

The Endocrine Society' s 89th Annual Meeting of abstract, P2-422, 2007.

2. YAMAUCHI Masako, KAMBE Fukushi, CAO Xia, LU Xiuli, KOZAKI Yasuko, OISO Yutaka, SEO Hisao: T3 activates AMPK via intracellular Ca mobilization and activation of CaMKK-beta. The Endocrine Society' s 89th Annual Meeting of abstract, P3-586, 2007

3. MIRZA Rusella, HAYASAKA Shizu, KAJI Takahide, MURATA Yoshiharu, SEO Hisao: Impaired epidermal maturation with an increased expression of aquaporin -3 (AQP3) in DHCR24-/-Mice. The 5th International Conference of Aquaporin Program and Abstract Book, FC34, 2007.

4. CAO Xia, KAMBE Fukushi, SEO Hisao: Thyroid hormone enhances neuronal survival through activating PI3K-Akt signaling cascade. Thyroid, 17: Suppl. S-75, 2007

5. CAO Xia, SEO Hisao: The non-genomic thyroid hormone action activating PI3K-Akt/PKB signalling cascade mediated through TR protects neuronal cells from apoptosis. 8th International Workshop on Resistance to Thyroid Hormone; Session 10, 2007.

H. 財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特許取得：なし

実用新案登録：なし

その他：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

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

－バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索－

研究協力者 廣松雄治 久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 教授

研究要旨：

- 1) T細胞の活性化を抑制する CTLA-4 や PTPN22 遺伝子多型や、免疫反応や細胞増殖、アポトーシスを調節する転写因子である NFκB1 遺伝子多型とバセドウ病やバセドウ病眼症との関連性を日本人を対象に検討した。NFκB1 遺伝子-94delATTG 多型とバセドウ病眼症の発症との間には有意な関連がみられた。CTLA-4 遺伝子 49A/G 多型、CT60 多型および PTPN22 遺伝子の下流の SNP37 多型とバセドウ病の発症との間に関連がみられたが、眼症との関連はみられなかった。
- 2) バセドウ病眼症の診断指針と治療指針の作成のための小委員会を公募し、2年間をメドに検討を開始した。

A. 研究目的

1) バセドウ病眼症はバセドウ病に高率に合併する自己免疫疾患であり、遺伝因子を背景に環境因子が働き発症すると考えられている。私もはこれまでに遺伝因子として TNF-α 遺伝子多型や ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 遺伝子多型と関連性がみられることを報告してきた。

今回は症例数の追加とともに、CTLA-4 遺伝子多型、PTPN22 遺伝子多型、NFκB1 (Nuclear Factor-κB) 遺伝子多型とバセドウ病やバセドウ病眼症との関連性について検討した。

2) バセドウ病眼症重症例では眼球運動障害や視力障害をきたし、著しく QOL を損なう。

本研究班より 1991 年に診療マニュアルが作成されたが、その後の病因に関する研究の進歩や clinical activity scores の提唱、MRI による活動性の評価などの進歩ならびに欧米においては新しい治療法の開発が行われている。そこで、本研究班でも新しい指針の作成を日本甲状腺学会や日本内分泌学会と共同で作成することにした。

B. 研究方法

対象は久留米大学病院受診中のバセドウ病患者 414 例 (アメリカ甲状腺学会の分類で class III 以上の眼症を有するもの 122 例) と医療スタッフの健常対照者 231 例を対象とした。

遺伝子多型は、PCR-RFLP、direct sequence

法にて測定し、解析した。

(倫理面の配慮)

倫理委員会の承認および患者ならびに健常者から同意を得て行った。

C. 研究結果

1) CTLA-4 遺伝子 49A/G 多型や CT60 多型はともにバセドウ病群で健常群に比較して GG genotype 頻度、G allele 頻度が有意に高率であった。しかし、ともに眼症群と非眼症群の間に差はみられなかった。

NFκB1 遺伝子-94delATTG 多型はバセドウ病患者群と健常群の間に genotype 頻度、allele 頻度ともに差がみられなかった。ATA class III 以上の眼症を有する群の-94delATTG/-94delATTG genotype 頻度は眼症を有さない群と比較して有意に高かった (23% vs. 13%)。-94delATTG allele 頻度も有意に高かった (46% vs. 34%)。

