

令和 3 年 5 月 26 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08514

研究課題名(和文) 自己免疫性下垂体疾患の発症メカニズムの解明と臨床応用

研究課題名(英文) Elucidation of pathogenic mechanism of autoimmune pituitary disease and clinical application

研究代表者

井口 元三 (Iguchi, Genzo)

神戸大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：60346260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性下垂体疾患の発症メカニズムの解明：抗PIT-1下垂体炎患者の腫瘍組織にPIT-1の異所性発現と細胞障害性T細胞の浸潤を認め、本疾患は悪性腫瘍を原因とする腫瘍随伴症候群としての側面を持つことを世界で初めて明らかにした。ACTH単独欠損症の臨床的特徴に抗下垂体抗体の解析を加えて3種類に分類し、その多様性の本態と病因・病態を明らかにした。自己免疫性下垂体疾患の分子メカニズムを解析するツールとして、抗PIT-1下垂体炎をモデルに特異的細胞障害性T細胞クローンの樹立を行い、患者iPS細胞由来下垂体と共培養することにより世界初のヒトのin vitro自己免疫疾患モデル作成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、これまで原因が不明であった自己免疫性下垂体疾患の発症メカニズムを多面的に解明した。抗PIT-1下垂体炎が胸腺腫瘍だけでなく悪性腫瘍の患者において発症することを明らかにし、新たな臨床情報をもたらした。ACTH単独欠損症において新たな臨床分類を提唱したことにより、病因に応じた詳細な機序の解明や治療法の選択の可能性へとつながった。さらに、自己免疫性下垂体疾患は疾患モデルがないことが壁となっていたが、世界初のヒトのin vitro自己免疫疾患モデル作成に成功したことにより、本モデルを用いたさらなる解析へと発展することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Elucidation of pathogenic mechanism of autoimmune pituitary disease: Ectopic expression of PIT-1 and infiltration of cytotoxic T cells were observed in the tumor tissue of patients with anti-PIT-1 hypophysitis, indicating that this disease has an aspect as a paraneoplastic syndrome caused by a malignant tumor. The clinical features of isolated ACTH deficiency were classified into three types by adding anti-pituitary antibody analysis, and the true nature of their diversity and the etiology and pathophysiology were clarified. As a tool for analyzing the molecular mechanism of autoimmune pituitary disease, using anti-PIT-1 hypophysitis as a model, we established Pit-1 specific cytotoxic T cell clone and co-cultured it with the patient's iPS cell-derived pituitary gland. As a result, we have succeeded in creating the first in vitro human autoimmune disease model.

研究分野：内分泌学

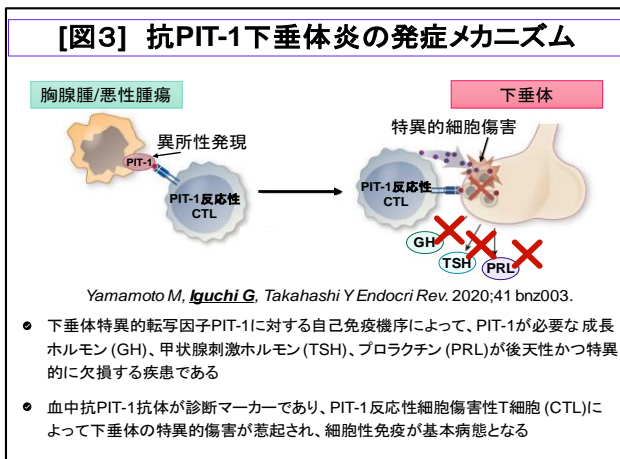
キーワード：自己免疫性下垂体疾患 抗PIT-1下垂体炎 腫瘍随伴症候群

4. 研究成果

1) 抗 PIT-1 下垂体炎の発症メカニズムの解析:

抗 PIT-1 抗体症候群(抗 PIT-1 下垂体炎)患者の胸腺腫を伴わない悪性腫瘍に伴って発症したと考えられる抗 PIT-1 下垂体炎 2 例に関して臨床データおよび悪性腫瘍組織において免疫染色を用いて検討したところ、患者の腫瘍組織に PIT-1 の異所性発現と細胞障害性 T 細胞の浸潤を認めた。

