

## 日本内分泌学会創立 100 周年を記念して

日本内分泌学会（JES）の創立 100 周年を祝うことができ、心から嬉しく思います。このエッセイを書くことで、学生時代の多くの思い出が蘇ってきました。私が初めて内分泌学の講義を受けたのは、医学部 3 年時の 11 月 7 日でした。Prof. Teruya Yoshimi（図 1）が講師を務め、コルチゾールの概日リズムをテーマにした講義でした。この興味深いテーマは、私が現在も継続している下垂体-副腎軸の研究の始まりとなりました。医学部を卒業した翌月、医師国家試験の結果が出る前に JES の会員になりました。当時、このような早期の入会はやや珍しいことだったと思います。しかし、私の決断は正しかったと信じています。なぜなら、私はキャリアを通じて内分泌学を楽しんできたからです。



図 1 Prof. Yoshimi

### 患者

医師として 2 年目の頃、ある患者を鮮明に覚えています。彼女は 20 代の女性で、中央性肥満や月面顔貌といったクッシング症候群の典型的な症状に加え、高コルチゾール血症を伴っていました。当時、ACTH 測定は信頼性が低いと考えられていましたが、少なくともその抑制は観察されませんでした。リドル法を用いたデキサメタゾン抑制試験はクッシング病を示唆しました。MRI は当時利用できず、CT スキャンでも副腎腫瘍は検出されませんでした。下垂体 CT スキャンでも腫瘍は検出されませんでした。下垂体手術を実施し

ましたが、残念ながら失敗に終わりました。メチラポンが利用できなかったため、プロモクリプチンを含む他の治療を試しましたが、彼女は亡くなりました。以来、私はクッシング病に深い関心を持ち、デキサメタゾン抑制試験を開発したグラント・W・リドル教授（図2）を深く尊敬するようになりました。大学院では、ACTHとバソプレシンに対する抗体の生産とラジオイムノアッセイ技術の確立に取り組んでいました。私の基盤を築いてくれた指導者たちに、深く感謝申し上げます: Doctors Hiroyuki Kurahachi, Masataka Nanno, Shozo Ohgo, and Issei Tanaka.

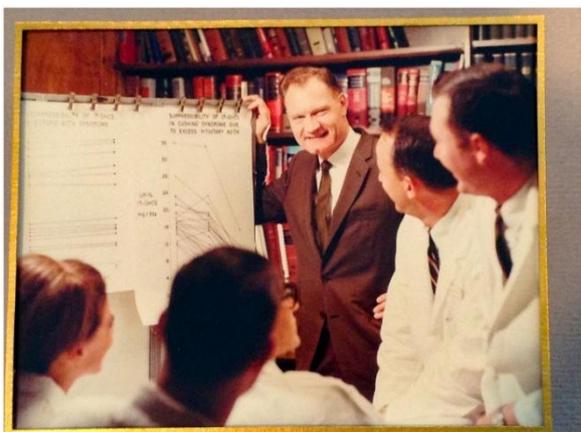


図2 リドル教授

## グラント・リドル学会

大学院修了後、リドル教授が設立したヴァンダービルト大学の研究室で研究員として働く機会を得ました。リドル教授は脳卒中で引退されていましたが、幸運なことに直接お会いする機会を得ました。リドル教授の後任であるデビッド・N・オルト教授（図3）の指導の下、ACTH分泌に関する研究を行いました。オルト教授は極めて知性的で、私の下垂体研究に大きな影響を与えました。留学最終年に、リドル教授は白血病で逝去されました。その日、ヴァンダービルト大学を包んだ深い静けさは、今でもよく覚えています。研究室は現在もその伝統を受け継いでおり、元メンバーは「グラント・リドル協会」として毎年同窓会を開催しています。ヴァンダービルト大学下垂体センターの元所長であるルイス・S・ブレヴィンス教授は、『Cushing's Syndrome』という本を出版し、私も共著者として参加しました。ヴァンダービルト大学の医学生だったアレクサンダー・ファージェ氏は、この本を読んで日本に興味を持ち、浜松を訪れ、10ヶ月間滞在しました。ファージェ氏は素晴らしいキャリアを積み、現在はマサチューセッツ総合病院の神経内分泌科で医師として働いています。

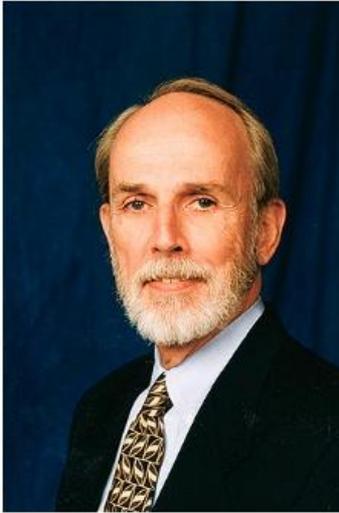


図 3 オース教授

## 友情

日本に戻った後、Prof. Yoshimi と Prof. Hirotoishi Nakamura から、下垂体および副腎疾患の研究を続けるよう励まされ、定年までその研究を続けることができました。多くの同僚と共にスキルを磨いた日々を懐かしく思い出します。特に Dr. Hiroshi Morita と Dr. Kazumi Iino との時間は貴重でした。この期間、Prof. Kozo Hashimoto, Prof. Yukio Hirata, Prof. Toshihiro Suda など、分野の先駆者たちの傑作から学びました。彼らの内分泌学への情熱と知識は本当に驚くべきものでした。

