

17-21 難治性内分泌腫瘍の最適な治療法の確立に関する研究

主任研究者 国立がんセンター 塚田俊彦

研究成果の要旨

典型的な難治性内分泌腫瘍を発生する多内分泌腺腫瘍症1型の症例を多施設共同研究により集積し、原因遺伝子の変異解析を行った結果、通常の解析法では見落とされる遺伝子完全欠失による本疾患症例を新たに同定した。これにより、本症候群の遺伝子診断においても、遺伝子完全欠失型の同定が重要であることを示した。浸潤性下垂体腫瘍の分子マーカーとして、laminin beta 2が有用である可能性を示し、さらに、甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腺腫においては、細胞膜ソマトスタチン受容体、ある種の核内転写因子及び転写共役因子の発現が、臨床病態と関連することを明らかにした。膵腸管内分泌腫瘍の最適治療法の選択に必須である腫瘍局在診断法として、選択的動脈内カルシウム注入試験とカルシウム静注試験を試み、同試験法の有効性を示した。また、多内分泌腺腫瘍症1型の膵腸管内分泌腫瘍の局在診断にも本法が利用できることを示した。さらに、副腎皮質癌と悪性褐色細胞腫の自験例および文献上の報告について通覧し、予後等の検討を行った。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
塚田俊彦	国立がんセンター研究所 室長	難治性内分泌腫瘍の遺伝的背景と予後に関する研究
寺本明	日本医科大学大学院医学研究科 教授	下垂体腫瘍の外科治療及び予後に関する研究
島津章	国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター センター長	下垂体腫瘍の薬物療法及び予後に関する研究
土井隆一郎	京都大学大学院医学研究科 講師	膵腸管内分泌腫瘍の治療及び予後に関する研究
岡本高宏	東京女子医科大学医学部 講師	副甲状腺腫瘍・副腎腫瘍の治療及び予後に関する研究

研究報告

1 研究目的

本研究では、主として下垂体腫瘍、膵腸管内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、副腎腫瘍の難治性症例を集積して治療法と予後の評価・解析を行い、腫瘍の浸潤性、内分泌異常などの病態、及び遺伝性・非遺伝性などの病因に応じた最適な治療法を見出すことを目的とする。さらに、研究成果を広く公表することにより、症例数の少ない一般の中核病院においても難治性内分泌腫瘍が適切に治療され

るように知識の普及を図る。

2 研究方法

多施設共同研究により難治性内分泌腫瘍の典型例である遺伝性内分泌腫瘍の症例を集積し、通常の遺伝子解析法では見逃される遺伝子変異を検出するために有用な遺伝子解析法の検討を行った。また、下垂体腫瘍の治療抵

抗性の指標となる生物学的因子を探索するため、培養細胞系を用いて検討した。さらに下垂体腫瘍に対する薬物治療法の有効性の比較検討、難治性膵腸管内分泌腫瘍の診断法の比較検討、副甲状腺腫瘍・副腎腫瘍の治療に関する現状把握を文献及び臨床症例の詳細な解析により行った。

3 研究成果

多内分泌腺腫瘍症 1 型の遺伝子解析法の検討:平成 17 年度中に 5 共同研究施設において MEN1 型の疑いのある症例 5 家系 7 名の協力が得られ、各人の血液とそのうち 1 名の腫瘍組織 (インスリノーマ) が得られた。本症候群の原因遺伝子である *MEN1* 遺伝子を PCR により増幅し、直接塩基配列決定法により解析したが、いずれの症例でも、このような方法では germ line 変異を同定できなかった。さらにマイクロサテライト多型解析、long-range PCR、遺伝子量測定による遺伝子コピー数の推定などにより変異を探索した。その結果、この 5 家系のうち、下垂体腫瘍、副甲状腺腫瘍、膵内分泌腫瘍の家族内発生が明らかであり、*MEN1* 遺伝子の関与が強く疑われた 1 家系において、以下のように遺伝子欠失変異を同定することができた。

