

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会
プログラム・講演要旨集

会期：2023 年 8 月 3 日（木）～5 日（土）

会場：ANA ホリデイ・インリゾート宮崎

〒889-2162 宮崎県宮崎市青島 1 丁目 16 番 1 号

会長：内田 勝久（宮崎大学 農学部）

組織委員：宮西 弘（宮崎大学 農学部）

丸山 圭介（宮崎大学 農学部）

「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受付を設けます。受付には会員名簿と会費納入状況の書類を準備いたします。この機会に、年会費の確認と支払、会員登録状況の確認、育英資金の支給などを受け付けます。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、所属学生の移動の有無や会費納入状況の確認をお願い致します。

目次

会長挨拶	4
開催要領	5
プログラム概要	10
タイムテーブル	12
学術集会プログラム	13
講演要旨	
吉村賞受賞講演	20
特別講演	23
教育講演	26
ご当地セミナー	29
シンポジウム1	33
シンポジウム2	37
最優秀発表賞候補演題	42
一般演題 1-3	47
謝辞	62

会長挨拶

会員の皆様におかれましては、時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。また、日頃より研究会の活動・運営では大変お世話になり、誠にありがとうございます。

さて、日本下垂体研究会・第37回学術集会を、本年8月3日（木）から2泊3日の日程で、宮崎県宮崎市青島（ANA ホリデイ・インリゾート宮崎）にて開催させていただくこととなりました。宮崎県はかつて、「日向（ひむか）」の国と呼ばれていました。“日向”とは、“夜明けが生まれ、それを向かえる”という意味を含んでいます。真夏の南国ムードたっぷりの宮崎の海、気候風土、食を楽しみながら、“下垂体研究の新しい夜明けを向かえる”、そんな大会にしたいと考えています。

第37回学術集会では、4年ぶりに、本来の下垂体研究会らしい、“合宿形式”での開催を企画致しました。コロナ禍の中、学会、研究会といった学術イベントの開催に制限が生じ、研究者の交流、学術の発展に少なからず影響が出ていたものと思います。しかし、幸いなことに、新型コロナウイルスの流行も落ち着き、5類感染症へと移行し、行動制限等も緩和されていることから、本集会では夜のファイルオンザデスクも再開致します。“明けない夜はない！”久しぶりに熱く議論できる喜びとともに、宮崎名産の焼酎を片手にベテラン、若手が分け隔てなく親睦を深めていただければ幸いです。

ご参加いただきました先生方、学生の皆さん、講演や座長をお引き受けいただきました先生方、本集会の開催にご協力賜りました皆様、心より御礼申し上げます。宮崎・青島での3日間を是非、満喫していただければと思います。

日本下垂体研究会 第37回学術集会 会長

宮崎大学 農学部

内田 勝久

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会 開催要領

1. 会期

2023年8月3日(木)

幹事会、最優秀発表賞候補演題、一般演題 1, 2
吉村賞受賞講演、ファイルオンザデスク

2023年8月4日(金)

一般演題 3、シンポジウム 1、ご当地セミナー
評議委員会・総会、特別講演、エクスカーション、懇親会
ファイルオンザデスク

2023年8月5日(土)

教育講演、シンポジウム 2、最優秀発表賞表彰式

2. 会場

ANA ホリデイ・インリゾート宮崎

ホテル地下 1 階、パームブルー

URL : <https://www.anahirmiyazaki.com/>

住所 : 〒889-2162 宮崎県宮崎市青島 1 丁目 16 番 1 号

TEL : 0985-65-1555 FAX : 0985-65-2655

3. 学術集会事務局・お問い合わせ先

担当 : 宮西 弘

宮崎大学 農学部 海洋生物環境学科

〒889-2192 宮崎市学園木花台西 1-1 農学部南棟 408 号室

TEL : 0985-58-7223

e-mail : miyanishi@cc.miyazaki-u.ac.jp

4. 参加受付

8月3日(木) 12:00より会場前で受付を開始いたします。受付にて、名札と要旨集をお受け取り下さい。学術集会参加費および懇親会費は、事前振込となります。エクスカージョンへの参加および2日目昼食をご希望された方は、あわせてそれらの費用(エクスカージョン参加費用:1,000円、2日目昼食の代金:1,000円)のお支払いをお願いいたします。

5. 学術集会参加費および懇親会費

学術集会参加費

一般会員:6,000円、学生会員:3,000円
非会員:8,000円(一般)、4,000円(学生)

懇親会費

一般会員・非会員(一般):6,000円
学生会員・非会員(学生):4,000円

6. 集会2日目のご昼食

8月4日(金)のご昼食をご希望された方には、お弁当をご用意いたしております。費用(1,000円)は、参加受付の際にお支払いください。

7. ご宿泊

会場のANA ホリデイ・インリゾート宮崎にご宿泊される場合、チェックインや宿泊費のお支払いなどの手続きは、同ホテルフロントにてお願いいたします。相部屋をご希望された方は、受付にて部屋割り表をお受け取りください。

チェックインは15時以降、チェックアウトは10時までとなります。

8. 懇親会

懇親会は、8月4日（金）19時より、学術集会会場にて行います。懇親会への参加は、参加登録時に事前の申し込みが必要となります。費用は、参加受付の際にお支払いください。

9. エクスカーションおよび会場周辺の情報

エクスカーションとして、鵜戸神宮の参拝をご用意しております。エクスカーションへの参加は、参加登録時に事前の申し込みが必要となります。費用（1,000円）は、参加受付の際にお支払いください。現地へは貸切バスにて移動いたしますので、参加される方は、8月4日（金）14時45分に指定の場所にご集合ください。

鵜戸神宮

「鵜戸さん」と親しみを込めて呼ばれる宮崎県南で最も有名な神社です。洞窟の中に、朱塗りの色鮮やかな御本殿が鎮座する珍しい神宮です。まわりには奇岩、怪礁が連なり荒波が打ち寄せて、美しい景勝地となっています。また、男性は左手、女性は右手で願いを込めながら運玉を投げ、亀石と呼ばれる岩の枡形に入れば願いが叶うといわれています。ぜひ一度、皆さんの運を占ってください。

URL : <https://www.udojingu.or.jp/>

青島神社

宮崎県宮崎市青島のほぼ中央に鎮座する神社周囲1.5kmの青島全島が境内地となっており、周辺には「鬼の洗濯板」と呼ばれる奇岩の景色が広がります。こちらの「鬼の洗濯板」も国の天然記念物に指定されています。朝の散歩を兼ねて神社を訪れてみてはいかがでしょうか。

URL : <https://aoshima-jinja.jp/>

宮交ボタニックガーデン青島

人気観光地「青島」の西岸に位置する亜熱帯植物園。熱帯果樹温室にはパイナップル、パパイア、スターフルーツなどの果樹が植栽されており、

南国気分を味わえます。

URL<https://mppf.or.jp/aoshima/>

10. 発表形式および発表ファイル受付

演題は全て口頭発表で行います。一般演題は質疑応答を含めて10分、最優秀発表賞候補演題は、発表時間10分、質疑応答2分となります。吉村賞、教育講演、特別講演は、質疑応答を含めて50分です。シンポジウム講演は質疑応答を含めて25分です。

会場には Windows 11 を搭載した PC を用意します。Microsoft office PowerPoint 2021 で作動確認したファイルをご準備下さい。異なる OS や別バージョンの PowerPoint で作成した場合は、上記の環境で問題なく作動することを確認しておいてください。

作成した PowerPoint ファイルを USB フラッシュメモリーに保存していただき、発表ファイル受付までお持ちください。8月3日(木)の演題は、当日12時30分までに発表ファイル受付にお持ちください。4日(金)および5日(土)の演題については、前日の19時までに発表ファイル受付にお持ちください。この時間帯以外でも柔軟に対応致しますが、ご協力の程よろしくお願い申し上げます。

PCの持ち込みや時間外のファイル受付など、できる限りご要望にお応えできるよう柔軟に対応致しますが、集会の円滑な運営にご協力いただきますようお願い申し上げます。ご要望、ご不明な点などがございましたら、事前に学術集会事務局までお問い合わせください (miyanishi@cc.miyazaki-u.ac.jp)。

11. ファイルオンザデスク

ファイルオンザデスクは、8月3日(木)および4日(金)の21時より、ホテル3階の和式宴会場にて行います。演題発表でご使用になられるスライドを、事前に印刷していただき、ファイルオンザデスクに参加される際にご持参下さい。

12. 最優秀発表賞

最優秀発表賞に応募された演題は、演題発表の際に最優秀賞審査要項に従い審査されます。同賞の表彰式は、8月5日（土）11時40分より行います。

13. 会場アクセスおよび会場案内

会場アクセス

東京 ホテルまで 約1時間50分	大阪(伊丹) ホテルまで 約1時間20分	大阪(関西) ホテルまで 約1時間20分	名古屋 ホテルまで 約1時間30分	福岡 ホテルまで 約1時間	成田 ホテルまで 約2時間	沖縄 ホテルまで 約1時間40分
✈ ANA・JAL・Solaseed Air 約90分 便数：18便	✈ ANA・JAL 約60分 便数：11便	✈ Peach 約60分 便数：1便	✈ ANA 約70分 便数：3便	✈ ANA・JAL・ORC 約40分 便数：17便	✈ Jetstar 約100分 便数：1便	✈ Solaseed Air 約80分 便数：1便
宮崎空港						
	バス(宮崎交通) 約20分 / ¥450	タクシー 約20分	JR宮崎空港線 延岡行 2分			
			田吉駅※乗り換え			
			JR日南線 油津行 18分 ¥400			
			子供の国駅			
			徒歩7分			
ANAホリデイ・インリゾート宮崎前						

宮崎ブーゲンビリア空港の到着ロビーに出ていただくと、正面にインフォメーションカウンターがございます。バスの路線など不明な点がございましたら、カウンターにてお尋ねください。詳細については、以下のURLから情報を得ることもできます。 <https://www.miyazaki-city.tourism.or.jp/access>

会場案内

ホテル地下1階、パームブルー

エントランスホールに案内を掲示しております。

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会 プログラム概要

● 吉村賞受賞講演

上田 陽一（産業医科大学）

「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」

座長：輿水 崇鏡（自治医科大学）

● 特別講演

甲賀 大輔（旭川医科大学）

「下垂体前葉細胞の 3D 細胞学-3D 電子顕微鏡法の開発と応用-」

座長：佐藤 貴弘（久留米大学）

● 教育講演

藤尾 信吾（鹿児島大学）

「間脳下垂体疾患の基礎と臨床 update」

座長：金崎 春彦（島根大学）

● ご当地セミナー

水光 正仁（宮崎大学 名誉教授）

「宮崎の強み：本格焼酎の魅力

- 製造からおいしい飲み方そして機能性・アルコール体質まで -」

座長：内田 勝久（宮崎大学）

● シンポジウム 1

— 神経ペプチド研究から探る新たな生体調節機構の理解 —

・産賀 崇由（(株) 国際がん研究所）

「生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)による動物の行動制御機構」

・浮穴 和義（広島大学）

「視床下部小タンパク質 neurosecretory protein GL によるエネルギー代謝調節機構」

・坂本 隆浩（岡山大学）

「下垂体後葉ホルモンによる性行動・社会行動の制御機構」

座長：高橋 明義（北里大学）

● シンポジウム 2

— 下垂体ホルモンの制御・機能発現に関する研究の新展開 —

・ 神田 真司 (東京大学)

「新しいキープレイヤー、FSH-RH が切り拓く新展開」

・ 蓮沼 至 (東邦大学、他)

「両生類下垂体中葉で発現するホルモンに関する新知見」

・ 吉村 崇 (名古屋大学)

「月のリズムと季節のリズムの分子基盤」

・ 藤原 研 (神奈川大学)

「下垂体前葉細胞の細胞間の連携 -濾胞星状細胞の役割-」

座長：宮西 弘、丸山 圭介 (宮崎大学)

● 最優秀発表賞候補演題

● 一般演題

● ファイルオンザデスク

● エクスカージョン

エクスカージョンとして、鵜戸神宮の参拝をご用意しております。鵜戸神宮は、「鵜戸さん」と親しみを込めて呼ばれる宮崎県南で最も有名な神社。洞窟の中に、朱塗りの色鮮やかな御本殿がご鎮座する珍しいものです。まわりには奇岩、怪礁が連なり荒波が打ち寄せて、美しい景勝地となっています。また、男性は左手、女性は右手で願いを込めながら運玉を投げ、亀石と呼ばれる岩の枡形に入れば願いが叶うといわれています。ぜひ一度、運を占ってください。

