

令和元年5月21日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05332

研究課題名(和文) 疾患特異的iPS細胞を用いた先天性下垂体形成不全の病態解明

研究課題名(英文) Congenital pituitary hypoplasia modeling using induced pluripotent cells

研究代表者

高橋 裕 (Takahashi, Yutaka)

神戸大学・医学研究科・准教授

研究者番号：70301281

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では疾患特異的iPS細胞を用いて先天性下垂体形成不全の病因、病態解明を行った。患者iPS細胞は *in vitro* 下垂体分化が前駆組織であるラトケ嚢の段階で停止し、患者表現型を再現することが可能であった。その機序として、視床下部のOTX2が増殖因子を介して下垂体分化に必須の転写因子発現を調節していることを明らかにした。さらにノックアウトiPS細胞および患者iPS細胞の変異修復によって表現型が回復することを示し、同変異が原因であることを証明した (Manuscript in revision)。本研究によって疾患iPS細胞が下垂体疾患に応用可能であることを世界で初めて示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先天性下垂体形成不全は小児下垂体機能低下症の中で比較的頻度が高く重症化する疾患であるが、その原因、病態は十分に明らかになっていない。本研究では、エクソーム解析による網羅的な解析に加えて疾患特異的iPS細胞を用いた *in vitro* モデルによる病態解析によりその原因を明らかにすることを目的として行った。今回疾患iPS細胞が下垂体疾患に応用可能であることを世界で初めて示しただけでなく、これまでのノックアウトマウスでは明らかにしえなかった詳細な機序の解明に繋がるとともに、表現型をレスキューする方法を見出したことから、最終的には治療応用も期待される。

研究成果の概要(英文)：Anterior pituitary develops from oral ectoderm in contact with adjacent neural ectoderm that differentiates into hypothalamus with a close interaction. Here, we demonstrate iPSC-based disease modeling for congenital pituitary hypoplasia and investigated its underlying mechanisms. Using exome analysis in a patient with combined pituitary hormone deficiency, we identified a novel OTX2 mutation, of which gene product showed impaired nuclear translocation. The differentiation into pituitary in the patient-derived iPSCs (OTX2mut-iPSCs) was severely impaired. As the underlying mechanisms, the expression of an essential transcription factor for pituitary development, was diminished in OTX2mut-iPSCs. Interestingly, addition of the growth factor to the media restored the expression of transcription factor, indicating that OTX2-dependent expression of growth factor in the hypothalamus plays an important role in the pituitary differentiation.

研究分野：内分泌学

キーワード：疾患iPS細胞 下垂体 先天性下垂体形成不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

先天性下垂体機能低下症は小児下垂体機能低下症の中で比較的頻度の高い疾患であり、多くは新生児期に低血糖や低 Na 血症、乳幼児期に成長障害などを契機に診断される一方、成人期に副腎不全など重篤な病態を契機に初めて診断されることもまれではない。これまでその原因として下垂体関連転写因子である *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *GLI2* などの遺伝子変異が報告されているが、未だ 80-90%の原因は不明である。またこれらの原因遺伝子のノックアウトマウスが作製され様々な下垂体形成不全の表現型が明らかになっているが、ヒトの表現型とは必ずしも合致しない場合もあり、その病態には不明な点が多い。実際私たちが小児科から紹介されるだけでなく、成人発症の先天性下垂体形成不全の症例を多数経験しており、これらの症例の解析から既知の *LHX4*, *GLI2* などの遺伝子変異を同定するとともに、これまで報告された先天性下垂体形成不全とは明らかに異なる先天性前葉、後葉形成不全の症例に遭遇したことが本研究を推進するきっかけとなった。

ヒトの病態を解析するツールが望まれた状況において、私たちは世界で初めてマウス ES 細胞から *in vitro* における下垂体への分化を達成した名古屋大学の須賀英隆博士と共同研究を始め、ヒト ES 細胞、ヒト iPS 細胞における下垂体分化プロトコルを樹立しその技術を神戸大学で導入した。本研究においてはこの手法を用いて先天性下垂体低形成疾患特異的 iPS 細胞を用いた病態解析を進めていくこととした。

