

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
平成18年度 研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成19年3月

# I. 序 文

# 序 文

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 ホルモン受容機構異常に関する研究班」は長い伝統を持ち、ホルモン受容機構の解明やその異常に基づく一群の難病の予防および治療のために多大な貢献をしてきました。6年間にわたり本研究班をリードされてきた前主任研究者の清野佳紀先生から引き継ぎ平成17年より新たにスタートした本研究班も、二年目のまとめをするに至りました。

平成18年度も昨年度に引き続き偽性及び特発性甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症および受容体抗体病を主な対象疾患として多角的な研究を展開してきた結果、偽性副甲状腺機能低下症の効率的な遺伝子診断法の開発、PTHの新たな作用やFGF23の各種リン代謝異常症における病態生理学的意義の解明、VDRやTRによる正・負の転写調節機構やnon-genomic作用についての検討、TSH受容体遺伝子変異の迅速解析法の確立や疾患モデル動物の導入と解析などの研究が進められ、多くの新しい成果が得られました

重要な成果を出して頂いた分担研究者ならびに研究協力者各位のご協力に対し、深謝いたします。また、厚生労働省健康局疾病対策課には暖かいご指導ならびにご支援を頂きまして、感謝に堪えません。

ここに、平成18年度の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常に関する研究に参考となり、少しでもその発展に貢献することを心より願っております。

平成19年3月

松本 俊夫

# 目 次

I.	序文	
II.	平成 18 年度総括研究報告	1
III.	平成 18 年度分担研究報告	
1.	副甲状腺機能低下症の診断指針の策定について	5
	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	松本 俊夫 遠藤 逸朗
2.	FGF23 作用過剰による低リン血症性疾患の診断指針の策定について	8
	東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科	福本 誠二
	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	遠藤 逸朗 松本 俊夫
3.	カルシウム感知受容体 (CaSR) 活性亢進による副甲状腺機能低下症の 診断指針策定に向けて	10
	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学講座	大菌 恵一 難波 範行
4.	Tumoral Calcinosis における FGF23 の関与の検討：糖化異常と分泌障害	13
	島根大学医学部内分泌代謝・血液腫瘍内科	杉本 利嗣 山内 美香
5.	偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析	17
	千葉大学大学院医学研究院小児病態学	皆川 真規
6.	副甲状腺ホルモンの作用機序に関する研究	22
	帝京大学ちば総合医療センター第三内科	井上 大輔
7.	血清カルシウム維持機構 ービタミンD受容体およびカルシウム感知受容体に関する研究ー	25
	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学講座	大菌 恵一
8.	ビタミンD受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明	28
	東京大学分子細胞生物学研究所	加藤 茂明

9. リガンド特異的なビタミンD受容体活性化機構の解析	35
日本大学医学部生化学	榎島 誠
10. 受容体依存性エンドサイトーシス異常症に	37
おけるカルシウム・リン調節機構の解析	
大阪府立母子保健総合医療センター研究所	道上 敏美
11. 低リン刺激によるビタミンD1 $\alpha$ 水酸化亢進のメカニズム：分泌型Klothoの役割	39
岡山大学大学院医学系研究科小児科学	田中 弘之
	高岩 正典
12. 骨・ミネラル代謝調節機構およびその異常による疾患に関する研究	42
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科	福本 誠二
13. TSHレセプター (TSHR) 異常症の病態に関する研究	44
—糖代謝と甲状腺機能—	
山梨大学大学院医学工学総合研究部	遠藤 登代志
14. 日本人クレチン症におけるTSH受容体遺伝子解析の意義	47
群馬大学大学院医学系研究科 小児生体防御学分野	鬼形 和道
15. 甲状腺ホルモン不応症の発症およびその病態に関する研究	49
甲状腺ホルモン受容体によるTSH $\beta$ 遺伝子転写抑制におけるpit1の役割	
浜松医科大学第二内科	中村 浩淑
16. 甲状腺ホルモン不応症 (RTH) における下垂体前葉ホルモン遺伝子発現の解析	52
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学	森 昌朋
17. 甲状腺ホルモン不応症の発症機序	57
—受容体を介した甲状腺ホルモンのnon-genomic actionによる	
PI3K $\rightarrow$ Akt/PKB $\rightarrow$ mTOR $\rightarrow$ p70 <sup>S6K</sup> シグナリングカスケードの賦活—	
名古屋大学環境医学研究所 内分泌・代謝分野	妹尾 久雄

18. バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究	69
ーバセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索ー	
久留米大学医学部内分泌代謝内科	廣松 雄治
19. 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国疫学調査	73
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	赤水 尚史
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	77
V. 班構成員名簿	101

## II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

主任研究者 松本 俊夫 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授

研究要旨：

本研究は、ホルモン受容機構異常に起因する難病（副甲状腺関連疾患として偽性及び特発性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺関連疾患として甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症、バセドウ病を含むTSH受容体抗体病など）を対象に、患者実態を把握すると共に基礎・臨床両面からの研究を発展・融合させることにより原因・病態の解明、診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的に行われた。