● 懇親会

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会 タイムテーブル

	8月3日 (木)	8月4日 (金)	8月5日 (土)
7:00		7:00 朝食、自由時間	7:00 朝食 チェックアウト
8:00			
9:00		9:20 一般講演 3	9:00 教育講演 藤尾信吾先生 (鹿児島大学)
10:00		10:30 シンポジウム 1 「神経ペプチド研究から探る新たな生体調節機構の理解」	10:00 シンポジウム 2 「下垂体ホルモンの制御・機能発現に関する研究の新展開」
11:00	11:00 幹事会		11:40 最優秀発表表彰式
12:00	12:00 受付開始	12:00 ご当地セミナー 水光正仁先生 (宮崎大学)	11:50 次期会長挨拶 12:00 閉会の挨拶
13:00	13:00 開会の挨拶 13:10 最優秀発表賞候補演題	13:00 評議委員会・総会	
14:00	14:20 一般演題 1	13:40 特別講演 甲賀大輔先生 (旭川医科大学)	
15:00	15:10 一般演題 2	14:30 自由時間	
16:00	休憩・受賞講演準備	エクスカーションバス乗車 15:00 エクスカーション 鵜戸神社散策 (日南海岸～日南市)	
17:00	16:20 吉村賞受賞講演 上田陽一先生 (産業医科大学) 授賞式	*エクスカーションに参加されない方は、ホテル周辺の散策など、ご自由にお過ごしください。	
18:00	17:40 自由時間・入浴		
19:00	19:00 夕食、自由時間 入浴	19:00 懇親会	
20:00			
21:00	21:00 ファイルオンザデスク	21:00 ファイルオンザデスク	
22:00			
23:00			

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会 プログラム

8月3日(木) : 1日目

● 開会の挨拶 13:00-13:10

内田勝久 (宮崎大学)

● 最優秀発表賞候補演題 13:10-14:10

座長: 中倉 敬 (帝京大学)、山口 明彦 (九州大学)

1. ラット下垂体前葉細胞におけるC型ナトリウム利尿ペプチドおよびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果

○石田 睦¹、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)

2. ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析

○魏 亜男¹、藤原 研^{1,2}

¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学 理学部 理学科 (生物分野)

3. メダカにおける密度認識と高密度飼育下での成長阻害および内分泌学的解析

○藤城 耕陽¹、宮西 弘²

¹宮崎大・院農、²宮崎大・農

4. 多飲・多尿・頻尿から鑑別に苦慮した心因性多飲の1例解析

○副島 佳晃、大塚 勇輝、川口 満理奈、大國 皓平、中野 靖浩、長谷川 功、大塚文男

岡山大学病院 総合内科・総合診療科

● 一般演題 1

14 : 20 – 15 : 10

座長：塚田 岳大（東邦大学）、東 森生（自治医科大学）

1-1. 公共 scRNA-seq データの再解析に基づくメダカ下垂体の組織化学的解析

○佐藤 恵太、大内 淑代

岡山大・院医歯薬

1-2. *In situ* hybridization chain reaction で見るウナギの視床下部と下垂体

○塚田 岳大¹、宮原 杏奈¹、加納 千秋¹、和泉 知輝¹、齋藤 あみ¹、恒岡 洋右²

¹東邦大・理、²東邦大・医

1-3. メダカ脳内の黄体形成ホルモン受容体 mRNA 発現領域に関する研究

○東 森生、輿水 崇鏡

自治医大・医

1-4. トラフグ下垂体スフェロイドを利用した性ステロイドフィードバック機構の解明

山口 明彦

九州大農院・海洋生物学

● 一般演題 2

15 : 10 – 16 : 10

座長：藤原 研（神奈川大学）、寺島 涼太（北里大学）

2-1. アネキシン A5 欠損マウスにおける下垂体ネプリライシンの発現と作用

○寺島 涼太¹、真柄 雪絵¹、廣田 和希¹、久留主 志朗¹、汾陽 光盛²

¹北里大・獣医、²岡山理科大・獣医

2-2. Pit1 系譜ホルモン産生細胞増加時における CD9/SOX2 陽性細胞の関与

○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・保健、²神奈川大・理、³東邦大・理、⁴帝京大・医・解剖、⁵慈恵医大・医・生化学

2-3. 下垂体の毛細血管内皮細胞の有窓性と細胞骨格の関係性

○中倉 敬¹、田中 秀幸¹、鈴木 健史²

¹帝京大・医、²札医大・医育

2-4. 一次繊毛制御因子 DYRK2 を介した下垂体の発生制御

○吉田 彩舟¹、河村 明良¹、恒岡 洋右²、塚田 岳大³、中倉 敬⁴、Pattama Wiriyasermkul^{5,6}、山田 幸司¹、永森 収志^{5,6}、吉田 清嗣¹

¹慈恵医大・医・生化学、²東邦大・医・解剖、³東邦大・理、⁴帝京大学・医・解剖、⁵慈恵医大・医・臨床検査、⁶慈恵医大・SI 医学応用研究センター

2-5. MDA-MB-231 移植担がんヒト化 NOG-IL-4T g マウスにおけるアテゾリズマブ修飾プロゲステロンリポソームの抗腫瘍効果解析

○山田 壮我¹、大島 志乃¹、真鍋 良幸²、伊藤 啓太²、柏木 寛史³、津田 万里⁴、安田 敦⁵、關 敏郎⁵、和泉 俊一郎³、伊藤 亮治⁶、椎名 隆¹、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大阪大学大学院理学研究科、³東海大学医学部専門診療学系産婦人科学、⁴東海大学医学部専門診療学系緩和医療学、⁵東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科、⁶公益財団法人実験動物中央研究所

● 吉村賞受賞講演

16 : 20 – 17 : 40

「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」

上田 陽一（産業医科大学）

座長：興水 崇鏡（自治医科大学）

● ファイルオンザデスク

21 : 00 – 23 : 00

8月4日（金）：2日目

● 一般演題 3

9：20－10：20

座長：亀谷 美恵（東海大学）、井田 隆徳（宮崎大学）

3-1. 性ステロイドホルモンとプロラクチン発現に関する検討

○Zhuoma Cairang、金崎 春彦、折出 亜希、Tuvshintugs Tumurbaatar、Susdiaman S Yacca、岡田 裕枝、京 哲
島根大学医学部産婦人科

3-2. 性ステロイドホルモン投与による下垂体ゴナドトロピンサブユニット発現の変化

○折出 亜希、金崎 春彦、Tuvshintugs Tumurbaatar、Zhuoma Cairang、Susdiaman S Yacca、岡田 裕枝、京 哲
島根大学医学部産婦人科

3-3. ラット下垂体前葉における glycoprotein subunit alpha 2 (Gpa2)の発現に対するエストロゲンの作用

○峯 萌葉¹、藤原 研^{1,2}
¹神奈川大学大学院 理学研究科、²神奈川大学理学部 生物科学科

3-4. 交尾刺激がラットの排卵中枢および LH サージに及ぼす影響

○中村 翔^{1,2}、東 彩花²、土田 仁美¹、井上 直子¹、上野山 賀久¹、東村 博子¹
¹名大・院農、²岡山理大・獣

3-5. オーフアン GPCR に対する新規生理活性ペプチドの探索

○井田 隆徳¹、佐藤 貴弘²、矢澤 隆志³
¹宮崎大・フロンティア、²久留米大・分生研、³旭川医大・生化学

- シンポジウム 1 10 : 30 – 12 : 00
 — 神経ペプチド研究から探る新たな生体調節機構の理解 —
 座長：高橋 明義（北里大学）

- S1-1. 「生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)による動物の
 行動制御機構」
 産賀 崇由（(株) 国際がん研究所）

- S1-2. 「視床下部小タンパク質 neurosecretory protein GL による
 エネルギー代謝調節機構」
 浮穴 和義（広島大学）

- S1-3. 「下垂体後葉ホルモンによる性行動・社会行動の制御機構」
 坂本 隆浩（岡山大学）

- ご当地セミナー 12 : 00 – 13 : 00
 「宮崎の強み：本格焼酎の魅力
 -製造からおいしい飲み方そして機能性・アルコール体質まで-」
 水光 正仁（宮崎大学 名誉教授）
 座長：内田 勝久（宮崎大学）

- 評議員会・総会 13 : 00 – 13 : 30

- 特別講演 13 : 40 – 14 : 30
 「下垂体前葉細胞の 3D 細胞学-3D 電子顕微鏡法の開発と応用-」
 甲賀 大輔（旭川医科大学）
 座長：佐藤 貴弘（久留米大学）

- エクスカージョン 15 : 00 – 18 : 40

- 懇親会 19 : 00 – 21 : 00

- ファイルオンザデスク 21 : 00 – 23 : 00

8月5日(土):3日目

- 教育講演 9:00-10:00
「間脳下垂体疾患の基礎と臨床 update」
藤尾 信吾 (鹿児島大学)
座長: 金崎 春彦 (島根大学)

- シンポジウム 2 10:00-11:40
— 下垂体ホルモンの制御・機能発現に関する研究の新展開 —
座長: 宮西 弘、丸山 圭介 (宮崎大学)

- S2-1. 「新しいキープレイヤー、FSH-RH が切り拓く新展開」
神田 真司 (東京大学)

- S2-2. 「両生類下垂体中葉で発現するホルモンに関する新知見」
蓮沼 至 (東邦大学)

- S2-3. 「月のリズムと季節のリズムの分子基盤」
吉村 崇 (名古屋大学)

- S2-4. 「下垂体前葉細胞の細胞間の連携 -濾胞星状細胞の役割-」
藤原 研 (神奈川大学)

- 最優秀発表賞表彰式 11:40-11:50

- 次期会長ご挨拶 11:50-12:00
大塚文男 (岡山大学)

- 閉会の挨拶 12:00-12:10
内田勝久 (宮崎大学)

日本下垂体研究会 第 37 回学術集会

講演要旨



宮崎県シンボルキャラクターみやざき犬：宮崎の特産品やゆかりのかぶりもの（日向夏・フェニックス・地鶏）をかぶって宮崎のPRを頑張っている3匹のわんこ（左から、ひいくん、むうちゃん、かあくん）です。ダンスがとっても大好きで、日本で一番ダンスが得意なキャラを目指して日々特訓中です。3匹のみやざき犬も日本下垂体研究会第37回学術集会を応援します。（宮崎県に許諾の上掲載しています。）

吉村賞受賞講演



神話の国みやざき

「バソプレシン・オキシトシンの新たな生理機能に関する研究」

上田 陽一^{1,2}

¹産業医大・医・第1生理学、²産業医大・学長研究室

下垂体後葉ホルモンであるバソプレシンおよびオキシトシンに関連した基礎研究を一貫して行ってきた。バソプレシンおよびオキシトシンは9個のアミノ酸残基からなるペプチドで、そのうち7個のアミノ酸が同一であり相同性も構造も類似している。バソプレシンは腎臓のV2受容体に作用して水の再吸収を促進して尿の濃縮を行うことから抗利尿ホルモンとも呼ばれる。また、V1a受容体を介して血管の収縮、V1b受容体を介して下垂体前葉からのACTH分泌をCRHとともに促進することからストレスに関連するホルモンでもある。一方、オキシトシンは妊娠末期に子宮筋収縮を引き起こして分娩を促進し、出産後には射乳反射を引き起こす唯一のホルモンであることが知られている。近年、オキシトシンは信頼や子育て行動、親子の絆などを形成するホルモンとして、また、幸福ホルモンとして注目されている。

バソプレシンおよびオキシトシンは視床下部室傍核および視索上核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生され、下垂体後葉に投射した軸索終末から活動電位依存的に循環血液中に分泌される。私の大学院での研究は、麻酔下のラット視床下部室傍核に経咽頭的にガラス微小電極を刺入し、下垂体後葉（もしくは下垂体茎部）に刺激電極を置いて逆行性活動電位を同定する手技から始め、同定したバソプレシンもしくはオキシトシンニューロンへの胃迷走神経からの神経性入力を解析した。その後、多連微小電極やマイクロダイアリシス法を用いてこの入力系に脳内ノルアドレナリン系が関与していることを証明した。