2. 研究の目的

先天性下垂体形成不全は小児下垂体機能低下症の中で比較的頻度が高く重症化する疾患であるが、その原因、病態は十分に明らかになっていない。本研究では、エクソーム解析による網羅的な解析に加えて疾患特異的 iPS 細胞を用いた *in vitro* モデルによる病態解析によりその原因を明らかにすることを目的とする。私たちはすでに原因が明らかでコントロールとなる *LHX4*, *GLI2* 変異症例および原因不明の下垂体形成不全症例から疾患特異的 iPS 細胞を樹立するとともにヒト iPS 細胞から下垂体への分化方法を確立した。本研究ではこれらの蓄積と技術を用いて、下垂体形成不全の新たな原因の解明、疾患概念の確立とともにヒト下垂体分化制御機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究では下記の方法によって解析を進めた。

- 1) ヒト iPS 細胞からの下垂体分化プロトコルの確立
- 2) 先天性下垂体低形成症例から疾患特異的 iPS 細胞の樹立
- 3) *LHX4*, *GLI2* 異常による先天性下垂体低形成症例疾患特異的 iPS 細胞の病態解析
- 4) 原因不明の先天性下垂体前葉、後葉機能低下症例疾患特異的 iPS 細胞の病態解析
- 5) 原因不明の先天性下垂体前葉、後葉機能低下症例におけるエクソーム解析、責任遺伝子の同定とその証明

4. 研究成果

下垂体は視床下部との相互作用により口腔外胚葉から発生・分化する。先天性下垂体形成不全は視床下部、下垂体に発現する様々な転写因子などの遺伝子の異常によって引き起こされるが、その詳細な機序は明らかではない点が多い。症例は、生下時より汎下垂体機能低下症を呈した先天性下垂体形成不全の女兒、MRI では下垂体が著明な低形成を呈しており、下垂体ホルモン分泌も著明に低下していた。エクソーム解析によって視床下部・下垂体に発現している転写因子 *OTX2* 遺伝子のミスセンス変異が同定された。患者 iPS 細胞においては *in vitro* における下垂体分化が前葉の前駆組織であるラトケ嚢の段階で停止しホルモン産生細胞に分化せず、患者表現型を再現することが可能であった。さらにその機序として、視床下部の *OTX2* が増殖因子を介して下垂体分化に必須の転写因子発現を調節していることを明らかにした。さらに *OTX2* 遺伝子ノックアウト iPS 細胞が同様の表現型を呈すること、患者 iPS 細胞における *OTX2* 遺伝子変異の修復によって表現型が回復することを示し、同変異が原因であることを証明した (Manuscript in revision)。本研究によって疾患 iPS 細胞が下垂体疾患に応用可能であること

を世界で初めて示し、今後他の下垂体疾患へのさらなる応用を目指している。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 39 件)

