

令和元年5月21日現在

機関番号：14501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19684

研究課題名(和文)下垂体腫瘍オルガノイドを用いたテーラーメイド創薬への挑戦

研究課題名(英文) Establishment of individualized therapy for pituitary tumors using organoid culture

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) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではオルガノイド培養の手法を用いて下垂体腫瘍モデルを作成し、その病因・病態解明、創薬、そして個々の腫瘍特性に合わせたテーラーメイド治療を目指して実験を行なった。これまでに下垂体腫瘍67例および下垂体腫瘍細胞株の三次元培養を行い条件の最適化を試みた。その結果、初代培養系では2週間以上のホルモン分泌能の維持が困難であるところを1ヶ月の増殖および3ヶ月のホルモン分泌能の維持が可能になった。また下垂体腫瘍細胞株の三次元培養系では形質の回復と薬剤反応性がみられ、創薬を目指したスクリーニング系の樹立が可能になった。現在さらにプロトコルを改善し、実用性の高いオルガノイド株樹立を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍の中でも頻度が高い下垂体腫瘍には、薬剤抵抗性を示す腫瘍もしばしば見られる。このような薬剤抵抗性腫瘍に対する創薬は喫緊の課題であるが、適切なin vitroモデルが存在しないことが大きな障害になっている。これまでの研究の結果、初代培養系では2週間以上のホルモン分泌能の維持が困難であるところを、1ヶ月の増殖および3ヶ月のホルモン分泌能の維持が可能になった。また下垂体腫瘍細胞株の三次元培養系では形質の回復と薬剤反応性がみられ、ハイスループットスクリーニングによる腫瘍特性に合わせた創薬の基盤が確立された。これらの成果をさらに発展することにより難治性下垂体腫瘍の画期的な創薬を目指す。

研究成果の概要(英文)：We aimed to establish pituitary tumor in vitro model using organoid culture methods. Upon these models, we can clarify the pathogenesis of the tumor and screen drugs based on the individualized approaches. Thus far, we have optimized the culture conditions using 67 pituitary tumors and cell lines. As a result, we have been able to cultivate more than 3 months with hormone secretion with proliferation for one month in the tumor. Interestingly, organoid culture methods abled the cell line to recover the responsiveness to the stimuli and drugs. We are further optimizing the protocol and aiming more useful organoid model.

研究分野：内分泌学

キーワード：下垂体腫瘍 オルガノイド 創薬 ハイスループットスクリーニング

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

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の中でも頻度が高い下垂体腫瘍には下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚芽腫などがあり、薬物療法によって一定の効果を認めるものの、薬剤抵抗性を示す腫瘍もしばしば見られる。そのような場合には再手術や放射線療法が行われるが、視床下部症候群や下垂体機能低下症など深刻な合併症が高頻度に生じる。このような薬剤抵抗性腫瘍に対する創薬は喫緊の課題であるが、得られる腫瘍サンプル量が限られていること、適切な *in vitro* モデルが存在しないことが大きな障害になっている。

近年、腫瘍や正常組織からオルガノイド培養と言われるマトリジェル培養法や浮遊培養法により三次元培養を行うと、もとの形質を維持したまま *in vitro* 培養と増殖・維持を行うことが可能になった。そして従来の平面培養では困難であった *in vitro* モデル樹立が様々な腫瘍で試みられているが下垂体腫瘍においては現在のところ全く報告されていない。本研究においてはこのオルガノイド培養の手法を下垂体腫瘍に応用する。私たちはすでに疾患特異的 iPS 細胞からの下垂体組織分化および培養法を樹立しており、一般に ES 細胞や iPS 細胞由来の分化組織培養条件はオルガノイド培養に応用が可能であることから、この技術基盤を活用し条件の最適化を行ってきた。またこれまでに下垂体疾患の成因の解析のために脳外科医との共同研究を行うとともにエクソーム、メチロームなど網羅的解析についてもすでに実績があり、本研究でも応用してきた。

2. 研究の目的

本研究ではオルガノイド培養の手法を用いて下垂体腫瘍モデルを作成し、その病因・病態解明、ハイスループットスクリーニングによる創薬、そして個々の腫瘍特性に合わせたテーラーメイド治療を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、1)対象腫瘍および症例の選定、2)オルガノイド培養条件の最適化、3)腫瘍を用いたオルガノイド培養とオルガノイド細胞株の樹立、4)腫瘍組織およびオルガノイド細胞株を用いた病因の解析、4)オルガノイド細胞株を用いた *in vitro* 低分子化合物スクリーニング、5)オルガノイド細胞株を用いた *in vivo* モデルの樹立、6) *in vitro* スクリーニングで有効な薬剤の *in vivo* における効果の解析、7)病因や症例の違いによる薬剤反応性の違いの機序の解析、8)その他の悪性腫瘍および内分泌腫瘍への応用について進めてきた。本研究では最終的には5-10年の期間でヒトにおける臨床応用を目指しているが、本研究期間においては、下垂体腫瘍の複数のオルガノイド細胞株樹立およびそれを用いた病因解析および薬剤スクリーニング系の確立を目標として行なった。