本罹患家系は、発症者が 3 名存在する典型的な *MEN1* 型の家系であった (図 1)。発端者 A 及び発症している子 B の *MEN1* 遺伝子を通常法で解析したが、変異を同定することはできなかった。しかし、遺伝子の全タンパクコード領域の塩基配列決定により、発端者 A においては、正常多型コドン 418 が GAT のホモ接合、コドン 541 が GCA のホモ接合のように見えるのに対し、子 B ではコドン 418 が GAC のホモ接合、コドン 541 が ACA のホモ接合のように見えた。血のつながる親子でこのような異なる塩基配列がホモ接合となることは通常あり得ないため、この両者では、一対の *MEN1* 遺伝子の片方にコドン 418 及びコドン 541 の領域の欠失変異が存在する可能性が示唆された。次に *MEN1* 遺伝子のマイクロサテライト多型解析を行ったところ、*MEN1* 遺伝子のプロモータ領域付近 (上流約 500 塩基対) にあるマイクロサテライトは、発端者 A と子 B では異なる長さのものが一見ホモ接合のように見えたが、遺伝子上流約 200,000 塩基対及び下流約 100,000 塩基対にあるマイクロサテライトはそれぞれヘテロ接合であり、そのうちの一方は A と B で同一長であった。したがって、A と B では、遺伝子上流 500 塩基対の部分も欠失していることが示唆された。一方、遺伝子上流 200,000 塩基対及び下流 100,000 塩基対部分には欠失が及んでいないこ

とが示された。

さらに、本症例の遺伝子欠失領域を明らかにするために、遺伝子量測定法を用いて塩基配列コピー数の推定を行った。その結果、遺伝子の約 20,000 塩基対上流部分及び約 22,000 塩基対下流部分は正常コピー数の存在が示唆された。すなわち、この範囲に遺伝子欠失の断端が存在することが示唆されたので、この領域内に数種類の PCR プライマーを設定して long-range PCR を繰り返すことにより、発症者 A 及び B に特異的な PCR 産物を探索した。その結果、遺伝子の約 16,000 塩基対上流及び約 8,000 塩基対下流を挟むプライマーにより、発症者に特異的な PCR 産物を認めた。この PCR 産物の塩基配列解析により、本家系の発症者においては一対存在するうちの片方の *MEN1* 遺伝子が、上流約 14,500 塩基対の部位から下流約 8,000 塩基対の部位まで欠失していることが明らかになった。この欠失領域の断端は Alu 反復配列が存在していた。よって、この欠失は Alu 反復配列が介在する相同組み換えによる可能性が示唆された。

さらに、この欠失を有する者の DNA からのみ増幅されるような PCR 条件を設定し、発端者 A、発症している子 B、発症していない子 C、及び発端者の妹 (発症者) D の血液 DNA を鋳型とする PCR を行った。その結果、C には欠失変異が存在しないことが示された (図 1)。

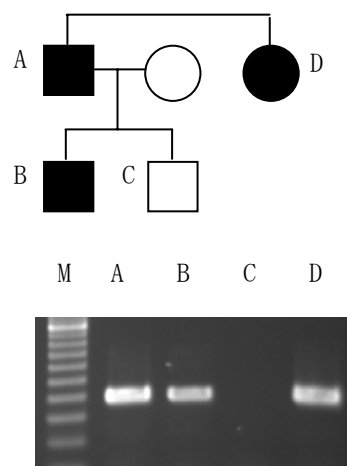


図 1. 上は罹患家系の家系図。黒塗りは発症者を示す。下は PCR による遺伝子診断。A, B, C, D は家系図の記号に一致する。M はサイズマーカー。

以上のように、5 家系のうち 1 家系においては、遺伝子量計測や long-range PCR、マイクロサテライト解析などを組み合わせることにより、遺伝子の大量欠失を同

定することができた。この家系は、以前我々が報告した1家系 (Kikuchi et al., Cancer Lett 208: 81-88, 2004) について、*MEN1* 遺伝子全体が欠失していることを証明できた2例目の症例である。本家系においては、1名の未発症者が保因者診断の対象となったが、この者は欠失変異を有しないことが判明した。通常検査法では同定できず、したがって疾患の遺伝素因の有無を確認できない症例が、遺伝子解析法を工夫することにより確認できることを示す1例であった。このように難治性内分泌腫瘍を発生する *MEN1* 型の遺伝子診断法を工夫することにより、通常法では見逃される遺伝子の変異を同定でき、これが遺伝子診断に役立つことを示すことができた。遺伝子変異が確認できた家系においては、今後の遺伝子診断が容易になるため、その家族は *MEN1* 型の最適な診療を受けられる可能性が高くなると思われる。