PTPN22 遺伝子 SNP37 多型 A allele 頻度はバセドウ病患者で有意に高かった。しかしバセドウ病眼症との間には関連は認められなかった。

2) 日本甲状腺学会および日本内分泌学会の臨床重要課題に取り上げられ、委員を公募し、第1回委員会を2007年11月16日に開催した。

D. 考察

CTLA-4 は T 細胞の活性化を抑制的に調節する分子であり、HLA 遺伝子について第2の疾患感受性遺伝子として注目されている。49A/G 多

型は Ala から Thr への置換をきたし、processing に影響を与え、CT60 多型は sCTLA-4 の発現に影響を与える。今回の検討で 49A/G 多型や CT60 多型はバセドウ病の発症と関連したが、眼症との関連性は認められなかった。

PTPN22 遺伝子の c1858T 多型は欧米人ではバセドウ病の発症との関連が報告されているが、日本人ではこの多型は認められず、下流の SNP37 多型とバセドウ病との間に関連がみられた。しかし眼症との関連は認められなかった。

NFκB1 は免疫反応や細胞増殖、アポトーシスを調節する転写因子であり、NFκB1 遺伝子多型のプロモーター領域の-94delATTG 多型と潰瘍性大腸炎の間に関連性が報告されている。今回の検討ではバセドウ病との関連性は認められなかったが、眼症との関連性が示唆された。

私どもはこれまでに TNF-α 遺伝子多型、ICAM-1 遺伝子多型が、眼症と関連していることを報告してきたが、今回 NFκB1 遺伝子多型も眼症と関連があることが明らかとなった。眼症患者の後眼窩組織における TNF-α や ICAM-1 の発現、血中 soluble ICAM-1 の増加が報告されている。したがって TNF-α 遺伝子多型や ICAM-1 遺伝子多型はその発現を介して、後眼窩組織での自己免疫反応に影響を及ぼし、眼症の病態形成に重要な役割を演じていると推測される。NFκB1 遺伝子多型も後眼窩組織の免疫反応やアポトーシスなどを介して眼症の発症に影響を与えている可能性が示唆される。

眼症は外眼筋腫大をきたして眼球運動障害

を呈するものや脂肪組織の増大をきたし眼球突出を呈するものなど大きく2つの病型が存在する。今後はこれらの病型別の解析もすすめる必要がある。

E. 結論

NFκB1 遺伝子あるいはNFκB1 遺伝子と連鎖不均衡にある遺伝子は、バセドウ病眼症の発症と関連する疾患感受性遺伝子の一つと推測される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kurylowicz A, Hiromatsu Y, et al.: Association of NFκB1 -94ins/del ATTG promoter polymorphism with susceptibility to and phenotype of Graves' disease. *Genes Immun.* 2007 Oct; 8(7):532-8.
- 2) Kavvoura FK, et al.: Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug; 92(8):3162-70.
- 3) Ichimura M, et al.: Association of protein tyrosine phosphatase nonreceptor

22 (PTPN22) gene polymorphisms with susceptibility to Graves' disease in a Japanese population. *Thyroid* (in press).

- 4) 三宅育代、城谷克郎、下河辺正行、廣松雄治: バセドウ病眼症 (thyroid associated ophthalmopathy: TAO) のソマトスタチン誘導体治療. *内分泌・糖尿病科* 25(2): 159-164, 2007.
- 5) 廣松雄治: バセドウ病眼症—内科的治療・眼科との連携. *内科* 100:886-891, 2007

2. 学会発表

- 1) 広松雄治: バセドウ眼症とNFκB1 遺伝子多型 第111回日本眼科学会総会 平成19年4月19日~22日、大阪
- 2) 一村美智子、廣松雄治ら: NFκB1 遺伝子 promoter 多型とバセドウ病眼症. 第80回日本内分泌学会総会 平成19年6月14日~16日、東京
- 3) 廣松雄治ら: 慢性C型肝炎に対するインターフェロン治療中にバセドウ病眼症を発症した1例. 第50回日本甲状腺学会総会 平成19年11月15日~17日、神戸
- 4) 迎徳範ら: バセドウ病眼症の診察における第3世代抗TSH受容体抗体測定法の有用性について. 第50回日本甲状腺学会総会 平成19年11月15日~17日、神戸
- 5) 一村美智子ら: PTPN22 遺伝子 SNP37 多型は日本人のバセドウ病の発症に関与する. 第50回日本甲状腺学会総会 平成19年11月

