

p70S6Kシグナリングカスケードの活性化は、蛋白合成を必要とせず、5～10分と短時間に認められるため、転写を介さないT3のnon-genomic actionと考えられる。甲状腺不応症（RTH）患者では甲状腺ホルモン受容体（TR）のリガンド結合ドメインに変異があるため、TRとT3の結合が無く、患者から得られた皮膚繊維芽細胞ではT3によるこのシグナリングカスケードの活性化が阻害されている。Akt/PKB、mTORの活性化は蛋白合成に必要とされるリボソーム蛋白の合成や種々の転写因子の燐酸化を介して多くの遺伝子発現を調節している。また、mTOR遺伝子の変異が終脳発育発育障害をもたらすことも知られている。従って、甲状腺ホルモンによるこのシグナリングカスケードの活性化はヒトの成長・発育に極めて重要な役割を果たしていると考えられ、RTH発症機序の解明に大きく貢献すると考えられる。

#### 自己免疫性の甲状腺機能異常（バセドウ病）に関する研究

##### ① バセドウ病の遺伝的素因に関する検討：

A) TSHR遺伝子内のSNPを用いた関連解析：TSHR遺伝子内に10～50Kbp間隔で分布する2個のSNPでの関連解析を行った。その結果、イントロン8に存在するJST140350で有意な関連を認めた。そこで、エクソン7から8付近に分布する10個のSNPを用いて連鎖不平衡解析を行3つのBlockに分割された。JST022302と連鎖不平衡にあるいくつかのSNPにおいてもGraves'との関連が認められた。Hashimotoではこの

領域内において関連は認められなかった。さらに、JST022302と連鎖不平衡の強い8つのSNP（Block3）を用いてハプロタイプ解析を行ったところ、2つのみの高頻度ハプロタイプが検出され、Major Haplotype頻度はAITD、特にGraves'で有意な上昇が見られた。従ってTSHR遺伝子エクソン7-8領域はバセドウ病の疾患感受性領域と考えられた。今後は、この領域に存在するSNPを用いた機能解析を行う必要がある。また、HLAやCTLA-4などの他の疾患感受性遺伝子との相互作用の検討も必要である。

B) Ch5q21-33領域の解析：約1cM毎に設定したMicrosatellite Markerでの解析：D5S2115以外にD5S2117、D5S2110付近にも比較的強い関連が認められ、疾患感受性領域の存在が示唆された。この領域におけるCytokine Cluster・免疫関連遺伝子のSNPを用いて関連解析では、IRF1、GM-CSFにおいてバセドウ病との関連があった。

C) 家族性バセドウ病の全国疫学調査：第一次調査では、調査対象2367科のうち、1361科(回収率57.5%)より回答があり、報告患者数は902名であった。この成績に基づき、2000年1年間に家族性バセドウ病により全国の病院を受療した患者数は2850名（95%信頼区間2000～3500名）と推計された。これによって、バセドウ病患者全体に占める家族性の割合は、約2.1-3.1%と推計された。また、平成11年度の日本における全人口

と甲状腺中毒症患者数から、家族罹患の相対危険率は、約19-42倍と概算された。第二次調査は487例回収(回収率55%)された。家族性バセドウ病の臨床所見、検査、治療、予後に関しては、非家族性を含めた全体のバセドウ病と比べて大きな相違はないと考えられた。家族性バセドウ病患者の中で、第一度近親に橋本病患者を有するものは約8%あった。また、橋本病以外の自己免疫・アレルギー性疾患を合併するものは10%あった。以上より、バセドウ病患者に家族集積が確認され、その発症に遺伝因子や環境因子、またはその両者の関与が示された。

#### ② TSH受容体抗体産生調節に関する研究：

バセドウ病患者におけるスギ花粉症の合併率は42.9%で、健常人の32.6%に比し有意の高値であった。一方無痛性甲状腺炎では13.0%と有意に合併率が低かった。バセドウ病患者でスギ花粉症合併症例(Aグループ)では、花粉症症状出現とほぼ同時に末梢好酸球が増加し、症状出現後約3ヵ月後を頂値としてスギ花粉特異的IgEの一過性上昇が見られた。TRAb値の変動は、Aグループの5例中3例でスギ花粉発症後IgE上昇と類似して抗体価の上昇がみられた。抗TPO抗体はAグループで7・8月頃を頂値とする抗体価の一過性上昇がみられ、抗サイログロブリン抗体もTPO抗体同様に花粉症発症後抗体価は漸増し、8月から11月に頂値を示す有意な上昇が見られた。Bグループではこのような変化は見られなかった。スギ花粉症によるアレルギー性鼻炎では局所的なTh2免疫反応が全身に影響し、生体全体または頭頸部の免疫系がTh2優位になり抗体産生が高まったものと推測

された。

#### ③ バセドウ病治療法選択に関する研究：

5年間経過観察出来たバセドウ病180例中53例(29.4%)は解寛し、127例(70.6%)は解寛しなかった。非解寛群の初診時のTRAb値は、解寛群に比し有意の高値を示した。TRAb値が50IU/L以上を示したものは32例あったが、うち28例(87.5%)は非解寛群であった。これらのことから初診時における定量的TRAb測定で50IU/L以上の症例は、5年間の抗甲状腺剤治療で解寛する可能性は低いく、アイソトープ治療または手術療法を選択するべきものと考えられた。

治療中止時期についての検討も行った。57例中46例(80.7%)は投薬中止後も2年間は寛解状態にあったが、残り11例(19.3%)は甲状腺機能亢進症の再発がみられた。抗甲状腺剤投与中止時の年齢、FT4、FT3、TSH値、甲状腺腫大度は両群間で有意差は見られなかったが、TRAb値は再発群で有意の高値を示した。特にTRAb値30%(高感度法50%または6IU/L)以上を示した4例は全例再発した。即ち抗甲状腺剤隔日一錠の内服条件で少なくとも6ヶ月間FT4、TSH値が正常で、しかもTRAb値が30%(高感度法50%または6IU/L)以下を示すものの寛解率は86.7%であった。

#### ④ バセドウ病眼症の病態に関する研究

脂肪細胞では甲状腺細胞に比し、CREより3'側(-122bp~-106bp)にTSHR遺伝子発現に重要な因子が結合し、その中心配列(TTCCT)付近は細胞の分化に伴い脱メチル化され、この部位にEts familyである)GA binding proteinが結合することが確認された。さらに転写開始点に近い部位には転写抑制因子の結合が示唆され、この部位にRunt-related transcription

factor の結合配列が存在することが明らかとなった。またこのRunt-related transcription factor は甲状腺乳頭癌細胞で発現が亢進していることを確認できた。これらの調節因子、特にRunt-related transcription factorは骨組織の形成に重要とされ、バセドウ病でのfinger acropachyの発症と関連する可能性がある。また、これらの因子のさらなるはバセドウ病での甲状腺外症状の病態解明に重要と考えられた。

甲状腺と外眼筋との共通抗原として報告されているTSH受容体、Tg、1D、SDH、G2s、UACAなどの候補遺伝子の後眼窩組織における発現をリアルタイム定量PCR法にて検討し、TSH受容体、Tg遺伝子が後眼窩脂肪組織に発現していることを明らかにした。しかしその発現量は甲状腺の約1/100~1/1000と極微量であり活動期の病巣でこれらの発現が増加し免疫反応の標的になっているのか、あるいは他の自己抗原が真の標的であるのか検討中である

#### ⑤ バセドウ病眼症の遺伝的素因に関する研究：

TNF- $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型が日本人およびポーランド人に共通して眼症と関連していた。CTLA-4遺伝子多型、IL-13遺伝子多型はバセドウ病の発症との関連を認めしたが、眼症との関連は認められなかった。IFN- $\gamma$ 遺伝子多型は抗甲状腺剤による治療感受性と関連がみられたが、眼症との関連は認められなかった。IL-4、IL-6、CD40、ICAM-1などの遺伝子多型はバセドウ病、バセドウ病眼症のいずれとも関連なかった。