1. Yamamoto M, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence of renal cyst in acromegaly. *Internal Med.* 2016 55 1685-1690 (査読あり).
2. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Yoshida K, Odake Y, Takahashi M, Sakaguchi K, Ogawa W, Takahashi Y The influence of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in hospitalized Japanese patients. *GH and IGF-I Res.* 2016 29 4-10 (査読あり).
3. Matsumoto R, Izawa M, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. *Endocrine J.* 2016 63 953-963 (査読あり).
4. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep.* 2016 6, 34605 (査読あり).
5. Fukunaga A, Tajima S, Sasayama T, Tanaka K, Takahashi Y, Nishigori C Hypothalamic-pituitary germinoma presenting as generalized hypohidrosis. *Eur J Dermatol* 2017 doi:10.1684/ejd.2017.2975 (査読あり).
6. Bando H, Iguchi G, Okimura Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Fukuoka H, Mokubo A, Tojo K, Maniwa Y, Ogawa W, Takahashi Y A novel thymoma-associated autoimmune disease: Anti-PIT-1 antibody syndrome. *Sci Rep.* 2017 7 43060 (査読あり).
7. Odake Y, Fukuoka H, Yamamoto M, Arisaka Y, Junya Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y Cross-sectional prevalence of pancreatic cystic lesions in patients with acromegaly, a single-center experience. *Pituitary.* 2017 20 509-514 (査読あり).V
8. Komada H, Hirota Y, Sou A, Nakamura T, Okuno Y, Fukuoka H, Iguchi G, Takahashi Y, Sakaguchi K, Ogawa W. Insulin secretion and insulin sensitivity before and after surgical treatment of pheochromocytoma or paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 102 3400-3405 (査読あり).
9. Kanie K, Iguchi G, Bando H, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y Two cases of atezolizumab-induced hypophysitis. *J Endocr Soc.* 2017 2. 91-95 (査読あり).
10. Takahashi Y. The role of GH and insulin-like growth factor-I in the liver. *Int J Mol Sci* 2017 18 E1447 (査読あり).
11. Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Nakajima S, Tachibana M, Ito J, Hosokawa Y, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y Multiple salivary cortisol measurements are a useful tool to optimize metyrapone treatment in patients with Cushing's syndromes treatment: case presentations. *Front Endocrinol.* 2018 8, 375 (査読あり).
12. Matsumoto R, Koga M, Kasayama S, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Ogawa W, Takahashi Y Factors correlated with serum insulin-like growth factor-I levels in health check-up subjects. *Growth Hormone and IGF-I Res.* 2018 40, 55-60 (査読あり).
13. Yamamoto R, Shima K, Igawa H, Kaikoi Y, Sasagawa Y, Hayashi Y, Inoshita N, Fukuoka H, Takahashi Y, Takamura T Impact of preoperative pasireotide therapy on invasive octreotide-resistant acromegaly. *Endocrine J.* 2018 65, 1061-1067(査読あり).
14. Bando H, Iguchi G, Kanie K, Nishizawa H, Matsumoto R, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Suda K, Fukuoka H, Tanaka K, Ogawa W, Takahashi Y Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. *Pituitary* 2018 21, 480-489 (査読あり).
15. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. *Pituitary* 2019 22, 54-61 (査読あり).
16. Mukai J, Mori S, Katsumori-Yoshimura Y, Takeshige R, Tabata T, Imada H, Shimoura H, Takahashi H, Takahashi Y, Hirata KI Acute Adrenal Insufficiency precipitated by discontinuation of a betamethasone and dextrochlorpheniramine combination: diagnostic utility of echocardiographic assessment of systemic vascular resistance. *Internal Med.* 2019 Apr 17. doi: 10.2169/internalmedicine.2502-18. (査読あり).
17. Hozumi K, Fukuoka H, Odake Y, Takeuchi T, Uehara T, Sato T, Inoshita N, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Hirota Y, Iguchi G, Taniguchi M, Otsuki N, Nishigori C, Kosaki K, Hasegawa T, Ogawa W, Takahashi Y. Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with NF1. *Endocr J.* 2019 in press(査読あり).
18. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, Takahashi Y Automimmune pituitary disease-New concepts with clinical implications *Endocr Rev* 2019 in press (査読あり).
19. 高橋 裕 内分泌マスタークリニック：患者への説明のこつ プロラクチノーマ *ホルモンと臨床*, 2016 62, 8, 9-14
20. 高橋 裕 内分泌性高血圧 先端巨大症における高血圧と心血管リスク *最新医学*, 2016 71, 5, 63-66
21. 坂東弘教, 井口元三, 高橋 裕 トピックス 新たな疾患概念 抗 PIT-1 抗体症候群 *医学の歩み*, 2016 257, 12 1256-1258
22. 高橋 裕 老化に伴う内分泌系の変化と栄養・代謝 *基礎老化研究*, 40, 31-36, 2016
23. 高橋 裕 内分泌疾患におけるアンメットメディカルニーズ 下垂体前葉疾患 *ホルモンと臨床*, 62 3-8 2016
24. 高橋 裕 下垂体疾患-新しい治療薬への期待 *Medical Practice*, 2016 33 11 1672-1675
25. 高橋 裕 内分泌疾患を診きわめる 先端巨大症 *Medicina*, 2016 53, 13, 2091-2094
26. 高橋 裕 疾患特異的 iPS 細胞の下垂体疾患への応用 *BIO Clinica*, 2016 31 11 48-50
27. 高橋 裕 ホルモン産生の分子生物学 *Clinical Neuroscience*, 2017 35 393-396
28. 高橋 裕 医学と医療の最前線 成長ホルモンから見た脂肪肝/NASH の病態と治療 *日本内科学会雑誌*, 2017 106 2254-2257
29. 高橋 裕 細胞老化 Update インスリン、IGF-I と細胞老化 *アンチエイジング医学 日本抗加齢学会雑誌* 2017 13 18-22
30. 高橋 裕 先端巨大症と骨関節障害 *整形災害外科*, 2017 60 1543-1548
31. 高橋 裕 先端巨大症 - 内科治療 *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2017 45 329-333