分担研究者

赤水 尚史  
京都大学医学部附属病院  
探索医療センター助教授  
井上 大輔  
帝京大学ちば総合医療センター  
第三内科講師  
大菌 恵一  
大阪大学大学院医学系研究科教授  
加藤 茂明  
東京大学分子細胞生物学研究所  
核内情報研究分野教授  
妹尾 久雄  
名古屋大学環境医学研究所  
分子細胞適応部門教授  
田中 弘之  
岡山大学大学院医歯学総合研究科助教授  
中村 浩淑  
浜松医科大学第二内科教授  
福本 誠二  
東京大学医学部附属病院  
腎臓・内分泌内科講師  
皆川 真規  
千葉大学大学院医学研究院講師  
森 昌朋  
群馬大学大学院医学系研究科教授

A. 研究目的

本研究は、副甲状腺関連疾患として偽性及び特発性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病とその類縁疾患、甲状腺関連疾患として甲状腺ホルモン不応症、TSH受容体異常症、TSH受容体抗体病（バセドウ病）などのホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患について、患者実態を把握すると共に、基礎・臨床両面からの研究を発展・融合させることにより原因・病態の解明、診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的に行われた。これらのホルモン受容機構異常症は、早期発見・治療により良好な予後が期待されるため、的確な診断・治療指針が求められる。またこれらの疾患病態の解明は、ホルモン作用の異常に基



づく広汎な疾患の病態解明や診断・治療法の開発にも寄与し、幅広い社会的貢献が期待し得るものと考えられる。

## B. 研究方法

副甲状腺ホルモン(PTH)、活性型ビタミンD、甲状腺ホルモン、TSHなどのホルモン作用による細胞内情報伝達系の *in vitro* 解析およびこれらの受容機構異常症の疾患モデルとなる遺伝子操作動物の解析に基づき疾患病態の理解や新規治療法の開発への基盤を築くとともに、これらの情報に立脚して臨床症例の病態解析、遺伝子異常の診断法やホルモン血中濃度測定系の確立、疾患感受性遺伝子の解明などを行った。副甲状腺、甲状腺両分野における基礎・臨床面の情報の統括や臨床サンプルの共有などについての調整は主に主任研究者が行った。

## C. 研究結果

### 1) 偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) と関連疾患

・メチル化特異的 PCR 法を用いた PHP-Ib 型の簡便な診断法を開発し、PHP-Ib 患者における *GNAS* 遺伝子のメチル化異常は、一部の細胞で正常パターンのモザイク状態である可能性を明らかにした。

・*FokI* 多型がヘテロである巨核球細胞株を見出し、インプリンティング機構の解明に有用な *in vitro* 実験系を構築した。

・特発性副甲状腺機能低下症 (IHP) 孤発例の 14 名について抗 CaSR (Ca 感知受容体) 抗体の存在を検討した結果、血中 Ca 濃度に動揺性を呈し自己免疫異常を合併した

例に、血中刺激型 CaSR 抗体を見出した。

・PTH の新たな作用として、BMP の下流転写因子 *Smad1* や *Wnt* シグナルの下流因子  $\beta$  カテニンの活性化を明らかにした。

・CaSR 活性化に基づく常染色体優性低 Ca 血症の臨床像に関する調査を行い、それに基づき副甲状腺機能低下症の新たな診断指針の策定を進めた。

### 2) ビタミン D 抵抗性くる病 (VDDR II) およびその類縁疾患

・核膜孔の構成分子の一つである *NUP214* が *VDR* と相互作用することによるその機能調節に関与することを示した。

・高リン血症を示す *tumoral calcinosis* 患者において新たな *FGF23* 遺伝子変異を同定し、糖鎖付加に依存した *FGF23* 蛋白の翻訳後プロセスの異常によりその作用が低下していることが明らかとなった。

・PTH および *PTHrP* 遺伝子の upstream に、*bHLH* 転写因子である *VDIR* が認識する E-box 型 *nVDRE* を同定し、新たな負の転写調節機構を解明した。

・25(OH)D の代謝調節因子メガリンの機能阻害によるファンコニ症候群マウスモデルを確立し、低リン血症と共に血中 *FGF23* 濃度の低下をきたすことを示した。

・*FGF23* が特定の *FGF* 受容体ファミリーと *Klotho* 蛋白との会合を介して作用を発揮することが示された。このブレークスルーによりさらに *FGF23* 作用の解明が進むものと期待される。