### E. 評 価

#### 1) 達成度について

いずれの領域においても、当初の目的をほぼ達成できているが、基礎的検討においては

研究の進展に伴う新たな展開を必要とすることから達成度は80%であるといえる。一方、Casr遺伝子異常に基づく疾患、偽性副甲状腺機能低下症IbやTSH受容体遺伝子異常における臨床的検討では比較的まれな疾患であるため十分な数の症例での検討とは言えずその達成度は60%程度であると考えられる。

#### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

Bio-PTHに特異的な測定系を用いてのPHPにおける検討は、PHPの新たな診断基準の基礎となるデータが得られた点で社会的意義は大きい。PHPI bにおけるDNAメチル化の検討はepigenetic diseaseの原因・病態について基礎的情報を加えることができ、epigenetic diseaseの概念の確立に貢献した。また、epigeneticsの手法を用いることで、偽性副甲状腺機能低下症の診療において正確な診断を可能とした。また、カルシウム感知受容体活性型変異によるBartter症候群は、既にBartter症候群5型と分類され、国際的な教科書的記載にまでなっている。PTHの骨芽細胞内情報伝達の検討により、PTH作用の新たな側面が明らかとなった。IL-11などの骨形成関連標的遺伝子の誘導に関するAP-1・Smad1/5複合体に関する研究は、全くユニークなものであり国際的にも類を見ない。PTHによるアポトーシス抑制作用についても機序はほとんど知られておらず、骨形成性サイトカインIL-11の役割を示した点で独自性が高く先進的である。これらの成果は国際的にも広く骨・カルシウム代謝領域における骨形成の分子研究の進展に貢献するものである。VDRが、胆汁酸にも反応し胆汁酸代謝

酵素の発現を調節することを見出したが、この発見はVDR研究へ新たな視点を与えるものとして国際的に高く評価されている。VDRに対する新規生理的リガンドであるリトコール酸が活性型ビタミンD3とは異なる結合様式でVDRに作用することが明らかになり、胆汁酸の構造に基づくVDR作用薬の開発が可能であることから、創薬においても注目される。WINACの発見により、今まで明らかでなかった染色体構造調節とVDRを介した遺伝子発現調節の関連を明らかにし、またウィリアムス症候群の責任遺伝子を含んでいたことから、この複合体は予期せぬ遺伝病との関連を明らかにできた。活性型ビタミンD3の骨に対する直接作用の解明は、これまでの常識を覆すものであり、学術的意義は非常に大きい。本研究班で発見されたFGF23はカルシウムリン代謝の新規のホルモンとして位置づけられるものであり、国内外でさまざまな病態解析における大きな研究対象となってきた。

TSH受容体遺伝子異常の成果はクレチン症および高TSH血症の管理・治療指針に寄与する。RTHの病態に関する研究は従来の多くの研究がおこなわれてきた。しかしTRによるネガティブフィードバック機構の詳細な分子機構は現在まで明かとなっておらず、本成果によりHDACなどの転写共役因子を含めたより詳細なTRH遺伝子の転写抑制分子機構が世界に先駆けて明かとなった。正の刺激系とは全く異なるDNAへの直接的な結合を介さないTRによる転写調節機構は、甲状腺ホルモンによって発現抑制を受けるTRH以外の標的遺伝子の調節機構にも共通点を有すると考えられ、また他の核内受容体による

転写抑制機構の解明にも応用されると思われる。こうした転写調節機構の理解は、RTHの病態や他の核内受容体の関与する疾病の病因解明に寄与すると思われる。またZAKI-4を中心とした一連の成果はT3が転写を介さないnon-genomic作用をあきらかにした。このT3のnon-genomic actionはこれまで報告が無く、新たなT3の作用機序の発見と共にRTHの症状、特にattention deficit、精神・知能発育遅延などの中枢神経系症状の発症に本研究により明らかにされたPI3K→Akt/PKB→mTOR→p70S6K→ZAKI-4 $\alpha$ が関与している可能性が示された。この研究はRTH研究の第一人者であるシカゴ大学Refetoff教授との共同研究により遂行されたものであり、その成果は国際学会のPlenary Lectureなどで発表されてきた。バセドウ病の遺伝因子解明は、疾患の発症機序解明、発症予防、治療薬副作用回避などにつながる。本研究は、我々を含めて複数の研究者によって精力的に研究がなされているが、人種差などによる相違があり、地域や人種を考慮した検討が必要である。その意味で本研究は、日本人固有の特長を明らかにし、さらには東アジア人全体に敷衍されうる可能性がある。TSHレセプター遺伝子多型の検討は、我々の検討が国内外において最も詳細であり、日本人における全ゲノムスクリーニングの報告は我々のみである。この報告で見出された領域は欧米での検討と異なっており、5q23-q33領域の詳細な検討の報告は国内外を問わずほとんどない。さらに、臨床像との連関を含めて我々が初めて報告した。家族性バセドウ病の全国疫学調査は同病の遺伝的素因を明らかにし、臨床における患者説明にも有用である。

また、バセドウ病の治療に関する成果はいずれも臨床に直結しており、国内外のバセドウ病の治療ガイドラインに今後取り入れられるものと思われる。このことから実際医療における社会的意義は極めて大きい。

### 3) 今後の展開について

PTH測定の結果は今後BioPTHを用いてのPHPの新たな診断基準作成への展開につながる。PHPIbの結果はGNAS1遺伝子のDNAメチル化以外の組織特異的インプリンティングの機構と生物学的意義の解明、インプリンティング必須のtrans-elementを同定し、その作用機序や特性の解明に展開し、現在治療法のないPHP-Ia、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasiaにみられる重症の異所性石灰化の新たな治療法の開発へと発展させる。骨芽細胞におけるPTHの細胞内シグナルに関する研究成果は (1) PTHによる抗アポトーシス作用の機序のさらなる解明 (2) PTHによるSmad1/5活性化機序の解明 (3) PTHによるAP-1・Smad1/5転写因子複合体活性化に対するグルココルチコイドおよび加齢の及ぼす効果の解析と機序の解明 (4) PTHの時間依存的作用(間欠的投与による骨形成促進)機序の解明。特に半減期が長い蛋白である $\Delta$ FosBの蓄積効果の解析。(5) PTHの骨作用と腎作用の特異性と差異の解明に展開し、これらの研究を進めることによりPTH作用低下・抵抗性に基づく骨粗鬆症や特発性・偽性副甲状腺機能低下症に対する新たな治療開発への基礎を築く。新規VDRリガンドに関する研究成果は、VDR-RXRヘテロ二量体としての活性化機構、リクルートされるコファクターの選択性、

genomic action と non-genomic action における作用の相違などに着目して、活性型ビタミンD3とリトコール酸に対するVDR受容機構の選択性の詳細解明に展開する。また、その成果をさらに活性型ビタミンD3の投与が有効とされているある種の悪性腫瘍や皮膚疾患などのいわゆる“VDR機能異常症”の病態メカニズムを解明し、分子病態に基づいた理論的な治療戦略を構築したい。VDRを介する転写抑制メカニズムは活性型ビタミンDにより発現が抑制される標的遺伝子において共通する転写抑制メカニズムである可能性を提示した。しかし、その詳細な転写抑制メカニズムは依然として不明であり、さらにそれが組織特異的に生じる理由は明らかではない。組織特異的な転写因子を同定しビタミンD依存的な発現抑制機構の組織特異性の証明へと展開する。組織特異的VDRKOマウスを含むVDR欠損マウスにおける成果は ビタミンDの骨形成抑制効果の詳細の解明へと展開させる。

バセドウ病の遺伝素因に関する成果は、バセドウ病の疾患感受性領域と考えられたTSHR遺伝子エクソン7-8領域については、同領域に存在するSNPを用いた機能解析を行い、疾患感受性遺伝子であることを証明することができる。また、HLAやCTLA-4などの他の疾患感受性遺伝子との相互作用の検討も行い、バセドウ病遺伝因子の全体像を明らかにすることが可能である。さらに、染色体5q23-33領域は、多数のサイトカイン遺伝子がクラスターを形成する部位であり、他の自己免疫疾患やアレルギー疾患の疾患感受性遺伝子座位として従来から興味をもたれてきた。同部位の多数のマーカーを用いた関連解