JES への参加を通じて、多くの永続的な友情を築くことができました。特に、同世代の Prof. Yasumasa Iwasaki と、私の後輩である Dr. Kazunori Kageyama から貴重な指導を受けました。

下垂体臨床診療において、下垂体手術に卓越した技術を持つ神経外科医との協力は不可欠であり、Dr. Shigeru Nishizawa, Dr. Shozo Yamada は多くの困難な症例を手術で成功させてきました。

## ラジオイムノアッセイの確立

私が基礎研究を始めた当時、既に様々なホルモンのラジオイムノアッセイ (RIA) が確立され報告されていました。しかし、ACTH やバソプレシンなど、極めて低濃度のホルモンを測定できる RIA はほとんど存在しませんでした。私が大学院で実施した研究の多くは、ホルモン特異的な抗体の作成に焦点を当てたものでした。私は数え切れないほどの日にわたり、ニュージーランドウサギに毎週注射を打ち、耳から血液サンプルを採取し、抗体価を測定しました。最初に成功して作成した抗体は AVP に対するものでしたが、AVP のヨウ素化と精製は特に困難でした。その環状構造のため還元剤を使用できず、精製にはイオン交換クロマトグラフィーが必要でした。化学的な課題に苦戦したため、毎日熱心に勉強しました。AVP 抗体を成功裡に作成した後、ACTH に対する抗体も作成することができました。生物学的試料中のこれらのホルモンを初めて測定したことは、深く感動的な経験でした。当時、AVP がコルチコトロピン放出因子 (CRF) として機能する可能性が推測されていたため、私は AVP-RIA の確立に尽力しました。しかし、後に Wylie Vale 教授が羊の脳から CRF を発見しました。それでも、AVP-RIA を用いた研究を通じて学位を取得しました。その後、CRF、GHRH、CCK8、アンジオテンシン II などに対する抗体を作成しました。これらの成果を海外の研究職応募書類に記述したことが、指導教官の注目を引いたのでしょう。留学中、当時世界で最も感度の高い ACTH-RIA を確立したことで知られるオルフ教授が私の指導教官となりました。現代の研究は高度な技術を用いて行われていますが、これらの進歩は過去の着実な努力を思い出させます。

## マイクロペリフュージョン

オルフ教授の研究室では、Dr. Toru Watanabe が確立したラット下垂体細胞マイクロペリフュージョン法を用いて、ACTH 分泌の動力学を研究しました。この方法は、下垂体細胞をセファデックス G10 で充填した極小の 50  $\mu$ L ガラスカラムを使用し、培養液を循環させる高度なポンプを組み合わせたものでした。装置は私が働いていた 37° C の大型室内に設置され、30 秒から 1 分ごとにサンプルを採取しました。サンプルの漏れを防ぐため慎重に扱いながら、培養液の滴を観察しました。私たちは、世界で最も感度の高い RIA (放射免疫測定法) を用いて、週に 4,000 から 5,000 の ACTH サンプルの ACTH 濃度を測定しました。現在に至るまで、下垂体ホルモンに関するこのような詳細な研究を可能にする他の方法には出会っていません。このシステムを用いて、cAMP とイノシトール三リン酸/ジ

アシルグリセロール/プロテインキナーゼC経路がACTH分泌に重要な役割を果たすことを示しました。当時、Prof. Yasutomi Nishizukaのタンパク質キナーゼCに関する論文、特にNatureとScienceに発表されたものは、貴重な参考文献となりました。多くの日本人研究者同様、私は夜遅くまで研究を続け、指導教官は親切にもアシスタントとの共同作業をアレンジしてくれました。そのアシスタントの名前はホープで、高齢の女性でしたが、親切にホルモンの測定を手伝ってくれました。その後、私の研究グループのメンバーは研究を継続し、ACTH分泌に関わる細胞内シグナル伝達システムに関する多くの研究成果を得ました(図4)。