1993 年から 2 年間、英国ブリストル大学 Stafford Lightman 教授（のちに英国神経科学学会理事長）のもとに留学し、*in situ* ハイブリダイゼーション法による mRNA の発現動態についての研究を行った。この研究室では、動物実験の他に培養実験、カルシウムイメージング、ヒト下垂体腫瘍における遺伝子発現などの研究も行っていた。ある時、研究室に電話がかかってきて不安ながら対応したところ、何と日本からの国際電話で井上金治先生でした。濾胞星状（Folliculo-stellate, FS）細胞に関することのお話であった。私は、この研究室でヒト下垂体腫瘍から IL-6 mRNA の発現を可視化し、S100 タンパク陽性細胞かどうかを検討した。偶然ながら、下垂体研究会とのご縁を感じます。

帰国後、*in situ* ハイブリダイゼーション法や遺伝子改変動物への応用に着手し、バソプレシンおよびオキシトシンを異なる蛍光タンパクで可視化すること、DREADDs 法を導入して薬物（clozapine N-oxide : CNO）投与によりラット遺伝子改変動物を用いてバソプレシンもしくはオキシトシンニューロンを特異的に活性化することで生じる生体の変化を解析することができるようになった。現在、急性・慢性疼痛制御にバソプレシンおよびオキシトシンが関与していることを明らかにしつつある。

バソプレシンおよびオキシトシンは 20 世紀初頭にその存在が知られたホルモンであるが今も新しい生理機能が発見される“古くて新しいホルモン”と言える。

特別講演



「下垂体前葉細胞の 3D 細胞学-3D 電子顕微鏡法の開発と応用-」

甲賀 大輔

旭川医大・医・解剖

オスミウム浸軟法はオルガネラ(ゴルジ装置、ミトコンドリア、小胞体など)の立体(3D)微細構造を走査電子顕微鏡(SEM)で直接観察することができる魅力的な手法である(オスミウム浸軟法は、固定した組織を希薄したオスミウム酸に数日間浸漬することで、細胞内の可溶性蛋白質を選択的に取り除き、膜成分を残す手法である；図1)。私たちはこれまで、この浸軟法を用いて、下垂体前葉細胞のオルガネラ、特にゴルジ装置に注目し、その3D微細構造解析を行ってきた。その研究過程で、性腺刺激ホルモン産生細胞(LH/FSH細胞)と思わ

れる細胞のゴルジ装置が、最も発達しており、「球体」という特殊な形状を呈していることを発見した。しかし、下垂体前葉には、LH/FSH細胞以外に、成長ホルモン(GH)、乳腺刺激ホルモン(PRL)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)産生細胞などが存在しており、オスミウム浸軟法に

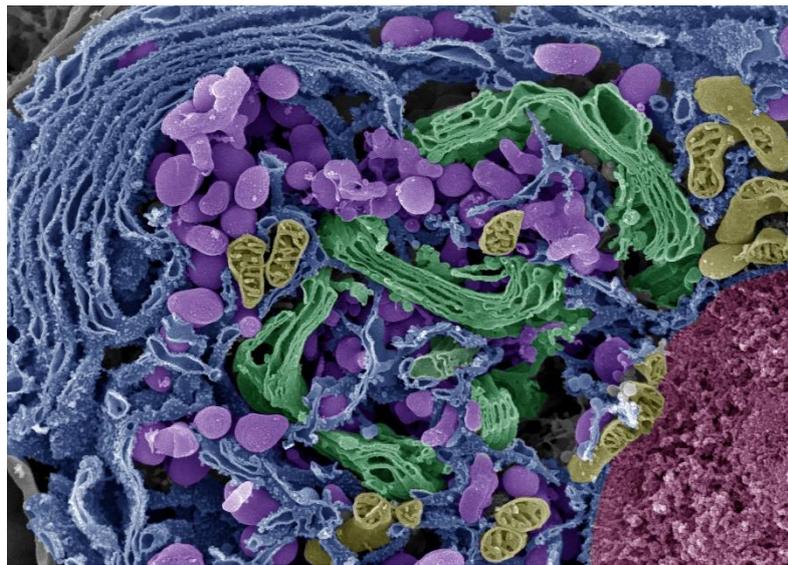


図1. オスミウム浸軟法により観察した下垂体前葉細胞(PRL): PRL細胞に特徴的である歪な形状の分泌顆粒(紫)が多数観察される。ミトコンドリア(黄)、粗面小胞体(青)、核(赤)。

よる形態学的解析だけでは、各細胞を正確に同定することは困難であった。そこで、免疫組織学的な手法とオスミウム浸軟法を組み合わせた新たな技法の開発が必要であった。しかし、オスミウム浸軟法は、細胞の固定や浸軟処理に大量のオスミウム酸を使用するため、試料内の抗原性の保持が著しく困難であった。試行錯誤の結果、徳安法(超

薄凍結切片法)とオスミウム浸軟法を組み合わせた新たな光・電子相関観察法(CLEM法)の開発に成功した。このCLEM法を用いることで、オスミウム浸軟法による各ホルモン産生細胞の同定が可能となっただけでなく、様々な機能分子の局在とオルガネラの3D微細構造との相関解析も可能となった。この手法を用いることで、LH/FSH細胞が球体のゴルジ装置を有すること、また、去勢後にみられるオルガネラの3D微細構造変化(印環細胞に至るまでのゴルジ装置、小胞体などの形態変化)を詳細に解析することができた。一方、オスミウム浸軟法は、細胞断面を観察しているため、その面から深部に存在しているオルガネラの構造観察は不可能であった。特に、ゴルジ装置は、巨大なオルガネラであるため、その全体像を解析することは、オスミウム浸軟法では困難であった。そこで、この問題を解決するため、私たちは連続切片SEM・3D再構築法の開発を独自に行ってきた。連続切片SEM法は、樹脂に包埋した組織の連続超薄切片を切削後、その断層像をSEMで観察し、目的構造を再構築するモダンな3D技法である。この新たな手法を用いることで、様々な生体内細胞のゴルジ装置の全体形状を明らかにすることができた。その結果、ゴルジ装置は、一つの連続した巨大なオルガネラであること、細胞種によってその形状は多様であることを実証できた。近年は、この手法を下垂体前葉細胞ゴルジ装置の形態解析に応用している。しかしながら、前述のようにこの組織には、多数のホルモン産生細胞が存在しているため、各細胞を正確に同定するためには、この連続切片法と免疫細胞化学的手技を組み合わせる必要があった。そこで私たちは、親水性樹脂を用いることで、この問題を解決し、金コロイド標識法により各細胞をラベルした上で、連続断層像をSEM観察できるようになった。これらの研究過程で、各下垂体前葉細胞ゴルジ装置の形態的多様性が明らかになった。さらに、ゴルジ装置の近傍部から伸長する一次線毛の存在も明らかにすることができた。現在、私たちは、ゴルジ装置、一次線毛、中心小体の複数のオルガネラの近接関係(オルガネラゾーン)に注目して、形態解析を継続している。

ここでは、上記のオスミウム浸軟法や連続切片SEM法によって得られた、下垂体前葉細胞のオルガネラの詳細な形態的特徴について発表する。また、最新のSEM技法に関しても紹介し、下垂体前葉細胞オルガネラ解析への応用や下垂体形態学への可能性についても言及する。私たちの電顕技術が、下垂体研究の発展に寄与できれば幸いである。

教育講演



「間脳下垂体疾患の基礎と臨床 update」

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

¹ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 脳神経外科学

² 鹿児島大学病院 下垂体疾患センター

間脳下垂体とは、視床・視床下部・下垂体を示し、生体の恒常性維持、ホルモン分泌・調整に重要な役割を担っている。また、間脳下垂体は脳腫瘍の好発部位でもある。

間脳下垂体腫瘍の中で最も頻度の高い疾患は下垂体腺腫であり、全脳腫瘍の約 17%を占める。ホルモン過剰分泌による臨床症状を伴うものを機能性下垂体腺腫、それ以外を非機能性下垂体腺腫と呼ぶが、WHO の 2022 年病理分類において、下垂体腺腫から下垂体神経内分泌腫瘍 (Pituitary neuroendocrine tumor: PitNET) と名称が変わることが決定した。そもそも下垂体のホルモン産生細胞は神経内分泌細胞であること、また腺腫 (adenoma) という言葉は、腺上皮由来の良性腫瘍を意味するが、高頻度で周囲組織に浸潤し、時にアグレッシブな性質を示す下垂体腺腫はこれに当てはまらないことが、PitNET への名称変更が支持される理由である。ただ、広く浸透した「下垂体腺腫」の名称が変わることで、臨床現場において様々な混乱が生じることが懸念される。一般的な神経内分泌腫瘍には悪性度の高い疾患が含まれており、PitNET という名称に患者が過度な不安を抱かぬよう、丁寧な説明が必要である。

プロラクチン産生下垂体腺腫を除く機能性下垂体腺腫は、これまで有効な薬物療法に乏しいことが問題であった。近年、第 2 世代のソマトスタチンアナログ製剤が承認され、これまで難治性であった症例において、新たな展望が開けている。また、TSH 産生下垂体腺腫に対するソマトスタチンアナログ術前投与

も保険適用となり、周術期の安全性確保に有効である。

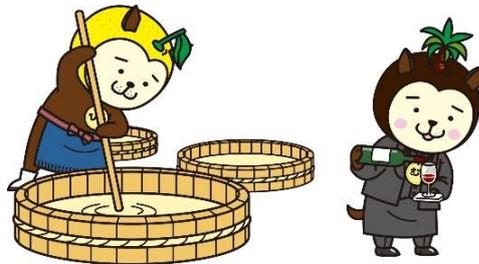
間脳下垂体腫瘍の中でも特に難治性である頭蓋咽頭腫はドライバー遺伝子が解明され、分子標的薬による劇的な治療効果が報告されている。すでに米国では治験が終了しており、今後、頭蓋咽頭腫に薬物療法という新たな戦略が加わる日も近い。

間脳下垂体疾患において、最も分泌が障害されやすい下垂体前葉ホルモンは成長ホルモン(GH)である。GHは小児期から思春期において骨・筋肉・臓器の発達に中心的な役割を果たすことが知られているが、代謝調整作用という生涯にわたる大切な働きも持っている。成人において、GH分泌が過度に低下するGH分泌不全症(GHD)は、脂質代謝異常、肝機能障害、QOLの低下を招くことから、GHD患者にはGH補充療法が推奨される。これまでのGH補充療法は毎日の自己注射であり、怠薬により十分な効果が得られないことも多かったが、最近ではweekly製剤が登場し、患者のコンプライアンス向上に寄与している。

下垂体ホルモン補充療法は脳神経外科医でも施行可能な治療である。しかし、生活習慣病の管理、性ホルモンの投与など、脳神経外科単独での治療には限界があり、他科との連携が必要となることが多い。鹿児島大学病院下垂体疾患センターは脳神経外科・内分泌内科・小児科・産婦人科・泌尿器科がそれぞれ連携し、全人的な医療を提供できる体制を目指している。

本講演では、間脳下垂体疾患の基礎と臨床に関する最新の話題、そして、診療科連携の重要性について解説する。

ご当地セミナー



宮崎焼酎蔵元



「宮崎の強み：本格焼酎の魅力

-製造からおいしい飲み方そして機能性・アルコール体質まで-

水光 正仁

宮崎大学 名誉教授

本格焼酎とは、酒税法上単式蒸留しようちゅうに分類される酒類で、麦、芋、米など多岐に渡る素材が原料として用いられており、また一切の添加物を加えないことから、原料素材に由来する特有の芳香と風味を有している。それに加えて、数百年の歴史がある伝統の製法により作られていることから“本格”の名前がつけられている。

本格焼酎は、麴の糖化作用と酵母の発酵作用を平行して行う並行複発酵と、単式蒸留方式により製造される。その結果、表1の世界の他の蒸留酒より原料由来の香味成分を多く含む味わい豊かな本格焼酎となる。

