

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17983

研究課題名（和文）ランレオチド治療効果予測による先端巨大症の個別化医療の確立

研究課題名（英文）Personalized Lanreotide Treatment for Acromegaly

研究代表者

向井 康祐（Mukai, Kosuke）

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20815352

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,900,000円

研究成果の概要（和文）：先端巨大症において、経口ブドウ糖、甲状腺ホルモン放出ホルモン、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LHRH）の3つの負荷試験による成長ホルモンの奇異反応を認める患者と認めない患者において、ソマトスタチンリガンド（SRL）、ドパミンアゴニスト（DA）の有効性に違いがあるかどうかを検討した。その結果、LHRH負荷試験のGH奇異反応がSRL有効性と関連していた。また、プロラクチンを同時産生する先端巨大症のうち、Mammotroph tumorを原因とする先端巨大症はMixed somatotroph-mammotroph tumorを原因とするものに比べ、DAに対する反応性が良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

先端巨大症の薬物治療の第一選択であるソマトスタチン受容体リガンドの有効性が高くないことから、その有効性の予測が求められている。予測法として病理組織学的方法がこれまでに報告されているが、病理組織が存在しない非手術例ではこれらを使用することはできない。今回、薬剤を投与する負荷試験に対する成長ホルモンの反応によりソマトスタチン受容体リガンド有効性を予測できないか、検討したところ、LHRH負荷試験により予測できる可能性があることが判明した。有効性を予測することにより先端巨大症の個別化医療に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：I performed the study investigating whether the effectiveness of somatostatin receptor ligand (SRL) and dopamine agonist for acromegaly was related to the paradoxical response of growth hormone to oral glucose, thyrotropin releasing hormone (TRH), and luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH). As a result, acromegaly with the paradoxical response to LHRH had the effectiveness of SRL.

研究分野：内分泌・代謝

キーワード：先端巨大症 ソマトスタチン受容体リガンド 成長ホルモン LHRH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

成長ホルモン(GH)産生下垂体腫瘍摘出術で寛解しなかった先端巨大症はソマトスタチン受容体リガンド(SRL)によって加療される。しかしながら、第1世代SRLであるオクトレオチド、ランレオチドのGHとInsulin-like growth factor(IGF)-1の生化学的なコントロールは従来、考えられていたよりも十分ではないことがわかってきており(Colao A, et al. Pituitary 2016.)、第2世代SRLのパスレオチドに関しても50%以上の患者でGHとIGF-1がコントロールされないとされている(Gadelha MR, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014.)。そのため、SRLの治療有効性を考慮した先端巨大症の個別化医療の必要性が議論されている(Kasuki L, et al. Eur J Endocrinol 2018.)。SRLのGH・IGF-1コントロールに関する治療効果予測因子が報告されており(Kasuki L, et al. Eur J Endocrinol 2018.)、これらの予測因子は個別化医療につながる可能性があるものの、病理組織に基づくものがほとんどであり、簡便な検査法とは言えない。また、SRLはGH産生下垂体腺腫摘出術前において腫瘍縮小効果による摘出率・寛解率向上、周術期合併症予防を目的に投与される。GHやIGF-1の減少率が腫瘍縮小効果の予測因子とされているが(Colao A, et al. Pituitary 2016.)、術前では病理組織が存在しないためにGH、IGF-1の減少率、そして腫瘍縮小効果は予測できない。乳癌や進行胃癌では術前化学療法を施行すると手術成績が良いことがわかっており、先端巨大症においてもSRL術前投与による効果が予測できれば手術成績が向上する可能性がある。従って、術前SRL投与においても腫瘍縮小効果の大きい患者を事前に簡便に予測する方法が必要とされている。これらの医療上の必要性から、GH、IGF-1、腫瘍サイズのコントロールを目的とした簡便かつ、病理組織を必要としない汎用性を持った予測方法が求められている。

