



Newsletter

December 2020 No.27

目次

・ 巻頭言 理事長就任の御挨拶 小澤 一史	2
・ 第15回日本神経内分泌学会 特別功労賞を受賞して 佐久間 康夫	3
・ 第15回日本神経内分泌学会 特別功労賞を受賞して 須田 俊宏	5
・ 第8回日本神経内分泌学会 学会賞を受賞して 高野 幸路	6
・ 第35回川上賞受賞者紹介 石井 寛高	8
・ 第35回川上賞受賞者紹介 岩間 信太郎	9
・ 2020年度若手研究助成金受賞者紹介 金谷 萌子	10
・ 日本神経内分泌学会理事長退任のご挨拶 上田 陽一	11
・ 理事退任に際し思うこと 井樋 慶一	12
・ 理事退任にあたって 岩崎 泰正	14
・ 理事退任に当たり思う事 沖 隆	15
・ 日本神経内分泌学会理事退任のご挨拶 鈴木(堀田) 真理	16
・ 理事退任のご挨拶 中里 雅光	17
・ 第30回バゾプレシン研究会参加のご報告 上田 陽一	18
・ 第93回日本内分泌学会学術総会を振り返って 有馬 寛	19
・ 日本内分泌学会第30回臨床内分泌代謝 Update 参加報告 岩崎 泰正	20
・ 第35回日本下垂体研究会学術集会開催延期のお知らせ 上田 陽一	21
・ これまでの研究人生を振り返って 高橋 裕	22
・ 研究トピックス 岩間 信太郎、小林 朋子、有馬 寛	24
・ The year:基礎編のWeb講演を担当して 岩田 衣世	25
・ 神経内分泌学会“The year(臨床編)”を担当して 福岡 秀規	26
・ 研究トピックス 石井 康大	27
・ 研究トピックス 井上 清香	28
・ 研究トピックス 笠井 貴敏	29
・ 研究トピックス 谷田 任司、松田 賢一、田中 雅樹	30
・ 第47回日本神経内分泌学会学術集会(2021年度)開催案内 西 真弓	31
・ 第48回日本神経内分泌学会学術集会(2022年度)開催に向けてのご案内 尾仲 達史	32
・ 編集後記 西 真弓	33
・ INF Council Meetingのご報告 上田 陽一	34
・ 第15回日本脳科学関連学会連合評議員会のご報告 上田 陽一	35
・ 事務局からのお願い	36

■ 巻頭言 理事長就任の御挨拶

小澤 一史（日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野）

この度、上田陽一前理事長の後を継いで、日本神経内分泌学会理事長に就任致しました小澤一史です。皆様、どうぞよろしくお願ひ申し上げます。私は1984年(昭和59年)に東京慈恵会医科大学を卒業後、直ぐに母校の解剖学教室の助手採用となり、下垂体前葉の形態学研究を積極的に行っていた故吉村不二夫教授のご指導の下、当時、新しい技術として導入され、その改良も課題であった免疫組織化学法を駆使して下垂体前葉細胞の特異的同定の研究に従事しました。吉村先生定年退職に伴い、大海へ飛び出してみようかと考え、群馬大学内分泌研究所に大学院生として移り、やはり下垂体前葉細胞の免疫電子顕微鏡を用いた超微細形態学研究を進められていた故黒住一昌教授のご指導を受け、PRL細胞やTSH細胞の電子顕微鏡レベルでの同定、サブタイプの検討、RIAの動きと連関して微細構造変化等について研究を行いました。学位取得、助手採用となり、ゴルジ装置の機能と構造、分泌顆粒形成機構に関する細胞生物学的研究を進め、文部省(当時)在外研究員の機会を経てフランス国立科学研究所(CNRS)へ留学し、更にこれらの研究を進めました。帰国後、京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学部門に講師として採用して頂き、河田光博教授(現名誉教授)の下、脳とステロイドホルモンの研究をご指導頂きました。こうして、「下垂体」から上部の「視床下部」へと階段を上り、更に脳全体を考える学びの機会を得ました。2005年(平成17年)に、現在の日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野の大学院教授として着任し、以後、当時話題となり始めていた新規生理活性神経ペプチドであるkisspeptin(キスペプチン)を上位中枢とする新しいHPG軸に沿った生殖制御機構の研究を展開しております。このように、私は一貫して間脳一下垂体系を中心とした神経内分泌学を基盤としてきましたので、本学会は私にとってはまさに「母なる大地」の思いがあります。前理事長の上田先生は、私の群馬大学

時代に、当時群馬大学内分泌研究所が主催で行っていた「神経内分泌ワークショップ」にてお会いしてから30年の長きにわたる「盟友」であります。当時は互いにまだ30歳前後の「青年」でしたので、いつの間にか「シニア」になっている自分達を顧みると感慨深いものがあります。



「母なる大地」の本学会に育てて頂いた私達は、その「母」に恩返しをする時期が来たということ強く感じております。30年近い時間の間に、研究技法も研究課題も大きく変わり、また構成する会員も大きく変わりました。しかし、神経内分泌学が有する学問的魅力は色褪せず、今なお新しい魅力を示しつつあります。これらの時間軸における空間的变化、発展を受け止め、更に新しい研究の開拓、開発に繋げることが私達の仕事であると認識しております。「次世代を育成する」ことも私達の大きな課題です。2022年にイギリスのグラスゴーで開催予定の国際神経内分泌学会にて2026年同学会の日本誘致を提案することが既に理事会でも決定しております。この誘致を成功させ、日本の神経内分泌学を一層グローバルな場へ引き上げることが大切です。

神経内分泌学会の現会員数は約550名であり、これをまずは600名台へ、そして出来れば700名規模の学会に拡張し、更なる活発な学問の場を作れるよう、最大限の努力を惜しまぬつもりです。どうか会員の皆様にも神経内分泌の確実な発展と一緒に達成しようというpassionを共有して頂きたく、「楽しく明るく頑張りましょう」、ということで私の理事長就任としての言葉と致します。皆様のご理解、ご支援、ご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

第15回日本神経内分泌学会 特別功労賞を受賞して

● ラットの性行動と電気生理学の50余年

佐久間 康 夫 (日本医科大学名誉教授・東京医療学院大学名誉学長) ●

始めに川上正澄先生がおられた。1966年おそろおそろ研究室を訪れた学部1年の私が、自由闊達な雰囲気に馴染み動物に触らせていただくようになるまで間もなかった。研究室の雰囲気、メンバーや研究テーマについては第10回の特別功労賞受賞者貴邑富久子横浜市立大学名誉教授(本ニュースレター22号、2016)のご紹介や、2016年まで本学会の理事を務められた有田順山梨大学名誉教授のごあいさつ(本ニュースレター23号、2017)で尽くされており、繰り返すまでもない。ただ、一体君は何をやりたいたのか、とのおたずねに、行動に興味があります、と申し上げたのが今日に至る研究を方向付けた。川上先生ご自身、UCLA時代にC.H. Sawyer教授と脳の興奮性や睡眠など動物行動について先駆的な業績を上げておられたので、適切なご助言をいただいた。

この間川上研究室には海外からの賓客が間断なくおいでになった。中でもロックフェラー大学のD.W. Pfaff教授は視床下部ニューロン活動の記録に興味をお寄せになり、後にお招きいただくことになる。1975年3月学位をいただき、川上研究室で1年間過ごした後、群馬大学行動医学研究施設の平尾武久教授にお世話になった。平尾先生は脳障害と行動、なかんずく睡眠と内分泌の関連がご専門で、長年ピサのG. Moruzzi教授の下で過ごされた。平尾先生のご高配で、4月に着任した群馬大学から、9月にはロックフェラー大学に出向し、ロードーシス行動の促進回路の同定に取り組んだ。大変手間取ったが一連の結果は広く受け入れられ今日に至っている。

世界的に競われた視床下部放出因子の同定が、R. Guillemin、A.V. Schally、R. Yalowのノーベル生理学・医学賞受賞(1977)で一段落した時代で、有村章先生がLH放出作用を持つペプチド(今でいうGnRH)の合成を発表された(1971) Caspary Auditoriumの青いドームが研究室の眼下にあり感動した。有村先生にご恵与いただいたGnRH抗体を脳内投与して、ロードーシス行動が抑制されることを*Nature*(1980)に発表することができた。

帰国後新潟大学の小林庄一教授の元で電気生理実験を続け、ラット視床下部ニューロンのエストロゲン感受性の性

差を見つけた。赤石隆夫講師(第7回川上賞、1990)は当時受容体が認められていなかった室傍核オキシトシンニューロンをエストロゲンが興奮させることを報じた(1985)。エストロゲン受容体 β の発見により、この論文は改めて注目

されることになる。この間川上先生が1982年12月6日早逝されるという痛恨の出来事があった。ロードーシス行動の抑制回路の同定は、次に移った弘前大学生理学の菅世智子講師(その後弘前医療福祉大学教授)や武尾照子助手(現弘前大学保健学研究科准教授)をはじめとするメンバーの尽力の成果である。日本医科大学に異動したのは川上教授ご旧知の藤田安一郎教授のお招きによる。

エストロゲンによる性・部位特異的な視床下部ニューロンの興奮性の変化にBKチャンネルが関わることを示したのは群馬大学内分泌研究所から来られた加藤昌克准教授(現東京医療学院大学教授)である。加藤准教授はもっぱらマウスで行われていたGnRHニューロンの蛍光標識をラットで始めて実現し、成熟後もGABAが標識ニューロンに興奮を起こすことを明らかにした。Parhar講師(現Monash大学Malaysia教授・脳研究所長)はGnRHニューロンにGPR54が発現していること、また折笠千登世助手(現日本医科大学准教授)は前腹側室周囲核の性差(*PNAS*, 2002)とマウスの内側視索前野の性的二型核を、何れも世界で初めて報告した。学部学生の基礎配属や他大学学生、専門学校の生徒らの研究への参加も得て、つまるところ27名の方に神経内分泌学領域で博士の学位を取得していただいた。

日本医科大学定年退職後、東京医療学院大学の創設をお手伝いすることになり、特にリハビリテーションにおける動物介在療法に興味を持って、麻布大学の菊水健史教授(第22回川上賞、2006)にご相談、永澤美保講師を筆頭著者としてイヌとヒトの絆形成にオキシトシンが関わることを*Science*(2015)に発表できたことは望外の喜びである。リハビリテーション学科の学部学生の卒業研究指導について



も、両先生のご助言を得た。幼若ラットを激しくくすぐると手乗りラットになる過程で、くすぐる側の験者が副交感優位となり、情動が著しく緩和されることから、児童養護施設や介護老人保健施設の卓上で動物介在療法を行う途を拓いたと思っている。

2019年3月学長職の任期満了により、今般小職を特別功労賞に推して下さった神経内分泌学会副理事長・小澤一史日本医科大学大学院教授が主宰される解剖学・神経生物学分野の特別研究生にさせていただき、今日に至っている。この50余年、神経内分泌学の進歩と共にあゆんできたが、「こころ」の働きと内分泌の関連など謎は尽きず、後世による更なる発展を期待している。

略歴

- 1975年 横浜市立大学大学院修了
- 1976年 群馬大学助教授・行動医学研究施設
- 1976年 ロックフェラー大学ポストドクトラルフェロー
- 1981年 新潟大学助教授・医学部生理学第二講座
- 1988年 弘前大学教授・医学部生理学第一講座
- 1992年 日本医科大学大学院教授・システム生理学分野
- 2003年 東京大学大学院非常勤講師・獣医動物行動学研究室
- 2006年 第33回日本神経内分泌学会学術集会・集会長
- 2008年 ロックフェラー大学連携教授
- 2008年 第85回日本生理学会大会・大会長
- 2010年 第9回日本下垂体研究会吉村賞
- 2012年 日本医科大学名誉教授・東京医療学院大学長
- 2019年 東京医療学院大学名誉学長
- 2019年 日本医科大学大学院特別研究生

第15回日本神経内分泌学会 特別功労賞を受賞して

須田 俊宏 (弘前大学名誉教授)

この度の特別功労賞授与につきましては、大変光栄に存じますとともに、上田理事長、西選考委員長はじめ関係された皆様方に、心から御礼申し上げます。

実は以前からこの賞を受賞するような年齢になると、何となく一丁上りという感じになるような気がしていました。最近学会に行っても、私と同時代に互いに切磋琢磨した戦友ともいえる人達を、あまり見かけなくなったという印象があり、それを改めて実感しているような次第です。そこで時代の変化をしみじみと感じながら、今までのことを振り返ってみたいと思います。

卒後研修後、東北大学にいらした出村先生ご夫妻と一緒に東京女子医大の鎮目先生の教室に入り、内分泌の臨床と研究が始まりました。私が神経内分泌学に本格的に関わったのは、New York、Mount Sinai Medical Center の Krieger 教授のラボに留学してからです。HPA axis の基礎的・臨床的研究をしたかったので ACTH の分泌調節の研究からスタートしました。途中でオピオイドの β エンドルフィンが発見され、その前駆物質が ACTH と共通であることが証明され、ACTH とオピオイドの二足の草鞋を履く事になりました。しかしこのオピオイド研究は臨床疾患と結びつかず、研究結果をどう臨床に結びつけたら良いのか分からず、思い悩んだ末ダイノルフィンまでで中止する事になりました。一方 ACTH の方は、当時アッセイが難しく、世界でも数カ所しか信用できるデータを出せない状態でした。幸い私は Krieger 教授のラボで ACTH のアッセイ系を学ぶことができましたので、東京女子医大に帰ってからはクッシング症候群の鑑別が正確にできるという事で、全国から症例が集まるようになりました。弘前大時代も含め 100 例を超す ACTH 依存性クッシング症候群を診療することができ、大きな財産になりました。その結果クッシング病の病態生理を明らかにし、沖先生との共同研究を踏まえて、クッシング病の診断基準とサブクリニカルクッシング病の疾患概念を確立することができました。

基礎的研究の方では、帰国後エーザイの橘先生には、生化学的手技を教えていただくと共に、分子生物学的手法を学ぶためのアレンジをしていただき、感謝の念に絶えません。暫くは手術で得られたクッシング病下垂体組織を使っ

て、in vitro での腺腫と非主要組織との ACTH 分泌調節の違いなどを調べていましたが、もう一つのオピオイド研究に行き詰まっていた頃に CRF の構造が発表され、やっと目の前が開けたのを感じました。

その後は下垂体腫瘍組織やラットにおける CRF-ACTH 系の分泌調節機序や遺伝子発現機構の解析に取り組み、CRF と VP の ACTH 系への作用の違い、ストレス等による視床下部 CRF 発現への影響、CRF による CRF-R の down-regulation、ACTH による ACTH-R の up-regulation、さらに視床下部、下垂体、副腎各レベルの障害による副腎不全において、CRF、ACTH、cortisol の合成と分泌の違いを明らかにすることができました。これらの仕事では、井樋先生、岩崎先生や Dr. Majzoub 達の協力が大きな助けになりました。残念だったのは、CRF-BP の生理的、生化学的特性を明らかにしながら、その構造決定に関しては、英国と米国の共同チームに先を越されてしまったことです。

