



研究成果報告書

---

人工下垂体の開発  
～下垂体移植への高分子化合物ゲルの応用～

---

(課題番号 14370435)

平成 14 年度～平成 16 年度  
科学研究費補助金 (基盤研究 B(2)) 研究成果報告書

平成17年10月

研究代表者 栗栖 薫  
島大学大学院医歯薬学総合研究科)





## はしがき

下垂体が、腫瘍性病変や炎症などによって不可逆的な障害を受けると、生体のホメオスタシスが保てなくなるため、合成ホルモン剤の内服による補充療法が生涯必要となる。しかし、下垂体からのホルモン分泌は、日内変動や外的ストレスなどに反応して視床下部で生成される因子により調節されている。内服による下垂体ホルモンの補充では、そのような日常生活での微妙な変化を反映させることができず、外的ストレスへの対応や、小児期の成長、性機能などを正常に保つことが極めて困難である。そこでわれわれは、下垂体細胞を高分子化合物ゲルで作成したカプセルに包んで体内に埋め込むことを計画した。この方法であれば、カプセルの性状や孔の大きさを調節することにより、視床下部から分泌される因子をカプセル内に通過させて下垂体細胞を刺激させ、さらに刺激された下垂体細胞から分泌されたホルモンのみを選択的にカプセル外に放出させることも可能となる。より生理的な形で調節を受けて、なおかつ内服する負担なしにホルモン補充を行うことができるこの治療法から生まれる臨床的意義は、計り知れないものになると考えられる。

われわれは、これまでに脳死患者の視床下部-下垂体機能を検討し、脳死患者からの下垂体が移植に用いることができる可能性があることを示してきた。下垂体移植により、ホルモン剤の内服では決して再現できない下垂体ホルモンの生理的な分泌動態が再現できれば、患者にとって極めて有用なquality of life が獲得できることになる。今回の高分子ゲル開発で独創的かつ重要な点は、ただ下垂体ホルモンを一方向的に分泌させるのではなく、視床下部ホルモンによって調節される人工下垂体カプセルの開発研究を行うということである。研究開発がすすめば、もちろん倫理問題の解決や感染症のチェックも重要事項となってくる。そして、本研究の最終目標は異種移植可能な人工下垂体カプセルの開発である。これに成功すれば、下垂体機能の改善が望めないような場合に、手術時

の腫瘍摘出後に人工下垂体カプセルを移植して、手術後から正常の下垂体機能が得られるという夢の治療が可能となる。

## 研究組織

- 研究代表者 : 栗 栖 薫 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)教授  
研究分担者 : 有田和徳 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)(平成14年~15年)  
研究分担者 : 富永篤 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科)助手  
研究分担者 : 迫原修治 (広島大学大学院工学研究科)教授  
研究分担者 : 飯澤孝司 (広島大学大学院工学研究科)助教授

## 交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	5,700	0	5,700
平成15年度	4,400	0	4,400
平成16年度	2,500	0	2,500
平成 年度			
平成 年度			
総計	12,600	0	12,600

(金額単位：千円)

## 研究発表

### (1) 学会誌等 (発表者名、テーマ名、学会等名、年月日)

1. Arita K : Intracellular pleomorphic xanthoastrocytoma. Neurosurgery 51: 1079-1082, 2002
2. Hama S, Arita K, Nishisaka T, Fukuhara T, Tominaga A, Sugiyama K, Heike Y, Kurisu K : Changes in the epithelium of Rathke's cleft cyst associated with inflammation. J Neurosurg 96: 209-216, 2002.
3. Kurisu K, Arita K, Sugiyama K, Tominaga A, Monden S, Hama S : Specific consideration on acute brain swelling after removal of deeply seated glioblastoma caused by deep vein thrombosis - Case report and review of the literature- . 脳腫瘍の外科: 150-157, 2002.
4. 有田 和徳. プロラクチノーマの外科治療 —その適応と禁忌— 日本内分泌学会雑誌 78: 23-26. 2002
5. 富永 篤. 海面静脈洞浸潤を示す GH 産生下垂体腺腫の治療選択 日本内分泌学会雑誌 78 : 14-16, 2002
6. 有田和徳, 栗栖 薫, 杉山一彦, 富永 篤, 飯田幸治, 花谷亮典, 大庭信二, 江口国輝, 伊藤陽子, 魚住 徹: プロラクチン産生下垂体腺腫 (プロラクチノーマ) の診断と治療. 広島医学 55: 301-308, 2002.

7. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治, 隅田昌之, 右田圭介, 魚住 徹: 海綿静脈洞浸潤を示す GH 産生下垂体腺腫の治療選択. 日本内分泌学会雑誌 78: 14-16, 2002.
8. 有田和徳, 栗栖 薫, 杉山一彦, 富永 篤, 飯田幸治, 江口国輝, 魚住 徹: プロラクチノーマの外科治療 - その適応と禁忌 - . 日本内分泌学会雑誌 78: 23-26, 2002
9. Arita K. Long-term results of conventional treatment of diencephalic pilocytic astrocytoma in infants. Childs Nerv Syst 19: 145-151, 2003
10. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Eguchi K, Iida K, Uozumi T, Kasagi F. Mortality in 154 surgically treated patients with acromegaly - a 10-year follow-up survey. Endocrine J 50:163-72, 2003.
11. Yamasaki F, Kurisu K, Arita K, Yamanaka M, Ohba S, Hanaya R, Shibukawa M, Kiura Y, Sakamoto S, Okazaki T, Takaba J, Abe N.: Contrast enhanced fast fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging for diagnosing cerebral venous angioma: report of two cases. No To Shinkei. 2003 Jun;55(6):537-41. Japanese.
12. Hama S, Matsuura S, Tauchi H, Yamasaki F, Kajiwara Y, Arita K, Yoshioka H, Heike Y, Mandai K, Kurisu K. p16 Gene transfer increases cell killing with abnormal nucleation after ionizing radiation in glioma cells. Br J Cancer. 2003 Nov 3;89(9):1802-11.
13. 有田和徳, 栗栖 薫, 杉山一彦, 富永 篤, 江口国輝, 飯田幸治, 花谷亮典, 魚住 徹: 合併症の推移から見た、末端肥大症における "Consensus Meeting Criteria of Cure" の意義. 日本内分泌学会雑誌 79: 48-49, 2003.

14. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 右田圭介, 江口国輝, 隅田昌之, 魚住 徹:  
非症候性ラトケ嚢胞の治療方針—ラトケ嚢胞の自然経過と術後経過からの検  
討—. 日本内分泌学会雑誌 79: 80-82, 2003.
15. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治: 経蝶形骨洞下垂体手  
術における顕微鏡と内視鏡の併用. 日本内分泌学会雑誌 79: 128-130, 2003.
16. 有田和徳, 栗栖 薫, 富永 篤, 江口国輝, 魚住 徹: 経蝶形骨洞手術によ  
る先端巨大症患者の耐糖能の変化. 日本内分泌学会雑誌 79: 13-15, 2003.
17. Kanou Y, Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Akimitsu T. Infundibulo-  
neurohypophysitis presenting a large sellar-juxtaseilar mass: case report. Surg Neurol  
61:278-81, 2004.
18. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Hama S, Yoshioka H,  
Yamasaki F, Kanou Y. Relationship between intratumoral hemorrhage and over  
expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pituitary adenoma.  
Hiroshima J Med Sci 53:23-7, 2004.
19. Arita K, Kurisu K, Tominaga A, Sugiyama K, Eguchi K, Hama S, Yoshioka H,  
Yamasaki F, Kanou Y. Relationship between intratumoral hemorrhage and over  
expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in pituitary adenoma.  
Hiroshima J Med Sci. 2004 Jun;53(2):23-7.
20. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝: 内視鏡応用による経蝶形骨洞手  
術の到達限界. 日本内分泌学会雑誌 80: 35-37, 2004.

21. Arita K. Slow postoperative decline in blood concentration of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in acromegalic patients. *Endocrine Journal* 52: 125-130, 2005
22. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, Takaba J, Tominaga A, Hanaya R, Yoshioka H, Hama S, Ito Y, Kajiwara Y, Yahara K, Saito T, Thohar MA.: Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):985-91. Epub 2005 Apr 15.
23. Yamasaki F, Takaba J, Ohtaki M, Abe N, Kajiwara Y, Saito T, Yoshioka H, Hama S, Akimitsu T, Sugiyama K, Arita K, Kurisu K.: Detection and differentiation of lactate and lipids by single-voxel proton MR spectroscopy. *Neurosurg Rev*. 2005 Oct;28(4):267-77.