析によって候補遺伝子を絞り込み、機能解析に供することができれば、バセドウ病のみならず自己免疫性疾患全体の遺伝因子解明に寄与できると考えられる。バセドウ病の治療に関する成果によって初診時における定量的TRAb測定で、バセドウ病治療法の選択がかなり可能となったが、まだすべての症例で100%予測可能ではない。今後さらに別の指標も加え評価しより良い予測法を確立してゆく必要がある。TRAb産生にTh2優位性が重要であることを明らかにしたので、この点に注目してバセドウ病の新しい治療法の開発が期待される。最近、甲状腺刺激ホルモン(TSH)受容体のノックアウトマウスの検討からTSHが骨リモデリングに関与することが示された。ヒトのTSHR遺伝子異常症を有する個体の骨塩量、骨代謝マーカーなど検討することにより、ヒトにおけるTSHと骨リモデリングの関係を追究する予定である。オステオポロシスの新しい治療法にも貢献すると考える。TRH遺伝子をモデルとした甲状腺ホルモン受容体によるネガティブフィードバック機構に関する研究成果は、今後更にマウスなどを用いた*in vivo*の系(例えば*in vivo* ChIP assayなど)で確認することは重要である。また、甲状腺ホルモンによって正の転写調節をうける遺伝子において、多くの蛋白を含んだ異なるクラスの転写共役因子複合体が順次プロモーターにリクルートされて転写が活性化される事が報告されている。負の転写抑制系においても、共役因子複合体が精製、同定されることによって、TRによる転写抑制機構の理解が更に深まり、甲状腺ホルモン不応症の真の病態解明ならびに他の核内受容体の関与する種々の疾患の病態解明や

治療にも応用可能と予想される。ZAKI-4に関する研究成果は、中枢神経系におけるこのシグナリングカスケードの役割を明らかにすることに展開し、これまで不明なことが多いとされてきた甲状腺ホルモンの中枢神経系への作用解明に大きく貢献できると考えられる。非甲状腺細胞のサイトロロピンレセプター発現調節機構に関する成果はバセドウ病における甲状腺中毒症、甲状腺外症状の発症に重要と考えられ、この因子を介した治療の確立へと展開する。

#### 4) 研究内容の効率性について

比較的稀な疾患の診断治療を主軸においた研究であり、対象疾患診療に直結する成績を得るには症例の収集に時間を要するために研究内容の効率性は十分に考慮する必要がある。このため、副甲状腺領域では骨粗鬆症を中心とする代謝性骨疾患や腎疾患の診療への応用を視野に入れた研究、甲状腺領域では頻度の高いバセドウ病に関する研究を各々の計画に組み入れて研究を進めた。また、班員構成も臨床医学分野だけではなく基礎医学分野の研究者を組み入れ、新たな病態の解明や創薬を含む新規の治療法の開発を推進しうる体制となっている。特に遺伝子改変マウスは現在では必須の研究ツールであり、その効率的な利用は研究内容の高効率化には重要で、副甲状腺領域におけるVDRKOマウスを利用した成果は研究が高効率で遂行されたことを裏付けている。

## F. 結論

### 副甲状腺領域

①Bio-PTHに特異的な測定系を用いた検討によって、PHPにおいてはPTHの分泌代謝動態がい

ずれも亢進していることが明らかとなった。

- ②偽性副甲状腺機能低下症の病因としてDNAメチル化異常が関与していることを明らかにした。同疾患の臨床像を詳細に解析することにより、診断のための新たな正確な情報を提供することができた。
- ③常染色体優性遺伝性低Ca血症（ADH）では血清Ca値を6.0mg/dl～7.0mg/dlに維持するのが適当であると考えられる。
- ④Ca代謝異常症の病因としてCaSRに対する自己抗体が関与する。
- ⑤Caの尿中排泄量の増加を伴ったPHPIbの症例にCaSRのactive mutationが認められた。このような例では少量の $1\alpha$  OHD3投与により血清PTHを高値に保つことで、血清および尿中Caを正常化できた。
- ⑥カルシウム感知受容体遺伝子異常によりBartter症候群が発症することがある。
- ⑦PTHはERK依存性に $\delta$  fosBをはじめとするAP-1転写因子を誘導する一方、ERK非依存性にSmad1を活性化する。PTHはこれらの独立した二つのシグナル経路の協調的作用によりIL-11などの下流標的遺伝子を誘導する。
- ⑧活性型ビタミンD<sub>3</sub>とリトコール酸とではVDRリガンド結合ポケットに対する結合様式が異なる。
- ⑨リトコール酸のVDRへのドッキングモデルの解析から、より強力なVDRアゴニストである胆汁酸誘導体リトコール酸アセテートを見出した。
- ⑩VDRにはリガンド非依存性および依存性の核移行システムが存在する。VDRのリガンド非依存性核移行はimportin-4によって担われる。
- ⑪ビタミンDによる標的遺伝子群による発現制

御機構の一分子機構が明らかになった。

- ⑫VDRは骨組織では負に、他の標的臓器では正に機能し、骨代謝を正常に保つことが明らかになった。
- ⑬メガリンは、近位尿細管上皮細胞における25OHD/DBP複合体に対するエンドサイトーシス受容体として機能し、ビタミンDの活性化のプロセスにおいて重要な役割を果たしている。
- ⑭腫瘍性骨軟化症よりクローニングされたFGF-23の生理的および病因的意義を明らかにした。

#### 甲状腺領域

- ①わが国におけるTSH受容体遺伝子の機能喪失型変異によるTSH不応症の特徴を明らかにした。
- ②TSH $\beta$ 遺伝子を活性化させる因子はGATA2であり、TR $\beta$ 2はT3存在時GATA2の機能を阻害することで転写抑制に働く。ここにTRAP220が関与し、T3/TRはヒストンを脱アセチルする。
- ③ドミナントネガティブ型異常TRの甲状腺における過剰発現は、甲状腺濾胞形成、甲状腺ホルモン合成に阻害的に働き、甲状腺機能低下症をきたす。
- ④TRによる視床下部TRH遺伝子の転写調節分子機構の詳細が明らかとなった。RTH症例に認められた変異TRによるTRH遺伝子転写調節機構異常の本態が、ヒストン修飾の異常によるものであることが強く示唆された。
- ⑤甲状腺ホルモンが核外に存在する受容体と結合し、PI3K→Akt/PKB→mTOR→p70S6Kシグナリングカスケードを賦活し、カルシニューリン阻害蛋白ZAKI-4 $\alpha$ を増加させること

を世界で初めて明らかにした。

- ⑥TSH受容体や5q23-33領域におけるバセドウ病疾患感受性遺伝子の存在が強く示唆された。
- ⑦初診時における定量的TRAb測定で50IU/L以上の症例は、5年間以内に抗甲状腺剤治療で寛解する可能性は低いく、アイソトープ治療または手術療法を選択するべきである。
- ⑧抗甲状腺剤隔日一錠の内服条件で6ヶ月以上FT4、TSH値が正常でTRAb値が30%（高感度法50%または6IU/L）以下のものは投薬中止が可能である。
- ⑨スギ花粉症によりTh2免疫反応が高まりTRAb抗体産生が上昇しバセドウ病の発症・再発・増悪がみられる。
- ⑩甲状腺以外の細胞でのTSHR遺伝子発現に関与する転写因子を特定ないし推定した。これらの因子は骨代謝にも関与するものであり、バセドウ病での骨代謝異常、ならびに骨粗しょう症などの病態解明・治療に重要と考えられた。
- ⑪TNF- $\alpha$  遺伝子のプロモーター領域の遺伝子多型が日本人およびポーランド人に共通して眼症と関連していることを報告した。CTLA-4遺伝子多型、IL-13遺伝子多型はバセドウ病の発症との関連を認めたが、眼症との関連は認められなかった。IFN- $\gamma$  遺伝子多型は抗甲状腺剤による治療感受性と関連がみられたが、眼症との関連は認められなかった。

## G. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	301件
原著論文による発表	40件
それ以外（レビュー等）の発表	164件
そのうち主なもの	

### 論文発表

井上勝、難波範行、上田晃三、山中良孝、田中弘之、清野佳紀、小池美緒乳児骨形成不全症に対するpamidronate治療。日本内分泌学会雑誌 79：68-72，2003