今振り返ってみると、臨床出身者としては、神経内分泌学において色々な面で臨床と基礎、双方の観点からアプローチしていく事が、その発展に必要なだと思っています。現在代謝領域などから、脳-腸管連関など新しい調節機序が提示されていますが、最後の視床下部内調節機序の解明は、やはり神経内分泌学のプロの手に委ねられていると思っています。

最後に、東京女子医大及び弘前大時代にお世話になった教室員の方々に、心より御礼申し上げます。

略歴

- 1971年 東北大学医学部卒業
- 1973年 東京女子医科大学内科助手
- 1976年 ニューヨーク市マウントサイナイメデイカルセンター
リサーチフェロー
- 1981年 東京女子医科大学内科 2 講師
- 1989年 同上 助教授
- 1995年 弘前大学医学部内科学第三講座 教授
- 2006年-2010年 日本神経内分泌学会理事長
- 2012年 弘前大学名誉教授、青森労災病院院長
- 2016年 同院 名誉院長



第8回日本神経内分泌学会 学会賞を受賞して

高野 幸路 (北里大学 医学部 内分泌代謝内科学)

この度は、栄えある日本神経内分泌学会の学会賞を授与していただきありがとうございます。ご推薦いただいた理事の高橋裕先生、審査いただいた審査委員の先生方に深く感謝いたします。

さて、せっかくの機会ですので、昔話をさせていただきながら、これまでどのように神経内分泌について考えてきたのかを振りかえらせてください。

大学を卒業して進路を考えているときに、東京大学第4内科の尾形悦郎先生の強烈な個性と教育者としての姿にあこがれ、内分泌内科を志望しました。第四内科の研究室の中で、唯一電気生理を扱っていた山下直秀先生のお仕事と、基礎研究に対する真摯なお姿に惹かれ、下垂体研究室を選びました。下垂体前葉細胞についての電気生理研究は夜中まで実験しても疲れないうらい面白く、夢中になりました。機能性下垂体腺腫の検体をいただきに日本医科大学の寺本明先生の教室に足しげく通わせていただいたことを思い出します。幸い、東京大学先輩での生理学教室ご出身の中島泰子先生、中島重廣先生の米国シカゴの研究室に紹介していただき、下垂体研究室に入ってくれた妻の順子と一緒に留学できました。大脳基底核細胞や青斑核の神経細胞についての電気生理研究ができ、これもとても楽しく、わくわくする日々でした。Freezing rain の日に滑って骨盤骨折したのも懐かしい思い出です。留学から戻っても、興奮性細胞である下垂体前葉細胞と機能性下垂体腺腫についての研究を継続させてもらえたことはとても幸運でした。このころから、研究室に大学院生が入ってくれるようになり、たくさんの先生方に助けていただきながら研究を続けられました。東大病院分院の本院への統合の際に研究室の引っ越しがあり、これをきっかけに、細胞膜の電気現象だけではなく、その作用である開口分泌を目で見てみたいと思うようになりました。電気生理実験での経験から、下垂体前葉細胞の細胞株は生理現象の解明に不適切であることが痛いほどわかりましたので、初代培養細胞や腺腫細胞そのもので開口分泌を見ることが目的になりました。大学院生の先生方のおかげで、いろいろな観察系を試すことができました。帝京大学の松野彰先生や東海大学の長村義之先生に大変お世話になりました。ちょうどそのころ、東京大

学の構造生理学教室の河西春郎先生のお話を聞く機会があり、2光子励起法を用いた可視化解析の威力を知りました。ありがたいことに、高橋倫子先生をはじめとする構造生理学教室の教室員の先生方に教えていただきながら、この系

での解析を進めさせていただき、下垂体前葉細胞の開口分泌を観察できるようになりました。腺腫細胞でも検討でき、電気生理で明らかにしていた機能性下垂体前葉細胞にみられる自発性の活動電位の発火と、2光子励起法で観察された自発性開口分泌が初めて結びつきました。これらの研究内容によって、わたくしどもの研究室がグループで日本神経内分泌学会の川上賞をいただいたのはとてもうれしかったです。

大学院生の中には、生理学実験よりも生化学実験が好きな先生方がおられ、妻に頼んで分子生物学の手法を用いた研究も開始してもらいました。下垂体前葉腺腫の発生に関連する体細胞変異やメチル化異常などの研究を大学院生の先生方が進めてくださったのはとてもありがたかったです。また、臨床で重要な薬物の作用機構の研究もこれらの手法を用いて多面的に行えました。電顕を用いた形態学的方法でソマトスタチンによる細胞縮小の機構を研究できることになるとは思ってもみませんでした。これも大学院生たちのおかげです。これらの研究をしながら、多くの同学の先生方にお話を伺えたのは大きな宝です。臨床下垂体研究の王道を進んでいらした神戸大学の千原和夫先生の教室の先生方の奥の深い研究は勉強になり、特に高橋裕先生の研究には憧れました。一緒にカモノハシクラブを立ち上げた置村康彦先生には成長ホルモン作用の深淵を教わりました。研究への興味が似ていると感じた浜松医科大学の冲隆先生や高知医科大学の岩崎泰正先生たちとの臨床や基礎研究のお話はやむことがなかったです。京都の島津章先生や女子医科大学の肥塚直美先生、高野加寿恵先生、弘前大学の須田俊宏先生には臨床内分泌学の真髄を教わりました。水電解質代謝の勉強ができたのは名古屋大学の有馬寛先生



や北里大学の七里眞義先生のおかげです。また、下垂体腫瘍の臨床と病理について、虎の門病院の山田正三先生と徳島大学の故佐野壽昭先生にその奥深い面白さを楽しく教えていただき、臨床家として成長することができました。下垂体研究会の先生方、比較内分泌学会の先生方、日本医科大学の小澤一史先生、産業医大第一生理学の上田陽一先生、東北大学の笹野公伸先生には神経内分泌学を考えるための広い視野を教えていただきました。

東京大学を離れ、七里眞義先生に北里大学に誘っていた後は、臨床内分泌学を次世代の先生方にどのように面白く伝えるかについて楽しく修行できました。また、下垂体調節系と極めて関連が深い栄養の問題をじっくり考える時間をいただき、成長ホルモンやグルカゴンの作用についての臨床研究ができました。北里大学内分泌代謝内科学

教室の先生方のおかげです。

以上振り返ってみますと、尽きない好奇心に駆られて研究と臨床を楽しむことができ、いろいろな先生方の知恵を吸収することができたことが、どうにかこうにかここまでやれてこられた理由のような気がします。その意味で、わたくしにお付き合いいただきました諸先生方に深く感謝いたしますとともに、様々なご面倒をおかけしたことをお詫び申し上げます。これからの先生方にお伝えできることがあるとすればつぎの様になります。好きなことを研究しましょう。困難や苦境はありますが、そういう時こそ何が可能か考えることができ、工夫できます。わからないことがあったら、分かるまでずーっと考え続けましょう。同学の士は、先輩、同輩、後輩すべてが宝です。

最後に、神経内分泌学はとても面白いです。

第35回川上賞受賞者 紹介

● エストロゲン受容体遺伝子の発現制御攪乱によるエストロゲン感受性腫瘍増悪機構の解明

石井 寛高 (日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野) ●

この度は、歴史ある第35回川上賞を賜り、身に余る光栄とともに身の引き締まる思いを感じます。理事長の上田陽一先生、第47回学術集会会長の西真弓先生、副会長の高橋裕先生、選考委員の先生方ならびに関係者の皆様に深く感謝し、厚く御礼申し上げます。本受賞を励みに、より一層の精進を行い、研究・教育活動を通して日本における神経内分泌学の発展に寄与していく所存です。

私は、学部時代に体内で極微量にしか存在しないホルモンが生体機能を調節していることに驚愕し、物理学専攻であったにもかかわらず内分泌研究を志しました。大学院では、当時、物理学教室でありながら、ステロイドホルモン生合成・作用研究を開始した東京大学大学院理学系研究科物理学専攻の川戸佳教授に師事し、これがエストロゲンとの出会いとなりました。

学位取得後は、CRESTの内分秘かく乱物質研究班の縁で、ポストドクターとして日本医科大学大学院医学研究科システム生理学分野の佐久間康夫教授に師事し、その後、同分野の助教として採用されました。また、佐久間先生が大会長を務められた第33回学術集会在本会との最初のつながりとなりました。当時、佐久間先生の研究室では、エストロゲン受容体 α (ER α) 遺伝子の近位プロモーター直下に緑色蛍光タンパク質(GFP)を組み込んだトランスジェニックラットを開発し、このラットの視索前野で性的二型を伴いGFP陽性細胞が観察されることを発見していました。この性差形成にER α 遺伝子の発現制御が関わると考え、ER α 遺伝子構造の再解析を開始したことが本研究の端緒となっています。第4回若手研究助成金を「脳・下垂体におけるエストロゲン受容体 α 発現の部位特異的制御に関わる分子機構」の研究課題で賜わり、この研究過程でマウスER α 遺伝子から選択的スプライシングにより、多数のC末端欠損型ER α 変異体が産生されることを見出し、さらに、それら変異体が恒常的活性化能とエストロゲン受容体(ER)アンタゴニスト耐性能を持つことを発見しました。恒常的活性化能を持つC末端欠損型アンドロゲン受容体変異体が、去勢抵抗性前立腺がんの化学療法耐性獲得に寄与することから、恒常的活性化能を持つC末端欠損型ER α 変異体がエストロゲン感受性腫瘍のエストロゲン非依存的増殖能と化学療法耐性獲得による腫瘍増悪に関

与すると仮説を立て研究を推進しています。

その後、現在所属する日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野に異動し、小澤一史教授のご厚意により、研究を継続しています。本研究室において、ヒト・ラットER α 遺伝子からも恒常的活性化能を持つC末端欠損型ER α 変異体が産生されることを見出し、さらに、恒常的活性化能獲得がER α リガンド結合領域を構成するヘリックス構造に関連することを同定し、ER α 変異体の構造-機能連関を見出しました。また、近年はエストロゲン受容体 β (ER β) 遺伝子の発現制御機構の解明も進めており、従来の予想に反し、ヒト・齧歯類ER β 発現には著しい種差があり、その発現の種差がER β 遺伝子の多重プロモーター使用の違いに起因することを同定しています。そして、今後もER 遺伝子の発現制御機構の解析を継続し、神経内分泌学分野に貢献できるよう励んでいきたいと考えています。

最後に、本研究の遂行にあたり、多くの貴重なご助言とともに研究環境を整えてくださった小澤一史先生、佐久間康夫先生、日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野の先生方・スタッフに心よりお礼申し上げます。また、ご支援くださった共同研究者の先生方に改めて感謝申し上げます。



略歴

- 2006年 東京大学大学院 理学系研究科 物理学専攻 博士課程修了 博士(理学)
- 2006年 日本医科大学 大学院医学研究科 システム生理学分野 ポストドクター
- 2010年 日本医科大学 大学院医学研究科 システム生理学分野 助教
- 2012年 日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 助教
- 2013年 日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 講師
- 2018年 日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野 准教授

第35回川上賞受賞者 紹介

自己免疫が関与する下垂体疾患の研究

岩間 信太郎 (名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科)

この度は第35回川上賞を賜り、大変光栄に存じます。選考委員の先生方をはじめ、日本神経内分泌学会に関係する皆様に心より御礼申し上げます。受賞を励みに、今後も神経内分泌学の研究に邁進し、本学会の発展に貢献できるよう努めて参ります。

私は、研修医時代に ACTH 単独欠損症の患者さんを経験し、ホルモンの力に魅せられて内分泌学を専攻しました。その患者さんは、精神疾患と誤って診断され、複数の向精神薬によって動けない状態でしたが、診断後のホルモン補充療法により劇的に回復しました。このような臨床経験や未知の領域に挑戦する研究への憧れから、自身でも研究を行いたいと強く希望して大学院に入学させていただきました。その後、バソプレシン分泌調節、慢性低ナトリウム血症と浸透圧性脱髄症候群、下垂体炎に関する研究などを行ってきました。本稿では、現在の研究へと繋がっている下垂体炎の研究について紹介いたします。

リンパ球性下垂体炎 (LyH) は自己免疫性の炎症性疾患で、下垂体にリンパ球浸潤が認められます。下垂体の病理所見により確定診断されますが、下垂体生検は侵襲性が高く、多くの症例は下垂体機能低下症と MRI での下垂体腫大によって臨床的に診断されます。しかしながら、下垂体やその近傍の腫瘍性疾患でも類似の臨床像が認められ、両者の鑑別が困難であることが臨床的課題となっています。そこで我々は、非侵襲的診断マーカーとして患者血中の下垂体に対する自己抗体 (抗下垂体抗体: APA) に着目しました。APA は蛍光抗体法で評価されますが、我々はヒト下垂体切片を用いる方法が感度特異度に優れること、LyH で最も陽性率が高いことを報告しました。また、下垂体ホルモン単独欠損症や IgG4 関連下垂体炎の一部でも APA が陽性であったことから、APA の自己抗原の同定が診断マーカーの開発に繋がると考えられました。実際、LyH の一病型で、中枢性尿崩症を呈するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎 (LINH) について、患者血中の IgG と反応する抗原をプロテオミクスで網羅的に解析した結果、自己抗原候補の一つとしてラブフィリン 3A が同定されました。また、本抗原の免疫マウス下垂体後葉においてリンパ球浸

潤が認められたことから、本抗原は LINH の病因抗原である可能性も示唆されました。

LyH は稀な疾患であるため、私自身は希少疾患の研究を行っているという意識で検討を続け、2011年に米国へ留学しました。当時は免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の一つである抗 CTLA-4 抗体が FDA により承認された直後であり、同薬の副作用として高率に下垂体炎が発生することが話題でした。そこでマウスモデルを作成して解析を行い、抗 CTLA-4 抗体の下垂体 CTLA-4 への直接作用による補体活性化が下垂体炎の発症に関与することを報告しました。また、抗 CTLA-4 抗体による下垂体炎発症者は APA が陽性であることも見出しました。帰国後も ICI による内分泌障害の基礎および臨床研究を継続しており、最近では、ICI による下垂体機能障害発症者は非発症者と比し有意に生存期間が長いことが解ったことから、ICI による副作用の研究はがん免疫応答の解明にも繋がるのではないかと考えています。

希少疾患である LyH の自己抗原解析からがん免疫療法における下垂体障害の研究へとこれまで展開してきましたが、これらの疾患では APA が陽性であるという点が共通しています。今後は APA をプローブとして疾患毎に自己抗原を明らかにすることで、神経内分泌学を志すきっかけとなった疾患も含めた自己免疫が関与する視床下部下垂体疾患の病態解明を進めていきたいと思っております。