32. 井口元三, 坂東弘教, 高橋 裕 トピックス 新たな疾患概念 自己免疫性下垂体疾患における抗 PIT-1 抗体症候群の位置付けと病態 *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2018 46 200-205
33. 高橋 裕, 坂東弘教, 井口元三 下垂体機能低下症を呈する新たな自己免疫疾患、抗 PIT-1 抗体症候群 *最新医学*, 2018 73 21-26
34. 高橋 裕 下垂体性 PRL 分泌亢進症 指定難病ベディア *日本医師会雑誌*第 148 巻 特別号 2018 in pres
35. 高橋 裕 骨の成長・成熟・老化とホルモン 成長ホルモンと IGF-1 *腎と骨代謝*2018 32 89-94
36. 坂本 洋一, 福岡 秀規, 野崎 高史, 藤田 泰功, 蟹江 慶太郎, 小武 由紀子, 吉田 健一, 松本 隆作, 坂東 弘教, 廣田 勇士, 岡田 裕子, 井口 元三, 小川 涉, 高橋 裕 自己免疫性溶血性貧血と偽性副甲状腺機能低下症を合併した一例 *日本内分泌学会雑誌* 94 巻 2018 in press
37. 高橋 裕 間脳下垂体疾患におけるトランジション-成人科の立場から- *最新医学*, 2019 in press
38. 高橋 裕 加齢とホルモンの連関 成長ホルモンと IGF-I *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 2019 48 245-259
39. 高橋 裕 NAFLD/NASH 診断・治療の最新動向 内分泌疾患と NAFLD/NASH *日本臨床*, 2019 77 884-888

〔学会発表〕(計 55 件)

1. The essential role of GH/IGF-I in liver. Takahashi Y. (Invited speaker) SYMPOSIUM ENDOKRINOLOGIE Berlin 2016
2. The essential role of GH/IGF-I in liver. Takahashi Y. (Invited speaker) the 58th Annual Congress of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition Malaga 2016
3. The essential role of GH/IGF-I in liver. Takahashi Y. (Invited speaker) the 15th International Pituitary Congress Olando 2017
4. Contry perspective of acromegaly in Japan Takahashi Y. (Invited speaker) 8th European Meeting on the Management of Acromegaly Milano 2018
5. Pituitary autoimmunity: a journey for the discovery of novel diseases Takahashi Y. (Plenary speaker) 18th International Congress of Endocrinology, 53nd SEMDSA Congress Capetown 2018
6. Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage. Takahashi Y. (Invited speaker) the 16th International Pituitary Congress New Orleans 2019
7. The usefulness of salivary cortisol for a marker of therapy evaluation in patients with Cushing's syndrome Yoshida K, Fukuoka H, Odake Y, Ito J, Yamada T, Miura H, Suematsu N, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016
8. A case of cardiac myxoma and subclinical cushing syndrome associated with a novel mutation in fumarate hydratase (*FH*) gene and the significance of mutation in *FH* gene in adrenal tumors. Suda K, Fukuoka H, Mukai M, Ono K, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Nisizawa H, Takahashi M, Sasano H, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016
9. Anti-PIT-1 antibody syndrome as a novel thymoma-associated endocrinopathy. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Mokubo A, Tojo K, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016 **(Oral presentation)**
10. Increased prevalence of pancreatic cystic neoplasms in patients with acromegaly Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016
11. A novel action of IGF-I: IGF-I ameliorates hepatic fibrosis by inducing cellular senescence of hepatic stellate cells. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Suda K, Bando H, Matsumoto R, Yoshida K, Odake Y, Ogawa W, Takahashi Y The 97th Annual Meeting of the Endocrine Society 2016
12. An EGFR family ERBB4 is associated with tumor invasiveness of Cushing's disease Odake Y, Fukuoka H, Arisaka Y, Konishi J, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y the 15th International Pituitary Congress Olando 2017 **(Young Investigator award)**
13. Disease modeling of congenital pituitary hypoplasia and the clarification of underlying mechanisms using patient-derived induced pluripotent stem cell. Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Hasegawa T, Muguruma K, Takahashi Y CiRA 2017 International symposium Kyoto
14. A novel pathogenesis of isolated ACTH deficiency: Paraneoplastic syndrome. Bnado H, Iguchi G, Kanie K, Fujita Y, Odake Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y The 99th Annual Meeting of the Endocrine Society 2018 Chigago
15. A EGFR family member, ERBB4 suppress POMC expression and its expression is negatively associated with the Knosp grade in corticotroph Odake Y, Fukuoka H, Yoshida K, Matsumoto R, Bando H, Iguchi G, Yamada S, Ogawa W, Takahashi Y The 99th Annual Meeting of the Endocrine Society 2018 Chigago
16. Effects of Burosumab, An Anti-Fgf23 Antibody, In Patients With Tumor-Induced Osteomalacia: Results From An Ongoing Phase 2 Study Ito N, Imanishi N, Takeuchi Y, Takahashi Y, Rhee Y, Shin CS, Kanda H, Fukumoto S, ASBMR 2018 Montreal
17. Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Iida K, Shichi H, Kanie K, Matsumoto R, Suda K, Fukuoka H, Ogawa W, Takahashi Y Clinical heterogeneity of acquired idiopathic ACTH deficiency: a new classification based on the clinical characteristics and autoantibodies. The 101th Annual Meeting of the Endocrine Society 2019 New Orleans
18. Shichi H, Fukuoka H, Matsumoto R, Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Iida K, Kanie K, Suda K, Ogawa W, Takahashi Y The responsiveness in DDAVP test predicts *USP8* mutation in patients with Cushing's disease. The 101th Annual Meeting of the Endocrine Society 2019 New Orleans
19. 症例から学ぶ 内分泌診療の醍醐味とエッセンス (特別講演) 高橋 裕 木曾川内分泌カンファレンス 2016
20. ホルモンとアンチエイジング 成長ホルモン/IGF-I の役割 (教育講演) 高橋 裕 日本抗加齢学会専門医・指導士認定委員会主催講習会 2016
21. 下垂体疾患のパールとビットフォール-症例から学ぶ (ランチョンセミナー) 高橋 裕 第 36 回日本脳神経外科コンgres 学術総会 2016
22. 生きていくのに大切なホルモン-ホルモンの過剰や不足で起こる病気 (特別講演) 高橋 裕 平成 28 年度神戸市民健康大学講座 2016
23. GH-IGF-I 系の病態と老化における意義 (ランチョンセミナー) 高橋 裕 第 43 回神経内分科学会学術集会 2016
24. 下垂体腫瘍関連希少疾患、指定難病、クッシング病と先端巨大症 (特別講演) 高橋 裕 メディアセミナー 2017

25. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と機序の解明(教育講演) 高橋 裕 第27回間脳下垂体腫瘍学会 2016
26. プレゼンの奥義を伝授します(教育講演) 高橋 裕 第90回日本内分泌学会学術総会 2017
27. 内分泌学の面白さを若手にどのように伝えるのか(教育講演) 高橋 裕 第90回日本内分泌学会学術総会 2017
28. 中枢性甲状腺機能低下症を呈する新たな疾患の発見とその機序の解明(教育講演) 高橋 裕 第60回日本甲状腺学会学術総会 2017
29. 先端巨大症の新たな病態と治療戦略(ランチョンセミナー) 高橋 裕 第21回日本臨床内分泌病理学会 2017
30. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と機序の解明(特別講演) 高橋 裕 第17回北海道支部内分泌集会 2017
31. 間脳下垂体疾患診療におけるパールとピットフォール(教育講演) 高橋 裕 第27回臨床内分泌代謝 Update 2017
32. 内分泌学の過去、現在、未来-Case-oriented-researchの魅力と Physician scientist の重要性(特別講演) 高橋 裕 日本内分泌学会創設90周年記念式典 2017
33. CCSにおける内分泌代謝異常～トランジションにおける課題～(教育講演) 高橋 裕 厚労省委託事業小児・AYA世代のがんの長期フォローアップ体制整備事業研修会 2018
34. 小児がんサバイバーFollow の実際:内分泌代謝内科の立場から(教育講演) 高橋 裕 小児がんサバイバー長期フォローアップ体制構築研究会 2017
35. 視床下部下垂体の炎症性疾患 オーバービュー(シンポジウム) 高橋 裕 第90回日本内分泌学会学術総会 2017
36. 長時間作用型 GH の新展開 内科領域における長時間作用型 GH の意義とエビデンス (シンポジウム) 高橋 裕 第90回日本内分泌学会学術総会 2017
37. 内科医から見た移行期医療の課題(シンポジウム) 高橋 裕 第51回小児内分泌学会 2017
38. 自己免疫性下垂体疾患の新たな病態(シンポジウム)井口元三、坂東弘教、高橋 裕 第28回間脳下垂体腫瘍学会 2018
39. 新たな自己免疫性下垂体疾患:抗 PIT-1 抗体症候群の病態 (シンポジウム)井口元三、坂東弘教、高橋 裕 第91回内分泌学会学術総会 2018
40. 下垂体 update 機能性下垂体腫瘍の病理と薬物治療(シンポジウム)高橋 裕 第22回日本内分泌病理学会学術総会 2018
41. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(教育講演) 高橋 裕 第91回内分泌学会学術総会 2018
42. 機能性下垂体腫瘍薬物療法 Update(ランチョンセミナー) 高橋 裕 第91回内分泌学会学術総会 2018
43. 心とホルモンの密接な関係(市民健康講座特別講演)高橋 裕 KOBE 健康くらぶ土曜健康科学セミナー 2018
44. ヒトの一生を支える成長ホルモンの重要な役割(特別講演)高橋 裕 全国大学保健管理協会近畿地方会部会研究集会・総会 2018
45. 日常診療からいかに新しい疾患を見出すのか?高橋 裕 (特別講演会長企画) 第28回臨床内分泌代謝 Update 2018
46. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(イブニングセミナー)高橋 裕 第18回日本内分泌学会北陸支部学術総会 2018
47. 機能性下垂体腺腫 Update 高橋 裕 (教育講演)第29回日本間脳下垂体腫瘍学会 2019
48. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(イブニングセミナー)高橋 裕 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会 2019
49. どうすれば新たな病気を発見できるのか? 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(特別講演)高橋 裕 第84回岡山内分泌同好会 2019
50. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(特別講演)高橋 裕 糖尿病内分泌疾患診療を考える 岐阜 2019
51. 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(ランチョンセミナー)高橋 裕 第92回内分泌学会学術総会 2019
52. 先端巨大症の診断と治療 Update と下垂体炎のトピックス(ランチョンセミナー)高橋 裕 第92回内分泌学会学術総会 2019
53. 先端巨大症の薬物療法 Update(教育講演)高橋 裕 第92回内分泌学会学術総会 2019
54. 下垂体疾患診療のパールとピットフォール(特別講演)高橋 裕 Meet the expert 内分泌代謝疾患懇話会 盛岡 2019
55. どうすれば新たな病気を発見できるのか? 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患の発見と発症機序の解明(特別講演)高橋 裕 病態制御学内科学セミナー 福岡 2019

[図書](計40件)

1. Matsumoto R, Takahashi Y Teromere A complex end of a chromosome; Telomeres and cellular senescence in metabolic and endocrine disease. InTech Chapter 7,143-162 2016
2. Iguchi G, Bando H, Takahashi Y Frontiers in Hormone Research; Endocrine Immunology; A novel clinical entity of autoimmune endocrinopathy: Anti-PIT-1 antibody syndrome. Karger 48, 76-83, 2017
3. Iguchi G, Takahashi Y Nova Science Hypopituitarism; Emerging pathophysiology of hypopituitarism. 115, 95-108 2017
4. Yamamoto M, Takahashi Y The essential and integral role of SIRT1 in hypothalamus and pituitary. Frontiers in Hormone Research Karger 65, 1061-1067 2018
5. 糖尿病 医師・医療スタッフのための臨床総合誌 別冊プラクティス「糖尿病検査マニュアル」成長ホルモン関連(GH・IGF-I) 高橋 裕 医歯薬出版株式会社 174-176 2016
6. 内分泌代謝専門医ガイドブック 視床下部下垂体ホルモンの基礎知識 高橋 裕 289 100-102 2016
7. 内分泌代謝専門医ガイドブック 原因不明の中枢性甲状腺機能低下症を見たら「抗 PIT-1 抗体症候群」の鑑別を 高橋 裕 診断と治療社 289 2016
8. 今日の治療指針 2017 年度版 成長ホルモン分泌不全症 高橋 裕 医学書籍社 753 2016
9. 内分泌検査マニュアル第4版 下垂体卒中 高橋 裕 日本医事新報社 232-235 2016
10. 下垂体診療マニュアル 下垂体腫瘍の成因 福岡秀規、高橋 裕 診断と治療社 61-64 2016
11. 下垂体診療マニュアル 下垂体疾患の QOL 評価 福岡秀規、高橋 裕 診断と治療社 99-101 2016