・種々のリン代謝異常症における血中 *FGF23* 濃度を測定し、その臨床的意義を明

らかにした。

### 3) TSH 受容体 (抗体) 異常症

・ TSH 受容体遺伝子 R450H 変異について、マス・スクリーニングに有用な SSPCE-FCS 法による迅速解析法を確立した。

・ TSH 受容体異常症 (P556L) のモデルである *hyt* マウスを導入し、褐色脂肪組織の萎縮や UCP-1 の発現低下を確認した。

・ TSH 受容体異常症の患者において、骨塩量低下および骨代謝マーカーの上昇が認められることを見いだした。

・ 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国疫学調査に向け、調査組織の構築、基礎検討などの準備を進めた。

・ バセドウ眼症の疾患感受性遺伝子の探索を進め、NF- $\kappa$ B 遺伝子多型 (-94delATTG) との有意な関連性を明らかにした。

### 4) 甲状腺ホルモン不応症 (RTH)

・ 日本における TSH 受容体遺伝子異常に基づくクレチン症は、報告されている 14 家系の殆どが R450H 変異を有すること、PAX8 遺伝子の R31H も日本人に高頻度であることを示した。これらの知見は効率の良いスクリーニング法の開発に寄与するものと考えられる。

・ RTH のモデル動物である変異 TR $\beta$  ( $\Delta$ 337T) ノックインマウスの解析により、RTH では PRL, GH, ACTH など TSH 以外の下垂体ホルモン産生にも異常が起こることが明らかとなった。

・ TSH $\beta$  遺伝子の転写制御に GATA2 および Pit1 が重要であることを明らかにし、T3 による負の転写制御に TR $\beta$ , GATA2,

Pit1, TRAP220 が関与することを示した。

・ TR $\beta$  の non-genomic 作用による PI-3K  $\rightarrow$ PKB/Akt  $\rightarrow$ mTOR  $\rightarrow$ p70S6K シグナルを同定し、この作用低下が RTH の発症、特に神経症状の発現に関わる可能性を示した。

### D. 考察

#### 1) 偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) と関連疾患

PHP-1b の発症に GNAS1 遺伝子のメチル化異常が関与していることはほぼ確立されたが、その原因は多様と考えられ、一部の家族例で解明されたにすぎない。今後特に孤発例におけるメチル化異常パターンの解析を進めることにより、その原因究明に有用な情報が得られるものと考えられる。

副甲状腺機能異常症と CaSR 遺伝子異常あるいは CaSR 抗体とは密接な関係がある。これまで IHP (特発性) として画一的に治療されていた CaSR 異常症について、今後さらに本邦における現状を明らかにし、診断基準や治療指針の策定をさらに進めていく必要がある。

#### 2) ビタミン D 抵抗性くる病 (VDDR II) およびその類縁疾患

VDR の新たなリガンド依存的・非依存的な作用や正・負の転写調節機構が明らかになりつつあり、これらの情報は VDDR II の病態解明や新規治療法の開発に有用であると思われる。

FGF23 は XLH や TIO などにおいてその作用過剰が低リン血症をもたらすのみならず、逆に FGF23 作用の低下が高リン血症

性疾患の原因となることが明らかとなった。したがって、ノックアウト動物モデルの解析結果からも支持されるように FGF23 は生理的に重要なリン利尿促進因子であることが明らかとなった。今回の報告でも TIO と他疾患との鑑別における FGF23 濃度測定の意義は確立し得たが、さらに他の様々なリン代謝異常症における FGF23 の役割と意義を明らかにしていく必要がある。

### 3) TSH 受容体 (抗体) 異常症

TSH 受容体異常症のうち日本人に多くみられる R450H 変異のスクリーニング系は、患者実態の把握に有用であると考えられる。また動物モデルで見出された TSH の骨代謝に対する新たな作用を支持する結果が、実際の症例において初めて示された。一方 Graves 眼症は未だ有効な治療法が限られている難病であり、これに関わる疾患感受性遺伝子の同定は重要な意義を有するものと考えられる。また、甲状腺クリーゼは現在でも生命に関わる重篤な疾患であり、患者実態を把握した上で適切な診断基準、治療指針の確立を図る必要がある、現在予備検討段階の全国調査を早急に進めていく必要がある。

### 4) 甲状腺ホルモン不応症 (RTH)

甲状腺ホルモン不応症の病態は多様であり、変異受容体 TR の機能に関する解析は充分なされていない。T3/TR による TRH/TSH 遺伝子転写抑制機構の解析や non-genomic 作用の解明、モデル動物における病態解析は、RTH 自体の治療のみなら

ず広く甲状腺ホルモン作用異常症の治療に貢献し得るものと考えられる。

### E. 結論

副甲状腺、甲状腺機能、リン代謝調節に関わるホルモン受容体シグナルの解析とその不全状態・抵抗性病態の分子機序の解明は、様々なホルモン受容機構異常症、受容体異常症の診断・治療に有用な情報となる。遺伝子診断としての PHP におけるエピジェネティックな遺伝子異常の解析法や TSH 受容体遺伝子変異のスクリーニング法の確立、リン代謝の臨床に多大な変化をもたらし得る FGF23 の血中濃度測定法の確立とリン代謝異常症における意義の解明、疾患発症の予防や早期発見に貢献し得る Graves 病・Graves 眼症の疾患感受性遺伝子の同定、未だ高い死亡率を示す甲状腺クリーゼの診断指針の策定などの成果は病態の理解、診断、治療の面から直接的に日常臨床に還元し得るものと考えられる。