15日～17日、神戸

H. 知的財産の出願・登録状況

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

甲状腺クリーゼの全国疫学調査に向けての同診断基準作成

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 教授

研究要旨：甲状腺クリーゼは致死性的疾患であり、内分泌領域における救急で遭遇する代表的疾患である。しかしながら、わが国における疫学データも極めて乏しく、その診断基準は国内外において皆無に近い状況である。そこで、本研究班では、我が国における最初でかつ独自の甲状腺クリーゼの診断基準作成を行い、全国疫学調査を行って本邦における甲状腺クリーゼの実態を明らかにすることとした。本テーマは日本甲状腺学会の臨床重要課題および日本内分泌学会（企画部会における臨床課題）の一つとして取り上げられ、委員会（本分担研究者が委員長）が設置された。同委員会によって診断基準案が作成され、学会発表やアンケート調査によって改訂を重ねた後、第1版の完成を見た。この診断基準に基づいて全国疫学調査を実施する予定である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは「生命が危険となるような激しい症状を呈する甲状腺中毒症」であり、その基礎疾患の殆どはバセドウ病である。甲状腺クリーゼがひとたび発症すると、その予後は不良（死亡率50%以上）であり、我が国における明確な診断基準がなく、予後予測因子も不明のままである。また、我が国における甲状腺クリーゼの疫学的データはこれまでのところ成されておらず、その実態も明らかでない。以上の事実を踏まえて診断基準作成を行い、全国疫学調査により本邦における実態を明らかにする。さらに、重症度や予後因子を考慮した診療ガイドラインを作成する。本調査研究によって、甲状腺クリーゼの早期診断と治療や予後の改善を図ることが出来ると期待される。

B. 研究方法

日本内分泌学会（企画部会における臨床課題）および日本甲状腺学会（臨床重要課題）との共同で行う。日本甲状腺学会委員会を中心に診断基準を作成し、本研究班で討議を経て全国調査に着手する。全国調査に関しては、厚生労働省疫学調査研究班とも協力しながら進めて行く。

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、当該施設の倫理委員会の承認を得る。本年度は、委員会内での症例データを得るために、研究責任者である本研究分担者が所属する京都大学医学研究科「医の倫理委員会」に申請した。

C. 研究結果

1) 従来の診断基準

甲状腺クリーゼは臨床症状に基づいて診断される。現在最も参考にされる診断基準は、Burch & Wartofskyによるものである。この基準では、

全身症状、3つの臓器症状（循環、中枢神経、消化器）をそれぞれスコア化し、その総計が61以上を確診例、45-60を強く疑う例、25-44を切迫状態としている。この診断基準の問題点として、①甲状腺機能検査が必須になっていないこと、②甲状腺クリーゼ以外の重症例でも陽性になる場合があること、③スコアの設定根拠が不明でエビデンスに欠けること、④煩雑であること、⑤治療法の選択や生命予後等との関連が不明であること、などであった。

2) 新診断基準案作成の基本方針

そこで診断基準案作成委員会では、以下のような基本方針で診断基準案作成を行った。①甲状腺中毒症の存在またはその疑いを必須とする、②エビデンスにできるだけ基づく、③診断基準案作成に全国疫学調査を行い、その後に治療・予後を考慮した診療ガイドラインを作成する、④致死率の高い疾患であるので偽陰性を避ける。

上記②のエビデンスの集積方法であるが、甲状腺クリーゼに関しては稀な疾患であるため、過去の文献を利用することを中心に行っている。前述の如く、1983～2006年医学中央雑誌と1992～2006年のPubMedの検索を行い、約100例のデータを得た。一方、甲状腺クリーゼと対比する群として①非クリーゼ甲状腺中毒症、②まぎらわしい非甲状腺中毒症、を設定した。これらの対比群はいずれも自験例を用いた。まず、甲状腺クリーゼの特徴的な症状（発熱、頻脈、中枢神経症状、消化器症状、心不全症状）に関して層別頻度、症状間の関連性・独立性、症状の組み合わせパターンなどを解析した。また、対比群に関しても同様な解析を行い、クリーゼ群と比較することによって、各症状や組み合わせによる感度・特異度・予測値の

検討を行い、cut offの設定を試みた。甲状腺クリーゼが稀な病態であるため、感度・特異度のみならず予測値への考慮が重要と考えられる。一方で、致死率が高い疾患であるので偽陰性をできるだけ低くする必要がある。このようなジレンマを解決する方策として、疑い例を設定することとした。

3) 新診断基準案の特徴と課題

委員会での検討で、以下の点が明らかになった。①甲状腺クリーゼの特徴的症狀間には強い関連性はなく、独立的に扱ってよい、②臓器症状では中枢神経症状の合併が最多で特異的であるので重視すべき、③発熱は38.0℃のcut offが適切。しかしながら、要検討課題として、①症状の組み合わせパターン、②脈拍のcut off値、③心房細動の取り扱い、④心不全の重症度のcut offレベル、⑤軽度の消化器症状の取り扱い、⑥誘因の取り扱い、⑦非典型例の洩れ、などが挙げられた。委員会では、暫定案（①中枢神経症状を中心とした症状組み合わせパターン、②脈拍（心拍数）130/分をcut off、③心不全の重症度をNYHA分類4度またはKillip分類 III度以上、⑤腹痛を消化器症状から除外、⑥誘因の存在を必須としない）を作成し、日本甲状腺学会評議員（平成19年4月-5月）と日本内分泌学会総会クリニカルアワー「甲状腺クリーゼの診断基準と実際」出席者（同年6月）にその内容に関してアンケートを実施した。その結果に基づいて診断基準案を改訂し、平成19年11月の日本甲状腺学会で意見を求めた。その意見に基づいた修正案が、平成20年1月の本班会議で診断基準第1版（末尾の資料参照）として承認された。

4) 倫理面での配慮:

研究責任者である本研究分担者が所属する京都大学医学研究科「医の倫理委員会」で「甲状腺中毒症（甲状腺クリーゼを含む）における臨床的データの収集と解析」という研究課題で承認を受けた。

D. 考察

診断基準作成には、まず甲状腺クリーゼに関する情報収集が必要である。そのために、文献例を集積した。また、現時点で唯一の診断基準である Burch & Wartofsky の診断基準を解析してその問題点を明らかにした。新診断基準では、これらの問題点を克服したものを作成しなければならない。さらに、診断基準作成には、甲状腺クリーゼと非クリーゼ甲状腺中毒症との対比が必要である。すなわち、甲状腺クリーゼに特徴的な症状に関してそれぞれの疾患における陽性率を比較してカットオフを設定しなければならない。そのためには、文献に基づく検索のみでは不十分であり、自験例を含めた症例情報の収集が必要とである。そこで、委員会のメンバー所属機関の既存カルテを活用して必要なデータを採取する作業を実施した。これによって、甲状腺クリーゼと非クリーゼ甲状腺中毒症とのケースコントロールスタディが可能となり、甲状腺クリーゼ診断基準作成が大きく前進した。今後は、診断基準第1版に基づいて全国疫学調査を実施する予定である。

E. 結論

日本甲状腺学会や日本内分泌学会とともに本研究を行う委員会において、甲状腺クリー

ゼ診断基準案の作成を試み、学会発表やアンケート調査を通じて改訂を重ねた。その結果、診断基準第一版の完成に至り、全国疫学調査の準備が整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Yamada H, Watanabe M, Nambe T, Akamizu T, Iwatani Y.: The +869T/C polymorphism in the transforming growth factor- β 1 gene is associated with the severity and intractability of autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology* 2008, *in press*
- ② Nambe T, Watanabe M, Akamizu T, Iwatani Y.: The -590CC Genotype in Interleukin-4 Gene as a Strong Predictive Factor for the Development of Hypothyroidism in Hashimoto's Disease. *Clinical Chemistry* 2008, *in press*
- ③ Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M. Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respiration* 2008, *in press*
- ④ Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Murayama T, Yokode M, Teramukai S, Seno H, Chiba T, Noma S, Nakai Y, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K, and FD Clinical Study Team.: Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on appetite and food intake. *Eur J Endocrinol.* 2008, *in press*
- ⑤ Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, Ban Y, Chistiakov DA, Frydecka I, Ghaderi A, Gough SC, Hiromatsu Y, Ploski R, Wang PW, Ban Y, Bednarczuk T, Chistiakova EI, Chojm M, Heward JM, Hiratani H, Juo SH, Karabon L, Katayama S, Kurihara S, Liu RT, Miyake I,

Omrani GH, Pawlak E, Taniyama M, Tozaki T, Ioannidis JP.: CTLA-4 Gene Polymorphisms and Autoimmune Thyroid Disease: A Meta Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 92(8):3162-70, 2007