(2) 口頭発表 (発表者名、テーマ名、学会等名、年月日)

1. 富永 篤、栗栖 薫、有田和徳、飯田 幸治、魚住 徹巨大非機能性下垂体腺腫の治療 第 12 回日本間脳下垂体腫瘍学会.東京, 2002.
2. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治: 経蝶形骨洞下垂体手術における内視鏡の応用 第 12 回日本間脳下垂体腫瘍学会.東京, 2002.
3. 有田和徳、栗栖 薫、富永 篤、江口国輝、飯田 幸治、魚住 徹 : ラトケ嚢胞の下垂体前葉機能からみた臨床像 第 12 回臨床内分泌代謝 update. 2002.
4. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田 和徳: Ullrich 病に鞍上部くも膜嚢胞を合併した 1 例 第 30 回日本小児神経外科学会.旭川, 2002.
5. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 魚住 徹: Incidental pituitary tumor に対する治療指針. 第 61 回日本脳神経外科学会総会.長野, 2002.
6. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治: 経蝶形骨洞下垂体手術における顕微鏡と内視鏡の併用. 第 9 回日本神経内視鏡学会.東京, 2002.
7. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 右田圭介, 江口国輝, 隅田昌之, 飯田幸治, 魚住 徹: 非症候性ラトケ嚢胞の治療方針-ラトケ嚢胞の自然経過と術後経過からの検討- 第 13 回日本間脳下垂体腫瘍学会.松江, 2003.
8. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治: 経蝶形骨洞下垂体手術における顕微鏡と内視鏡の併用 第 13 回日本間脳下垂体腫瘍学会.松江, 2003.

9. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 右田圭介, 江口国輝, 飯田幸治, 魚住 徹:  
Incidental pituitary tumor に対する診療指針. 第 76 回日本内分泌学会総会. 横  
浜, 2003.
10. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝: 経蝶形骨洞手術における内視鏡  
の役割 第 10 回日本神経内視鏡学会. 名古屋, 2003.
11. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝: 内視鏡応用による経蝶形骨洞手  
術の到達限界 第 14 回日本間脳下垂体腫瘍学会. 金沢, 2004.
12. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 魚住徹: ホルモン剤投与により発祥  
した下垂体卒中の 4 例. 第 77 回日本内分泌学会総会. 京都, 2004.
13. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 隅田昌之, 右田圭介, 魚住 徹:  
無症候性良性下垂体腫瘍の治療方針. 第 63 回日本脳神経外科学会総会. 名古  
屋, 2004.
14. 富永 篤, 栗栖 薫, 齋藤太一, 杉山一彦, 堀田卓宏, 木矢克造: 第三脳室  
底開窓術の適応と問題点. 第 11 回日本神経内視鏡学会. 新潟, 2004.
15. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治, 魚住 徹: 機能性下  
垂体腺腫における内視鏡併用手術の有用性. - GH 産生性下垂体腺腫の手術  
成績から- 第 11 回日本神経内視鏡学会. 新潟, 2004.
16. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治, 魚住 徹: 下垂体卒  
中の治療 - 手術を急ぐべき症候は何か - 第 15 回日本間脳下垂体腫瘍学会.  
東京, 2005.

17. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田和徳, 江口国輝, 飯田幸治, 迫口哲彦: 鞍底開放ドレナージ術により体位依存性の視機能悪化を来したラトケ嚢胞の1例 第78回日本内分泌学会総会, 2005.
  
18. 迫口哲彦, 栗栖 薫, 有田和徳, 富永 篤, 江口国輝: 嚢胞内出血後に自然緩解した難治性ラトケ嚢胞の1例 第78回日本内分泌学会総会, 2005.

(3) 出版物 (著者名、書名、出版社名、年月日)

1. 有田和徳, 栗栖 薫, 富永 篤: 経蝶形骨洞手術に必要な微小解剖. In 顕微鏡下手術のための脳神経外科解剖 XVI サイメッド・パブリケーションズ: pp123-127, 2003.
2. 富永 篤, 栗栖 薫, 有田 和徳: 鞍結節髄膜腫. In 脳神経外科学大系7 脳腫瘍II (山浦 晶,河瀬 斌 Eds), 中山書店: pp 127-137, 2004.