下垂体腺腫の浸潤機構の解明：下垂体腺腫は、臨床上市しばしば周辺の高圧静脈洞などの正常組織への浸潤を来たす病態を示すことが知られている。一旦視床下部や高圧静脈洞に浸潤すれば摘出は不可能で、術後放射線療法や化学療法を必要とするため、正常組織への影響は必発であり、放置しておけば生命予後は必ずしも良好ではないことが明らかとなった。最近の臨床データから下垂体腺腫の辺縁部も低酸素状態になっていることが示唆されているが、培養下垂体腺腫細胞を低酸素状態で培養して 1) cDNA microarray, 2) real-time RT-PCR, 3) cell invasion assay を行い、変化する遺伝子のうち、細胞浸潤と関連すると思われる因子の遺伝子を同定し、臨床症例の免疫染色により、発現と浸潤との相関を解析した。その結果、cDNA microarray では、1%酸素で培養したヒト下垂体腺腫細胞では laminin beta 2 の mRNA が有意に増加することを認め、これを real-time RT-PCR でも確認した。また、flow cytometry と Western blotting で蛋白レベルの増加も認めた。cell adhesion と cell invasion も同様に増加していた。下垂体腺腫 42 症例の蛍光免疫染色で laminin beta 1、2、及び 3 を染色したところ、いずれも各 subtype 間に発現の有意差はなかったが、浸潤の grade (Knosp grading) の高いものほど laminin beta 2 の発現のみが有意に上昇していた。同時に pituitary apoplexy の症例でも非 apoplexy 群に比して有意に発現が高かった。laminin beta chain のうち、beta 2 は低酸素マーカーと考えられ、浸潤傾向の強い腺腫ほど強く発現していた。

下垂体腫瘍の病態と治療効果に関する検討：特徴ある臨床所見を呈した TSH 産生下垂体腺腫例において詳細な

分子生物学的検索を行った。症例は、50 歳女性で、TSH 産生下垂体腺腫の術前診断のもと、経蝶形骨洞の下垂体腺腫摘出術が施行された。摘出組織について免疫組織化学を含めた病理組織学的検索を行った。腫瘍組織から得られた mRNA から RT-PCR によりホルモン遺伝子、転写因子遺伝子、ホルモン受容体遺伝子の発現解析を行った。摘出標本における病理学的検索では好塩基性の下垂体腺腫像であり、免疫組織化学では TSH, GH, α SU が陽性であった。RT-PCR 法では TSH, GH, α SU 以外に Pit-1, PRL の発現が観察され、Pit-1 系列の TSH 産生下垂体腺腫と診断された。

腫瘍組織において、甲状腺ホルモン受容体 TR β 1, TR β 2 および TRH 受容体の発現を認め、いずれも明らかなスプライス異常を認めなかった。ソマトスタチン受容体 (SSTR) サブタイプでは、SSTR1 の発現を認めず、SSTR4 の発現、SSTR5 の発現低下がみられ、正常下垂体における発現様式と異なっていた。さらに、核内転写共役因子の発現について検討した結果、SRC1, SRC2, SRC3, NCoR1 の発現は良好であったが、NCoR2 (SMRT) の発現は明らかに低下していた (図 2)。

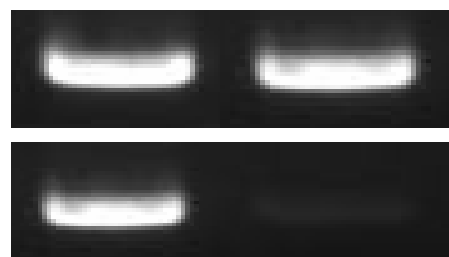


図 2. 正常下垂体および TSH 産生腺腫における NCoR1 および NCoR2 の発現 (RT-PCR)
(上段：正常下垂体、下段：TSH 産生腺腫、
左側：NCoR1、右側：NCoR2)

今回検討した TSH 産生下垂体腺腫は、典型例とは異なり、内分泌学的に TRH に対して TSH の増加反応を認め、下垂体レベルにおいて部分的な甲状腺ホルモン不応を示した。下垂体における甲状腺ホルモン不応性の機序として、1) TR β の somatic mutation によるスプライス異常、2) SRC-1 ノックアウトマウスにおける下垂体の T3 negative regulation の障害、3) Corepressor の異常などが考えられている。今回、TR β 遺伝子の明らかなスプライス異常は認めなかった。SRC-1 の発現も RT-PCR 法により確認されたが、Corepressor の一つである NCoR2 の