表1 世界のお酒

	名称	原料	特徴
醸造酒	日本酒	米	黄麴と酵母で糖化と発酵同時
	ビール	二条大麦・麦芽	麦芽の酵素利用、発酵+ホップ
	ワイン	ブドウ	単発酵
蒸留酒	アラック酒	ナツメヤシ、ブドウ	中近東、蒸留技術の原点
	ラオロン酒	もち米	タイ
	マオタイ酒	コーリヤン	中国、国酒、お祝の酒
	ウイスキー	大麦、ライ麦、トウモロコシ	麦芽の酵素で糖化、発酵 命の水
	ブランデー	ブドウ	白ワインの蒸留酒、コニャック(熟成酒)
	ウオッカ	大麦、小麦、ライ麦、ジャガイモ	ロシア、東欧、北欧、中欧:白樺の炭ろ過
	ジン	大麦、ライ麦、ジャガイモ	西欧、蒸留後ネズの実、薬草添加
	ラム	サトウキビの絞り汁	サトウキビのショ糖を発酵、蒸留熟成
	テキーラ	竜舌蘭の茎(アガペ)	メキシコ
	焼酎	芋、麦、米、ソバ、黒糖など	単式蒸留(本格焼酎)、連続(甲類)
	泡盛	タイ米	黒麹菌、酵母で発酵、単式蒸留
混成酒	みりん	もち米	米麴で糖化、醸造用アルコール添加
	梅酒等	果実	焼酎、ブランデー、ホワイトリカーに漬込
	リキュール	果実+ハーブ+蒸留酒(スピリッツ)	砂糖、シロップ、着色料添加
	カクテル	ベース酒+他の酒+ジュース	酒+何か、スクリュウ・ドライバーなど

本格焼酎の市場の変遷を見ると、1980年頃から始まった蔵元同士の切磋琢磨に伴って劇的に酒質（お酒の品質）が向上したこと、それに加えて本格焼酎に血栓溶解効果が確認されたこともあり、2007年時点で1980年の6倍近くにまで市場が発展した。

表2に、2017～2021年度の焼酎売り上げ上位数社を示した。新型コロナウイルスの影響が長引く中、減収企業は過去最多となっており、“巣ごもり需要”が明暗を分けている。宮崎県の霧島酒造が10年連続でトップを維持している。県別でもここ7年間宮崎県が首位を守っている。外食産業向けの販売減を“巣ごもり需要”によってどれだけカバーできるかが、今後の重要なポイントになると思われる。

さらに、ここ数年、コミュニケーションの円滑化などアルコール飲用によるプラス面には陽が当たらなくなる一方で、アルコールのマイナスの側面ばかりにスポットが当たるようになり、若者を中心にアルコール離れが深刻化している。少子化とともに、今後の日本国内のアルコール市場は、ますます縮小することが懸念されている。そのような中、2010年、本格焼酎メーカーである三和酒類（いいちこ）、霧島酒造（黒霧島）、薩摩酒造（白波）、高橋酒造（白岳）、雲海酒造（日向木挽）などの関係者が、九州管内の大学農学部農芸化学分野と連携して、本格焼酎という重要な文化を後世に残すため、学生を対象として「本格焼酎について知ってもらおう／飲んでもらおう／伝えてもらおう」という活動を立ち上げた。

表2 2017～2021年度焼酎売上高上位数社

順位	社名	売上高(億円)					主力ブランド
		2017	2018	2019	2020	2021	
1	霧島酒造(連続10年1位) (宮崎県都城市)	683	659	619	625	599	黒霧島、白霧島、赤霧島、吉助
2	三和酒類 (大分県宇佐市)	465	445	429	429	427	いいちこ、西の星、いいちこスペシャル
4	雲海酒造 (宮崎県宮崎市)	170	171	166	140	143	木挽 BLUE、日向木挽、雲海
5	濱田酒造 (鹿児島県いちき串木野市)	133	129	123	128	137	海童、薩摩富士、隠し蔵
6	二階堂酒造 (大分県日出町)	155	153	150	141	130	大分むぎ焼酎 二階堂、吉四六
7	薩摩酒造 (鹿児島県枕崎市)	118	104	92	86	81	さつま白波、黒白波、神の河
11	高橋酒造 (熊本県人吉市)	70	65	63	59	56	白岳、金しろ 銀しろ

その中で、目玉の講義は、お酒に強い・弱いかを唾液或いは口腔粘膜を使用した遺伝子診断によるアルコール体質検査を行い、お酒との上手な付き合い方を学んでもらうことである。

口から入ったアルコールは、胃の中で約 20%、残りは小腸で吸収される。そして血液に溶け込んで数分のうちに全身に行きわたる。体内に入ったアルコールの大部分は、まず肝臓で薬物代謝酵素により酸化され、アセトアルデヒドに代謝される。さらに、酢酸になり、最終的に水と二酸化炭素に分解されて尿や汗、呼気となって排出される。毒性のあるアセトアルデヒドを如何に除くかがお酒の強い・弱いかの体質に関係する。

表 3 アルコール体質

アルコール 体質タイプ (日本人の割合)	アルコール 分解酵素活 性(ADH1B)	アルデヒド 分解酵素活性 (ALDH2)	アルコール体質の特徴
A (3%)	低活性	活性	お酒に強いが抜けにくい、アルコール依存症に最もなりやすいタイプ。アルコールからアルデヒドへの分解が遅く、アルデヒドから酢酸への分解は速い。酔いやすく、お酒好きになりやすいタイプ。
B (50%)	活性 高活性	活性	お酒に強いタイプ。 アルコールからアルデヒド、酢酸への分解が速い。
C (3%)	低活性	低活性	お酒に弱いのに顔に出にくいので、がんリスクが高いタイプ。アルコールからアルデヒド、酢酸への分解が遅い。酔いやすく、お酒好き。
D (38%)	活性 高活性	低活性	顔がすぐに赤くなるタイプ。アルコールからアルデヒドへの分解は速く、少量の飲酒でアルデヒドがすぐに産生され、長く留まる。不快感。
E (6%)	低活性 活性・高活性	不活性	お酒がまったく飲めないタイプ。アルデヒドが分解できない。ごく少量のアルコールで顔面紅潮、眠気、動悸、吐き気など不快感。

アルコールの解毒代謝には、アルコール脱水素酵素 (ADH1B) とアルデヒド脱水素酵素 (ALDH2) が関与しており、特に、アルデヒド脱水素酵素の遺伝子には、個人差 (一塩基多型 : SNP) がある。その結果、ADH1B と ALDH2 の組合せで、アルコールに対する体質は 5 タイプに分類される。

今回、本格焼酎の製造からおいしい飲み方、機能性作用そしてアルコールに対する体質について紹介したい。

シンポジウム 1

「神経ペプチド研究から探る新たな

生体調節機構の理解」



高千穂峡

S1-1. 「生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)による動物の行動制御機構」

産賀 崇由

(株) 国際がん研究所・研究開発推進機構

生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) は、広島大学大学院における私の指導教官であられた筒井和義教授らがウズラの脳から同定した下垂体からの生殖腺刺激ホルモン (GTH) の放出を抑制する視床下部神経ペプチドである。大学院における研究では、GnIH のウズラの脳における分布や発達過程における変動を明らかにし、GnIH の受容体を同定した。また、GnIH は GTH の生合成も抑制し生殖腺の発達や機能を抑制することを明らかにした。さらに、GnIH の合成や放出はウズラではメラトニンにより促進されることが分かった。

博士取得後、カリフォルニア大学バークレー校の博士研究員となり、ハムスター、ヒツジ、サル、ヒトの GnIH を同定した。また、GnIH ニューロンは生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンに投射し、GnRH ニューロンには GnIH 受容体が発現していることが分かった。季節繁殖をするハムスターやヒツジでは、GnIH の発現は光周期やメラトニンにより制御されることも分かった。帰国後、早稲田大学に異動した筒井研究室において、GTH 産生細胞や GnRH 産生細胞を用いた共同研究により、GnIH は標的細胞内の cAMP 合成を抑制することにより GTH 遺伝子や GnRH 遺伝子の転写を抑制することを明らかにした。

米国における野性鳥類を用いた研究により GnIH の発現を RNA 干渉法で抑制すると動物を覚醒させ、活動性が著しく高まることが分かった。帰国後、定型的な攻撃行動を行う雄ウズラを用い GnIH が攻撃性を抑制するメカニズムを解析した。GnIH ニューロンは視索前野や中脳中心灰白質に存在するアロマターゼ陽性細胞に投射し、アロマターゼ陽性細胞には GnIH 受容体が発現し、GnIH はアロマターゼのリン酸化を抑制することによりその活性を促進し、脳の E2 合成を促進することにより雄ウズラの攻撃性を低下させることが分かった。

カリフォルニア大学における共同研究により、GnIH の発現はストレスにより著しく高まることが分かった。帰国後の研究により、ストレスによる GnIH の発現誘導はグルココルチコイドの受容体を介した作用であることが分かった。最近の研究では、GnIH ノックアウトマウスに対する GnIH の脳室投与は、痛みに対する感受性を高め、不安行動を促進することが分かった。これら GnIH が誘導する行動はストレス時に自己の恒常性を守るための行動と考えられ、ストレス時の動物の行動制御機構を理解するための良いモデルになると考えられる。

S1-2. 「視床下部小タンパク質 neurosecretory protein GL による エネルギー代謝調節機構」

浮穴 和義

広島大・院統合生命・総科

演者は広島大学理学部・理学研究科で博士課程前期まで過ごし、その間、環形動物のオキシトシン系ペプチドを含む神経ペプチドの探索と生理機能解析を行っていた。当時、神戸大学医学部より筒井和義先生が広島大学総合科学部に着任され、ラットの解剖についてご指導いただく機会があった。それがきっかけとなり、演者は博士課程後期に進学し、筒井先生のご指導の下、学位を取得した。その後、助手にさせていただき、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) 研究に従事した。GnIH は C 末端に RFamide 構造を有する RFamide ペプチドであるが、さらに別の RFamide ペプチドである 26RFa/QRFP の研究なども進めた。2006 年に筒井先生が母校の早稲田大学に移られたのを契機に、新たな神経ペプチドの探索を開始した。

具体的には、摂食調節を制御する新しい神経ペプチドを探索することを目的とし、鳥類ニワトリの摂食調節中枢に存在する新規脳因子の探索を進めた。その結果、視床下部に特異的に発現し、80 アミノ酸残基からなる分泌性小タンパク質をコードする新規遺伝子を発見した。この小タンパク質を C 末端部分のアミノ酸配列 (Gly-Leu-NH₂) から neurosecretory protein GL (NPGL) と命名した。ゲノムデータベース検索から、*Npgl* 遺伝子は、脊椎動物に広く保存されていることが明らかとなった。次に、哺乳類のげっ歯類を用いて機能解析を行った。ラットにおいては、6 週間の *Npgl* 遺伝子過剰発現及び 2 週間の NPGL 脳室内慢性投与のどちらの実験においても、普通食給餌下では摂食量に影響を及ぼさないにも関わらず、脂肪蓄積を促進させる効果が認められた。この脂肪蓄積は、白色脂肪組織における脂肪合成の亢進によることが示された。高カロリー食給餌条件下では、NPGL は摂食亢進作用を示し、体重・脂肪量を顕著に増加させた。また、飼料選択実験により、NPGL は炭水化物摂取を亢進させる効果が認められた。さらに、マウスにおいても、ラットと同様に NPGL は脂肪蓄積を亢進させることが明らかとなった。その後、鳥類のニワトリやウズラでも NPGL は脂肪蓄積を促す作用を有することを見出した。

一方、NPGL のパラログ因子である NPGM の存在も明らかにしており、講演ではこれら 2 種の長鎖神経ペプチドの最近の知見と今後の展望を紹介したい。

S1-3. 「下垂体後葉ホルモンによる性行動・社会行動の制御機構」

坂本 浩隆^{1,2,3}

¹岡山大・理・生物, ²岡山大・理・臨海, ³岡山大・学術研究院・環境生命
自然科学学域 (理)

演者は、広島大学・生物生産学部・生物圏科学研究科で博士前期課程まで過ごし、魚類（エンゼルフィッシュ）の遊泳リズムの基盤となる神経-筋系の発達過程に関する研究に起因している。1999年に博士後期課程に進学するにあたり、より複雑な哺乳類の神経系を研究したいと考え、進学先を模索していた。その中であって、当時、私の目に最も魅力的と感じられた研究室である、当時、広島大学・総合科学部の脳科学研究室（筒井和義教授）に博士後期課程の学生として参画させていただける好機に恵まれた。その後、ラットを用いた神経ステロイドの研究に邁進し、2002年に博士（学術）を筒井教授より授与いただいた。本発表では、敢えて2003年に筒井研を離れてからの仕事にフォーカスしてご紹介したい。

