



Title	Growth hormone increase by luteinizing hormone-releasing hormone reflects gonadotroph-related characteristics in acromegaly
Author(s)	光井, 悠人
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101788
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	光井 悠人
論文題名 Title	Growth hormone increase by luteinizing hormone-releasing hormone reflects gonadotroph-related characteristics in acromegaly (先端巨大症においてLHRH負荷によるGH増加反応はGonadotroph様の特徴と関連する)
<p>論文内容の要旨</p> <p>〔目 的(Objective)〕</p> <p>一部の先端巨大症患者で、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)や甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)負荷試験において成長ホルモン(GH)が増加する症例があり、これらの患者におけるドパミン作動薬や第一世代ソマトスタチンアナログ(fg-SRL)の有効性が知られている。一方、TRHと同様に視床下部ホルモンである性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LHRH)によってGH増加反応を示す先端巨大症の臨床的特徴は明らかではない。LHRHはGonadotrophに作用し、LH、FSHを分泌刺激することから、LHRH負荷でGH増加反応を示す先端巨大症の下垂体腫瘍はGonadotrophに形質に近い可能性がある。そこで今回、LHRH負荷でGH増加反応を示す先端巨大症の臨床的・病理学的特徴、特に、Gonadotrophに特徴的な性質との関連を明らかにすることを目的に検討した。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>2004年4月～2020年1月の当院先端巨大症患者において、LHRH負荷によるGH増加率が30%以上のLHRH responders 33例と、30%未満のLHRH nonresponders 81例の臨床的特徴を比較検討した。さらにGonadotrophに関連する検討として、転写因子SF-1、性腺刺激ホルモン放出ホルモン受容体(GnRHR)、LH、FSHの発現を、fg-SRL有効性因子の検討として、オクトレオチド負荷によるGH低下率、fg-SRL治療後のIGF-1低下率、MRI T2強調像での下垂体腫瘍の低信号、病理組織でのDensely granulated type及びソマトスタチン受容体2(SSTR2)発現を比較した。</p> <p>結果、両群の年齢(LHRH responders 55歳、nonresponders 52歳)、性別(LHRH responders女性64%、nonresponders 女性48%)、GH基礎値(LHRH responders 8.8 ng/mL、nonresponders 8.7 ng/mL)、IGF-1(LHRH responders 559 ng/mL、nonresponders 695 ng/mL)、LH(LHRH responders 11.5 mIU/mL、nonresponders 4.2 mIU/mL)、FSH(LHRH responders 34.5 mIU/mL、nonresponders 12.9 mIU/mL)に差は認めなかった。OGTTにおいてGH増加反応を認める割合はLHRH respondersで高かった(LHRH responders 58%、nonresponders 23%、$P<0.01$)。Gonadotrophに関連する検討では、LHRH respondersで、SF-1(LHRH responders 41%、nonresponders 16%、$P<0.05$)、GnRHR(LHRH responders 88%、nonresponders 68%、$P<0.05$)、LH(LHRH responders 44%、nonresponders 23%、$P<0.05$)の発現を認める割合が高かった。FSH発現に差は認めなかった(LHRH responders 31%、nonresponders 21%)。fg-SRL有効性因子については、LHRH respondersではオクトレオチド負荷によるGH低下率(LHRH responders -92%、nonresponders -85%、$P<0.05$)、fg-SRL治療後のIGF-1低下率(LHRH responders -79%、nonresponders -45%、$P<0.05$)が大きく、MRI T2強調画像での下垂体腫瘍の低信号(LHRH responders 56%、nonresponders 30%、$P<0.05$)、Densely granulated type(LHRH responders 91%、nonresponders 68%、$P<0.05$)を認める割合が高かった。一方、fg-SRL有効性因子であるSSTR2の発現に差は認めなかった。</p> <p>〔総 括(Conclusion)〕</p> <p>LHRH負荷によるGH増加反応を示す先端巨大症の下垂体腫瘍はSF-1、GnRHR、LHを発現したことから、Gonadotrophに似た形質を持つと考えられる。また、OGTT、TRH負荷試験に加え、LHRH負荷試験によるGH増加反応もfg-SRL有効性を予測し、先端巨大症の個別化医療に貢献する可能性がある。</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 光井 悠人				
論文審査担当者	(職)	氏	名	
	主 査	大阪大学教授	下村 伸一郎	署名
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫	署名
	副 査	大阪大学教授	星島 晴彦	署名

論文審査の結果の要旨

本論文は、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（LHRH）負荷によるGH増加反応を示す先端巨大症の臨床的・病理学的特徴を明らかにすることを目的とした研究である。LHRH負荷に基づき2群に分類し、GH増加反応を示す群では、Gonadotroph関連因子（転写因子SF-1、GnRH受容体、LH）の発現率が高いことが確認された。また、この群では、第一世代ソマトスタチンアナログ製剤（fg-SRL）の有効性予測因子であるオクトレオチド負荷によるGH抑制が良好で、腫瘍のMRI T2強調像での低信号や病理組織でのDensely granulated typeの割合が高く、実際のfg-SRL治療後のIGF-1低下率も大きいことが判明した。これらの結果は、LHRH負荷によるGH反応性が先端巨大症の個別化医療に寄与する可能性を示唆している。さらに、本研究の成果は、他の下垂体神経内分泌腫瘍にも応用できる可能性があり、内分泌疾患の研究と診療に大きく貢献するものと考えられる。

以上のことから、本論文は博士論文としての水準を十分に満たしており、学位に値するものと認める。