12. 下垂体診療マニュアル 下垂体腫瘍における新規薬物療法の展望 福岡秀規、高橋 裕 診断と治療社 270-271 2016
13. 下垂体診療マニュアル 遺伝性下垂体疾患 井口元三、高橋 裕 診断と治療社 207-208 2016
14. 下垂体診療マニュアル 下垂体機能検査の限界とピットフォール 高橋 裕 診断と治療社 88-89 2016
15. 下垂体診療マニュアル 下垂体ホルモン補充療法における新規薬物療法の展望 高橋 裕 診断と治療社 269 2016
16. 下垂体診療マニュアル 成人 GH 分泌不全症における NAFLD/NASH 高橋 裕 診断と治療社 264-265 2016
17. 内科学 成長ホルモン分泌不全症 高橋 裕 朝倉書店 1537-1539 2017
18. 今日の治療指針 2018 年度版 先端巨大症 高橋 裕 医学書籍社 765 2017
19. 内分泌代謝専門医ガイドブック 非アルコール性脂肪肝炎 高橋 裕 診断と治療社 578-579 2018
20. 内科学書 成人成長ホルモン分泌不全症 高橋 裕 中山書店 2018 in press
21. 内科学書 下垂体前葉機能低下症 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
22. 内科学書 下垂体前葉機能亢進症 福岡秀規、高橋 裕 中山書店 2018 in press
23. 内科学書 下垂体腫瘍 福岡秀規、高橋 裕 中山書店 2018 in press
24. 内科学書 empty sella 症候群 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
25. 内科学書 自己免疫性下垂体炎 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
26. 今日の治療指針 2019 年度版 下垂体前葉機能低下症 高橋 裕 医学書籍社 2018 783-784
27. 新臨床内科学第 10 版 Cushing 病 高橋 裕 医学書院 2018 in press
28. 新臨床内科学第 10 版 高プロラクチン血症 高橋 裕 医学書院 2018 in press
29. 今日の治療指針 2018 年度版 下垂体前葉機能低下症 高橋 裕 医学書籍社 2018 in press
30. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 先端巨大症 高橋 裕 日本臨床 2018 143-147
31. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 下垂体性巨人症 高橋 裕 日本臨床 2018 148-150
32. 内分泌症候群 (第 3 版) その他の内分泌疾患を含めて 抗 PIT-1 抗体症候群 井口元三 高橋 裕 日本臨床 2018 234-238
33. 今日の疾患辞典 下垂体機能低下症 高橋 裕 プレジジョン 2018 in press
34. 今日の疾患辞典 ACTH 単独欠損症 高橋 裕 プレジジョン 2018 in press
35. 今日の疾患辞典 シーハン症候群 高橋 裕 プレジジョン 2018 in press
36. 今日の診断指針 (第 8 版) 先端巨大症 高橋 裕 医学書院 2018 in press
37. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 デキサメサゾン抑制試験 高橋 裕 診断と治療社 2018 38
38. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 CRH 試験 高橋 裕 診断と治療社 2018 39
39. 内分泌機能検査実施マニュアル改訂第 3 版 DDAVP 試験 高橋 裕 診断と治療社 2018 40
40. 今日の治療指針 (2020 年度版) 無月経・乳汁漏出症候群 高橋 裕 医学書院 2019 in press

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/doctor/activity/acti-04.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：長谷川奉延

ローマ字氏名：Hasegawa Tomonobu

所属研究機関名：慶應大学医学部

部局名：小児科学

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：20189533

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。