略歴

- 2002年 名古屋大学医学部医学科卒業
- 2006年 名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学入学、2009年に修了
- 2011年 Johns Hopkins 大学医学部病理学 (Caturegli 研究室) 博士研究員
- 2014年～2018年 名古屋大学総合保健体育科学センター 特任講師、2016年より講師
- 2018年～名古屋大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科 病院講師、2020年より講師



2020 年度若手研究助成金受賞者 紹介

● 痛みの性差に対する発達期の性ステロイドホルモンの影響

金谷 萌子 (東京女子医科大学 医学部 神経生理学)

この度は、2020 年度 若手研究助成金を賜りまして、誠に有難うございました。理事長の上田陽一先生をはじめ大会長の西真弓先生、選考委員の先生方ならびに関係者の方々に厚く御礼申し上げます。受賞のお知らせを頂いた時は、COVID-19 による研究活動の制限がやっと明けた頃で、今後の先行きは未だ不透明な状態でした。受賞を大変光栄に感じるとともに、当たり前のものでして過ぎてきた研究生活のありがたみを痛感し、自身の研究に真摯に向き合っていこうという気持ちを改めて強くしています。

私は最近まで、生殖機能の性差や性ステロイドに関する研究を行ってききましたが、現所属先の東京女子医科大学 神経生理学教室に異動してからは、「痛みの性差」というテーマで研究を始めました。痛みの受容には、ヒトを含めた動物で雄より雌の方が痛みを感じやすいという性差が存在します。また、線維筋痛症は女性で多く、痛風は男性で多い、といった疾患によっては罹患率に性差がありますし、例え同じ疾患でも男女で症状や程度が異なることもあります。マウスの研究では、雄ではミクログリアが、雌では T 細胞がそれぞれ痛みを制御するという雌雄で異なるメカニズムが脊髄レベルに存在する [Sorge et al., Nat Neurosci, 2015; Mapplebeck et al., Pain, 2016] ことが驚きを持って報告されるなど、痛みの性差研究はますます重要視されています。しかし、痛みの性差を引き起こす原因の一つとして成熟期の性ステロイドが関与することは先行研究より明らかにされていますが、発達期の性ステロイドと痛みの性差形成の因果関係に言及した研究は限られています。そこで本研究では、発達期の雌雄マウスに対して性ステロイドの投与や性腺除去を行い、成熟後の痛みの性差に対する発達期の性ステロイドの影響を明らかにすることを目的とします。遺伝的性の痛み応答が変化するかについては、客観性や定量性に優れた trackball システムを用いた逃避行動解析を行い、遺伝的性の免疫系への変化については、ミクログリアのシグナリング遮断などを行うことで調べる予定です。

また、性ステロイドの影響の有無について神経回路に限定して検証することも考えています。痛みは感覚成分と情動成分という二面性で構成されていますが、前者の伝導経

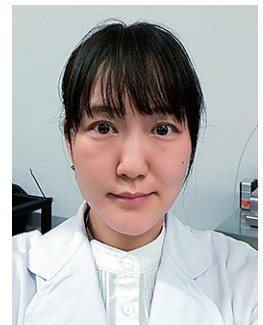
路である外側系の中で、視床後核から一次体性感覚野の Dysglanular 領域が痛み刺激によって特異的に活性化することがわかっています [Osaki, et al., Emboss, 2016]。直近の研究では、視床後核へ神経投射する不確帯の parvalbumin 細胞が痛みの促進に必要 [Wang et al., Neuron, 2020] であることも報告され、この不確帯→視床後核→Dysglanular 領域経路は大変興味深いと言えます。そこで、当該経路が性ステロイドの制御を受けるのか、またその機構が雌雄で異なるのか否かなどを調べるために、性ステロイド存在下または非存在下において、光遺伝学的手法による当該回路の活性化または遮断時の行動解析や細胞外電位記録などを検討しています。

本研究により、痛みの性差に対する発達期の性ステロイドの影響に関する情報が追加されれば、痛みの性差形成機構や性差医療に向けた基礎的知見の提供が期待されます。性分化研究の側面から見た場合、生殖機能以外の脳機能の性差の研究を大きく推進させる点でも有用であると考えられます。

最後になりましたが、現在でも温かい励ましの声をかけてくださいます、学生時代の指導教官である埼玉大学 塚原伸治教授、ポストドクター時代にご指導いただいた日本医科大学 小澤一史教授の両先生に改めて感謝申し上げます。

略歴

2006 年 4 月～2010 年 3 月 早稲田大学 人間科学部 人間環境科学科 卒業
2010 年 4 月～2012 年 3 月 早稲田大学 学術院 人間科学研究科 修士課程 修了
2012 年 4 月～2015 年 3 月 埼玉大学 大学院 理工学研究科 博士後期課程 修了 博士 (理学) 学位取得
2015 年 4 月～2019 年 3 月 日本医科大学 大学院 医学研究科 解剖学・神経生物学分野 ポストドクター
2019 年 4 月～2020 年 2 月 日本学術振興会 特別研究員 (PD)
2020 年 3 月～現在 東京女子医科大学 医学部 生理学 (神経生理学分野) 助教



■ 日本神経内分泌学会理事長退任のご挨拶

上田 陽一（産業医科大学 医学部 第1生理学）

第7代理事長を拝命後、あっという間に2年が過ぎました。昨年の第46回日本神経内分泌学会学術集会（2019年10月25、26日）は松野彰先生の大会長のもと、そして松田二子先生が副会長を務められ、東京大学弥生講堂（一条ホール/アネックスの2会場）で開催されました。私にとって新理事長としてのデビューでもありました。初日の悪天候の中、多くの皆様に会場にお越しいただきましたこと、大変嬉しく、心より感謝申し上げます。この大会は、急逝されました前多敬一郎先生が大会長をお務めになられる予定でした。東村博子先生による追悼講演とともに木のぬくもりを感じる温かい空間の東京大学弥生講堂で開催できたことは何よりのことと感慨深く感じました。

本学術集会では特別企画として、神経内分泌学会次世代の会（NGENES: Next Generation of Neuroendocrine Society の略称）の発足について私から“神経内分泌学会次世代の会”に期待することを発表させていただきました。

第47回学術集会は、西真弓大会長及び高橋裕副会長のもとで奈良春日野国際フォーラムで開催予定でしたが、新型コロナウイルス感染の流行状況を踏まえ、1年後に延期となりました。コロナ禍の中、学会活動や学術集会のあり方などを考える必要があります。その一つの試みとして、この1年間の神経内分泌領域のアップデートのためにオンデマンドでのThe Year（基礎・臨床）およびトピックスを発表いただくことにしました。

2年前に理事長に就任させていただきましたときに、次世代の育成と国際化の2点を重点項目としました。次世代の育成においてはNGENESが発足し、その成長と今後の活躍がとても楽しみです。国際化については国際神経内分泌連盟

（International Federation of Neuroendocrinology: INF）のSecretary General（2016～2019年度）の役目を終えることになりましたが、この間、日本神経内分泌学会の存在をアピールする努力をしてきました。4年に1度の国際神経内分泌学会議（International Congress of Neuroendocrinology: ICN）は1998年に山下博大会長（当時、産業医科大学医学部 第1生理学 教授）のもと小倉にて開催されて以来、20年以上にわたり日本での開催が実現していないのでぜひ近い将来、日本への誘致・開催が実現することを願っています。

皆様には大変にお世話になりました、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。今後、小澤一史新理事長にバトンタッチし、引き続き、微力ながら日本神経内分泌学会の更なる発展のために努力する所存です。



（東京大学弥生講堂にて2019）

理事退任に際し思うこと

井 樋 慶 一（東北大学大学院生命科学研究科研究員、東北福祉大学健康科学部保健看護学科教授）

医学部卒業後、東北大生理から東大に移られたばかりの星猛教授のもとで腎生理を勉強させていただきましたが、その後臨床をやりたくなくなってしまい会津若松市の竹田総合病院で内科初期研修を受けました。この時、橘芳郎先生の薫陶を得ましたが、論理的推論を何より重視する生理学教室での体験は脳の深いところに影響を及ぼしていたようで、診断プロセスが最も論理的な内分泌学を置いてほかの道はないと思い定めました。それで、東北大第二内科の毛利虎一先生のところに弟子入りし、先生と一緒にCRFニューロンに共存するバズプレシン（AVP）の生理学的意義についての研究に取り組みました¹²。このようにして、内分泌調節を司る脳のはたらき（神経内分泌学と脳科学）について本格的に勉強を始め、日本神経内分泌学会の諸先生方ともお交わりさせていただくようになり、以後枚挙の暇がないほど数多くの先生方のお世話になりました。この場をお借りして深くお礼申し上げたいと思います。

さて、さきほどのCRFニューロンに共存するAVPの話に戻りますが、副腎不全患者でしばしば低ナトリウム血症が出現し、糖質コルチコイド投与で速やかに軽快するという経験を、内分泌専門医の方ならどなたも経験されていると思います。この病態にはCRFニューロンに共存するAVPが関与するという仮説を30年以上もの長きにわたり温めてきましたが、このAVPがCRFニューロンから分泌されたものであるかどうかはわかりませんでした。それは、視床下部室傍核にはCRFニューロン（小細胞）よりもずっと大きなAVP合成のキャパシティーを有する大細胞性ニューロンがあり、分泌されたAVPがどちら由来か区別することが困難であったためです。最近弘前大学の山形聡、村澤真吾両君と共にある程度のところまでこの問題を解決することができました（第36内分泌代謝学サマーセミナー、2018年8月）。ある程度というのは、過剰に分泌されるAVPがすべてCRFニューロン由来かどうかまだ分からないからです。しかし、少なくとも一部は確かにCRFニューロン由来であることが明らかになりました。もう少し説明しますと、私どもはマウスを使ってCRFニューロンの遺伝子ターゲティングを手掛けてきましたが

（後述参照）、研究室で作製したCRF-Cre mouse³とAVP-floxed mouse（投稿中）を交配してCRFニューロン選択的AVPノックアウトマウスを作製し、これらのマウスで副腎不全時の水利尿不全がレスキューされることを証明でき

たのです。これらの成果は、現在投稿準備中ですが、若いころ毛利先生にいただいたテーマを数十年かけて実証できたこととなります。

これまで多くの先輩、同輩、学生諸氏に支えられて研究生生活を続けられたのは大変幸せなことですが、10年ほど前から、新潟大学の崎村建司先生に助けていただきCRF遺伝子改変マウス³⁴やCRF受容体遺伝子改変マウス（未報告）を開発して来ました。崎村先生との出会いがなければこれらのマウスは作製できなかったと思うにつけ、研究生生活で一番大切なことは人と人のつながりであるということはどうにも強調してもし過ぎることはないと思います。近年、これらのマウスを用い脳内CRFニューロン系の機能と形態が共同研究者とのコラボレーションによって次々明らかにされてきましたが^{5~9}、学会員の（特に若手の）先生方にはこれらの研究リソースを用いて今後さらにCRF研究を発展させていただきたいと思っております（マウスは順番に理化学研究所バイオリソース研究センターに寄託しておりますのでどなたでもお使いいただけます）。

話は少し遡って30台半ばのころ、当時東京女子医大にいらした須田俊宏先生の下でノルアドレナリンが視床下部室傍核でCRF遺伝子発現を刺激することを見出すことができました¹⁰。この時は留学先のハイデルベルクで習得した無麻酔ラット脳内マイクロインジェクション法が役立ちました。須田先生は思考も行動も速い方ですが、帰国した翌年の内分泌学会でアイデアをお話したところ、即座に「面白いね、やりましょう」と仰って、それから3~4年の間仙台から新幹線で女子医大に実験に通いEndocrinologyの論文が3報ほどできました。須田先生との出会いも私の



人生を変えました。

40歳を少し過ぎたころ、分子生物学の手法を学びたいと思い盟友岩崎泰正君のアドバイスでミシガン大学のProf. Stanley Watsonのところに留学しましたが、全く面識のないDr. Watsonにファックスで共同研究を申し入れたところ、翌日「やりましょう」とファックスの返事が来たのには驚きました。須田先生の時もそうでしたが、理解力のすばらしく速い先生には瞬時に意志が通じるという経験を再び体験することができました。昨年シカゴの学会で崎村先生に新たなマウス作製のアイデアを話した時もやはり瞬時に実験計画を受け入れていただきましたが、このように自分の考えや見通しを優れた研究者にわかってもらえることは何と素晴らしく何と嬉しいことでしょう。

最後に、神経内分泌学会では川上賞と学会賞という二つの栄誉ある賞をいただけたことを心から嬉しく思っております。今年の春に東北大学を定年退職し新たな職を得ましたが、東北大生命科学研究所にも籍を置かせていただき、新たな遺伝子改変マウス（最近はラットも）の作製と、それらを用いた実験を続けています。コロナのために皆さんにお会いできないのが残念ですが、学会が再開したら最新の成果をお見せしたいと思い、その日を心待ちにしております。理事は退任しますがまだ研究生活は退任しませんのでどうぞ引き続きよろしくお願いします。

文献

1. Itoi K, et al. Suppression by glucocorticoid of the immunoreactivity of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of rat hypothalamus. *Neurosci Lett*.

1987 Jan 27;73(3):231-6.

2. Mouri T, et al. Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *Neuroendocrinology*. 1993 Jan;57(1):34-9.
3. Itoi K, et al. Visualization of corticotropin-releasing factor neurons by fluorescent proteins in the mouse brain and characterization of labeled neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology*. 2014 Oct;155(10):4054-60.
4. Kono J, et al. Distribution of corticotropin-releasing factor neurons in the mouse brain: a study using corticotropin-releasing factor-modified yellow fluorescent protein knock-in mouse. *Brain Struct Funct*. 2017 May;222(4):1705-1732.
5. Kawatani M, et al. Cholinergic modulation of CRH and non-CRH neurons in Barrington's nucleus of the mouse. *J Neurophysiol*. 2020 Aug 1;124(2):443-457.
6. Mukai Y, et al. Identification of substances which regulate activity of corticotropin-releasing factor-producing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Sci Rep*. 2020 Aug 12;10(1):13639.
7. Kakizawa K, et al. A novel GABA-mediated corticotropin-releasing hormone secretory mechanism in the median eminence. *Sci Adv*. 2016 Aug 17;2(8):e1501723.
8. Kawakami N, et al. Variation of pro-vasopressin processing in parvocellular and magnocellular neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus: Evidence from the vasopressin-related glycopeptide copeptin. *J Comp Neurol*. 2020 Sep 6. doi: 10.1002/cne.25026. Epub ahead of print.
9. Uchida K, et al. Female-biased sexual dimorphism of corticotropin-releasing factor neurons in the bed nucleus of the stria terminalis. *Biol Sex Differ*. 2019 Jan 28;10(1):6.
10. Itoi K, et al. Microinjection of norepinephrine into the paraventricular nucleus of the hypothalamus stimulates corticotropin-releasing factor gene expression in conscious rats. *Endocrinology*. 1994 Nov;135(5):2177-82.

