

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17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成20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」を平成17年に前主任研究者の清野佳紀先生から引き継ぎ新たにスタートしてから早くも3年が経過し最終年度のまとめをする時期となりました。

本研究班は、前身の「厚生省特定疾患ホルモン受容機構異常調査研究班」の時代を含め長い伝統を持ち、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。

今期の3年間は、副甲状腺分科会と甲状腺分科会が、前者は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を中心として、後者は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ました。その結果、副甲状腺分科会では分泌低下型副甲状腺機能低下症の鑑別診断指針を改訂し、リン代謝異常症における血中FGF23濃度によるFGF23異常症の診断指針を策定し論文発表することができました。また甲状腺分科会では、今なお死亡率が高いものの実態が殆ど把握されていないバセドウ病による甲状腺クリーゼの診断基準を策定し、全国疫学調査の開始に向けた体制を整えることができました。またバセドウ病眼症の診断・治療指針の策定に向けた検討も開始しました。

貴重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致しますと共に、厚生労働省健康局疾病対策課からの暖かいご指導ならびにご支援に対し厚く御礼を申し上げます。

ここに、平成17年度から19年度の総合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20年3月

松本 俊夫

目 次

- I. 序文

- II. 総合研究報告・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
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生体情報内科学)

- III. 研究成果の敢行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・ 7

II. 総合研究報告

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：

ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患（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、患者実態を把握し基礎・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研究を遂行した。副甲状腺関連疾患では、各種の遺伝子異常に基づく病態が明らかとなった分泌低下型副甲状腺機能低下症の鑑別診断指針を、ビタミンD抵抗性くる病類縁疾患では、低リン血症性くる病において血中FGF23濃度の測定によるFGF23異常症の診断指針を策定した。また甲状腺関連疾患として今なお高い死亡率を示すにも拘わらず実態が解明されていないバセドウ病による甲状腺クリーゼの診断基準を策定し全国疫学調査に向けた体制を整えると共に、バセドウ病眼症の診断・治療指針の策定に向けた検討を開始した。これらの研究成果はカルシウム・リン代謝異常症および甲状腺機能異常症の診療レベルの向上に大きく貢献するものと期待している。

分担研究者

赤水 尚史	京都大学探索医療センター教授
井上 大輔	帝京大学ちば総合医療センター 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 教授
妹尾 久雄	名古屋大学環境医学研究所教授
田中 弘之	岡山済生会病院小児科
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. 研究結果と考察

1) 副甲状腺分科会

①副甲状腺機能低下症の鑑別診断指針

分泌低下型副甲状腺機能低下症のうち原因疾患が見いだされたものは続発性副

甲状腺機能低下症と分類され、その他の分泌低下に基づく病態は全て特発性副甲状腺機能低下症と呼ばれてきた。しかし近年次々に遺伝子異常に起因して発症する病態が明らかとなり、新たな疾患概念に基づく分類が必要となった。そこで、分泌低下型副甲状腺機能低下症から続発性副甲状腺機能低下症を除外した病態を更に(1)奇形・臓器形成不全などの身体症候を有するもの、(2)新生児～乳児期に発症するもの、(3)自己免疫疾患を合併するもの、(4)低Mg血症を合併するもの、の4群に分け各々の中で原因となる遺伝子異常が明らかとなったものはこれを明記した。そしてこれらの何れにも属さないものを特発性副甲状腺機能低下症とするという診断指針を策定した。

②CaSR活性化変異による病態の診断

分泌低下型副甲状腺機能低下症のうちカルシウム感知受容体(CaSR)遺伝子の活性化変異に起因する常染色体優性低カルシウム血症(ADH)患者では、活性型ビタミンD治療により高カルシウム尿症や腎機能障害を来しやすく治療が困難であるが、その臨床診断は困難で治療後に発覚することが多い。そこで本症の臨床的鑑別法を見いだすための調査を行い、血清Mg濃度もADH患者では活性型ビタミンD治療の有無に拘わらず低値であり、治療前値が1.7 mg/dl以下の場合にはADHの可能性が高いことが明らかとなった。今後更に多くの症例で血清Mg値を用いた鑑別診断法の妥当性を検証するための検討を

