一
（産業医科大学 医学部 第1生理学教授）

第 35 回日本下垂体研究会学術集会

開催要項

1. 会期

現地開催：令和 3 年（2021 年）8 月 19 日（木）～ 21 日（土）

オンデマンド動画配信：令和 3 年（2021 年）8 月 28 日（土）～ 9 月 4 日（土）
[予定]

2. 会長

上田 陽一／産業医科大学 医学部 第 1 生理学

3. 組織委員長

吉野 潔／産業医科大学 医学部 産科婦人科学

4. 会場

<現地開催>

福岡国際会議場 501 会議室

〒812-0032 福岡県福岡市博多区石城町 2 番 1 号 TEL 092-262-4111

<WEB開催>

Web 上での動画オンデマンド配信 ~~（会期中の配信は予定していません）~~

6. 事務局

産業医科大学 医学部 第 1 生理学（担当：丸山 崇）

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘 1-1

TEL：093-691-7420 FAX：093-692-1711

E-mail：35jspr@mbox.med.uoeh-u.ac.jp

7. 日本下垂体研究会ホームページ

新型コロナウイルスの感染状況などにより、運営方法が変更になる可能性もあります。メールでの連絡のほか、参加者の皆様への適時の案内は、ホームページのお知らせに掲載いたしますので、下記、URL からホームページをご覧ください。



URL：<https://www.jichi.ac.jp/jspr/>

感染予防のお願い

新型コロナウイルス感染症に関しまして、本学術集会では、政府、自治体、関係諸機関等から示される正確な情報の収集に努めるとともに、感染拡大の防止に細心の注意を払い、実施して参ります。会場へお越しいただく皆様におかれましても、手洗いやマスクのご準備など、感染防止策へのご理解とご協力をいただけますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。

感染防止対策として、参加者の皆様が安心してご来場いただけますよう、以下の取り組みを実施いたします。

<ご来場に際して>

- ・ マスクの着用のない方は、ご入場をお断りいたします。
- ・ 健康調査票の提出をお願いします。37.5度以上の発熱、倦怠感や呼吸症状、味覚嗅覚障害がある方は、ご来場を控えてください。
- ・ 開催日より14日以内に日本の入国規制国・地域への渡航歴がある方は、ご来場を控えてください。
- ・ 新型コロナ感染者の濃厚接触者と認定され、陰性の確認が出来ていない方は、ご来場を控えてください。
- ・ 感染予防のため、マスクのご着用・ご準備を必ずお願いいたします。
- ・ 厚生労働省が配信している新型コロナウイルス接触確認アプリ（COCOA）を利用してください。

<会場内でのお願い>

- ・ 飛沫感染防止用のアクリル板を設置いたします。
- ・ 講演会場内の座席間隔をあけ、最大収容人数の50%未満に設定したレイアウトで配置しております。
- ・ 会場内は換気システムにより定期的に空気を入れ替えています。
- ・ 講演会場への入り口付近に消毒スプレーを設置いたしますので、手指の消毒をお願いいたします。
- ・ お食事を提供するセミナーでは、なるべくお早めにお食事をお済ませの上、お食事後は速やかにマスクのご着用をお願いいたします。お食事中的の会話はお控えください。

万一感染者が発生した場合の拡大防止のため、政府・自治体からの情報提供を求められた場合は、個人情報の取扱いに十分注意しつつ、必要に応じて参加者の方の個人情報を提供いたしますので予めご了承のうえご参加ください。

参加者へのご案内

1. 参加登録

事前に日本下垂体研究会のホームページより参加登録フォームに必要事項を記入の上、参加申し込みを行って下さい。オンデマンドのみの参加者も参加登録を行って下さい。
<https://www.jichi.ac.jp/jspr/2020/>

2. 受付

大会当日は、8月19日（木）12時より、会場入口にて受付を開始いたします。
名札と要旨集をお受け取りください。

3. 参加費

一般会員 5,000 円
学生会員 2,000 円
非会員 7,000 円

*参加費は、事前に指定の銀行口座にお振り込み下さい。

《振込先》

口座名： 第35回日本下垂体研究会学術集会 会長 上田 陽一
銀行名： 西日本シティ銀行 産業医大出張所
振込番号： 普通 3019708

4. 昼食

8月20日（金）の昼食は、ランチョンセミナーのお弁当を用意します。

5. 宿泊

会場周辺のホテルをご案内します。専用の宿泊申込ページよりご予約下さい。
<https://www.nishitetsutransel.jp/niccs/db2108/>

6. 懇親会

ZOOM Meetingにて、ライブWEB懇親会を実施します。

8月20日（金） 15：40～17：40

参加費：無料（事前申込はありませんので、当日飛び入り参加も歓迎します。）

当日、現地に来られない方も、オンラインにてご参加下さい。

ZOOM URLとパスワードは、日本下垂体研究会ホームページに掲載します。

7. 発表方法

＜録画発表＞

当日現地参加できない演者の方は、事前に録画ファイルを提出していただきます。

- ＊ 8月2日～8月13日の間に、発表動画アップロード専用サイトを開設いたします。
- ＊ 第35回下垂体研究会学術集会ホームページに専用サイトのリンク先を掲載しますので、期間内に録画ファイルを提出して下さい。

＜現地発表＞

一般演題の発表時間は質疑応答を含め10 分を予定しております。会場にはWindows10 を搭載したPC を用意します。Mac をご利用の方は、御自身のパソコンをお持ち込み下さい。またMS PowerPoint 2016で動作確認したファイルを御準備ください。

作成したPowerPoint ファイルは、USB メモリーに保存して、会場のファイル受付係までお持ちください。学会初日にも2 日目、3 日目の演題の受付をいたします。早めに受付を済まされますよう、御協力のほどお願い申し上げます。御自身のPC を持ち込まれる場合は、VGAまたはMDMI端子に接続可能であることを御確認いただき、必要に応じてアダプターを御持参ください。

8. 最優秀発表賞

最優秀発表賞の演題は、最優秀発表賞審査要項に沿って審査されます。

表彰式は、最終日に行います。

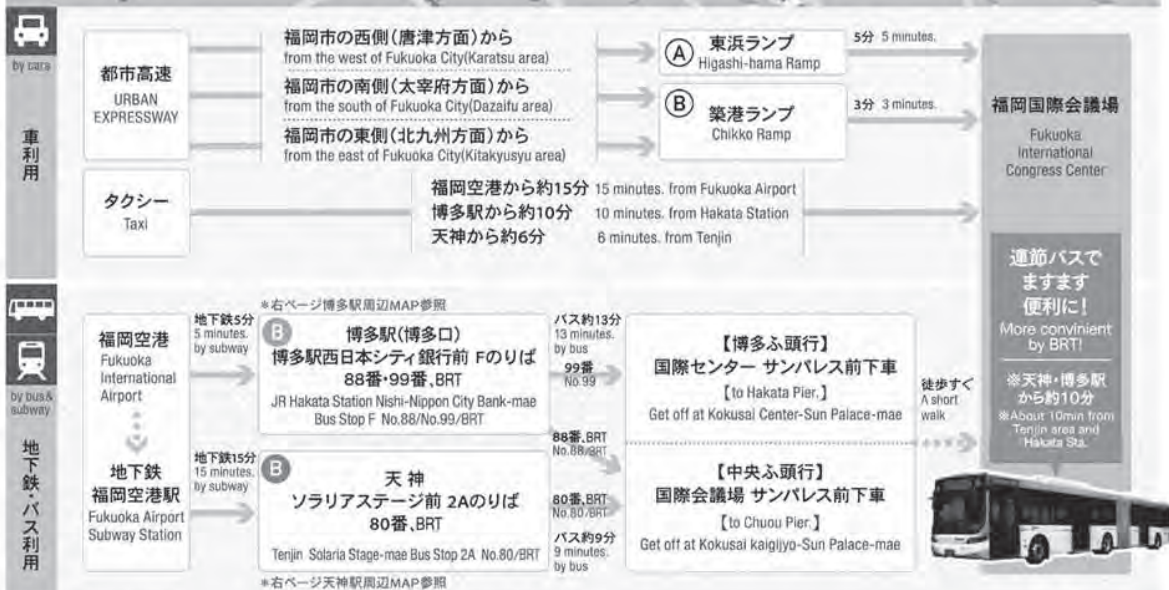
会場までのアクセス



バス・地下鉄利用

By Bus or Subway

福岡空港からお越しの場合は、福岡市営地下鉄にて福岡空港駅から博多駅(約5分)または天神駅(約11分)までご乗車ください。地下鉄下車後、下記の西鉄バス停留所より該当番号のバスにご乗車いただくと、博多駅からは約13分、天神からは約8分程度で到着いたします。



天神・博多駅のバス停からコンベンションゾーンを循環する連節バス(BRT)が運行しております。
Articulated bus loop route (BRT) runs between Tenjin, Hakata and the Convention Zone

A 博多駅周辺 MAP Hakata Station Area Map



A 天神駅周辺MAP Tenjin Area Map



周辺情報

Area Map



■ 国内主要都市から福岡への所要時間

Access time from major Japanese cities

【新幹線】【By Shinkansen Bullet Train】

熊本 kumamoto	0:33	新大阪 Shin-Osaka	2:17
鹿児島 kagoshima	1:20	名古屋 Nagoya	3:14
広島 Hiroshima	1:01	東京 Tokyo	4:53
岡山 Okayama	1:36		

【航空機】【By Airplane】

札幌 Sapporo	2:25	羽田 Haneda(Tokyo)	1:40	伊丹 Itami(Osaka)	1:05
仙台 Sendai	2:00	名古屋 Nagoya	1:15	松山 Matsuyama	0:40
新潟 Niigata	1:40	関西 Kansai(Osaka)	1:10	沖縄 Okinawa	1:35
成田 Narita(Tokyo)	1:50				

■ アジア主要都市から福岡への所要時間

Access time from major Asian cities

【航空機】【By Airplane】

釜山 Busan	0:50	北京 Beijing	2:30
ソウル Seoul	1:15	台北 Taipei	2:00
上海 Shanghai	1:40	香港 Hong Kong	4:40

【ジェットフォイル】【By Jet Foil】

マニラ Manila	3:30
バンコク Bangkok	5:00
シンガポール Singapore	6:15

【ジェットフォイル】【By Jet Foil】

釜山 Busan	2:55
----------	------

福岡国際会議場

FUKUOKA INTERNATIONAL CONGRESS CENTER

一般財団法人 福岡コンベンションセンター
FUKUOKA CONVENTION CENTER

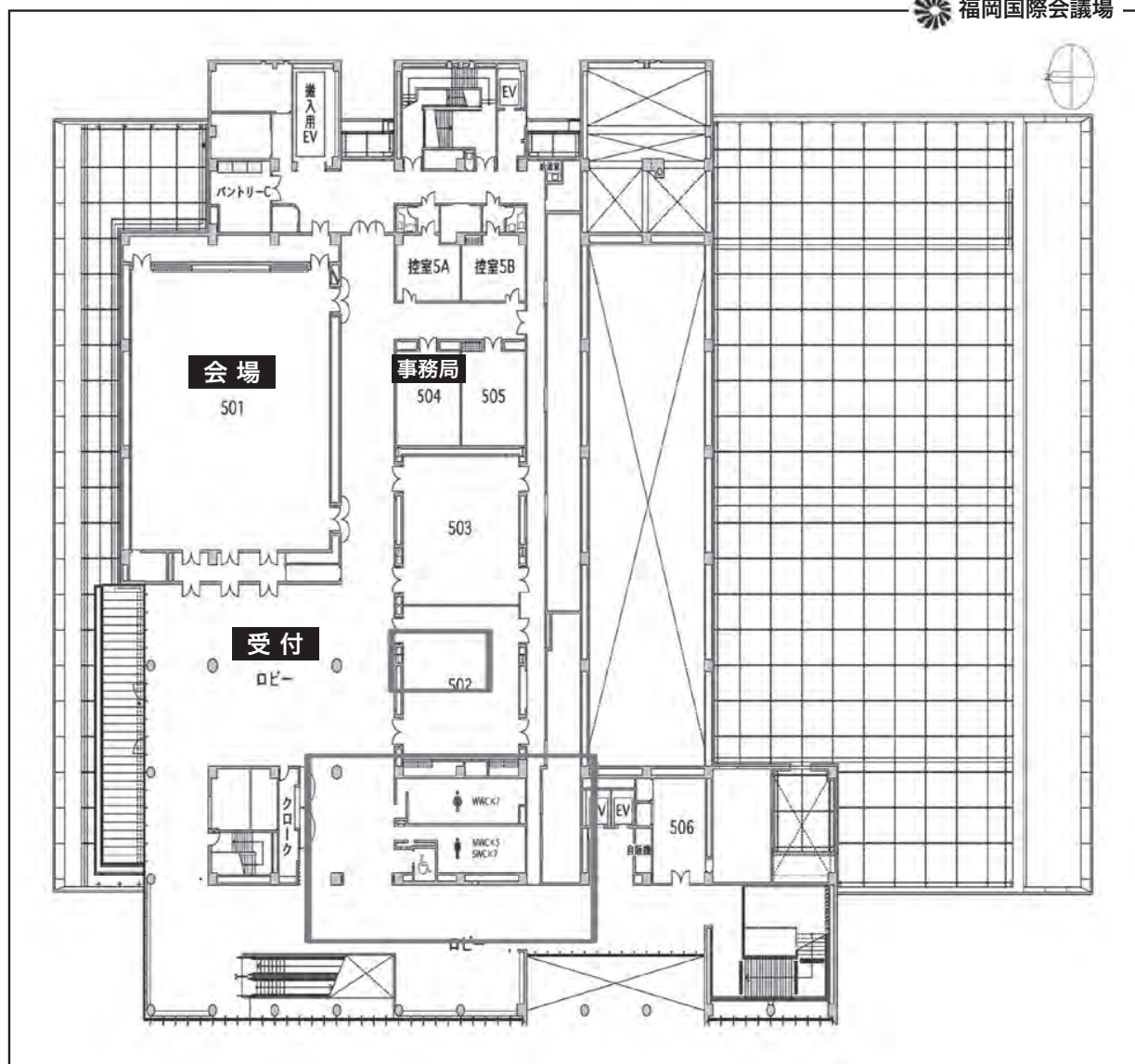
〒812-0032 福岡市博多区石城町2-1

TEL:092-262-4111 FAX:092-262-4701

Fukuoka International Congress Center Administration Office Fukuoka Convention Center
2-1 Sekijo-machi, Hakata-ku, Fukuoka City 812-0032 Japan

ご利用に関するお問い合わせ (営業推進部) TEL:092-262-3898/FAX:092-262-4701

会場フロア案内



- メイン会場（講演、シンポジウム）：5F 501 会議室
- 会場受付：5F ロビー
- 幹事会：5F 504 会議室 ※ 8月17日（火）Web会議に変更
- 事務局：5F 504 会議室
- クロークは設置いたしません。

日程表

	8月19日(木)	8月20日(金)	8月21日(土)
8:00			
9:00		8:30-10:10 一般演題2	8:30-9:45 シンポジウム① 海から陸、そして空へ
10:00			9:55-11:10 シンポジウム② 下垂体：基礎・臨床アップデート
11:00	11:00-12:00 幹事会(504会議室) ※8月17日(火)Web会議に変更	10:20-11:10 教育講演1 下垂体後葉ホルモン研究	
		11:20-11:50 スペシャルトーク 久山町研究の歴史と取り組み	11:20-11:50 教育講演2 生殖の神経内分泌学
12:00	(国際会議場 501会議室) 12:55-13:00 開会挨拶	12:00-13:00 ランチョンセミナー (会長企画) 万葉集の令和	12:00-12:10 最優秀発表賞授賞式 12:10-12:20 次回会長挨拶 12:20-12:30 閉会の挨拶
13:00	13:00-13:40 最優秀発表賞候補発表	13:10-14:10 特別講演 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	
14:00	13:50-15:40 一般演題1 (途中休憩10分)	14:20-14:50 評議員会・総会	
15:00		15:00-15:30 吉村賞受賞講演	
16:00	15:50-17:50 会長特別企画 昭和・平成・令和の 時代をめぐる下垂体研究 ～学問の系譜～ 第1部 (途中休憩15分) 第2部	15:40-17:40 WEB懇親会(ZOOM)	
17:00			
18:00			
19:00			

プログラム

8月19日(木): 1日目

12:55 ~ 13:00 開会の挨拶

上田陽一 (産業医科大学)

13:00 ~ 13:40 最優秀発表賞候補発表

座長: 佐藤貴弘 (久留米大学)

1. 「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 (富山大学大学院 理工学教育部 生物学専攻)
2. 「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 (岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 総合内科学)
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」
出合将人 (明治大学大学院 細胞情報制御学研究室)
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 (岡山大学病院 総合内科・総合診療科)

13:50 ~ 15:40 一般演題 1

座長: 東 森生 (自治医科大学)、佐藤貴弘 (久留米大学)

1. 「トラフグ下垂体スフェロイドの効率的培養法の確立とゴナドトロピン産生機能の検証」
山口明彦
九州大学大学院 農学研究院 海洋生物学研究室
2. 「キンギョにおけるメラニン凝集ホルモン2種の構造、発現動態および産生ニューロン」
楊婷舒¹、篠原由佳梨¹、大竹真由美¹、笠木聡¹、中川譲²、水澤寛太¹、小寺義男²、
天野勝文¹、高橋明義¹
1) 北里大学 海洋生命科学部
2) 北里大学 理学部

3. 「無眼球症を契機に SOX2 遺伝子異常症が疑われた 1 例」
近藤朱音¹、林亜紀¹、立花綾香¹、森根幹生¹、檜尾健二¹、桐野友子²、岩井艶子¹、前田和寿¹
1) 四国こどもとおとなの医療センター 遺伝医療センター
1) 同 小児神経内科
4. 「増殖因子 Activin A の胎仔肺における作用」
櫻井玲依¹、小川典子²、佐藤澄恵¹、大町晃¹、甕加央梨¹、青木亮太¹、安部由美子¹
1) 群馬大学 保健学研究科 生体情報検査科学講座
2) 島根大学 医学部 解剖学講座 発生生物学
5. 「 β -アレスチン 2 と μ -V1b ヘテロマーの相互作用第 2 相における、アゴニスト依存性」
持丸雄太、Nuttawadee Ngamlertwong、土屋裕義、東森生、興水崇鏡
自治医科大学 医学部 薬理学講座 分子薬理学部門

<休憩 10 分>

6. 「ラット及びマウスの濾胞星状細胞の新規マーカー分子の同定」
藤原 研¹、伊澤和人¹、峯萌葉¹、石田睦¹、藤原葉子^{1,2}、堀口幸太郎³、塚田岳大⁴、大野伸彦⁵
1) 神奈川大学 理学部 生物科学科
2) 神奈川大学 総合理学研究所
3) 杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域
4) 東邦大学 理学部 生物分子科学科
5) 自治医科大学 医学部 解剖学講座 組織学部門
7. 「ゴナドトロフにおける GPR120 を介した性腺刺激ホルモン分泌調節メカニズム」
森山隆太郎¹、池田隼也¹、原尚輝¹、北爪香菜子¹、萩原央記¹、和田哲幸²
1) 近畿大学 理工学部
2) 近畿大学 薬学部
8. 「ラット視床下部オキシトシン合成・分泌におけるエクオール摂取効果の検討」
西村和朗^{1,2}、吉野潔¹、上田陽一²
1) 産業医科大学 医学部 産科婦人科学
2) 産業医科大学 医学部 第 1 生理学

9. 「マウス視床下部モデル細胞における GnRH とキスペプチンの相互作用について」
折出亜希、金崎春彦、Tuvshintugs Tumurbaatar、Zolzaya Tumurgan、岡田裕枝、京哲
島根大学 医学部 産科婦人科

10. 「下位条鰭類の腺性下垂体に発現するメラニン凝集ホルモン受容体の同定」
東 森生¹、阿見彌 典子²、興水 崇鏡¹
1) 自治医科大学 医学部 薬理学講座 分子薬理学部門
2) 北里大学 海洋生命科学部

15:50 ～ 17:50 会長特別企画：昭和・平成・令和の時代を巡る下垂体研究 ～学問の系譜～
座長：汾陽光盛（岡山理科大学）、高橋明義（北里大学）

第1部：昭和から平成へ

「日本下垂体研究会の歴史 ～2021 年に振りかえる～」

林 纈治（元横浜市立大学）

「過去の研究から下垂体前葉の濾胞星状細胞を考える」

井上金治（埼玉大学名誉教授）

「2005 Brain-Pituitary in Okinawa からみる下垂体・神経内分泌の流れ」

河田光博¹、筒井和義²

- 1) 佛教大学 保健医療技術学部
2) 広島大学大学院 統合生命科学研究科

「日本下垂体研究会のハワイ大会の思い出～ISPGRS2016～」

和泉俊一郎（東海大学 医学部 産婦人科）

<休憩（15 分）>

第2部：平成から令和へ

「平成の時代に育てられて」

興水崇鏡（自治医科大学 薬理学講座 分子薬理学部門）

「バソプレシン研究 1981～2021」

岩崎泰正（高知大学 内分泌代謝・腎臓内科特任教授・鈴鹿医療科学大学教授）

「第34回(2019年)コロナ禍前の下垂体研究会 in 島根」

金崎春彦（島根大学 医学部 産科婦人科）

8月20日(金):2日目

8:30～10:10 一般演題2

座長：丸山 崇（産業医科大学）

1. 「マウス弓状核キスペプチンニューロン細胞株mHypoA-55 におけるテストステロンの作用について」
岡田裕枝、金崎春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Tumurgan Zolzaya、折出亜希、京 哲
島根大学 医学部 産科婦人科学
2. 「ニシキゴイにおける体色調節ホルモン遺伝子発現の背地応答はマゴイと異なる」
篠原由佳梨¹、石井亮²、佐藤将²、高橋明義¹、水澤寛太¹
1) 北里大学 魚類分子内分泌学研究室
2) 新潟県内水面産試験場
3. 「一次繊毛を介した下垂体の発生制御機構の解析」
吉田彩舟¹、中倉敬²、藤原研³、河村明良¹、吉田清嗣¹
1) 東京慈恵会医科大学 生化学講座
2) 帝京大学 医学部 解剖
3) 神奈川大学 理学部 生物科学
4. 「ホシガレイ下垂体における POMC 遺伝子発現の異常な背地応答性」
山口大悟¹、笠木聡¹、清水大輔²、前田知己²、高橋明義¹、水澤寛太¹
1) 北里大学 魚類分子内分泌学研究室
2) 国立研究開発法人水産研究・教育機構 宮古庁舎
5. 「イカナゴの潜砂行動におけるメラトニンの関与」
宮崎善弥¹、阿見彌典子¹、吉永龍起²、天野勝文¹
1) 北里大学 海洋生命科学部 水族生理学研究室
2) 北里大学 海洋生命科学部 水族増殖学研究室
6. 「妊娠ステロイドホルモンによるヒト末梢血 T 細胞活性化抑制機能の解析」
清水智香^{1,2}、大島志乃¹、柏木寛史³、安田敦⁴、関敏郎⁴、亀谷美恵¹
1) 東海大学 医学部 基礎医学系分子生命化学領域
2) 東海大学 医学研究科 医科学専攻
3) 東海大学 医学部 専門診療学系産婦人科学
4) 東海大学 医学部 内科学系腎代謝内科学

7. 「発情前期ラット下垂体 NR4A3 発現への TRH 作用の関与」
寺島涼太¹、谷知隆¹、久留主志朗¹、汾陽光盛²
1) 北里大学 獣医生理学研究室
2) 岡山理科大学 獣医生理学講座
8. 「妊娠ホルモンによるヒト化マウス免疫系の調節機能解析」
山田壮我¹、清水智香¹、大島志乃¹、大野裕介²、柏木寛史³、伊藤亮治²、亀谷美恵¹
1) 東海大学 医学部 基礎医学系分子生命科学
2) 公益財団実験動物中央研究所
3) 東海大学 医学部 専門診療学産婦人科学
9. 「ラット下垂体中葉側 Marginal Cell Layer における CD9/CD81/S100 β /SOX2 陽性細胞の機能」
堀口幸太郎¹、藤原研²、塚田岳大³、中倉敬⁴、吉田彩舟⁵、長谷川瑠美¹、瀧上周¹
1) 杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域
2) 神奈川大学 理学部 生物科学科
3) 東邦大学 理学部 生物分子科学科
4) 帝京大学 医学部 解剖学講座
5) 慈恵医科大学 医学部 生化学講座
10. 「成長ホルモン産生細胞増加時における CD9/SOX2 陽性細胞の関与」
筒井優人、平嶋遙、長谷川瑠美、瀧上周、堀口幸太郎
杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域

10:20 ~ 11:10 教育講演 1 「下垂体後葉ホルモン研究」

座長：河田光博（佛教大学）

「RAGE によるオキシトシンの体内動態制御」

東田陽博（金沢大学 子どものこころの発達研究センター）

「バソプレシンニューロンと小胞体ストレス」

有馬 寛（名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学）

11:20~11:50 スペシャルトーク

座長：岩崎泰正（高知大学、鈴鹿医療科学大学）

「久山町研究の歴史と現在の取り組み」

二宮利治（九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野）

12:00 ~ 13:00 ランチョンセミナー（会長企画）

座長：上田陽一（産業医科大学）

「万葉集の令和」

奥田俊博（九州共立大学・九州女子大学・九州女子短期大学 学長）

13:10 ~ 14:10 特別講演

座長：吉野 潔（産業医科大学）

「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」

木村 正（大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学）

14:20 ~ 14:50 評議員会・総会

15:00 ~ 15:30 吉村賞受賞講演

座長：松田恒平（富山大学）

「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」

興水崇鏡（自治医科大学 薬理学講座 分子薬理学部門）

15:40 ~ 17:40 WEB 懇親会（ZOOM）

8月21日(土):3日目

8:30～9:45 シンポジウム①「海から陸、そして空へ」

座長：松田恒平（富山大学）、菊地元史（自治医科大学）

「サメ・エイ類の繁殖の特徴とその制御機構の研究」

兵藤 晋（東京大学 大気海洋研究所 生理学分野）

「脊椎動物の陸上進出：抗利尿ホルモン-V2受容体-Aクアポリン系の形成と変遷」

鈴木雅一、岡田令子（静岡大学大学院 総合科学技術研究科）

「メダカ、ウズラ、マウス、アカゲザルに学ぶ動物の季節適応機構の仕組み」

吉村 崇^{1,2}

- 1) 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)
- 2) 名古屋大学大学院 生命農学研究科 動物統合生理学研究室

9:55～11:10 シンポジウム②「下垂体：基礎・臨床アップデート」

座長：金崎春彦（島根大学）、吉野 潔（産業医科大学）

「視床下部-下垂体系の再生医療」

須賀英隆、有馬 寛

東海国立大学機構 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

「iPS細胞を用いた革新的下垂体疾患モデルの作成と病因・病態解析」

高橋 裕¹、松本隆作²、蟹江慶太郎³、伊藤 剛⁴、金子 新⁴、須賀秀隆⁵、福岡秀規³、井口元三⁶

- 1) 奈良県立医科大学 糖尿病内分泌内科学
- 2) 京都大学 iPS細胞研究所 未来生命科学開拓部門
- 3) 神戸大学医学部附属病院 糖尿病内分泌内科
- 4) 京都大学 iPS細胞研究所 増殖分化機構研究部門
- 5) 名古屋大学大学院 医学研究科 糖尿病内分泌内科学
- 6) 神戸大学 保健管理センター

「下垂体腫瘍の外科治療」

山田正三

森山脳神経センター病院 間脳下垂体センター

11:20～11:50 教育講演 2

座長：安部由美子（群馬大学）

「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～」

束村博子（名古屋大学 副総長・生命農学研究科 教授）

12:00～12:10 最優秀発表賞表彰式

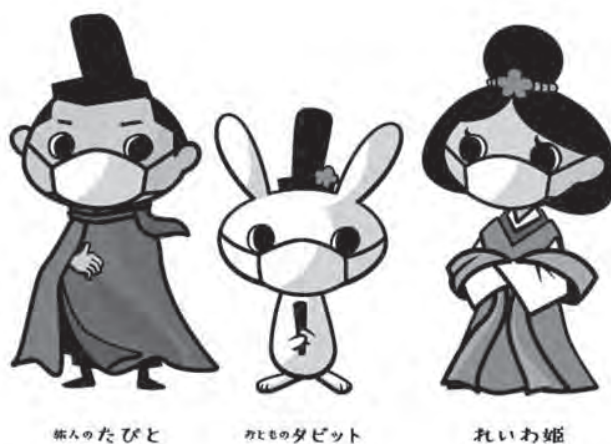
12:10～12:20 次回会長ご挨拶

亀谷美恵（東海大学）

12:20～12:30 閉会の挨拶

上田陽一（産業医科大学）

講演要旨



(許諾の上掲載しています。)

解説：「令和発祥の都 太宰府」の新PRキャラクター

- ・ 大伴旅人をモチーフにした時を旅する「旅人のたびと」
- ・ 令和の時代を象徴し太宰府に誕生した「れいわ姫」
- ・ 「旅人のたびと」とともに旅をするうさぎ（ラビット）の「おとものタビット」

特別講演



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

木村 正

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室

アミノ酸9個からなるnonapeptide hormoneは円口類のarginine vasotocinより発し、硬骨魚類から2つのホルモンに分かれ哺乳類では水電解質制御に係るvasopressin(VP)と生殖臓器の収縮をつかさどるoxytocin(OT)となった。VP, OTともに神経伝達物質としても機能し、近年高次行動における中枢性VP, OTの研究が長足の進歩を遂げている。

私は産婦人科医なので子宮収縮におけるOTの作用に興味を持っていた。陣痛誘発のためOT有効投与量は大きな(20倍以上の)個体差があり、また、日によって有効投与量が異なる(昨日全く反応しなかった人が今日は反応する)という問題があり、受容体に関心が集まった。1980年代にはリガンド結合実験でヒト子宮筋膜分画へのOT結合が妊娠満期に増えることが示されていたので、我々はヒト妊娠満期子宮筋由来cDNA libraryからOT受容体(OTR)cDNAをクローニングし、その遺伝子を取り、転写調節機構を検討した。遺伝子上流のDNA断片に特異的に結合し、妊娠後半に増加するhMafFをクローニングしたが、直接の転写調節活性を持たず、その後も妊娠子宮における転写調節機能の解析は現在まで進んでいない。2000年代に子宮収縮関連因子遺伝子欠損マウスが相次いで作成された。OTR欠損(otr^{-/-})マウスは分娩に関する形質がなく、PGF2 α 受容体(FP)欠損(fp^{-/-})マウスは卵巣摘出、OT持続投与による黄体退縮誘導、あるいはRU486投与によるprogesterone拮抗で分娩した。我々はotr^{-/-}マウスにおいてcyclooxygenase(COX)-2やconnexin(CX)43の発現が低下し、作成したotr^{-/-};fp^{-/-}にRU486を投与すると、fp^{-/-}と異なり分娩が遷延し、ほとんどの新生仔は死亡した。OT-OTR系はCOX-2やCX43の発現を介してPGF2 α より上流で分娩を制御している可能性がある。また、近年バズプレッシンV1a受容体欠損マウスで分娩が遅れる、という報告があった。このマウスではOTR, COX-2などが代償性に誘導されていた。単一分子の欠損で分娩が正常に起こることは子宮収縮物質の間でのヒエラルキーがあることを示唆しており、このヒエラルキーの解明がさらに効果的な陣痛の制御法の確立につながることを期待している。

ランチオンセミナー

(会長企画)



万葉集の令和

奥田俊博

九州共立大学・九州女子大学・九州女子短期大学 学長

元号「令和」の典拠となった『万葉集』巻5の「梅花歌三十二首并序」は、天平2(730)年正月に、大宰府(福岡県太宰府市)において作られたものです。「梅花歌三十二首」の序(序の一部分「時に、^{しよしゆん}初春の^{れいげつ}令月にして、^よ気淑く^{やはら}風和ぐ、^{きやうぜん}梅は^{ふん}鏡前の^{ひら}紛を^{らん}披き、^{ばいご}蘭は^{かう}珮後の^{かを}香を薫らす」が、第35回日本下垂体研究会学術集会のポスターに印字されています)は、大宰府の地が、神仙境であるかのような雰囲気醸し出しています。