経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)においてGH奇異反応を認める先端巨大症患者(responder)の存在が知られているが(Lawrence AM, et al. J Clin Endocrinol Metab 1970)、SRLに対する治療反応性とOGTTにおけるGH奇異反応について報告はない。我々は後ろ向きの検討で、OGTTのresponderはnon-responderと比べSRLであるオクトレオチドによるGH減少率が大きく、non-responderはSRL抵抗性を示すと報告されているMRIのT2強調画像における等・高信号を示す患者が多いことを示した(Mukai K, et al. J Clin Endocrinol Metab 2019)。OGTTは先端巨大症の診断に必須の検査であり、血中GH測定のみで治療効果を予測できる点で既報より汎用性が高いと考えられる。また、その他の負荷試験もSRL有効性を予測する可能性がある。

2. 研究の目的

OGTTを含む負荷試験及びその他の臨床的特徴によりソマトスタチン受容体リガンドの有効性を予測する。また、下垂体転写因子とソマトスタチン受容体リガンド有効性、負荷試験の関係を明らかにする。そこで今回の研究目的はGH奇異反応によりSRL治療効果予測することで新たな先端巨大症治療アルゴリズムを確立し、個別化医療を達成することとした。

3. 研究の方法

対象：大阪大学医学部附属病院で診療を受けた先端巨大症患者 114 例

評価項目：GH、IGF-1、負荷試験はOGTT、甲状腺ホルモン刺激ホルモン負荷試験(TRH)、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LHRH)負荷試験、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)負荷試験、オクトレオチド負荷試験、プロモクリプチン負荷試験、下垂体腫瘍サイズ、下垂体MRI画像における腫瘍サイズや腫瘍の進展様式及び信号強度、病理組織の成長ホルモン・プロラクチン・ドパミン2受容体・サイトケラチン染色・ソマトスタチン受容体2/5、下垂体転写因子SF-1、糖代謝パラメータ、血圧

4. 研究成果

先端巨大症において、OGTT及びTRH負荷試験、LHRH負荷試験、CRH負荷試験による成長ホルモン(GH)の奇異反応を認める患者と認めない患者において、ソマトスタチンリガンド(SRL)、ドパミンアゴニストの有効性に違いがあるかどうかを検討するために後ろ向きに臨床データを収集し、Somatotroph adenomaのサイトケラチン、プロラクチン、ソマトスタチン受容体、ドパミン受容体、GIP受容体、下垂体転写因子の発現、GH奇異反応と薬物反応性との関係を精査した。その結果、LHRH負荷試験のGH奇異反応がSRL有効性(オクトレオチド負荷の反応性、長時間ソマトスタチン受容体リガンドによるIGF-1低下率、MRIのT2強調画像での低信号、サイトケラチン染色でのgranulated pattern)と関連することが判明した。さらにLHRH負荷試験でGHが奇異反応するGH産生下垂体腫瘍において、ゴナドトロフの転写因子であるSF-1が発現してい

ることも判明した。従って、一部の先端巨大症では分化と発生の過程に Pit-1 の他に SF-1 が関係している可能性がある。LHRH 負荷による GH 奇異反応は転写因子 SF-1 発現と関連していることから、奇異反応の有無で GH 産生下垂体腫瘍の病理学的な特徴を予測できる可能性がある。また、OGTT による GH 奇異反応との関連から、LHRH 負荷と OGTT、それぞれで GH 奇異反応を示す Somatotroph 腫瘍の生物学的特徴の類似性が示唆される。

一方、TRH は正常下垂体において PRL 分泌を刺激することから、先端巨大症における TRH による GH 奇異反応は PRL も産生する Somatotroph adenoma と関連している可能性があり、既報においても PRL も産生する Somatotroph adenoma は TRH による GH 奇異反応を認め、ドパミンアゴニストによる反応性が良好であるとされている。PRL も産生する Somatotroph adenoma には Mammosomatotroph adenoma と Mixed somatotroph-mammothroph adenoma があるが、これらと TRH による GH 奇異反応、薬物反応性については不明であることから、これらについて、光学顕微鏡による二重染色によって解析を行った。その結果、Mammosomatotroph tumor は Mixed somatotroph-mammothroph tumor に比べ、プロモクリプチンに対する反応性が良好であったが、ドパミン受容体の発現に差は認められなかった。