進める必要がある。

③偽性副甲状腺機能低下症に関する検討

偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型では GNAS 遺伝子の変異により Gs α 蛋白の発現量や活性が障害されるため、その発現する組織全てで機能異常がもたらされ成長軟骨細胞での機能障害により低身長となる。一方 Ib 型では Gs α 蛋白そのものには異常なく、その組織特異的発現を制御するプロモーター領域の異常によると思われるインプリンティング異常のため腎臓での発現障害がもたらされ PTH の腎での作用障害がもたらされると考えられている。したがって、Ia 型に見られるような身体徴候を呈さないと考えられてきた。しかし、Ib 型でも女性では全く成長パターンに異常がないものの男性では成人で低身長傾向となることが示された。本症の病態を理解し発症機序を解明する上で重要な知見であり、Ib 型における PTH に対する骨での反応性などを含め今後更に検討が必要であるものと考えられる。

④低リン血症性くる病での血中 FGF23 濃度の測定による FGF23 異常症の診断

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) や腫瘍性骨軟化症 (tumor-induced osteomalacia: TIO) 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。一方ビタミン D 欠乏や Fanconi 症候群などでは、FGF23 作用過剰以外の原因により低リン血症がもたらされる。後者はその原因の除去が重

要であり、前者との間では自ずと治療法も異なる。しかしこれらの疾患の簡便な臨床的鑑別法は存在しない。そこで血中 FGF23 濃度の測定により FGF23 異常症とそれ以外の原因に基づく低リン血症性疾患の鑑別が可能か否かを検討した。その結果、FGF23 異常症に基づく低リン血症性くる病/骨軟化症患者では血中 FGF23 濃度が 30 ng/ml を示したのに対し、それ以外の原因による患者では全例がこれより低値を示し、血中 FGF23 濃度の測定が FGF23 異常症の診断に有用であることを見いだした。これらの検討から、血中 FGF23 濃度の測定により FGF23 異常症に基づく低リン血症か否かが鑑別可能であることが明らかとなった。

⑤FGF23 の産生調節および作用機序

FGF23 が生理的な血清リン濃度およびビタミン D 活性化の調節因子として重要な役割を果たすが明らかとなった。そこで、FGF23 の分泌調節および作用機序を明らかにするため、急性の血清リン濃度の変化が血中 FGF23 濃度に及ぼす影響を検討した。その結果、急性のリン負荷による血清リン濃度の上昇や糖負荷によるリン濃度の低下後、何れも 6 時間以内には血中 FGF23 濃度は変化しないことが明らかとなった。したがって、その産生調節機構についてはさらなる検討が必要である。

FGF23 の作用機序の検討を進め、FGF 受容体 I 型と共に Klotho 蛋白を共受容体として結合することにより作用を発揮することを明らかにし、FGF23 欠損と Klotho

欠損との間で多くの表現型に類似性があることの機序を明らかにした。今後更に FGF23 の細胞内情報伝達系および各組織での作用などを明らかにすることを通じて、その生理的役割の解明および FGF23 異常症に対する治療法の開発を進める必要がある。

⑥ビタミン D 受容体による負の遺伝子転写制御機構

ビタミン D 受容体 (VDR) を介するリガンド依存的な転写調節機構のうちとりわけ、転写活性化機構と比較し依然として不明な点が多い転写抑制機構について検討を進めた。その結果、ビタミン D₃ 1 α 水酸化酵素 [1 α (OH)ase] 遺伝子や PTH および PTHrP 遺伝子プロモーター領域上のビタミン D 依存性の転写抑制エレメント (nVDRE) と結合する E-box 型の転写因子 VDIR を同定してその機能解析を行うと共に、クロマチンリモデリング因子複合体 WINAC を同定し、その解析を進めた。更に 1 α (OH)ase 遺伝子プロモーター上のビタミン D による転写抑制因子複合体中に DNA メチル化酵素が、PTH によりリクルートされる転写共役因子複合体中に DNA 脱メチル化酵素が存在することを見出し、生体内カルシウム代謝制御における新たなビタミン D 依存的転写抑制の分子機構の一端の解明に至った。

2) 甲状腺分科会

①甲状腺クリーゼの診断基準の策定

甲状腺クリーゼは致死的疾患であり、その

予後は不良でひとたび発症すると死亡率は 50%以上とされており、内分泌領域における代表的な救急疾患である。しかしながら、わが国における疫学データは極めて乏しく、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、わが国におけるその実態を明らかにするため、まずバセドウ病による甲状腺クリーゼのわが国で初めての診断基準を策定した。そこでこの診断基準に基づき全国疫学調査を行うことにより、今後本邦における実態を明らかにしていく必要がある。