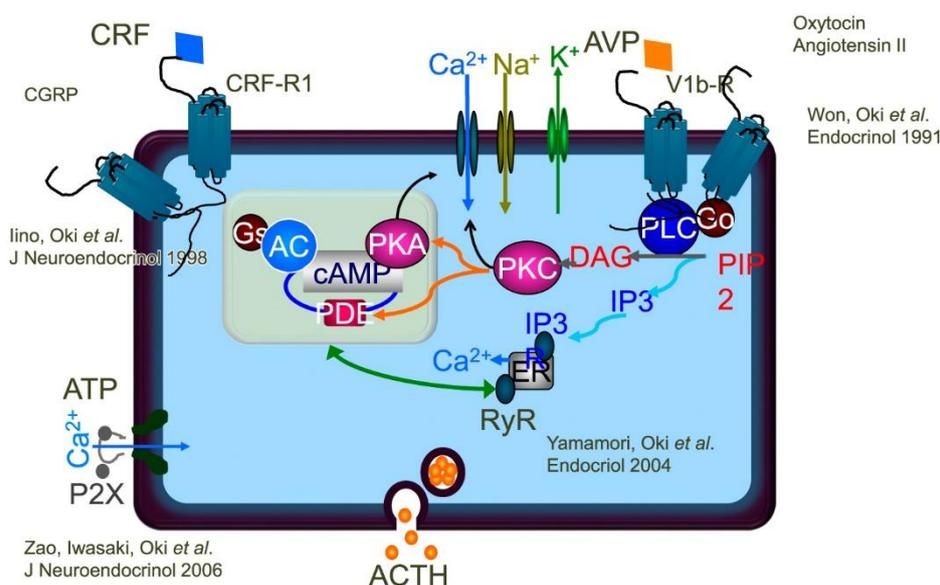


図4 ACTH分泌を仲介するシグナル伝達

## 下垂体と副腎疾患の臨床研究

先ほど述べたように、私の下垂体と副腎内分泌学への関心は、クッシング病の患者から始まりました。しかし、クッシング病の稀少性のため、実際の臨床現場では下垂体機能低下症や先端巨大症の患者を多く遭遇しました。有名な言葉「患者は教科書である」は真実です。内分泌学の初期の頃、診断が遅れたシーハン症候群の患者を診ました。彼女は全く活動せず、ほとんど話さなかったのです。20mg/日のヒドロコルチゾン治療を開始すると、翌日に病棟を走り回り、躁状態になりました。この経験から、長期にわたる副腎不全の患者では、グルココルチコイドの投与を低用量から始める重要性を学びました。当時、手作りの副腎不全カードを作成し、その後、患者が携帯する医療緊急カードに発展しまし

た（図5）。アクロメガリー患者において、拳を握った際に爪が手のひらに隠れないという臨床所見を発見しました（図6）。これを「拳テスト」と名付け、多くの医師の間で広く認知されるようになったことは嬉しく思っています。これらの経験は、患者からどれだけ多くのことを学んだかを痛感させます。

普段から気をつけましょう		副腎皮質機能低下症のシックデイ対策	
1. 薬は忘れずに指示通り内服する 2. 規則正しい生活を心掛ける 3. 睡眠時間を十分とる 4. 手洗いうがいをして風邪を予防 5. 食事のバランスに気をつける 6. 気分転換や運動を心がける 7. 太りにすぎに注意		原因 <input type="checkbox"/> 下垂体機能低下症 <input type="checkbox"/> アジソン病 <input type="checkbox"/> 先天性副腎皮質酵素欠損症 <input type="checkbox"/> その他	
氏名 _____		氏名 _____	
生年月日 _____ 年 月 日 女 男		生年月日 _____ 年 月 日 女 男	
状況	コर्टリル内服量	状況	コर्टリル内服量
発熱 >37.5°C	通常の2倍	重度負荷	抗生剤静注必要な感染症 通常の3倍 複数回嘔吐下痢
>38.5°C	通常の3倍	超重度負荷	重大事故 ヒドロコルチゾン ショック（血圧低下）100mg静注 意識消失 または自己筋注
>39.5°C	通常の4倍	手術	外来手術 朝2錠内服 通常手術 副腎クリアーゼに準じる
軽度負荷 低気温（冬期室外）	通常の1.5倍		
軽度身体負荷			
中程度負荷 抗生剤内服必要な感染症	通常の2倍		
単回の嘔吐・下痢			
強度身体負荷（登山）			

**緊急時のお願い**

私は、副腎皮質機能低下症のため、ステロイドの補充治療中です。もし、私が倒れたり、ぐったりしている時は、医療機関で、緊急処置が必要な状態です。救急車（119）を呼んで下さい

裏面に詳細

図5 副腎不全用の緊急カード（日本語版）



図6 拳テスト「陽性」

21歳の時に内分泌学と出会って以来、この分野に深く魅了され続けてきたことを振り返ると、胸が熱くなります。現在も下垂体と副腎の疾患の臨床業務に従事する中で、回診時に若い世代と症例を議論する機会があり、それが私を若々しく保ってくれています。

多くの会員が同じ思いを抱いていると信じ、私の人生に多くの喜びをもたらしてくれたJESのさらなる発展を願っています。

## Biographies



Yutaka Oki

Honorary Member

Academic Consultant & Director, Center of Diabetes and Endocrinology, Hamamatsu-kita Hospital

E-mail: okitaka@td5.so-net.ne.jp

Careers in JES

2024– Honorary Member

2021– Senior Councilor

2017–2021 Director (Education and Career Development)

2015–2018 President, Tokai Regional Branch

1990– Councilor

1980– Member

Activities in JES

2016 Chair, 16<sup>th</sup> Annual Meeting of JES Tokai Regional Branch

JES Awards

2020 Distinguished Endocrinologist Award

Contributions to EJ

2009– Editor

---

掲載サイト

[Endocrine Journal](#)

[I am deeply indebted to the Japan Endocrine Society - Yutaka Oki](#)