### III. 分担研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担 研究報告書

### 副甲状腺機能低下症の診断指針の策定について

主任研究者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 松本 俊夫  
研究協力者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 遠藤 逸朗

#### 研究要旨：

近年の副甲状腺機能低下症の病因に関する進歩はめざましいものがあり、従来、特発性副甲状腺機能低下症と診断されてきた病態の責任遺伝子や自己免疫機序なども明らかとなりつつある。これらのエビデンスをふまえ、新たな副甲状腺機能低下症の分類、診断指針の策定を行う。

#### A. 研究目的

副甲状腺機能低下症、とくに原因遺伝子変異が解明されたものを中心に、低 Ca 疾患におけるおのおのの位置づけを明確にし、その診断指針を確立する。

#### B. 研究方法

2003年度厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する調査研究（清野班）：副甲状腺機能低下症の分類をもとに、新たに明らかになった副甲状腺機能低下症の原因遺伝子異常や、本研究班分担研究者、研究協力者である大藪恵一、難波範行が行っている Ca 感知受容体活性型変異の診断指針策定案をもりこみ、本年度は診断指針の素案を策定し、来年度の改訂に向け検討を行う。

#### C. 研究結果

Figure 1 に示すごとく、低 Ca 血症の鑑別からのフローチャート修正案を作成した。

清野班の副甲状腺機能低下症分類からの変更点としては、

1. Step 1 において低 Ca 血症と血清 P 値の関係にて分岐を作成
2. 低 Ca 血症をきたす疾患を網羅するため、Step 1 に Hungry bone 症候群、ビタミン D 依存症 I 型、Mg 欠乏症を加えた。
3. 続発性副甲状腺機能低下症の鑑別のため、放射線照射や頸部手術の既往の有無を加えた。
4. 特発性副甲状腺機能低下症の鑑別の分岐を加えた。
5. 偽性副甲状腺機能低下症の分類を加えた。
6. Step2 に GCMB 遺伝子異常を加えた。
7. Step2 に TBX1 遺伝子異常を加えた(注釈あり)。

#### D, E. 考察と結論

分子生物学の進歩により、従来、特発性副

甲状腺機能低下症の分類されてきた疾患の遺伝子異常や病態が明らかとなりつつある。本検討では清野班の調査研究報告書に基づき、あらたな知見を加えるなどして作成した。これを素案とし、来年度のホルモン班会議において討議頂き、最終的に本研究班からのガイドラインとして提出したいと考えている。