今回の研究による知見は先端巨大症におけるソマトスタチン受容体リガンドの有効性を予測するものであり、先端巨大症の個別化医療に貢献すると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0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 向井 康祐	4. 巻 98
2. 論文標題 間脳下垂体領域における低ナトリウム血症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Folia Endocrinologica Japonica	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.98.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 向井 康祐, 大月 道夫, 林 令子, 佐伯 絢, 押野 悟, 齋藤 洋一, 下村 伊一郎	4. 巻 96
2. 論文標題 経口ブドウ糖・TRH負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Endocrinologica Japonica	6. 最初と最後の頁 88～101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrine.96.S.Update_88	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 押野悟、木嶋教行、向井康祐、岩田貴光、小野田裕司、木下学、大月道夫、齋藤洋一、貴島晴彦
2. 発表標題 下垂体卒中の臨床像 初発症状による違い
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祐實紋矢香、小澤栄稔、西谷重紀、向井康祐、宮下和幸、小澤純二、西澤均、福原淳範、下村伊一郎
2. 発表標題 TSH・GH同時産生下垂体腫瘍に対しオクトレオチド徐放製剤を導入した一例
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 光井悠人、向井康祐、福原淳範、木嶋教行、押野悟、大月道夫、下村伊一郎
2. 発表標題 経口ブドウ糖負荷試験でGH奇異反応を認める先端巨大症における薬物反応性
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 向井康祐、光井悠人、大月道夫、押野悟、森井英一、木下学、齋藤洋一、下村伊一郎
2. 発表標題 先端巨大症におけるTRH負荷試験のGH奇異反応の強さとソマトスタチン治療有効性の関連
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 光井悠人、向井康祐、大月道夫、木嶋教行、押野悟、下村伊一郎
2. 発表標題 先端巨大症のGH奇異反応とBromocriptine負荷によるGH変動の関係
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 光井悠人、向井康祐、大月道夫、木嶋教行、押野悟、下村伊一郎
2. 発表標題 LHRH負荷試験でGH奇異反応を認める先端巨大症の臨床的特徴
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井康祐、大月道夫、光井悠人、押野悟、齋藤洋一、森井英一、下村伊一郎
2. 発表標題 経口ブドウ糖・TRH負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井康祐
2. 発表標題 間脳下垂体領域における低ナトリウム血症
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 2021年

1. 発表者名 光井 悠人、向井 康祐、大月 道夫、齋藤 洋一、下村 伊一郎
2. 発表標題 プロモクリプチン負荷試験で GH 奇異性上昇を認めた先端巨大症の 2 例
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 光井 悠人、向井 康祐、大月 道夫、押野 悟、森井 英一、齋藤 洋一、下村 伊一郎
2. 発表標題 LHRH負荷試験でGH奇異反応を認める先端巨大症の臨床的特徴
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井 康祐, 光井 悠人, 大月 道夫, 押野 悟, 森井 英一, 齋藤 洋一, 下村 伊一郎
2. 発表標題 経口ブドウ糖・TRH負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向井 康祐, 大月 道夫, 林 令子, 佐伯 絢, 押野 悟, 齋藤 洋一, 下村 伊一郎
2. 発表標題 経口ブドウ糖・TRH負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向井 康祐, 大月 道夫, 玉田 大介, 北村 哲宏, 林 令子, 佐伯 絢, 後藤 雄子, 有田 英之, 押野 悟, 森井 英一, 齋藤 洋一, 下村 伊一郎
2. 発表標題 経口ブドウ糖負荷によるGH奇異反応性は先端巨大症の重症度・治療反応性を予測する
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

〔図書〕 計1件

1. 著者名 門脇 孝, 下村伊一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 520
3. 書名 最新ガイドラインに基づく 代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-' 22	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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