カルシウム・リン代謝異常症。大藺恵一 日本小児科学学会雑誌 106(10)：1345-1354，2002

田中弘之。低カルシウム血症の診断手順 クリニカルアワー「副甲状腺機能低下症と遺伝子異常」

皆川真規、安田敏行、渡辺智之、数川逸郎、河野陽一。偽性副甲状腺機能低下症IbにおけるGNAS1遺伝子転写調節領域のDNAメチル化異常。ホルモンと臨床 50(12)：1223-1228，2002

皆川真規。副甲状腺ホルモン/副甲状腺ホルモン関連ペプチド受容体（PTH1R）遺伝子多型と身長。ホルモンと臨床 51(11)：955-958，2003

数川逸郎、皆川真規、渡邊智之、木下香、佐藤裕美子、下橋京子、南谷幹史、安田敏行、河野陽一。特異な病像を呈する偽性副甲状腺機能低下症Ib-GNAS1遺伝子XL $\alpha$ s領域のDNAメチル化異常と臨床像の検討。ホルモンと臨床 52(10)：971-976，2004

山内美香、杉本利嗣、山口徹、矢野彰三、Wang J、Bai M、Brown EM、千原和夫：家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（FHH）の3家系の検討。日本内分泌学会雑誌 78：S120-123，2002

檀島誠。核内レセプターと生体異物代謝。遺伝子医学 6：595-599，2002

檀島誠。脂質代謝と核内レセプター。生化学 75：391-395，2003



榎島誠. 核内レセプターによる生体異物・脂質代謝調節. 医学のあゆみ 206 : 911-914, 2003

道上敏美. ビタミンDによる石灰化の調節. CLINICAL CALCIUM. 14 : 64-69, 2004.

長谷川友規子、高野徹、泉由紀子、多田尚人、巽圭太、日高洋、網野信行 花粉症後に発病、増悪および再発が見られたバセドウ病の1例 総合臨床 51 : 2076-2079, 2002.

岡田美紀、青木和子、 冨永信子、田中公子、福岡富子、日高洋、高野徹、網野信行 大阪地区における成人女性の季節性アレルギー性鼻炎. 気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の出現頻度について 臨床と研究 79 : 2182-2185, 2002.

網野信行、高野徹、中田幸子 バセドウ病の診断と治療 Mebio 20 : 57-61. 2003.

竹岡啓子、日高洋、花田浩之、野村朋子、泉由紀子、高野徹、金倉譲、岩谷良則、網野信行 第二世代TSHレセプター抗体 (TRAb) 測定試薬の評価—第二報— 医学と薬学 51 : 173-178, 2004

服部喜之、赤水尚史. バキュロ ウイルス昆虫細胞発現系によって作製した分泌性可溶性TSHレセプターに関する定量的性状検討. ホルモンと臨床 50(2) : 101-108, 2002.

赤水尚史. バセドウ病の治療. ホルモンと臨床 50(7) : 665-669, 2002.

赤水尚史. バセドウ病の内科的治療の中止. 医事新報 4079 : 88-89, 2002.

赤水尚史、平谷仁美. 日本人自己免疫性甲状腺疾患に関する感受性遺伝子存在候補

領域についての関連解析. ホルモンと臨床 51 : 155-159, 2003.

満間照典、紫芝良昌、内村英正、長坂顕雄、網野信行、赤須文人、赤水尚史、澤潔人、飯高誠、市川和夫、伊藤光泰、遠藤登代志、岡村健、岡本泰之、久保田憲、清水多恵子、高野徹、高松順太、竹田京子、多田尚人、坪井久美子、浜田昇、廣岡良文、深田修司、三橋知明、百溪尚子、吉田克己、吉村弘. 甲状腺疾患ガイドライン：バセドウ病・甲状腺機能低下症・無痛性甲状腺炎慢性甲状腺炎（橋本病）亜急性甲状腺炎（日本甲状腺学会診断ガイドライン作成ワーキンググループ、執筆・連絡責任者 網野信行）. ホルモンと臨床 50 : 643-653, 2003.

赤水尚史. TSH受容体抗体の認識部位. 内分泌糖尿病科 6 : 365-370, 2003.

赤水尚史、西條美佐. Basedow病の動物モデル作成—抗甲状腺刺激ホルモン受容体抗体遺伝子発現法—. 最新医学 58(7) : 1643-1648, 2003.

赤水尚史. バセドウ病の病態と診断. Modern Physician 23(7) : 1044-1047, 2003.

赤水尚史. 自己免疫性甲状腺疾患のモデル動物. ホルモンと臨床 51(10) : 861-866, 2003.

赤水尚史. モデル動物作成によるバセドウ病発症機序の解明. J Clin. Immunol. 26(6) : 329-335, 2003.

赤水尚史. 実験的バセドウ病. 内分泌・糖尿病科17(4) : 405-409, 2003.

赤水尚史、西條美佐. 特集：分子甲状腺学の進歩2004. 刺激型抗TSH受容体トラ

ンスジェニックマウスの作製と解析. ホルモンと臨床 52(3):243-248, 2004.

曹霞、妹尾久雄：甲状腺ホルモン受容体を介したカルシニューリンの内因性阻害蛋白ZAKI-4の発現調節に対するmammalian target of rapamycinの活性化の関与：新たな甲状腺ホルモン作用. ホルモンと臨床. 52:17-21, 2004

妹尾久雄、神部福司：甲状腺濾胞細胞のstimulus-secretion coupling. 内分泌・糖尿病科, 18(5):411-417, 2004.

妹尾久雄、曹霞、村田善晴：内分泌疾患の遺伝子学. 臨床遺伝子学2004, 最新医学 93-103, 2004.

上條隆司、山本美智代、小川正道、林良敬、妹尾久雄、西美和：日本人IGHD II型患者におけるGH-1遺伝子異常の多様性. ホルモンと臨床, 「特集 小児内分泌学の進歩2003」35-39, 2003.

上條隆司、林良敬、妹尾久雄、山本美智代、小川正道、西美和：GH-1遺伝子第5 exonにおけるmissense変異が同定されたIGHDの2症例. ホルモンと臨床, 増刊号「内分泌 興味ある症例 第43集」51:31-34, 2003.

曹霞、神部福司、宮崎高志、SAR-KAR D、妹尾久雄：甲状腺ホルモン応答性遺伝子ZAKI-4：その構造と発現調節. ホルモンと臨床, 「特集 分子甲状腺学の進歩2003」131-136, 2003.

村田善晴、妹尾久雄：甲状腺機能低下症による神経機能異常と甲状腺ホルモン応答性遺伝子. 最新医学, 特集 甲状腺疾患研究の最前線－基礎研究から治療への応用－. 58(7):82-88, 2003.

神部福司、妹尾久雄：TBG異常症. よくわかる甲状腺疾患のすべて. (伴良雄編) 355-358, 永井書店 (大阪) 2003.

中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. ホルモンと臨床 50(7):77-81, 2002

中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の診断と治療. よくわかる甲状腺疾患のすべて. 永井書店、2003、p256-260.

中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の動物モデル. 最新医学 58(7):1671-1678, 2003.

西山孝三、中村浩淑：甲状腺ホルモンによる情報伝達機構. 内分泌・糖尿病科 18(2):130-137, 2004

渋沢信行、橋本貢士、山田正信、Wondisford Fredric E.、森昌朋. 甲状腺ホルモン受容体TR- $\alpha$ のDNA結合能の生体における意義GS125 TR- $\alpha$ ノックインマウスの作製と解析. ホルモンと臨床 (0045-7167) 52巻3号 Page 193-199 (2004. 03)

鬼形和道、他. 高TSH血症におけるTSH受容体遺伝子解析 日本人におけるR450H変異の意義. ホルモンと臨床 51:999-1003, 2003.

鬼形和道、他. 日本人に高頻度に認められるTSH受容体遺伝子機能喪失型変異(R450H). ホルモンと臨床 52:249-252, 2004.

広松雄治ら：バセドウ病眼症患者の後眼窩組織におけるサイログロブリン遺伝子の発現.眼科紀要 54:196-199, 2003.

広松雄治：バセドウ病眼症の治療方針と治療の実際. Modern Physician 23:1119-1123, 2003.