本疾患が悪性腫瘍を原因とする腫瘍随伴症候群としての側面を持つことを世界で初めて明らかにし報告した (図 3)。



2) ACTH 単独欠損症の臨床的特徴に抗下垂体抗体の解析を加えて分類し、その多様性の本態と病因・病態を明らかにする

抗下垂体抗体を検索したところ、患者血清中に抗コルチコトロフ抗体 58%、抗濾胞星状細胞抗体 6%、陰性 36%を認めた (表 1)。また、ACTH 単独欠損症の主成分解析、クラスター解析による分類を行ったところ、A, B, C の 3 群に分類された。

抗コルチコトロフ抗体を高頻度に有する Group A, B は発症時血清 ACTH が低値であり、自己免疫機序によるコルチコトロフの重篤な障害が示唆された。Group C で認めた抗濾胞星状細胞抗体は今回初めて同定された。発症時血清 ACTH は比較的高値で、Group A・B とは異なる機序での発症が示唆された。Group A-C の各群で臨床像や抗下垂体抗体の有無に違いを認め、本疾患の多様性と病態が明らかとなった (図 4)。

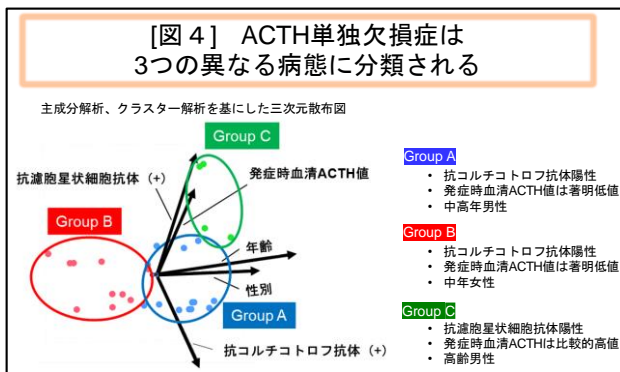
また、本研究でこれまで報告のない濾胞星状細胞に対する自己抗体を認めた。濾胞星状細胞は下垂体前葉におけるホルモン非分泌細胞であり、IL-6 を分泌しパラクラインによって、コルチコトロフからの ACTH 分泌を抑制することが報告されている。

以上から、ACTH 単独欠損症は抗濾胞星状細胞抗体の有無を含む臨床像によって 3 種類に分類され、多様性の本態がより明確になった。また、濾胞星状細胞に対する自己抗体を初めて見出した。これまで原因が不明であった ACTH 単独欠損症において病因に応じた詳細な機序の解明につながる事が期待される。

[表 1] 臨床的特徴および免疫染色の結果

症例数 (男/女)	46 (29 (63%) / 17 (37%))	
発症年齢 全体 (男/女) (歳)	58.1 ± 12.3 (62.8 ± 9.3 / 50.1 ± 13.0)	
発症から血清採取までの時間 (年)	7.1 ± 6.0	
診断時の血清ACTH値 (男/女) (pg/ml)	5.5 ± 8.9 / 3.9 ± 5.4	
自己免疫疾患の併存 (%)	甲状腺	30
	甲状腺以外**	17
抗コルチコトロフ抗体陽性 (%)	58	
抗濾胞星状細胞抗体陽性 (%)	6	

* 抗甲状腺抗体陽性 11例 (慢性甲状腺炎 8、バセドウ病 1、抗体陽性のみ 2)、抗体陰性の慢性甲状腺炎 3例
** IgA腎症 1例、関節リウマチ+リウマチ熱 1例、円形脱毛症 1例、潰瘍性大腸炎 1例、抗核抗体陽性 5例

