1. 報告者氏名 山本雅昭
2. 所属施設名 (留学時) 日本医科大学内分泌糖尿病代謝内科学
(現 在) 神戸大学医学部附属病院糖尿病・内分泌内科
3. 留学先の国及び地名 USA, Los Angeles
4. 留学先の施設及び所属(部門)の名称 Pituitary Center, Department of Medicine,
Cedars-Sinai Medical Center
5. 指導者名(指導教官名) Dr. Shlomo Melmed
6. 留学期間 2014年8月～2019年2月
7. 留学の趣旨・目的 下垂体の基礎・臨床研究、ネットワーキング
8. 研究課題
 1. Corticotroph における SSTR5 の生理的意義
 2. 副腎皮質機能マーカーとしての血漿 microRNA の有用性の検討(投稿準備中)
 3. 下垂体腺腫の genetic profile から同定した GH 産生腫瘍の新たな成因(投稿準備中)
9. 研究成果

原著論文

 1. Yamamoto M, Ben-Shlomo A, Kameda H, Fukuoka H, Deng N, Ding Y, Melmed S. Somatostatin receptor subtype 5 modifies hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress function. JCI Insight. 2018 Oct 4;3(19):122932.
 2. Kameda H, Yamamoto M, Tone Y, Tone M, Melmed S. Proton Sensitivity of Corticotropin-Releasing Hormone Receptor 1 Signaling to Proopiomelanocortin in Male Mice. Endocrinology. 2019 Feb 1;160(2):276-291.
 3. Chesnokova V, Zonis S, Barrett R, Kameda H, Wawrowsky K, Ben-Shlomo A, Yamamoto M, Gleeson J, Bresee C, Gorbunova V, Melmed S. Excess growth hormone suppresses DNA damage repair in epithelial cells. JCI Insight. 2019 Feb 7;4(3):125762.

受賞等

1. 上原記念生命科学財団 平成 28 年度 海外留学助成リサーチフェローシップ
2. Outstanding abstract award at 99th Annual Meeting of the Endocrine Society, ENDO2017
3. 第 91 回日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞

10. 研究内容・成果の要点

Corticotroph における SSTR5 の生理的意義

ACTH 産生下垂体腫瘍に対する治療標的として somatostatin receptor subtype 5 (SSTR5) が知られており、現在その作動薬として pasireotide が良好な治療成績を示しているが、正常 corticotroph における SSTR5 の生理的役割、及びその作用機序は不明な部分も多い。そこで我々は改変型 POMC promoter を用いて、corticotroph に SSTR5 を強制発現させたトランスジェニックマウス (HP5) を作製し検討を行った。本マウスは解析結果からヒトの続発性副腎不全に類似した表現型であると考えられた。表現型の機序を明らかにするために、さらに解析を進めたところ、SSTR5 は CRHR1 のプロモーター活性を変えずに発現および機能を抑制していることが明らかとなった。そこで CRHR1 の調節に microRNA が関与している可能性を考慮し検討を行った結果、miR-449c が CRHR1 発現および機能を抑制していることが明らかとなった。以上より SSTR5 はその機序の一部として miR-449c を介して CRHR1 の発現、機能を負に制御し、生体においては HPA 軸のストレス応答を抑制していることが示唆された。(Yamamoto M. et al, JCI Insight. 2018)

11. まとめ (感想及びコメント)

今回 4 年 7 か月という年月を Dr.Shlomo Melmed の指導の下で、また恵まれた環境、カリフォルニアの清々しい気候で、その時間のほとんどを自分のライフワークである下垂体研究に費やすことができたことはこの上ない喜びでありました。そこで私は文化、人種、言語さまざまな多様性に触れ、日本や自分自身を俯瞰することにより、多くの日本とは異なるもの、日本と変わらない普遍的なものを見つけることができました。有名無名、人を問わずここでの出会いのすべてが私にとっての財産であり、この経験は医師のキャリアにおいて留学によってのみ得ることができる貴重な体験であります。この留学をサポートして下さった成長科学協会に心より感謝申し上げるとともに、この経験を生かし日本の若き研究者が少しでも世界を志せるように応援していく所存です。