理事退任にあたって

岩崎 泰正 (高知大学名誉教授・特任教授 鈴鹿医療科学大学教授)

このたび日本神経内分泌学会の理事を退任させて頂くにあたり、ひとこと御挨拶申し上げます。

オタマジャクシの成長を眺めながら畦道を通学した田舎育ちの私にとりまして、生物が如何に生まれ、如何に生き、如何に老化していくのか、そのメカニズムを知りたいというのは若いころからの願望でした。東北大学での学生時代、当時内分泌学のメッカであった第二内科の諸先生から内分泌学の神髄を教えられ、また卒業後に研修した虎の門病院で、紫芝良昌先生の御指導のもとに多彩な内分泌疾患を経験する過程で、視床下部による体内環境(特に体液)の恒常性維持、ストレス応答、エネルギー代謝制御機構の詳細を明らかにしたいという気持ちはますます高まりました。名古屋大学第一内科に入局後、上司の大磯ユタカ先生(名古屋大学名誉教授)と二人で各種病態におけるバソプレシン分泌調節の検討を開始し、ほどなく近藤國和先生(現安城厚生病院副院長)、村瀬孝司先生(前名古屋医療センター部長)、大竹千生先生(愛知医科大学名誉教授)など優秀な先生方も加わって、名大の内分泌研究室は国内におけるバソプレシン研究の一大拠点に成長しました。1988年から5年近くに亘るアメリカ留学中には、従来からの生理学的研究に加え、バソプレシン遺伝子の転写調節や、1990年にドイツで発見された家族性中枢性尿崩症の変異遺伝子を発現ベクターに組み込み分泌障害や神経細胞死が招来される機序を解析する研究など、分子生物学的研究に従事しました(その成果は1995年の日本内分泌学会シンポジウムにおいて発表)。2004年には高知大学に移籍して橋本浩三教授の御指導のもとに、下垂体前葉(ACTH、GH系)にも研究を展開させて頂きました。海外からの留学生の指導も含め多忙な毎日でしたが、若い先生方の御協力の賜物として、多くの論文を世に出すことができ、また名古屋大学時代を含めると十数名の若い先生方が博士号を取得されるという成果に繋がりました。

振り返ってみますと、浅学非才の私がアカデミックフィールドで仕事を継続することができたのは、博識ある先輩の諸先生方、学問の同志として切磋琢磨した同世代の全国の先生方、そして研究を後押ししていただきました若い先生方の力が大きかったと思います。その恩返しとして、2014年には神経内分泌学会集会、2018年には下垂体研究会総会、2019年には日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update を開催させて頂き、内分泌学の伝統の継承と若手の育成を意識したプログラムを組ませて頂きました。

その過程におきましては、日本神経内分泌学会の歴代の理事長および理事・役員・会員の皆様、日本神経内分泌学会事務局の皆様にご言葉に尽くせないほどお世話になりました。この場をお借りして心より御礼申し上げます。

40年近い研究生活を経て、生涯の課題であった「体液の恒常性維持機構」「ストレスの本体とその応答機構」「甲状腺ホルモンとエネルギー代謝の進化的意義」などに関して自分なりの答えを見出す見通しが付いたこと、そして何より視床下部ホルモンを要とする各種ホルモンが生体の誕生から成長・生殖を経て老化・死に至る過程で中心的な役割を果たしている、その全体像と本質が、分子レベルを含めておぼろげながら見えてきたことに、それなりの達成感があります。一方で、仮面尿崩症の発症機序、内分泌制御系の要であるネガティブフィードバック調節機構の分子機序の詳細など、まだまだ解明してみたい研究課題も山積しております。幸い本年4月より、郷里に近い鈴鹿医療科学大学(日本初の4年制総合医療大学として薬学、栄養、検査、理学、看護などの分野に2千人以上の学生が在籍しております)に教授職と自身の研究施設を得ることができましたので、今後とも、好奇心が続く限り研究活動を継続してゆきたいと考えております。引き続き、学兄諸氏の御指導・御鞭撻を賜りたく、今後とも何卒宜しくお願い申し上げます。



第41回
日本神経内分泌学会学術集会
会期: 2014年10月31日(金) - 11月2日(日)
会場: 都道府県会館(東京)
会長: 岩崎 泰正(高知大学臨床医学部門 教授)

- 特別講演: 井村 裕夫(元京都大学総長)
- 特別講演: 永井 良三(自治医科大学学長)
*日本内分泌病理学会主催
- 招聘講演: 大隅 典子(東北大学教授・総長特別補佐)
内分泌細胞のループ神経細胞の機能
- 招聘講演: 櫻井 武(金沢大学教授)
神経内分泌状態の制御機構とオレキシンの役割

● シンポジウム1: 栄養素と神経内分泌 (基調講演: 鳥居邦夫 味の素イノベーション研究所 常務)
アミノ酸と腸、栄養素とメンタルヘルス、他

● シンポジウム2: 体内時計と神経内分泌 (基調講演: 本間さと 北海道大学教授)
体内時計の分子機構、いつ食べると太るか、他

● シンポジウム3: 閉経下身体機能をクリニックで診る

● 合同シンポジウム: ホルモン療法・補充療法の実際
ホルモン治療の全てを網羅した実践的かつ最新の内容

● 神経内分泌入門 (臨床編) 閉経前症候群、自律神経失調症、他
下垂体疾患のサイバータイプ治療、他

● 神経内分泌入門 (基礎編) 脳の機能解剖(どの様子を何しているのか)、他

● The non-obligate star シンポジウム: 異なる若年研究発表によるセッション

● The year: 神経内分泌領域における進歩をreviewするセッション

● 一般講演: YIA: 基礎・臨床を問わず幅広い領域から募集致します(締切7月31日)

本大会は「内分泌学フォーラム2014」として日本内分泌病理学会、日本アプロイドホルモン学会と合同で開催(10月31-11月2日)いたします。本会の開催で学会に参画できます。日本内分泌学会(学)研究開発単位は5単位以上の取得が可能です。
詳しくは、学会ホームページ(<http://www.es-j.org/jsp/jku/kaiko.html>)をご覧ください。

神経内分泌はこんなに面白い

理事退任に当たり思う事

沖 隆（医療法人社団盛翔会 浜松北病院）

この度、理事退任となり、ご挨拶申し上げます。

どうしても私自身の歴史を振り返る事となり、申し訳ございません。私は、学生時代に浜松医科大学吉見輝也教授（功労評議員）の講義を聴き、学生のうちに内分泌分野に進む事を決めました。私が医学部卒業後2年目にCushing病患者を担当した事が、ACTHやHPA軸に関心を持ったきっかけでした。当時の上級医であった倉八博之先生・南野正隆先生に内分泌の臨床を学びました。その頃、大学院の指導者として大郷勝三先生（功労評議員）に巡り会い、研究にも興味を持つようになりました。当時は、ACTHを測定できるまともな方法がほとんど無く、CRFもまだ発見されておらず、vasopressinがCRFではないかと言われた時代です。大郷先生から、困難と言われるACTHとarginine vasopressin（AVP）の抗体を作ってみないかと言われました。市販のコートロシン[®]やピトレスシン[®]をかき集めて、グルタールアルデヒド法でBSAと結合させて、抗原としました。なかなか抗体ができず、諦めかけていたところ、AVPの抗体が先にできました。慌てて、AVP-RIAを用いた実験を組んで、学位を取得しました。普通なら、研究内容を先に考えるべきでしたが、測定法に合せた窮余の策でした。その後、ACTHの抗体も出来、抗体を作る際に参考にしたVanderbilt大学内分泌のOrth教授の下へ留学しました。その際には田中一成先生（功労評議員）の後押しも一助となりました。そこは、デキサメタゾン抑制試験で有名なLiddle先生が開かれたラボで、憧れのLiddle先生にもお目にかかれしました。帰国後、後輩とともに下垂体副腎の臨床と研究を続ける事ができました。私のラボには、飯野和美、小澤恵、松下文枝、山下美保と非常に優れた女性医師が集った事も思い出深いです。勿論、男性陣も頑張りましたが、他大学の先生から女性医師の活

躍を褒められたものです。Vale先生によるCRF、Urocortinの発見など、この分野も一時代を作りましたが、今は落ち着いた進歩を続けていると思います。私が東海地区で研究を始めた頃、名古屋大学の磯ユタカ先生（名誉会員）や岩崎泰正先生（功労評議員）に大きな刺激を受けました。ACTHやCushing症候群を研究の中心にするようになり、弘前大学の須田俊宏先生（名誉会員）、東京医科歯科大学の平田結喜緒先生、高知大学の橋本浩三先生（名誉会員）とお仕事をした事は研究生生活の宝でした。多くの先生の知己を得ました事、この場を借りて御礼申し上げます。



日本神経内分泌学会における活動で忘れ難いのは、1983年第10回学術集会（川上正澄会長）で初めて発表した事と2016年の第43回日本神経内分泌学会学術集会を会長として浜松市で開催させて頂いた事です。初発表の日にドキドキした事を今でも覚えています。その時の司会が井村裕夫先生（名誉会員）でした。会長として望んだ第43回学術集会において、須田俊宏先生と「Cushing病の基礎と臨床」をシンポジウムとして企画できた事は思い出深いです。歴代の学術集会に参加し、北は北海道から南は沖縄まで全国に伺いました。いろいろな場所で学術集会が行えるのも、大所帯ではない強みかも知れません。今後も、全国で神経内分泌学が幅広く研究される事を願ってやみません。

これまで、充実し楽しく研究を送る事ができました事、会員・理事の皆様へ感謝します。また、これまで一緒に仕事をしてきた浜松医科大学神経内分泌グループの仲間と支えてくれた妻に感謝します。

■ 日本神経内分泌学会理事退任のご挨拶

政策研究大学院大学名誉教授 鈴木（堀田）眞理
(跡見学園女子大学 心理学部 臨床心理学科 特任教授)

私は1982年に年日本神経内分泌学会に入会し、2016年から2期、理事を務めさせていただき、今年度で退任いたします。学会員の皆さまのご指導とご協力、および、事務局のご支援のお蔭と心より御礼申し上げます。

私は長崎大学卒業後、所属していた茶道部顧問で、脂肪細胞の培養を確立された杉原甫先生に誘われて佐賀医科大学（現佐賀大学）病理学教室に入局し、一般病理と副腎の酵素組織化学の研究をしました。佐賀医大に來られた故日野原重明先生の、病理医にも臨床経験の必要というアドバイスで、1981年に東京女子医大内分泌内科（当時、故鎮目和夫教授）に入局しました。視床下部ホルモンの単離・同定が成功する時期に遭遇し、豊富な症例、活躍する先輩、本学会名誉会員の芝崎保先生のご指導、そして、留学の機会にも恵まれ、Corticotropin-releasing hormone (factor : CRF) の基礎・臨床研究に携わりました。本学会での最初の発表は、1983年11月、第10回日本内分泌学会神経内分泌分科会での「ヒトにおけるCRF静脈内投与の心血管系および血漿カテコラミンへの作用」でした。当時は、分子生物学手法が飛躍的に進歩して、脳の神経と内分泌のネットワークが次々と発表され、わくわくした気持ちを思い出します。1980年代、内分泌内科を受診する神経性やせ症患者が増加していました。私は、その病態を心理面だけで説明されることに疑問を感じて、本症では内因性CRFの過剰分泌があることを報告し、遺伝子多型や、レプチンやグレリンなど神経内分泌代謝面からのアプローチを行いました。その後、専門外来を開設し、登録患者は2000人を超え、家族会の設立、厚生労働省調査研究班や精神・心身系学会での活動、摂食障害支援センター事業の設立活動、一般社団法人日本摂食障害協会の設立、法務省

の女子刑務所モデル事業支援、日本医療研究開発機構助成研究、国会議員のプロジェクトチーム結成へと広がりました。これらの活動のスタートは本学会で学んだ神経内分泌の視点で、諸先輩や同年代の先生方に感謝申し上げます。あつと言う間の40年で、「少年老いやすく学成り難し」を痛感します。

本学会は基礎と臨床の先生方のバランスが良く、理事長の先生方のお人柄の影響もあり、学会会場でも懇親会でも家族的な雰囲気です。学会員が増えて大所帯になって欲しいと思う反面、基礎系と臨床系やベテランと若手の距離が近いこじんまりしたサイズを好ましいと感じます。日本内分泌学会は、会員の女性比率は33%（2017年）で、内科系基幹14学会で最も高く、20歳代は50%を超え、女性役員数も増加し、14学会中で最多です。本学会も役員や会員にさらに女性が増えて、活躍されることを祈ります。第47回学術集会は、新型コロナウイルス感染症の影響で延期され、西真弓大会長をはじめ関係者の皆様のご苦勞をお察しします。ただ、今年はほとんどの学術集会在Web開催になり、そのメリットを学びました。今後の学術集会在リアルとWebのハイブリッド開催がされれば、育児や介護を抱える会員には朗報で、参加した会員も聞き損ねた裏番組のプログラムを視聴することができます。本学会が、多様な背景を持つ会員に有益な情報と活躍の場を提供できることを祈念します。本当にありがとうございました。



理事退任のご挨拶

中里 雅光 (宮崎大学 医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野)

神経内分泌学会理事長を務めた際に、本会の沿革や先人達の貢献について改めて調べる機会があった。併せて日本内分泌学会学会賞受賞時に、神経内分泌学が果たしてきた医学研究への功績を報告した。これらを通じて、神経内分泌学の未来を自分なりに考えてみた。

神経内分泌学は従前、視床下部一下垂体系の学問として捉えられてきた。視床下部は自律神経系の最吻側に位置し、自律神経の中樞も存在している。循環を介する生体調節(内分泌)と自律神経を介する生体調節(神経)は生体制御の重要なシステムで、視床下部で両者が密に連携している。一方、自律神経を末梢から見ると、殆どの線維は視床下部に情報を送る求心線維から構成されている。視床下部研究はニューロサイエンスの技術革新により、出力系のみならず、このような入力系の解析にもアプローチできるようになった。近年の急速な神経機能解析技術の進歩、神経と内分泌の連関から神経内分泌学を構築しようとする研究領域の見直し、そしてヒトの行動や情動、価値観、意思な

どを科学的に研究する社会からの要請は、神経内分泌学を第二の黄金期へと発展させるフォースになっている。

主要先進国で2000年以降、科学と経済が下降線を辿っているのは日本だけだ。海外の会議に参加すると、確かに彼我の差をまざまざとみせつけられる。近年、睡眠、エネルギー代謝、社会行動など、本学会のテーマに関連した日本からの素晴らしい成果がNatureやScienceに報告されている。これらの研究者をJNESに特別講演などで招聘しても、JNES自体に関心を持っていただけるか、甚だ不明瞭だ。幸いにも本会には、次を担う若手会員が増加している。学会が先務と針路を明確に掲げ、次の黄金期へと更なる発展を遂げることを切に願いたい。



