

201024007B

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20～22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20～22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」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2期6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、前者は偽性副甲状腺機能低下症とその関連疾患、ビタミンD抵抗性くる病および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(抗体)異常症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。そして平成20年度に、副甲状腺分科会で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)の血中FGF23濃度による診断指針、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、FGF23関連低リン血症性疾患の第二次全国疫学調査を実施すると共に、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。

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20年度から22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23年5月

松 本 俊 夫

目 次

I. 序 文

II. 総合研究報告	1
1. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）総合研究報告書	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)	
2. 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	23
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	26
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大藪 恵一	
4. カルシウム代謝異常症の病因におけるカルシウム感知受容体抗体の関与に関する 研究およびビタミンD不足による骨脆弱性の機序の検討	31
島根大学医学部内科学講座・内科学第一 杉本 利嗣	
5. ビタミンD充足度とPTH反応性に関する研究	37
帝京大学ちば総合医療センター第三内科 岡崎 亮	
6. ビタミンD受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明	41
東京大学分子細胞生物学研究所 加藤 茂明	
7. リン代謝における骨細胞の機能	47
大阪府立母子保健総合医療センター研究所 道上 敏美	
8. 環境化学物質が骨代謝障害を惹起する可能性の検討	52
虎の門病院 内分泌センター 竹内 靖博	
9. 甲状腺ホルモン不応症の分子病態の解析	56
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 森 昌朋	

10. 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン作成.....	61
浜松医科大学 第二内科	中村 浩淑
11. 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.....	64
京都大学医学部附属病院 探索医療センター	赤水 尚史
12. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究.....	68
名古屋大学環境医学研究所	村田 善晴
13. 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.....	71
久留米大学医学部内分泌代謝内科	廣松 雄治
14. 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.....	75
獨協医科大学内分泌代謝内科	笠井貴久男
III. 研究成果の刊行に関する一覧.....	79
IV. 班構成員名簿	99

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)

総合研究報告書

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

大菌 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。

カルシウム感受体(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

FGF23 関連低リン血症性疾患全国一次調査により 95 施設で 301 例/5 年間の症例が確認された。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。また稀な症例として、*ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ENPP1)* 遺伝子変異を同定した。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。

FGF23 作用障害により関節周囲などに石灰化結節を多発する難病 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。

日本人成人男女におけるビタミン D 不足を規定する血清 25(OH)D 濃度基準値を、ビタミン D 負荷前後での血清 intact PTH との関係から 28 ng/ml と策定した。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ることから、この基準値をビタミン D 不足の閾値とするのは妥当と考えられた。さらに、健常閉経後女性の約 8 割にビタミン D 不足を認めること、25(OH)D 低値が年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した全脆弱性骨折のリスク因子であることを明らかにした。

ビタミン D1 α 水酸化酵素遺伝子の脱メチル化に必須の MBD4 遺伝子を同定し、遺伝子欠損マウスを作成し解析を行った。その結果 MBD4 遺伝子欠損マウスでは骨量減少が認められたことから、ホルモン依存的な DNA メチル化/脱メチル化の可逆的な転写調節機構がカルシウム代謝および骨代謝に影響を与える可能性が示された。

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(資料1)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 \pm 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。

(資料1)『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)I 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

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 異常そ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 遺伝子のエクソン 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。R316C 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・解離障害も認められた。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°C以下:2 点、35.7°C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関連低リン血症性疾患の全国疫学調査の成果により、これまで不明であったわが国における本症の疫学実態が明らかになった。さらに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。

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TRβ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. 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.
- 4) ④Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. *Clin Exp Immunol*. 158(3):281-6, 2009.
- 5) Inoue N, Watanabe M, Nanba T, Wada M, Akamizu T, Iwatani Y: Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. *Clin Exp Immunol*. 156(2):199-204, 2009.
- 6) Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, and Yokode M: Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis*, 204(2):388-94, 2009.
- 7) Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Ueda Y, Kanamori H, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, and Arai H. Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(12):2195-201, 2008.
- 8) Yamada H, Watanabe M, Nambe T, Akamizu T, Iwatani Y: The +869T/C polymorphism in the transforming growth factor- α 1 gene is associated with the severity and intractability of autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology* 151(3):379-82, 2008.
- 9) Nanba 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* 54(3):621-3, 2008.
- 10) Ohata Y, Yamamoto T, Kitai Y, Mizoguchi Y, Iwaki M, Ozono K, et al. A case of primary hyperparathyroidism in childhood found by a chance hematuria., *Clin Pediatr Endocrinol*, 2007, 16(1):11-16.
 - 11) Yamamoto T, Michigami T, Aranami F, Segawa H, Yoh K, Ozono K, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a study for the phosphate transporter gene type IIc and osteoblastic function., *J Bone Miner Metab*, 2007, 25(6):407-413.
 - 12) Arahori H, Tamura A, Wasada K, Shimoya K, Wada K, Ozono K, et al. Sonographic femur length to trunk cross area ratio: prediction of fetal outcome in 30 cases in which micromelia was suspected., *J Obstet Gynaecol Res*, 2007, 33(3):248-253.
 - 13) Namba N, Etani Y, Kitaoka T, Nakamoto Y, Nakacho M, Ozono K, et al. Clinical phenotype and endocrinological investigations in a patient with a mutation in the MCT8 thyroid hormone transporter. *Eur J Pediatr*, 2007, 167(7):785-791.
 - 14) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Tanaka H, