

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：12501
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K08880
研究課題名(和文)新プロテオミクス解析から捉える下垂体腫瘍における遺伝子型-表現型連関の解明

研究課題名(英文)Elucidation of genotype-phenotype relation in pituitary tumor through novel proteomics analysis

研究代表者
堀口 健太郎 (HORIGUCHI, Kentaro)

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50436408
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：下垂体腺腫の検体を用いてRNA-seq及びnon-target proteomicsを行った。腫瘍組織におけるmRNAとタンパク発現は多くで正の相関であり、腫瘍間の差は認めなかった。UMAPを用いた解析ではRNA-seq及びタンパク発現は既知のlineageに分かれることが確認できたが、従来のlineageでは説明できない特徴も判明し、下垂体腺腫では腫瘍組織の分子の代謝や生物学機能などの分子細胞生物学的な基盤がmRNAとタンパク質の相関に影響することが推察された。また、「bulk検体」を用いたMulti-omics data解析には限界があることも判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下垂体腺腫における遺伝子型-表現型連関の解明を目的とした本研究においては、新たな技術である網羅的タンパク定量解析(non-target proteomics)およびRNA-seqにおけるMulti-omics data解析を用いることで、機能性と腫瘍性の次元軸から表出される多彩で複雑な下垂体腺腫の臨床像を説明し得る分子細胞生物学的交絡因子の一端を探索することができた。本研究によって得られた知見及び既存の遺伝子変異解析情報を有効に活用することにより、下垂体腫瘍の分子生物学的背景を解明することで、薬剤治療反応性や手術リスク及び寛解予測を目指した革新的個別化医療の創出を期待される。

研究成果の概要(英文)：We performed RNA-seq and non-targeted proteomics using pituitary adenoma tumor samples. mRNA and protein expression in the tumor tissue showed a positive correlation, and no differences were observed between tumors. Analysis using UMAP confirmed that both RNA-seq and protein expression were divided into well-known lineages, suggesting that the molecular and cellular biology basis of metabolic and biological functions in the tumor tissue of pituitary adenomas may affect the correlation between mRNA and protein expression. However, it was also found that there are limitations to multi-omics data analysis using "bulk samples" of the entire tumor tissue.

研究分野：内分泌学，脳神経外科学

キーワード：下垂体腺腫 遺伝子型 表現型連関 プロテオミクス マルチオミクス

1. 研究開始当初の背景

ゲノムワイド解析とクリニカルシーケンス時代の到来により、GH 産生下垂体腫瘍をはじめとする下垂体腫瘍にまで広がり、その **Driver gene** と腫瘍発症の関わりに多様なメカニズムが存在することが明らかになってきた。しかしながら、GH 産生下垂体腫瘍をはじめとする機能性下垂体腫瘍の多彩で複雑な臨床像は、一つ一つの表現系について単一の臨床パラメータや遺伝子変異により決定されるものではなく、遺伝子変異や異なる遺伝子発現プロファイルが複雑に交絡した結果形成されるものと想定され、本研究ではこれまでの機能性下垂体腫瘍の遺伝子変異解析情報も有効活用し、新たな技術である網羅的タンパク定量解析(**non-target proteomics**)および臨床特徴のスコア化を推進し、臨床表現型との統合解析を行うこととで、下垂体腫瘍の薬剤治療反応性や手術リスク・寛解予測を目指した。

2. 研究の目的

下垂体腫瘍においては、ホルモン産生という観点から内分泌腫瘍は他のがん腫とは特性が異なるので、「機能性と腫瘍性」という次元軸からの「遺伝子型—表現型連関」は十分に明らかにされておらず、本研究では「下垂体腺腫における遺伝子型—表現型連関は何か？ 機能性と腫瘍性の次元軸から表出される多彩・複雑な臨床像を説明付ける交絡因子は何か？」という学術的問いを明らかにすることを目的とした。更に腫瘍内部の **heterogeneity** より、腫瘍本来が持つ性質を捉えるには限界がある点も判明してきたため、pilot study としてシングル解析を行い、下垂体腫瘍の分子生物学的基盤の解明も目的とした。

3. 研究の方法

- (1) **non-target proteomics** および **RNAseq** との同時解析：千葉大学脳神経外科及び虎の門病院間脳下垂体外科で手術した 154 症例下垂体腺腫を研究対象とし、摘出した腫瘍検体より **RNA-seq** と **プロテオミクス** を施行し、臨床情報との比較検討と統合解析を行った

(図 1)。サンプルの抽出に関しては RNA 抽出に広く用いられる phenol-guanidinium isothiocyanate (P/GTC) を用いることで RNA 抽出後に DNA、タンパク質を同一サンプルから採取できることを利用した。それぞれの RNA サンプル、ゲノムサンプル、プロテインサンプルを用いて、RNA sequencing、target capture sequencing、non-target proteomics に実施した。

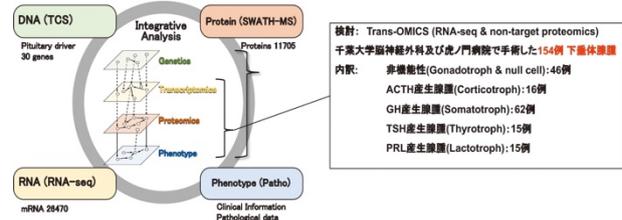


図 1. Multi-omics data 解析

検討: Trans-OMICS (RNA-seq & non-target proteomics)
 千葉大学脳神経外科及び虎の門病院で手術した154例 下垂体腺腫
 内訳: 非機能性(Gonadotroph & null cell):46例
 ACTH産生腺腫(Corticotroph):16例
 GH産生腺腫(Somatotroph):62例
 TSH産生腺腫(Thyrotroph):15例
 PRL産生腺腫(Lactotroph):15例

- (2) **Single cell** における解析 (pilot study)：非機能性下垂体腺腫 8 例、GH 産生下垂体腺腫 3 例、正常下垂体前葉組織 4 例を対象とした。手術で摘出された組織を collagenase type I と type VII を用いて digestion した後に、死細胞除去を行い、Chromium Controller (10x Genomics) で emulsion 作成/逆転写を行いシーケンスした。遺伝子量に基づく Quality Check を経て、計 45,942 細胞に対して解析を行った。解析には R の Seurat package を中心にクラスタリングを行い、Monocle3 package を用いて発現変動遺伝子の解析、Cell Chat package を用いて細胞間相互作用解析を行った。

4. 研究成果

- (1) **non-target proteomics** および **RNAseq** との同時解析：

- ① 腫瘍サンプルでの遺伝子ごとにおける相関関係：
 下垂体腺腫についてのプロテオミクスおよび RNA-seq の測定はいままで報告されたことがなかったが、本研究による Multi-omics data 解析によりグローバルに解析することができた。遺伝子ごとに、腫瘍サンプルを対象として mRNA とタンパク発現の相関係数を求めた。全症例を用いて検討した結果、遺伝子ごとの相関平均値は 0.355 だった。91.3 %の遺伝子が正の相関トレンドであり、68.7 %で有意な相関が見られた。一方で、31.3%の遺伝子が有意な正の相関を認めず、一部では、発現が逆に負の相関を示した (図 2)。腫瘍別の検討では、非機能性腺腫と GH 産生腺腫において同様の結果を認めた。

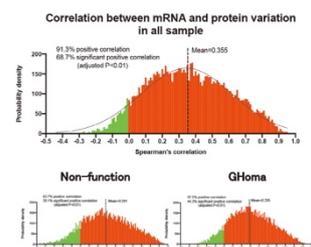


図 2. mRNA とタンパク質の相関関係

② 相関係数に影響を与える遺伝子のパスウェイ解析：
 相関・非相関を示す遺伝子の特徴を明らかにするためにパスウェイ解析を行い、mRNA とタンパク質発現の一致性は分子の生物学機能や細胞内の局在などとの様な関係を持つかについて検討を行った(図3)。KEGG pathway 解析ではゴナドトロピン、アルギニン、プロリン、プロラクチン代謝に関わる分子の mRNA とタンパク質の相関が高いことが判明した。一方で、Ribosome、spliceosome、basal transcription factor に関わる分子の mRNA とタンパク質の相関は低く、場合によって負の相関を示すことがわかった。また、細胞内局在については nucleus、cytosol、membrane に存在する分子の mRNA とタンパク質の相関は高い傾向が見られた。このことより、mRNA 発現のみでは腫瘍におけるタンパク質の発現を予測することが困難で分子の代謝や生物学機能が mRNA とタンパク質の相関に影響することが判明した。

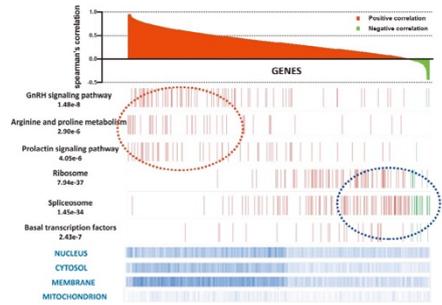


図 3. パスウェイ解析

③ 下垂体腺腫の各 lineage における重要転写因子の発現比較：

Violin Plot を用いて下垂体腺腫の三つの lineage における重要転写因子の発現を mRNA とタンパクレベルで比較した(図4)。上段が RNA-seq、下段が Proteomics の発現量を示す。非機能性腺腫の転写因子として、NR5A1 (SF1)、GATA2、ACTH 産生腺腫では TBX19 (Tpit)、GH 産生腺腫、TSH 産生腺腫、PRL 産生腺腫では POU1F1 (Pit1) が重要転写因子であることがわかっており、本研究でも NR5A1 や GATA2 の発現は、非機能性腺腫のグループで特異的に高いことが、mRNA とタンパクの両方で認められた。また、TBX19 は ACTH 産生腫瘍で特異的に発現し、POU1F1 は GH 産生腺腫、TSH 産生腺腫、PRL 産生腺腫に高発現を認めた。一方で、非機能性腺腫の中にも ACTH lineage の TBX19 を発現する腫瘍を認めた。このことは lineage を超えた新たな病型カテゴリー、下垂体腫瘍の多様性を説明する因子になる可能性が示唆された。

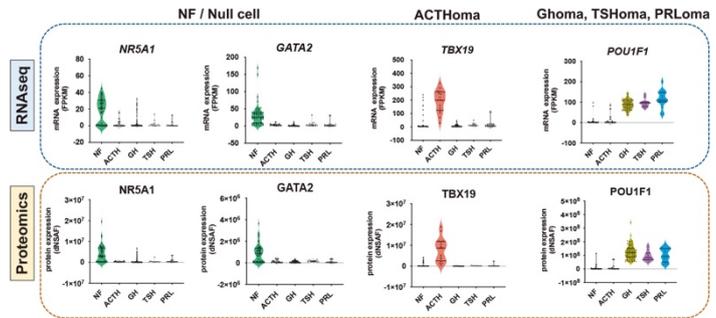


図 4. 重要転写因子の発現比較

④ UMAP による非機能性腺腫、機能性腺腫における分子発現の比較：
 臨床での病理診断の鍵となる NR5A1 (SF1)、POU1F1 (Pit1) などのタンパク分子の発現を検討するために UMAP による非機能性腺腫と GH 産生腺腫各グループにおける分子発現の比較を行った(図5)。非機能性腺腫と GH 産生腺腫が UMAP で大きく分類される。下垂体分化に重要な転写因子重要な発現を Featured plot でみると非機能腺腫では、NR5A1 (SF1) の発現が高く、同様に GATA3 の発現も認める。しかしながら、GH 産生腺腫の一部にもこれらの lineage committing Transfactor が発現することが判明した。一方で、GH 産生腺腫の Key regulator である POU1F1 (Pit1) は GH 産生腺腫のグループに高発現していた。SSTR5 は非機能性腺腫より GH 産生腺腫により発現し、その発現パターンはヘテロであった。

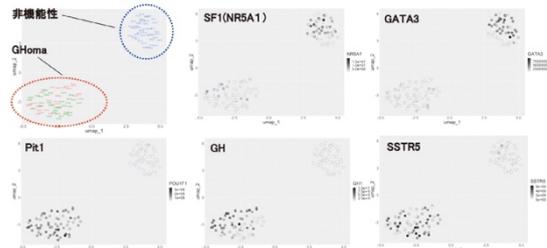


図 4. UMAP による分子発現の比較

(2) Single cell における解析 (pilot study) :

① クラスタ細胞種同定と構成細胞特性

45, 942 細胞は 8 つの major cluster に大別された。CHGB や PCSK1N の発現情報をもとに cluster の一つは腫瘍細胞もしくは正常前葉細胞からなる neuroendocrine component と同定された。他に DCN/COL1A2 で線維芽細胞、CLDN5/PECAM1 で血管内皮細胞、CD163/ CCL3 でマクロファージ、S100A9/CSF3R でモノサイト、CCL5/CD3D で T 細胞、TPSAB1/CPA3 で肥満細胞のクラスターも同定することができた。組織を構成する細胞の割合を見てみると、マクロファージなどの食食細胞を中心とする免疫細胞が 60% 程を占めており、腫瘍・正常前葉細胞を含む neuroendocrine component は 20-30% 程度であった。

また、腫瘍組織間で細胞構成割合の差異が認められた。

② neuroendocrine component の subclustering 解析

同定された endocrine component のみを抽出した後に、再度遺伝子発現情報をもとに subclustering すると各 cluster は NF/GHoma/normal のいずれかの細胞が大多数を占めており、各組織型の特性に基づいた clustering となった。各クラスターの発現変動遺伝子 (DEG) を探索する目的で、module 解析を行ったところ、NF/GHoma/normal の各組織型の特性を示す遺伝子群を求めることができた。それに基づき pathway 解析を行った。すると、正常下垂体組織にはホルモン分泌にかかわる channel 関連の term が enrich しており、他には上皮分化や細胞間接着など組織構造に関連するものが enrich していた。また、GH 産生下垂体腺腫にも同様に分泌関連の term が enrich していた。一方で、NF では synaptic membrane などの term がエンリッチしており非機能性腺腫腫瘍細胞ではホルモン分泌細胞とは異なる性質が示唆された。

③ cell-cell interaction 解析

他の間質組織 (免疫細胞・線維芽細胞・血管内皮細胞) についても subclustering を行った。マクロファージは M1/M2 に分かれて、それぞれ腫瘍細胞/normal 由来で区別した (M1 tumor/M1 normal、M2 tumor/M2 normal)。線維芽細胞は NF/GHoma/normal 由来に分かれ、各々 NF_Tumor associated fibroblast (TAF_NF)、GH_Tumor associated fibroblast (TAF_GH)、normal fibroblast と定義した。血管内皮細胞も腫瘍由来と normal 由来に区別され、tumor endothelial、normal endothelial とした。これらの区別された細胞種と前述の NF/GHoma/normal の腫瘍・正常細胞の間で interaction 解析を行なうと (図 5a)、まず NF/GHoma/normal の腫瘍細胞もしくは正常前葉細胞が出すシグナルでは、GH と normal では類似した ligand 発現を認めた (図 5b)。一方で NF では腫瘍増殖にかかわる MDK signaling pathway が特異的にみられた (図 5c)。また NF/GHoma/normal の腫瘍細胞もしくは正常前葉細胞が受けるシグナルに着目すると正常前葉細胞で見られた GH、PRL 受容体の発現が、NF と GHoma の腫瘍細胞では認められなかった (図 5d)。

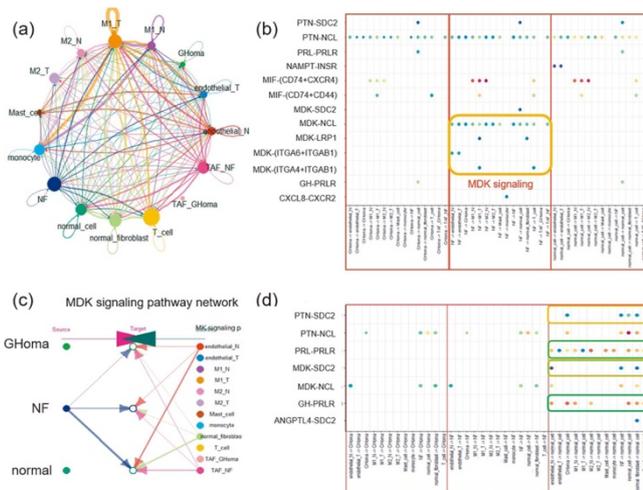


図 5. cell-cell interaction 解析

認めた (図 5b)。一方で NF では腫瘍増殖にかかわる MDK signaling pathway が特異的にみられた (図 5c)。また NF/GHoma/normal の腫瘍細胞もしくは正常前葉細胞が受けるシグナルに着目すると正常前葉細胞で見られた GH、PRL 受容体の発現が、NF と GHoma の腫瘍細胞では認められなかった (図 5d)。

以上より、本研究では下垂体腫瘍の検体を用いた non-target proteomics および RNAseq の同時解析から、下垂体腫瘍全体が既知の lineage に分かれることが確認された。しかし、従来の lineage では説明できない特徴が存在することも判明した。このことから、下垂体の分化過程で発現が亢進する遺伝子群の中に存在する、種々の下垂体腺腫を形成する因子の推定を行うにあたり、「bulk 検体」を用いた上記の Multi-omics data 解析には限界があることが示唆された。一方で、Single cell 解析の技術を用いた解析では、下垂体腫瘍ごとに異なる分子生物学的背景が存在することが示唆され、今後更なる下垂体腫瘍の分子生物学的背景が解明されることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 9件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Ozaki Ko, Higuchi Yoshinori, Nakano Shigeki, Horiguchi Kentaro, Yamakami Iwao, Iwadate Yasuo | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Arachnoid cyst alone causes hemifacial spasm: illustrative case | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/CASE2275 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Honda Shunya, Tajima Yosuke, Yoshida Yoichi, Horiguchi Kentaro, Iwadate Yasuo | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Aneurysm formation after gamma-knife surgery for pituitary adenoma | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Acta Neurologica Belgica | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13760-022-02057-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yamato A, Nagano H, Gao Y, Matsuda T, Hashimoto N, Nakayama A, Yamagata K, Yokoyama M, Gong Y, Shi X, Zhahara SN, Kono T, Taki Y, Furuki N, Nishimura M, Horiguchi K, Iwadate Y, Fukuyo M, Rahmutulla B, Kaneda A, Inoshita N, Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Tanaka T et al. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Proteogenomic landscape and clinical characterization of GH-producing pituitary adenomas/somatotroph pituitary neuroendocrine tumors | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Communications Biology | 6. 最初と最後の頁 1304- |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04272-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |
| 1. 著者名 折口慎一, 堀口健太郎, 樋口佳則, 山上岩男, 岩立康男 | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 術前診断が困難であった嗅溝部神経鞘腫: 症例報告と直近15年間の文献レビュー | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 脳神経外科速報 | 6. 最初と最後の頁 444-445 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 堀口 健太郎 | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 【脳腫瘍手術戦略】 下垂体・トルコ鞍部 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 脳神経外科速報 | 6. 最初と最後の頁 340-346 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 堀口 健太郎 | 4. 巻 32 |
| 2. 論文標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術のための微小外科解剖 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 脳神経外科速報 | 6. 最初と最後の頁 714-721 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 松田達磨, 村田和貴, 高躍, 堀口健太郎, 岩立康男, 田中知明 | 4. 巻 98 Suppl |
| 2. 論文標題 シングルセル解析から捉える成長ホルモン産生下垂体腺腫と非機能性下垂体腺腫の新たな病態 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 34-37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 高躍, 村田和貴, 大和梓, 永野秀和, 松田達磨, 堀口健太郎, 岩立康男, 福原紀章, 西岡宏, 山田正三, 井下尚子, 田中知明 | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 Multi-Omics から見た下垂体神経内分泌腫瘍の特性 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 104-106 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.97.S.HPT_104 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 小林正芳, 池上史郎, 岩立康男 | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 頭蓋咽頭腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術: 全摘出へのこだわりとアプローチの工夫 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 26-28 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.97.S.HPT_26 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また, その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 松田達磨, 堀口健太郎, 高躍, 岩立康男 | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 手術アプローチに工夫を要した下垂体癌の一例 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 日本内分泌学会雑誌 | 6. 最初と最後の頁 84-86 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.97.S.HPT_84 | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また, その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Hanna Deguchi-Horiuchi, Hisashi Koide, Ikki Sakuma, Yue Gao, Seiichiro Higuchi, Hidekazu Nagano, Naoko Hashimoto, Kentaro Horiguchi, Yasuo Iwadate, Naoko Inoshita, Koutaro Yokote, Tomoaki Tanaka | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Two cases of symptomatic secondary hypophysitis due to Rathke's cleft cysts treated with glucocorticoids: long-term follow-up | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocr Journal | 6. 最初と最後の頁 269-279 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0361 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また, その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Daiki Yokoyama, Kentaro Horiguchi, Yoshinori Higuchi, Jun Hashiba | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Transnasal endoscopic resection of Epstein-Barr virus associated cavernous sinus tumour | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 BMJ Case Reports | 6. 最初と最後の頁 e236381 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2020-236381. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また, その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 Kumiko Naito, Sawako Suzuki, Chikako Ohwada, Kazuki Ishiwata, Yutaro Ruike, Akiko Ishida, Hanna Deguchi, Masanori Fujimoto, Hisashi Koide, Emiko Sakaida, Kentaro Horiguchi, Yasuo Iwadate, Ichiro Tatsuno, Naoko Inoshita, Jun-ichiro Ikeda, Tomoaki Tanaka, Koutaro Yokote | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 ICAM1-Negative Intravascular Large B-Cell Lymphoma of the Pituitary Gland: A Case Report and Literature Review | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 AAACE Clinical Case Reports | 6. 最初と最後の頁 - |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aace.2021.01.011 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 堀口健太郎 | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 〔エキスパートによる手術〕 経鼻の下垂体腫瘍摘出術 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 脳神経外科速報 | 6. 最初と最後の頁 1054-1060 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 田中知明, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 術前鑑別診断に難渋した傍鞍部腫瘍: 画像診断の進歩と限界 |