序の後に続く32首の歌は、次の歌が前の歌の表現を承け、さらにその次の歌が前の歌の表現を承ける、といった、まさに、美しき調和(Beautiful Harmony)と称すべき歌の世界が展開されます。32首の中には、前の歌を少しいじってみた歌や、前の歌を承けて奈良の都に思いを馳せる歌などがあつたりしますが、このように少々脱線しながらも、梅への讃美を基調にした麗しき和やかな雰囲気が展開されます。

本セミナーでは、「梅花歌三十二首并序」だけでなく、『万葉集』の巻・部立、ならびに『万葉集』の歌の世界について概説したいと思います。また、「梅花歌三十二首」が詠まれた宴席の主である大伴旅人の境遇や、「梅花歌三十二首」が同時代に与えた影響についてもお話しする予定です。このセミナーによって、万葉人の言葉遣いに、少しでも親しみを感じていただければ嬉しく思います。

スペシャルトーク



久山町研究の歴史と現在の取り組み

二宮利治

九州大学大学院 医学研究院 衛生・公衆衛生学分野

超高齢社会に突入した日本では、生命・健康に関連する問題を解決するために、臨床・疫学研究の役割が大きくなっている。糟屋郡久山町では、40歳以上の住民を対象とした脳心血管病、認知症、生活習慣病の疫学調査(久山町研究)を1961年から継続している。久山町研究の特徴は、データの精度の高さといえる。各年代のコホート集団及びベースライン調査時の受診率は、40歳以上の全住民の約70-80%と高く、対象者の追跡率99%以上と徹底した追跡調査を実施している。さらに、この町で亡くなられた方の約70%の方に剖検をさせていただくことで、正確な死因や疾病を調査している。

この研究は、1950年代に日本の脳卒中、特に脳出血の死亡率が他の国に比べて著しく高い原因を明らかにするために開始された。その後、研究テーマは、虚血性心疾患、慢性腎臓病、悪性腫瘍、高血圧、糖尿病、脂質異常症、認知症、ADL障害、呼吸器疾患、眼科疾患、歯科疾患、整形外科的疾患、食習慣、運動習慣、ゲノム疫学など幅広い分野に広がった。これまでの久山町研究の主な成果として、以下のことが挙げられる:①日本人の脳卒中・虚血性心疾患の実態を明らかにした、②高血圧、糖尿病など脳卒中・虚血性心疾患の危険因子を明らかにしてその予防に貢献した、③高血圧、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの生活習慣病の実態と危険因子を明らかにした、④わが国のゲノムコホート研究の実現に貢献した、⑤地域住民の認知症の実態を明らかにした。特に最近では、認知症の危険因子として糖尿病をはじめとする生活習慣病が重要であることを明らかにし、その予防対策の確立に力を注いでいる。

本発表では、久山町研究の歴史と現在の取り組みを紹介する。

会長特別企画

昭和・平成・令和の時代を巡る下垂体研究
～学問の系譜～



日本下垂体研究会の歴史 ～2021年に振りかえる～

林 纈^{しん}治

元 横浜市立大学

「日本下垂体研究会」の前身である「下垂体研究者の集い」(以下「集い」と略記)は、1976年に14名の発起人の先生達の呼び掛けから始まった。これらの先生達は、理学部動物学・医学部生理学・医学部解剖学・農学部獣医学・薬学部などの背景をもたれた方々であり、「自由な雰囲気、学会と異なった形式の勉強会を、下垂体そのものにとらわれずに、支配器官、標的器官も含んだ広い視野から眺めていきたい」という考え方と、おそらくは、この「集い」を通してそれぞれの教室・研究室の若手を教育していきたいというお考えもあったことと思う。

「集い」は1976年から1985年まで続けられた。その経過の中で、さらに水産学部・医学部産婦人科学などの分野から加わる方々もあり、ますます内容は多岐にわたるようになった。1985年には名称を「下垂体研究会」と変更し、通常の学会の形式で継続された。しかしその構成は「集い」としての勉強会の性格を維持したままで、会の役員の任期等に関する明確な規定がないままに、帝京大学の塩田俊朗教授が事務局の役目を続けられた。結果として塩田教授に過度の負担がかかってしまい、少々マンネリ化の趣も出てきたようであり、一時はこの「研究会」を続けていくべきかどうかという状態にまで至ってしまった。しかし、私達の世代(あえて第二世代とでもいいが)の仲間達は、専門分野にとらわれない「集い」中で研究者として育ってきたという意識があり、このような仲間の繋がりは続けていくべきだという気持ちが強かったのだと思う。そこで、1996年に会則を全面的に改訂して役員の任期などを明確にし、役員の交代が容易にできるようにした。また、1999年には自治医科大学の屋代隆教授が中心になり、会の名称をそれまでの「下垂体研究会」から「日本下垂体研究会」に変更し、新しい「研究会」の形が定まった。この経過については2005年に、「日本下垂体研究会」のホームページの中に「会の歴史」としてまとめておいた。また、第1回(1976年)～第10回(1985年)のプログラムは、「記録」として明治大学農学部の加藤幸雄教授によってまとめられ、同じホームページに残っている。

実は「下垂体研究者の集い」のさらに前身は群馬大学内分泌研究所(現、生体調節研究所)にあるように私には思われる。群大の黒住先生などが、群馬の地の利を生かして毎年近くの温泉宿でそれこそ浴衣掛けで自由闊達な議論を行う勉強会を開催されてきた。私自身も大学院学生の時分に数回、先輩にくっついてだが、参加させて頂いた。これは既に半世紀以上前のことになる。現在の若い研究者の皆さんにとってはもしかしたら既にすり切れた過去の歴史のように感じられるかとも思うが、私達の世代はこのような環境で研究者として育てられてきたように思う。既に研究の第一線から退いて10年程過ぎた私にとっては、皆さんが直面されている「下垂体研究」の内容を理解することすら困難となっているが、「集い」の時代のような多方面からの視点と議論が重要なことは変わっていないだろう。

過去の研究から下垂体前葉の濾胞星状細胞を考える

井上金治

埼玉大学名誉教授

下垂体前葉の濾胞星状 (FS) 細胞はホルモンを産生しないが、多くの機能が予想されている。その中で、我々は老化豚 (大貫豚) の FS 細胞が PAS 陽性のコロイドを持つ類でんぷん小体 (corpora amylacea) を多量に形成することに注目した。そして、このコロイドは細胞の残渣などを含むことから、FS 細胞はスカベンジャー細胞として働くと考えた。また、コロイドにはクラステリンや糖化アルブミンが多く含まれることも明らかにした。しかし、この時、クラステリンの役割などは明確にできなかった。このことに関し、最近、板倉ら (2020) はクラステリンを介した細胞外の異常たんぱく質の処理機構 (Chaperone and Receptor mediated Extracellular protein Degradation: CRED) を発表した。CRED は、シャペロンたんぱく質としてのクラステリンが、細胞外の異常たんぱく質をからめとり、このたんぱく質複合体はヘパラン硫酸受容体を介して細胞内に取り込まれ、リソソームによる分解系に移行する。この発見により FS 細胞におけるクラステリンの役割がより明確になったと考える。

FS 細胞にはこの他にも多くの未解決の問題があり、その研究のため新しいツールを必要とする。このため、我々は FS 細胞に特異的に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を産生するトランスジェニックラット (S100b-GFP rats) を開発した (2007)。この動物は多くの研究に使用されてきたが、藤原はこの動物を使用し、FS 細胞が発現する遺伝子を網羅的に解析した。そして、FS 細胞が Aldolase C を特異的に産生することを明らかにした (2020)。興味深いことに、これまで特異的なマーカーがなく、研究が遅れていたマウスの FS 細胞が Aldolase C を特異的に産生することであった。この発見で Aldolase C がマウス FS 細胞のマーカーとして使用でき、今後、実験動物として優れているマウスを使用して、FS 細胞の研究が進むことが期待できる。

1, Heparan sulfate is a clearance receptor for aberrant extracellular proteins

Itakura E. et al. J. Cell Biol. 219 2020

2, Aldolase C is a novel molecular marker for folliculo-stellate cells in rodent pituitary

Fujiwara K. et al. Cell Tissue Res. 381 2020

2005 Brain-Pituitary in Okinawa からみる下垂体・神経内分泌の流れ

河田光博¹、筒井和義²

- 1) 佛教大学 保健医療技術学部
- 2) 広島大学大学院 統合生命科学研究科

2005年(平成17年)に、下垂体研究会と神経内分泌学会が合同大会を開催した。会期は7月7日から9日、会場は沖縄県名護市にある万国津梁館であった。下垂体研究会(第20回)の会長は筒井和義が、神経内分泌学会(第32回)の会長は河田光博が務めさせていただいた。

特別講演1題(Gareth Leng)、両学会受賞講演3題、シンポジウム22題、一般演題91題(下垂体研究会34題、神経内分泌学会45題、共通学会12題)、参加者は正確な数字は不明だが250名前後だったと記憶している。

両学会はイコールパートナーシップの元、台風が到来しない7月初旬を入念に選び、事務局(下垂体研究会:広島大学、浮穴和義、神経内分泌学会:京都府立医科大学、坂本浩隆(現岡山大学))の見事な采配のおかげで、記憶に残る合同大会となった。年中、暗雲たちこめるエジンバラから招聘されたGareth Leng教授が、休憩時間に、沖縄の青い空と海をじっと眺めていた姿が今も目に浮かぶ。

以来16年が経過した。両学会が扱う内容はすさまじく拡大し、学術的進展の速さ、深さに驚きを禁じ得ない。

サイエンスは個人の研究の歴史でもあるが、その系譜は脈々と受け継がれていく。時代が変わってもそれは若い人への大きな指針、発展につながると信じたい。

与えられた15分で話せる事項は限られるが、コバルトブルーに象徴される澄み切ったホルモン作用の流れを紹介したい。

日本下垂体研究会のハワイ大会の思い出～ISPGRS2016～

和泉俊一郎

東海大学 医学部 産婦人科

「日本下垂体研究会」は、前身である「下垂体研究者の集い」から始まった、きわめて学際的色彩を濃く打ち出した学会です。塩田教授、林教授（さらにその後の）元事務局長により上手に纏められた理学部動物学・医学部生理学・医学部解剖学・農学部獣医学・薬学部などの背景をもたれた研究者が「集い」、若手を教育していきたいという強い考えもあったからでしょうか、単なる医学部臨床系の私を、NIHから帰国後に受け入れていただき、下垂体とその周辺の知識とブレインストーミングの喜びを限りなく与えていただきました。私の立場からすると、長年にわたりgive&takeの予定調和はなく、ひたすらいただくばかりのバランスが続いておりましたら、そろそろ恩返しを・・・ということで、2016年に国際大会を開催したいとの機運がたかまり、私共東海大の分校がワイキキにあるということで、ハワイ大会をやることになりました。実は大会長の私は何もしておらず、大会事務局長を引き受けていただいた、私の医局出身の近藤朱音医師（現、四国こどもとおとなの医療センター、総合周産期母子医療センター 遺伝医療センター部長、周産期内科医長）がホームページから対外的交渉からすべてを指揮して無事ISPGRS2016が開催できました。

講演では時間が許す範囲で苦労話をご披露しますが、最後にお伝えすべきは、開催のエンジンは日本下垂体研究会の馬力があったからです。ISPGRSとは、International Symposium on Pituitary Gland and Related Systemsで、ヒトを含めた動物の内分泌の中核である下垂体とその関連を議論する会議として位置づけ、関連学会から主要テーマを提示していただけたのも、当時と直前の事務局長であった加藤・汾陽両教授のおかげでした。グラス片手にハワイの夕陽を見ながら研究テーマについて（ビールの？）泡を飛ばして語り合った時代に、早くこのコロナ禍のトンネルを抜けて戻れることを願っています（お世話になった方々の名前を列举できずお詫びします）。

平成の時代に育てられて

奥水崇鏡

自治医科大学 薬理学講座 分子薬理学部門

平成の時代は私を含め、多くの研究者が下垂体研究会を通じて育てていただいた時間であったと思います。下垂体をキーワードに多様な研究者、臨床家が集う機会は貴重で、このスタイルは他の研究会ではあまり見られません。扱う分野の広さ、多様さも特徴の一つで、進化的、発生学的な視点を持ちつつ、ヒトに還元する応用面を考えることで参加者は多くの視点を持つことができます。下垂体が内分泌臓器であるが故に、本研究会で扱う研究対象は全身臓器に及び、私の様な受容体を専門にする研究者にも門戸が広く開かれていると感じます。

幸いにも栃木県日光鬼怒川温泉で合宿形式の研究会をお手伝いさせていただいたのが4年前ですが、振り返りますとほんの最近の様な気がいたします。前年には和泉俊一郎大会長がハワイ大会を盛大に成功されており、その翌年の国内での再スタートと言った心持ちでした。自治医科大学の私達の研究室に加え、経験豊富な屋代隆先生、菊地元史先生、藤原研先生、始め組織学部門の皆様が多くを助けていただきました。この時は第32回の大会で、吉村賞は富山大学の松田恒平先生が受賞されました。エクスカッションは鬼怒川ライン下りで束の間の涼を楽しんだことが思い出されます。

平成から令和に向けて、一つ一つの大会を通じて学問的な進展を学びつつ、研究者同士の交流を深めて新たな研究の展開に結びつけてゆく大会の目的は今後も変わりありません。今回の大会では、コロナ禍での非常なご苦勞があったことと拝察いたしますが、感染症に負けない工夫を凝らしつつ令和の時代に相応しい学問のあり方や若手の支援を考えてゆきたいと考えています。

バソプレシン研究1981～2021

岩崎泰正

高知大学内分泌代謝・腎臓内科 特任教授

鈴鹿医療科学大学 教授

生命現象の本質は自己保存と種の保存に集約されるが、その機能を担う本能的な機能の多くが視床下部に存在することは論を待たない。事実、食欲、生殖など生命の維持に不可欠な機能の多くは視床下部由来のペプチドホルモンが司令塔として中心的な役割を果たしている。飲水・水代謝調節も生命維持に必須の機能で、陸上動物では体液保持のために抗利尿ホルモン（バソプレシン; AVP）が視床下部で産生され、標的臓器である腎臓を介して水の排出量を調節する。

数あるヒト視床下部ペプチドホルモンの中で、AVP は最初に見出された視床下部由来の「元祖」神経ペプチドである。Ernst Schaller が形態的な知見からその存在を見出し、du Vigneaud が AVP とオキシトシン(OT)の分子構造を決定して 1955 年にノーベル賞を受賞した。1960～1970 年代は Robertson らを中心に AVP の分泌調節や作用機序に関し生理学的なアプローチで多くの知見が蓄積され、1980 年代に入ると AVP/OT 遺伝子のクローニングから、1990 年の Schmale, Richter らによる家族性中枢性尿崩症の遺伝子異常の発見へと展開することになった。

私自身は 1981 年に臨床研修を開始した直後から、たまたま多数の水代謝異常患者（多尿、低ナトリウム血症など）に遭遇する中で AVP の世界に興味を惹かれ、研究にのめり込み始めた。浅学菲才の身にとって、当初 AVP は尿量を調節するホルモンという程度の知識でしかなかったが、研究を進めるにつれて、体液の浸透圧調節は生体の恒常性維持機構の中でも根幹の 1 つであることを徐々に認識することになる。事実、AVP 関連遺伝子・蛋白の進化的な由来は古く、AVP/OT 類似ペプチドは線虫や軟体動物などの無脊椎動物にまで遡り、また neurophysin 類似蛋白はヘビ毒や貝毒ペプチドの立体構造に相同性が見いだされる。本講演では、私自身が若い頃から臨床経験ないし国内・国際会議出席を通して得た様々な知見、ならびに 1990 年から携わった AVP 遺伝子の解析結果を交えながら、AVP 研究の来し方、行く末を展望したい。

