

201024007A

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22年度 研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成 23 年 5 月

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22年度 研究報告書

主任研究者 松本 俊夫

平成 23 年 5 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、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。平成17年より新たにスタートした現在の研究班は、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。第二期目の初年度に当たる平成20年度には、低カルシウム血症と副甲状腺機能低下症の診断指針、FGF23異常症に基づく低リン血症性くる病骨軟化症（FGF23関連低リン血症性疾患）とその他の原因に基づく病態との血中FGF23濃度の測定による診断指針の策定、甲状腺クリーゼの診断基準の策定などを実施しました。そして平成21年度には、前年度に策定したFGF23関連低リン血症性疾患の診断指針に基づく第一次全国疫学調査、および甲状腺クリーゼの診断基準に基づく全国疫学調査を実施しました。さらに最終年度の平成22年には、パセドウ病眼球突出症の診断・治療指針、粘液水腫性昏睡の診断基準、甲状腺結節の診療ガイドライン等の作成を進めて参りました。これらと並行して、カルシウム感知受容体活性化変異に基づく難治性の副甲状腺機能低下症に対するカルシウム感知受容体拮抗薬（calcilytics）の効果の検討、ビタミンD活性化酵素遺伝子のビタミンDおよび副甲状腺ホルモンによる可逆的なDNAメチル化・脱メチル化という全く新しい転写制御機構の解明、甲状腺ホルモン不応症の動物モデルを用いた甲状腺ホルモン受容体遺伝子異常と病態との関係の解明、さらに甲状腺ホルモン受容体β遺伝子変異によるTSH不適切分泌症候群（SITSH）の全国アンケートに向けた検討など、新たな成果を数多く得ることが出来ました。

最終年度の報告書作成に当たり、本研究事業を遂行し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申し上げます。

ここに、平成22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、その発展に貢献することを心より願っております。

平成23年5月

松 本 俊 夫

目 次

I. 序 文

II. 平成 22 年度総括研究報告書 1

III. 平成 22 年度分担研究報告15

1. FGF 23 関連低リン血症性疾患の全国疫学調査15
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
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本 誠二
2. FGF 23 関連低リン血症性くる病の病因の検討 17
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本 誠二
3. 血清カルシウム・リン制御機構に関する研究 19
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 大藪 恵一
4. Vitamin D insufficiency による骨折リスク亢進の機序の検討23
島根大学医学部内分泌代謝・血液腫瘍内科 杉本 利嗣
5. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析27
千葉大学大学院医学研究院小児病態学 皆川 真規
6. ビタミンD充足度とPTH反応性に関する研究30
帝京大学ちば総合医療センター第三内科 岡崎 亮
7. ビタミンD受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明33
東京大学分子細胞生物学研究所 加藤 茂明
8. 骨細胞における遺伝性低リン血症責任分子群の機能的連関36
大阪府立母子保健総合医療センター研究所 道上 敏美

9. 環境化学物質が骨代謝障害を惹起する可能性の検討 (II).....	39
虎の門病院 内分泌センター	竹内 靖博
10. 異所性甲状腺を合併した甲状腺ホルモン不応症に認めた新規甲状腺ホルモン受容体 変異体 (R316C) の機能解析.....	42
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学	森 昌朋
11. 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン作成.....	46
浜松医科大学第二内科	中村 浩淑
12. 新診断基準に基づく甲状腺クリーゼの全国疫学調査の実施.....	48
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	赤水 尚史
13. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究.....	51
名古屋大学環境医学研究所	村田 善晴
14. 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.....	53
(1) バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索	
(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成	
久留米大学医学部内分泌代謝内科	廣松 雄治
15. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成に関する研究 (第3報).....	56
獨協医科大学内分泌代謝内科	笠井貴久男
16. TSHレセプター (TSHR) 異常症の病態に関する研究 = P 556L 変異ヘテロ接合体マウスの甲状腺機能低下症の発症機序についての検討 =	59
山梨大学大学院医学工学総合研究部	遠藤登代志
IV. 研究成果の刊行に関する一覧.....	61
V. 班構成員名簿.....	75

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 本調査研究事業では、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およ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ともに基礎・臨床の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として研究を遂行した。

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 教授

大藪 恵一

大阪大学大学院医学系研究科
小児科学講座 教授

岡崎 亮

帝京大学ちば総合医療センター
第三内科 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

杉本 利嗣

島根大学医学部内科学第一 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小児病態学講師

村田 善晴

名古屋大学環境医学研究所 教授

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およ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ともに基礎・臨床の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、幅広い社会貢献が期待しう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改変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、遺伝子異常の診断方法やホルモン血中濃度測定系の確立のみならず、診断基準、診

断指針の策定を行った。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

低カルシウム血症を呈する疾患に対し策定した鑑別指針の類縁疾患との鑑別診断における有用性を検証した。

カルシウム感知受容体(CaSR)活性化変異を導入した細胞株において、CaSR 拮抗薬(calcilytics)が有効であることを示し、CaSR 活性化変異に起因する副甲状腺機能低下症に対しcalcilytics が有効である可能性を明らかにした。更に、CaSR 遺伝子活性化変異ノックインマウスを作成し、calcilytics の in vivo での有効性を検討するためベクター構築を行った。

偽性副甲状腺機能低下症 1b 型の分子生物学的診断法をメチル化特異的 PCR 法により確立した。また、日本人の偽性副甲状腺機能低下症 1b 型 24 例で臨床的特徴を解析し、骨形態では 1a 型との判別が困難であるが皮下の異所性骨化は 1b 型にはみられない特徴であることを明らかにした。

2) ビタミン D 抵抗性くる病およびその類縁疾患

・全国一次調査において FGF23 関連低リン血症性疾患の年間発症症例数は 117 例(95%CI 75-160)と算出された。二次調査では、施設回答率 36.8%で TIO 25 例、XLH 19 例、ARHR 3 例、含糖酸化鉄剤投与 6 例であった。これらはいずれも TmP/GFR 低下を伴う低リン血症が認められ、かつ FGF23 血中濃度が 30pg/ml 以上であった。また、TIO 症例では腫瘍の全摘がリン代謝の改善には必須であり、含糖酸化鉄剤投与に伴う低リン血症では同剤の投与中止により血清リンは速やかに正常化が認められた。