#### F. 健康危険情報

特になし

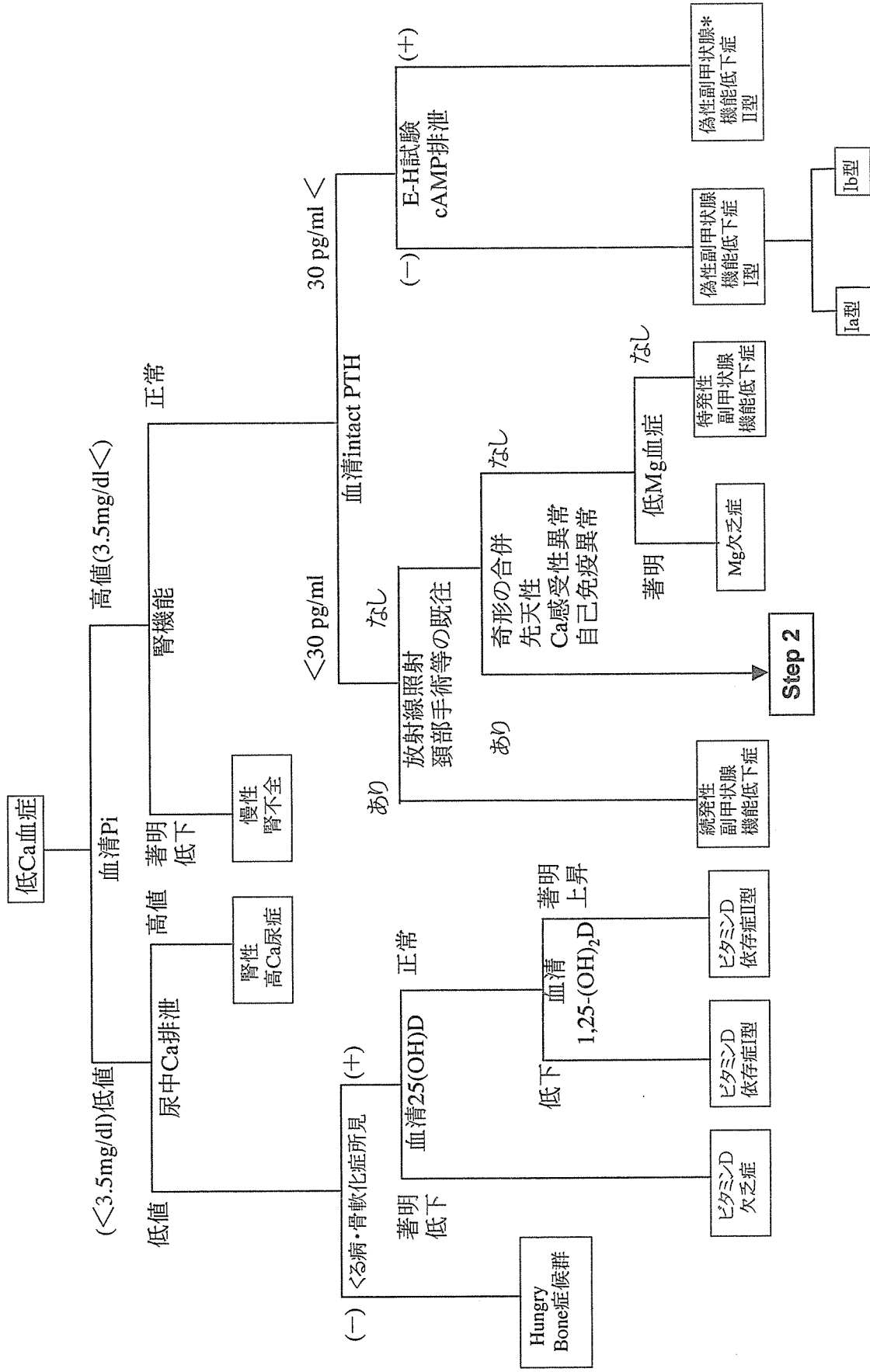
#### G. 研究発表

今年度はなし。

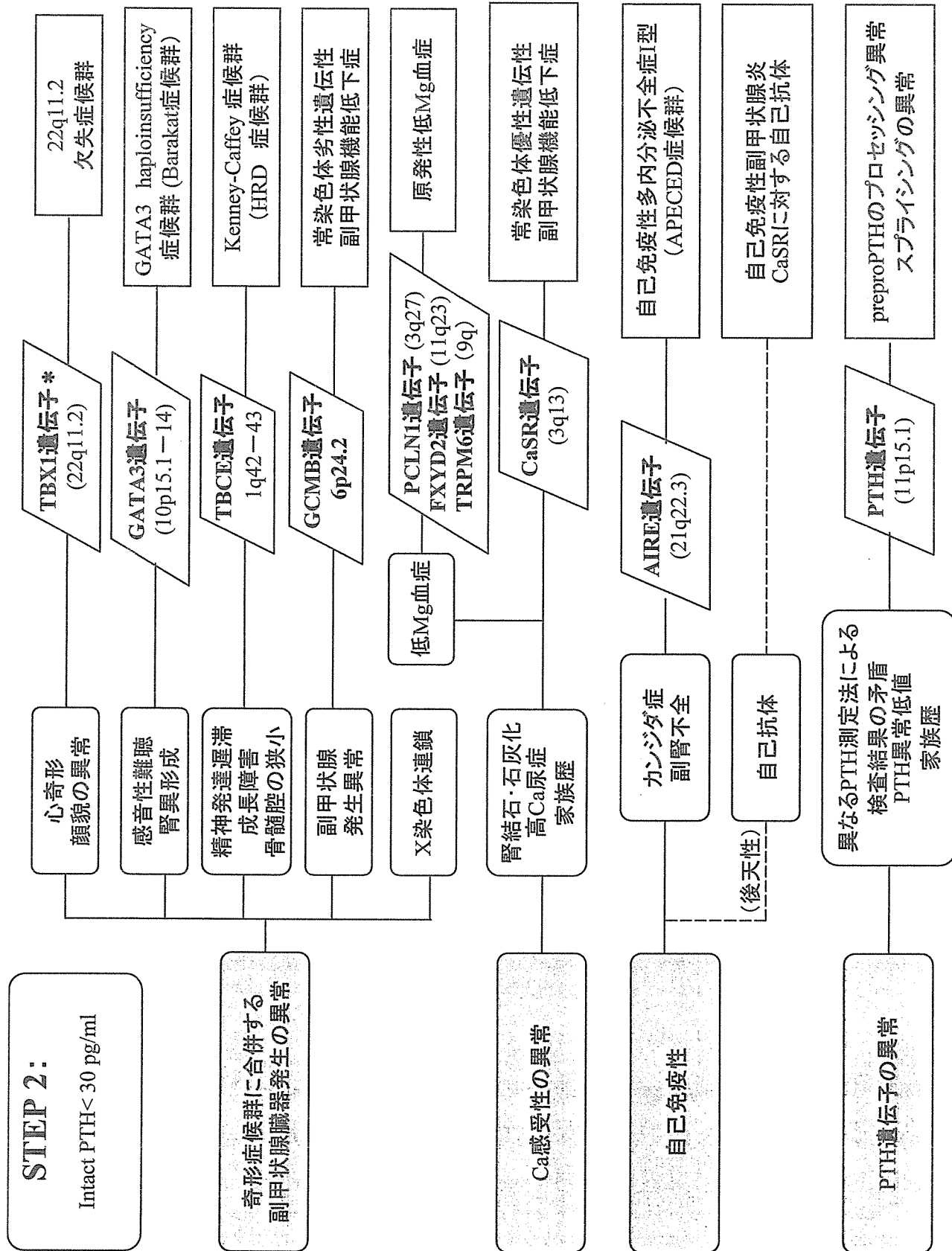
#### H. 知的所有権の取得状況

特になし。

Figure 1: 低カルシウム血症の鑑別診断 (Step 1)



\*偽性副甲状腺機能低下症II型は続発性のもの以外に症例が存在するが疑わしい。



厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する調査研究班：副甲状腺機能低下症の分類、2003を一部改変

\* TBX1遺伝子変異が副甲状腺機能低下症の原因か否かは確定されていない。22q11.2欠失症候群はFISH法により診断される。

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担 研究報告書

FGF23 作用過剰による低リン血症性疾患の診断指針の策定について

分担研究者 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本 誠二  
研究協力者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 遠藤 逸朗  
主任研究者 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 松本 俊夫

### 研究要旨：

腫瘍性骨軟化症(tumor-induced rickets/osteomalacia: TIO)や X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症(X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH)は、FGF23 作用過剰による低リン血症を特徴とするビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症である。一方これらの疾患の診断や低リン血症性疾患の鑑別における FGF23 の測定意義については、不明である。そこで、45 名の TIO、XLH 患者、およびその他の原因による低リン血症患者 16 名の、FGF23 濃度を含む生化学所見を横断的に検討した。その結果、低リン血症の存在下で、30 pg/ml 以上の FGF23 濃度を示す場合は、FGF23 作用過剰による低リン血症である可能性が高いことが明らかとなった。