第 34 回(2019 年)コロナ禍前の下垂体研究会 in 島根

金崎春彦

島根大学 医学部 産科婦人科

2019 年の第 34 回下垂体研究会は島根県の玉造温泉で開催させて頂きました。若輩者の私が大会長を仰せつかり、大変緊張致しました。伝統にのっとり場所は迷わず玉造温泉とし、玉湯町(温泉所在地)在住の先輩と一緒に数ある温泉旅館の下見をし、温泉付きコンベンションホール「ゆ〜ゆ」で学術集会、歩いて 2 分に位置する「玉造グランドホテル 長生閣」で宿泊することをまず決定して準備を開始しました。しかし、学会なんて自身で主催したことなんかございませんで、どうしたものかと悩んでおりましたら、屋代先生のお計らいで高橋事務局長をはじめとする東京近辺の先生方に集まって頂き、2019 年 1 月の大変寒い夜に東京で打合せ会(飲み会)を開いて頂きました。そこでシンポジウム他大まかな内容を決めて頂き、大変安心したのを覚えております。特別講義は大学院時代の恩師である福永浩司先生(東北大学薬学部)にお願いし、シンポジウムは基礎的な研究分野に関しては塚田先生、堀口先生に計画して頂きました。大した人脈もございませんでしたが、産婦人科仲間や学会仲間を中心に講演をお願いした先生方皆様からご快諾を頂き大変助かりました。当日は 80 名以上の先生方にご参加頂く事が出来き、無事に終わって皆様が三々五々に会場を後にされるのを見送った時は大変ホッと致しました。あれから 2 年が経ちましたが改めて皆様に御礼申し上げたいと思います。ありがとうございました。

島根大会を終えた段階では、まさかその後コロナウイルスが猛威を振るい、我々の日常や例年の研究会出席が脅かされるとは思ってもおりませんでした。第35回日本下垂体研究会学術集会長の上田先生、組織委員長の吉野先生に敬意を表し、特別企画で第34回大会を振り返りたいと思います。

吉村賞受賞講演



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

奥水崇鏡

自治医科大学 薬理学講座 分子薬理学部門

下垂体後葉ホルモンのバソプレシンは、1895年にロンドン大学のOliverとSchäferらによって下垂体抽出物中に含まれる強力な昇圧物質として報告された。その後、このホルモンは遠位尿細管や集合管で強力な抗利尿効果を発揮することが判明し、抗利尿ホルモンとも呼ばれ現在に至る。バソプレシン受容体はGタンパク質受容体ファミリー(GPCR)に属し、V1a, V1b, V2の3種類の受容体サブタイプが知られる。それぞれ代表的な働きには血管平滑筋収縮と昇圧(V1a)、下垂体前葉コルチコトロピン分泌(V1b)、腎尿細管および集合管での水再吸収(V2)がある。近年臨床的に有用性が認められているV2受容体特異的拮抗薬は、強い水利尿効果を発揮する。私はこれまでに、末梢に加えて中枢神経系にも発現が認められるV1aとV1b受容体について、遺伝子欠損動物、強制発現系、受容体特異的拮抗薬を利用して新たな機能の解明に挑んでいる。即ち、V1a受容体は、安静時に血管収縮以外の作用によって正常血圧の維持に必要不可欠であった。一方で、V1b受容体はオピオイドによる痛みの抑制経路に発現し、医療用麻薬の鎮痛耐性を促進していた。

バソプレシン受容体の各サブタイプは、一次構造は似ているもののお互いが異なる性質を示す点から、Gタンパク質受容体機能の本質に迫る知見が得られることがある。 β アレスチンと受容体の相互作用において、V1a受容体は他のGPCRと同様、刺激されリン酸化された後 β アレスチンと強く結合する。しかしV1b受容体は、無刺激でも一部がリン酸化を受けて β アレスチンと相互作用し、刺激でさらに強く相互作用する特徴的な性質を示すことが判明した。下垂体後葉ホルモンの広い作用を理解するために、今後は複数の受容体機能を比較する、あるいは受容体の高次複合体を解析対象とし、多くのデータを得て計算科学の力を取り入れて解析する新たな受容体研究の方向性が考えられる。

教育講演 1

「下垂体後葉ホルモン研究」

RAGE によるオキシトシンの体内動態制御

東田陽博

金沢大学 子どものこころの発達研究センター

オキシトシン(OT)は社会性行動に関わり、その中枢作用発揮には視床下部にある OT 産生細胞から脳内へ CD38 依存的 OT 分泌が必須である。社会性交流障害はそのシステムの破綻でも生じる。自閉スペクトラム症者を対象とした、医師主導の OT 鼻腔投与の臨床試験では、一部症状の改善がみられた。しかし、OT は脳血管内皮細胞の脂質二重膜と細胞間隙が作る血液脳関門を理論上通過できないと考えられてきた。つまり、OT の治療効果に対して大きな疑義が存在した。それを払しょくするためには、我々は OT が末梢血液循環から脳内へ移行する分子機構を同定すれば解決すると考えた。そこで、金沢大学の山本らは、RAGE (receptors for advanced glycation end-products) ノックアウト妊娠マウスを分娩前日に新しいケージに移し環境変化ストレスを負荷すると、生誕直後から RAGE ノックアウトマウス母親の子育て放棄により仔の死が引き起こされることに気づき、OT 系の障害があるのではないかと疑い、次のような実験を行った。合成 OT とヒト RAGE リコンビナントタンパクとの直接結合を表面プラスモン共鳴法で確認した。サル脳毛細血管内皮細胞などを初代培養した血液脳関門アッセイキットでは血管側チャンバーに OT を入れた場合のみ、脳側チャンバーへの OT の透過性が確認できた。 $[^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ 標識 OT を末梢投与すると野生型マウスの脳脊髄液でその存在が確認できたが、RAGE-KO マウスでは、脳内への移行は全く生じなかった。これらのことから、“母子の絆”や“愛情”の基盤に脳血管内皮細胞に存在する免疫グロブリンスーパーファミリーに属する RAGE が必須の分子であることが判明した。加えて、母乳摂取後 OT は小腸粘膜上皮細胞に発現する RAGE により吸収されることも分かった。

バソプレシンニューロンと小胞体ストレス

有馬 寛

名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

視床下部視索上核および室傍核の大細胞で合成されるバソプレシンは、軸索輸送により下垂体後葉まで運ばれた後に血液中に分泌され、腎臓の集合管に作用して水の再吸収を促す。バソプレシンの最も重要な分泌刺激は血清ナトリウム濃度の上昇であり、わずか 1-2 mEq/l の血中ナトリウム濃度の上昇であっても血中バソプレシン濃度は有意に上昇する。また、血清ナトリウム濃度が低下すればバソプレシン濃度も低下するが、こうした速やかな低下反応は 10-20 分という極めて短いバソプレシンの血中半減期があつて初めて可能となる。一方で、血中半減期が短いバソプレシンの血中濃度を維持するために視床下部視索上核および室傍核の大細胞では常に多くのタンパク質の合成が求められ、結果としてバソプレシンニューロンは小胞体ストレスにさらされる。

バソプレシンニューロンでは基礎状態においても小胞体シャペロンである BiP が発現し、脱水下ではバソプレシン、BiP とともにその発現が増加する。また、バソプレシンニューロン特異的に BiP をノックダウンするとバソプレシンニューロンは死滅する。以上の結果はバソプレシンニューロンにおける小胞体ストレスの処理に BiP が不可欠な役割を果たしていることを示唆している。タンパク質の合成が亢進した状態では一定の割合で折りたたみ不全のタンパク質が合成され、それらが小胞体に蓄積される結果、小胞体ストレスが惹起されると考えられる。また遺伝子変異によって生じる折りたたみ不全のタンパク質も小胞体ストレスの原因となる。我々はバソプレシンの担体タンパク質であるニューロフィジン II の遺伝子領域に変異を有する家族性中枢性尿崩症のモデルマウスの解析を通じて、変異遺伝子由来のタンパク質が小胞体の一区画に封じ込められること、そしてその分解にライソゾームが関与していることを見出した。

本講演ではバソプレシンニューロンにおける小胞体ストレスについて、我々がこれまでに得た知見を中心に解説する。

教育講演 2

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―

束村博子

名古屋大学 副総長・生命農学研究科 教授

視床下部に分布する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) ニューロンを支配することにより、ヒトをふくめたほ乳類の生殖機能を制御するマスターレギュレーターとして注目される。キスペプチンは、*Kiss1* 遺伝子によってコードされるペプチドであり、GPR54 の内因性リガンドとして 2001 年に発見された (発見当初はメタスチンと命名)。GPR54 遺伝子の突然変異を有するヒトは性成熟に達せず、GPR54 のノックアウト (KO) マウスもまた性成熟しないとの 2003 年の報告を契機に、世界中でキスペプチンと生殖との関係が精力的に研究され、GnRH ニューロンには GPR54 が発現すること、様々な哺乳類でキスペプチンが性腺刺激ホルモンの強力な放出因子であることなどの報告が相次いだ。我々もまた、*Kiss1* を KO した雌雄ラットでは、黄体形成ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH) の血中レベルが検出限界以下を示し、性腺は著しく萎縮し、生殖機能が消失することを示した。さらに、げっ歯類や反芻動物などを用いた研究において、キスペプチンニューロンには、エストロゲン受容体 α (ER α) が発現することが示され、ステロイドフィードバックの作用部位としても注目された。これらの成果より、現在では、キスペプチンニューロンは GnRH ニューロンを上位から直接支配し、エストロゲンの正負のフィードバックの作用部位として、哺乳類における生殖機能維持に第一義的な役割をもつことが明らかとなってきた。

キスペプチンニューロンの細胞体は、ほ乳類の脳において、2つの神経核、すなわち視床下部弓状核 (ARC)、および前腹側室周囲核 (AVPV) /視索前野 (POA) 領域に局在する。エストロゲンは、ARC での *Kiss1* 発現を抑制することをから、同ニューロンは、エストロゲンの負のフィードバックの作用部位であると考えられる。ARC キスペプチンニューロンには、促進性神経ペプチドのニューロキニン B (NKB) と抑制性のダイノルフィン A (Dyn) が共発現することから、別名 KNDy ニューロンとも呼ばれる。最近、我々は、*Kiss1* KO ラットの ARC に局在する NKB 遺伝子発現細胞に、*Kiss1* 遺伝子を強制発現させることによって、LH パルスや卵胞発育をレスキューできることを示し、KNDy ニューロンが GnRH パルスジェネレータ本体であることを証明した。一方、AVPV/POA のキスペプチンニューロンでは、*Kiss1* 発現はエストロゲンにより増加する。また、雄ラットでは発情前期レベルのエストロゲンを処理しても AVPV キスペプチンニューロンが殆ど認められず、LH サージが起こらないが、出生直後に精巣除去して、脳の雄性化を阻害すると、雄ラットでも AVPV キスペプチンニューロンや LH サージが認められるようになる。

また、*Kiss1*-floxed ラットの脳内に Cre 組み換え酵素を投与し、ARC の *Kiss1* 発現を inducible に KO すると、LH パルスは消失するが、LH サージを誘起できることなどを明らかにした。これらの成果により AVPV (動物種によっては POA) キスペプチンニューロンは、正のフィードバックのターゲットとして GnRH/LH サージを制御し、ひいては排卵を制御すると考えられる。我々は、これまでラットやマウスをはじめ、ブタ、ヤギ、ウシなどの家畜、交尾排卵動物のスunks、サルにおいてもキスペプチン-GPR54 系が卵胞発育や排卵を制御することを示してきた。本講演では、キスペプチン-GRP54 シグナリングを介したヒト・家畜における生殖機能制御の応用の可能性も含めて議論を深めたい。

本講演は、長きにわたり「哺乳類の生殖制御の脳内メカニズムの解明」に多大な貢献と足跡を遺した前多敬一郎東大教授（生前）の追悼本*の出版を記念して企画されたものであり、長年の共同研究者かつ伴侶として共に歩んだ研究成果の一部を、演者が披露するものである。哺乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズムについての理解を深めて頂く機会となれば幸いである。また、このような機会を与えた頂いた上田陽一学術集会会長に深謝いたします。

*追悼本「死してこそ成し遂げる—食料問題を追いつけた獣医学研究者が語り、遺し、託したこと」：畜産学・獣医学の大研究者、前多敬一郎の逝去に伴い編まれた文集。氏の偉大な業績を紹介し、教育者としての優れた人柄を回顧する。本人の遺稿「キスペプチン物語」に加え、有力研究者からの寄稿多数（前多敬一郎ほか著、東村博子編、ISBN 9784582838381、平凡社、2020 年）

シンポジウム①

「海から陸、そして空へ」

サメ・エイ類の繁殖の特徴とその制御機構の研究

兵藤 晋

東京大学 大気海洋研究所 生理学分野

脳下垂体後葉ホルモンであるバソプレシン/バソトシンには、V1a, V1b, V2という3種類の受容体があることが長く知られていた。軟骨魚類での研究をきっかけとして、V2型受容体には、これまで知られていたcAMPシグナル伝達系を介する受容体に加え、Ca²⁺シグナル伝達系を介する新たな受容体が存在することを明らかにし、前者をV2aR、後者をV2bRとした(Yamaguchi et al., GCE, 2012)。V2bRタイプは円口類から鳥類までに広く存在し、哺乳類では偽遺伝子化したこと、遺伝子重複によりさらに多様化していることもわかってきた(Hara et al., Nat Ecol Evol, 2018)。また、V2aRは硬骨魚類以降には存在するものの、円口類と軟骨魚類では見つからない。V2bRタイプの受容体の機能についてはまだよくわかっていないが、トラザメにおいては輸卵管の一部に発現し、輸卵管収縮に関わることを見出した(Inoue et al., unpublished)。鳥類でもバソトシンにより輸卵管収縮が起こるが、この作用を仲介するのもV2bRタイプと考えられ、哺乳類におけるオキシトシンの役割を考えると進化的にとっても興味深い。

サメ・エイ類の繁殖は魚類の中で特徴的で、交尾による体内受精を行い、卵生から胎生までその様式もさまざまである。しかしその制御機構については研究が進んでおらず、サメ・エイ類の繁殖の特徴が研究を困難にする最大の原因である。本講演では、サメ・エイ類の繁殖の特徴と、その困難をどのように克服しようとしているのか、上記のV2bRの機能を含め、これまで明らかにしてきたことを紹介する。

脊椎動物の陸上進出：抗利尿ホルモン－V2 受容体－アкваポリン系の形成と変遷

鈴木雅一、岡田令子

静岡大学大学院 総合科学技術研究科

脊椎動物の進化史における画期的な出来事の一つは、水環境から陸環境への進出である。デボン紀に出現した両生類は、その後陸上に進出して適応放散したとされるが、その過程で、陸上でも適正な水代謝を行えるシステムの獲得と多様化が生じたと考えられる。本講演では、体内の水恒常性維持に重要な抗利尿ホルモン(ADH)－V2 受容体－アкваポリン(AQP)系の形成と変遷に関して現時点での情報を提供したい。

ADH は、哺乳類ではバソプレシンだが、他の四足動物ではバソトシンである。バソトシンは、魚類から存在している。同様に、V2 受容体も魚類から存在する。一方、AQP に関しては、哺乳類でバソプレシンに応答して腎臓集合管で水輸送を調節する AQP2 を始め、AQP5 と AQP6 についても、オルソログと断定できる遺伝子が魚類には認められない。両生綱の無尾目(カエル類)では腹側皮膚、腎臓、膀胱が主要な水調節器官として働き、半水生種や陸生種ではそれぞれの部位で基本的に AQP6/a2S、AQP2、AQP6/a2U がバソトシンに応答して水輸送を調節していると考えられる。なお、AQP6/a2 は両生類に特徴的な機能を果たすが、AQP6 とする報告もある。ゲノムデータの解析結果等を総合すると、初期の両生類あるいはその祖先種で、AQP2 と AQP α 2 が生じて、バソトシン－V2 受容体－AQP2 系およびバソトシン－V2 受容体－AQP α 2 系が形成された。そして、標的器官で複数種類の ADH 応答性 AQP が発現するなど、この調節系の多様化が両生類で起こった。さらに、爬虫類への系統では遺伝子重複により AQP α 2 から AQP6 が生じ、その後、AQP α 2 が失われるなどして、バソトシン－V2 受容体－AQP2 系が主要な働きをするようになった可能性が 1 つのシナリオとして考えられる。

メダカ、ウズラ、マウス、アカゲザルに学ぶ動物の季節適応機構の仕組み

吉村 崇^{1,2}

- 1) 名古屋大学 トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)
- 2) 名古屋大学大学院 生命農学研究科 動物統合生理学研究室