学会発表

ビタミンD受容体の核移行に関わる分子の解析。宮内芳輝、道上敏美、大藪恵一。第20回日本骨代謝学会 2002.7；岡山。

常染色体優性低Ca血症の3家系。平井治彦、山藤陽子、島雅昭、里村憲一、志水信彦、中島滋郎、大藪恵一。第20回日本骨代謝学会 2002.7；岡山

カルシウム・リン代謝異常症。大藪恵一。第106回日本小児科学学術集会、教育講演：03.04.25-27、福岡

2002年度日本農芸化学会 Vitamin D receptor (VDR) の新規転写修飾因子複合体としてのWSTF complexの機能解析 北川浩史、柳沢純、藤木亮次、小川智子、咩野清恵、時田章史、中川武弥、伊藤敬、松本俊夫、加藤茂明

2002年度日本農芸化学会 活性型ビタミンDによる遺伝子発現抑制機構の解析 金美善、村山明子、武山健一、加藤茂明

2002年度日本分子生物学会 VDR機能と共役する新規染色体構造変換因子複合体WINACの同定・性状解析 北川浩史、藤木亮次、植松良勝、松井大輔、時田章史、伊藤敬、石見幸男、松本俊夫、柳沢純、加藤茂明

2002年度日本分子生物学会 ビタミンA・Dレセプター (RAR・VDR) の骨組織における協調作用の解析 吉村公宏、栗飯原賢一、山田高嗣、佐藤隆史、Daniel Metzger、Pierre Chambon、加藤茂明

2004年度日本農芸化学会 1alpha-水酸化酵素遺伝子発現調節機構の研究 藤木亮次、金美善、佐々木康匡、北川浩史、加藤茂明

2004年度日本農芸化学会 ビタミンDの骨芽細胞への直接作用の分子機構 山本陽子、吉澤達也、福田亨、加藤茂明

第75回日本内分泌学会学術総会 (6/28-30/02、大阪) PTHによるAP-1/IL-11カスケードの活性化は骨芽細胞の初期分化を促進するとともに、骨芽細胞アポトーシスを抑制する 加藤修司、井上大輔、木戸慎介、伊藤祐司、松本俊夫

第20回日本骨代謝学会 (7/25-27/02、岡山) 力学的負荷による骨形成促進機構におけるfosB/Interleukin-11経路の活性化機序 木戸慎介、井上大輔、答島恵美子、松本俊夫

第20回日本骨代謝学会 (7/25-27/02、岡山) 副甲状腺ホルモン (PTH) によるdelta-fosBおよびinterleukin-11の発現誘導の機序およびその役割 井上大輔、木戸慎介、松本俊夫

第20回日本骨代謝学会 (7/25-27/02、岡山) 力学的負荷による骨形成促進機構におけるfosB/Interleukin-11経路の活性化機序 木戸慎介、井上大輔、答島恵美子、松本俊夫

第76回日本内分泌学会学術総会 (5/9-11/03、横浜) 骨形成促進因子インターロイキン(IL)-11はErk依存性にbcl-2の発現を促進してデキサメタゾンによる骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。加藤修司、木戸慎介、井上大輔、伊藤祐司、松本俊夫

1<sup>st</sup> Joint Meeting of IBMS/JSBMR JAPAN DAY 第21回日本骨代謝学会 (6/5/03、大阪) 骨形成促進因子インターロイキン (IL) -11の骨芽細胞に対する抗アポトーシス作用には、ERK依存性のbcl-2発現作用が関与する。加藤修司、木戸慎介、吉田清美、伊藤祐司、井上大輔、松本

俊夫

第77回日本内分泌学会学術総会 (6/24-26/2004、京都) 力学的負荷 (Fluid shear stress) プロテインキナーゼC依存性にSmad1/5を活性化して骨芽細胞分化を促進する。井上大輔、木戸慎介、今村健志、宮園浩平、松本俊夫

第22回日本骨代謝学会学術総会 (8/4-7/2004、大阪) グルココルチコイドによるIL-11遺伝子転写の抑制 伊藤祐司、木戸慎介、井上大輔、松本俊夫

第22回日本骨代謝学会学術総会 (8/4-7/2004、大阪) 力学的負荷はPKC依存性かつBMP受容体非依存性にSmad1を活性化して骨芽細胞分化を促進する：木戸慎介、井上大輔、今村健志、宮園浩平、山内英美子、宮本貴子、谷口寿章、松本俊夫

田中弘之 ビタミンD欠乏症の診断と治療 指定演題「カルシウム代謝異常、骨粗鬆症」第12回臨床内分泌代謝Update 大阪 2002

田中弘之 軟骨無形成症の遺伝子解析 シンポジウム3 「骨関節疾患の遺伝子解析」第17回日本整形外科学会基礎学術集会 青森 2002

田中弘之 ミネラル・ビタミンDの摂取をどうするか シンポジウム「骨粗鬆症の克服」第26回日本医学会総会 福岡 2003/4/4

田中弘之 軟骨異栄養症 クリニカルアワー「non-GHD低身長症における成長ホルモン治療」第76回日本内分泌学会学術総会 横浜 2003/5

田中弘之 思春期のライフスタイルと骨粗鬆症 シンポジウム「ヒトの一生と骨粗

鬆症」第76回日本内分泌学会学術総会 横浜 2003/5

田中弘之 「骨系統疾患のビスフォスフォネート療法」ランチョンセミナー 第37回日本小児内分泌学会 札幌 2003/10

田中弘之 教育講演「Ca調節の分子機構」第33回日本腎臓学会西部学術大会 名古屋 2003/10/24

田中弘之 教育講演「くる病：病態の新しい展開」第107回日本小児科学会学術集会 岡山 2004/4/11

田中弘之 教育講演「先天性骨軟骨疾患の遺伝子診断」第48回 日本リウマチ学会総会・学術集会 岡山 2004/4/15

皆川真規、渡辺智之、數川逸郎、安田敏行、和田誠基、大竹明、佐々木望、根東義明、河野陽一。尿中落下培養細胞を用いたGNAS1遺伝子の腎における発現：偽性副甲状腺機能低下症Ibと健常人における両アリの発現。第75回日本内分泌学会学術総会 平成14年6月30日

皆川真規、安田敏行、渡辺智之、數川逸郎、木下香、佐藤裕美子、下橋京子、河野陽一。偽性副甲状腺機能低下症Ib：DNAメチル化異常と臨床像の検討。第76回日本内分泌学会学術総会 平成15年5月9日

數川逸郎、皆川真規、安齋未知子、木下香、佐藤裕美子、渡辺智之、南谷幹史、安田敏行、河野陽一。偽性副甲状腺機能低下症の表現型とDNAメチル化異常。第77回日本内分泌学会学術総会 平成16年6月24日

山内美香、山口徹、山口徹、杉本利嗣、千原和夫：骨芽細胞様細胞MC3T3-E1の分化・石灰化能におけるカルシウム感知容体の関与。第20回日本骨代謝学会 (岡山)

2002年 7月25～27日

榎島誠. 胆汁酸センサーとして働く核内レセプター群 (シンポジウム: 脂溶性リガンド受容体を介する情報伝達機構). 第25回日本分子生物学会年会、横浜、2002.12

榎島誠. 胆汁酸センサーとしてのビタミンD受容体 (シンポジウム: 細胞環境情報センサー研究の最前線、化学的刺激から物理的刺激まで). 第80回日本生理学会大会、福岡、2003.3

榎島誠. 核内レセプターによるコレステロール胆汁酸代謝調節 (シンポジウム: 生物を化学で語る、ポストゲノム時代の新たな挑戦). 第123回日本薬学会、長崎、2003.3

榎島誠、安達竜太郎、本間良夫、増野弘幸、川名克芳、下村伊一郎、山田幸子. リトコール酸誘導体によるビタミンD受容体の選択的活性化 (ワークショップ: 核内レセプター研究の最前線). 第27回日本分子生物学会年会、神戸、2004.12

道上敏美. ホルモンによるリン再吸収制御におけるエンドサイトーシス受容体メガリンの関与について. 第8回小児分子内分泌研究会 2004.7. 富良野.

山形雅代、道上敏美、宮内芳輝、大藺恵二. リン利尿におけるエンドサイトーシス受容体Megalinの役割. 第22回日本骨代謝学会 2004.8. 大阪.