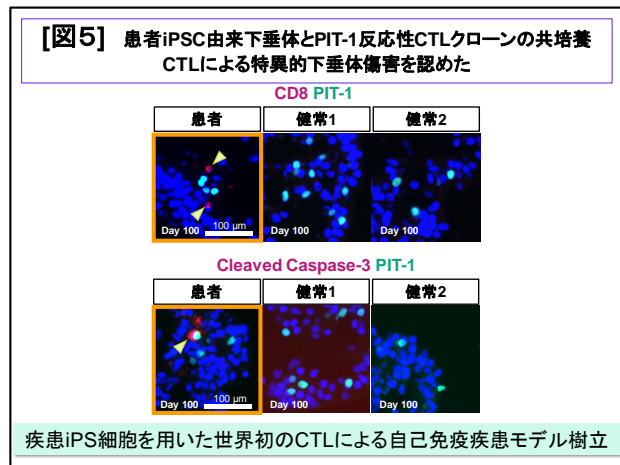


3) 自己免疫性下垂体疾患の発症メカニズムの解明:

疾患特異的 iPS 細胞の作製法を利用して、実際に細胞障害性 T 細胞 (CTL) が関与しているかを in vitro 自己免疫疾患モデル作成し検討した。

作成した患者 iPS 細胞由来下垂体と分離した PIT-1 反応性 CTL クローンの共培養系において、CTL の特異的活性化、PIT-1 陽性細胞周囲への CTL の局在、および PIT-1 陽性細胞のアポトーシスを確認した。これらの結果から、抗 PIT-1 下垂体炎では、CTL が細胞傷害の原因であることが強く示唆された。