### A. 研究目的

腫瘍性骨軟化症(tumor-induced rickets/osteomalacia: TIO)や X 染色体優性低リン血症性くる病・骨軟化症(X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia: XLH)は、FGF23 作用過剰による低リン血症を特徴とするビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症である。一方これらの疾患の診断や低リン血症性疾患の鑑別における FGF23 の測定意義については、不明である。そこで、これらの疾患の診断における血中 FGF23 測定の意義を明らかにすることを目的とし、横断的検討を行った。

### B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患克服事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班員を中心にアンケート調査を行い、TIO、XLH およびその他の原因による慢性低リン血症患者の臨床像を検討した。また、これらの患者の FGF23 濃度を含む生化学所見を集計した。血中 FGF23 濃度は、生物活性を有する全長 FGF23 のみを測定する ELISA キットで測定した。本キットによる健常成人の FGF23 の基準値は 10-50pg/ml、平均値は 30pg/ml であることが既に報告されている(n=104)。

### C. 研究結果

対象は、TIO 32 例(男性 16 例、女性 16 例、年齢 20-85 歳)、XLH 29 例(男性 12 例、女性 17 例、年齢 1-71 歳)、およびビタミン D 欠乏や Fanconi 症候群など、TIO や XLH 以外の低リン血症 16 例(男性 4 例、女性 12 例、年齢 10-75 歳)である。このうち無治療例は、

TIO 16 例、XLH 13 例、その他の疾患 12 例であった。

TIO 患者の血清リン濃度は 1.66 +/- 0.77mg/dl と低下しており、無治療群(1.60 +/- 0.08 mg/dl)と、および活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤や、リン製剤による治療群(1.74 +/- 0.12 mg/dl)で有意差は認められなかった。腎近位尿管リン再吸収閾値(TmP/GFR)も 1.24 +/- 0.12 mg/dl と低下し、無治療群(1.27 +/- 0.11)と治療群(1.20 +/- 0.12)で有意差を認めなかった。血中 1,25-水酸化ビタミン D 濃度は、基準値下限(21.4 +/- 3.4 pg/ml)程度にまで低下していた。一方血中 FGF23 濃度は 1149 +/- 541 pg/ml と著明に上昇していた。ただしこれらの指標にも、治療群と無治療群で、有意差は認められなかった。