また、XLH 症例において、FGF23 値は、治療経過中に増加し、P 投与量と正の相関が認められた。%TRP と負の相関が認められたが、TmP/GFR とは相関が認められなかった。また、血清 Cre および推定 GFR とそれぞれ正、負の強い相関が認められた。P 投与量 > 60mg/kg/day で軽度腎機能低下を来す可能性が示唆された。ただし、推定 GFR は 2

ポイントを除き、すべて ≥ 90 ml/min/1.73 m²(慢性腎臓病(CKD)ステージ 1)であり、CKD ステージ 3 以上の者はいなかった。

・日本人成人男女におけるビタミン D 不足の基準値を 25(OH)D 濃度 28 ng/ml とする成績を発表した。さらに、血清 25(OH)D が 28ng/ml 未満の群では、それ以上の群と比較して PTH が高値であり、CTX、オステオカルシン、1CTP などの骨代謝マーカーが高値であり、血清 25(OH)D 濃度 28 ng/ml をビタミン D 不足の閾値とするのは妥当と考えられた。

・25D 20 ng/ml 未満と明らかなビタミン D 不足の存在する集団において、163 例中 53 例において、PTH は 40 pg/ml 未満で、分泌亢進が認められなかった。この PTH 分泌非亢進群においては、亢進群と比較して、骨代謝マーカー低値傾向、血清 P 高値および 1,25(OH)₂D 低値など、PTH 作用低下を反映すると推定される差異が認められた。しかし、血清 FGF23 値を含めて、PTH 分泌に影響を及ぼすと考えられる諸指標に差異はなかった。

・ビタミン D 不足による骨脆弱性の機序に続発性副甲状腺機能亢進が関与するかを明らかにするために、25(OH)D と PTH で 4 分割し検討したところ、低 25(OH)D 高 PTH 群ではなく低 25(OH)D 低 PTH 群で最も高い骨折率を示した。つまり、ビタミン D 不足における骨脆弱性亢進に副甲状腺機能亢進状態は必ずしも関与せず、むしろビタミン D 不足にも関わらず PTH が上昇していないことが、骨折リスクの増大に関わる可能性を明らかにした。低 25(OH)D 低 PTH 群において骨折の有無で有意差を認める因子を検討したところ、Cr、eGFR に差を認めた。したがってビタミン D 不足状態にもかかわらず、PTH が上昇せず骨脆弱性が高まる機序の一部に腎機能障害が関与することを明らかにした。

・Tumoral Calcinosis(TC)症例において FGF23 遺伝子に S129P 新規変異を認めた。P129 変異型 FGF23 は O 結合型糖化修飾をうけないことにより intact FGF23 の分泌能が障害され、FGF23 機能低下をきたすことを明らかにした。

・DNA 脱メチル化制御因子の機能欠損がカルシウム代謝および骨代謝におよぼす影響を検討するため、我々が in vitro の実験によりビタミン D₃ 1 α 水酸化酵素遺伝子の脱メチル化に必須の因子であることを明らかにした MBD4 の遺伝子欠損マウスの解析を行った。MBD4 ノックアウトマウスでは野生型と比較し皮

質骨の骨量および骨密度が有意に減少していることが明らかになった。さらに MBD4 ノックアウトマウスの骨において、MEPE (Matrix extracellular phosphoglycoprotein)の発現が有意に上昇していることが明らかになった。

3) TSH 受容体(抗体)異常症

・2008 年に策定した甲状腺クリーゼの診断基準に基づいて、厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班と協同して全国疫学調査を行った。一次調査において、推計患者数は 1283±105 人(95%信頼区間:1077-1489 人)と算出された。致死率は、確実例と疑い例それぞれ 11.0%と 9.5%であった。二次調査に基づいて診断基準を改訂した(第 2 版)

バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の作成委員会において検討を進め、MRI 診断を組み込んだ診断指針試案を作成し、日本甲状腺学会、日本内分泌学会、AOTA、ITC のサテライトシンポジウムで発表した。また甲状腺眼症において、脂肪分化と関連する PPAR γ 遺伝子多型 (Pro12Ala) と眼症の間に関連性を認め、Pro12Pro (CC)型患者において ATA class III 以上の眼症を有する頻度が高く特に眼球突出との関連を認めた。

TSH 受容体(TSHR)異常症の病態をそのモデルマウスを用いて検討し、TSHR 遺伝子異常のヘテロ接合体でも甲状腺機能低下症が発症すること、この機能低下は異常 TSHR の dominant negative 効果によるもので、モノマーへの解離障害によることが推定された。また TSHR 異常症では褐色脂肪組織の機能低下により熱産生障害があり、甲状腺ホルモンの補充では完全に回復しないことから TSHR 異常のものによるものと推定された。また、TSHR 異常のみならず、骨・軟骨特異的転写因子である Runx2 の異常でも甲状腺機能低下症が惹起されることを、新たに見出した。

4) 甲状腺ホルモン不応症(RTH)

甲状腺ホルモン不応症(RTH)の定義を「T₃作用機構上の何らかの異常により組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱し、不適切 TSH 分泌症候群(SITSH)を示す症候群」とした。

北海道で実施された新生児スクリーニングでは RTH の発症率は出生 4 万人に対し 1 人と、

北米での調査結果とほぼ合致する成績であった(Tajima et al. 2009)。これを全国に当てはめると、わが国には約 3,000 名の患者が存在することになる。RTH の約 9 割は β 型 T3 受容体(TR β)の変異が原因で発症するが、これまでのアンケート調査などで確認された症例は TR β の変異を示した 71 家系 98 例であり一部に過ぎないと推定される。RTH は甲状腺機能亢進症などと誤診され不適切な治療を受ける例が多く、本症の診断基準作成の重要性が再確認された。

平成 20 年から 3 年間で、新たに SITSH を呈し TR β 遺伝子解析を希望する患者リンパ球より DNA を抽出し、TR β 遺伝子のエキソン 4~10 における変異の有無を検索した。19 家系の 25 症例を検索した結果、5 家系 7 症例に変異が見つかった。また一症例に新たな TR β 遺伝子の変異 R361C を発見した。R361C 変異 TR β は、T3 結合能が野生型の 50%程度に低下し、SRC-1 への結合さらに NCoR への結合・解離障害も認めた。この症例は、異所性甲状腺も合併しており生下時より甲状腺機能低下症を合併した世界で初の症例である。