雄の性行動を司る脳-脊髄神経ネットワークの分子・機能連関については未だに不明な点が多い。私たちはこれまでに主に齧歯類を用いた基礎研究から、脊髄において神経ペプチドの一種であるガストリン放出ペプチド（GRP）を発現するニューロンが、脊髄内に複雑な性差神経ネットワークを構築し、勃起・射精を制御していることを明らかにした。一方、ヒト男性において、射精後に「母性のホルモン」として知られる下垂体後葉ホルモンである‘オキシトシン’の血中量が増加することが知られているが、その動作メカニズムは未解明であった。そこで私たちは、脳で合成されたオキシトシンが脊髄における雄の性機能センターを調節すると考え、一連の研究を行った。その結果、母性のホルモンとして知られる下垂体後葉ホルモンのオキシトシンが、脳から遠く離れた脊髄まではたらきかけ、脊髄レベルで雄の交尾行動を促進させることを明らかにした。さらに最近、雄ラットにおいて、交尾経験が脊髄 GRP-オキシトシン系を増強することも見出しつつある。

筒井研ではポスドク1年間を含めてわずか4年間であったが、濃密な筒井教授の薫陶を受けられたことが今につながっていると強く感じている。以来、今日に至るまで20年間一貫して、脳ホルモン（性ステロイド/神経ペプチド）と中枢神経系との機能連関についての研究に従事させていただいて（サバイブすることができて）いる。今回ご紹介したような先端的な成果を継続的に得ることができているのは、ひとえに博士後期課程の苦しくも充実した経験があってこそ、であると筒井教授には深く感謝している。

シンポジウム 2

「下垂体ホルモンの制御・機能発現

に関する研究の新展開」



S2-1. 「新しいキープレイヤー、FSH-RH が切り拓く新展開」

○神田 真司¹, 上原峻 ケニー¹, 西池 雄志², 大久保 範聡²

¹東京大・大海研,²東京大・農学生命科学

脊椎動物の生殖腺の機能は、それぞれ卵胞発育と排卵に不可欠な役割を果たす、生殖機能は卵胞刺激ホルモン (FSH) と黄体形成ホルモン (LH) という 2 つの下垂体ホルモンによって強く制御されている。下垂体ホルモンの分泌は、視床下部の神経ペプチドによって調節されると考えられているが、脊椎動物において同定されているこれらの主要な調節因子は 1971 年に発見されたゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) のひとつのみである。ただし、GnRH は LH-RH と呼ばれるように、LH の放出に比べて FSH の放出には効果が低い。そのため、齧歯類などを用いて「FSH-RH」の同定も幾度も試みられてきたが、見つからないため、GnRH が LH と FSH の両方の分泌を調節する、唯一の制御因子であるという考え方が受け入れられてきている。しかし、近年真骨魚類において、GnRH のノックアウトは、FSH 機能に大きな影響を及ぼさない、すなわち、少なくともこの系統において GnRH は FSH の必須な放出因子ではないことがわかってきた。これに加えていくつかの根拠から、我々は必ず、GnRH に加えて FSH-RH が存在するはずだと考え、その同定に挑戦した。

本研究では、遺伝子改変が容易で、生殖内分泌の知見が蓄積してきているモデル生物であるメダカを用いた。真骨魚類には、FSH、LH が異なる細胞で発現する、という四肢動物にはない特徴があるため、我々はまず FSH 細胞を GFP で標識したメダカをつくり、細胞を解離・GFP 陽性細胞を回収することで、FSH 細胞特異的な RNAseq を行った。これによって、コレシストキニン受容体 (Cckbr1) が FSH 細胞で高い発現を示していることがわかった。そこで、この *cckbr1* のノックアウトを行ったところ、脳下垂体 *fshb* mRNA 発現が激減し、卵胞形成がまったく進まなくなり、不妊になることがわかった。

次に、我々は視床下部に Cckbr1 のリガンドであるコレシストキニン (CCK) を発現するニューロンが存在し、その軸索が下垂体に投射していることを示した。さらに、Ca²⁺イメージング実験により、CCK ペプチドが FSH 細胞の細胞内 Ca²⁺濃度を著しく増加させること、また、*in vitro* 培養実験において単離下垂体に CCK を投与すると *fshb* の発現を 48 時間で約 10 倍に増加させることを示した。これらの実験結果から、CCK が FSH 合成と放出に対して、強力な促進作用を持つことが明らかになった。最後に、CCK のリガンドのノックアウトを行った。メダカでは視床下部に *ccka* と *cckb* という 2 つのパラログ遺伝子が共発現しているため、ダブルノックアウトを作製した結果、受容体のノックアウトと同じく、下垂体における *fshb* の発現の著しい減少、卵胞形成の障害、不妊を引き起こした。

このメダカを用いた一連の結果は、CCK が FSH-RH であることを強く示唆する。本発表ではこの一般性についても議論し、拓かれる新展開について考える。

S2-2. 「両生類下垂体中葉で発現するホルモンに関する新知見」

○蓮沼 至¹、伏島 春花¹、岩室 祥一¹、菊山 榮²

¹東邦大・理・生物, ²早稲田大・教育総合科学・生物

我々はアカハライモリ (*Cynops pyrrhogaster*) 下垂体中葉にソマトラクチン (SL) 様遺伝子が発現していることを見出した。推定される成熟タンパク質は 220 アミノ酸残基からなり、アスパラギン結合型糖鎖付加部位は存在しないことから、糖鎖は付加されないと推定される。魚類 SL とのアミノ酸配列の相同性は 80~85%程度であり、アカハライモリの成長ホルモンとは 24%、プロラクチン (PRL) 1A とは 23%、PRL1B とは 27%の相同性であった。アカハライモリ SL 様タンパク質には 7 個のシステイン残基が存在し、その位置は魚類 SL と類似していた。AlphaFold2 でタンパク質の立体構造を推定したところ、いわゆる 4 helix-bundle 構造を示し、Cys⁵ と Cys¹⁵、Cys⁶³ と Cys¹⁸⁰、Cys¹⁹⁷ と Cys²⁰⁵ がジスルフィド結合を形成し、Cys⁴³ はジスルフィド結合形成には関与しないと推定された。In situ hybridization により、本遺伝子は下垂体中葉の一部の細胞に強く発現することを突き止めた。また、我々はアカハライモリの他に、イベリアトゲイモリ (*Pleurodeles waltl*) でも同遺伝子が下垂体中葉に発現していることを確かめた。現状ではアカハライモリのゲノム DNA 配列が公開されていないため、イベリアトゲイモリの染色体上での SL 様遺伝子の遺伝子座を調べたところ、同遺伝子は第 3 番染色体に存在し、その染色体上には *gramd1*、*clmp*、*kirrel3*、*kcnj1*、*kcnj5* など、魚類 SL 遺伝子の遺伝子座近傍に見られる遺伝子も存在することがわかった。一方で、ネツタイツメガエルやアフリカツメガエルをはじめ、無尾両生類のゲノム DNA 上では、SL 様遺伝子の存在は確認できなかった。これらの結果より、有尾両生類には魚類 SL の相同遺伝子が存在し、ある種のホルモンとして機能している可能性が示された。これまでの SL 遺伝子の分子系統学的な解析により、SL 遺伝子は初期四肢動物で失われたと推定されていたが、その推測とは必ずしも矛盾しないと考えられる。

S2-3. 「月のリズムと季節のリズムの分子基盤」

吉村 崇^{1,2}

¹名古屋大・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・院生命農学

太陽、地球、月が織りなす天体運動により、我々を取り巻く環境は周期的に変化している。繰り返し訪れる環境の変化により良く適応するために、生物は進化の過程で様々な周期の体内時計を獲得してきた。

例えば、クサフグやサンゴ、ウミガメは新月や満月を頼りに一斉に集団で産卵する。陸生生物も例外ではなく、サバンナのヌーの繁殖活動や、ヒトの双極性障害、月経周期、睡眠なども月のリズムを示す。

また、実験室内の恒常条件下で飼育されたノビタキという小鳥が約 1 年周期の内因性的リズムを示すように、動物の体内には約 1 年のリズムを刻む概年時計が存在し、繁殖活動や渡り、冬眠のタイミングを決定している。

紀元前 300 年代のアリストテレスの著書「動物誌」にも詳しく記されているように、人類は有史以来、これら動物たちの示す月や季節の神秘的なリズムに魅了されてきたが、それらのリズムを生み出す分子基盤は不明であった。

我々は 5 月中旬から 7 月中旬の新月、満月の大潮の日に集団で一斉に産卵するクサフグに着目することで、クサフグが大潮に一斉に産卵する仕組みの一端を明らかにした。

また、屋外の自然条件下で飼育したアカゲザルの全身組織の網羅的遺伝子発現解析から様々な生理機能の季節変化の分子基盤が明らかになってきた。

本講演ではオミクス解析からみえてきた月と季節に支配される下垂体ホルモンの制御機構について紹介する。

S2-4. 「下垂体前葉細胞の細胞間の連携 — 濾胞星状細胞の役割 —」

藤原 研

神奈川大学・理学部・理学科（生物分野）

下垂体前葉のホルモン産生細胞の機能は、視床下部ホルモンや末梢のホルモンによって制御されている。一方、前葉の組織を詳細に見てみると、ホルモン産生細胞のみならず非ホルモン産生細胞である濾胞星状細胞、毛細血管を構成する細胞やマクロファージといった多様な細胞種によって構成されている。それらがランダムに分散して前葉組織を構築しているわけではない。例えば、ラットをはじめとする哺乳類の多くは、数個の濾胞星状細胞が中央部に配置し、その周囲にホルモン産生細胞が選択的な親和性により接着して細胞塊を形成している。このような組織構造の特徴から、同種や異種の細胞間のパラクラインやオートクラインによる局所での細胞機能調節機構の存在が提唱されてきている。

濾胞星状細胞は電子顕微鏡により無顆粒性の細胞として同定され、その細胞質突起はホルモン産生細胞を取り囲んでいる。前葉細胞に占める割合は 5-10% 程度と、決して少なくない。このような形態的特徴から前葉内の支持細胞と考えられるが、分子細胞学的研究から幹細胞、清掃細胞や、種々の細胞増殖因子やサイトカインを分泌してホルモン産生細胞の機能を調節することが分かってきた。これまでに演者らは、濾胞星状細胞の機能を解析するために緑色蛍光タンパク質 (GFP) を発現する遺伝子改変ラット (S100b-protein TG rat; Itakura et al. 2007) を利用し、セルソーターによる細胞選別と DNA マイクロアレイ解析を組み合わせ、濾胞星状細胞で特異的に発現する遺伝子群を同定してきた。この解析結果から、濾胞星状細胞が多数の分泌性因子を発現していることが分かった。さらにそれら因子の機能解析から、前葉内での新しい細胞間相互作用が見えてきた。

本講演では、濾胞星状細胞が分泌する因子を紹介し、下垂体前葉内でのパラクラインやオートクラインによる局所的な細胞機能調節機構への新たな役割について論じたい。

最優秀発表賞候補演題



1. ラット下垂体前葉細胞における C 型ナトリウム利尿ペプチド およびその受容体の発現調節におけるエストロゲンの効果

○石田 睦¹、藤原 研^{1,2}

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

哺乳類のナトリウム利尿ペプチド (NP) ファミリーは、構造的に関連した心房性 NP (ANP)、B 型 NP (BNP)、および C 型 NP (CNP) からなる。ANP と BNP は心臓で産生されるホルモンで、A 型 NP 受容体 (NPRA) を介して、体液恒常性および血圧制御に関与している。一方、CNP は脳、下垂体、血管、骨、生殖腺など様々な器官・組織で発現し、B 型 NP 受容体 (NPRB) を介して局所で働くと考えられている。我々は第 34 回学術集会において、雄ラット下垂体前葉の *in situ* hybridization (ISH) 法を用いて CNP (*Nppc*) と NPRB (*Npr2*) 発現細胞の同定し、*Nppc* 発現細胞は GH 細胞、PRL 細胞、ACTH 細胞、濾胞星状細胞で、*Npr2* 発現細胞は GH 細胞、PRL 細胞、濾胞星状細胞であることを報告した。本研究では、雌個体での *Nppc* および *Npr2* の発現を解析したところエストロゲン性周期によりそれらの発現が変化することを見出したことから、エストロゲンの作用を解析した。まず、ISH およびリアルタイム PCR 法を用いてラットの各性周期における下垂体前葉の *Nppc* と *Npr2* の発現を確認すると、各期によりそれらの発現量に変動が見られた。そこで、卵巣除去もしくは 17 β -estradiol (E2) を投与した個体を解析したところ、E2 は *Nppc*, *Npr2* の発現量を促進させることが分かった。さらに、下垂体前葉初代培養細胞を用いた実験で、培養液に E2 を添加すると両遺伝子発現の促進が確かめられた。この E2 の効果はエストロゲン受容体 (ER) アンタゴニスト ICI 182780 で阻害された。さらに、ER α アゴニスト PPT で同様の効果が得られたが、ER β アゴニスト DPN では効果が見られなかった。以上のことから、下垂体前葉の CNP と NPRB の発現はエストロゲンにより促進されることが初めて分かった。