4. 研究成果

これまでに GH 産生腫瘍 52 例、ACTH 産生腫瘍 12 例、非機能性腫瘍 3 例、頭蓋咽頭腫 2 例より Wnt を含む種々の増殖因子を加えた培養液にて三次元培養を行い、細胞株の樹立を試みた。同時にすでに細胞株として樹立されているが、元の腫瘍の性質が十分保持されていない AtT20 細胞を用いて三次元培養による形質の回復が得られないかどうかを解析した。これまでに、通常の初代培養系では2週間以上のホルモン分泌能の維持が困難であるところを1ヶ月の増殖および3ヶ月のホルモン分泌能の維持が可能になった。また AtT20 細胞の三次元培養系では形質の回復と薬剤反応性がみられ、創薬を目指したスクリーニング系の樹立が可能になった。現在さらにプロトコールを改善することにより、実用性の高いオルガノイド樹立を目指している。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 27 件)

1. 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).
2. 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).
3. 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
4. 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).
5. 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).
6. 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).
7. 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).
8. Matsumoto R, Koga M, Kasayama S, Fukuoka H, Iguchi G, Odake Y, Yoshida K, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi Y, 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).
9. 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).
10. 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 adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome. *Pituitary* 2018 21, 480-489 (査読あり).
11. 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).
12. 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).
13. 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. *Endocri J*. 2019 in press(査読あり).
14. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Kanie K, Hidaka-Takeno R, Fukuoka H, Takahashi Y Automimmune pituitary disease-New concepts with clinical implications *Endocri Rev* 2019 in press (査読あり).
15. 高橋 裕 ホルモン産生の分子生物学 *Clinical Neuroscience*, 2017 35 393-396
16. 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
17. 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
18. 高橋 裕 先端巨大症と骨関節障害 *整形災害外科*, 2017 60 1543-1548
19. 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
20. 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
21. 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
22. 高橋 裕 下垂体性 PRL 分泌亢進症 指定難病ペディア *日本医師会雑誌*第 148 巻 特別号 2018 in pres
23. 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
24. 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 渉,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
25. 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
 26. 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
 27. 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 46 件)

1. The essential role of GH/IGF-I in liver. Takahashi Y. (Invited speaker) the 15th International Pituitary Congress Orlando 2017
2. Contry perspective of acromegaly in Japan Takahashi Y. (Invited speaker) 8th European Meeting on the Management of Acromegaly Milano 2018
3. Pituitary autoimmunity: a journey for the discovery of novel diseases Takahashi Y. (Plenary speaker) 18th International Congress of Endocrinology, 53nd SEMDSA Congress Capetown 2018
4. Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage. Takahashi Y. (Invited speaker) the 16th International Pituitary Congress New Orleans 2019
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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 Orlando 2017
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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

20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
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(特別講演)高橋 裕 糖尿病内分泌疾患診療を考える 岐阜 2019
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 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 27 件)

1. 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
2. Iguchi G, Takahashi Y *Nova Science Hypopituitarism; Emerging pathophysiology of hypopituitarism.* 115, 95-108 2017
3. Yamamoto M, Takahashi Y *The essential and integral role of SIRT1 in hypothalamus and pituitary.* *Frontiers in Hormone Research* Karger 65, 1061-1067 2018
4. 内科学 成長ホルモン分泌不全症 高橋 裕 朝倉書店 1537-1539 2017
5. 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
6. 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 578-570 2018
7. 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
8. 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
9. 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
10. 内科学書 下垂体腫瘍 福岡秀規、高橋 裕 中山書店 2018 in press

11. 内科学書 empty sella 症候群 井口元三、高橋 裕 中山書店 2018 in press
12. 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
13. 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
14. 新臨床内科学第 10 版 Cushing 病 高橋 裕 医学書院 2018 in press
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 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
20. 今日の疾患辞典 下垂体機能低下症 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
21. 今日の疾患辞典 ACTH 単独欠損症 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
22. 今日の疾患辞典 シーハン症候群 高橋 裕 プレシジョン 2018 in press
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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 :

ローマ字氏名 :

所属研究機関名 :

部局名 :

職名 :

研究者番号 (8 桁) :

(2)研究協力者

研究協力者氏名 : 山田正三

ローマ字氏名 : Yamada Shozo

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。