粘液水腫性昏睡の診断基準(第三次案)を作成した(表 1)。既報の多数例報告を含む粘液水腫性昏睡 38 例の欧文報告成績を ROC 解析した結果、診断基準として採用した症候・検査項目は体温、循環器系(心拍数、平均血圧、昇圧剤投与)、呼吸器系(PaCO₂、動脈血 pH、酸素投与)、代謝系では低 Na 血症であった。必須項目として 1)甲状腺機能低下症、2)意識障害に加え、症候・検査項目 2 点以上を粘液水腫性昏睡確実例とした。

甲状腺結節は、良性腺腫と一部の悪性腫瘍との鑑別が問題となる。甲状腺結節取り扱い診療ガイドラインガイドラインの骨子として、甲状腺結節の種類と疫学、診断手順、診断の進め方、治療方針の立て方に重点を置き検討を行っている。

表1 粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)

定義:粘液水腫性昏睡とは、甲状腺機能低下症(原発性または中枢性)が基礎にあり、重度で長期に亘る甲状腺ホルモン欠乏に由来する、或いはさらに何らかの誘因(薬剤・感染症等)により惹起された低体温・呼吸不全・循環不全などが中枢神経系の機能障害を来す病態である。正しい治療が行われないと生命にかかわる。

診断基準

○必須項目

1. 甲状腺機能低下症¹⁾
2. 中枢神経症状(JCSで10以上、GCSで12以下)²⁾

○症候・検査項目

1. 低体温(35℃以下:2点、35.7℃以下:1点)
2. 低換気(PaCO₂ 48 Torr以上、動脈血pH 7.35以下、あるいは酸素投与:どれかあれば1点)
3. 循環不全(平均血圧 75mmHg以下、脈拍数 60/分以下、あるいは昇圧剤投与:どれかあれば1点)
4. 代謝異常(血清 Na 130mEq/L以下:1点)

確実例:必須項目2項目+症候・検査項目2点以上

疑い例:

- a. 甲状腺機能低下症を疑う所見があり必須項目の1は確認できないが、必須項目の2に加え症候・検査項目2点以上
- b. 必須項目(1,2)および症候・検査項目1点

D. 考察

1) 偽性副甲状腺機能低下症(PHP)と関連疾患

CaSR変異による副甲状腺機能低下症は、活性型ビタミンD治療により尿路結石や腎不全を来す確率が高く難治性である。これにCaSR拮抗薬が有効である可能性が示されたことから、更に臨床応用の可能性を追求するため異常CaSR遺伝子ノックインマウスを用いたin vivoでの検討を進めたいと考えている。その他の分泌低下型副甲状腺機能低下症も活性型ビタミンD治療に抵抗性であり、PTH(1-34)の治療への応用を含めた検討の必要がある。

2) ビタミンD抵抗性くる病およびその類縁疾患

FGF23関連低リン血症の診断にあたり、FGF23血中濃度が30pg/ml以上であるとの条件の妥当性が確認できた。また、XLHでは治療により腎機能低下を来す危険性があり、FGF23値、治療内容、腎機能について今後更なる検討が必要である。FGF23関連低リン血症性疾患の原因は多様化しており、今後その簡便かつ明確な鑑別診断法の開発が必要であると考えられた。さらに今後血清FGF23測定の保険適用に向けた検討を進める必要がある。

ビタミンD不足の血清25(OH)D基準値を28ng/mlと設定したが、大部分の例で基準値以下の値を示したことから、ビタミンD不足は本邦でも高頻度であり一層の食事・生活指導が必要と考えられた。また、ビタミンD不足・欠乏の診断に不可欠な血清25(OH)D濃度の保険適用も臨床上の急務であると考えられた。

ビタミンDによる転写制御の研究の過程で、転写抑制におけるMBD4の生理的機能を明らかにすることができた。その結果、MBD4は血中のビタミンD濃度を規定する調節因子であることがわかり、MBD4の機能不全が血中ビタミンD濃度に影響を与える可能性が示唆された。

さらに、MBD4はビタミンD代謝異常に対しては1α(OH)ase遺伝子発現制御を介して、正常化するよう働くが、ビタミンD代謝が正常な場合においてもMBD4は作用をもち、骨代謝を正に制御する因子であることが示唆された。さらに、MBD4ノックアウトマウスの骨で発現が上昇していたMEPEはPhex(phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome)の基質として同定された糖タンパクで骨細胞に発現しており、C末にあるASARMモ

チーフがハイドロキシアパタイトと結合し石灰化障害をきたすことが報告されている。よって MBD4 ノックアウトマウスで観察された骨量減少は、MBD4 による MEPE 遺伝子の発現抑制の解除により生じた可能性が示唆された。

3) TSH 受容体(抗体)異常症

甲状腺クリーゼは全国第 1 次疫学調査により予想以上に多くの症例があることが判明した。本症は現在でも生命にかかわる重篤な疾患であり、診断基準の策定によりこれまで実態が明らかでなかった発症の背景・誘因、臨床所見などを明確にし、患者実態を把握する必要がある。そしてこれらの成績に基づき今後適切な治療方針を策定する必要がある。

バセドウ病悪性眼球突出症については、その発症機序が不明であるばかりでなく治療抵抗性でもあり、病態把握や治療指針の策定が必要である。わが国で広く普及している MRI 所見を取り入れた診断指針試案が策定されたことから、重症度のスコア化により治療指針の策定にも貢献するものと期待される。

4) 甲状腺ホルモン不応症(RTH)

わが国にはおよそ 3,000 人の RTH 患者が存在すると推定されている。しかし、従来の報告例と本研究班甲状腺部会が行ったアンケート調査を併せても TR β 変異により確認された RTH の症例は 100 例に満たず、未診断例が多数存在するものと推定される。また、今回確認された RTH 患者の約 4 人に 1 人は不適切と思われる治療を受けており、本症的確な診断法を確立することの必要性が再確認された。

TSH 受容体(TSHR)異常症モデルマウスの検討結果から、褐色脂肪細胞では甲状腺ホルモンへの影響を介さず TSHR の異常そのものが熱産生などの機能異常の原因となっている可能性が示されたことから、RTH の病態の理解が深まるとともに、新たな治療法の開発にも繋がるものと期待される。