XLH でも TIO と同様に、低リン血症(全体: 2.32 +/- 0.09 mg/dl, 無治療群: 2.47 +/- 0.15, 治療群: 2.21 +/- 0.12)と TmP/GFR の低下(全体: 1.99 +/- 0.14 mg/dl, 無治療群: 2.32 +/- 0.29, 治療群: 1.78 +/- 0.12 mg/dl)が認められた。血中 FGF23 濃度も高値(全体: 155 +/- 30 pg/ml, 治療群: 208 +/- 46 pg/ml, 無治療群: 84 +/- 27 pg/ml)であり、TIO 類似の所見を示した。

一方ビタミン D 欠乏、Fanconi 症候群や異所性 ACTH 産生腫瘍による慢性低リン血症では、血中 FGF23 濃度は大部分で測定感度(3 pg/ml)以下であった。FGF23 が測定感度以上の場合でも、FGF23 は健常成人の平均値である 30 pg/ml 未満であった。

### D. 考察

TIO および XLH は、低リン血症、高 FGF23 血症を特徴とする疾患であることが確認できた。



この FGF23 の高値は、治療の有無に拘わらず観察された。一方ビタミン D 欠乏や Fanconi 症候群など、FGF23 作用の過剰以外の原因に基づく低リン血症では、血中 FGF23 はむしろ低値であることが明らかとなった。このことは、生理的な FGF23 産生が低リン血症、あるいはこれに伴う代謝異常により抑制されることを示唆している。従って FGF23 の測定は、TIO や XLH などの FGF23 作用過剰による疾患と、ビタミン D 欠乏や Fanconi 症候群などの他の低リン血症性疾患の鑑別が可能であること、さらにリンや活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤による治療中であっても、病態の把握に有用であることが明らかとなった。なお、現時点では FGF23 測定は保険適応外であり、これを今後どのような形で診断ツールとして一般臨床の場に反映させていくか検討の必要がある。

#### E. 結論

低リン血症の存在下で、FGF23 が 30 pg/ml 以上であれば、FGF23 作用の過剰による低リン血症と診断できる。逆にこのような低リン血症の存在下で、FGF23 が 30 pg/ml 以下であれば、FGF23 作用の過剰以外の原因による低リン血症が考えられる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

今年度はなし。

#### H. 知的所有権の取得状況

特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担 研究報告書

カルシウム感知受容体（CaSR）活性亢進による副甲状腺機能低下症の  
診断指針策定に向けて

分担研究者 大菌恵一 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学講座教授  
研究協力者 難波範行 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学小児科学講座

研究要旨：

副甲状腺機能低下症のうち、カルシウム感知受容体（CaSR）活性亢進によるものは、活性型ビタミン D（VD）治療により高カルシウム尿症を来しやすく、そのため腎石灰化、腎・尿路結石、さらには腎不全のリスクが高くなるとされている。これらの例は従来の IHP（特発性）の中に混在しているものと考えられるが、治療の点からも独立の疾患群として扱う必要がある。しかしながら CaSR 活性亢進をもたらす遺伝子変異あるいは抗体の検出は容易でない。そこで、ごく一般的な検査項目、あるいはその組み合わせを用い、副甲状腺機能低下症患者のうち、CaSR 活性亢進が病態に関与している可能性が高い群を識別するためのカットオフ値を設定することを目的としてアンケート調査を実施し、解析を行った。

A. 研究目的

副甲状腺機能低下症のうち、カルシウム感知受容体（CaSR）活性亢進によるものは、活性型ビタミン D（VD）治療により高カルシウム尿症を来しやすく、そのため腎石灰化、腎・尿路結石、さらには腎不全のリスクが高くなるとされている（Pearce SHS et al. NEJM 335:1125 (1996) etc.）。CaSR の活性亢進の機序は 2 つに分けられ、恒常活性型の遺伝子変異によるもの autosomal dominant hypocalcemia (ADH)、あるいは活性型の自己抗体によるものが知られている。

最新の米国の教科書では散発性・孤発性副甲状腺機能低下症の全例で遺伝子検査を行うことが推奨されている。また、続発性・孤発性の副甲状腺機能低下症で CaSR に対する自己抗体の検査を推奨しているグループもあるが、現在のところ確実な検出法は確立されていないため、この点に関しては異論がある（Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 6<sup>th</sup> ed (ed by Favus MJ). American Society for Bone and Mineral Research, Washington, DC, 2006.)。

治療を施行する上で CaSR 活性化の有無は非常に重要な問題であるが、CaSR 遺伝子は 6 exon、20 kB もあり、現状では上述のように全症例に遺伝子検査を施行することは困難である。そこで、ごく一般的な検査項目、あるいはその組み合わせを用い、副甲状腺機能低下症患者のうち、CaSR 活性亢進が病態に関与している可能性が高い群を識別するためのカットオフ値を設定することを目的としてアンケート調査を実施し、解析を行った。