本研究において、特異的 CTL クローンの樹立を行い患者 iPS 細胞由来下垂体と共培養することにより、世界初のヒトの in vitro 自己免疫疾患モデル作成に成功し報告した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Yasunori, Bando Hironori, Iguchi Genzo, Iida Keiji, Nishizawa Hitoshi, Kanie Keitaro, Yoshida Kenichi, Matsumoto Ryusaku, Suda Kentaro, Fukuoka Hidenori, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Clinical Heterogeneity of Acquired Idiopathic Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 578802
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2021.578802	査読の有無 有
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 Suda Kentaro, Fukuoka Hidenori, Yamazaki Yuto, Shigemura Katsumi, Mukai Miki, Otake Yukiko, Matsumoto Ryusaku, Bando Hironori, Takahashi Michiko, Iguchi Genzo, Fujisawa Masato, Oka Masahiro, Ono Katsuhiko, Chihara Kazuo, Sasano Hironobu, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 105
2. 論文標題 Cardiac Myxoma Caused by Fumarate Hydratase Gene Deletion in Patient With Cortisol-Secreting Adrenocortical Adenoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 1957 ~ 1962
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgaa163	査読の有無 有
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 Fukuoka Hidenori, Shigemura Katsumi, Kanzawa Maki, Kanda Tomonori, Yamamoto Masaaki, Kitagawa Koichi, Sakamoto Mariko, Iguchi Genzo, Ogawa Wataru, Fujisawa Masato, Takahashi Yutaka	4. 巻 69
2. 論文標題 The impact of adrenal tumor multidisciplinary team meetings on clinical outcomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine	6. 最初と最後の頁 519 ~ 525
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12020-020-02361-x	査読の有無 有
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 Yamada Tomoko, Fukuoka Hidenori, Hosokawa Yusei, Otake Yukiko, Yoshida Kenichi, Matsumoto Ryusaku, Bando Hironori, Okada Yuko, Hirota Yushi, Iguchi Genzo, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 20
2. 論文標題 Patients with pheochromocytoma exhibit low aldosterone renin ratio-preliminary reports	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Endocrine Disorders	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) 10.1186/s12902-020-00620-6	査読の有無 有
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 Suda Kentaro, Fukuoka Hidenori, Iguchi Genzo, Kanie Keitaro, Fujita Yasunori, Otake Yukiko, Matsumoto Ryusaku, Bando Hironori, Ito Hiroki, Takahashi Michiko, Chihara Kazuo, Nagai Hiroshi, Narumi Satoshi, Hasegawa Tomonobu, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 106
2. 論文標題 A Case of Luscan-Lumish Syndrome: Possible Involvement of Enhanced GH Signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 718 ~ 723
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa893	査読の有無 有
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 Kanie Keitaro, Iguchi Genzo, Inuzuka Megumi, Sakaki Kentaro, Bando Hironori, Urai Shin, Shichi Hiroki, Fujita Yasunori, Matsumoto Ryusaku, Suda Kentaro, Yamamoto Masaaki, Fukuoka Hidenori, Taniguchi Takao, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Two Cases of anti-PIT-1 Hypophysitis Exhibited as a Form of Paraneoplastic Syndrome not Associated With Thymoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	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) 10.1210/jendso/bvaa194	査読の有無 有
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 Matsumoto Ryusaku, Suga Hidetaka, Aoi Takashi, Bando Hironori, Fukuoka Hidenori, Iguchi Genzo, Narumi Satoshi, Hasegawa Tomonobu, Muguruma Keiko, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 130
2. 論文標題 Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 641 ~ 654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI127378	査読の有無 有
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 Kanie Keitaro, Bando Hironori, Iguchi Genzo, Muguruma Keiko, Matsumoto Ryusaku, Hidaka-Takeno Ryoko, Okimura Yasuhiko, Yamamoto Masaaki, Fujita Yasunori, Fukuoka Hidenori, Yoshida Kenichi, Suda Kentaro, Nishizawa Hitoshi, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 3
2. 論文標題 Pathogenesis of Anti-PIT-1 Antibody Syndrome: PIT-1 Presentation by HLA Class I on Anterior Pituitary Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 1969 ~ 1978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/js.2019-00243	査読の有無 有
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 Yamamoto Masaaki, Iguchi Genzo, Bando Hironori, Kanie Keitaro, Hidaka-Takeno Ryoko, Fukuoka Hidenori, Takahashi Yutaka	4. 巻 41
2. 論文標題 Autoimmune Pituitary Disease: New Concepts With Clinical Implications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Reviews	6. 最初と最後の頁 261 ~ 272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endrev/bnz003	査読の有無 有
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 Hozumi Kaori, Fukuoka Hidenori, Odake Yukiko, Takeuchi Takehito, Uehara Tomoko, Sato Takeshi, Inoshita Naoko, Yoshida Kenichi, Matsumoto Ryusaku, Bando Hironori, Hirota Yushi, Iguchi Genzo, Taniguchi Masaaki, Otsuki Naoki, Nishigori Chikako, Kosaki Kenjiro, Hasegawa Tomonobu, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 66
2. 論文標題 Acromegaly caused by a somatotroph adenoma in patient with neurofibromatosis type 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 853 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0035	査読の有無 有
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 Matsumoto Ryusaku, Koga Masafumi, Kasayama Soji, Fukuoka Hidenori, Iguchi Genzo, Odake Yukiko, Yoshida Kenichi, Bando Hironori, Suda Kentaro, Nishizawa Hitoshi, Takahashi Michiko, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Factors correlated with serum insulin-like growth factor-I levels in health check-up subjects	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Growth Hormone & IGF Research	6. 最初と最後の頁 55 ~ 60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ghir.2018.01.003	査読の有無 有
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 Bando Hironori, Iguchi Genzo, Kanie Keitaro, Nishizawa Hitoshi, Matsumoto Ryusaku, Fujita Yasunori, Odake Yukiko, Yoshida Kenichi, Suda Kentaro, Fukuoka Hidenori, Tanaka Keiko, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency as a form of paraneoplastic syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pituitary	6. 最初と最後の頁 480 ~ 489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-018-0901-7	査読の有無 有
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 Yoshida Kenichi, Fukuoka Hidenori, Odake Yukiko, Nakajima Shinsuke, Tachibana Mariko, Ito Jun, Hosokawa Yusei, Yamada Tomoko, Miura Hiroshi, Suematsu Natsu, Matsumoto Ryusaku, Bando Hironori, Suda Kentaro, Nishizawa Hitoshi, Iguchi Genzo, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Multiple Salivary Cortisol Measurements Are a Useful Tool to Optimize Metyrapone Treatment in Patients with Cushing 's Syndromes Treatment: Case Presentations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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) 10.3389/fendo.2017.00375	査読の有無 有
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 Kanie Keitaro, Bando Hironori, Iguchi Genzo, Shiomi Hideyuki, Masuda Atsuhiko, Fukuoka Hidenori, Nishizawa Hitoshi, Fujita Yasunori, Sakai Arata, Kobayashi Takashi, Shiomi Yuuki, Yoshida Kenichi, Matsumoto Ryusaku, Suda Kentaro, Kodama Yuzo, Ogawa Wataru, Takahashi Yutaka	4. 巻 22
2. 論文標題 IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pituitary	6. 最初と最後の頁 54 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11102-018-00930-y	査読の有無 有
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 -