- ⑥ Akamizu T, Kangawa K: Emerging results of anti-catabolic therapy with ghrelin Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care 10(3):278-283, 2007.
- ⑦ Kim TS, Asato R, Akamizu T, Harada D, Nakashima Y, Higashi T, Yamamoto N, Tamura Y, Tamaki H, Hirano S, Tanaka S, Ito J.: A rare case of hyperfunctioning papillary carcinoma of the thyroid gland. Acta Otolaryngol Suppl. (557):55-7, 2007.
- ⑧ Iwakura H, Akamizu T, Ariyasu H, Irako T, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K: Effects of ghrelin administration on decreased growth hormone status in obese animals. Am J Physiol Endocrinol Metab. 293(3):819-25, 2007.
- ⑨ Hataya Y, Akamizu T, Kanamoto N, Moriyama K, Shimatsu A, Nakao K: A Case of Subclinical Hypothyroidism Developing Marked Pleural Effusions and Peripheral Edema with Elevated Vascular Endothelial Growth Factor. Endocrine J. 54(4):577-584, 2007.

2. 学会発表

- ① 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの新たな診断基準の作成. 第80回日本内分泌学会学術総会. 平成19年6月14日~16日. 東京国際フォーラム.
- ② 有安宏之、岩倉浩、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史: 加齢に伴うソマトポーズ及び食欲低下に対するグレリン有用性の研究. 第34回日本神経内分泌学会. 平成19年8月4日~5日. ウェルシティ前橋.
- ③ 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ (赤水班). 第50回日本甲状腺学会. 平成19年11月15日~17日. 神戸国際会議場.
- ④ 赤水尚史: グレリン創薬のトランスレーショナルリサーチ. 第80回日本整形外科学会学

術総会. 平成19年5月24~27日. 神戸ポートピアホテル.

- ⑤ 五十子大雅、赤水尚史: 抗甲状腺剤による治療中に筋肉痛・関節痛を呈したバセドウ病の一例. 第50回日本甲状腺学会. 平成19年11月15日~17日. 神戸国際会議場.
- ⑥ 南波崇、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則: インターロイキン4およびその受容体の遺伝子多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態との関連. 第50回日本甲状腺学会. 平成19年11月15日~17日. 神戸国際会議場.
- ⑦ 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. 第44回日本臨床生理学会. 平成19年11月21日~22日. 大阪国際会議場.

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

(資料)

『甲状腺クリーゼの診断基準 (第1版)』(2008年1月25日)

定義

甲状腺クリーゼ (Thyrotoxic storm or crisis) とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

必須項目

甲状腺中毒症の存在 (遊離 T3 および遊離 T4 の少なくともいずれか一方が高値)

症状（注1）

1. 中枢神経症状（注2）
2. 発熱（38度以上）
3. 頻脈（130回/分以上）（注3）
4. 心不全症状（注4）
5. 消化器症状（注5）

確実例

必須項目および以下を満たす（注6）。

- a. 中枢神経症状+他の症状項目1つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上

疑い例

- a. 必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ、または
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて、確実例条件のaまたはbを満たす場合（注6）。

（注1）明らかに他の原因疾患があつて発熱（肺炎、悪性高熱症など）、意識障害（精神疾患や脳血管障害など）、心不全（急性心筋梗塞など）や肝障害（ウイルス性肝炎や急性肝不全など）を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。

このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外

傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

（注2）不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。Japan Coma Scale (JCS)1以上またはGlasgow Coma Scale (GCS)14以下。
（注3）心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

（注4）肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA)分類4度またはKillip分類III度以上。

（注5）嘔気・嘔吐、下痢、黄疸を伴う肝障害

（注6）高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり（apathetic thyroid storm）、診断の際注意する。

IV. 研究成果の刊行に関する一覧

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Aihara K, Azuma, H. Akaike, M. Ikeda, Y. Sata, M. Takamori, N. Yagi, S. Iwase, T. Sumitomo, Y. Kawano, H. Yamada, T. Fukuda, T. Matsumoto, T. Sekine, K. Sato, T. Nakamichi, Y. Yamamoto, Y. Yoshimura, K. Watanabe, T. Nakamura, T. Oomizu, A. Tsukada, M. Hayashi, H. Sudo, T. Kato, S. Matsumoto, T.	Strain-dependent embryonic lethality and exaggerated vascular remodeling in heparin cofactor II-deficient mice.	J Clin Invest	117	1486-9	2007
Yagi S, Aihara K, Ikeda Y, Sumitomo Y, Yoshida S, Ise T, Iwase T, Ishikawa K, Azuma H, Akaike M, Matsumoto T.	Pitavastatin, an HMG-CoA Reductase Inhibitor, Exerts eNOS-independent Protective Actions against Angiotensin II-Induced Cardiovascular Remodeling and Renal Insufficiency.	Circ Res	102	68-76	2007
Sekimoto, E. Ozaki, S. Ohshima, T. Shibata, H. Hashimoto, T. Abe, M. Kimura, N. Hattori, K. Kawai, S. Kinoshita, Y. Yamada-Okabe, H. Tsuchiya, M. Matsumoto, T.	A single chain Fv diabody against HLA-A molecules specifically induces myeloma cell death in the bone marrow environment	Cancer Res	67(3)	1184-92	2007
Tanaka, Y. Abe, M. Hiasa, M. Oda, A. Amou, H. Nakano, A. Takeuchi, K. Kitazoe, K. Kido, S. Inoue, D. Moriyama, K. Hashimoto, T. Ozaki, S. Matsumoto, T.	Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: a role for VEGF and osteopontin	Clin Cancer Res	13	816-23	2007
Matsumoto, T. Kubodera, N.	ED-71, a new active vitamin D3, increases bone mineral density regardless of serum 25(OH)D levels in osteoporotic subjects	J Steroid Biochem Mol Biol	103	584-6	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T.	Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients - Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement-	Bone	in press		2008
Akimitsu Miyauchi, Toshio Matsumoto, Hirofumi Shigeta, Mika Tsujimoto, Daniel Thiebaud and Toshitaka Nakamura	Effect of Teriparatide on Bone Mineral Density and Biochemical Markers in Japanese Women with Postmenopausal Osteoporosis: a 6-month Dose-response Study	Journal of Bone and Mineral Metabolism	in press		2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohata Y, Yamamoto T, Kitai Y, Mizoguchi Y, Iwaki M, Sumi K, Fujikawa Y, Koga M, Sugao H, Shimotsuji T, Ozono K	A case of primary hyperparathyroidism in childhood found by a chance hematuria.	Clin Pediatr Endocrinol.	16(1)	11-16	2007
Yamamoto T, Michigami T, Aranami F, Segawa H, Yoh K, Nakajima S, Miyamoto K, Ozono K.	Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function	J Bone Miner Metab.	25(6)	407-413	2007
Araori H, Tamura A, Wasada K, Shimoya K, Wada K, Murata Y, Ozono K.	Sonographic femur length to trunk cross area ratio: prediction of fetal outcome in 30 cases in which micromelia was suspected	J Obstet Gynaecol Res.	33(3)	248-253	2007
Namba N, Etani Y, Kitaoka T, Nakamoto Y, Nakacho M, Bessho K, Miyoshi Y, Mushiake S, Mohri I, Arai H, Taniike M, Ozono K.	Clinical phenotype and endocrinological investigations in a patient with a mutation in the MCT8 thyroid hormone transporter	Eur J Pediatr.	24.Sep	[Epub ahead of print]	2007
大菌恵一	カルシウム感知受容体遺伝子異常と副甲状腺機能低下症	日本内科学会雑誌	96(4)	702-706	2007
三善陽子、大菌恵一	てんかんと誤診される副甲状腺機能低下症	小児内科	39(5)	729-732	2007
窪田拓生、大菌恵一	ビタミンD依存症	骨粗鬆症治療	6(3)	221-225	2007