## B. 研究方法

厚生労働省難治性疾患克服事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班員に PTH 分泌不全に基づく副甲状腺機能低下症のうち、CaSR 遺伝子変異あるいは類似の病態を呈する症例の実態調査 (CaSR 調査票) アンケートを送付し、現在治療中の患者についてデータを収集した。症例は計 48 例で内訳は CaSR 変異+ (ADH に相当) 11 例、CaSR 変異-12 例、未検・検討中 22 例、その他の副甲状腺機能低下症 3 例であった。採血時の年齢は 0 歳~78 歳であった。既報に特発性副甲状腺機能低下症 (IHP) 患者と ADH 患者との比較があり、治療前の尿中 Ca/Cr 比が IHP 群と ADH 群の識別に最も有用である可能性が高いことが示唆されている (Yamamoto M et al. JCEM 85:4583 (2000))。我々もこの報告に倣い、今回は主として CaSR 変異あり、CaSR 変異なしの 2 群について統計解析ソフト JMP (SAS

institute) を用い、CaSR 変異の有無と各種検査項目との相関について検討した。

## C. 研究結果

### 治療前尿中 Ca(mg)/Cr(mg)比の比較

Yamamoto らの報告では IHP 群と ADH 群とでは治療前尿中 Ca/Cr 比の重なりが最も少なく、0.11 以上に IHP 例はなかった。我々の検討においても CaSR 変異-群の平均は 0.0548 であり 0.11 以上の症例はなかったが、変異+群も平均 0.0431、すべての症例で 0.11 以下であり、分布はほぼ重なっていたため両群の識別はできなかった。

### 治療前血清 Ca 値 (mg/dl) の比較

Yamamoto らの報告と同様、CaSR 変異+群では平均 6.30、変異なし群では平均 5.69 と変異-群でやや低い傾向が認められたが、分布はほぼ重なっており、両群の識別は困難であった。

### 治療前血清 Ca 値と尿中 Ca/Cr 比の相関

今回の検討では血清 Ca 値と尿中 Ca/Cr 比の間の相関関係は弱く、CaSR 変異+、CaSR 変異-の識別は困難であった。

### 治療後尿中 Ca(mg)/Cr(mg)比の比較

CaSR 変異+群で平均 0.1346、変異-群で平均 0.2043 と変異-群の方が高かったが、両群ともほぼすべての症例が 0.3 以下に分布し、両群の識別はできなかった。

### 治療後血清 Ca 値 (mg/dl) の比較

CaSR 変異+群では平均 7.51、すべての症例で 8.5 以下。一方変異-群では平均 8.57 と Ca の上昇幅は大きかった。両群

の分布は8.5以下ではほぼ重なっていた。治療後血清Ca値と尿中Ca/Cr比の相関  
今回の検討では血清Ca値と尿中Ca/Cr比の間の相関関係は弱く、CaSR変異+、CaSR変異-の識別は困難であった。

CaSR変異の有無と治療内容との関連  
変異+群では1 $\alpha$ OHDを0.05 $\mu$ g/kg/day以上投与されている症例はなく、またサイアザイド投与例のほとんどは変異+群であった。

#### D. 考察

今回は主としてCaSR遺伝子変異の有無が分かっている症例について検討したが、分布に重なりが大きく、明らかに2群を識別するパラメーターを示すことはできなかった。アンケートの表題から、何らかの機序によりCaSR活性化が想定される症例を中心にご回答いただいた可能性が考えられ、変異-群に自己免疫機序によるCaSR活性化の症例が含まれている可能性が否定できない。また、小児期の血清Ca、特に尿中Ca/Cr比の正常値は年齢により大きく変動するため、一律に検討するとバイアスを受ける可能性、CaSR変異+群では治療の目標血清Ca値が低めに設定されるため、VD投与量は低く抑えられており、ほとんどの例ではサイアザイドも投与されているため、治療後のデータもバイアスを受けている可能性が示唆される。

上記の問題点をふまえ、今後、例えば術後副甲状腺機能低下症のように、CaSRが病態に関与していない副甲状腺機能低

下症例をコントロールとして集積する必要がある。また、2歳以下の小児例は検討から除く、治療に対する反応に関しては一定量の1 $\alpha$ OHDを負荷したとき、あるいは血清Ca値をある一定の値まで上昇させたときに尿中Ca/Cr比を測定する、などの方法でバイアスを最小限に止める必要がある。ただし、このような方法は倫理的に十分な検討を重ね、インフォームドコンセントを得た上ではじめて可能になると考えられる。

#### E. 結論

アンケート調査により、副甲状腺機能低下症患者のうち、CaSR活性亢進が病態に関与している可能性が高い群を識別するためのパラメーターを検討したが、今回の検討ではCaSR遺伝子異常の有無によって明らかな違いのあるものは示すことはできなかった。ただし、バイアスを受ける可能性のある点がいくつか考えられ、今後さらなる症例の集積、およびバイアスを除くための十分な検討を行った後、データを再解析する必要がある。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

大菌の別稿参照

#### H. 知的所有権の取得状況

特になし。