粘液水腫性昏睡も診断が困難でかつ予後不良の病態であり、診断基準の策定により診断率の向上や早期発見・早期治療が進むものと期待される。

甲状腺結節は日常診療で常に遭遇する非常に頻度の高い疾患で、本研究班で取り上げる数

多くの病態にも合併しうるが、その診断ガイドラインなどは存在しない。また、甲状腺分化癌では一般に進行が緩徐であり、生命予後が悪くないことから検査法の正診率がそれほど求められないこと、悪性であることがはっきりしない段階では手術は行われず病理所見も進行してからのものが多いこと、針生検による病理所見の判定が濾胞腺腫などでは難しいことなどからガイドラインの作成には不利な点が多い。そこで、ガイドラインの骨子として、甲状腺結節の種類と疫学、診断手順、診断の進め方、治療方針の立て方に重点を置き検討を行う必要があるものと考えられる。これらの成果は、何れも国民健康の維持に多大な貢献ができるものと期待される。

E. 結論

副甲状腺機能低下症などの低カルシウム血症性疾患や FGF23 関連低リン血症性疾患の鑑別診断指針、ビタミン D 不足症における血清 25(OH)D 基準値の設定、甲状腺クリーゼ、粘液水腫クリーゼおよびバセドウ病悪性眼球突出症の診断指針、更に甲状腺結節の診断ガイドラインの策定などは何れも病態解明や早期診断、治療による予後の改善に大きく寄与するものと期待され、国民の健康の維持・増進に多大な貢献ができるものと期待される。

同時に、副甲状腺ホルモン、ビタミン D、FGF23 や、甲状腺ホルモン、TSH などのホルモン受容体シグナルの解析とその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・治療法の開発に欠かせないものであり、更に今後も継続した検討を進める必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H: C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice. J Atheroscler Thromb.17(3):219-28, 2010.
- 2) Inoue N, Watanabe M, Morita M, Tomizawa R,

- Akamizu T, Tatsumi K, Hidaka Y, Iwatani Y: Association of functional polymorphisms related to the transcriptional level of FOXP3 with prognosis of autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol.* 162(3):402–6, 2010.
- 3) Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y: Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: Comparison with human pheochromocytoma. *International Journal of Oncology* 37: 695–705, 2010.
 - 1) Yoshida H, Hashii Y, Okuda T, Kusuki S, Sato E, Ozono K, et al. A case of congenital bone marrow failure with radio-ulnar synostosis. *Int J Hematol*, 2010. 91(2):331–332.
 - 2) Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt Signaling in Bone. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2010, 19(3):49–56.
 - 3) Bessho K, Etani Y, Ichimori H, Miyoshi Y, Namba N, Ozono K, et al. Increased type 3 iodothyronine deiodinase activity in a regrown hepatic hemangioma with consumptive hypothyroidism. *Eur J Pediatr*, 2010, 169(2):215–221.
 - 4) Yoshida H, Matsumura R, Sato E, Hashii Y, Ohta H, Ozono K. Late-onset differentiation syndrome in a child with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol*, 2010, 92(2):409–411.
 - 5) Kimata M, Michigami T, Tachikawa K, Okada T, Koshimizu T, Ozono K, et al. Signaling of extracellular inorganic phosphate up-regulates cyclin D1 expression in proliferating chondrocytes via the Na(+)/Pi cotransporter Pit-1 and Raf/MEK/ERK pathway. *Bone*, 2010, 47(5):938–947.
 - 6) Yamazaki M, Ozono K, Okada T, Tachikawa K, Kondou H, Ohata Y, et al. Both FGF23 and extracellular phosphate activate Raf/MEK/ERK pathway via FGF receptors in HEK293 cells. *J Cell Biochem*, 2010, in press.
 - 7) Miyoshi Y, Sakai N, Hamada Y, Tachibana M, Hasegawa Y, Ozono K, et al. Clinical aspects and adrenal functions in eleven Japanese children with X-linked adrenoleukodystrophy. *Endocr J*, 2010, in press.
 - 8) Ohta H, Hashii Y, Yoshida H, Kusuki S, Tokimasa S, Ozono K, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Against Recurrent Rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2010, in press.
 - 1) Vitamin D Insufficiency Defined by Serum 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Before and After Oral Vitamin D₃ Load in Japanese Subjects. Ryo Okazaki, Toshitsugu Sugimoto, Hiroshi Kaji, Yoshio Fujii, Masataka Shiraki, Daisuke Inoue, Itsuro Endo, Toshio Okano, Takako Hirota, Issei Kurahashi, Toshio Matsumoto *JBMM* 29(1): 103–110, 2011.
 - 1) Takahashi, S., Watanabe, T., Okada, M., Inoue, K., Ueda, T., Takada, I., Watabe, T., Yamamoto, Y., Fukuda, T., Nakamura, T., Akimoto, C., Fujimura, T., Hoshino, M., Imai, Y., Metzger, D., Miyazono, K., Minami, Y., Chambon, C., Kitamura, T., Matsumoto, T., and Kato, S.: Noncanonical Wnt signaling mediates androgen-dependent tumor growth in a mouse model of prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011 (in press).
 - 2) Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, A. C., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M. and Kato, S.: Signal-sensing activation of a histone lysine demethylase complex. *Nat. Cell Biol.* 2011 (in press).
 - 3) Akimoto, C., Ueda, T., Inoue, K., Yamaoka, I., Sakari, M., Obara, W., Fujioka, T., Nagahara, A., Nonomura, N., Tsutsumi, S., Aburatani, H., Miki, T., Matsumoto, T., Kitagawa, H. and Kato, S.: Testis-specific protein on Y chromosome (TSPY) represses the activity of the androgen receptor in androgen-dependent testicular germ-cell tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 19891–19896, 2010.
 - 4) Youn, M. Y., Takada, I., Imai, Y., Yasuda, H. and Kato, S.: Transcriptionally active nuclei are selective in mature multinucleated osteoclasts. *Genes to Cells* 15, 1025–1035,