〔学会発表〕 計31件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鈴木正暉, 浦井伸, 福岡秀規, 廣田勇士, 山本雅昭, 岡田裕子, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 1型糖尿病患者における発症様式の違いは骨密度に影響を与える
3. 学会等名 第63回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蟹江慶太郎, 井口元三, 浦井伸, 志智大城, 藤田泰功, 山本雅昭, 福岡秀規, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎の新たな発症機序の解明
3. 学会等名 第31回 臨床内分泌代謝 Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本直希, 浦井伸, 福岡秀規, 山本雅昭, 福満隼人, 清家雅子, 高吉倫史, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 ゴナドトロピン単独分泌不全症をきたした再生不良性貧血の一例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田泰功, 合田菜穂, 浦井伸, 志智大城, 蟹江慶太郎, 山本雅昭, 岡田裕子, 廣田勇士, 福岡秀規, 井口元三, 清田尚臣, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 ICI関連下垂体炎、1型糖尿病を同時期に発症した一例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志智大城, 福岡秀規, 浦井伸, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 山本雅昭, 井口元三, 山田正三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 Cushing病におけるCRH試験の反応性と関連する臨床的特徴の検討
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦井伸, 山本雅昭, 福岡秀規, 桂由佳梨, 内山奏, 西本祐希, 金谷雅之, 志智大城, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 井口元三, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 QT延長、致死性不整脈を呈したACTH分泌不全症の3例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蟹江慶太郎, 井口元三, 山本雅昭, 浦井伸, 志智大城, 藤田泰功, 福岡秀規, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 自己免疫性溶血性貧血を伴った悪性胸腺腫合併抗PIT-1下垂体炎の1例
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木正暉, 浦井伸, 福岡秀規, 廣田勇士, 山本雅昭, 岡田裕子, 井口元三, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 1型糖尿病ではインスリン分泌能が骨密度に影響を与える
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 志智大城, 福岡秀規, 浦井伸, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 山本雅昭, 井口元三, 井下尚子, 山田正三, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 Cushing病におけるCRH試験反応性に関連する病態の解明
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蟹江慶太郎, 井口元三, 伊藤剛, 喜多山秀一, 坂東弘教, 六車恵子, 松本隆作, 山本雅昭, 福岡秀規, 金子新, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 疾患iPS細胞/抗原特異的T細胞を用いた抗PIT-1下垂体炎疾患モデルの樹立
3. 学会等名 第57回日本臨床分子医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本直希, 浦井伸, 福岡秀規, 高吉倫史, 山本雅昭, 吉田健一, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 高齢先端巨大症患者におけるQoLの特徴とその低下に寄与する因子の検討
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木正暉, 福岡秀規, 山本雅昭, 神澤真紀, 岡田裕子, 廣田勇士, 井口元三, 谷口理章, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 プロラクチノーマとして治療されていたaggressiveな機能性FSH産生下垂体腺腫の1例
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦井伸, 山本雅昭, 福岡秀規, 志智大城, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 先端巨大症患者のオクトレオチド試験は術前投与における短期間のソマトスタチンアナログ治療効果を予測する
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本直希, 浦井伸, 福岡秀規, 高吉倫史, 山本雅昭, 吉田健一, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 高齢先端巨大症患者におけるQoLの特徴とその低下に寄与する因子の検討
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本直希, 浦井伸, 福岡秀規, 高吉倫史, 山本雅昭, 吉田健一, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 高齢先端巨大症患者におけるQoLの特徴とその低下に寄与する因子の検討
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会近畿地方会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 浦井 伸, 山本 雅昭, 福岡 秀規, 志智 大城, 蟹江 慶太郎, 藤田 泰功, 井口 元三, 小川 渉, 高橋 裕
2. 発表標題 先端巨大症のオクトレオチド試験は3か月後の薬物効果を予測する
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志智大城, 福岡秀規, 高橋陸, 浦井伸, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 山本雅昭, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 副甲状腺摘出術によって胼NETの改善を認めたMEN1の1例