発現低下がみられたことは本例におけるホルモン不応性の機序を考える上で興味深い。

ソマトスタチン受容体(SSTR)サブタイプの検討では、SSTR1の発現を認めず、SSTR4の発現、SSTR5の発現低下がみられ、正常下垂体における発現様式と異なっていた。本例では術前に短期間ソマトスタチンアナログを使用し、甲状腺機能亢進症はコントロールされた。以前のわれわれの検討から、機能性下垂体腫瘍に対するソマトスタチンアナログの治療成績は主にSSTR2とSSTR5に依存すると考えられ、本例ではSSTR2によるTSH分泌抑制と思われる。

膵腸管内分泌腫瘍の局在診断法の検討：膵腸管内分泌腫瘍はその局在診断が治療法選択に不可欠であり、予後を左右する。今回、独自に開発、臨床応用し有用性を報告してきた選択的動脈内刺激物注入試験と術中セクレチン注入試験を補完する検査としてカルシウム静注負荷試験を開発することを目的とした。また、治療方針と予後に大きく影響するMEN1型合併の有無について、MEN1型合併腫瘍と非MEN1型合併腫瘍の臨床病理学的因子の相違につき検討し、責任遺伝子と表現型との機能相関につき研究を進めた。

ガストリノーマの診断は血清ガストリン値測定、胃酸分泌の測定、セクレチン静注負荷試験 (Secretin test) などで行われている。局在診断には選択的動脈内刺激物注入試験 (Secretin-SASI test) を開発し臨床応用している。一方、われわれはインスリノーマ、ガストリノーマにカルシウム感受性受容体 (CaR) が発現していることを報告してきた。したがって、Secretin test で診断が困難であった症例に対しさらに診断の精度を高めるために新しい診断法を開発することを目的とし、Calcium test (カルシウム静注負荷試験) を試みた。

症候群 (ZES) 24例、Pseudo-Zollinger-Ellison 症候群 (Pseudo-ZE) 2例を対象にした。性別内訳は男16例、女10例、年齢は平均51.4歳 (21-77歳)、血清ガストリン値は $459 \pm 2320 \text{ pg/ml}$ (140-58000 pg/ml) であった。従来 Secretin test を 26例の高ガストリン血症患者のうち23例に行った。23例のうち21例がZES例で2例がPseudo-ZESであった (表1)。Secretin test を行った21例のガストリノーマ症例のうち3例 (14%) で偽陰性反応を示した。

Secretin test のみでは偽陰性反応を示すことから、高ガストリン群として Zollinger-Ellison 症候群 (ZES) 10例、Pseudo-Zollinger-Ellison 症候群 2例、およびコントロール群 4例 に対し、カルシウム静注負荷試験を行った。方法はカルシウムグルコネート (カルチコールR) 255 mg を生理食塩水で6 ml とし30秒かけて緩徐に静脈注入し、血中ガストリン値を負荷前と負荷後2、4、6、8、10分に採血を行い測定した。カルシウム静注負荷試験に対して負荷後2分から10分の全てにおいてコントロール群に比較して高ガストリン群のガストリン値上昇率は有意に高かった (表2)。

表2. カルシウム静注負荷試験の結果

	高ガストリン群	コントロール群
pre	100	100
20'	120.0 ± 4.3	97.1 ± 3.1
40'	124.5 ± 4.6	95.3 ± 3.3
60'	120.9 ± 8.7	93.8 ± 3.8

表1. セクレチン静注負荷試験 (Secretin test)

	Secretin test		計
	陽性	陰性	
ZES	18	3 (14%)	21
P-ZES	0	2	2
計	18	5	23

} P=0.006

表3. カルシウム静注負荷試験 の結果

	カルシウム静注負荷試験		
	陽性	陰性	計
ZES	8	2 (20%)	10
Pseudo-ZES	1	1	2
非機能性膵内分泌腫瘍	0	1	1
健常者	0	3	3

} P=0.015

高ガストリン血症患者 26 症例、Zollinger-Ellison

Zollinger-Ellison 症候群では 10 例中 8 例でカルシウム静注負荷試験が陽性であったが 2 例では陰性となった。コントロール群（非機能性膵内分泌腫瘍・健常者）ではカルシウム静注負荷試験は全て陰性となった（表 3）。