- 2010.
- 5) Yokoyama, A., Okuno, Y., Chikanishi, T., Hashiba, W., Sekine, H., Fujiki, R. and Kato, S.: KIAA1718 is a histone demethylase that erases repressive histone methyl marks. *Genes to Cells* 15, 867–873, 2010.
 - 6) Matsuyama, R., Takada, I., Yokoyama, A., Fujiyama–Nakamura, S., Tsuji, N., Kitagawa, H., Fujiki, R., Kim, M., Kouzu–Fujita, M., Yano, T. and Kato, S.: Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor alpha through histone deacetylase 1. *J. Biol. Chem.* 285, 18166–18176, 2010.
 - 7) Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A. and Kato, S.: Minireview: osteoprotective action of estrogens is mediated by osteoclastic estrogen receptor–alpha. *Mol. Endocrinol.* 24, 877–885, 2010.
 - 8) Chikanishi, T., Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A. and Kato, S.: Glucose–induced expression of MIP–1 genes requires O–GlcNAc transferase in monocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 39, 865–870, 2010.
 - 9) Takada, I., Tsuji, N., Youn, M. Y., Fujiyama, S., Okada, M., Imai, Y., Kondo, S., Kitakawa, H., Yasuda, H. and Kato, S.: Purification and identification of estrogen receptor alpha co–regulators in osteoclasts. *Ann. N Y Acad. Sci.* 1192, 201–207, 2010.
 - 10) Takada, I., Kouzmenko, A. P., Kato, S.: PPAR–gamma signaling crosstalk in mesenchymal stem cells. *PPAR Research* 2010, Article 341671, 6 pages.
 - 11) Youn, M. Y., Fujiyama–Nakamura, S., Takada, I., Imai, Y. and Kato, S.: Identification of osteoclastic factors in the nuclear envelope of mature, multinucleated osteoclasts. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74, 1956–1959, 2010.
 - 12) Sawatsubashi, S., Murata, T., Lim, J., Fujiki, R., Ito, S., Suzuki, E., Tanabe, M., Zhao, Y., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Umetsu, D., Ito, T., Takeyama, K. and Kato, S.: A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor. *Genes Dev.* 24, 159–170, 2010.
 - 13) Ochiai, E., Kitagawa, H., Takada, I., Fujiyama, S., Sawatsubashi, S., Kim, M. S., Mezaki, Y., Tsushima, Y., Takagi, K., Azuma, Y., Takeyama, K., Yamaoka, K., Kato, S. and Kamimura, T.: CDP/cut is an osteoblastic coactivator of the vitamin D receptor (VDR). *J. Bone Miner. Res.* 25, 1157–1166, 2010.
 - 14) Oya, H., Yokoyama, A., Yamaoka, I., Fujiki, R., Yonezawa, M., Youn, M.–Y., Takada, I., Kato, S. and Kitagawa, H.: Phosphorylation of WSTF by MAPK induces a switching between two distinct chromatin remodeling complexes. *J. Biol. Chem.* 284, 32472–32482, 2010.
 - 15) Chambon, C., Duteil, D., Vignaud, A., Ferry, A., Messaddeq, N., Malivindi, R., Kato, S., Chambon, P. and Metzger, D.: Myocytic androgen receptor controls the strength but not the mass of limb muscles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 107, 14327–14332, 2010.
 - 1) Yano S, Brown EM, Takase H, Wada A, Suzuki K, Kobayashi A and Sugimoto T. A new parameter for quantifying parathyroid function in patients undergoing hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2010, 115:C51–C58
 - 2) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR and Nakamura T. Effect of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture: a 12–month, randomized placebo–controlled, double–blind study with a 6–month open–label extension. *Bone* 2010, 47:493–502
 - 3) Takaoka S, Yamaguchi T, Yano S, Yamauchi M and Sugimoto T. The calcium–sensing receptor (CaR) is involved in strontium ranelate–induced osteoblast differentiation and mineralization. *Horm Metab Res.* 2010, 42:627–631, 2010
 - 4) Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of Parathyroid Hormone in Bone Fragility of Postmenopausal Women with Vitamin D Insufficiency. *Calcif*

- Tissue Int. 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 5) 杉本利嗣. 低リン血症. 今日の診断指針第6版, 2010, 100-101
 - 6) 杉本利嗣. 副甲状腺機能低下症. 今日の診断指針第6版, 2010, 1148-1151
 - 7) 杉本利嗣. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度; 副甲状腺機能亢進症. 内科 増大号 2010, 10:1529-1532
 - 8) 杉本利嗣. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度; 高Ca血症性クレーゼ. 内科 増大号. 2010, 105:1571
 - 9) 杉本利嗣. 内分泌疾患における Evidence に基づいた治療とは? 無症候性と正カルシウム血症性原発性副甲状腺機能亢進症の治療方針. 内分泌・糖尿病・代謝内科. 2010, 30:428-435
 - 10) 梶博史, 杉本利嗣. サイトカインと骨疾患: PTHの骨アナボリック作用とサイトカイン. Clinical Calcium. 2010, 20:1555-1561
 - 11) 杉本利嗣. 骨粗鬆症 Update; 骨形成促進薬の現状と展望. BIO Clinica. 2010, 25:1238-1243
- 1) 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン
中村浩淑
日本甲状腺学会雑誌 1(2):91-104, 2010
 - 2) 甲状腺腫瘍診療ガイドラインのポイント
中村浩淑
日本臨牀 69(Suppl 2 増刊号「内分泌腫瘍」): 248-253, 2011
- 1) Ito N, Shimizu Y, Suzuki H, Saito T, Okamoto T, Hori M, Akahane M, Fukumoto S, Fujita T. Clinical utility of systemic venous sampling of FGF23 for identifying tumours responsible for tumour-induced osteomalacia. J Intern Med 2010; 268, 390-394.
 - 2) Mori Y, Ogasawara T, Motoi T, Shimizu Y, Chikazu D, Tamura K, Fukumoto S, Takato T. Tumor-induced osteomalacia associated with a maxillofacial tumor producing fibroblast growth factor 23: report of a case and review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109, e57-e63.
 - 3) Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, Yamazaki Y, Iijima K, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. Kidney Int 2010; 78, 975-980.
- (皆川先生)
- 4) RASHID M HO, ASAI M, SUN X-y, HAYASHI Y, SAKAMOTO J, MURATA Y: Effect of thyroid statuses on sodium / iodide symporter (NIS) gene expression in the extrathyroidal tissues in mice. Thyroid Research 3(1): 3, 2010.
 - 5) SUN X-y, HAYASHI Y, XU S, KANOY Y, TAKAGISHI Y, TANG Y-p, MURATA Y: Inactivation of the *Rcan2* gene in mice ameliorates the age- and diet-induced obesity by causing a reduction in food intake. PLoS One 6(1): e14605, 2011.
 - 6) IWAMA S, SUGIMURA Y, SUZUKI H, MURASE T, OZAKI N, NAGASAKI H, ARIMA H, MURATA Y, SAWADA M, OISO Y: Time-dependent changes in proinflammatory and neurotrophic responses of microglia and astrocytes in a rat model of osmotic demyelination syndrome. Glia 59(3) : 452-462 , 2011.
 - 7) ○村田善晴 甲状腺ホルモン 内分泌・糖尿病・代謝内科 特集「内分泌ホルモンのすべて」科学評論社 2011 (in press)
- 1) Nakajima Y, Yamada M, Horiguchi K, Satoh T, Hashimoto K, Tokuhiro E, Onigata K, Mori M. Resistance to thyroid hormone due to a novel thyroid hormone receptor mutant in a patient with hypothyroidism secondary to lingual thyroid and functional characterization of the mutant receptor. Thyroid. 2010 8:917-26
2. 学会発表
 - 1) T. Akamizu: Diagnosis and epidemiology thyroid crisis. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Kuala Lumpur Convention Centre (Kuala Lumpur, Malaysia). Dec.2-5, 2010.
 - 2) T. Akamizu: Subclinical hyper/hypothyroidism. 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Kuala Lumpur Convention Centre (Kuala Lumpur, Malaysia). Dec.2-5, 2010.