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木正暉, 浦井伸, 福岡秀規, 廣田勇士, 山本雅昭, 岡田裕子, 井口元三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 1型糖尿病患者における骨密度低下に関連する因子の検討
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蟹江 慶太郎, 井口元三, 坂東弘教, 志智大城, 藤田泰功, 松本隆作, 福岡秀規, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 抗PIT-1抗体症候群は新たな傍腫瘍症候群である
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井口元三
2. 発表標題 多腺性自己免疫症候群 (APS) を、臨床と基礎の両面から理解する
3. 学会等名 第29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蟹江 慶太郎, 井口元三, 坂東弘教, 志智大城, 藤田泰功, 松本隆作, 福岡秀規, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 疾患iPS細胞を用いた抗PIT-1抗体症候群疾患モデルの樹立
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志智大城, 福岡秀規, 坂本洋一, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 井口元三, 松本隆作, 隅田健太郎, 井下尚子, 山田正三, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 下垂体卒中を呈したACTH産生下垂体腺腫の1例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田泰功, 坂東弘教, 井口元三, 飯田啓二, 志智大城, 蟹江慶太郎, 松本隆作, 隅田健太郎, 福岡秀規, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 ACTH単独欠損症において抗corticotroph抗体の存在は重症度と関連する
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高吉倫史, 福岡秀規, 上村憲, 神澤真紀, 重村克巳, 岡田裕子, 廣田勇士, 井口元三, 藤澤正人, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 副腎神経節腫の合併を認めた特発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の1例
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 蟹江 慶太郎, 井口元三, 坂東弘教, 志智大城, 藤田泰功, 隅田健太郎, 松本隆作, 福岡秀規, 小川渉, 高橋裕
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎における自己抗体の同定
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 蟹江 慶太郎, 井口元三, 坂東弘教, 藤原えり, 藤田泰功, 松本隆作, 福岡秀規, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 特発性中枢性尿崩症とPRL単独欠損症を合併した1例
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 隅田健太郎, 千原和夫, 志智大城, 蟹江慶太郎, 藤田泰功, 小武由紀子, 坂東弘教, 高橋路子, 福岡秀規, 井口元三, 小川涉, 高橋裕
2. 発表標題 診断に難渋したTSH単独分泌不全症の一例
3. 学会等名 第28回臨床内分泌代謝update
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 井口元三、坂東弘教、高橋 裕
2. 発表標題 新たな自己免疫性下垂体疾患：抗PIT-1抗体症候群の病態
3. 学会等名 第91回内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松本 隆作, 須賀 英隆, 井口 元三, 福岡 秀規, 長谷川 奉延, 六車 恵子, 小川 涉, 青井 貴之, 高橋 裕
2. 発表標題 転写因子OTX2は視床下部からのFGFシグナルを介して下垂体を分化させる
3. 学会等名 第91回 日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y.
2. 発表標題 Pituitary autoimmunity: a journey for the discovery of novel diseases
3. 学会等名 18th International Congress of Endocrinology, 53nd SEMDSA Congress Capetown (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y.
2. 発表標題 Mechanism for Immunotherapy-induced Pituitary Damage.
3. 学会等名 the 16th International Pituitary Congress New Orleans (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 井口 元三, 高橋 裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672
3. 書名 下垂体前葉機能低下症 内科学書 改訂第9版	

1. 著者名 井口 元三, 高橋 裕	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 3672
3. 書名 empty sella症候群 内科学書 改訂第9版	

1. 著者名 井口元三, 高橋裕	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 559
3. 書名 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	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>神戸大学大学院医学研究科内科学講座 糖尿病・内分泌・総合内科学分野 https://www.med.kobe-u.ac.jp/im2/ 高橋裕准教授が2018年の第18回国際内分泌学会のPlenary speakerに選ばれました http://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2018_01_22_01.html 免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体炎の発症機序の解明;病態解明、発症予測への期待 https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2021_05_24_01.html</p>

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	高橋 裕 (Takahashi Yutaka) (70301281)	神戸大学・医学研究科・准教授 (14501)	

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
---------	---------