Zollinger-Ellison 症候群においては Secretin test 陰性となった症例でもカルシウム静注負荷試験が陽性となった（表 4）。カルシウム静注負荷試験は Secretin test の偽陽性を除外でき、また Zollinger-Ellison 症候群において Secretin test とカルシウム静注負荷試験の両方が陰性となる症例は認めなかったことから、Zollinger-Ellison 症候群における Secretin test 偽陰性を検出できた。以上のことからカルシウム静注負荷試験はガストリノーマの有効な補助診断検査になり得ると考えられる。

表 4. Zollinger-Ellison 症候群におけるカルシウム静注負荷試験と Secretin test の比較

		カルシウム静注負荷試験	
		陽性	陰性
Secretin test	陽性	6	2
	陰性	2	0

一方、ガストリノーマの発生や進展に関与する責任分子機構は、未だ知られていない。散発性神経内分泌腫瘍の研究から、*MEN1* 遺伝子の突然変異が重要な役割を果たしていることが示唆されている。今回我々は *MEN1* 遺伝子の体細胞突然変異が散発的なガストリノーマの原因となるか、また日本人患者でガストリノーマの臨床症状と相関するかどうかを検討した。12 人の患者のパラフィン包埋ガストリノーマ組織からゲノム DNA を得た。*MEN1* 遺伝子のヌクレオチド配列は、直接塩基配列決定法で解析した。12 例のガストリノーマの 7 例（58%）で 6 種類の突然変異を確認した。確認された突然変異は nonsense（1）、missense（2）、deletion with frameshift（1）、insertion（1）、point mutation（1）であった。同一の突然変異が、3 例のガストリノーマ組織で発見された。手術時年齢、肝臓転移、発生部位に差は無かった。この研究は *MEN1* 遺伝子の異常が散発性ガストリノーマの半数において関与している可能性を示している。突然変異の部位と臨床表現型の相互関係は検出されなかった。

副甲状腺腫瘍・副腎腫瘍の診断・治療・予後の検討：

最近、米国 Preventive Services Task Force が報告した乳癌・卵巣癌における遺伝子検査臨床ガイドラインの系統的エビデンス・レビュー (*Ann Intern Med* 2005;143:362-379) における分析の枠組みを参考に、上記各疾患で本研究の成果を生かすべき臨床のシナリオを想定し、鍵となる疑問点（Key Question）を明確にした。その上で、各疑問点に答えるエビデンスを通覧するため、文献データベースを利用してこれまでの研究報告を検索した。収集した文献情報は予め用意した選択基準によって取捨し、選び出したもののみを対象にそれらが示すエビデンスの質を評価した。各疑問点に対する最終的な答えを集約しつつある。

東京女子医科大学内分泌外科教室では 1981 年の開設以来、機能性副甲状腺癌 26 例、多内分泌腺腫瘍症 1 型の副甲状腺機能亢進症 65 例、副腎皮質癌 8 例、及び悪性褐色細胞腫 18 例を経験している。これらの症例の診断結果、治療内容、及び予後を調査した。これらのうち、副腎皮質癌と悪性褐色細胞腫については調査を終了した。1981 年から 2005 年までに初回治療した副腎皮質癌は 8 例で、いずれも機能性腫瘍であり、内分泌学的診断は原発性アルドステロン症 3 例、男性化腫瘍 3 例、クッシング症候群 2 例であった。アルドステロン症の 2 例ではアルドステロン単独分泌で尿中 17-KS は正常であった。他の 6 例では少なくとも 2 種類以上のステロイドホルモン分泌を認め、尿中 17-KS も高値を示した。腫瘍径は平均 9.3 cm（2.5~18 cm）であったが、アルドステロン症 2 例ではそれぞれ 2.5cm と 4.5cm と小さかった。術前の CT・MRI 検査では 8 例すべてで副腎皮質癌が疑われた。腫瘍径 2.5cm と小さな症例でも、腫瘍の不整な形状と造影所見から副腎皮質癌と術前診断された。Stage 分類は、Stage I : 2 例、Stage II : 3 例、Stage III : 1 例（下大静脈内腫瘍塞栓）、Stage IV : 2 例であった。治療は、Stage IV の 2 例を除いた 6 例に対して手術が施行された。副腎摘出術 5 例（内視鏡手術 : 2 例、開腹手術 : 3 例）、副腎・腎合併切除と下大静脈腫瘍塞栓摘除術 1 例。治癒切除が 5 例、肝と下大静脈への直接浸潤があり非治癒切除に終わった症例が 1 例であった。手術合併症はなかった。Stage IV の 2 例と再発例 1 例に対して OP/DDD 投与が行われたがいずれも癌は進行した。