②甲状腺ホルモン不応症における甲状腺ホルモン受容体を介する転写制御の異常

TRH 欠損マウスと RTH のモデル動物である変異 TR β (Δ 337T) ノックインマウスを交配させたマウスを用い、TSH 遺伝子発現および分泌制御への TRH の影響を検討した。TR β (Δ 337T) 変異体では TR β 欠損と異なり TRH 非存在下でも過剰の TSH 遺伝子発現および分泌を示すことから、変異 TR β は TRH に関わらず TSH 不適切分泌を来すことが明らかとなった。

TR β (G182E) 変異が T3 による TSH β 遺伝子の負の転写制御に対しドミナントネガティブ作用を発揮し TSH 不適切分泌を来すことを見だし、新たな RTH 発症に関与する可能性を示した。

TR β の non-genomic 作用による PI-3K \rightarrow PKB/Akt 活性化シグナルを同定し、このカスケード活性化の障害が RTH の中枢神経症状の発症に関与する可能性を示した。

③バセドウ病眼症の診断・治療指針

バセドウ眼症の診断・治療指針の策定に向けて小委員会を組織し、診断・治療指針の策定に向けた検討を開始した。

バセドウ病眼症と各種の免疫制御系遺伝子多型との関連性を検討し、NF κ B 遺伝子 94delATTG 多型と眼症との間に有意な関連を見いだした。一方、CTLA-4 遺伝子 49A/G 多型、CT60 多型および PTPN22 遺伝子の下流の SNP37 多型については、バセドウ病の発症との間には関連がみられたが眼症との関連はみられなかった。

D. 結論

分泌低下型副甲状腺機能低下症の分類と鑑別診断法の策定により、これらの病態の疾患概念の理解が進むと共に、適切な治療法の選択にも貢献しうるものと期待される。

副甲状腺ホルモンおよび甲状腺ホルモンや、ビタミン D 更にはリン代謝調節に関わる新しい因子 FGF23 などのホルモン

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の診断・治療の開発に欠かせない。ビタミン D による標的遺伝子のエピジェネティックな転写制御機構の解明や、FGF23 の作用および作用機序、分泌調節機構の解明、血中濃度測定法の確立はリン代謝異常症の病態解明に多大な貢献をもたらすと期待される。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により今後疫学調査の実施が可能となることにより、その実態解明や早期診断・治療による予後の改善なども可能となるものと期待される。