## 研究成果による工業所有権の出願・取得状況

(工業所有権の名称、発明者名、権利者名、工業所有権の種類、番号、出願年月日、取得年月日等)

なし

## 研究成果

高分子化合物ゲルのpore sizeとagaroseゲル濃度によるホルモン透過のデータをAtT-20 cell line(ACTH腫瘍 cell line)、GH3 cell line(成長ホルモン産生腫瘍 cell line) を用いて検討した。視床下部ホルモン負荷後のホルモン分泌能負荷なしの状態でのホルモン分泌動態の検討をELISA法にて行った。in vitroではGHの分画分子量として、0.1 $\mu\text{m}$ 以上の孔の大きさが必要であることが判明した。また、GH産生細胞をIsopore disc Polycarbonate hydrophilic Durapore filter (pore size 0.05 $\mu\text{m}$ , 0.1 $\mu\text{m}$ , 0.2 $\mu\text{m}$ , 0.4 $\mu\text{m}$ )に封入し、ラット腹腔内またはラット皮下に移植して、体重と尾長の推移を経時的に検討した。また、移植後3ヵ月後の移植カプセルのGH分泌能をin vivoにて検討し、さらに摘出後のマイクロカプセルのホルモン分泌能を検討した。その結果として、3ヶ月後でもマイクロカプセルがGHを分泌しており、viabilityが保たれていることを証明した。また、生体からの免疫防御のためには0.2 $\mu\text{m}$ 以下の孔の大きさが適当であることが判明した。しかし、GRFに対する反応性は0.4 $\mu\text{m}$ でも不十分であった。GRFはGHよりも分子量が小さいことから、拡散とカプセル内への進入や吸着の問題の可能性が示唆された。マイクロカプセルの材質の開発として、生態適合性に優れた2-ヒドロキシエチルアクリレート (HEA) ゲルを用いた新規カプセルの作成について検討した。架橋剤としてMBAAを用いて重合したHEAゲルを、トルエン:n-トリデカン混合溶媒中、無水酢酸を用いて80 $^{\circ}\text{C}$ で外側からエステル化してゲルカプセルを合成した。抗体と下垂体ホルモンに見立てた同程度の分子量を持つデキストラン ( $M_w=10,200, 144,000$ ) の0.2mmol/L (グルコース単位) 水溶液を濃縮実験した。アクリル酸ゲル、アクリル酸ゲルをDBU (1,8-ジアザビシクロ(5,4,0)7-ウンデセン) 塩化したゲル(DAA)、HEAゲルの放出実験、濃縮実験を行い、HEAゲルは、細胞を攻撃する抗体の隔離膜内部への侵入を防ぎ、さらに細胞に必要なホルモン等は内部に透過できる免疫隔離膜として応用可能であることが示唆された。

また、下垂体腫瘍、傍鞍部発生腫瘍をMRIのapparent diffusion coefficientと

MR spectroscopy、dynamic imaging を用いて検討を行い、下垂体腫瘍と頭蓋咽頭腫、髄膜種など傍鞍部腫瘍の鑑別診断について、それぞれ有用性を証明した。さらに GH 産生下垂体選手の治療法についての検討と、経蝶形骨洞下垂体手術についての臨床的検討を行った。また、ラトケ嚢胞とホルモン分泌障害、下垂体腫瘍の出血と VEGF 発現について臨床的に検討した。

その結果は下記である。

- ・ 半透膜による下垂体ホルモンの分画分子量による知見を得た
- ・ ラットに成長ホルモン産生マイクロカプセルを埋め込み、3 ヶ月後までカプセルが活性であることを証明した。
- ・ 生体適合性の高い 2-ヒドロキシエチルアクリレート(HEA)ゲルを用いたマイクロカプセルを作成し、免疫担当物質と下垂体ホルモンの分画が可能であることを証明した。
- ・ 下垂体腫瘍、下垂体近傍発生腫瘍の dynamic imaging, apparent diffusion coefficient, MR spectroscopy を用いた鑑別診断法を確立した。
- ・ 下垂体腺腫の出血と血管内皮増殖因子(VEGF)との関連を証明した。