予後に関しては、平均観察期間は 42 ヶ月（5~106 ヶ月）であり、手術症例 6 例のうち 3 例が無病生存（術後 2.5 年、5 年、9.6 年）、1 例が担癌生存、2 例が死亡（術後 6 ヶ月、3 年 4 ヶ月）した。非手術症例は 2 例とも死

亡(病悩期間8ヵ月、12ヵ月)であった。担癌生存の1例は、初回手術後に肺、肝転移が出現したが、転移巣を繰り返し切除して初回手術後6年以上生存している。

以上の結果より、副腎皮質癌は巨大腫瘍を特徴とするが、比較的小さいアルドステロン単独産生腫瘍でも造影CT、MRI 所見から副腎癌の診断は可能であること、手術例の半数では長期生存が期待できるが、手術不能例や非治癒切除例では予後不良であること、初回手術で局所制御できれば、肺、肝転移の積極的摘除により長期生存できる例があることが明らかになった。

悪性褐色細胞腫については、1981~2005年の間に東京女子医科大学内分泌外科で手術又は集学的治療を行った褐色細胞腫195例のうち悪性と診断された18例を対象として解析した。生存率の算出にはKaplan Meier法を用いた。症例は男性9例、女性9例、平均年齢は44.2歳であった。副腎原発は8例(右2例 左3例 両側3例)あり、両側例のうち1例が多内分泌腺腫瘍症2A型残り2例が同一家系の親子であった。副腎外は10例あり、そのうち膀胱原発が1例あった。初回治療の内訳は手術15例、MIBG内用療法2例、CVD療法1例であり、MIBGとCVDを選択した症例は局所浸潤が高度で外科的に摘出不能と判断された症例であった。10例に初回治療の時点で遠隔転移を認め悪性と診断されていた。他の8例は良性と診断されたが、平均9.9年(最長32年 最短2年)を経た後、骨、肺、リンパ節、肝などに再発を認め、悪性と診断された。再発後は再発腫瘍の摘除術が6例(10回)に施行され、手術不能な症例にはMIBG3例、CVD4例、 α -methyl-para-tyrosine(α -MT)2例、の集学的治療を行った。悪性褐色細胞腫18例の5年、10年生存率はそれぞれ79.9%、63.9%であった。手術症例15例の5年、10年生存率はそれぞれ93.3%、74.7%であった。

以上より、手術可能な症例は比較的良好な予後が期待できるため、可能な限り外科的に腫瘍を摘出し、手術不能になった段階で集学的治療を組み合わせた治療を行うのがよいこと、及び良性と診断された褐色細胞腫でも、長期の経過を経て再発を起こすことがあり、手術のタイミングを逃さない為にも長期的な経過観察を行うことが重要であることが示された。

4 倫理面への配慮

本研究における倫理面への配慮については、患者の診療情報や遺伝子変異の解析を含む研究を行う場合は、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針などの指針や法令を遵守して行ってい

る。

研究成果の刊行発表

外国語論文

- Ohkura, N., Tsukada, T., et al., Coactivator-associated arginine methyltransferase 1, CARM1, affects pre-mRNA splicing in an isoform-specific manner. *J. Biol. Chem.*, 280: 28927-28935, 2005.
- Chihara, K., Teramoto, A., et al., An individualized GH dose regimen for long-term GH treatment in Japanese patients with adult GH deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 153: 57-65, 2005.
- Kim, K., Teramoto, A., et al., Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha and vascular endothelial growth factor in pituitary adenomas. *Endocr. Pathol.*, 16: 115-122, 2005.
- Yoshida, D., Teramoto, A., Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha and cathepsin D in pituitary adenomas. *Endocr. Pathol.*, 16: 123-132, 2005.
- Kawamura, J., Doi, R., Multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas in Japan. *Oncol. Rep.*, 14: 47-52, 2005.
- Saga, T., Doi, R., et al., Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta. Radiol.*, 46: 227-232, 2005.
- Usui, T., Shimatsu, A., et al., Clinical and molecular features of a TSH-secreting pituitary microadenoma. *Pituitary*, (in press)
- Tanaka, T., Shimatsu, A., et al., No improvement of adult height in non-growth hormone (GH) deficient short children with GH treatment. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, (in press)

日本語論文

- 飯原雅季、岡本高宏、機能性副甲状腺癌の病態と治療、外科。(印刷中)