基礎研究：動物生命科学研究センター

テーマ：下垂体機能不全モデルサル

■ 背景

下垂体機能低下症は10万人あたり約45人が罹患する指定難病であり、特に副腎 皮質刺激ホルモン（ACTH）の欠乏は致命的な副腎不全を引き起こす。ヒト外挿性の高いサルモデルは新薬開発に必要だが、これまでの報告では、死亡率は約50%と高く、さらに下垂体ホルモン補充療法の標準化されたプロトコールも存在していなかった。

下垂体摘出術には、経頭蓋法、経鼻法、経口法の3つがある。経頭蓋法では大きな皮膚切開と脳の圧排が必要であり、致命的な脳損傷を引き起こす可能性がある。下垂体への経鼻的アプローチはヒトでは確立されているが、サルは鼻呼吸を行うため、手術による鼻腔閉塞が自然な呼吸を妨げ、窒息を引き起こす危険がある。

経口的下垂体摘出術は、アカゲザルで術後死亡率が高いという報告がある。我々はナビゲーション支援下内視鏡経口経蝶形骨洞手術によって、より安全かつ実現可能な方法で作製できると考えた。その理由は、ナビゲーションシステムによってトルコ鞍までの最短経路を測定し、骨開窓を最小限に抑えることで、手術侵襲と術後脳脊髄液漏出リスクの低減が可能であると考えられたためである。さらに内視鏡を用いることで、術野をより近接し、詳細に観察できた。この結果、下垂体残存組織を減らすことができるだけでなく、海綿静脈洞出血、内頸動脈損傷、視床下部損傷といった合併症も低下させることが可能と予想した。

■ 研究成果

【手術方法】

腹臥位下、口腔内の術野を確保するため上顎犬歯に糸をかけて上方へ牽引し、可能な限り開口させた。軟口蓋は正中線に沿って縦切開し、その後シルク糸で左右に牽引した。続いて、蝶形骨前面の粘膜を正中で縦切開し、蝶形骨を露出後蝶形骨およびトルコ鞍底を削除した。ハサミを用いてトルコ鞍部硬膜を切開、下垂体および下垂体茎を摘出した。その後、角度付き内視鏡を用いて術野を詳細に観察し、下垂体組織の残存がないことを確認した。トルコ鞍部は、腹部皮下脂肪層から採取した脂肪移植片を用いて再建し、さらに術後の脳脊髄液漏出を防ぐためフィブリン糊を使用した。再建後、出血および脳脊髄液漏出がないことを確認した後に軟口蓋を縫合し、手術を終了した。術後管理としては、抗生剤、デキサメタゾン、サイロキシン、バソプレシンなどを投与した。

【結果】

術後の血液検査結果は表2に示した。術後10日目および2年後にCRH負荷試験およびGRF負荷試験を実施したところ、下垂体機能の反応は認められなかった（表1）。

Scientific report 2021

	Preoperatively	10 days postoperatively	2 years postoperatively
ACTH level (pg/mL)	68.9	Undetectable	Undetectable
Cortisol level (μg/dL)	25.8	0.51	0.44
GH level (ng/mL)	12.8	Undetectable	Undetectable
AVP level (pg/mL)	0.6	Undetectable	Undetectable

■ 企業との協働

本研究は名古屋大学との共同研究による成果であり、この研究により「下垂体摘出後も長期生存させることが可能な霊長類評価系が確立」できた。これによりは下垂体機能改善治療薬の開発に有用と考えられる。なお、この研究は下垂体オルガノイドを用いる再生医療研究でも有用性が証明されている（Stem Cell Research & Therapy, 2026）。将来的には、ヒトiPS細胞由来の下垂体細胞を用いた移植実験でも活用可能と考えられる。このサルモデルを用いて新薬開発に協働して下さる企業を求めています。

■動物生命科学研究センターのホームページ

https://www.rcals.jp/