簇谷雄二、赤水尚史、有安宏之、金本巨哲、西條美佐、森山賢治、高屋和彦、島津章、中尾一和. ACTH値が経過中に変動した視床下部性副腎皮質機能低下症の一例. 第12回臨床内分泌代謝Update. 大阪. 2002年.

赤水尚史、西條美佐、平谷仁美、中尾一和. バセドウ病の新規モデル 動物作成及び同病感受性遺伝子の探索. 第75回日本内分泌学会学術総会, 2002年. 大阪.

西條美佐、赤水尚史、簇谷雄二、金本巨哲、森山賢治、大森勝之、生田宏一、飯田晴彦、松田洋一、本庶佑、中尾一和. バセドウ病患者由来抗TSHレセプター抗体遺伝子トランスジェニックマウスにおける甲状腺機能亢進症の発症とその解析. 第75回日本内分泌学会学術総会, 2002年. 大阪.

平谷仁美、赤水尚史、池上賢、簇谷雄二、金本巨哲、西條美佐、森山賢治、Donald Bowden、白澤専二、笹月健彦、中尾一和. 5q23-33領域における日本人自己免疫性甲状腺疾患感受性とバセドウ病臨床像に関する関連解析. 第75回日本内分泌学会学術総会, 2002年. 大阪.

森山賢治、田上哲也、赤水尚史、西條美佐、金本巨哲、簇谷雄二、臼井健、島津章、中尾一和. 内分泌攪乱化学物質が甲状腺ホルモン作用に及ぼす攪乱作用の評価法確率の試み. 第75回日本内分泌学会学術総会, 2002年. 大阪.

赤水尚史、中尾一和. 自己免疫性甲状腺疾患の病因と病態. 第26回日本医学会総会. 4.4-6, 2003. 福岡.

Yu-Shu Li、赤水尚史、金本巨哲、簇谷雄二、西條美佐、平谷仁美、森山賢治、中尾一和. 甲状腺特異的MHC Class II 発現 Transgenic Miceの作製と機能解析. 第76回日本内分泌学会学術総会. 5.9-11

西條美佐、赤水尚史. 抗TSHレセプター抗体遺伝子導入マウス (TSAb-Tg mouse) の甲状腺機能亢進と自己抗体産生

機構. 第76回日本内分泌学会学術総会. 5.9-11, 2003.

平谷仁美、池上賢、Donald Bowden、清水章、赤水尚史. SNPを用いたTSHレセプター遺伝子内の連鎖不平衡解析. 第46回日本甲状腺学会学術集会. 11.19-21, 2003. 名古屋.

赤水尚史、中村好一、玉腰暁子、稲葉裕、網野信行、清野佳紀. 家族性バセドウ病に関する全国疫学調査成績. 第46回日本甲状腺学会学術集会. 11.19-21, 2003. 名古屋.

赤水尚史. TSHレセプター、同抗体およびその測定アッセイに関して. 第5回日本内分泌学会近畿支部学術集会、大阪国際会議場、2004年.

平谷仁美、Donald Bowden、清水章、赤水尚史. TSHレセプター遺伝子内SNPを用いた日本人自己免疫性甲状腺疾患のCase-Control解析および連鎖不平衡解析. 第47回日本甲状腺学会、前橋テルサ、2004年.

赤水尚史. 甲状腺疾患に関わるSNP解析. 第47回日本甲状腺学会、前橋テルサ、2004年.

小林宏暢、今井常夫、神部福司、村田善晴、妹尾久雄: 副腎皮質幹細胞の同定とACTHによるその増殖と分化: 第77回日本内分泌学会雑誌, 109, 2004.

曹霞、神部福司、芦秀麗、小林奈津子、妹尾久雄: Glutathionylation of two Cys residues in paired domain(PD) regulates DNA-binding activity of Pax-8. 第77回日本内分泌学会雑誌, 138, 2004.

芦秀麗、神部福司、曹霞、大森幸子、中川幸光、妹尾久雄: Lack of Diminuto increases susceptibility to serum withdrawal-induced apoptosis and impairs insulin-

dependent Akt and Bad signaling in mouse embryonic fibroblasts. 第77回日本内分泌学会雑誌, P047, 2004.

ミルザ・ルセラ、早坂静、大森幸子、中川幸光、神部福司、村田善晴、妹尾久雄: Features of lethal restrictive dermo-pathy in DHCR24 knockout(KO) mice. 第77回日本内分泌学会雑誌, P389, 2004.

KOZAKI Y, KAMBE F, SEO H, MIZUMURA K: Prostaglandin EP3 receptor-mediated augmentation of bradykinin-induced increases in intracellular calcium. The 27th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society. S113, 9. 2004.

CAO X, KAMBE F, SEO H: Cyclosporin A(CsA)-and rapamycin sensitive regulation of ZAKI-4  $\alpha$ . 第45回日本甲状腺学会雑誌, 2002.

CAO X, LEE JK, MOELLER LC, KAMBE F, HAYASHI Y, REFETOFF S, SEO H: Thyroid hormone receptor-mediated regulation of ZAKI-4  $\alpha$ : Expression involves the activation of mammalian target of rapamycin(mTOR): A novel mechanism of TH action. 第10回国際分子甲状腺シンポジウム抄録集, 4, 2003.

光山浩人、神部福司、村上隆一郎、石黒直樹、妹尾久雄: カルシニューリン(CN)を介したNF-kBの活性化によるIL-8遺伝子発現誘導<BR>骨芽細胞様細胞HOS-TE85を用いた検討. 第76回日本内分泌学会誌, H32, 2003.

曹霞、李鐘國、MOELLER LC、REFETOFF S、妹尾久雄: Activation of mTOR(mammalian target of rapamycin) by thyroid hormone

(TH) : Involvement of in the activation of ZAKI-4 gene. 第76回日本内分泌学会誌, 10, 2003.

曹霞、神部福司、服部公彦、MOELLER LC, REFETOFF S、妹尾久雄 : Thyroid hormone-dependent ZAKI-4  $\alpha$  induction requires activation of PI3K-Akt/PKB-mTOR signaling cascade. 第46回日本甲状腺学会誌, 79(2) : 3, 2003.

服部公彦、曹霞、神部福司、妹尾久雄 : 内因性カルシニューリン(Cn)抑制タンパク質ZAKI-4アイソフォームの異なる発現制御機構. 第46回日本甲状腺学会誌, 79(2) : 4, 2003.

水野豊、加納安彦、今井常夫、妹尾久雄、村田善晴 : マウスZAKI-4アイソフォームcDNAのクローニングとそのin vivoでの発現に及ぼす甲状腺ホルモンの作用. 第46回日本甲状腺学会誌, 79(2) : 5, 2003.

若林健一、神部福司、齋藤清、吉田純、妹尾久雄 : glioma増殖因子としてのIL-8の発現調節機序 : Ca signalingによるIL-8の発現促進とCyclosporin Aによる抑制. 第62回日本脳神経外科学会抄録集, 2003.

史榕茜、李 鍾国、長屋敬、三輪佳子、安井健二、神谷香一郎、妹尾久雄、児玉逸雄 : アミオダロン活性代謝産物 (desethyl-amiodarone) の心筋活動電位延長作用 : 甲状腺ホルモン受容体を介した遺伝子転写調節の関与, Prog. Med., 23(suppl.1) : 1200-1202, 2003.

CAO X, KAMBE F, SEO H : A thyroid hormone responsive gene, ZAKI-4 : its gene organization and regulation of the expression. 9th International Symposium

on Molecular Thyroidology, Program and Abstracts, p22, 2002.

BANIK RK, KATANOSAKA K, SARKAR D, UENO T, MULLER-WW, SEO H, MIZUMURA K : Bradykinin B2 receptor is up-regulated in the dorsal root ganglia and spinal cord of chronically inflamed rats. Japan Journal of Physiology, 398, 2002.

HAYASHI Y, SEO H, OHMORI S, KAMIJO T, YAMAMOTO M, OGAWA M : Regulatory mechanisms of growth hormone synthesis and secretion : Molecular basis of isolated growth hormone deficiency. Japan J. Physiol., S37, 2002.