四季の存在する地域では繁殖、渡り、冬眠など、動物の様々な営みは特定の季節にのみ行われる。アリストテレス以来、2300年以上もの間、人類はこれらの動物の営みに魅了されてきたが、カレンダーを持たない動物が季節の変化を感知して、適応する仕組みは明らかにされていなかった。マウスやショウジョウバエが生物学の発展に大きく寄与したことに疑いの余地はないが、これらの動物は明瞭な季節応答を示さないため、季節適応の仕組みの研究に最適とは言えない。そこで我々は明瞭な季節応答を示すウズラを用いることで、日長の変化を感知して繁殖を開始する情報伝達経路を明らかにした。またウズラで明らかにした仕組みが哺乳類にも広く保存されていることをハムスター、マウスなどを用いて明らかにしてきた(Nature 2003, 2008; PNAS 2008, 2010; Nat Commun 2013; Cell Rep 2014; Nat Rev Endocrinol 2019)。

外部環境が厳しい冬季には、ヒトだけでなく、様々な動物がうつ様行動を示し、厳しい環境に適応していることが知られているが、その仕組みは明らかにされていない。近年、創薬の分野ではゼブラフィッシュやメダカなどの小型魚類が複雑な中枢性疾患を理解するための優れたモデルとして注目を集めている。そこでメダカを用いて行動テストを行ったところ、冬季に眼の光感受性が低下するとともに社会性が低下し、不安様行動が上昇することを見出した。またケミカルゲノミクスのアプローチからメダカの冬季のうつ様行動の仕組みが明らかになってきた(Nat Commun 2017; Nat Ecol Evol 2019; PNAS 2020)。現在は自然条件下で飼育したマカクザルをモデルとして霊長類の季節適応機構の解明に取り組んでいるので、その取り組みについても紹介したい。

シンポジウム②

「下垂体：基礎・臨床アップデート」

視床下部-下垂体系の再生医療

須賀英隆、有馬 寛

東海国立大学機構 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学

視床下部-下垂体系は様々なホルモンを制御するmaster glandである。その機能障害が生じると体の恒常性を保てなくなり、生命維持に影響する。現行のホルモン補充療法では適正な補充が難しい場合があり、治療を継続していてもなお生命予後や合併症、Quality of Lifeに問題が残っている。本来は周囲環境に応じてホルモン分泌量が調整されるべきものが、現行治療では需要変動に対応できず需給にズレが生じてしまうのが原因である。もし応答性をもったホルモン産生細胞が再生・維持できれば、より高度な恒常性が達成できる可能性が生まれ、新たな治療法になり得ると考えられる。

この領域の組織幹細胞は精力的に研究されているものの、現状では再生能力は高くない。そこでES細胞やiPS細胞の出番であるが、多能性であるため様々な方向へ分化する可能性を秘めており、きちんと目的組織へ分化させる方法論が重要となる。我々が利用しているのは、故・笹井芳樹先生らが開発された立体培養技術で、頭部神経外胚葉系細胞を高効率に誘導できる。これを基盤とし、視床下部や下垂体の発生ルールに従うようにした。これまでに、マウスES細胞、ヒトES細胞、ヒトiPS細胞の順に開発してきた。いずれも、何かの因子を強制発現するのではなく、培地の条件を整え、発生ステップに従って自己組織化させるのが要諦である。特に下垂体分化法においては、下垂体単独ではなく、視床下部と関係を保ちながら分化する点を重視し、in vitroでも視床下部と下垂体とを同時誘導する条件で仕上げた。下垂体だけを分化させる方が一見効率が良さそうに思われるが、最終的な成熟度を高めるには隣接した視床下部の同居が重要だと分かっている。結果として、1細胞あたりの分泌能力で成体と遜色ない能力、視床下部と下垂体との機能連携などが得られた。本演題では移植用製剤としての技術開発についても進捗を概説する。

iPS 細胞を用いた革新的下垂体疾患モデルの作成と病因・病態解析

高橋 裕¹、松本隆作²、蟹江慶太郎³、伊藤剛⁴、金子新⁴、須賀秀隆⁵、福岡秀規³、井口元三⁶

- 1) 奈良県立医科大学 糖尿病内分泌内科学
- 2) 京都大学 iPS 細胞研究所 未来生命科学開拓部門
- 3) 神戸大学医学部附属病院 糖尿病内分泌内科
- 4) 京都大学 iPS 細胞研究所 増殖分化機構研究部門
- 5) 名古屋大学大学院 医学研究科 糖尿病内分泌内科学
- 6) 神戸大学 保健管理センター

疾患 iPS 細胞は、再生医療、疾患モデル作成による病態解明、創薬に大きな貢献をしているが、これまで下垂体を含む内分泌疾患にはほとんど応用されていなかった。

私たちは先天性下垂体低形成を呈した症例から iPS 細胞を作成し、*in vitro* で視床下部・下垂体への分化誘導を行うことによって疾患モデル作成を試みた。興味深いことに患者より作成した疾患 iPS 細胞では下垂体分化が著明に障害されており、分化過程の詳細な解析によって視床下部における FGF10 発現の低下が下垂体前駆細胞分化の障害になっていることを明らかにした。さらにエクソーム解析によって *OTX2* 変異を同定し、変異を修復することによって表現型がレスキューされることからこの変異が原因であることを証明し、世界で初めて iPS 細胞を用いた遺伝性下垂体疾患モデル作成に成功した (*J Clin Invest.* 2020 130, 641, *Cell Mol Life Sci* 2020 78, 2069)。

私たちが見出した抗 PIT-1 下垂体炎(抗 PIT-1 抗体症候群)は、転写因子 PIT-1 に対する細胞性免疫により後天性 GH, PRL, TSH 欠損症を呈する自己免疫疾患である (*Endocr Rev* 2020 41, *bnz003*)。私たちは、疾患 iPS 細胞を用いて疾患モデル作成に取り組み、これまでに下垂体前葉細胞では PIT-1 エピトープが細胞表面に HLA とともに提示されていること (*J Endocr Soc.* 2019 3, 1969)、さらに特異的細胞障害性 T 細胞と患者 iPS 細胞由来下垂体の共培養系では、PIT-1 発現細胞が特異的に障害されることを見出した(Manuscript in preparation)。これは後天性下垂体疾患そして細胞性免疫による自己免疫疾患モデルに対する iPS 細胞の初めての応用成功例となる。本シンポジウムでは iPS 細胞の下垂体疾患の応用の意義と可能性について紹介する。

下垂体腫瘍の外科治療

山田正三

森山脳神経センター病院 間脳下垂体センター

下垂体腫瘍の外科治療は、1960年台以降、経蝶形骨洞手術(TSS)が主として施行され、一部巨大な腫瘍や、鞍上部に発生する腫瘍では開頭術(TCS)が施行されて来た。しかし1990年代に拡大TSSが臨床応用されるようになり、大きな下垂体腫瘍や鞍上部に主座する腫瘍に対してもTSSが可能となり、現在TCSが単独で適応となるような症例は極めて稀である。そして拡大TSSでも手術が困難な巨大下垂体腫瘍などでは、より安全に、最大限の腫瘍切除が可能となるよう拡大TSSとTCSを同時に行うcombined surgeryが適応となる。一方、機能性腫瘍では、腫瘍の手術成績に最も影響を与える海綿静脈洞(CS)浸潤については、従来CSはNo man's landとされ、CS浸潤部腫瘍には切除操作を行うことはなかったが、近年の内視鏡、術中モニターなどの導入に伴い、CS浸潤腫瘍にも現在積極的な切除が試みられるようになり手術成績の向上に寄与している。これら手術アプローチの変革はまさに周辺の手術支援技術の発達に負うところが大きい。内視鏡の下垂体外科への応用により、本来深くて狭い術野の手術であったTSSにおいて、より広角な広い術野が得られるようになり、手術の再現性、確実性、安全性が格段に向上した。この分野では今後更に3D内視鏡、8K内視鏡が導入され、内視鏡TSSは今後TSSの標準的手術法となるものと考えられる。同様に、navigation、virtual reality、robotic surgery技術の進歩により、将来の下垂体腫瘍の外科治療は、今以上に安全で低侵襲的な手術が可能になるものと期待される。同時に間脳下垂体疾患の治療法は、集学的治療が必須の疾患であり、術者は自ら行う手術が、その患者さんの全体の治療の中で、どのような位置付けに当たるのかを常に理解しつつ外科治療を行うことが重要である。

最優秀発表賞候補者演題

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

太原倫仁¹、南和希¹、今野紀文²、中町智哉²、松田恒平^{2,3}

- 1) 富山大・院理工・生体制御
- 2) 富山大・学術研究・理学
- 3) 富山大・生命融合・生体情報

ソマトラクチン(SL)は、成長ホルモン/プロラクチンファミリーに属しており、2分子種(SL- α とSL- β)存在する。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。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、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。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変異ホモ型の色素胞数に有意な差はなかった。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に飼育した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変異ホモ型の体全体の輝度に有意な差はなかった。

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の作出を進めている。

時計遺伝子および BMP 分子が下垂体ゴナドトロープ細胞に与える影響

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
岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 総合内科学

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た。今回、下垂体 BMP システムおよび時計遺伝子がゴナドトロピン産生に与える影響について、マウスゴナドトロープ細胞 L β T2 を用いて検討した。その結果、下垂体に発現する時計遺伝子 Clock、Bmal1、Per2、Cry1 の mRNA レベルはそれぞれ GnRH 存在下及び非存在下において緩やかな変動を呈したが、GnRH 刺激後 12 時間までの早期では Clock の発現が抑制される一方で、刺激後 24 時間の後期では Clock の発現が上昇するという特徴的な変動を示すことが明らかになった。さらに、LH mRNA 発現と時計遺伝子発現の関連性について検討したところ、特に Clock および Bmal1 mRNA と LH mRNA との間にそれぞれ強い正の相関関係を認めた。我々の先行研究より、ゴナドトロープ細胞での GnRH 受容体下流シグナルのうち MAPK 経路が機能的役割を果たすことから、阻害薬を用いて各 MAPK の関与を検討したところ、GnRH 刺激後 6 時間では、GnRH による Clock および LH mRNA の発現抑制に ERK 経路が関与していた。また Clock と LH mRNA の発現レベルに相関関係を認めたことから、siRNA により Clock の発現を抑制したところ、GnRH 刺激後 6 時間では影響を与えないが、24 時間において LH mRNA の発現が抑制された。さらに BMP-6, -7 の存在下では、GnRH 刺激 24 時間後での Clock mRNA および LH mRNA の発現が減弱した。以上の結果より、マウス下垂体ゴナドトロープ細胞において、GnRH 刺激後早期には ERK による抑制を受けて Clock および LH の発現が抑制される一方で、GnRH 刺激後後期では BMP による制御を受けて Clock および LH の発現が減弱するという時相により異なる応答性を呈することが明らかとなった。

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¹、田中朝陽¹、左草直¹、戸村秀明^{1,2}

1) 明治大学大学院 細胞情報制御学研究室

2) 明治大学 内分泌研究所

ヒトTDAG8は、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の一種である。この受容体は免疫細胞にその強い発現が観察されるため、下垂体機能にも影響を及ぼしている可能性がある。

2015年にプロトン感知性GPCRであるOGR1が、金属イオンによっても活性化されることが報告された。我々は今回、TDAG8もOGR1と同様に金属感知性を有するのかどうかを明らかにする過程で、この受容体が金属キレート作用をもつEDTAにより活性化が増強することを見出した。

(目的)

EDTAによるTDAG8活性化の増強作用の機序を明らかにする。

(方法)

HEK293細胞にヒトTDAG8過剰発現させ、EDTA添加によるcAMP量の変化とレポーター活性の変化を測定した。

(結果)

1.ヒトTDAG8を過剰発現させたHEK293細胞にEDTAを添加すると、細胞内cAMP産生とレポーター活性の増加が観察された。

2.細胞外液にカルシウムを添加してもその増強作用は減弱しなかった。

3. EGTA、クエン酸を添加したところ、レポーター活性の増加は観察されなかった。

(考察)

本研究の結果、TDAG8を介したGs系シグナルの増強に、EDTAが特異的に作用していることが明らかとなった。キュレーション療法などEDTAの使用により、免疫細胞を介して下垂体機能が影響をうける可能性がある。

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、本多寛之、田中秀一、孫麗那、長谷川功、大塚文男

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

【症例】70 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。補液にて加療したが改善せず、2週間前から発熱も出現。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、【身体所見】170cm, 59.5kg, BMI 20.6kg/m². BT 36.3℃, HR 62 /min, BP 91/57 mmHg, SpO₂ 97% (室内気). 両下腿浮腫あり、【血液検査】WBC 3800/μL (Eo 486), Hb 10.3 g/dL, Plt 50.1 万/μL, Na 125 mmol/L, K 4.1 mmol/L, Cl 95 mmol/L, UN 8.7 mg/dL, Cr 0.73 mg/dL, Alb 2.8 g/dL, CRP 1.84 mg/dL, 空腹時血糖 87 mg/dL, HbA_{1c} 6.4 %, TSH 2.76 μU/mL, FT₄ 0.71 ng/dL, ACTH <1.5 pg/mL, Cortisol <0.1 μg/dL, GH 3.30 ng/mL, IGF-I 74.30 ng/mL, FSH/LH 4.7/10.1 mIU/mL, PRL 30.5 ng/mL, AVP 1.0 pg/mL, 血漿レニン活性 <0.2 pg/mL/h, Aldo <4.0 pg/mL, UFC <2.0 μg/day, IgG4 10.4 mg/dL, ANA 40 倍, 甲状腺自己抗体: 陰性、下垂体前葉刺激試験: CRH に対する ACTH・Cortisol はいずれも無反応、【血液・尿培養】陰性、【画像所見】頭部 CT: 明らかな頭蓋内病変なし、下垂体 MRI: 腫大・腫瘍性変化なし、副腎 CT: 形態異常・萎縮なし、【臨床経過】全身倦怠感・炎症反応上昇に対する内分泌精査で ACTH 単独欠損症 (IAD) と診断した。ヒドロコルチゾン 10mg の補充で低 Na 血症・ADL は改善した。【考察】IAD は比較的稀な疾患で、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し、診断に苦慮する。遺伝性(POMC 変異など)・自己免疫性・脳卒中・頭部外傷等の機序が考えられているが、多くは原因不明である。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。【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。ヒドロコルチゾン開始前後での ADL の変化に着目して発表したい。

一般演題 1、2



トラフグ下垂体スフェロイドの効率的培養法の確立とゴナドトロピン産生機能の検証

山口明彦

九州大学大学院 農学研究院 海洋生物学研究室

魚類の下垂体は非常に小さな組織であるため多検体解析には主に平面培養や下垂体断片が用いられてきたが、細胞相互作用や組織の不均一性の問題が指摘されてきた。細胞の3次元培養によって得られるスフェロイド(細胞塊)は生体に近い性質を維持するため、創薬分野で用いられる技術である。我々はトラフグをモデルに用いて下垂体細胞からスフェロイドを作製し、魚種固有の高活性ゴナドトロピン(生殖腺刺激ホルモン:GTH)の合成・分泌系の開発を目指している。本研究ではトラフグ下垂体からのスフェロイドの効率的な培養法とその応用について報告する。

【実験方法と結果】 (i) 簡便なスフェロイド培養法の確立:トラフグ下垂体細胞($1 \times 10^7/\text{mL}$)を培地[MEM (Hank's)、5%フグ血清、Rho-kinase阻害剤 Y-27632 (0, 1, 10 μM)]に懸濁しスピナーフラスコで回転培養した(22°C, 50rpm)。スフェロイド画像面積を解析した結果、Y-27632の濃度に依存して凝集の促進が確認できた。(ii) スフェロイドの健康状態を表す指標物質の探索:エストロゲン受容体アンタゴニスト(タモキシフェン, 10 μM)を含む培地、および高濃度[10x Gln (20mM)]を含む培地(L-15)で培養したスフェロイドでは細胞解離が確認された。FLEX2 (Nova Biomedical)を用いこれらの培地代謝成分を分析した結果、 NH_4^+ 濃度がスフェロイドの健康状態の指標となることが示された。(iii) スフェロイドの下垂体機能の検証:トラフグ周年血清(2.5%)を添加した培地でスフェロイドを1週間培養後、免疫組織化学法でGTH発現領域を測定した。黄体形成ホルモン(LH)の発現は血清性ステロイドホルモン(T, E2)濃度に応じて変動した。一方濾胞刺激ホルモン(FSH)は顕著な変動は見られなかった。