- 3) Akamizu T: Ethnic differences in the Genetics of AITD. 14th International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept.11-16, 2010.
- 4) Akamizu T: Pathophysiology and Pathogenesis of Graves' disease. 14th International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept.11-16, 2010.
- 1) Ichimori H, Kogaki S, Ishida H, Narita J, Ozono K. A Drastic Shift from Positive to Negative Effects of Estrogen on BMP Signaling in Pulmonary Arterial Endothelial Cells in Response to Hypoxia. ENDO2010: 10.06.19-22, San Diego
- 2) Miyoshi Y, Tachibana M, Hamada Y, Hasegawa Y, Kiyohara Y, Ozono K, et al. Clinical Aspects and Adrenal Functions of Ten Japanese Patients with Childhood X-Linked Adrenoleukodystrophy. ENDO2010: 10.06.19-22, San Diego
- 3) 橋真紀子, 長谷川泰浩, 三善陽子, 大藪恵一, Y染色体成分をもつモザイク型ターナー症候群の一例, 第43回発育異常研究会: 10.06.26, 大阪
- 4) 道上敏美, 宮川和晃, 高垣裕子, 大藪恵一, リン代謝における骨細胞の機能, 第45回日本骨代謝学会学術集会: 10.07.21-23, 東京
- 5) 藤原 誠, 北岡太一, 三浦弘司, 難波範行, 平井治彦, 大藪恵一, 骨形成不全症児の身長に対するパミドロネート治療の影響, 第45回日本骨代謝学会学術集会: 10.07.21-23, 東京
- 6) 宮川和晃, 大藪恵一, 立川加奈子, 高垣裕子, 古郷幹彦, 道上敏美, Hyp マウスにおける初期骨細胞・骨芽細胞においては、リン代謝関連分子の発現が特異的に変化している 第45回日本骨代謝学会学術集会: 10.07.21-23, 東京
- 7) 大幡泰久, 山崎美和, 岡田知子, 大藪恵一, 道上敏美, 胎盤合体栄養膜層はKlothoとFGFR1を発現しており、FGF23の標的となりうる, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 8) 三浦弘司, 難波範行, 藤原 誠, 北岡太一, 平井治彦, 大藪恵一, 道上敏美, ナトリウム利尿ペプチド受容体Bの機能獲得型変異により高身長、巨大母趾を呈した1家系 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 9) 冬木真規子, 池田 妙, 橋 真紀子, 長谷川泰浩, 下野九理子, 三善陽子, 大藪恵一, 橋本脳症が疑われる非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の一例, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 10) ○藤原 誠, 大藪恵一, 低リン血症性くる病の治療に関するアンケート調査 結果報告, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 11) 河野智敬, 会津克哉, 立川加奈子, 道上敏美, 大藪恵一, 望月 弘, 低フォスファターゼ症の一部は低身長を契機に診断される, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 12) 三善陽子, 難波範行, 大藪恵一, T3優位型パセドウ病の治療体験, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 13) 中山尋文, 山本勝輔, 下辻常介, 山本威久, 北岡太一, 大藪恵一, アレルギーによる食事制限に伴って発症したビタミンD欠乏性くる病の一症例, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 14) ○大幡泰久, 大藪恵一, 山崎美和, 岡田知子, 中山雅弘, 平井治彦, 道上敏美, 胎盤合体栄養膜層はKlothoとFGFR1を共発現しており、FGF23 シグナルを受容する, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 15) 橋真紀子, 中山雅弘, 光田信明, 北島博之, 位田忍, 三善陽子, 大藪恵一, SGA(small for gestational age)児の胎盤組織所見についての検討, 第44回日本小児内分泌学会学術集会: 10.10.07-09, 大阪
- 16) ○Ohata Y, Yamazaki M, Okada T, Nakayama M, Ozono K, Michigami T. Placenta Expresses Klotho and FGFR1 in Syncytiotrophoblast and Might Be a Target Organ of FGF23. 32nd annual Meeting ASBMR 2010: 10.10.14-21, Toronto.
- 17) ○Miyagawa K, Ozono K, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Michigami T. Differential Gene Expression in Osteoblast/Osteocyte Lineage Cells between Hyp Mouse and Wild-type Mouse. 32nd annual Meeting ASBMR 2010: 10.10.14-21, Toronto
- 18) ○Miura K, Namba N, Ozono K. A Survey on