大菌恵一	偽性副甲状腺機能低下症 I a型におけるGsa遺伝子異常	CLINICAL CALCIUM	17(8)	1214-1219	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kanazawa I, Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S and <u>Sugimoto T.</u>	A case of magnesium deficiency associated with insufficient parathyroid hormone action and severe osteoporosis.	Endocr J	54(6)	935-940	2007
Kaji H, Yamauchi M, Chihara K and <u>Sugimoto T.</u>	Role of endogenous parathyroid hormone in bone metabolism of female patients treated with glucocorticoid.	Horm Metab Res	40(1)	60-65	2008
Takaoka S, Yamane Y, Nishiki M, Yamaguchi T, Nagasaki M and <u>Sugimoto T.</u>	Primary pulmonary squamous cell carcinoma associated with elevated IL-6, leukocytosis, hypercalcemia, phagocytosis, reactive lymphadenopathy and glomerular mesangial cell proliferation via the production of PTH-rP and G-CSF.	Intern Med	47(4)	275-279	2008
Inoue Y, Kaji H, Hisa I, Tobimatsu T, naito J, Iu M-F, <u>Sugimoto T</u> and Chihara K.	Vitamin D status affects osteopenia in postmenopausal female patients with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	55(1)	57-65	2008
宮内章光、杉本利嗣、富永洋一、幸原晴彦、高木康行、笠山宗正、吉本祥生、千原和夫	保存的治療を行った高齢者副甲状腺機能亢進症5例の検討	ホルモンと臨床	55(増刊号)	126-130	2007
山本昌弘、矢野彰三、金沢一平、山内美香、栗岡聡一、西木正照、山口徹、杉本利嗣	PTH標的組織の不応性による低Mg血症性低Ca血症の一例	日本内分泌学会雑誌	83	133-135	2007
飛松崇子、梶博史、井上喜文、内藤純子、余美慧、山内美香、鹿股直樹、宮内章光、今西康雄、 <u>杉本利嗣</u> 、千原和夫	活性型ビタミンD高値が遷延した副鼻腔腫瘍による腫瘍性低リン血症性骨軟化症の一例	ホルモンと臨床		印刷中	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
杉本利嗣	カルシウム・リン代謝異常症：診断と治療の進歩；原発性副甲状腺機能亢進症	日本内科学会雑誌	96(4)	662-668	2007
山内美香、杉本利嗣	副甲状腺機能低下 Update:自己免疫疾患と副甲状腺機能低下症	CLINICAL CALCIUM	17(8)	1193-1199	2007
山内美香、杉本利嗣	新版 処方計画法：副甲状腺機能低下症	総合臨床		印刷中	2008
山内美香、杉本利嗣	新版 処方計画法：副甲状腺機能亢進症	総合臨床		印刷中	2008
矢野彰三、杉本利嗣	塩酸シナカルセト：原発性副甲状腺機能亢進症と塩酸シナカルセト	腎と骨代謝		印刷中	2008
山内美香	内分泌疾患と自己免疫：副甲状腺	ホルモンと臨床		印刷中	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
数川逸郎, 皆川真規, 渡辺智之, 木下香, 南谷幹史, 河野陽一	孤発性偽性副甲状腺機能低下症Ibにおけるskewed X-inactivation	ホルモンと臨床	55巻増刊	137-141	2007
皆川真規, 数川逸郎, 木下香, 南谷幹史, 河野陽一	孤発性偽性副甲状腺機能低下症Ibにおけるシスエレメント欠失の検討	ホルモンと臨床	55巻増刊	131-136	2007
皆川真規	偽性副甲状腺機能低下症	日本内科学会雑誌	96(4)	713-718	2007
皆川真規	偽性偽性副甲状腺機能低下症と遺伝子刷り込み現象	Clinical Calcium	17(8)	1229-1232	2007
皆川真規	カルシウム、骨異常	小児科診療	70(10)	1689-1695	2007
皆川真規	副甲状腺機能低下症	小児科	48(11)	1651-1656	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoichi Tanaka, Masahiro Abe, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Hiroe Amou, Ayako Nakano, Kyoko Takeuchi, Kenichi Kitazoe, Shinsuke Kido, <u>Daisuke Inoue</u> , Keiji Moriyama, Toshihiro Hashimoto, Shuji Ozaki, and Toshio Matsumoto	Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: a role for VEGF and osteopontin	Clin Cancer Res	13(3)	816-823	2007
Hirofumi Tomiyama, Ryo Okazaki, <u>Daisuke Inoue</u> , Hiromi Ochiai, Kazuki Shiina, Yoshifumi Takata, Hideki Hashimoto, Akira Yamashina	Link between obstructive sleep apnea and increased bone resorption in men	Osteoporos Int	in press		2008
Hiromi Ochiai, Hikari Ooka, Chiho Shida, Toshio Ishikawa, <u>Daisuke Inoue</u> and Ryo Okazaki	Acarbose Treatment Increases Serum Total Adiponectin Levels in Patients with Type 2 Diabetes	Endocr J	in press		2008
井上 大輔	副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の治療への反応性の相違	CLINICAL CALCIUM	17(8)	1255-1260	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kitagawa, H., Yamaoka, I., Akimoto, C., Kase, I., Mezaki, Y., Shimizu, T. and <u>Kato, S.</u>	A reduction state potentiates the glucocorticoid response through receptor protein stabilization	Genes to Cells	12	1281-1287	2007