KOZAKI Y, KAMBE F, HAYASHI Y, OHMORI S, SEO H, KUMAZAWA T, MIZUMURA K : Cloning of cDNAs for prostaglandin EP3 receptors(EP3Rs) from canine forsal root ganglia(DRG) and their functional analysis in stable transformants derived from CHO cells. Japan J. Physiol., 437, 2002.

村上隆一郎、神部福司、奥村健二、妹尾久雄 : 血管平滑筋細胞において cyclosporin A(CsA)は転写因子AP-1の活性化を介してIL-8産生を促進する. 第75回日本内分泌学会雑誌, p347, 2002.

光山浩人、黒河内和俊、神部福司、石黒直樹、妹尾久雄 : TNF  $\alpha$  はNF-kBを介して骨芽細胞間シグナル伝達を増加させる. 第75回日本内分泌学会雑誌, p.155, 2002.

今井常夫、菊森豊根、柴田有宏、日比八東、小林宏暢、神部福司、曹霞、大森幸子、舟橋啓臣、妹尾久雄 : 副腎コルチゾー

ル産生腺腫 (CPA) で過剰発現している遺伝子の同定とその機能解析. 第75回日本内分泌学会雑誌, p31(S7-1), 2002.

武内陽子、鈴木大輔、織田統一、妹尾久雄、REFETOFF S、村田善晴：糖尿病および飢餓状態におけるジャコウネズミ (スナクス) の血中T3濃度とI型 (D1) およびII型 (D2) 脱ヨード酵素発現の変化. 第75回日本内分泌学会雑誌, p194, 2002.

小崎康子、神部福司、林良敬、大森幸子、妹尾久雄、熊澤孝朗、水村和枝：イヌ脊髄後根神経節細胞からのプロスタグランジンEP3受容体(EP3R)cDNAのクローニング：C-末端の異なる二つのバリエーションの存在とそのcAMP産生抑制作用. 第25回大会日本神経科学大会プログラム抄録集, p212, 2002.

上條隆司、林良敬、妹尾久雄、山本美智代、小川正道、西美和：II型成長ホルモン単独欠損症 (IGHD) のGH-1遺伝子第5エキソンにおけるミスセンス突然変異の同定. 第75回日本内分泌学会雑誌, p51, 2002.

星野伸、高岸芳子、神部福司、妹尾久雄、村田善晴：マウス脳における甲状腺ホルモン応答性遺伝子ZAKI-4がコードする蛋白の局在：カルシニューリン (Cn) の局在との比較. 第75回日本内分泌学会雑誌, p12, 2002.

李鎮国、長屋敬、史榕茜、三輪佳子、妹尾久雄、児玉逸雄：Desethylamiodarone (アミオダロン代謝産物) の心筋活動電位延長作用--甲状腺ホルモン受容体(TR)を介した遺伝子転写調節の関与. 第75回日本内分泌学会雑誌, p3, 2002.

日比八東、長屋敬、今井常夫、舟橋啓臣、妹尾久雄：各種甲状腺腫瘍におけるPax-8-PPAR $\gamma$  融合癌遺伝子の発現の検討. 第75回日本内分泌学会雑誌, HP1, 2002.

Nishiyama K, Nakamura H et al. : Functional analysis of transgenic mice expressing a dominant negative mutant human thyroid hormone receptor  $\alpha$ 1,  $\alpha$ 1 F397X, in mouse thyroid. 第10回国際分子甲状腺学シンポジウム 2003年4月 (松本)

中村浩淑：甲状腺ホルモン不応症の診断と治療 日本医学会総会シンポジウム. 2003年4月 (福岡)

佐々木茂和、中村浩淑：甲状腺ホルモンによるTSH $\alpha$ 、 $\beta$  鎖遺伝子への負の転写調節. 第77回日本内分泌学会総会シンポジウム 2004年6月 (京都)

中村浩淑：甲状腺ホルモン受容体と甲状腺ホルモン不応症. 第47回日本甲状腺学会三宅賞受賞講演 2004年11月 (前橋)

佐藤哲郎、橋本貢士、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモンによる遺伝子発現制御機構に関する最近の知見. 第77回日本内分泌学会学術総会

橋田哲、山田正信、梅沢良平、登丸琢也、石井角保、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 TRHにより制御される新たな脳内ペプチドCyhr1の解析. 第77回日本内分泌学会学術総会

渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 TR- $\beta$  遺伝子変異ノックインマウスにおける小脳Purkinje細胞発達への影響. 第77回日本内分泌学会学術総会



登丸琢也、佐藤哲郎、石塚高広、梅沢良平、中島康代、石井角保、橋田哲、渋谷信行、小澤厚志、門伝剛、山田正信、森昌朋 PDIP-1は甲状腺ホルモン受容体の転写共役因子として機能する。第77回日本内分泌学会学術総会

石井角保、山田正信、渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、山田正信、森昌朋 転写因子病における標的遺伝子のクロマチン構造のダイナミクス異常。第77回日本内分泌学会学術総会

橋本貢士、梅沢良平、中島康代、登丸琢也、石井角保、橋田 哲、渋谷信行、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 マウス SREBP-1c遺伝子発現の甲状腺ホルモン受容体(TR) $\beta$ による負の制御機構。第77回日本内分泌学会学術総会

梅沢良平、山田正信、渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 甲状腺ホルモンによる下垂体TSH発現分泌調節へのTRHの制御機構。第77回日本内分泌学会学術総会

橋田哲、山田正信、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 TRHにより制御される脳内ペプチドMDP1の解析およびELISA測定系の確立。第31回日本神経内分泌学会

石井角保、山田正信、橋田哲、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症における標的遺伝子のクロマチン構造のダイナミクス異常。第47回日本甲状腺学会

橋本貢士、梅沢良平、中島康代、石井角保、橋田哲、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体(TR) $\beta$   $\Delta$ 337T変異ノックインマウスにおけるコ

レステロール代謝の包括的解析。第47回日本甲状腺学会

梅沢良平、山田正信、石井角保、登丸琢也、橋田哲、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 TRAP220の甲状腺ホルモンの負の制御機構に与える影響。第47回日本甲状腺学会

登丸琢也、佐藤哲郎、石塚高広、吉野聡、梅沢良平、石井角保、橋本貢士、山田正信、森昌朋 新規転写共役因子PDIP-1と甲状腺ホルモン受容体 (TR) との結合解析 第47回日本甲状腺学会

渋谷信行、橋本貢士、橋田 哲、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体TR- $\beta$  DNA結合ドメイン変異体 (GS125 TR- $\beta$ ) ノックインマウスにおける感覚器異常。第47回日本甲状腺学会

橋本貢士、山田正信、佐藤哲郎、門伝剛、橋田哲、石井角保、登丸琢也、二瓶康代、Wondisfort FE、森昌朋 コレステロール代謝における甲状腺ホルモン受容体(TR) $\beta$   $\Delta$ 337T変異体とLXR $\alpha$ とのクロストーク 第76回日本内分泌学会学術総会

石井角保、山田正信、橋田哲、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 新たな変異甲状腺ホルモン受容体によるTRH遺伝子発現機構 第76回日本内分泌学会学術総会

橋田哲、山田正信、二瓶康代、登丸琢也、石井角保、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 TRHにより制御される新たな脳内ペプチドMDP1の解析 第76回日本内分泌学会学術総会

渋谷信行、橋本貢士、橋田哲、山田正信、Wondisfort FE、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体TR $\beta$  DNA-binding domain変異体

(GS125TRb)ノックインマウスの作成と解析 第76回日本内分泌学会学術総会

佐藤哲郎、登丸琢也、橋本貢士、門伝剛、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体(TR)によるTRH遺伝子転写抑制機構の解析 第76回日本内分泌学会学術総会

橋本貢士、梅沢良平、二瓶康代、登丸琢也、石井角保、橋田哲、渋谷信行、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体(TR)によるマウスSREBP1-c遺伝子制御機構の解析 第46回日本甲状腺学会

門伝剛、二瓶康代、登丸琢也、石井角保、橋田哲、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモンレセプターの新たなコアクチベーター SCRT (Small Coactivating Protein of TR) の機能解析 第46回日本甲状腺学会