- Vitamin D Deficiency in Children in Japan. 32nd annual Meeting ASBMR 2010: 10.10.14-21, Toronto
- 19) 第53回日本糖尿病学会年次学術集会(5/27-29/10、岡山)腎機能正常なCAG施行男性例においてHbA1c及び骨吸収(コラーゲン代謝)マーカーは冠動脈狭窄病変枝数や心機能障害の予測因子となる 井上大輔、天木幹博、中津裕介、綾部健吾、大橋潤一、檜垣忠直、田井宣之、中村文隆、岡崎亮
- 20) 第28回日本骨代謝学会学術集会(7/21-23/10、東京)骨代謝回転は1,25ビタミンDと独立な血清FGF23濃度の規定因子である。井上大輔、天木幹博、福本誠二、清水祐一郎、田井宣之、中村文隆、岡崎亮
- 21) 第12回日本骨粗鬆症学会(10/22-24、大阪)低カルボキシル化オステオカルシン/総オステオカルシン比は高骨代謝回転で増加し、高血糖で低下する。井上大輔、天木幹博、田井宣之、中村文隆、岡崎亮
- 22) 第12回日本骨粗鬆症学会(10/22-24、大阪)糖尿病、高血圧及び脂質代謝異常合併骨粗鬆症患者に対するリセドロネート(RIS)の有効性と安全性—日本国内Phase3データを利用したサブ解析— 岡崎亮、西澤良記、井上大輔、杉本利嗣
- 23) 14th International Congress of Endocrinology (Kyoto, Japan, 3/26-30/10) MMP-dependent collagen breakdown is a major contributor to the increased bone markers in cardiovascular diseases: CHIBA (Coronary Heart Diseases of Ischemia And Bone Association) Study. Daisuke Inoue, Mikihiro Amaki, Yusuke Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadanao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki
- 24) IOF WCO-ECCEO10 (Florence, Italy, 5/4-8/2010) ICTP Is the Best Predictor of Cardiac Damage And Dysfunction Among Bone Metabolic Markers And Hormones in Men: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) Study. Daisuke Inoue, Toshihiro Amaki, Yusuke Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadanao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki
- 25) ASBMR 32th Annual Meeting (Toronto, ON, Canada 10/15-19/10) (Plenary Poster) Bone turnover and 1,25-dihydroxyvitamin D are independent determinants of circulating FGF23: a sub-analysis of CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) study. Daisuke Inoue, Toshihiro Amaki, Yuichiro Shimizu, Seiji Fukumoto, Yusuke Nakatsu, Kengo Ayabe, Jun-ichi Ohashi, Tadanao Higaki, Nobuyuki Tai, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki
- 26) ASBMR 32th Annual Meeting (Toronto, ON, Canada 10/15-19/10) Safety and efficacy of Risedronate in osteoporosis patients with diabetes mellitus, hypertension or dyslipidemia—A pooled analysis of three clinical trials in Japan— Ryo Okazaki, Daisuke Inoue, Yoshiki Nishizawa, Ryoichi Muraoka, Toshitsugu Sugimoto
- 27) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Nawata K and Sugimoto T. Decreased PTH secretion is associated with low bone formation and vertebral fracture risk in postmenopausal women with type 2 diabetes. The American Society for Bone Mineral Research 32th annual meeting, (Toronto), 2010. 10.15-19, ASBMR 2010 Annual Meeting Abstracts, S84, 2010
- 28) Matsumoto T, Sugimoto T, Sowa H, Tsujimoto M, Hatano M, Awa T, Iikuni N, Miyauchi A, Warner MR and Nakamura T. Teriparatide treatment in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture: Effect on bone mineral density and bone turnover markers during 12 month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label study periods. The American Society for Bone Mineral Research 32th annual meeting, (Toronto), 2010. 10.15-19, ASBMR 2010 Annual Meeting Abstracts, S204, 2010
- 29) 山内美香, 杉本利嗣. VitaminD insufficiencyと骨代謝. Vitamin D insufficiencyと骨脆弱性. 第28回日本骨代謝学会(東京)2010年7月21-23日. 第28回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集. p116. 2010
- 30) 杉本利嗣. PTH(anabolic agent)の基礎と臨床.

- 骨形成促進剤としての PTH の臨床応用への展開. 第 28 回日本骨代謝学会学術集会(東京)2010 年 7 月 21-23 日. 第 28 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集. p127. 2010
- 31) 高岡伸, 山口徹, 矢野彰三, 山内美香, 山本昌弘, 杉本利嗣. ストロンチウムの骨芽細胞活性化、骨形成促進作用におけるカルシウム感知受容体の関与. 第 28 回日本骨代謝学会(東京)2010 年 7 月 21-23 日. 第 28 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集. p242, 2010
- 32) 山本昌弘, 名和田清子, 山内美香, 山口徹, 杉本利嗣. 閉経後 2 型糖尿病女性の低 PTH 分泌に伴う低骨形成状態は、骨密度とは独立した椎体骨折の危険因子である. 第 12 回日本骨粗鬆症学会(大阪) 2010 年 10 月 21-23 日. Osteoporosis Japan 18, Suppl.1:209, 2010
- 33) 山内美香, 山口徹, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣. 閉経後女性における脆弱性骨折リスクと血清 25(OH)D の関係:PTH の関与の検討. 第 12 回日本骨粗鬆症学会(大阪) 2010 年 10 月 21-23 日. Osteoporosis Japan 18, Suppl.1:230, 2010
- 1) International Thyroid Congress 2010
IMPLEMENTING GUIDELINES FOR THYROID NODULES
Hirotoshi Nakamura
- 2) 第 53 回 日本甲状腺学会 専門医教育セミナー
甲状腺結節の診療の実際と課題
中村浩淑
日本内分泌学会誌 86 (2):239 2010)
- 1) Shimizu Y, Ito N, Suzuki H, Okamoto T, Hori M, Fukumoto S, Fujita T. Significance of measurement of FGF23 in the management of patients with tumor-induced osteomalacia (TIO). ICE2010 Endocr J 2010: 57, S499.
- 2) Shimizu Y, Saito T, Suzuki H, Fukumoto S, Fujita T. Role of processed FGF23 fragments. 32nd Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research
(皆川先生)
- 3) ○尾方秀忠, 岡島由樹, 森 雅也, 神田恵介, 林 良敬, 村田善晴:妊娠中 SITSH の経過をたどり、TRβ 遺伝子異常から RTH と診断した母子例. 日本内科学会第 212 回東海地方会抄録集 p58, 2010
- 4) ○神田恵介, 本田 茂, 六鹿泰弘, 勝見知代, 田中秀典, 大野敏行, 尾方秀忠, 岡島由樹, 森 雅也, 林 良敬, 村田善晴:母親に TRβ 遺伝子変異を認めたことから診断し得た甲状腺ホルモン不応症の 1 症例 第 44 回日本小児内分泌学会学術集会プログラム抄録集 p31, 2010
- 1) 橋本貢士, 石田恵美, 片野明子, 田口亮, 堀口和彦, 吉野聡, 中島康代, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森昌朋, Stearoyl-CoA desaturase-1 遺伝子発現は甲状腺ホルモンで負に調節されている. 第 53 回日本甲状腺学会学術集会、長崎、2010
- 2) 渋沢信行, Gennifer Garay, 堀口和彦, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋, TRH による腓ランゲルハンス島遺伝子発現調節機構、第 53 回日本甲状腺学会学術集会、長崎、2010
- 3) 田口亮, 山田正信, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, 下垂体腫瘍など内分泌臓器特異的腫瘍発生を規定するmenin/MLL-p27 の発現, 日本神経内分泌学会学術集会、京都、2010
- 4) 小澤厚志, 山田正信, 堀口和彦, 田口亮, Stephen J Marx, 森昌朋, 多発性内分泌腫瘍症 1 型の腫瘍発生分子メカニズムの解明:モデルマウスの解析、日本神経内分泌学会学術集会、京都、2010
- 5) 田口亮, 山田正信, 中島康代, 堀口和彦, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, わずかなコルチゾールの過剰分泌は肥満症と脂質異常症を誘発する, 日本肥満学会学術集会、前橋、2010
- 6) ガライ・ジェニファー, 渋沢信行, 堀口和彦, 石田恵美, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋, TRH affects gene expression in the islet of Langerhans of the pancreas, 日本肥満学会学術集会、前橋、2010
- 7) 渋沢信行, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋, 副腎腫瘍摘出術により肥満、糖尿病の著明な改善を認めた拡張型心筋症合併クッシング症候群の一例、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
- 8) 小澤厚志, 斎藤従道, 橋本貢士, 渋沢信行,