キンギョにおけるメラニン凝集ホルモン 2 種の構造, 発現動態および産生ニューロン

楊婷舒¹、篠原由佳梨¹、大竹真由美¹、笠木聡¹、中川譲²、水澤寛太¹、小寺義男²、天野勝文¹、高橋明義¹

1) 北里大学 海洋生命科学部

2) 北里大学 理学部

メラニン凝集ホルモン (MCH) は視床下部ホルモンの一種であり, 魚類に特有の MCH1 と脊椎動物に共通の MCH2 が存在する。魚類型はキンギョにおいて色素顆粒の凝集と摂餌行動の抑制に関わることが示されているものの, 共通型の作用については他の魚類を含めて不明な点が多い。本研究は, キンギョにおいてこれら 2 種類の MCH の差異を構造, 発現動態およびニューロンを指標として明らかにすることを目的とした。既知の MCH 前駆体遺伝子 (*pmch*) の塩基配列にもとづいた逆転写 PCR により, 魚類型と共通型の両方に 2 種類のサブタイプ (*pmch1a* と *pmch1b* および *pmch2a* と *pmch2b*) を同定した。液体クロマトグラフ質量分析により下垂体抽出物を分析したところ, PMCH1a と 1b および PMCH2a 由来のペプチドはほとんど同定できたが, PMCH2b 由来のペプチドは一部しか同定できなかった。これはペプチド量の多少を反映するものと考えられる。次に, 平均水温 10°C, 20°C および 30°C でそれぞれ 1 週間白背地と黒背地で飼育したキンギョの脳内におけるこれらの mRNA 含量を定量逆転写 PCR で調べた。塩基配列の類似性が高い魚類型サブタイプについては同一プライマーを使用し, *pmch1ab* として分析した。その結果, 白背地においては *pmch1ab* には 30°C で, *pmch2a* と *pmch2b* には 20°C で最大の発現が認められた。魚類型と共通型 MCH 遺伝子の水温に対する応答が異なることが示唆された。PMCH1a と PMCH2a 間でアミノ酸配列の類似性が低い前駆体中央部に対応する合成ペプチドに対する抗体を用いた視床下部と下垂体の免疫組織化学染色により, 両者は異なるニューロンで産生され, 脳と下垂体に投射することが示唆された。以上により, 魚類型と共通型 MCH の作用は必ずしも同一ではないことが示された。

無眼球症を契機に SOX2 遺伝子異常症が疑われた 1 例

近藤朱音¹、林亜紀¹、立花綾香¹、森根幹生¹、檜尾健二¹、桐野友子²、岩井艶子¹、前田和寿¹

- 1) 四国こどもとおとなの医療センター 遺伝医療センター
- 2) 同 小児神経内科

【はじめに】SOX2 遺伝子は 3 番染色体長腕に位置し、DNA-binding Domain を有した転写因子であり、前脳、眼球、視床下部～下垂体などの初期発生に重要な役割を担っていることが知られている。SOX2 遺伝子異常では眼球低形成・無形成が代表的な所見とされているが下垂体機能低下などの報告もある。SOX2 関連無眼球症候群に下垂体機能低下を伴った症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

【症例】初診時生後 2 か月、在胎 38 週、体重 2632g、経膈分娩にて出生。出生時に眼瞼狭小を主訴に紹介受診。頭部 CT 検査にて視神経、眼筋の存在を認めるも眼球の有無ははっきりせず。頭部 MRI 検査にて両眼球は描出されず、全身検索となったが軽度の難聴と停留精巣を認めるのみでその他は異常なく、染色体検査でも正常核型であった。精神運動発達遅延のため 6 歳時に再度頭部 MRI 検査を実施したところ脳梁低形成、脳幹の狭小化、脳室辺縁不整を認めたが他の症状との関連が乏しく経過観察継続。その後発育遅延(身長・体重とも-2.5～-3.0SD)のため 8 歳時に内分泌的検査実施したところ、ACTH 正常値であったものの TSH、LH、FSH、GH は低値であり下垂体機能低下を認めた。後日、6 歳時に他院にてエクソーム検査を受検していたことが判明し、これらの症状は SOX-OT 遺伝子の変異によるものであることが示唆された。

【考案】SOX2 無眼球症候群の中樞神経系合併奇形として、海馬異常、下垂体低・無形成、脳梁低・無形成が知られている。本症例では SOX2OT 遺伝子異常により、無眼球症のほか脳梁低形成、脳実質の形成異常、下垂体機能低下を認めた。小眼球症・無眼球症の頻度は約 1 万人に 1 人とされており希少な疾患である。今後も各症例について詳細な症状の検索をしていくことが重要であると思われた。

増殖因子 Activin A の胎仔肺における作用

櫻井玲依¹、小川典子²、佐藤澄恵¹、大町晃¹、甕加央梨¹、青木亮太¹、安部由美子¹

1) 群馬大学 保健学研究科 生体情報検査科学講座

2) 島根大学 医学部 解剖学講座 発生生物学

FSH分泌刺激ホルモンとして発見されたActivin Aは増殖因子としても知られている。また、早産の主因である絨毛膜羊膜炎の羊水中ではActivin Aが増加することが報告されている。しかし、羊水中で増加したActivin Aの胎児への影響は判っていない。このため、マウスの胎仔齢による羊水量と羊水中Activin A濃度の変化を明らかにし、Activin Aがマウス胎仔肺に及ぼす影響を検討した。JcL : ICRマウスで胎生11.5~17.5日に羊水を採取し、羊水量と羊水中Activin A濃度を測定し、Activin A注入量を決定した。胎生16.5日と胎生17.5日に羊水中へActivin A溶液を注入し、胎生18.5日に胎仔肺を得た。肺サーファクタント蛋白であるsurfactant protein A (SP-A)、surfactant protein B (SP-B)、surfactant protein C (SP-C)をコードする *Sftpal* mRNA、*Sftpb* mRNA、*Sftpc* mRNAの発現量を測定した。JcL : ICRマウスの羊水量は胎生15.5日にかけて増加し、胎生17.5日で急減した。羊水中Activin A濃度は胎生13.5日にかけて上昇し(10.2 ± 2.3 ng/mL, n=6)、その後低下した。羊水中Activin A濃度が100 ng/mLとなるようActivin Aを注入したところ、*Sftpal* mRNA、*Sftpb* mRNA、*Sftpc* mRNAの発現量は胎生16.5日に注入した群では差は見られなかったが、胎生17.5日に注入した群では対象群に比べ有意に減少した ($p<0.05$)。肺サーファクタント蛋白の産生が始まる終末囊期の胎生17.5日にActivin Aが羊水中で増加すると、胎仔肺の成熟が抑制される可能性が示唆された。

β -アレスチン2と μ -V1bヘテロマーの相互作用第2相における、アゴニスト依存性

持丸雄太、Nuttawadee Ngamlertwong、土屋裕義、東森生、興水崇鏡

自治医科大学 医学部 薬理学講座 分子薬理学部門

【背景】我々は最近、モルヒネの鎮痛作用に耐性が惹起される過程で、V1bバソプレッシン受容体が β -アレスチン2および μ -オピオイド受容体に結合し、これら2つを橋渡しして受容体の内部移行を促進する可能性を報告した。しかし、これまでそのような3分子による複合体形成は直接証明されていない。今回我々は、従来の解析に使用したNanoLuc[®]ルシフェラーゼと蛍光タンパク質Venusとの生物発光共鳴エネルギー転移(NanoBRET)に加え、NanoLuc[®]をベースにしたスプリットルシフェラーゼ(NanoBiT[®])とVenusによる、NanoBit-NanoBRETシステムの開発に成功し、受容体複合体の解析を実施したので報告する。【結果】この新たなシステムにより、 β -アレスチン2は、アゴニスト非存在下で μ -オピオイド受容体とV1bバソプレッシン受容体のヘテロマー(μ -V1bヘテロマー)と複合体を形成することが初めて明らかとなった。さらに、オピオイド受容体もしくはバソプレッシン受容体のアゴニスト刺激によって、受容体ヘテロマーのカルボキシル末端と β -アレスチン2の間のNanoBRET値はより上昇した。加えて、両受容体の各アゴニスト刺激によるNanoBRET値の増加は、相加的であった。意外なことに、本システムでのアゴニストによるNanoBRETの応答は、ドナーとなるルシフェラーゼの発光とアクセプターとなるVenusの蛍光の比を検出限界まで下げることで大きく増強することが判明した。【結論】アゴニスト非存在下において、 β -アレスチン2は μ -V1bヘテロマーと1相目の結合をしており、アゴニスト刺激で2相目のさらに強い相互作用が起こることが判明した。我々の開発したシステムは、 μ -V1bヘテロマーのバソプレッシン結合部位を標的とし、モルヒネ鎮痛に対する耐性を軽減する化合物の探索に有用である。

ラット及びマウスの濾胞星状細胞の新規マーカー分子の同定

藤原 研¹、伊澤和人¹、峯萌葉¹、石田睦¹、藤原葉子^{1,2}、堀口幸太郎³、塚田岳大⁴、大野伸彦⁵

- 1) 神奈川大学 理学部 生物科学科
- 2) 神奈川大学 総合理学研究所
- 3) 杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域
- 4) 東邦大学 理学部 生物分子科学科
- 5) 自治医科大学 医学部 解剖学講座組織学部門

S100 β タンパク質は様々な動物における濾胞星状細胞のマーカー分子として用いられてきている。興味深いことに、ラットの濾胞星状細胞はS100 β タンパク質に陽性であるが、マウスでは報告によって結果が異なる。そのため、マウスの濾胞星状細胞でも発現する新しいマーカー分子の同定が必要とされている。これまで我々は、S100 β タンパク質のプロモーター下でGFPを発現する遺伝子改変ラット(S100b-GFPラット)を用いて、ラット濾胞星状細胞の発現遺伝子を網羅的に明らかにしてきた。そこで本研究では、このラット濾胞星状細胞発現遺伝子プロファイルから新規のマーカー分子の同定を試みた。S100b-GFPラットの濾胞星状細胞とそれ以外の下垂体前葉細胞との発現遺伝子を比較し、濾胞星状細胞で特異的に発現する遺伝子群の中から、脳で発現することが知られている解糖酵素のAldolase Cを見出した。免疫組織化学でラット下垂体におけるAldolase C陽性細胞を検出したところ、S100 β タンパク質陽性細胞に一致した。マウス下垂体でAldolase Cの免疫組織化学をおこなった結果、Aldolase C陽性細胞が前葉の広範囲、およびラトケ遺残腔に面する周辺細胞層(marginal cell layer)で観察された。マウス下垂体Aldolase C陽性細胞は、突起を持った小型の細胞でしばしば集団をなしていた。また、Aldolase Cはいずれの前葉ホルモン陽性細胞にも共存しなかった。さらに、免疫電子顕微鏡によりAldolase C陽性反応は、濾胞星状細胞の特徴である偽濾胞を形成する無顆粒性細胞で確認されたが、顆粒細胞では確認されなかった。これらのことから、Aldolase Cはラット及びマウスにおける新規の濾胞星状細胞のマーカー分子として利用できる。

ゴナドトロフにおける GPR120 を介した性腺刺激ホルモン分泌調節メカニズム

森山隆太郎¹、池田隼也¹、原尚輝¹、北爪香菜子¹、萩原央記¹、和田哲幸²

1) 近畿大学 理工学部

2) 近畿大学 薬学部

GPR120 は長鎖脂肪酸を天然リガンドとする G タンパク質共役型受容体の 1 つである。これまでに当研究室ではマウスやウシのゴナドトロフに GPR120 が局在することを組織学的に報告している。しかし、GPR120 の特異的なリガンドが存在しなかったことから、ゴナドトロフにおける GPR120 の生理的機能解析は進んでいなかった。本研究では新規に開発された GPR120 特異的なアゴニスト TUG891 とアンタゴニスト AH7614 を用いて、ゴナドトロフの GPR120 活性化が性腺刺激ホルモン合成と分泌に与える影響を検討した。

実験にはゴナドトロフ株化細胞 LβT2 を用いた。実験群として TUG891 暴露群、TUG891 と AH7614 共暴露群、およびコントロール群を作製した。これら群の培養液中 LH と FSH 濃度測定、および細胞内 *Lhb* と *Fshb* mRNA 発現量の定量を行った。さらに、LβT2 細胞が TUG891 暴露により受容体を介した細胞活性を起こすか、ERK リン酸化と細胞膜電流を指標として検討した。

TUG891 暴露群において培養液中 LH および FSH 濃度がコントロール群に比べて統計的に有意に増加した。この増加は TUG891 と AH7614 の共投与群では見られなかった。また、TUG891 暴露群では *Fshb* mRNA 発現量が低下したが、TUG891+AH7614 投与群ではこの低下は見られなかった。次に、細胞膜電流を測定したところ、TUG891 暴露した細胞で -40 mV 付近をピークとした内向き電流の増加を観察した。さらに、TUG891 暴露した細胞において暴露後 10 分をピークとしたリン酸化 ERK のバンドを観察した。これらの結果は、マウスのゴナドトロフには機能的 GPR120 が存在し、MAP kinase 経路等を介して、LH および FSH 分泌を誘起すると共に、*Fshb* mRNA 発現を抑制するメカニズムの存在を示唆するものである。

ラット視床下部オキシトシン合成・分泌におけるエクオール摂取効果の検討

西村和朗^{1,2}、吉野潔¹、上田陽一²

1) 産業医科大学 医学部 産科婦人科学

2) 産業医科大学 医学部 第1生理学

目的

大豆イソフラボンの最終代謝産物である S-equol (エクオール) は、エストロゲンと類似構造により高いエストロゲン活性を有し、更年期障害や骨粗鬆症の改善効果から、ホルモン補充療法の代替療法として注目されている。我々は、エストロゲンが視床下部の視索上核 (SON) と室傍核 (PVN) のオキシトシン (OXT) ニューロン合成・分泌に関与することを報告した。したがって、エクオールが視床下部 OXT 合成・分泌して影響を与える可能性がある。しかしながら、エクオールの視床下部への影響は不明である。オキシトシン産生を定量評価することが可能な OXT-monomeric red fluorescent protein 1 (mRFP1) トランスジェニック (TG) ラットを用いて、エクオールと視床下部 OXT の関連を明らかにすることを目的とした。

方法

雄雌の OXT-mRFP1 TG ラットを用いた。性周期の確立した 10 週齢の雌ラットに両側卵巢摘出術 (OVX)、雄ラットは偽手術 (Sham) を施行した。14 週齢の雄雌ラットに大豆成分のないコントロール群とエクオール (80mg/kg) 群に分けて摂餌を開始し、体重変化、摂餌量を測定した。19 週齢に脳を摘出、SON・PVN および下垂体 (PP) における蛍光輝度を定量評価した。

成績

摂餌量は、雄雌ラットともコントロール群とエクオール群で有意差はなかったが、体重変化は、雌 OVX ラットのエクオール群で有意に減少した。SON、mPVN および PP の mRFP1 赤色蛍光輝度は、雌 OVX のエクオール群で有意に高かった。

結論

視床下部の OXT 産生はエストロゲン依存性と言われている。エストロゲンだけでなく、エクオールにも視床下部の OXT 産生を増加させることが示唆された。臨床上エクオール投与の更なる効果が期待できる。

マウス視床下部モデル細胞における GnRH とキスペプチンの相互作用について

折出亜希、金崎春彦、Tuvshintugs Tumurbaatar、Zolzaya Tumurgan、岡田裕枝、京哲
島根大学 医学部 産科婦人科

【目的】視床下部キスペプチンと GnRH は視床下部-下垂体-性腺軸を制御する中枢因子である。視床下部 Kiss-1/GnRH 発現細胞株におけるキスペプチン及び GnRH の相互作用について検討を行った。

【方法】ラット視床下部前腹側室周囲核 (AVPV) 領域由来の Kiss-1 発現細胞である mHypoA-50 細胞と視床下部弓状核 (ARC) 由来の Kiss-1 発現細胞である mHypoA-55 細胞を用いた。両細胞をキスペプチン (KP10) 及び GnRH で刺激し、キスペプチン及び GnRH 発現について検討した。