| 3. 学会等名 第32回日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎 |
| 2. 発表標題 クリオシールとデュラウェーブを用いた鞍底再建 ~ 選択肢の一つとしての提案 ~ |
| 3. 学会等名 第32回日本間脳下垂体腫瘍学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 折口槇一, 中野茂樹, 高躍, 樋口佳則, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 超音波手術器による骨削除の有用性 |
| 3. 学会等名 第31回脳神経外科手術と機器学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 樋口佳則, 花澤豊行, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 内視鏡下頭蓋底外科手術 : 当院での16年間の変遷 |
| 3. 学会等名 第34回日本頭蓋底外科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口健太郎 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術における頭蓋底骨削除 : 新型超音波手術器Sonopet iQという選択肢 |
| 3. 学会等名 第34回日本頭蓋底外科学会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 中野茂樹, 折口槇一, 樋口佳則, 花澤豊行, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 内視鏡下頭蓋底外科手術:当院での16年間の変遷 |
| 3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 折口槇一, 中野茂樹, 樋口佳則, 鈴木崇根, 花澤豊行, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻的頭蓋底手術におけるCadaverを用いた外科解剖教育の重要性 |
| 3. 学会等名 第27回日本脳腫瘍の外科学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 海老原幸一, 野口寛子, 井下尚子, 田中知明 |
| 2. 発表標題 Exophytic growth patternを呈した機能性 Gonadotroph PitNETの一例 |
| 3. 学会等名 第26回日本臨床内分泌病理学会学術総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 小林 正芳, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術における新型超音波手術器 Sonopet iQ使用のTips & Pitfalls |
| 3. 学会等名 第29回日本神経内視鏡学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 松田達磨, 堀口健太郎, 高躍, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 手術アプローチに工夫を要した下垂体癌の一例 |
| 3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高躍, 村田和貴, 大和梓, 永野秀和, 松田達磨, 堀口健太郎, 岩立康男, 福原紀章, 西岡宏, 山田正三, 井下尚子, 田中知明 |
| 2. 発表標題 Multi-Omics から見た下垂体神経内分泌腫瘍の特性 |
| 3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口健太郎, 松田達磨, 高躍, 小林正芳, 池上史郎, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 頭蓋咽頭腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術: 全摘出へのこだわりとアプローチの工夫 |
| 3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 側方病変に対する内視鏡下経鼻手術: 最近の工夫を中心に |
| 3. 学会等名 第31回日本間脳下垂体腫瘍学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|----------------------------------|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術: 止血操作を中心に |
| 3. 学会等名 第1回千葉県手術手技セミナー (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 樋口 佳則, 花澤 豊行, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 鞍結節部髄膜腫に対する内視鏡下経鼻的頭蓋底手術: 現状と今後の課題 |
| 3. 学会等名 第33回日本頭蓋底外科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎 |
| 2. 発表標題 「経鼻内視鏡手術」基本解剖 |
| 3. 学会等名 第3回Neurosurgery Basic Academy (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 中野 茂樹, 樋口 佳則, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術: 部位ごとのリスクマネージメント |
| 3. 学会等名 第26回日本脳腫瘍の外科学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎 |
| 2. 発表標題 間脳下垂体疾患における脳神経外科医の役割 |
| 3. 学会等名 第22回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 中野 茂樹, 小林 正芳, 樋口 佳則, 佐伯 直勝, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 鞍結節部髄膜腫に対する内視鏡下経鼻的頭蓋底手術：当科における15年間の治療成績 |
| 3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 松田 達磨, 高 躍, 小林 正芳, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 頭蓋咽頭腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術：全摘出を目指した手技の工夫 |
| 3. 学会等名 第28回日本神経内視鏡学会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎 |
| 2. 発表標題 内視鏡時代の経鼻手術：GH産生下垂体腺腫を中心に |
| 3. 学会等名 第8回内分泌エキスパートMeeting (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高 躍, 永野 秀和, 堀口 健太郎, 橋本 直子, 中山 哲俊, 樋口 誠一郎, 山形 一行, 横山 真隆, 岩立 康男, 田中 知明 |
| 2. 発表標題 マルチオミクス解析から捉える下垂体腺腫の特徴 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 堀口 健太郎, 高 躍, 小出 尚史, 横手 幸太郎, 田中 知明, 岩立康男 |
| 2. 発表標題 クッシング病に対する診断・内視鏡下経鼻手術の治療成績 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 瀧 由樹, 藤本 真徳, 高 躍, 五十嵐 浩志, 石渡 一樹, 内藤 久美子, 類家 裕太郎, 永野 秀和, 鈴木 佐和子, 井下 尚子, 堀口 健太郎, 小出 尚史, 岩立 康男, 田中 知明, 横手 幸太郎 |
| 2. 発表標題 テモソロミドが著効したPRL/ACTH同時産生下垂体癌 多発肝転移の一例 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kentaro Horiguchi, Tatsuma Matsuda, Yoshinori Higuchi, Shiro Ikegami, Yasuo Iwadate |
| 2. 発表標題 Endoscopic endonasal surgery for craniopharyngiomas: advantages and limitations |
| 3. 学会等名 The 15th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 松田達磨, 堀口 健太郎, 高 躍, 岩立 康男 |
| 2. 発表標題 巨大下垂体腺腫の血行動態 |
| 3. 学会等名 第34回日本微小脳神経外科解剖研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 堀口 健太郎 | 4. 発行年 2021年 |
| 2. 出版社 メディカ出版 | 5. 総ページ数 276 |
| 3. 書名 新版 ICTのための新型コロナウイルス パーフェクトマニュアル | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------|---|---|----|
| 研究 分担 者 | 田中 知明 (Tanaka Tomoaki) (50447299) | 千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|