

1. 報告者氏名 福岡秀規
2. 所属施設名 (留学時) Cedars-Sinai Medical Center
(現 在) 神戸大学医学部付属病院
3. 留学先の国及び地名 アメリカ合衆国、ロサンゼルス
4. 留学先の施設及び所属(部門)の名称
Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology,
Cedars-Sinai Medical Center
5. 指導者名(指導教官名) Prof. Shlomo Melmed
6. 留学期間 2008年4月-2011年8月 (3年4カ月)
7. 留学の趣旨・目的 基礎研究、臨床、ネットワーキング
8. 研究課題 下垂体腺腫に対する、分子標的薬の探索

9. 研究成果

<国際学会発表>

1. *Hidenori Fukuoka, Jun Mizutani, Song-Guang Ren, George Vlotides, Shlomo Melmed. Functional role of the Her2/Neu receptor in stably transfected rat prolactinoma cells. (2009)11th International Pituitary Congress
2. *Hidenori Fukuoka, Anat Ben-Shlomo, Adam Mamelak, Jun Mizutani, Song-Guang Ren, Dave Bruyette, Yukiko Tone, Masahide Tone, Mark I. Greene, Shlomo Melmed. Epidermal Growth Factor Receptor as a Therapeutic Target for ACTH-Secreting Pituitary Adenoma, 92th Annual meeting of the Endocrine Society
3. *Hidenori Fukuoka, George Vlotides, Odelia Cooper, Jun Mizutani, Song-Guang Ren, Shlomo Melmed. Her2/Neu receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: novel strategy for targeted prolactinoma therapy. (2010) 92th Annual meeting of the Endocrine Society

<受賞>

- 2009 11th International Pituitary Congress Travel Grant Award
- 2010 91th annual meeting of the Endocrine Society Trainee Day Award
- 2010 91th annual meeting of the Endocrine Society Presidential Poster Competition Award
- 2011 第84回日本内分泌学会学術総会 若手奨励賞(YIA)

<論文発表>

1. Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren SG, Bruyette D, Melmed S. EGFR as a Therapeutic Target for human, canine and mice ACTH-Secreting Pituitary Adenoma. **The Journal of Clinical Investigation** 2011 *in press*
2. Tong Y, Zhou J, Mizutani J, Fukuoka H, Ren SG, Gutierrez-Hertmann A, Koeffler HP, Melmed S. CEBPD Suppresses Prolactin Expression and Prolactinoma Cell Proliferation. **Molecular Endocrinology** 2011, Oct 6.
3. Cooper O, Vlotides G, Fukuoka H, Greene MI, Melmed S. Expression and Function of ErbB Receptor and Ligands in the pituitary. **Endocrine Related Cancer** 2011 Sep 14.
4. Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, Tong Y, Ren SG, Bannykh S, Melmed S. HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy. **Molecular Endocrinology**, 2011 Jan;25(1):92-103.

10. 研究内容・成果の要点

下垂体腺腫の治療は、PRLoma をのぞいたすべての腺腫が、外科的摘除が第一選択である。現在下垂体腺腫を標的とした薬物治療は、主にドパミン受容体(D2R)アゴニスト、ソマトスタチン(SRIF)誘導体に依存しており、その他の機序を介した標的薬の登場が待たれる。近年 MGMT を標的とした Temozolomide が D2R アゴニスト耐性 PRLoma に対し効果を認めるとの報告があるが、さらなる検討が必要である(Goffin, Endocr. Rev.2005)。

今まで下垂体腫瘍の腫瘍化メカニズムにおいて、細胞周期の制御の破綻が関連していることが知られている(Melmed S. Nat. Endocrinol. Rev. 2011)。我々は細胞周期の上流として位置し、下垂体腫瘍において過剰発現している growth factor である ErbB 受容体 family に着目し、ErbB1 (EGFR), ErbB2 (HER2)のチロシンキナーゼ阻害剤が PRLoma におけるホルモン分泌、さらに細胞増殖を抑制することを示し、報告した(Vlotides G. Cancer Research 2008, Fukuoka H. Mol. Endocrinol. 2011)。さらに ACTHoma においても、その腫瘍化に Cyclin Dependent Kinase Inhibitor family である p27 の発現低下が関連していることから、ACTHoma における ErbB 受容体の機能に注目したところ、ACTH 蛋白の前駆体をコードする遺伝子である *POMC* の転写活性を規制していることが明らかとなり、EGFR のチロシンキナーゼ阻害剤が ACTHoma の分子標的薬となりうることを現在投稿中である(Fukuoka H. Journal Clin. Invest. In press)。

11. まとめ(感想及びコメント)

今回、研究留学の機会を与えて頂き、人生において何物にも代えがたい貴重な体験をさせて頂くことができました。

私の目標として、①下垂体の分野の世界的な権威の先生の下で指導を受ける。②世界のネットワークを構築する。③日本を離れ、客観的に日本を眺められるよう視野を広げる。というものを持って留学に臨みましたが、Dr.Melmed という素晴らしい指導者の下、世界中から集まった若い研究者、医師、また、多くの分野の著名な日本人と出会わせていただき、それらの目標を当初自分が考えていた以上のものとして得ることができたのではないかと、心より感謝しております。

今後も若い日本の研究者が留学を通して素晴らしい体験ができるよう、微力ながら貢献していきたいと考えております。この度助成を頂き本当にありがとうございました。