第30回バゾプレシン研究会参加のご報告

上田 陽一（産業医科大学 医学部 第1生理学）

第30回バゾプレシン研究会（代表世話人：有馬寛先生）が内田信一先生（当番世話人、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科・教授）のお世話で令和2年1月11日（土）に東京大学弥生講堂一条ホールにて開催されました。本研究会では、バゾプレシンを中心に水・電解質代謝全般にわたった基礎・臨床からの演題が発表されます。ぜひ一度ホームページ（<http://www.avp.gr.jp/index.html>）にアクセスしてみてください。

毎年、新春一番、1月初めの土曜日の開催が定番となっています。今年度は一般演題13演題に加え、北田研人先生（Cardiovascular and Metabolic Disorders, Duke-NUS Medical School, Singapore）によるミニレクチャー“Water conservationの視点から「高血圧とは何か」を再考する：生命の進化と体液保持機構”および一条秀憲先生（東京大

学大学院薬学系研究科細胞情報学・教授）による特別講演“細胞がストレスを感じる仕組みと疾患～浸透圧ストレスと液-液相分離に焦点を当てて～”ともに素晴らしいご講演でした。会の最後には、一般演題発表から2題の研究奨励賞が選ばれ、これは若手研究者の励みとなっています。

なお、第31回バゾプレシン研究会（当番世話人：尾仲達史先生（自治医科大学医学部生理学講座脳神経生理学部門・教授））は新型コロナウイルスの動向が見通せない現状を考慮しまして、2022年1月に1年延期となりましたことをお知らせ致します。



当教室大学院生（園田里美先生）の発表の様子

第93回日本内分泌学会学術総会を振り返って

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)

WEB開催となった第93回日本内分泌学会学術総会のプログラム委員長を務めさせていただきましたので、その経験を報告致します。

同学術総会は浜松医科大学小児科学講座の緒方勤教授を大会長として、2020年6月4日から同月6日まで、「Endocrine Science」をテーマとしてアクティビティ浜松にて開催予定でありました。例年のごとく、開催1年程前からプログラム委員会が何度か開催され、特別講演、教育講演、シンポジウム、クリニカルアワーなどの演者、座長が順調に決まっていきました。また、浜松と名古屋が距離的に近いこともあって、プログラム委員会とは別に、緒方先生と私とコンベンションリンケージの担当者による会合も何回か持ち、2020年1月の段階で、あとは一般演題の座長と発表の順番を決めるだけとなりました。雲行きが怪しくなったのは2月で、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の拡大に伴い、予定されていた多くの学会が次々と延期となっていきました。この状況の中で、まずは緒方先生と私とで、予定通り6月に浜松で総会を開催することは不可能との認識を共有しました。それではどうするのか。考え得る選択肢は学会の延期か、WEB開催(あるいは紙上発表)のいずれかでした。まずは学会の延期を模索しましたが、COVID-19がいつ終息するのか予測できない中、学会をやみくもに延期することはその後控える第30回臨床内分泌代謝Updateや次年度の学術総会に多大な影響を与えてしまうことが懸念されました。そこで、赤水尚史代表理事に相談し、日本内分泌学会として学術総会学会運営委員会を急遽立ち上げていただきました。そして、緒方先生と私の考えを委員の先生方にご説明し、準備に必要な時間を確保したうえで紙上発表・WEB開催とすることになりました。

抄録集の刊行(紙上発表)をもって学術総会とすることを最低限とし、一方で可能な限りWEBで発表をしてもらうことを目指し、5月以降は緒方先生と私とコンベンションリンケージの担当者によるWEB会議を毎週開催することになりました。今でこそ、WEB学会は当たり前になっていますが、その当時は参考となる学会もほとんどなく、全くの手探りの状態でした。その中で、少しでも良い学会となるように、WEB学会開催のために情報を収集しながら検討を重ね、何とか7月20日から8月31日まで、学会を開催することができました。そして毎週続いた緒方先生とのWEB会議も会期終了を見届けた9月9日をもって最後となりました。

この間、緒方先生と過ごした時間は格別のものでした。常に周りのスタッフに配慮される優しさ、細部に至るまでプログラムをご自身で確認される緻密さ、そして困難な状況であっても穏やかに振舞われるお人柄、そんな緒方先生に接し、私はいつしか緒方先生の大ファンになっていました。本当は浜松で緒方先生が大会長を務められるお姿を拝見したかった。ただ、WEB学会ならではの良さもあったと思います。何度も講演を聞いて勉強することも可能でしたし、これまでいろいろな事情で学会会場に行くことができなかった方もWEB開催の今回は参加していただくことが可能となりました。そして、実際にそのような感想を緒方先生や私に届けてくださった会員の方も少なからずいらっしゃいました。そうした言葉が届くたびに、緒方先生も私も安堵し、そして救われた気持ちになりました。心優しい会員の方々にこの場を借りて心より感謝申し上げます。

2020年11月13日に、竹内靖博先生が会長を務められた第30回臨床内分泌代謝Updateにおいて、緒方先生の会長講演が東京の浜松町の会場からWEB配信されました。私も同会場にて、座長として緒方先生のご講演を間近で拝聴させていただきました。性分化疾患・生殖機能異常の発症に子宮内発育不全や内分泌攪乱因子が及ぼす影響、そして遺伝子解析。まさに「Endocrine Science」と呼ぶにふさわしい素晴らしいご講演で、緒方先生の内分泌学への熱い思いが、一人でも多くの会員の皆様に届くことを願わずにいられてませんでした。



■ 日本内分泌学会第30回臨床内分泌代謝 Update 参加報告

岩崎 泰正（高知大学名誉教授・特任教授 鈴鹿医療科学大学教授）

このたび、西真弓理事からの御指名により、第30回臨床内分泌代謝 Update の参加報告をさせて頂く機会を与えられました。昨年の秋に第29回の同学会会長を務めました立場から、個人的な視点も含め、感想を述べさせて頂きたく存じます。

今回の学会は、COVID-19の影響により完全WEB形式で開催されました。この開催形式に関しては色々な意見があるかと存じますが、少なくとも教育的な講演では、重複セッションでどちらに出席するか悩むことが多かった従来のリアル学会と比較して、聴きたい講演を全て、かつ自分のペースで聴講することが可能となった点は、大きなメリットであったと感じます。一方、一般演題（優秀ポスター選考セッションを除く）に関しましては、私が若い頃、聴衆の面前で緊張しながら発表し、大御所を含むオーディエンスの先生方からの厳しい質問にしどろもどろで答えつつ鍛えられてきたことを思い起こすにつけ、少なくとも教育的な見地から考えると、従来のような対面における発表の良さも再認識させられました。また、診断・治療に難渋した少数の症例を選択し深く掘り下げて議論する clinical

case discussion (CCD) のセッションができなかったことも残念でした。今後のWEB学会において、一般演題およびCCDを、なんとかライブで開催し質疑応答できるようにならないものか、開催・運営法の進歩を待ちたいところです。

臨床内分泌代謝 Update のプログラムで興味深い点として、春の総会がプログラム委員会で検討された網羅的・普遍的な内容になるのに対し、Update では会長色が濃く反映される点があります。今回は、虎の門病院・竹内靖博会長の内分泌学に対する深い見識が随所に発揮されつつ、私の古巣でもあります虎の門病院内分泌科（現内分泌センター）ならびに竹内会長の出身母体であられる東大第四内科（初代教授：尾形悦郎先生）の伝統が各所に滲み出ており、素晴らしいプログラムでした。会長の御専門であられる骨代謝および関連疾患をはじめとして、内分泌代謝領域における最新のトピックスや今後の展望が満載で、学会の開催形態を含め、文字通り今回のテーマである「Quo Vadis, Endocrinologia? —内分泌学は何処へ向かうのか?—」を改めて考えさせられる学会となりました。

第35回日本下垂体研究会学術集会開催延期のお知らせ

大会長 上田 陽 一（産業医科大学 医学部 第1生理学）

第35回日本下垂体研究会学術集会を令和2年8月20～22日の3日間、福岡県久山温泉ホテル夢家にて開催予定でしたが、新型コロナウイルス感染流行の全国的な拡大のため、1年延期させていただくことになりました。さらには、このような情勢の影響のためと思われますが予定していた会場ホテルが6月末をもって閉館となり、慌てて会場探しに奔走することとなりました。

新しい日程は令和3年8月19～21日、会場は福岡国際会議場（5階501室）です。ガラス張りの5階ロビーからは博多湾を一望できます。1年後のことではありますが、新型コロナウイルスの感染状況によってはハイブリッド開

催も考慮しながら、十分な感染対策を行い、皆様を安全・安心に福岡の地にお迎えできますよう準備を進めていきたいと思えます。コロナ禍の収束を心より願いつつ、皆様のご参加をお待ちしています。

なお、昨年の第34回学術集会は金崎春彦先生（鳥取大学医学部産婦人科）大会長のもと、令和元年8月7～9日に神話の国出雲～玉造温泉～で開催され、発表演題への活発な討議や意見交換が行われました。エクスカーションでは出雲大社を訪れ、旅館では大いに盛り上がり終日の疲れを玉造温泉で癒やすことができました。



出雲大社にて

■ これまでの研究人生を振り返って

高橋 裕 (奈良県立医科大学 医学部医学科 糖尿病・内分泌内科学)

この度 2020 年 6 月 1 日に前任の神戸大学より奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授として異動いたしました。神戸大学時代には多くの先生方にご厚情を賜り心より感謝申し上げます。今後は微力ではございますが、神経内分泌領域の発展、人材育成に尽力して参りますので、引き続きご指導・ご鞭撻のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。

このような機会を頂き少し私の研究者としての人生を振り返ってみたいと思います。私は 1988 年に神戸大学医学部を卒業し、当時 Ca 代謝をご専門とする藤田拓男先生が主宰される神戸大学医学部第 3 内科に入局しました。糖尿病を中心とする第 2 内科と迷ったのですが、第 3 内科は井村裕夫先生が初代教授で自由闊達なアカデミックな雰囲気溢れており、もともと縛られるのが好きではない私自身には合っているのではないかと考えて決めました。その後 3 年間は内科医としての研修を行いました。当時は働き方改革のような考え方もなくほとんど病院に住み込むような超ブラックな研修が当たり前でした。実際最初の大学病院での内科ストレート研修の 1 年間で 6 人の剖検症例を経験しました。また 2～3 年目に研修した兵庫県立柏原病院もさらにハードな研修でしたが、仲間と共に愚痴をこぼしながらも楽しい日々でした。その間に何人かの忘れられない患者さんを経験しました。その一人は 24 歳の女性、看護師で倦怠感を主訴に来られたのですが、私が外来で見たときには、全身のリンパ節腫脹、多発性肝転移を認め悪性腫瘍の末期に近い状態でした。全身検索の結果、hCG 産生大腸癌という非常に稀なもので、化学療法など全力を尽くしたのですが、約 3 ヶ月で亡くなりました。その際に私自身は図らずも号泣してしまい、途方もない無力感に襲われました。そして現在の医学の限界を痛感し、それを乗り越えるのは研究をするしかないと感じたのです。そして藤田先生の「臨床家にとって、研究は魂の叫びであり限られた医療の力にもとづく現実の不満と理想への挑戦である」という言葉が胸に響きました。ちょうどその頃に後にメンターとなる千原和夫教授から大学院入学へのお誘いを頂きました。

当時千原先生は神戸大学国際交流センター代謝部門の教授をされており、私は卒業後 4 年目に大学院生としての生活を始めました。私が与えられたテーマは、「生物学的不活性型 GH による低身長症の発症機序の解明」というものでした。その頃生物学的不活性型 GH による低身長症は発見者にちなんでコワルスキ症候群と呼ばれていたのですが、その病態は不明でした。ちょうど疑わしい症例がいて私が解析を行うことになりました。今の進歩した分子生物学の手

法であれば 1 週間で結論が出そうなものでしたが、当時は GH-1 遺伝子解析のための PCR の系を立ち上げるにも半年以上かかるような状態でした。それは教室に分子生物学の専門家がおらず独力で工夫が必要な状況だったことや、GH-1 遺伝子は偽遺伝子が多く特異的に増幅するのが難しかったこと、遺伝子シーケンスも RI を用いたサンガー法で RI 室(今は死語になりつつありますが)にこもって丸 2 日仕事でした。ようやく系を立ち上げてその症例を解析できたのですが、結果はネガティブでした。そこで全国の小児内分泌医に協力をお願いし、そのような症例を集めて解析を進めました。しかし解析しても解析してもネガティブで、3 年経っても結果が出ずプロジェクトは暗礁に乗り上げ、私自身の学位も危機的な状況になり本当に苦しい時期がありました。一時は研究を諦めかけたこともありましたが、なんとか粘り強く続けているうちに、ついに GH-1 遺伝子変異による不活性型 GH の症例に遭遇し、学位は 1 年遅れましたが論文も報告することができました。その症例は非常に興味深いことにホルモンが点変異により内因性アンタゴニストになるという新たな疾患概念として (N Engl J Med 1996, 334, 432, J Clin Invest 1997, 100, 1159) 報告することができました。今でも論文アクセプトの手紙を受け取った時の感動は覚えています (当時は e-mail ではなく手紙でした)。大学院時代は苦しいことの方が多かったのですが、多くのことを学びました。特に正しい努力を続けていればどんなに遠い道のりでもいつかゴールにたどり着くということを実感しました。

その後スタッフになり多忙な日々を送っていたのですが、さらに本格的な基礎研究にチャレンジしたいという思いが強くなってきました。海外留学でノックアウトマウスを始めとする分子生物学の最先端の技術と一流のサイエンティストの考え方を学びたいという気持ちがあったので、米国 St Jude Children's Research Hospital, Biochemistry 部門 James Ihle 教授のもとに 3 年間、留学いたしました。ジム (Ihle 教授) は IL3 を発見したサイトカインシグナルの専門家でノーベル賞候補にもなるような方でした。特に当時は SOCS ファミリーの機能について主に Genetic なアプローチで Cell などに本当に美しい論文を出されており、感銘を受けて応募しました。実際に行ってみると MD は私だけで他は全て PhD の国際色豊かなラボでした。ジム



は非常に気さくでナイスガイですが、サイエンスに対しては厳しく、美しくない Fig を持っていきとぼいっと投げられたりしたので最初はショックを受けました。しかし少しずつ技術と知識が進歩して面白いデータを持っていくと次々と新たな戦略や共同研究の示唆をして頂けるようになりました。何よりも同じラボで切磋琢磨したボスドクの仲間から一生の友人ができて、また家族で訪れたヨセミテやイエローストーン、バンフ国立公園などの美しく雄大な光景は忘れられません。ジムの Definitive なエビデンスを目指すというサイエンスに対する考え方と姿勢、Authentic なアプローチの重要性を実感し理解できたことは私にとって重要な財産になりました。一方で Physician Scientist として私自身しかできないようなことにチャレンジしたいと感じるようになりました。