E. 研究発表

研究成果の刊行一覧に記載

F. 知的所有権の出願・取得状況

特に関連するものなし

III. 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
Ito Y, <u>Inoue D</u> , Kido S and <u>Matsumoto T</u>	c-Fos degradation by the ubiquitin- proteasome proteolytic pathway in osteoclast progenitors.	Bone	37(6)	842-849	2005
Shibata H, Abe M, Hiura K, Wilde J, Moriyama K, Sano T, Kitazoe K, Hashimoto T, Ozaki S, Wakatsuki, S Kido S, <u>Inoue D</u> , <u>Matsumoto T</u>	Malignant B-lymphoid cells with bone lesions express RANK ligand and VEGF to enhance osteoclastogenesis.	Clin Cancer Res	11 (17)	6109-6115	2005
Oshima T, Abe M, Asano J, Hara T, Kitazoe K, Sekimoto E, Tanaka Y, Shibata H, Hashimoto T, Ozaki S, Kido S, <u>Inoue D</u> , <u>Matsumoto T</u>	Myeloma cells suppress bone formation by secreting a soluble Wnt inhibitor, sFRP-2.	Blood	106 (9)	3160-3165	2005
<u>Matsumoto T</u> , Miki T, Hagino H, Sugimoto T, Okamoto S, Hirota T, Tanigawara Y, Hayashi Y, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T	A New Active Vitamin D, ED-71, Increases Bone Mass in Osteoporotic Patients under Vitamin D Supplementation: A Randomized, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Trial	J Clin Endocrinol Metab	90 (9)	5031-5036	2005
Nawata H, Soen S, Takayanagi R, Tanaka H, Takaoka K, Fukunaga M, <u>Matsumoto T</u> , Tanaka H, Fujiwara S, Miki T, Sagawa A, Nishizawa Y, Seino Y	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (2004 edition)	J Bone Miner Metab	23 (2)	105-109	2005
Iki, M. Morita, A. Ikeda, Y. Sato, Y. Akiba, T. <u>Matsumoto, T</u> . Nishino, H. Kagamimori, S. Kagawa, Y. Yoneshima, H.	Biochemical markers of bone turnover predict bone loss in perimenopausal women but not in postmenopausal women-the Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study	Osteoporos Int	17(7)	1086-95	2006
<u>Matsumoto, T</u> . Abe, M.	Bone destruction in multiple myeloma	Ann N Y Acad Sci	1068		2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Matsumoto, T. Kubodera, N.</u>	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
<u>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.</u>	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
<u>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.</u>	Myeloma cell-osteoclast interaction enhances angiogenesis together with bone resorption: a role for VEGF and osteopontin	Clin Cancer Res	13(3)	816-823	2007
<u>Matsumoto, T. Kubodera, N.</u>	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
<u>Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Sugimoto T, Yamauchi M, Michigami T, Matsumoto T.</u>	Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients - Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement-	Bone	in press		2008
<u>Seiji Fukumoto, Hiroyuki Namba, Keiichi Ozono, Mika Yamauchi, Toshitsugu Sugimoto, Toshimi Michigami, Hiroyuki Tanaka, Daisuke Inoue, Masanori Minagawa, Itsuro Endo and Toshio Matsumoto</u>	Classification and differential diagnosis of hypocalcemia and hypoparathyroidism - Recommendation proposed by an expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan-	Endocr J	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
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
井上大輔、松本俊夫	副甲状腺および骨・カルシウム代謝	Annual review 内分泌、代謝	2005	211-214	2005
井上 大輔	副甲状腺機能低下症	今日の治療指針		543	2007
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamagata M, <u>Ozono K</u> , Hashimoto Y, Miyauchi Y, Kondou H, <u>Michigami T</u> .	Intraperitoneal administration of recombinant receptor-associated protein causes phosphaturia via an alteration in subcellular distribution of the renal sodium phosphate co-transporter.	J Am Soc Nephrol	16(8)	2338-2345	2005
Miyauchi Y, <u>Michigami T</u> , Sakaguchi N, Sekimoto T, Yoneda T, Pike JW, Yamagata M, <u>Ozono K</u> .	Importin 4 is responsible for ligand-independent nuclear translocation of vitamin D receptor.	J Biol Chem	280(49)	40901-40908	2005
Kubota T, Kotani T, Miyoshi Y, Santo Y, Hirai H, Namba N, Shima M, Shimizu K, Nakajima S, <u>Ozono K</u> .	A Spectrum of Clinical Presentations in Seven Japanese Patients with Vitamin D Deficiency.	Clin Ped Endocrinol	15(1)	23-28	2006
Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, Nakagomi Y, Shimizu N, Miyauchi A, Satomura K, Koshiyama H, Inaba M, Nishizawa Y, Juppner H, <u>Ozono K</u> .	The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome.	J Bone Miner Metab	23(3)	231-237	2005
Vega H, Waisfisz Q, Gordillo M, Sakai N, Yanagihara I, Yamada M, van Gosliga D, Kayserili H, Xu C, <u>Ozono K</u> , Wang Jabs E, Inui K, Joenje H.	Roberts syndrome is caused by mutations in ESCO2, a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion.	Nat Genet	37(5)	468-470	2005