- 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 森昌朋, 肥満・糖尿病コントロール不良の Prader-Willi 症候群に下肢蜂窩織炎を合併した一症例、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
- 9) 山田正信, 堀口和彦, 梅澤良平, 田口亮, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 清水弘行, 森昌朋, チアゾリジン誘導体の NUCB2 mRNA 安定性制御機構、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
 - 10) 佐藤哲郎, 吉野聡, 片野明子, 登丸琢也, 石塚高広, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋, メタボローム解析を用いた PDIP1KO マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の分子病態解析、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
 - 11) 片野明子, 佐藤哲郎, 吉野聡, 石塚高広, 登丸琢也, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋, 核内受容体 PPAR γ の転写共役活性化因子 PDIP1 結合蛋白の同定, 日本肥満学会学術集会、前橋、2010
 - 12) 石田恵美, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森昌朋, 摂食調節ペプチド nesfatin-1 に対する細胞内シグナル伝達と melanocortin Receptor の関連、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
 - 13) 吉野聡, 佐藤哲郎, 登丸琢也, 片野明子, 清水弘行, 有山泰代, 石塚高広, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 岡田秀一, 山田正信, 森昌朋, PDIP1 ノックアウトマウスは低 TG 血症および高脂肪食誘導性肥満抵抗性と脂肪肝抵抗性を示す、日本肥満学会学術集会、前橋、2010
 - 14) 小澤厚志, 山田正信, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, MEN1 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおいて発症する膵内分泌腺腫瘍の定量的解析、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 15) 渋谷信行, Guerrero Jennifer Garay, 中島康代, 石田恵美, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 清水弘行, 山田正信, 森昌朋, TRH の膵臓 β 細胞に対する作用解析、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 16) 吉野聡, 佐藤哲郎, 登丸琢也, 片野明子, 清水弘行, 有山泰代, 石塚高広, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 岡田秀一, 山田正信, 森昌朋, PPAR γ -DNA-binding domain-interacting protein 1(PDIP1)ノックアウトマウスはメタボリック症候群抵抗性を示す、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 17) 石田恵美, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森昌朋, 摂食抑制ペプチド nesfatin-1 の細胞内シグナル伝達機構の解析、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 18) 片野明子, 佐藤哲郎, 吉野聡, 登丸琢也, 石塚高広, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋, マウス PPAR γ -DNA-binding domain-interacting protein 1(PDIP1)のクローニングとその発現および in vitro 機能解析、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 19) 山田正信, 堀口和彦, 梅澤良平, 田口亮, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 清水弘行, 森昌朋, チアゾリジン誘導体の新たな non-genomic 効果 ERK1/2 経路を介した NUCB2 mRNA 安定性制御機構、日本糖尿病学会、岡山、2010
 - 20) Masanobu Yamada, Kazuhiko Horiguchi, Sumiyasu Ishii, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Masatomo Mori, M. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with pituitary adenoma: Analysis of 345 patients pre- and post- operation. International Thyroid Congress Paris, 2010
 - 21) Masanobu Yamada, Kazuhiko Horiguchi, Sumiyasu Ishii, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Masatomo Mori, Aberrant histone modifications involved in resistance to thyroid hormone. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
 - 22) Garay Jennifer, Nobuyuki Shibusawa, Kazuhiko Horiguchi, Yasuyo Nakajima, Emi Ishida, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Masanobu Yamada, Masatomo Mori, Thyrotropin-releasing hormone affects gene expression in the islets of Langerhans of the pancreas. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
 - 23) Emi Ishida, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Shuichi Okada, Masanobu Yamada, Hiroyuki Shimizu, Masatomo Mori. Melanocortin 3/4 receptor is essential to the intracellular signaling

pathway of Nesfatin-1. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010

2. 実用新案登録
3. その他

- 24) Satoshi Yoshino, Testrou Satoh, Takuya Tomaru, Hiroyuki Shimizu, Yasuyo Ariyama, Takahiro Ishizuka, Koshi Hashimoto, Masanobu Yamada, Masatomo Mori. Molecular mechanisms of hypotriglyceridemia and resistance to high-fat-diet induced obesity in PDIP1 knockout mice, 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
- 25) Kazuhiko Horiguchi, Masanobu Yamada, Ryo Taguchi, Atsushi Ozawa, Nobuyuki Shibusawa, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Masahiko Tosaka, Shozo Yamada, Masatomo Mori. Gsp mutations and the MLL-p27 pathway in pituitary adenoma. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
- 26) Ryo Taguchi, Masanobu Yamada, Kazuhiko Horiguchi, Atsushi Ozawa, Koshi Hashimoto, Tetsuro Satoh, Masatomo Mori. Profile of gene in cells expressing wild-type and A242V menin. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
- 27) Koshi Hashimoto, Emi Ishida, Nobuyuki Shibusawa, Tetsuro Satoh, Masanobu Yamada, Fredric E. Wondisford, Masatomo Mori, An HDAC inhibitor, valproate improves the abnormalities in resistance to thyroid hormone. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
- 28) Tetsuro Satoh, Takahiro Ishizuka, Satoshi Yoshino, Takuya Tomaru, Yasuyo Nakajima, Akiko Katano, Nobuyuki Shibusawa, Atsushi Ozawa, Koshi Hashimoto, Masanobu Yamada, Masatomo Mori, Differential roles of 19S regulatory particles of 26S proteasome in the positive and negative gene regulation by thyroid hormone receptor. 14th International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得