帰国後は、神戸大学第3内科（その後内分泌、神経、血液内科）に戻り千原先生のもとでスタッフとして活動を続けました。そして Physician Scientist として臨床現場から本質的な課題を抽出し、研究でそれを解決するという手法を実践して参りました。そのような中で、仲間たちとともに成人 GH 分泌不全症に合併した NASH から GH の肝臓における作用を明らかにし (Gastroenterology 2007, 132, 938, EJE 2012, 167, 67, Sci Rep 2016, 6, 34605, Int J Mol Sci 2017, 18, E1447 Review)、後天性 GH, PRL, TSH 欠損症を呈した症例との遭遇から「抗 PIT-1 下垂体炎（抗 PIT-1 抗体症候群）」の疾患概念の提唱とその機序の解明 (J Clin Invest 2011, 121, 113, J Clin Endocrinol Metab 2014, 99, E1744, Sci Rep 2017, 7, 43060, Endocri Rev 2020, 41, 1 Review, EJE 2020, 189, R59 Review)、世界で初めての下垂体疾患病態解明への iPS 細胞の応用 (J Endocri Soc 2019, 3, 1969, J Clin Invest 2020, 130, 641) などの研究に取り組んで参りました。

私の研究の原点は二つあり、Scientist としての新たなことを見出した時の喜びを感じることでできる知的な好奇心とともに、Physician としての悔しさの体験から限界を乗り越えるための方法として挑戦を続けてきました。今後は若い先生たちとともに、ライフワークとして下垂体難治疾患の病態解明・創薬に取り組み、難病を治すことができる薬を患者さんに届けるところまで進めて行きたいと考えています。

昨今、新臨床研修制度や専門性制度の変遷に伴い研究に挑戦しようという MD が激減しています。また大学院生に入学する年齢も遅くなっており、大学における医学研究に対して深刻な影響が出ています。医療資源を有効に活用するという観点では正しい方向かもしれませんが、Physician の観点と経験を持った Scientist は今の医学の限界を乗り越えるための医学研究には欠くことはできません。私自身の役割としてそのような次世代を担う Physician Scientist の育成に力を注ぎたいと存じます。また私自身にとって千原教授、Ihle 教授にはメンターとして本当に大切なことをたくさん教えて頂きました。お二人からは医学や科学だけではなく、生き方や姿勢、大局的な物の見方、困難に遭遇した時のあり方など本に書いていないことを多く学びました。また本学会でも尊敬する多くの先輩方のご指導を受けて参りました。今の制度によってそのようなメンターと出会う機会も減っているような気がします。私自身はメンターとともに諸先輩方から教えて頂いたことを、今度は若い先生にお伝えして行きたいと思います。そして世界に発信できる研究を通じて、病に苦しむ患者さんを一人でも助けることができるような Physician Scientist の養成に尽力するとともに、また微力ではございますがこのように多くの出会い、学びの場を与えて頂いた神経内分泌学会の発展に努めたいと存じておりますので、今後ともご指導、ご鞭撻を頂きましたら幸いです。



奈良県立医科大学屋上ヘリポートにて 今の仲間たちとともに

研究トピックス

免疫チェックポイント阻害薬による下垂体の副作用は生存期間延長と関連する

岩間 信太郎、小林 朋子、有馬 寛

(名古屋大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科)

免疫チェックポイント阻害薬は、がんに対する免疫力を高めることで抗がん作用を示す薬剤で、日本では悪性黒色腫、肺癌、腎細胞癌などに広く使用されていますが、免疫反応の活性化が自己の臓器で発生した際の副作用（免疫関連有害事象；irAE）が問題となっています。irAEは肺、消化管、皮膚、内分泌器官など全身の様々な部位で認められ、内分泌障害の一つとして下垂体機能低下症（下垂体irAE）が発生しますが、その詳細は明らかではありませんでした。また、免疫チェックポイント阻害薬による下垂体機能低下症が発症した場合、ACTH分泌低下症に対して生理量のステロイド投与が推奨されていますが、その場合の生命予後は不明でした。

本研究（1）では、下垂体irAEの特徴および生命予後を明らかにするため、名古屋大学医学部附属病院で2015年11月2日以降に免疫チェックポイント阻害薬を使用した悪性黒色腫および非小細胞肺癌患者を対象に、副作用および全生存率を解析しました。対象は174名（悪性黒色腫66名、非小細胞肺癌108名）で、6週毎に下垂体、甲状腺および副腎関連検査と血糖値を24週間測定し、内分泌障害について評価しました。

その結果、悪性黒色腫66例中12例（18.2%）、非小細胞肺癌108例中4例（3.7%）で下垂体irAEが発生しました。薬剤別では、抗CTLA-4抗体療法で24.0%、抗PD-1抗体療法で6.0%の頻度で下垂体irAEが認められ、既報よりも高頻度であることが明らかとなりました。認められた下垂体irAEのうち、抗CTLA-4抗体であるイピリムマブ（ヤーボイ[®]）投与中の症例では、下垂体腫大と複数の下垂体ホルモン分泌低下を伴う下垂体炎と、下垂体腫大は認められずACTHの分泌のみ低下するACTH単独欠損症の2つの異なる病態を呈すること、抗PD-1抗体であるニボルマブ（オプジーボ[®]）、ペムブロリズマブ（キイトルーダ[®]）投与中の症例ではACTH単独欠損症の病態のみが発生することから、下垂体irAEには発症メカニズムの異なる2種類の病態が存在することが示唆されました。下垂体機能低下症を発症した全ての症例は、ACTH分泌低下症に対して生理量のステロイドホルモンで治療されました。また、下垂体irAEを発症した患者は発症しなかった患者に比べ、全生存率の有意な延長が認められました（図1A；非小細胞肺癌、B；悪性黒色腫）。この結果から、下垂体irAE

は適切に治療した場合、治療効果の予測因子となる可能性が示唆されました。

下垂体irAEはACTH分泌低下症が必発であるため、対処が遅れば致命的となり得る重篤な有害事象であり、免疫チェックポイント阻害薬使用時にはその病態や対処法を十分理解することが求められます。本研究では、下垂体irAEの臨床的特徴を明らかにするとともに、適切に診断し治療すれば全生存率が延長し、治療効果の予測因子となる可能性が示唆されました。本結果は、現在急速に拡大しているがん免疫治療の副作用マネジメントにおいて極めて重要と考えられます。今後、下垂体irAEの発症予測マーカーや発症機序について解析を行い、自己免疫が関与する視床下部下垂体疾患の病態解明に展開したいと思えます。



1. Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e000779.

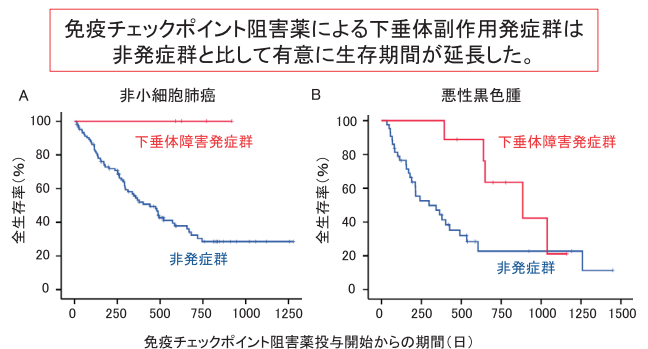


図1 下垂体機能低下症発症者および非発症者の免疫チェックポイント阻害薬開始からの全生存率（2020年7月1日名古屋大学プレスリリースより作図）

The year : 基礎編の Web 講演を担当して

岩田 衣世 (日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野)

今年は新型コロナウイルスの影響で日本神経内分泌学会が延期になり、その特別企画として The year : 基礎編の Web 講演を行いました。

The year は、その1年の神経内分泌学に関するトピックを発表するのですが、講演内容を決めるのに非常に悩みました。いくつかの学会に参加していると、流行りの話題や新規の物質などの情報を得る機会もあるのですが、今年は新型コロナの影響で学会の中止もしくは Web 開催が多く、そういった学会の空気を感じる機会がなかったため、話題となるトピックが思いつきませんでした。最初、今年を代表するものといえば新型コロナウイルスだろうと思い、論文検索したのですが、臨床系の論文が圧倒的に多く、また神経内分泌学に関連しているとなると該当するのが当時見つからなかったため新型コロナウイルス関連の話題は諦めることにしました。次に、この1年で多くの人が興味をもった話題はなんだろうと思ったとき、ここ最近で発表された論文で被引用数が多い論文は、現在興味をもっている人が多い話題なのではないかと思い、被引用数の多い論文を検索することにしました。

検索条件について、最初は2020年に発表された論文を対象に検索したのですが、まだ被引用数が1~2回と少なく差がほとんどなかったため、2019年以降の論文を対象にしました。対象ジャーナルは、最初はジャーナル名に neuroendocrinology または endocrinology を含むもので検索したのですが、そうすると臨床系の論文も混ざっていて、基礎系の論文のみを抽出するのが大変だったため、私が知っているジャーナルの中で、基礎系の論文を主に対象と

していて、分野も比較的偏りのないものを4つ選び、検索することにしました。

検索結果の詳しい情報については Web 講演で紹介しているため省略致しますが、被引用数の一番多かった論文は、妊婦の血中エクソソーム内の microRNA の変化を網羅的に解析した内容でした。2位の論文は、除草剤に含まれているグリホサートに関する論文でした。この論文では出産前後のグリホサート暴露による母ラットへの影響について検討していました。3位と5位の論文は、同じ研究グループの論文で GnRH のパルスジェネレーターとして考えられている弓状核のキスペプチンニューロンにカルシウムセンサーである GCaMP を発現させて、キスペプチンニューロンの活動を記録したものでした。3位の論文は雌マウスの結果をまとめたもので、5位は雄マウスの結果をまとめた内容でした。3位と5位は2報あり、もう一つの3位は、脂肪細胞特異的に GH 受容体を欠損させたマウスを作成し、その影響について解析した論文でした。5位のもう一つの論文は、乳がん細胞と乳がん幹細胞に対し、プロゲステロン受容体である PR-A と PR-B の働きに違いがあるのかを検討していました。

今回の検索結果は以上のような内容でしたが、検索条件を変更すれば、もちろん検索結果も変わってきます。そのため、今回の発表内容がトピックの一つの参考になればと思っています。



■ 神経内分泌学会 “The year（臨床編）” を担当して

福岡 秀規（神戸大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌内科）

この度、第47回日本神経内分泌学会学術集会在新型コロナウイルス感染の影響で延期された事を受け、1年の空白を埋めるという御意図でThe yearと題した今年一年の研究トピックスを紹介するという講演が企画され、会長の西真弓先生、副会長の高橋裕先生よりご指名いただき、臨床編を担当させて頂く事となりましたので、その内容を含めてご報告申し上げます。

今年一年の臨床における研究トピックスというテーマを頂き、まず昨年の神経内分泌学会以降の一年、つまり2019年11月～2020年10月の期間における臨床にインパクトを与えた研究、臨床検体や臨床データを用いた研究というコンセプトでPubMedを中心に、Web of Science、Googleを用いて“pituitary”, “hypothalamus”, “neuroendocrine”などのキーワードを用いて期間を限定して文献検索を行いました。さらにNEJM, Lancet, Lancet Diabetes & Endocrinology, Nature, Nature Medicine, Nature communications, Cancer Cell, JCI, JCI insight, JCEM, EJEの今年一年の関連記事を確認し、臨床における神経内分泌領域の研究という点でインパクトのある内容と感じたものを、主観的ではありますが取り上げ、ご紹介するという形式をとらせていただきました。また、今回延期を強いられるきっかけとなったCOVID-19についても、この分野における臨床的な研究トピックスがないかを検索いたしました。臨床に関する本領域での内容は下垂体関連が多く、小生が下垂体腫瘍についての研究を主に行っているという点からも、下垂体に偏りが出ている点は否めませんが、何卒ご容赦いただけましたら幸いです。

今回まず初めに下垂体腺腫の遺伝子解析として、本年Cancer Cellに報告された汎ゲノム解析でのエクソーム解析、SNPアレイによるコピー数多型、mRNAプロファイル、DNAメチル化解析、microRNAプロファイリングによるマルチオミックス解析の論文で、WHO2017の病理分類と

の比較を行い、遺伝子プロファイルがかなり病理分類との関連性が高い事を示された報告の紹介からスタートし、USP8胚細胞変異症例、プロラクチノーマにおけるSF3B1体細胞変異の同定、そしてGHomaにおけるcAMP依存性DNAダメージとコピー数多型の関連性についての報告を紹介しました。次に下垂体腺腫における腫瘍微小環境の報告がこの1年で多くなされ、3つの論文を紹介しました。治療としては経口オクトレオチドが米国で承認され、注射製剤から経口製剤への切り替え試験を紹介し、頭蓋咽頭腫についての病理学的検討、術後10年の代謝変化についての報告、ラケケ嚢胞の病理マーカーとしてFOXA1を示した報告を取り上げました。また、先天性下垂体低形成患者から疾患モデルiPS細胞を作成し、病態解析を行った報告について紹介しました。視床下部では肥満関連遺伝子としてのMRAP2の検討、またPrader-Willi症候群の合併症診療の問題点についての提言を取り上げ、神経内分泌腫瘍については新たな低分子薬剤、放射線治療についての報告を紹介しました。またNEJMにおける下垂体、神経内分泌腫瘍の記事を取り上げ、最後にCOVID-19について間脳下垂体疾患に対する各学会からの提言をまとめさせていただきました。

個人的にもこの講演を通じて一年間の研究の発展を感じる事ができました。改めて、このような機会を与えていただきました関係者の皆様にこの場をお借りして深くお礼申し上げますとともに、来年皆様と奈良の学会で一緒できることを楽しみにしながらThe year（臨床編）のご紹介とさせていただきます。この講演が少しでも皆様のお役に立てていれば幸いです。



研究トピックス

下垂体偶発腫の臨床的特徴における検討

石井 康大 (山形大学医学部附属病院第三内科、公立置賜総合病院内科)

【背景・方法】

最近のCTやMRIなどの画像技術の進歩や普及により、下垂体偶発腫 (Pituitary Incidentalomas: PI) の発見頻度が増加しているが、詳細な臨床的、内分泌学的検討は少ない。PIの診断の内訳を明らかにするとともに、耐糖能異常、高血圧症、脂質異常症、下垂体卒中の合併の有無、臨床所見、検査所見、腫瘍径の差異などにより、診断の予測が可能となれば、診断、治療がより迅速に行えることやようになると考え、それぞれの因子が下垂体ホルモンの産生、非産生、機能低下を予測しうるかを検討した。今回の検討では、2015年4月から2018年3月までに、山形大学医学部附属病院第三内科、福岡大学筑紫病院内分泌・糖尿病内科にて、PIの精査を行った65例について検討した。全症例に対して、診断基準、ガイドラインをもとに、非機能性下垂体腺腫 (NFPA)、ラトケ嚢胞 (RCC)、機能性下垂体腺腫 (FPA)、良性下垂体外腫瘍 (BEPT)、悪性腫瘍 (MT) の診断を行い、それらの頻度、検査所見、腫瘍径等のparameterを検討した。全ての患者で内分泌検査を含めた精査を行い、8例のRCCと1例のPRLomaを除いた86%の患者に病理学的検討 (手術、生検) を行った。