2. ラット下垂体における細胞性レチノール結合タンパク質の組織学的解析

○魏 亜男¹、藤原 研^{1,2}

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

レチノール (ビタミン A) は様々な器官の形成、上皮組織や血球細胞の分化、成長や視覚の維持に必須な脂溶性ビタミンである。レチノールは血液により循環し、細胞内で2段階の代謝を受けてレチノイン酸が合成される。すなわち、レチノールはアルコール脱水素酵素 (ADH) またはレチノール脱水素酵素 (RDH) により酸化されてレチナールとなり、レチナールはレチノアルデヒド脱水素酵素 (RALDH) による代謝を受けてレチノイン酸となる。レチノイン酸は核内受容体と結合して様々な遺伝子発現を調節する。この細胞内でのレチノールの代謝系において、細胞性レチノール結合タンパク (Crbp) はレチノールやレチナールと複合体を形成し、それらの細胞内での保持や酵素による代謝を調節している。そこで、本研究では成体ラット下垂体における Crbp 発現を解析した。まず、リアルタイム PCR 法で Crbp の発現量を定量したところ、Crbp1 が高発現し Crbp2 はほとんど発現していなかった。そこで、*in situ* hybridization (ISH) 法を用いて *Crbp1* 発現細胞を検出した。その結果、*Crbp1* 発現細胞は下垂体前葉と後葉で散在して存在することが分かった。特にラトケ遺残腔に面する周辺細胞層に強い陽性反応が確認された。各種マーカー分子を用いた二重染色を行った結果、*Crbp1* は S100 β タンパク質陽性細胞でのみ発現が確認され、GH 細胞、PRL 細胞、ACTH 細胞、LH/FSH 細胞、TSH 細胞では発現が見られなかった。また、興味深いことに一部の RALDH1 産生細胞のみに *Crbp1* が発現していた。以上のことから、下垂体前葉でのレチノイン酸合成機構に Crbp1 が関与することが示された。

3. メダカにおける密度認識と高密度飼育下での成長阻害および 内分泌学的解析

○藤城 耕陽¹、宮西 弘²

¹宮崎大・院農、²宮崎大・農

魚類の養殖や飼育では、限られたスペースでの適正な飼育密度管理が求められる。魚類は高密度飼育により成長が阻害されることが知られるが、飼育密度の決定は経験に依るところが大きい。高密度飼育による成長阻害のメカニズムの理解は乏しく、魚の密度認識における知見は皆無に等しい。本研究ではメダカをモデルとし、高密度下の成長阻害評価および密度認識機構の解明を目的として研究を行った。

全長と体重を揃えた *Oryzias latipes* (d-rR 系統)稚魚を、5段階の密度群 (6尾、8尾、12尾、18尾および27尾/2L) で飼育し成長を評価した。飼育中は水温、DO、pH を一定に保った。飼育後の個体における成長関連ホルモンと摂食関連ホルモンの発現量を、定量 PCR により比較した。加えて視覚が密度認識に関わるかを調べるため、39尾/3L 入れた水槽の中に6尾/2Lの小さい水槽をいれ二重の水槽を用いた疑似高密度群と、小さい水槽内のみメダカ(6尾/2L)が入っている対照群の成長を比較した。

5段階の密度群において飼育2日目では有意差が見られ、6尾/2Lと比較して12尾/2L以上で体重と全長が減少し、成長阻害が見られた。18尾/2L以上で成長阻害は最大となり、メダカは密度効果実験のモデル魚となることが示された。高密度飼育群では、ストレス因子である CRH 遺伝子発現は低密度および高密度群で差はなく、ACTH の前駆体 POMC 遺伝子の発現は高密度群で低下したことから、ストレスが成長阻害の原因とは示されなかった。摂食促進因子神経ペプチド Y の発現増加と、摂食抑制因子レプチンの遺伝子発現は低下した。甲状腺刺激ホルモンまた成長関連ホルモン群の発現低下傾向が見られた。このことは、個体群維持と成長阻害の補償的な生理的変化と考察される。本研究結果から、高密度での成長阻害には、中枢における未知の機構が存在する可能性が考えられ、疑似密度実験では、疑似高密度群において成長阻害が確認できたことから、密度認識には視覚が重要であることを初めて示した。

4. 多飲・多尿・頻尿から鑑別に苦慮した心因性多飲の1例解析

○副島 佳晃、大塚 勇輝、川口 満理奈、大國 皓平、中野 靖浩、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】20代・女性。【既往歴】バセドウ病。【家族歴】なし。【主訴】口渇・多飲・多尿。【現病歴】X-6月ごろから、1日4-5Lの飲水と夜間の頻回な排尿が出現した。精査のため当院紹介受診となった。【経過】口渇は持続的で、1日4-5Lの多飲と30回程度の頻尿、2-3kgの体重日内変動を認めたが、脱水所見は認めなかった。出産歴1回、周産期異常や月経異常なし。内分泌検査では血清Na 139 nmol/l、血清浸透圧 279 mOsm/l、尿比重 1.006 に対して、血漿AVPは感度未満であった。下垂体MRIではT1強調像で後葉の高信号は保たれ器質的異常を認めず、腹部CTで腎尿路系の異常を認めなかった。自己免疫性/肉芽腫性疾患は否定的であった。水制限試験で尿量減少(380→90 ml/h)・尿浸透圧上昇(119→518 mOsm/l)を認めたが、血漿AVPの上昇を認めず(0.7→0.9 pg/ml)、5%高張食塩水試験では血漿AVPの明らかな上昇(0.7→4.0 pg/ml)を認めた。DDAVP試験では尿量減少と尿浸透圧上昇を認め、腎性DIは否定的であった。下垂体前葉刺激試験では、ACTH・TSH・FSH/LH分泌は正常に保たれていた。夜間頻尿に対してDDAVP少量頓用にて経過観察したところ、口渇・多飲・多尿の症状は7ヶ月の経過の後に自然軽快した。【考察】本例では通院や入院に伴う育児ストレスからの一時的な解放により症状が改善したと考えられたが、DIとの鑑別が困難であり精査を要した。多飲状態のDI検査では、水制限試験で血清浸透圧の上昇が生じにくい場合があり、高張食塩水試験での評価が有用といえる。本例では思春期からの慢性的な頻尿と多飲習慣のためAVP分泌能が減弱していた可能性もある。心因性多飲における鑑別とその対症療法について考察して発表する。

一般演題 1-3



1-1. 公共 scRNA-seq データの再解析に基づくメダカ下垂体の組織化学的解析

○佐藤 恵太、大内 淑代
岡山大・院医歯薬

動物は主要な光受容組織である眼に加え、様々な眼外組織で光を感じることができる。光を細胞応答に変換する主要な光受容分子の一つが、ビタミン A のアルデヒド体(レチナール)を発色団とするオプシンである。これまで私達は小型魚類メダカの下垂体に複数のオプシンが発現することを見出し、そのいくつかはホルモン産生細胞に発現することを同定した。一方、下垂体ホルモンのいずれの遺伝子とも発現パターンが一致しないオプシンもあり、その細胞種の同定が課題として残されていた。

近年、シングルセル RNA シーケンシング(scRNA-seq)技術の発展により、ある集団に属する細胞の、1 細胞ごとの遺伝子発現を質・量的に網羅的に解析できるようになった。これに数学的・統計的な処理を施すと、細胞集団を 1 細胞ごとの遺伝子発現に基づいて分類することができる。現在 NCBI などによる公共データベース上には多数の scRNA-seq データが登録されており、研究者は必要に応じてこれらを自らの研究に利用可能である。2021 年に Siddique らはメダカ下垂体を scRNA-seq で解析した結果を報告している。これによれば成体メダカの下垂体からは、典型的な下垂体ホルモン産生細胞や血球系の細胞以外に、機能不明な 5 つの細胞集団が同定される。この文献中にはオプシンに関する記述はない。しかし、これら機能不明な細胞集団の中に、上記のオプシンを発現するグループがあるのではないかと私達は考えた。そこで今回、NCBI のデータベースから入手可能な Siddique らの scRNA-seq データを再解析し、機能不明細胞集団のマーカー候補となる遺伝子について *in situ* hybridization による解析を行ったため、これを報告する。

一般演題 1

1-2. *In situ* hybridization chain reaction で見るウナギの視床下部と下垂体

○塚田 岳大¹、宮原 杏奈¹、加納 千秋¹、和泉 知輝¹、齋藤 あみ¹、
恒岡 洋右²

¹東邦大・理、²東邦大・医

生体で起こるさまざまな内分泌現象の理解を深めるためには、視床下部—下垂体に存在する多様な細胞群の時空間的な遺伝子発現を把握する必要がある。視床下部—下垂体の細胞群の同定や発現解析には、免疫組織化学法やトランスジェニック動物が用いられているが、非モデル動物においては、抗体の特異性の問題や遺伝子導入の技術的な障壁があり、*in situ* hybridization (ISH) 法を用いた mRNA 検出法が主流であった。しかし、ISH 法は、相同性の高い遺伝子間の同定や多重 mRNA 検出に不向きであることに加え、作業工程が複雑で技術的な習熟も必要である。

近年、我々の研究グループは、同学医学部の恒岡氏が開発した蛍光 short hairpin DNA を用いた多重 mRNA 検出法 (*in situ* hybridization chain reaction: isHCR) を世界で初めて魚類研究に応用することに成功している。この isHCR 法は、25 bp の 2 つの DNA プローブがターゲット mRNA に同時に結合することで、2 つの蛍光 short hairpin DNA の鎖置換反応が開始・シグナル増感される技術で、これまでの ISH 法とは原理の全く異なる mRNA 検出法である。そのため、相同性の高い遺伝子間でも短い特異的なプローブをデザインしやすく、蛍光を変えることで同一切片上の多重染色も可能となる。さらに、既存の ISH 法と比べ、プローブ合成の手間がなく、比較的安価で、作業工程も少なく、簡便である。本演題では、ウナギの視床下部や下垂体に発現する POMC、NPY、バソトシン、イソトシン、C 型ナトリウム利尿ペプチド、GPCR など、本研究室で検出に成功した isHCR 法をその技術も含め紹介する。

1-3. メダカ脳内の黄体形成ホルモン受容体 mRNA 発現領域に関する研究

○東 森生、輿水 崇鏡

自治医大・医

腺性下垂体から分泌される黄体形成ホルモン (LH) は精巣や卵巣に直接働き、その成熟や性ステロイド産生、排卵を誘発し、種を存続させる“生殖”の制御に必須のホルモンである。一方で、生殖腺以外における LH 受容体の存在も報告されているが、LH の生殖腺以外に対する生理作用は明確にされていない。興味深いことに、魚類のメダカにおいて、LH 受容体遺伝子は生殖腺に次いで脳で高く発現することが報告されている。しかしながら、メダカ脳における LH 受容体の発現領域は未同定であり、血中の LH を脳が受容可能か否かは不明なままである。そこで、本研究ではメダカ脳の LH 受容体遺伝子発現領域を精査し、血中 LH の情報が脳に伝達される可能性を探った。

メダカ LH 受容体の mRNA 配列から digoxigenin 標識した cRNA プローブを製作し、*in situ* hybridization 法で LH 受容体 mRNA を発現する脳領域を調べた。その結果、メダカ脳の LH 受容体は嗅球や終脳の一部に加えて、視索前野の血液脳関門を欠く領域および脈絡叢において発現することが判明した。さらに、LH 受容体 mRNA 発現ニューロン数を雌雄で比較したところ、視索前野において雄特異的に LH 受容体発現を検出できる領域があることを見出した。この領域には、アンドロゲン受容体とエストロゲン受容体の両方が発現する。そこで、雄メダカをエストラジオール、雌メダカを 11-ケトテストステロンにそれぞれ暴露して視索前野の LH 受容体発現における性ステロイドの影響を探った。その結果、雄特異的な視索前野の LH 受容体発現はエストロゲンによる抑制は受けず、アンドロゲン依存的に惹起されることがわかった。