Takada, I., Mihara, M., Suzawa, M., Ohtake, F., Igarashi, M., Takeyama, K., Nakamura, T., Mezaki, Y., Takezawa, S., Yogiashi, Y., Kitagawa, H., Yamada, G., Takada, S., Minami, Y., Shibuya, H., Matsumoto, K. and <u>Kato, S.</u>	A histone lysine methyltransferase activated by non-canonical Wnt signaling suppresses PPAR- γ transactivation	Nat. Cell Biol	9	1273-1285	2007
Igarashi, M., Yogiashi, Y., Mihara, M., Takada, I., Kitagawa, H. and <u>Kato, S.</u>	Vitamin K induces osteoblast differentiation through PXR-mediated transcriptional control of the Msx2 gene	Mol. Cell. Biol.	27	7947-7954	2007
Kitagawa, H., Ray, W. J., Glantschnig, H., Nantermet, P. V., Yu, Y., Leu, C. T., Harada, S. I., <u>Kato, S.</u> and Freedman, L. P.	A regulatory circuit mediating convergence between nurr1 transcriptional regulation and Wnt Signaling	Mol. Cell. Biol.	27	7486-7496	2007
Nakamura, T., Imai, Y., Matsumoto, T., Sato, S., Takeuchi, K., Igarashi, K., Harada, Y., Azuma, Y., Krust, A., Yamamoto, Y., Nishina, H., Takeda, S., Takayanagi, H., Metzger, D., Kanno, J., Takaoka, K., Martin, T. J., Chambon, P. and <u>Kato, S.</u>	Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor α and induction of Fas ligand in osteoclasts	Cell	130	811-823	2007
Ohtake, F., Baba, A., Takada, I., Okada, M., Iwasaki, K., Miki, H., Takahashi, S., Kouzmenko, A., Nohara, K., Chiba, T., Fujii-Kuriyama, Y. and <u>Kato, S.</u>	Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase	Nature	446	562-566	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuda, T., Yamagata, K., Fujiyama, S., Matsumoto, T., Koshida, I., Yoshimura, K., Mihara, M., Nakamura, T., Akimoto, C., Yamamoto, Y., Katagiri, T., Foulds, C., Takezawa, S., Kitagawa, H., Takeyama, K., O'Malley, B. W. and <u>Kato, S.</u>	DEAD-box RNA helicase subunits of the Drosha complex are required for processing of rRNA and a subset of MicroRNAs	Nat. Cell Biol.	9	604-611	2007
Takezawa, S., Yokoyama, A., Okada, M., Fujiki, R., Iriyama, A., Yanagi, Y., Ito, H., Takada, I., Kishimoto, M., Miyajima, A., Takeyama, K., Umesono, K., Kitagawa, H. and <u>Kato, S.</u>	A cell cycle-dependent co-repressor for photoreceptor cell-specific nuclear receptor function	EMBO J.	26	764-774	2007
Miyamoto, J., Matsumoto, T., Shiina, H., Inoue, K., Takada, I., Ito, S., Itoh, J., Minematsu, T., Sato, T., Yanase, T., Nawata, H., Osamura, R. Y. and <u>Kato, S.</u>	Pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit	Mol. Cell. Biol.	27	4807-4814	2007
Kim, M.-S., Fujiki, R., Kitagawa, H. and <u>Kato, S.</u>	1 α ,25(OH)2D3-induced DNA methylation suppresses the human CYP27B1 gene	Mol. Cell. Endocrinol.,	265-266	168-173	2007
Kim, M.-S., Fujiki, R., Murayama, A., Kitagawa, H., Yamamoto, K., Yamamoto, Y., Mihara, M., Takeyama, K. and <u>Kato, S.</u>	1 α , 25(OH)2D3 - induced transrepression by vitamin D receptor through E-box-type elements in the human parathyroid hormone gene promoter	Mol. Endocrinol.	21	334-342	2007
Yamaoka, K., Shindo, M., Iwasaki, K., Yamaoka, I., Yamamoto, Y., Kitagawa, H. and <u>Kato, S.</u>	Multiple co-activator complexes support ligand-induced transactivation function of VDR	Arch. Biochem. Biophys.	460	166-171	2007
Memezawa, A., Takada, I., Takeyama, K., Igarashi, M., Ito, S., Aiba, S., <u>Kato, S.</u> and Kouzmenko, A. P.	Id2 Gene targeted crosstalk between Wnt and retinoid signaling regulates proliferation in human keratinocytes	Oncogene	26	5038-5045	2007