【結果】

平均年齢は55.6歳で、男性は52.3%、平均BMI 23.0、平均HbA1c 6.0%、高血圧症罹患率49.2%、糖尿病罹患率18.5%、脂質異常症罹患率69.2%であった。発見契機は、頭痛30.8%、検診15.4%、他疾患検査13.8%、めまい12.3%、外傷時検査10.8%、手の知覚異常4.6%であった。PIの大きさは平均22.2mm、診断時に下垂体卒中の合併は7.7%に認められた。診断については、NFPAが50.8%、RCCが16.9%、FPAが10.8% (PRLoma 6.2%、GHoma 3.1%、

FSHoma 1.5%)、BEPTが9.2% (髄膜腫4.6%、頭蓋咽頭腫4.6%)、MTが12.3% (胚細胞腫、悪性リンパ腫、肺癌下垂体転移など) であった。内分泌機能異常に関しては、GH低下が36.9%、FSH低下が33.8%、LH低下が32.3%、TSH低下が24.6%、ACTH低下が15.4%、PRL低下が3.1%、中枢性尿崩症 (DI) が4.6%であった。全PIにおいてはGH、FSH、LH分泌低下の頻度が高く、PRL、ADH分泌低下の頻度は低かった。NFPA群と比較して、MT群で若く (60.1対37.1歳)、BMIが低く (22.8対19.5)、高血圧症 (51.5対12.5%) と脂質異常症 (72.7対37.5%) が少なく、DIの合併が多かった (0対25.0%) (各 $p < 0.05$)。更に、NFPA群は、FPA群、BEPT群、MT群よりも下垂体卒中の合併が有意に多かった (各 $p < 0.05$)。

【考察】

アンケート調査や1施設の調査では、PIではFPA、BEPT、MTの頻度が少ないという既報告もあるが、今回の検討においては、FPA、BEPT、MTの頻度はそれぞれ10%前後に認められた。PIの全症例に内分泌検査を含めた精査を行い、86%に病理学的検討を行ったため、FPA、BEPT、MTの正確な診断ができたと考える。NFPAと考えられた症例も内分泌検査や病理学的検討を行うことで正確な診断に至る可能性が示唆される。PIは臨床的、内分泌学的に様々な特徴を持つため、全ての症例において詳細な精査を行うべきである。今後、大規模の検討を行い、更に詳細な検討が必要であると思われる。



研究トピックス

● エストロゲンによる視床下部神経回路の可塑的变化が雌性行動を制御する

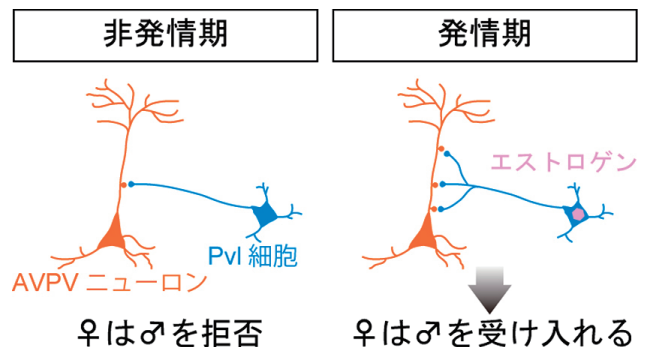
井上 清香 (スタンフォード大学 医学部 精神医学・行動科学科 博士研究員)

哺乳類を含め多くの脊椎動物の雌は、発情期という排卵前後のタイミングに雄のマウントを受け入れ性行動の頻度を増加することで、生殖の成功確率を高めている。雌マウスの発情期は、卵巣で産生されるエストロゲンやプロゲステロン等の性ホルモンの上昇とリンクしており、脳内に発現しているこれらの性ホルモン受容体が雌性行動の発現に必要であるとこれまでの研究から明らかにされてきた。しかし、性ホルモンが脳内のどの神経回路に作用し、雌性行動の頻度を増加するタイミングを決定するのか、そのメカニズムは不明であった。

今回、我々は、視床下部腹内側部のプロゲステロン受容体陽性細胞 (Progesterone receptor expressing neurons in the ventrolateral portion of the ventromedial hypothalamus: Pvlニューロン) に着目した。発情期のPvlニューロンの形態を調べたところ、別の視床下部領域である前腹側室周囲核 (Anteroventral periventricular nucleus: AVPV) へ投射する神経回路特異的に、プレシナプス bouton の密度が3倍以上にも増加していた。Pvlニューロンはプロゲステロン受容体とエストロゲン受容体の両方を発現しており、このプレシナプス bouton の増加は、エストロゲンのシグナルを介して起こっていた。加えて、発情期にはPvlニューロンからAVPVへの神経回路における神経伝達が促進されていた。さらに、PvlニューロンからAVPVへの神経回路の活動を阻害したところ、発情期にもかかわらず雌は雄を拒否し、性行動の頻度が大きく減少した。以上の実験結果から、「発情期には、性ホルモンがPvlニューロンからAVPVへの神経回路接続を増加させることにより、性行動の頻度を増加させる」ことが明らかとなった (図)。

雌マウスの性周期は4~5日程度で、そのうち発情期は1~2日程度である。本研究では、このような短い周期で

PvlニューロンからAVPVへの神経回路接続に生じるダイナミックな可塑的变化が、行動を出力するタイミングを決定するという行動制御メカニズムを見出した。雌性ホルモンによる神経細胞の形態変化は、大脳皮質や海馬など他の脳領域でも見つかっているが、その機能はほとんどわかっていない。今後、これらの性周期依存的な神経細胞の形態変化が神経回路機能や行動制御にどのような影響を持つのか、その普遍性や特異性を明らかにすることが期待される。性周期に伴い、不安行動や摂食、睡眠など多岐にわたる行動が変化することがわかっており、これはヒトの女性でも同様である。鬱や過食・拒食、睡眠障害など深刻な症状を伴うものは月経前不快気分障害として精神疾患と診断され、約1.2%もの日本人女性が苦しんでいるにも関わらず、その原因や病態生理は良く分かっていない。本研究を端緒として、性ホルモンが多様な行動を制御する神経メカニズムの全体像に迫り、月経前不快気分障害の病態生理の理解や治療応用に貢献できれば幸いである。



■ 研究トピックス ■

● ヒトiPS細胞から成熟した視床下部一下垂体ユニットを作成することに成功 笠井 貴敏 (名古屋大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌内科学) ●

名古屋大学糖尿病・内分泌内科では下垂体前葉と視床下部の再生医療に関する研究を行っています。ヒト iPS 細胞から下垂体前葉への分化誘導を行い、それに関する論文を発表することが出来ました。以下に発表内容の概要を紹介させていただきます。

これまでに私たちのグループではヒト ES 細胞から下垂体前葉、視床下部の分化誘導にそれぞれ成功していました。今回の研究では、臨床応用を目指すため、ヒト iPS 細胞から下垂体前葉を分化誘導し、成熟させることを目指しました。

3種類のヒト iPS 細胞 (201B7 株、409B2 株、454E2 株) をヒト ES 細胞と同じ条件で培養しました。培養は SFEBq 法という立体培養法を用いました。その結果、3種類のヒト iPS 細胞いずれにおいても ACTH 陽性細胞への分化誘導が可能でした。さらに、培養開始時の細胞数や試薬の濃度などの条件を変更することで、分化効率が上昇する傾向を認めました。

下垂体前葉への分化誘導法では培養過程で視床下部前駆細胞も存在していますが、長期に培養すると視床下部も分化が成熟しました。培養 200 日目に CRH 陽性細胞が確認出来、同一凝集体内に ACTH 陽性の下垂体前葉、CRH 陽性の視床下部が存在していました。視床下部部分には、AVP、オキシトシン、NPY など、CRH 以外の様々な視床下部ホルモン陽性細胞も確認出来ました。長期培養での培養上清中の ACTH 値は 300 日まで上昇を続けました。培養 500 日目の凝集体を電子顕微鏡で確認したところ、多数の ACTH 顆粒を含んだ細胞を認め、成熟した ACTH 細胞に存在する中間束フィラメントも確認出来ました。ACTH 細胞の分泌能力を評価するため、1 細胞ごとの ACTH 分泌量を計測しました。その結果、ヒト iPS 細胞から分化誘

導した培養 150 日目の細胞は、成体マウスの下垂体とおおよそ同程度の ACTH 分泌能力があると考えられました。

次に薬剤負荷を行い、凝集体が外からの刺激に適切に反応するか、という機能性の評価を行いました。CRH を負荷したところ、ACTH 値は上昇しました。デキサメサゾン負荷をしたところ ACTH 値は低下しました。CRH-R1 阻害薬を負荷したところ、ACTH 値は低下し、ACTH 陽性細胞が CRH 細胞の制御を受け機能していることが示唆されました。低グルコース刺激を加えたところ、ACTH は上昇しました。CRH-R1 阻害薬を加え同様の実験をすると、ACTH 上昇の程度は減弱しました。生体において低血糖刺激は視床下部を介して ACTH 分泌を上昇させると言われており、ACTH 細胞が視床下部の制御を受けて機能していることが示唆される結果でした。

生体内の発生過程で視床下部は下垂体の分化に重要と言われており、立体培養法で下垂体と視床下部を隣接させ長期培養を行ったことにより、下垂体の成熟が進み、ACTH 分泌能力の向上と視床下部の CRH による制御が可能になったと考えられます。ヒト iPS 細胞から誘導した ACTH 細胞は外からの刺激に適切に反応し、同じ凝集体内の CRH 細胞に制御されていることが示唆されました。これらのことから、今回機能性を有した「視床下部一下垂体ユニット」を作成することに成功したと言えます。

多くの方のご協力、ご指導のおかげで研究を進めることができました。本当にありがとうございました。



研究トピックス

● LRPGC1/ERR γ シグナル経路を介した新規乳酸代謝システム

谷田 任司 (写真)、松田 賢一、田中 雅樹
(京都府立医科大学 大学院医学研究科 生体構造科学) ●

乳酸は解糖の結果生じる代謝産物である。過度な運動、重度の腫瘍、代謝異常、循環不全などでは体内に乳酸が蓄積され、最悪の場合致死性の乳酸アシドーシスを招く。通常、乳酸の大部分は肝臓によって代謝されるが、高濃度の乳酸がその代謝を活性化する詳細な分子メカニズムは明らかではない。今回我々は、ラット視床下部より乳酸代謝を促進する分子「LRPGC1 (Lactic acid-Responsive form of PGC1)」を同定したので報告する。

LRPGC1は好気性代謝を担う転写共役因子PGC1 α の新規プライミングバリエーションであり、蛍光標識するとPGC1 α は核に、LRPGC1は細胞質にそれぞれ局在する。乳酸を添加すると、PGC1 α の局在は変化しなかったが、興味深いことにLRPGC1は細胞質から核への移行を示した。LRPGC1の核移行には、分子シャペロンHSC70による核外移行シグナルの不活性化が関与することが判明した(図)。

PGC1 α はオーファン受容体であるエストロゲン関連受容体ERR (α , γ)による転写を活性化することから、LRPGC1のERRに対する機能を検証したところ、LRPGC1は乳酸存在下でERR γ と直接的に相互作用し、その転写を強く亢進することが分かった。肝腫瘍由来細胞株HepG2からPGC1遺伝子をノックアウト(KO)すると、乳酸代謝量は著しく減少した。PGC1 KO細胞の乳酸代謝量はLRPGC1の導入によって回復したが、PGC1 α やERR γ と相互作用しない変異型LRPGC1 (LRPGC1_{LKKAA/AAKYL})を導入しても回復しなかった。また、HepG2細胞からERR γ をノックダウンした場合も乳酸代謝量は有意に低下した。致死量の乳酸を投与したマウスの生存率は、肝臓を標的とした*Lrpdc1*のノックダウンにより有意に低下し、選択的ERR γ アゴニストの投与により有意に上昇した。以上より、LRPGC1はERR γ を介して肝組織での乳酸代謝を促進する分子であることが明らかとなった。

乳酸代謝の分子機構を探るため遺伝子発現について検証したところ、乳酸存在下においてPGC1 KO細胞ではミトコンドリア転写因子A (TFAM)の発現がHepG2細胞と比べ有意に低下しており、低下したTFAM発現およびそのタンパクレベルはLRPGC1の導入によって回復した。一方、PGC1 α やLRPGC1_{LKKAA/AAKYL}を導入してもKO細胞

のTFAM発現およびタンパクレベルは回復しなかった。HepG2細胞からERR γ をノックダウンするとTFAM発現およびそのタンパクレベルは共に低下した。乳酸存在下でのPGC1 KO細胞のミトコンドリア形態はHepG2細胞と比べ短く断片化しており、これはPGC1 α を導入しても回復せずLRPGC1の導入によって回復した。また、KO細胞のミトコンドリア膜電位もLRPGC1の導入により有意に上昇した。LRPGC1/ERR γ シグナルによるTFAM発現の誘導は、TFAM遺伝子プロモーターに存在する新規ERR応答配列を介することが判明した(図)。

以上より、LRPGC1は乳酸による刺激を受けるとHSC70を介して細胞質から核に移行し、ERR γ との相互作用の後TFAM発現を活性化、ミトコンドリア機能を亢進して乳酸代謝を促進する分子であることが明らかとなった(図)。

Tanida T, Matsuda KI, Tanaka M. Novel metabolic system for lactic acid via LRPGC1/ERR γ signaling pathway. *The FASEB Journal*, 2020; 34: 13239-13256. DOI: 10.1096/fj.202000492R

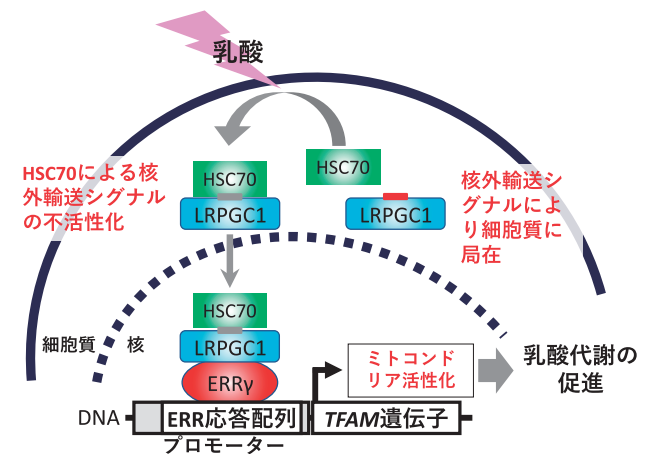


図. LRPGC1の作用メカニズム
(Tanida et al., *The FASEB Journal* 2020;34:13239-13256
を翻訳し一部改変)