Michigami T, Uchihashi T, Suzuki A, Tachikawa K, Nakajima S, <u>Ozono K</u> .	Common mutations F310L and T1559del in the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene are related to distinct phenotypes in Japanese patients with hypophosphatasia.	Eur J Pediatr	164(5)	277-282	2005
Yamazaki M, Suzuki A, <u>Ozono K</u> , <u>Michigami T</u> .	G-protein stimulatory α subunits is involved in osteogenic activity in osteoblastic cell line SaOS-2 cells.	Clin Pediatr Endocrinol	15(2)	65-72	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyoshi Y, Santo Y, Tachikawa K, Namba N, Hirai H, Mushiake S, Nakajima S, <u>Michigami T</u> , <u>Ozono K</u> .	Lack of puberty despite elevated estradiol in a 46, XY phenotypic female with Frasier syndrome.	Endocr J	53(3)	371-376	2006
Kubota T, Namba N, Kurotobi S, Kogaki S, Hirai H, Kitaoka T, Nakajima S, <u>Ozono K</u> .	Beneficial effect of oral bisphosphonate treatment on bone loss induced by chronic administration of furosemide without alteration of its administration and urinary calcium loss.	Clin Pediatr Endocrinol	15(3)	101-107	2006
<u>Ozono K</u> , <u>Michigami T</u> , Namba N, Nakajima S, Yamamoto T.	Molecular bases of disease characterized by hypophosphatemia and phosphaturia: New understanding.	Clin Pediatr Endocrinol	15(4)	129-135	2006
Takahashi E, Nakagawa K, Suhara Y, Kittaka A, Nihei K, Konno K, Takayama H, <u>Ozono K</u> , Okano T.	Biological activities of 2 α -substituted analogues of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D3 in transcriptional regulation and human promyelocytic leukemia (HL-60) cell proliferation and differentiation.	Biol Pharm Bull	29(11)	2246-2250	2006
Ohata Y, Yamamoto T, Kitai Y, Mizoguchi Y, Iwaki M, Sumi K, Fujikawa Y, Koga M, Sugao H, Shimotsuji T, <u>Ozono K</u>	A case of primary hyperparathyroidism in childhood found by a chance hematuria.	Clin Pediatr Endocrinol.	16(1)	11-16	2007
Yamamoto T, <u>Michigami T</u> , Aranami F, Segawa H, Yoh K, Nakajima S, Miyamoto K, <u>Ozono K</u> .	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
Araiori H, Tamura A, Wasada K, Shimoya K, Wada K, Murata Y, <u>Ozono K</u> .	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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Namba N, Etani Y, Kitaoka T, Nakamoto Y, Nakacho M, Bessho K, Miyoshi Y, Mushiake S, Mohri I, Arai H, Taniike M, <u>Ozono K.</u>	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
Araya K, <u>Fukumoto S</u> , Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T and Fujita T.	A novel mutation in fibroblast growth factor (FGF)23 gene as a cause of tumoral calcinosis	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	90(10)	5523-5527	2005
<u>Fukumoto S</u>	Posttranslational modification of fibroblast growth factor (FGF)-23	Therapeutic Apheresis and Dialysis	9(4)	319-322	2005
Ito N, <u>Fukumoto S</u> , Takeuchi Y, Yasuda T, Hasegawa Y, Takemoto F, Tajima T, Dobashi K, Yamazaki Y, Yamashita T and Fujita T.	Comparison of two assays for fibroblast growth factor (FGF)-23	Journal of Bone and Mineral Metabolism	23(6)	435-440	2005
Yamashita H, Yamazaki Y, Hasegawa H, Yamashita T, <u>Fukumoto S</u> , Shigematsu T, Kazama JJ, Fukagawa M and Noguchi S.	Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with Graves' disease before and after antithyroid therapy: Its important role in serum phosphate regulation	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	90(7)	4211-4215	2005
Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, Fujita T, <u>Fukumoto S</u> and Yamashita T.	Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23	Nature	444 (7120)	770-774	2006
Frishberg Y, Ito N, Rinat C, Yamazaki Y, Feinstein S, Urakawa I, Navon-Elkan P, Becker-Cohen R, Yamashita T, Araya K, Igarashi T, Fujita T and <u>Fukumoto S</u> .	Hyperostosis - hyperphosphatemia syndrome: A congenital disorder of O-glycosylation associated with augmented processing of fibroblast growth factor 23	Journal of Bone and Mineral Research	27(2)	235-242	2007
<u>Fukumoto S</u> and Yamashita T.	FGF23 is a hormone regulating phosphate metabolism -Unique biological characteristics of FGF23-	Bone	in press		2007
Ito N, <u>Fukumoto S</u> , Takeuchi Y, Takeda S, Suzuki H, Yamashita T, Fujita T.	Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in human	J Bone Miner Metab	25(6)	419-422	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
Ito N, Fukumoto S, Taguchi M, Takeshita A, Takeuchi Y, Yamada S, Fujita T.	Fibroblast growth factor (FGF)23 in patients with acromegaly	Endocrine J	54(3)	481-484	2007
<u>Fukumoto S.</u>	Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism-Pivotal role of fibroblast growth factor 23-	Intern Med	47(5)	337-343	2008
<u>Fukumoto S.</u>	Actions and mode of actions of FGF19 subfamily members	Endocr J	55(1)	23-31	2008