【結果】mHypoA-50 細胞と mHypoA-55 細胞はキスペプチンを発現するが、GnRH も発現していた。また両細胞にキスペプチン受容体及び GnRH 受容体の発現を認めた。mHypoA-50 細胞 (AVPV 由来) における Kiss-1 発現は KP10 及び GnRH 刺激で増加した。mHypoA-50 細胞における GnRH 発現は KP10 及び GnRH 刺激で増加しなかった。mHypoA-55 細胞 (ARC 由来) の Kiss-1 発現は mHypoA-50 細胞と同様に KP10 及び GnRH 刺激で増加した。mHypoA-50 細胞と異なり、mHypoA-55 細胞における GnRH 発現は KP10 及び GnRH 刺激で増加した。両細胞とも KP10 及び GnRH 刺激で c-fos 蛋白の発現が増加した。胎児ラット脳の初代培養細胞を用いた実験でも KP10 は Kiss-1 発現を増加させ、GnRH は GnRH 発現を増加させた。

【結語】キスペプチンニューロンと GnRH ニューロンには自己調節作用あるいは相互作用が存在する可能性がある。

下位条鰭類の腺性下垂体に発現するメラニン凝集ホルモン受容体の同定

東 森生¹、阿見彌典子²、奥水崇鏡¹

1) 自治医科大学 医学部 薬理学講座分子薬理学部門

2) 北里大学 海洋生命科学部

メラニン凝集ホルモン(MCH)は、シロサケ下垂体より単離されたペプチドで魚類の体色を明化させる下垂体神経葉ホルモンとして知られる。これまでに我々は、現世条鰭類で最初期に分枝したポリプテルス類では MCH ニューロンが正中隆起に投射し、二番目以降に分枝したチョウザメ類や全骨類(ガーやアミア)では正中隆起と神経葉に MCH ニューロンが投射することを免疫組織学的手法により見出している。この結果から、神経葉ホルモンとして働く以前に、MCH は腺性下垂体ホルモン分泌を調節する働きを獲得した可能性がある。しかしながら、これら下位条鰭類の魚種における腺性下垂体に対する MCH の働きは不明である。そこで本研究では、下位条鰭類の腺性下垂体に発現する MCH 受容体を同定し、MCH が腺性下垂体ホルモン分泌に関わる可能性を検討した。

まず、ポリプテルスセネガルス、コチョウザメ、スポッテッドガーおよびアミアカルヴァのゲノム情報から予想される MCH 受容体の一次構造を分子系統樹により比較した。その結果、各魚種の MCH 受容体には哺乳類型と真骨魚類型に分けられる 2 つの MCH1 型受容体 (MCH1R) と 2 つの MCH2 型受容体 (MCH2R) が存在することが判明した。各 MCH 受容体の mRNA 配列をもとに digoxigenin 標識した cRNA プローブを作製し、*in situ* hybridization 法で各魚種の腺性下垂体における MCH 受容体発現細胞を解析したところ、ポリプテルスでは下垂体主葉に哺乳類型 MCH2R と真骨魚類型 MCH2R を発現する細胞を認めた。また、チョウザメや全骨魚類では真骨魚類型 MCH2R を発現する細胞を下垂体主葉に検出した。

以上より、下位条鰭類の正中隆起より放出される MCH は、哺乳類型や真骨魚類型の MCH2R を介して腺性下垂体細胞に作用することが形態学的に示唆された。

マウス弓状核キスペプチンニューロン細胞株 mHypoA-55 におけるテストステロンの作用について

岡田裕枝、金崎春彦、Tumurbaatar Tuvshintugs、Tumurgan Zolzaya、折出亜希、京哲
島根大学 医学部 産科婦人科学教室

【目的】げっ歯類では視床下部の前腹側室周囲核 (AVPV) 領域と弓状核 (ARC) 領域にキスペプチン (Kiss-1) ニューロンが局在し、それぞれ GnRH のサージ状分泌とパルス状分泌 (基礎分泌) を制御していると考えられている。うちパルス状分泌に関与する ARC 領域の Kiss-1 ニューロンは Neurokinin B (NKB) と Dynorphin A (Dyn A) を共発現しており KNDy ニューロンとも呼ばれている。今回、マウスの KNDy ニューロン細胞株 mHypoA-55 細胞を用いて、同細胞に対するテストステロンの影響について検討した。

【方法】mHypoA-55 細胞をテストステロンで刺激し、Kiss-1、NKB、Dyn A の発現量をリアルタイム PCR 及びウェスタンブロッティング法にて検討した。

【結果】mHypoA-55 細胞をテストステロンで刺激すると、細胞内の Kiss-1 遺伝子及キスペプチン蛋白量が増加した。テストステロンは NKB 遺伝子及び蛋白発現も増加させた。テストステロン刺激で Dyn A 遺伝子発現に有意な変化はなかったが、Dyn A 蛋白発現は有意に減少した。ジヒドロテストステロンによる刺激でも、キスペプチン、NKB は増加し、Dyn A は減少した。プロラクチン刺激ではキスペプチン、NKB、Dyn A 発現量に変化は認めなかった。

【結語】高テストステロン状態は視床下部 KNDy ニューロンにおいて Kiss-1、NKB 発現を増加させ、Dyn A 発現を減少させる為に視床下部-下垂体-性腺軸の不調を来す可能性がある。

ニシキゴイにおける体色調節ホルモン遺伝子発現の背地応答はマゴイと異なる

篠原由佳梨¹、石井亮²、佐藤将²、高橋明義¹、水澤寛太¹

1) 北里大学 魚類分子内分泌学研究室

2) 新潟県内水面水産試験場

【背景】魚類の体色は背地などの環境条件に応じて変化する。これらの体色変化には短時間で起こる生理学的体色変化と、反応が表れるまでに時間のかかる形態学的体色変化の2種類がある。背地色が明るいときには体色明化を促すMCHが多く分泌され、暗い時には体色暗化を促すMSHが多く分泌される。これまでに我々は、ニシキゴイの一品種である大正三色では背地に応じた生理学的体色変化が起きにくいことを明らかにした。本研究では、大正三色とマゴイにおいて、体色およびMCHとPOMC (MSHの前駆体) 遺伝子発現が、背地色に対してどのように応答するか検証した。

【方法】マゴイおよび大正三色ニシキゴイを白または黒背地水槽で 3 日間および 3 週間飼育した。飼育前後の背側(3 日間)と体側(3 週間)の黒い皮膚の明度を、ImageJ を用いて測定した。飼育後に脳と下垂体を採取し、Total RNA を抽出し、定量的逆転写 PCR を用いて脳内のMCH1、MCH2a、MCH2b および下垂体内の POMC-a と POMC-b の mRNA 含量を測定した。

【結果】飼育期間に関わらず、白背地で飼育したマゴイでは体色が明化したが、大正三色では背地色による体色変化は見られなかった。MCH1発現量は3週間飼育のマゴイと大正三色どちらも白背地飼育で多くなった。MCH2a発現量は3日間、3週間飼育のマゴイと大正三色どちらも差がみられなかった。MCH2b発現量は3週間飼育のマゴイでは差がみられなかったが、大正三色は白背地で多くなった。POMC-a発現量は3日間飼育のマゴイでは黒背地で、大正三色では白背地で多くなり、3週間飼育のマゴイでは3日間飼育の結果と同様に黒背地で多くなったが、大正三色では差がみられなかった。POMC-b発現量はマゴイと大正三色どちらも3日間飼育では検出できず、3週間飼育の黒背地で多くなった。また、大正三色のMCH1とMCH2a、POMC-bの発現量はマゴイの1/10程度であった。これらの遺伝子発現量の違いが、大正三色において生理学的体色変化が起きにくいことと関係している可能性がある。

一次繊毛を介した下垂体の発生制御機構の解析

吉田彩舟¹、中倉敬²、藤原研³、河村明良¹、吉田清嗣¹

- 1) 東京慈恵会医科大学 生化学講座
- 2) 帝京大学 医学部 解剖
- 3) 神奈川大学 理学部 生物科学

組織発生は、多種のシグナル分子と転写因子の時空間的な発現制御により進行する。2000年以降、細胞に一本だけ存在する細胞小器官「一次繊毛」が組織発生の制御に関与することが報告されてきた。一次繊毛上にはGPCRなど多種の成長因子受容体やホルモン受容体が局在しており、「細胞のアンテナ」として機能している。そのため、一次繊毛の異常は、ヒトにおける奇形疾患(繊毛病)を引き起こす。

下垂体の発生は、HedgehogやFGF、WNT、BMP、レチノイン酸などのシグナル制御を受けることが知られているが、一次繊毛の関与は知見が乏しい。最近、我々は新規の一次繊毛制御因子として、リン酸化酵素Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2)を機能同定した[Yoshida et al., eLife, 2020]。本研究では、DYRK2欠損マウスを一次繊毛異常のモデルとして、下垂体発生における一次繊毛の関与を解析した。

DYRK2欠損マウスを用いて、発生過程下垂体を組織化学的に解析した。その結果、DYRK2欠損マウスでは、発生初期のE10.5から形成不全が確認された。また、E18.5のDYRK2欠損マウス下垂体では、下垂体の発生位置が吻側へと移動し、形態の異常と共に、ホルモン産生細胞の分化不全が確認された。この発生異常を引き起こす分子機序として、発生初期(E10.5)のDYRK2欠損マウスにおいて、下垂体前駆細胞の増殖・分化に必須な転写因子LHX3の発現が低下していることを見出した。以上の結果から、下垂体の発生において、一次繊毛の異常は、LHX3の発現低下を引き起こし、細胞増殖ならびに細胞分化異常を引き起こしていると考えられる。

ホシガレイ下垂体における POMC 遺伝子発現の異常な背地応答性

山口大悟¹、笠木聡¹、清水大輔²、前田知己²、高橋明義¹、水澤寛太¹

1) 北里大学 魚類分子内分泌学研究室

2) 国立研究開発法人 水産研究・教育機構 宮古庁舎

多くの硬骨魚類は体色を背地色に合わせて変化させることができる。メラニン凝集ホルモン (MCH) と黒色素胞刺激ホルモン (α -MSH) は、硬骨魚類の体色をそれぞれ明化または暗化させるホルモンである。キンギョやニジマスを明るい背地色に馴致すると、暗い背地色に馴致した場合に比べて脳内の MCH 遺伝子発現量が増加し、下垂体内のプロオピオメラノコルチン (POMC、 α -MSH の前駆体) の遺伝子発現量が低下する。我々は、水槽飼育中のホシガレイ (*Verasper variegatus*) の背地色を白色や黒色に変えても体色がほとんど変化しないことを発見した。このとき脳内の MCH 遺伝子発現量も背地色に応じて変化しなかったことから、MCH 遺伝子発現の背地応答性の低さが体色変化の弱さの原因であると考えた。一方、POMC 遺伝子発現と背地色との関係は不明である。そこで本研究では、白または黒背地に馴致したホシガレイにおける下垂体内の POMC 遺伝子発現量を比較した。それぞれの背地色に 12 日間馴致したホシガレイにおいて、有眼側の体色、ならびに POMC-A と POMC-B の遺伝子発現量に背地色の違いによる差は認められなかった。一方、POMC-C の遺伝子発現量は白背地馴致魚の方が黒背地馴致魚に比べて高かった。また、40 日間馴致したホシガレイでは、POMC-A、-B、-C いずれの遺伝子発現量も白背地馴致魚の方が黒背地馴致魚に比べて高かった。これらの実験において脳内の MCH 遺伝子発現量に背地色の違いによる差は認められなかった。以上の結果から、MCH 遺伝子発現が背地色の違いに応答しないことに加えて、背地色が明るい条件下で POMC 遺伝子発現が高くなることがホシガレイの体色変化の弱さの原因であることが示唆された。

イカナゴの潜砂行動におけるメラトニンの関与

宮崎善弥¹、阿見彌典子¹、吉永龍起²、天野勝文¹

1) 北里大学 海洋生命科学部 水族生理学研究室

2) 北里大学 海洋生命科学部 水族増殖学研究室

イカナゴ属魚類 *Ammodytes* は、砂に潜る習性をもつ（潜砂行動）。イカナゴ属魚類の遊泳行動には明暗に伴う明瞭な日周リズムがあり、暗期に潜砂することが示されている（松田，2020）。一般的に、日周リズムの形成は光周期に応じて増減するメラトニン（MLT）の影響を受ける。そこでイカナゴ属魚類の遊泳/潜砂行動と MLT との関係を明らかにすることを目的として、MLT 含有餌による潜砂行動の発現を調べた。イカナゴ属魚類を自然日長条件および 12°C で飼育して 10:00 と 13:00 に 1.28 $\mu\text{g/g}$ の MLT 含有餌を給餌し、ビデオカメラの録画データを用いて給餌前後の行動を解析した。その結果、MLT 含有餌の投与 10 分後から潜砂する個体が出現し、約 40 分後には全個体が潜砂行動を示した。一方、MLT を含まない餌を与えた対照区では約 5 時間後まで遊泳行動を維持した。効果の濃度依存性を調べるために、0.26, 0.51, 1.28 $\mu\text{g/g}$ の MLT 含有餌を投与したところ、1.28 $\mu\text{g/g}$ 区では約 10 分後に、0.51 $\mu\text{g/g}$ 区では約 30 分後、0.26 $\mu\text{g/g}$ 区では約 60 分後に全個体の潜砂行動が確認された。さらに、MLT 含有餌を給餌してイカナゴが潜砂した後、砂に攪拌刺激を与えて再び遊泳した個体の胃内容物を比較した。その結果、刺激により砂から飛び出し遊泳を開始した個体の 80% が MLT 含有餌を摂餌していなかった。以上のことから、MLT がイカナゴ属魚類の潜砂行動の発現を誘導すること、MLT により誘導された潜砂行動は刺激に対する応答性を弱めることが示唆された。

妊娠ステロイドホルモンによるヒト末梢血 T 細胞活性化抑制機能の解析

清水智香¹²、大島志乃¹、柏木寛史³、安田敦⁴、関敏郎⁴、亀谷美恵¹

1) 東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命化学領域

2) 東海大学 医学研究科 医科学専攻

3) 東海大学 医学部 専門診療学系 産婦人科学

4) 東海大学 医学部 内科学系 腎代謝内科学

【目的】

妊娠時母体は大量のプロゲステロン(P4)を胎盤で産生し、さらに妊娠のストレスでコルチゾル(COR)の産生も亢進する。しかし両者が妊娠免疫においてどのように協働するのかは明らかになっていない。そこで本研究では、両ステロイドの T 細胞への作用を比較解析した。

【材料・方法】

同意を得た健常者からヘパリン加血の採血を行い、Ficoll 液によって比重遠心分離を行い分離された末梢血単核球(PBMC)画分を回収した。PBMC はスーパー抗原である Toxic Shock Syndrome Toxin(TSST-1)で刺激し、P4 あるいは COR 存在下で 3 日間培養を行った。細胞の活性化、増殖、サイトカイン産生能を Flow Cytometry と LegendPlex によって解析した。

【結果・考察】

T 細胞の活性化は P4 濃度依存的に抑制されたが COR は活性化を抑制しなかった。また、P4、COR の共存下では、P4 は COR 濃度にかかわらず T 細胞の活性化を濃度依存的に抑制した。一方、炎症性サイトカイン産生は、P4 より COR でより強く抑制された。また、炎症抑制サイトカインである IL-10 産生は COR 濃度依存的に亢進したが、P4 は濃度依存的にこれを強く抑制した。また、P4 で 6h 培養後、非存在下で刺激を行うと、CTRL と同程度まで活性化し、各種活性化マーカーの発現を亢進した。一方、COR は、短期培養では高濃度でもヒト T 細胞の活性化を抑制することはなく、活性化マーカーの発現に大きな変化は検出されなかった。また、COR で処理後、非存在下で刺激を行っても、大きな変化を検出することはない。これらのことから P4 は COR と異なり、IL-10 非依存性に即時的・可逆的な免疫抑制を行っていると考えられる。