以上より、メダカにおいて下垂体から放出される LH は LH 受容体を介して脳に直接作用することが示唆された。

1-4. トラフグ下垂体スフェロイドを利用した性ステロイドフィードバック機構の解明

山口 明彦

九州大農院・海洋生物学

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。魚類の下垂体から放出される生殖腺刺激ホルモン（GTH:ゴナドトロピン）には濾胞刺激ホルモン（FSH）と黄体形成ホルモン（LH）が存在し、生殖腺で合成される性ステロイド（T, テストステロン；E2, エストロゲン）のフィードバックにより合成・分泌が制御される。本研究では年 1 回産卵型のトラフグを用い下垂体スフェロイドアッセイ系を開発し、①初回成熟年齢（2 歳）に達した雌雄個体の周年血清添加による GTH 合成、②EdU を用いた細胞増殖活性、③性ステロイド + 各種阻害剤添加培地での LH 合成をモニタリングすることで性ステロイドフィードバック機構を解析した。その結果、①血中ステロイド濃度測定では、雄では初回成熟開始期（9 月）から T が上昇するが E2 は変動しなかった。雌では E2 が上昇し産卵直前（5 月）では一過性の T の上昇が確認できた。スフェロイドアッセイでは雌雄共に T, E2 濃度に比例して LH 合成は変動し産卵期にピークを迎えた。一方 FSH 合成は性ステロイドとは無関係であった。②下垂体細胞の増殖活性は初回成熟開始期（10 月）が一番高く 1 月～産卵後 6 月までと有意な差があった。この結果は下垂体細胞の増殖は産卵半年前にほぼ完了することを示唆する。③T 存在下でアロマターゼ阻害剤またはタモキシフェンを加えたスフェロイドアッセイで LH 合成は阻害された。一方フルタミドは効果がなかった。以上から雌雄共に LH 合成は性ステロイドフィードバックにより制御されており、雌ではフィードバック E2 と産卵直前のフィードバック T から合成されるローカル E2 による 2 段階の制御を受けることが明らかになった。また下垂体スフェロイドアッセイは、ホルモン細胞の特性解析に加え魚体の生殖生理状態のモニタリングにも有効であることが示された。

2-1. アネキシン A5 欠損マウスにおける下垂体ネプリライシンの発現と作用

○寺島 涼太¹、真柄 雪絵¹、廣田 和希¹、久留主 志朗¹、汾陽 光盛²

¹北里大・獣医、²岡山理科大・獣医

アネキシン A5 (ANXA5) はカルシウム依存性リン脂質結合能を基本的性質としてもつ多機能蛋白質である。ANXA5 は下垂体前葉にも豊富に存在し、下垂体ホルモン分泌に関与することが明らかになっているが、その作用機序は不明である。我々は ANXA5 欠損マウス (ANXA5KO) 下垂体で膜結合型エンドペプチダーゼであるネプリライシン (NEP) 遺伝子発現の増加していることを見出した。NEP の広域なスペクトルから、下垂体 NEP がペプチドホルモン等の分解を介し下垂体機能に関与する可能性が示唆される。本研究では、ANXA5KO マウスを用い、下垂体 NEP の発現分布と下垂体ホルモン分泌への役割について検討した。

ANXA5KO と対照マウスにおける全身での NEP 発現を比較すると、NEP は ANXA5KO 下垂体で特異的に増加していた。NEP の下垂体分布を免疫組織化学染色で調べると、前葉中葉間隙周囲領域と前葉内部の一部の細胞で観察された。蛍光二重免疫染色で未分化細胞マーカー SOX2 との局在を調べると、前葉中葉間隙周囲の NEP 陽性像の多くは SOX2 陽性細胞と一致した。SOX2 陽性細胞では ANXA5 の染色も認められた。一方で、前葉内部の NEP 陽性細胞では SOX2 の染色は認められず、一部の内分泌細胞での NEP の発現が示唆された。下垂体 NEP のホルモン分泌への作用を調べるため、NEP 特異的阻害剤であるチオルファン (2 mg/kg) を皮下投与し 6 時間後の血中ホルモン濃度を測定すると、ANXA5KO において FSH と GH が有意に増加した。下垂体ホルモン遺伝子発現を調べると、Fshb 発現は ANXA5KO で増加する傾向が認められたが、Gh 発現はむしろ低下する傾向があった。以上の結果から、ANXA5KO でチオルファン投与の影響が認められた FSH や GH では、その分泌調節に下垂体 NEP 発現の関与している可能性が示唆された。

2-2. Pit1 系譜ホルモン産生細胞増加時における CD9/SOX2 陽性細胞の関与

○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・保健、²神奈川大・理、³東邦大・理、⁴帝京大・医・解剖、⁵慈恵医大・医・生化学

下垂体前葉には、Marginal Cell Layer (MCL) という中葉と前葉に跨るラトケの遺残腔に接する一層の細胞層がある。MCL には転写因子 SOX2 を発現する (SOX2 陽性) 細胞が存在し、成体組織幹細胞と考えられている。我々は、ラット下垂体の中葉側と前葉側 MCL の SOX2 陽性細胞が膜タンパク質 CD9 を発現することを見出した (CD9/SOX2 陽性細胞)。そして、中葉側 MCL の CD9/SOX2 陽性細胞が、中葉と前葉との接着部分 (Cell bridge) を移動し、前葉のホルモン産生細胞供給に関わる可能性を報告した。しかし、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。そこで本研究では、Pit1 系譜である成長ホルモン (GH)、プロラクチン (PRL)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 産生細胞増加モデルラットを薬理的に作製し、CD9/SOX2 陽性細胞からのそれぞれのホルモン産生細胞分化を組織学的に観察することを試みた。GH 産生細胞増加には GH 放出ホルモン (GHRH) の腹腔投与、PRL 産生細胞増加にはジエチルスタイルベストロール (DES) の継続投与、TSH 産生細胞増加にはプロピルチオウラシル (PTU) の飲水投与を行った。その結果、GHRH 投与群の CD9/GH 陽性細胞と DES 投与群の CD9/PRL 陽性細胞は、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 発現もしくは、PRL 発現を開始した細胞と考えられた。一方で、CD9/TSH 陽性細胞は、前葉側 MCL では観察できず、実質層でのみ増加した。以上から、中葉側及び前葉側 MCL と実質層に存在する CD9/SOX2 陽性細胞は、ホルモン産生細胞が増加する際にその供給源となるものの、分化供給する部位が、ホルモン産生細胞ごとに異なる可能性が示唆された。

2-3. 下垂体の毛細血管内皮細胞の有窓性と細胞骨格の関係性

○中倉 敬¹、田中 秀幸¹、鈴木 健史²

¹帝京大・医、²札医大・医育

下垂体門脈系は、視床下部と下垂体前葉をつなぐ特殊な血管構造である。神経分泌細胞や内分泌細胞から分泌されるペプチドホルモンは、有窓型毛細血管の壁にある「窓」から血中へ移動し、血流を介して全身へ輸送される。窓は内外の内皮細胞膜が融合して開口する直径約 70 nm のトンネル構造であり、数百の窓が集まり篩板を構成する。また、窓の中央部には膜タンパク質 PLVAP が作るホイール状の隔膜が存在し、通過物質のフィルターとして働く。私たちはこれまでに、ラット下垂体前葉を対象にした有窓型内皮細胞の回収系と新規培養法を確立しており、現在、本培養系を中心にした解析を展開することで有窓性の調節機序に関する研究を進めている。

窓の形成や維持におけるアクチン細胞骨格の役割について不明な点が多いことから、私たちは培養下垂体内皮細胞を用いた細胞生物学的解析を展開することで、下垂体の毛細血管内皮細胞の有窓性とアクチン細胞骨格の関係性について調べた。最初に、培養下垂体内皮細胞をアクチン重合阻害剤 latrunculin A で処理した際の有窓性の変化を形態学的に調べた結果、アクチン重合の阻害により窓の数が増加することを見出した。次に、窓とアクチン系を結びつける分子機序を明らかにするため、アクチンとの相互作用が知られるダイナミンに着目した。下垂体内皮細胞に高発現するダイナミン 2 の阻害剤 dyngo-4a で下垂体内皮細胞を処理し、PLVAP 分布を蛍光免疫染色で調べた結果、PLVAP 陽性領域が有意に上昇することを見出した。以上の結果から、アクチンとダイナミン 2 が協調的に機能し、窓の形成を調節していることが示唆された。

2-4. 一次繊毛制御因子 DYRK2 を介した下垂体の発生制御

○吉田 彩舟¹、河村 明良¹、恒岡 洋右²、塚田 岳大³、中倉 敬⁴、Pattama Wiriyasermkul^{5,6}、山田 幸司¹、永森 収志^{5,6}、吉田 清嗣¹

¹慈恵医大・医・生化学、²東邦大・医・解剖、³東邦大・理、⁴帝京大学・医・解剖、⁵慈恵医大・医・臨床検査、⁶慈恵医大・SI 医学応用研究センター

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、これら組織発生の制御に、細胞に一本だけ存在する細胞小器官「一次繊毛」が関与することが報告されてきた。一次繊毛上には GPCR など多く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。

下垂体の発生は、FGF や WNT、BMP、Hedgehog、レチノイン酸などのシグナルによる制御を受けて進むことが知られているが、一次繊毛の関与については知見が乏しい。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)を同定した(Yoshida et al. eLife 2020)。作製した DYRK2 欠損マウスでは、一次繊毛の異常がみられることから、本研究では、DYRK2 欠損マウスを用いて、下垂体発生における一次繊毛の関与ならびに DYRK2 の標的リン酸化基質の探索を行った。

DYRK2 欠損マウスでは、発生初期の E10.5 日齢から下垂体の形成不全が確認された。また、E18.5 日齢の DYRK2 欠損マウス下垂体では、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。この表現系の原因として、Hedgehog シグナルならびに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。さらに、責任分子である DYRK2 のリン酸化基質を探索した結果、Hedgehog シグナルの構成分子を同定した。

以上の結果から、一次繊毛制御分子 DYRK2 は、Hedgehog シグナル、さらに LHX3 の発現を誘導し、下垂体の正常な発生・細胞分化に寄与すると考えられる。

2-5. MDA-MB-231 移植担がんヒト化 NOG-IL-4Tg マウスにおける アテゾリズマブ修飾プロゲステロンリポソームの抗腫瘍効果解析

○山田 壮我¹、大島 志乃¹、真鍋 良幸²、伊藤 啓太²、柏木 寛史³、津田 万里⁴、安田 敦⁵、關 敏郎⁵、和泉 俊一郎³、伊藤 亮治⁶、椎名 隆¹、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大阪大学大学院理学研究科、
³東海大学医学部専門診療学系産婦人科学、⁴東海大学医学部専門診療学系緩和医療学、⁵東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科、⁶公益財団法人実験動物中央研究所

【目的】胎盤において高濃度で分泌されているプロゲステロン (P4) は、免疫調節に関与することが報告されている。一方、我々は P4 が *in vitro* で抗腫瘍効果を持つことを昨年の本大会で報告した。今回は P4 をリポソームに挿入しアテゾリズマブ (ATZ) を結合した ATZ 修飾プロゲステロンリポソーム (Lipo-P4) の *in vivo* の効果をヒト末梢血単核球 (PBMC) を移植した NOG-IL-4Tg マウスを用いて解析した。【方法】PD-L1 を発現している乳がん細胞株 MDA-MB-231 をマウスの背側部に移植して担がんマウスを作製し 2 日ごとに腫瘍径を計測した。二週間後に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-IL-4Tg マウスに経尾静脈で PBMC を移植し、コントロール群 (PBS のみ)、Lipo-P4 投与群、ATZ 投与群、P4 を含まないリポソーム (Lipo-Emp) 投与群に分けて 5 日毎に投与を行った。移植後 4 週で解剖し、脾臓に生着したヒトリンパ球の解析をフローサイトメトリーで行った。【結果】P4 投与群では、他の群より T 細胞の割合が有意に高く、B 細胞の割合は有意に低くなっていた、T 細胞中でも細胞傷害性 T 細胞の割合が有意に高くヘルパー T 細胞の割合が有意に低かった。また、腫瘍の大きさはコントロール群、ATZ 群、Lipo-Emp 群に比べ Lipo-P4 群では小さかった。以上の結果から Lipo-P4 は、T 細胞、特に細胞傷害性 T 細胞の増加を促進し、腫瘍の増殖をことが明らかになった。