渋谷信行、橋本貢士、橋田哲、山田正信、Wondisfort FE、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体TRb DNA結合ドメイン変異体(GS125TRb)ノックインマウスにおける甲状腺ホルモン調節 第46回日本甲状腺学会

佐藤哲郎、登丸琢也、橋本貢士、門伝剛、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体(TR)によるTRH遺伝子転写抑制におけるhistone deacetylaseの役割 第46回日本甲状腺学会

石井角保、山田正信、渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 クロマチン構造の変化によるTRH遺伝子発現制御機構の解明 第46回日本甲状腺学会

梅沢良平、山田正信、石井角保、橋田哲、登丸琢也、二瓶康代、渋谷信行、橋本貢士、

門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 TRAP220の甲状腺ホルモンの負の遺伝子制御機構における役割 第46回日本甲状腺学会

山田正信、橋本貢士、渋谷信行、石井角保、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症の分子機構 第45回日本甲状腺学会シンポジウム

渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 小脳Purkinje細胞の発達におけるTRbの役割 第30回日本神経内分泌学会

橋田哲、山田正信、渋谷信行、橋本貢士、門伝剛、森昌朋 TRHにより制御される新たな脳内ペプチドMDP1の解析 第30回日本神経内分泌学会

石井角保、山田正信、小澤厚志、橋田哲、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、鬼形和道、森川昭廣、森昌朋 新たな変異甲状腺ホルモン受容体F455Sによる甲状腺ホルモン不応症の病態生理 第75回日本内分泌学会学術総会

登丸琢也、佐藤哲郎、石塚高広、小澤厚志、橋本貢士、門伝剛、山田正信、森昌朋 レチノイドによる中枢性甲状腺機能低下症の病態生理機構 第75回日本内分泌学会学術総会

佐藤哲郎、登丸琢也、石塚高広、橋本貢士、門伝剛、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン受容体(TR) 選択的coactivator、Tat-binding protein1 (TBP1) に結合するTBP1-interacting proteiのTRによる転写活性化に及ぼす影響 第75回日本内分泌学会学術総会

橋本貢士、山田正信、石井角保、登丸琢也、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 甲状腺ホ

ルモン不応症における thyrotropin-releasing hormone (TRH) の役割: TRHノックアウトTRb ( $\Delta 337T$ ) ノックインマウスの解析 第75回日本内分泌学会学術総会

橋田哲、山田正信、小澤厚志、石井角保、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 TRHノックアウトマウスを用いた新たな脳内ペプチドのクローニング 第75回日本内分泌学会学術総会

門伝剛、二瓶康代、橋田哲、小澤厚志、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 髓芽細胞腫HTB-185細胞及び神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞における甲状腺ホルモンの甲状腺ホルモンレセプター及びコアクチベーターの発現調節 第45回日本甲状腺学会

山田正信、橋本貢士、門伝剛、佐藤哲郎、森昌朋 TRHは下垂体TSH遺伝子の甲状腺ホルモンへの感受性を制御している 第45回日本甲状腺学会

佐藤哲郎、登丸琢也、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 TRH遺伝子転写開始点下流領域に結合するLeader binding protein-1 (LBP-1) と甲状腺ホルモン受容体 (TR) の結合解析 第45回日本甲状腺学会

鬼形和道. 高TSH血症の鑑別診断—TSH受容体遺伝子解析の意義—. 第46回日本甲状腺学会、名古屋、2003.

鬼形和道. 領域別シンポジウム 甲状腺学の最近の進歩 —基礎から臨床まで— TSH不応症. 第77回日本内分泌学会、京都、2004.

広松雄治ら: CTLA-4遺伝子多型とバセドウ病眼症—ポーランド人と日本人における検討. (第107回日本眼科学会総会、2003

年4月20日、福岡)

Ichimura M, et al: Interleukin-18 gene polymorphism and Graves' disease. 第11回国際分子甲状腺シンポジウム (2004年3月19-20日、那覇)

## 2) 海外

口頭発表	103件
原著論文による発表	251件
それ以外 (レビュー等) の発表	11件

そのうち主なもの  
論文発表

Ogawa M, Moriya N, Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, Mori O, Yazawa T, Fujita K, Seino Y, Kubo T, Tanaka H, Nishi Y, Yoshimoto M. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocrine Journal* 51 : 61-68, 2004

Tanaka H, Seino Y. Direct action of 1, 25-dihydroxyvitamin D on bone; VDRKO bone shows excessive bone formation in normal mineral condition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90 : 343-345, 2004

Y. Ichinose, H. Tanaka, M. Inoue, S. Mochizuki, E. Tsuda, Y. Seino. Osteoclastogenesis Inhibitory Factor/Osteoprotegerin Reduced Bone Loss Induced By Mechanical Unloading. *Calcif Tissue Int.* 75 : 338-343, 2004

Kaga M, Takahashi K, Ishihara T, Suzuki H, Tanaka H, Seino Y, Makino H. Bone assessment of female long-distance runners. *J Bone Miner Metab* 22(5) : 509-

513, 2004

D Harada, Y Yamanaka, K Ueda, J Shimizu, M Inoue, Y Seino, H Tanaka. An effective case of Growth hormone Treatment on Cartilage-hair hypoplasia. *Bone* (in press)

Yamanaka Y, Tanaka H, Koike M, Nishimura R, Seino Y. PTHrP Rescues ATDC5 Cells from Apoptosis Induced by FGF Receptor 3 Mutation. *J Bone Miner Res* 18 : 1395-1403, 2003

Yamashita N, Tanaka H, Moriwake T, Nishiuchi R, Oda M, Seino Y. Analysis of linear growth in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Metab* 21 : 172-178, 2003

Kanazawa H, Tanaka H, Inoue M, Yamanaka Y, Namba N, Seino Y. Efficacy of growth hormone therapy on patients with skeletal dysplasia *J Bone Miner Metab* 21 : 307-310, 2003

H. Tanaka. Growth hormone treatment in achondroplasia. *Clin Pediatr Endocrinol* 12 (Suppl 20) : 19-22, 2003

Koike M, Yamanaka Y, Inoue M, Tanaka H, Nishimura R, Seino Y. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) rescues the mutated FGF receptor 3 (G380R) expressing ATDC5 cells from apoptosis through phosphatidylinositol 3-kinase and mitogen-activated protein kinase. *J Bone Miner Res* 18 : 2043-51, 2003

Yamanaka Y, Ueda K, Seino Y, Tanaka H. Molecular basis for the treatment of achondroplasia. *Horm research* 60 (supple

3) : 60-64, 2003

Shimizu J, Tanaka H, Aya K, Ito S, Sado Y, Seino Y. A missense mutation in the nephrin gene impairs membrane targeting. *Am J Kidney Dis* 40 : 697-703, 2002

Kamao M, Tatematsu S, Hatakeyama S, Ozono K, Kubodera N, Reddy GS, Okano T. Two novel metabolic pathways of 22-oxacalcitriol(OCT):C-25 dehydration and C-3 Epimerization, and biological activities of novel OCT metabolites. *J Biol Chem*, 278(3) : 1463-1471, 2003

Kurihara N, Reddy S, Araki N, Ishizuka S, Ozono K, Cornish J, Cundy T, Singer F, Roodman D. Role of TAFII-17, a VDR binding protein, in the increased osteoclast formation in Paget' s Disease. *J Bone Miner Res*,19(7), 1154-1164, 2004

Yanagisawa, J., Kitagawa, H., Yanagida, M., Wada, O., Ogawa, S., Nakagomi, M., Oishi, H., Yamamoto, Y., Nagasawa, H., MacMahon, S. B., Cole, M. D., Tora, L., Takahashi, N., Kato, S. : Nuclear receptor function requires a TFTC-type histone acetyl transferase complex. *Mol. Cell*, 9, 553-562, 2002.

Kato, S., Yoshizawa, T., Kitanaka, S., Murayama, A., Takeyama, K.: Molecular genetics of vitamin D-dependent hereditary rickets. *Hormone Research*, 57, 73-78, 2002.

Kitagawa, H., Fujiki, R., Yoshimura, K., Mezaki, Y., Uematsu, Y., Matsui, D., Ogawa, S., Unno, K., Okubo, M., Tokita, A., Nakagawa, T., Ito, T., Ishimi, Y., Nagasawa,