発情前期ラット下垂体 NR4A3 発現への TRH 作用の関与

寺島涼太¹、谷知隆¹、久留主志朗¹、汾陽光盛²

1) 北里大学 獣医生理学研究室

2) 岡山理科大学 獣医生理学講座

NR4A3 (Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 3)は核内受容体NR4Aファミリーの一つで、多様な細胞の増殖、生存、分化および様々な化学的情報伝達物質の発現を介し代謝や炎症を制御することが知られている。我々は、排卵前である発情前期の午後にラット下垂体NR4A3発現の増加すること、特に甲状腺刺激ホルモンTSHの産生細胞に多く分布していることを明らかにし、下垂体NR4A3発現に対するTSH放出ホルモンTRHの関与が示唆された。そこで本研究では、視床下部-下垂体-甲状腺(HPT)軸による下垂体NR4A3発現への影響と発情前期ラット下垂体NR4A3発現へのTRHの作用を精査した。まず成熟雌ラットの甲状腺を切除すると、下垂体Nr4a3遺伝子発現は増加し、さらに甲状腺ホルモン(T4)を補充するとNr4a3発現は有意に低下した。このことから、甲状腺ホルモンのフィードバック作用は下垂体Nr4a3発現を抑制することが示唆された。次に、発情前期の8時にT4を投与し、11、14、17時のNr4a3発現を調べると、対照ラットは14、17時にNr4a3発現が顕著に増加し、T4投与ラットは対照群に比べ14時のNr4a3発現が有意に低下した。更に、発情前期の8時に二種類のTRH抗体を投与すると、どちらの抗体投与ラットも対照群に比べ14時でのみNr4a3発現が有意に低下した。以上の結果から、発情前期午後に視床下部TRHの作用により下垂体Nr4a3発現の増加することが明らかになり、排卵前にNR4A3発現を介したTSH分泌調節機構の存在する可能性が示唆された。

妊娠ホルモンによるヒト化マウス免疫系の調節機能解析

山田壮我¹、清水智香¹、大島志乃¹、大野裕介²、柏木寛史³、伊藤亮治²、亀谷美恵¹、

1) 東海大学 医学部 基礎医学系分子生命科学

2) 公益財団実験動物中央研究所

3) 東海大学 医学部 専門診療学産婦人科学

【目的】免疫の調節に関連するステロイドホルモンとして、胎盤では妊娠を維持するためにプロゲステロン(P4)が分泌されている。一方担がん状態ではストレスホルモンであるグルココルチコイド(COR)が分泌され、免疫抑制に関与する可能性が考えられている。本研究では、ヒト末梢血単核球(PBMC)を移植したNOGマウスの移植片対宿主病(GVHD)モデル実験系を用いてP4とCORが免疫系に与える影響を比較し、両者にどのような相違があるかを明らかにする事を目的とした。

【方法】健常者から同意を得て採血した後、Ficoll液による比重遠心分離を行い、ヒトPBMC画分を採取した。NOGマウスに経尾静脈でPBMCを移植し、コントロール群(PBSのみ)、P4投与群、COR投与群に分けて週2回の間隔でそれぞれ投与を行った。移植後4週で解剖し、PBMC、脾臓、骨髓、肺を採取し、フローサイトメリー、組織染色でヒトリンパ球の解析を行った。

【結果】P4投与群ではコントロール群より脾臓細胞数が多く、中でもCD8T細胞が多かった。しかし、これらの細胞の活性化マーカーであるCD25の発現は低く、肺へのヒト白血球の浸潤は低く抑えられていた。また、体重減少などのGVHDの症状はほとんど観察されなかった。COR投与マウスの脾臓細胞数はコントロール、P4と比較して少なく、中でもT細胞が少なかった。また、CD25と疲弊マーカーのPD-1の発現が高く、活性化または、疲弊した細胞が多いことが明らかになった。以上の結果から妊娠ホルモンであるP4は脾臓へのリンパ球の集積によりヒト化マウスの末梢組織への集積とGVHDを抑制する一方で、リンパ球の免疫不全マウスへの生着に寄与すること、これに対し、CORはT細胞の疲弊を誘導し、生着を阻害することが明らかとなった。

ラット下垂体中葉側 Marginal Cell Layer における CD9/CD81/S100 β /SOX2 陽性細胞の機能

堀口幸太郎¹、藤原研²、塚田岳大³、中倉敬⁴、吉田彩舟⁵、長谷川瑠美¹、瀧上周¹

- 1) 杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域
- 2) 神奈川大学 理学部 生物科学科
- 3) 東邦大学 理学部 生物分子科学科
- 4) 帝京大学 医学部 解剖学講座
- 5) 慈恵医科大学 医学部 生化学講座

成体の下垂体前葉では、ホルモン産生細胞はラトケの遺残腔に接する中葉と前葉に跨る一層の細胞群Marginal Cell Layer (MCL) や、実質層に局在する転写因子SOX2陽性の幹・前駆細胞から供給されると考えられている。我々は、これまでに、成体ラット下垂体の中葉側及び前葉側MCLと実質層の大半のS100 β 及びSOX2両陽性細胞 (S100 β /SOX2陽性細胞) が膜タンパク質CD9とCD81を発現することを見出し、CD9/CD81がS100 β /SOX2陽性細胞の分裂・増殖に関わることを観察している。最近、*Cd9*及び*Cd81* ダブルノックアウトマウス (*Cd9/Cd81* DK0マウス) が樹立され、野生型に比べて成体下垂体が小さいことが報告された。この結果は、*Cd9/Cd81* DK0マウス下垂体前葉のS100 β /SOX2陽性細胞が増殖不全に陥り、正常なホルモン産生細胞の供給がなされていないことを予想させた。そこで本研究では、*Cd9/Cd81* DK0マウスのMCL及び実質層のS100 β /SOX2陽性細胞を観察した。その結果、中葉側MCLでは、S100 β /SOX2陽性細胞が減少し、結合組織に置き換わっている形態が観察された。また、実質層では、プロラクチン (PRL) 産生細胞数の著しい減少が見られた。次に、ラット下垂体中葉側MCLからCD9の抗体を利用した抗体ビーズトラップ法によりCD9陽性細胞を単離し、siRNAにより*Cd9/Cd81*発現を減少させたときのホルモン産生細胞への分化能を観察した。その結果、PRL産生細胞の分化数が減少した。以上から、ラット下垂体中葉側MCLのCD9/CD81/S100 β /SOX2陽性細胞は前葉の実質層の幹前駆細胞として存在し、特にプロラクチン産生細胞供給に関わっていることが示唆された。

成長ホルモン産生細胞増加時における CD9/SOX2 陽性細胞の関与

筒井優人、平嶋遙、長谷川瑠美、瀧上周、堀口幸太郎

杏林大学 保健学部 解剖学・細胞生物学領域

成体組織では、常に細胞のターンオーバーが繰り返されている。下垂体前葉では、ラトケの遺残腔に接する中葉側と前葉側に跨った一層の細胞群 Marginal Cell Layer (MCL) や実質層に局在する転写因子 SOX2 陽性の幹・前駆細胞 (SOX2 陽性細胞) からホルモン産生細胞が供給されると考えられている。我々は、これまでに、成体ラット下垂体の中葉側及び前葉側 MCL と実質層の大半の SOX2 陽性細胞が膜タンパク質 CD9 を発現することを見出している。しかし、CD9 と SOX2 両陽性細胞 (CD9/SOX2 陽性細胞) がどのようにホルモン産生細胞のターンオーバーに関わっているかは不明である。成長ホルモン産生細胞 (GH 細胞) は、視床下部からの成長ホルモン放出ホルモン (GHRH) により、個々の GH 細胞からの GH 産生量が増加することに加えて、GH 細胞数も増加する。この GH 細胞の増加に、MCL や実質層の CD9/SOX2 陽性細胞が関与していることが予想される。そこで、本研究では GHRH 投与による GH 細胞増加時における CD9 と SOX2、CD9 と GH の二重蛍光免疫組織化学を行い、陽性細胞数を計測することで、CD9/SOX2 陽性細胞からの GH 細胞供給を組織学的に観察することを試みた。その結果、GHRH 投与群の CD9/GH 陽性細胞の割合は、Vehicle 群に比べて、前葉側 MCL 及び実質層の双方で増加した。これは CD9 陽性細胞が GH 発現を開始した細胞と考えられた。さらに、CD9/SOX2 陽性細胞は、前葉側 MCL、実質層で増加していた。次に GHRH レセプター (GHRHR) の免疫染色を行ったところ、CD9 陽性細胞に GHRHR が観察された。以上から、下垂体前葉に存在する CD9/SOX2 陽性細胞は、GHRH を受容することで GH 細胞供給に関わることが示唆された。

協賛：

あすか製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

MSD株式会社

ノーベルファーマ株式会社

バイエル薬品株式会社

富士製薬工業株式会社

持田製薬株式会社

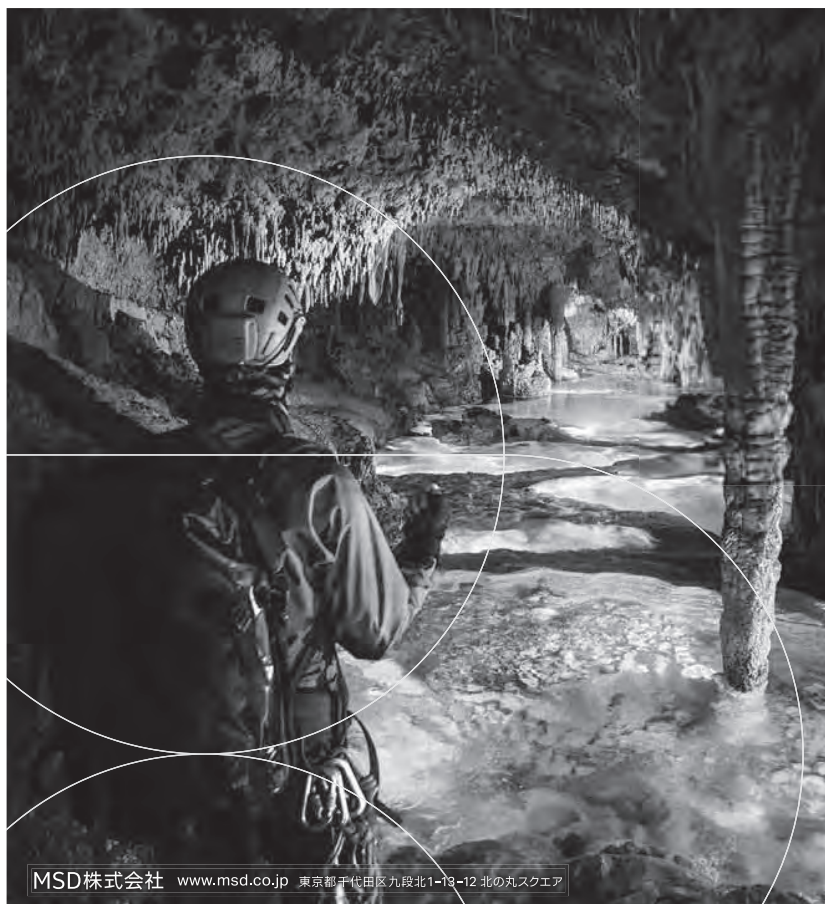
ご支援頂きました各社・団体に心より御礼申し上げます。

What science can do

血液中を循環する
がんDNAの微小断片

血中循環腫瘍DNA

アストラゼネカは、循環血中の腫瘍DNA(ctDNA)をがん診断に利用する方法をいち早く開発しました。腫瘍から遊離し血中を循環するDNAの断片を解析することによって、患者さんの腫瘍に関する遺伝子情報が解析されます。アストラゼネカは、このように患者さんの身体に痛みや苦痛を与えることなく、医療従事者が正しい治療法を選択できるよう取り組んでいます。



MSD株式会社 www.msd.co.jp 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア

Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社

アンメットニーズに応えるノーベルファーマ
必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を通して、社会に貢献する



光線力学診断用剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

アラベル[®]内用剤 1.5g¹⁾

アミノレプリン酸塩 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

未熟児動脈管開存症治療剤

創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

インダシン[®] 静注用 1mg¹⁾

静注用インドメタシンナトリウム 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗悪性腫瘍剤 創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ギリアデル[®] 脳内留置用剤 7.7mg^{1,2)}

カルムスチン脳内留置用剤 製造販売(輸入)元 エーザイ株式会社

販売提携 ノーベルファーマ株式会社

抗腫瘍性抗生物質 創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

コスメゲン[®] 静注用 0.5mg¹⁾

注射用アクチノマイシンD 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗悪性腫瘍剤 創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ザノサー[®] 点滴静注用 1g¹⁾

注射用ストレプトゾシン 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

月経困難症治療剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ジェミーナ[®] 配合錠^{1,3)}

レボノルゲストレル・エチニエストラジオール配合錠 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

提携、あすか製薬株式会社

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

注2) 注意-習慣性あり

抗けいれん剤

創薬、向精神薬、処方箋医薬品^{注1)}、習慣性医薬品^{注2)} 薬価基準収載

ノーベルバル[®] 静注用 250mg¹⁾

フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)、低亜鉛血症治療剤

創薬、処方箋医薬品^{注1)}

ノベルジン[®] 錠 25mg・50mg¹⁾

1) 薬価基準収載

1) 薬価基準未収載

ノベルジン[®] 顆粒 5% 発売準備中

酢酸亜鉛水和物製剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗けいれん剤

創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ホストイン[®] 静注 750mg²⁾

販売元 エーザイ株式会社

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

ホスフェニotinナトリウム注射液

メラトニン受容体作動性入眠改善剤

処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

メラトベル[®] 顆粒 小児用 0.2%¹⁾

メラトニン 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

悪性胸水治療剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ユニタルク[®] 胸膜腔内注入用懸濁剤 4g¹⁾

タルク胸膜腔内注入用 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

結節性硬化症に伴う皮膚病変治療剤
(mTOR阻害剤) 創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ラパリムスゲル 0.2%¹⁾

シリムス外用ゲル剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

リンパ管腫瘍症治療剤(mTOR阻害剤)

創薬、処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ラパリムス[®] 錠 1mg¹⁾

シリムス錠 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

鼓膜穿孔治療剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

リティンバ[®] 耳科用 250μgセット¹⁾

トラフェルミン(遺伝子組換え)製剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

月経困難症治療剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

ルナベル[®] 配合錠 LD^{4,5)}

販売元 日本新薬株式会社

製造販売元 富士製薬工業株式会社

製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

ノルエチステロン・エチニエストラジオール配合錠

未熟児無呼吸発作治療剤 処方箋医薬品^{注1)} 薬価基準収載

レスピア[®] 静注・経口液 60mg¹⁾

カフエインクエン酸塩注射液・経口液 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

甲状軟骨固定用器具 高度管理医療機器 特定保険医療材料

チタンブリッジ[®] 1)¹⁾

製造販売業者 ノーベルファーマ株式会社

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」等については、製品添付文書をご参照ください。

資料 1) ノーベルファーマ株式会社 東京都中央区新川1-17-24 2) エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4-6-10
請求先 3) あすか製薬株式会社 東京都港区芝浦二丁目5番1号 4) 日本新薬株式会社 京都市南区吉祥院西ノ庄門町14 5) 富士製薬工業株式会社 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地

ノーベルファーマ医療関係者向けサイト <https://nobelpark.jp>

2021年2月作成



薬価基準収載



子宮内膜症に伴う疼痛改善剤・月経困難症治療剤

ヤーズフレックス® YazFlex® 配合錠

ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠
処方箋医薬品^注 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果, 用法・用量, 警告・禁忌を含む
使用上の注意につきましては製品添付文書
をご参照ください。

資料請求先

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://bvl.bayer.co.jp/>

LJP.MKT.WH.02.2018.1369

2018年2月作成



効能・効果, 用法・用量, 禁忌を含む使用上の注意等
につきましては, 添付文書をご参照ください。

子宮内膜症治療剤

薬価基準収載

ジエノゲスト錠1mg「F」 ジエノゲストOD錠1mg「F」

DIENOGEST tablets (ジエノゲスト錠)

DIENOGEST OD tablets (ジエノゲスト口腔内崩壊錠)

処方箋医薬品^注

注) 注意－医師等の処方箋
により使用すること

製造販売元(資料請求先)



富士製薬工業株式会社

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ケ堂1515番地
<https://www.fujipharma.jp/>

2018年6月作成

事務局

第35回日本下垂体研究会学術集会 学会事務局

産業医科大学 医学部 第1生理学

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 - 1

TEL 093-691-7420

E-mail 35jspr@mbox.med.uoeh-u.ac.jp



R
RELUMINA

GnRH^{注1)}アンタゴニスト
劇薬 処方箋医薬品^{注2)}

薬価基準収載

レルミナ[®]錠 40mg

RELUMINA[®] Tablets 40mg (レルゴリクス)

注1) GnRH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
注2) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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



製造販売元[文献請求先及び問い合わせ先]
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

販売

武田薬品工業株式会社
大阪府中央区道修町四丁目1番1号

2020年2月作成