3-1. 性ステロイドホルモンとプロラクチン発現に関する検討

○Zhuoma Cairang、金崎 春彦、折出 亜希、Tuvshintugs Tumurbaatar、
Susdjaman S Yacca、岡田 裕枝、京 哲
島根大学医学部産婦人科

【目的】性ステロイドは視床下部-下垂体-性腺軸におけるネガティブフィードバック機構に重要な役割を果たす。今回我々は性ステロイドホルモンの存在が下垂体プロラクチン発現にどの様に影響するのか検討した。

【方法】ラットプロラクチン産生 GH3 細胞における性ステロイドホルモンによるプロラクチン遺伝子発現をプロモーターアッセイ及び定量 PCR で測定した。卵巣摘出ラットにおけるプロラクチン発現量の変化及びステロイド補充効果についても検討した。

【結果】GH3 細胞においてエストラジオール (E2) 刺激はプロラクチンプロモーター活性を上昇させなかったが、プロラクチン遺伝子発現は有意に増加した。プロゲステロン (P4)、男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(DHT)にプロラクチン増加効果は無かった。卵巣摘出により下垂体プロラクチン発現は減少し、E2 の補充はプロラクチンの減少を抑制した。P4、DHT 補充に効果は無かった。正常雌ラット (卵巣あり) に E2 刺激を行うと、下垂体プロラクチン発現は増加した。P4、DHT 投与で変化は認めなかった。

【結語】下垂体プロラクチン発現は E2 の影響下にあると考えられた。

3-2. 性ステロイドホルモン投与による下垂体ゴナドトロピンサブユニット発現の変化

○折出 亜希、金崎 春彦、Tuvshintugs Tumurbaatar、Zhuoma Cairang、Susdiaman S Yacca、岡田 裕枝、京 哲
島根大学医学部産婦人科

【目的】性ステロイドは視床下部-下垂体-性腺軸におけるネガティブフィードバック機構に重要な役割を果たす。エストロゲン (E2)、プロゲステロン (P4) 及び男性ホルモンであるジヒドロテストステロン(DHT)の投与が下垂体ゴナドトロピン発現にどの様に影響するのか検討した。

【方法】卵巣摘出ラット及び E2、P4、DHT 補充ラットにおける下垂体ゴナドトロピンサブユニット発現を定量 PCR で検討した。卵巣摘出を行わない場合の性ステロイドホルモン投与による性周期の変化及びゴナドトロピン発現についても検討した。性ステロイド投与ラットの視床下部 Kiss-1 遺伝子発現を定量 PCR で確認した。

【結果】卵巣摘出により全てのゴナドトロピンサブユニット発現は上昇した。E2 補充は全てのゴナドトロピンサブユニットの増加を抑制した。P4 補充に抑制効果は無かった。DHT 補充は α 及び LH β サブユニットの増加を抑制した。正常雌ラットへの E2 を持続投与するとコントロールに比べて性周期に乱れが生じた。P4、DHT の持続投与で性周期は完全に消失した。下垂体におけるゴナドトロピンサブユニット発現は E2、P4 の持続投与で有意に抑制されたが、DHT による変化は認められなかった。前方視床下部領域における Kiss-1 発現は P4 投与で強く抑制された。後方の視床下部領域における Kiss-1 発現は E2 で強く抑制され、P4、DHT による変化は認めなかった。

【結語】卵巣の有無により性ステロイドホルモンの下垂体ゴナドトロピン発現への影響は異なった。ゴナドトロピン発現は視床下部キスペプチンの強い影響下にあると思われる。

3-3. ラット下垂体前葉における glycoprotein subunit alpha 2 (Gpa2)の発現に対するエストロゲンの作用

○峯 萌葉¹、藤原 研^{1,2}

¹ 神奈川大学大学院 理学研究科、² 神奈川大学理学部 生物科学科

Glycoprotein subunit alpha 2 (Gpa2) は、ヒトゲノムデータベースから既知の糖タンパク質ホルモン α サブユニットと相同性のある分子として同定された (Nakabayashi et al., 2002)。Gpa2 は同時に同定された β サブユニットに類似の Gpb5 と二量体を形成すること、TSH 受容体に結合し、甲状腺ホルモン放出を促進すること、からこの二量体は新規の糖タンパク質ホルモンとして thyrostimulin と名付けられた。しかし、Gpa2 と Gpb5 の発現量の著しい違いや、生体内で二量体を形成している報告がないことなどから、thyrostimulin がホルモンとして機能しているかははっきりしていない。我々は今年の学術集会で *in situ* hybridization (ISH) 法を用いて、ラット下垂体での Gpa2 発現細胞を特定したことを報告した。Gpa2 は前葉で濾胞星状細胞のマーカー分子である S100 β タンパク質陽性細胞で発現していることがわかった。また、雌ラットでは性周期により Gpa2 の発現量に変動が見られ、エストロゲンを充填したシリコンチューブの皮下移植により発現が減少することが分かった。そこで本研究では、エストロゲンによる Gpa2 抑制作用に着目し、エストロゲンの作用の詳細を解析した。まず、雄ラットに油に溶かした 17 β -estradiol (E2)を 0.1 μ g~100 μ g で皮下注射し、24 時間後に下垂体をサンプリングし、リアルタイム PCR 法で mRNA 発現量を測定したところ、10 μ g 以上で Gpa2 の発現が抑制された。続いて、E2 (10 μ g) を投与して経時的に下垂体をサンプリングし、Gpa2 mRNA 発現を測定した。Gpa2 は E2 投与後 6 時間で強く抑制され、その効果は 72 時間後まで続いた。さらに、濾胞星状細胞においてエストロゲン受容体 (ER)が発現しているかどうかを組織学的に解析した。濾胞星状細胞のマーカー分子である Aldolase C と ER α の蛍光二重免疫組織化学を行ったところ、多くの下垂体前葉細胞で強い ER α 陽性反応が確認され、一部の Aldolase C 陽性細胞の核においても微弱ではあったが ER α 陽性であった。以上の結果よりエストロゲンが Gpa2 発現を直接抑制していることが示唆された。

3-4. 交尾刺激がラットの排卵中枢および LH サージに及ぼす影響

○中村 翔^{1,2}、東 彩花²、土田 仁美¹、井上 直子¹、上野山 賀久¹、
東村 博子¹

¹名大・院農、²岡山理大・獣

哺乳類において、受精が成立するには排卵に合わせて交尾を行うことが重要である。排卵は視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) サージとそれに続く下垂体からの黄体形成ホルモン (LH) サージにより誘起される。交尾排卵動物では、交尾刺激が排卵誘起に必須であるが、自然排卵動物においては交尾刺激が GnRH/LH サージに及ぼす効果は不明である。げっ歯類において、視床下部前腹側室周囲核 (AVPV) に局在するキスペプチンニューロンは、GnRH/LH サージの誘起を第一義的に制御する排卵中枢である。本研究は、交尾刺激が AVPV キスペプチンニューロンおよび LH サージに及ぼす効果の解明を目的とした。実験には卵巣摘出後に高濃度のエストロジェンを負荷した発情モデル雌ラットを用いた。交尾中の陰茎の挿入刺激の影響を明らかにするため、17時から1時間雄ラットと同居させ、通常の交尾をした群と、テーピングにより陰茎の挿入を伴わない交尾をした群、および雄と同居しない対照群を設けた。AVPV のキスペプチン遺伝子 (*Kiss1*) 発現細胞と c-Fos タンパク質 (神経活性化マーカー) との共発現を検討した結果、陰茎挿入刺激により AVPV *Kiss1* ニューロンが活性化することが示された。さらに、人工的な子宮頸管刺激によっても AVPV *Kiss1* ニューロンでの c-Fos 発現が増加したことから、子宮頸管への物理的な刺激が AVPV *Kiss1* ニューロンを活性化することが示唆された。次に、子宮頸管刺激が LH サージに及ぼす影響を解明するため、9時、13時、あるいは17時に子宮頸管刺激を行なった群と無刺激対照群において LH サージを比較した結果、13時の子宮頸管刺激が血中 LH 濃度を有意に増加させた。以上から、交尾中の陰茎挿入刺激は AVPV キスペプチンニューロンを活性化することにより GnRH/LH サージを増強することが示唆された。

3-5. オーフアン GPCR に対する新規生理活性ペプチドの探索

○井田 隆徳¹、佐藤 貴弘²、矢澤 隆志³

¹宮崎大・フロンティア、²久留米大・分生研、³旭川医大・生化学

【背景・目的】

新規生理活性ペプチドの発見は新しい生理機能の解明のみならず、創薬へと応用できる可能性を秘めている。しかし近年、哺乳類では 10 年以上も G タンパク共役型受容体 (GPCR) のリガンドとなる新規生理活性ペプチドが発見されていない。この状況を打破すべく、我々は、様々な手法を用いて、オーファン GPCR に対する新規生理活性ペプチドの発見を目指している。

【方法】

1. 対象をショウジョウバエや線虫などのモデル生物に変え、オーファン GPCR に対する新規生理活性ペプチドの探索を行った。
2. 異種生物のクロストークに注目し、植物や漢方薬からオーファン GPCR に作用する生理活性ペプチドの抽出を試みた。
3. 哺乳類オーファン受容体に対して、補助因子などが必要でないか等の検討を行った。

【結果・考察】

1. モデル生物においてこれまで、CCHamide, dRYamide, trissin, LURY-1, CeTK などの新規生理活性ペプチドを発見した。それらの生理活性ペプチドをモデル生物にて機能解析した結果、摂食行動や寿命を調節する興味深い機能を、複数見出した。今後、モデル生物での発見を哺乳類などにどのように展開していくかが課題である。

2. 3. それぞれいくつかの可能性のある活性画分を検出できた。植物では夾雑物が多く、活性ペプチドの単離・同定には至っていない。抽出方法の工夫、検出感度の向上などによって、活性ペプチドの単離、同定を目指していく。

我々生物にとって生体の中に無駄はほとんど存在しないと思われる。従ってオーファン GPCR には存在する意義があり、作用する未知の生理活性ペプチドがまだ多数存在していると考えられるので、今後も、様々な手法を開発、駆使し、新規生理活性ペプチドの発見につなげていきたい。

謝辞

日本下垂体研究会第37回学術集会の開催にあたり、ご寄付、
広告掲載等に協賛いただきました各社・団体に心より御礼申
し上げます。

- ANA ホリデイ・イン・リゾート宮崎
- 雲海酒造 株式会社
- 霧島酒造 株式会社
- 公益財団法人 宮崎県観光協会
- 国立大学法人 宮崎大学
- 産業医科大学 医学部 第一生理学講座
- Smolt 株式会社
- ノボノルディスクファーマ 株式会社

(五十音順)

SMOLT

株式会社Smoltは宮崎大学発のベンチャー企業第8号に認定されています。大学の研究成果をベースとした養殖技術で、サクラマス（サクラマス）の生産及び関連製品を販売しています。豊かな食の体験をお届けするFISH FARM SAKURAのブランドサイトでは生産の風景やブランドストーリーをご覧ください。



変革を推進し、 糖尿病やその他の 深刻な慢性疾患を 克服する

ノボ ノルディスクは、より多くの患者さんの、
より良い人生の実現のため、
社会に付加価値を与える
持続可能な企業であることを目指しています。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社
〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp
JP221NNG00030 (2022年11月作成)



ANA Holiday Inn Resort MIYAZAKI

宮崎を代表する観光スポット「青島」に位置するリゾートホテル。



Thank you for
Customers, Community and Colleagues
～ 2023年7月16日でリブランド10周年～

anahirmiyazaki.com

official_anahirmiyazaki

ANA Holiday Inn Resort Miyazaki

宮崎空港から車で15分、宮崎ICから車で20分とアクセスも良く青島観光だけでなくランチとセットで日帰り温泉のご利用にも適しています。本格的なリゾートのゆったりとした時間が流れる心地良い空間、そして南国宮崎のホスピタリティをご体感ください。



展望温泉「美肌の湯」

会議・ご宴会・セミナーなど
広大な自然と洗練された
空間で有意義な時間を

充実した設備で、用途やご利用人数
ご予算に応じてお客様が有意義なお
時間を過ごせますよう、お手伝いさ
せていただきます。



バンケットホール「オーシャン」

プレミアムフロア「スーペリアツイン」



ANA ホリデイ・イン リゾート 宮崎
〒889-2162 宮崎市青島1丁目16-1

TEL (0985) 65-2929 FAX (0985) 65-2655