第47回日本神経内分泌学会学術集会（2021年度）開催案内

会長 西 真弓（奈良県立医科大学医学部医学科 第一解剖学）

副会長 高橋 裕（奈良県立医科大学医学部医学科 糖尿病・内分泌内科学）

第47回日本神経内分泌学会学術集会は2020年11月6日（金）から7日（土）の2日間、奈良春日野国際フォーラムにて開催の予定でしたが、COVID-19感染拡大を鑑み、種々議論を重ねた結果、1年延期することになりました。新しい日程は2021年10月30日（土）～31日（日）、場所は同じく奈良春日野国際フォーラムで、テーマも引き続き「神経内分泌学のダイバーシティ～基礎と臨床のクロストークからみえるもの～」です。

学術集会のテーマであるダイバーシティが最大限に活かされるように、基礎と臨床どちらの分野の方たちにも興味もてるテーマを中心に、クロストークが活発に生まれるようなバランスのとれたプログラムを組みたいと思っています。予定プログラムとしましては、特別講演にエディンバラ大学 Gareth Leng 教授、慶応大学医学部岡野栄之教授、理研脳神経科学研究センター宮脇敦史チームリーダーをお招きし、それぞれ神経内分泌学の本流の視床下部ホルモン研究、最先端のiPS細胞技術を用いた精神・神経疾患の病態・創薬研究、さらにはイメージングの最新研究についてお話しいただく予定です。また、学会が重点的に進めております国際化と若手育成の一貫として、海外から2名の研究者を招聘した国際シンポジウム、及び次世代の会（GENES）主催の気鋭の若手によるシンポジウムを企画しております。シンポジウムはこの他にも臨床神経内分泌学関連を予定しております。さらに、教育講演は基礎系から東村博子先生（名古屋大学農学部教授）、臨床系から高橋裕先生（奈良県立医科大学糖尿・内分泌内科学教授）にお



話しいただきます。加えて、川上賞受賞講演、若手研究助成金講演、若手研究奨励賞（YIA）審査口演、一般口演を予定しております。

ただ、2021年10月末のコロナ禍の状況を今から正確に予測することは極めて困難であり、学会開催概要やプログラムに関して変更の可能性もありますことをご理解いただければ幸いです。一方で1年延期したことを無駄にしないためにも、他学会の事例も参考にして、ポストコロナ時代にふさわしい有意義な学会を目指して精一杯努力して参る所存です。一人でも多くの会員の皆様にご参加頂ければ幸いです。どうぞよろしくお願い申し上げます。

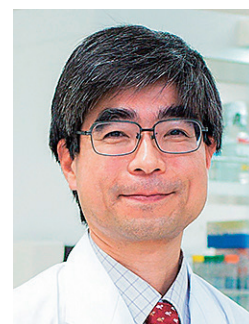
会場の「奈良春日野国際フォーラム薨」は、世界遺産の興福寺、東大寺、春日大社に囲まれた悠久の歴史の地であり、学術集会期間中の10月末には例年会場のすぐ傍の奈良国立博物館で正倉院展が開催されます。学会の合間には散策で古都奈良の豊かな自然と歴史に触れていただき、気分転換や知性の刺激の機会になれば幸いに存じます。多くの会員の皆様のご参加・ご発表をお願い申し上げます。

■ 第48回日本神経内分泌学会学術集会(2022年度)開催に向けてのご案内

会 長 尾 仲 達 史 (自治医科大学 医学部 生理学講座 神経脳生理学部門)

第48回日本神経内分泌学会学術集会(会長:尾仲達史)を2022年10月29日(土)、30日(日)に自治医科大学医学部教育研究棟1階講堂(宇都宮線自治医大駅から徒歩10分)で行う予定です。テーマは、「神経内分泌学からみた心と体(案)」とさせていただきます。例年通り、教育講演(基礎系、臨床系)、シンポジウム、若手シンポジウム(基礎系を中心に)、川上賞受賞講演、若手研究助成金報告、一般演題(口演)、YIA応募口演、臨床神経内分泌優秀賞ポスターセッション、表彰として 特別功労賞、

学会賞、川上賞、若手研究助成金、若手研究奨励賞(YIA)、臨床神経内分泌優秀賞を行う予定です。2年先がどうなっているか全く見込めない状況ですが、シンポジウム案など募集しております。neurosci@jichi.ac.jpまでよろしくお願い申し上げます。



編集後記

国際・広報担当常務理事 西 真弓 (奈良県立医科大学 医学部医学科 第一解剖学)

今年の干支子は「庚子（かのえ・ね）」、新たな芽吹きと繁栄の始まり、何かいいことのありそうな予感のする新年を迎えたのですが、新型コロナウイルス感染の世界的大流行により社会そのもののあり方が大きな変容を迫られることになりました。「新しい日常」の中で、学術活動もこれまでとは異なる方法、手段を用いて工夫していく必要があります。このような状況の中、11月6、7日に奈良春日野国際フォーラムで開催予定の第47回日本神経内分泌学会学術集会は1年延期させていただくことになりました。1年延期したことを無駄にしないためにも、他学会の事例も参考にして、ポストコロナの時代にふさわしい、有意義な学会を目指して精一杯努力して参る所存ですので、一人でも多くの会員の皆様のご参加をお願い申し上げます。

今号 eNewsletterNo.27 は新理事長に就任されました小澤一史先生の巻頭言、上田陽一先生の理事長退任ご挨拶、5名の先生の理事退任のご挨拶などを掲載しております。また、新型コロナウイルスの影響で多くの国内外の学会が

中止、延期あるいはリモート開催になり、学会開催や参加報告は極めて少なくなりましたが、新しい試みとして、若手の先生方からの研究トピックスの紹介等を掲載させていただきましたので、是非ご一読下さい。

これ程医学やサイエンスが進歩した時代に、感染症を前にして人はかくも脆いものかと思ひ知らされる1年でした。このような状況の中で賢くウイルスに対処し、慎重さの中にも前向きに生活するというバランス感覚を保って、ポストコロナの時代を生きていきたいものです。

新しい年が皆様にとって穏やかで平和な1年になりますことを心よりお祈り申し上げます。

(今号の表紙は、奈良県立医科大学・第一解剖学講座技師の奥田浩司氏が撮影したものです。色づきはじめて秋の奈良公園と鹿に少しほっこりした気分になっていただければ幸いです。写真右奥に少し写っているのが来年の学術集会会場の奈良春日野国際フォーラムの薨です。)

INF Council Meetingのご報告

上田 陽一（産業医科大学 医学部 第1生理学）

令和2年（2020年）9月24日パリ時間正午より INF Council Meeting（Web会議）が開催されました。今回、以下のように INF Officers が交代しましたので、その引き継ぎを兼ねていました。パリ時間の正午つまり日本時間の午後7時に始まり、とても活発な議論が行われ、終了したのは午後10時でした。

Zoom リンクでの Web 会議で、世界各国から 21 名の参加者があり欠席者は 4 名に留まりました。実は、本年 9 月 23～24 日にフランス・ボルドーで英仏神経内分泌学会（BSN-SNE）合同大会が開催される予定で、その期間中に INF Council Meeting が行われ、私も参加する予定にしておりました。コロナ禍のため、この合同大会自体が中止になったため Web 会議となったのですが、現地開催ではこの人数（21 名）の参加者にはならなかったと思います。

2016-2019 年 Officers :

President: Robert Millar (Professor, Director Centre for Neuroendocrinology, University of Pretoria, South Africa)

Treasurer: William Armstrong (Professor, The University of Tennessee Health Science Center, USA)

Secretary General: Yoichi Ueta (Professor, University of Occupational and Environmental Health, Japan)

ICN2018 POC Chair: Valerie Simonneaux (Directrice du Neuropole de Strasbourg, France)

2020-2023 年 Officers :

President: Vincent Prevot (Director, INSERM U1172, Lille, France)

Treasurer: Sue Moenter (Professor, University of Michigan, USA)

Secretary General: Ai-Min Bao (Professor, Zhejiang University, China)

ICN2022 POC Chair: Suzanne Dickson (Professor, University of Gothenberg, Sweden)

会議の内容は以下の通りでしたが、特に、グラスゴーでの ICN2022 の開催案（2022 年 8 月 7～10 日）とプロゲ

ラム案については長時間にわたり熱心に議論が行われました。2 年後ではありますが、コロナ禍が収まり、無事に ICN2022（URL : <http://icn2022.org>）がグラスゴーで開催されることを願うばかりです。

INF Council Meeting の内容 :

1. Welcome from New President (Vincent Prevot, 2020-2023) and apologies for absence
2. Minute of last council meeting, Toronto 2018
3. President's (Bob Millar, 2016-2019) reports
4. Report from chair ICN2022 LOC Glasgow (Neil Evans)
5. Report from chair ICN2022 POC Glasgow (Suzanne Dickson)
6. Report from chair ICN2018 LOC Toronto (Denise Belsham)
7. Treasure's report—including Hatton Fund (Bill Armstrong, Sue Moenter)
8. Secretary's report—including membership update (Yoichi Ueta, Aimin Bao)
9. Strategic Action Committees Report and INF history (Bill Armstrong, Mike Ludwig, Tony Plant)
10. Masterclass Books (Bill Armstrong, Mike Ludwig)
11. Reports from member societies
12. Official journals of INF
13. AOB



第15回日本脳科学関連学会連合評議員会のご報告

評議員・広報委員長 上田 陽一（産業医科大学 医学部 第1生理学）

令和2年（2020年）9月23日に第15回日本脳科学関連学会連合（脳科連）評議員会（Web会議）が開催されました。今回、脳科連代表が山脇成人先生（広島大学特任教授）から伊佐正先生（京都大学大学院医学研究科高次脳科学神経生物学分野・教授）に交代となり初めての評議員会かつWeb開催も初めてでした。

私は広報委員長を務めており、広報活動のさらなる強化のため、バイマンスリーメールマガジン（メルマガ）の発信（7月末に創刊号が配信され、ホームページにも掲載さ

れています）、会員学会委員によるリレーエッセイ、パンフレットのリニューアルなどです。第1回リレーエッセイは日本神経内分泌学会について記載しましたので、ご一読いただければ幸いです。

ホームページの一般の方向け“知ってなるほど！脳科学豆知識”はアクセス数も多く、人気のコーナーとなっています。

ぜひ、日本脳科学関連学会連合ホームページ（<http://www.brainscience-union.jp>）をご覧ください。

The screenshot shows the homepage of the Union of Brain Science Associations in Japan. At the top, there is a header with the organization's name in Japanese and English, along with a logo and navigation links for 'プライバシーポリシー' and 'お問い合わせ'. A blue button for '会員専用ページログイン' is also present. Below the header is a navigation menu with tabs for 'トップ', 'ニュース', '当学会連合について', '活動内容', and '会員学会年次大会情報'. The main content area features a large banner image of a green sprout with the text '2012年7月、日本脳科学関連学会連合が発足致しました。' and a 'ご挨拶' section with a photo of a representative. Below the banner is a 'ニュース' section with a list of recent news items, including dates and titles. To the right, there are buttons for '提言・レポート' and a '知ってなるほど！脳科学豆知識' section with a 'BRAIN SCIENCE DICTIONARY' logo.

■ 事務局からのお願い ■

● 来年度の特別功労賞、学会賞、川上賞、若手研究助成金の応募・推薦・申請等を受け付け中です。各賞の詳細及び関係書式はホームページ（<http://www.nacos.com/jns/j/index.html>）にありますので、2021年1月末日までに事務局に届くようにお送りください。

● 年会費は年度始めの4月に送付します振込用紙にてお支払いいただくようお願いしておりますが、紛失された際は事務局までご請求いただくか、ゆうちょ銀行に備え付けの振込用紙にて通信欄に会員番号・年度を明記の上、下記の口座にお振込み下さい。

口座番号：01030-7-18042

加入者名：日本神経内分泌学会

ニホンシンケイナイブンプイガツカイ

未納分の会費額や会員番号がご不明の方は、事務局にお問い合わせ下さい。

なお、会員番号は本学会からお送りいたします郵便物の宛名ラベルにも記載してあります。

● 繰り返し会費納入をお願いしても長期（3年以上）にわたって会費を滞納されている方は理事会で最終確認を経て退会扱いとなり、正会員の権利を失います。「退会」となられる前に事務局から最後の会費納入のお願いを差し上げますので、ぜひとも会員資格を継続され本学会の発展にご協力下さいますようお願いいたします。

● 事務局からの連絡は、迅速化、業務効率化のため極力電子メールを用いるようにしています。電子メールアドレスをご登録でない先生は下記の事務局までメールでご連絡下さい。また、電子メールアドレスの変更やご自宅、勤務先の変更の際には、必ずお知らせくださるようお願いいたします。

変更手続用紙がホームページにありますのでご利用ください。（メインページ右最上段の会員登録変更手続用紙をクリックしてダウンロード）

日本神経内分泌学会 事務局

〒600-8441 京都市下京区新町通四条下る四条町343番地1

タカクラビル6階 一般社団法人 日本内分泌学会内

TEL：075-354-3562 FAX：075-354-3561 Eメール：jnes@endo-society.or.jp

担当：中江 初音 松坂 美希

《住所の英語表記》

The Japan Neuroendocrine Society Office

The 6th floor, Takakura Building

343-1, Shijo-cho, Shijo Shinmachi-sagaru,

Shimogyo-ku, Kyoto 600-8441 Japan

TEL: +81-75-354-3562 FAX: +81-75-354-3561 E-mail: jnes@endo-society.or.jp

Norditropin®
FlexPro®



ヒト成長ホルモン(遺伝子組換え)製剤

ノルディトロピン®
フレックスプロ® 注 薬価基準収載
5mg
10mg
15mg

Norditropin® FlexPro®

一般名:ソマトロピン(遺伝子組換え)

処方箋医薬品 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」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照下さい。



製造販売元 (資料請求先)

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

JP/NT/0916/0152
2016年9月作成

V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品*

薬価基準収載

サムスカ

®錠 7.5mg OD錠 7.5mg
錠 15mg OD錠 15mg
錠 30mg OD錠 30mg
顆粒 1%

Samsca®

トルバプタン製剤

*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等は、添付文書をご参照ください。



Otsuka

製造販売元

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

大塚製薬株式会社 医薬情報センター

〒108-8242 東京都港区港南2-16-4

品川グランドセントラルタワー

〈'19.12作成〉

世界中の人々の
より豊かな人生のため、
革新的医薬品に
思いやりを込めて



Lilly

日本イーライリリーは製薬会社として、
人々がより長く、より健康で、
充実した生活を実現できるよう、
がん、糖尿病、筋骨格系疾患、
中枢神経系疾患、自己免疫疾患、
成長障害、疼痛などの領域で、
日本の医療に貢献しています。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 5-1-28
www.lilly.co.jp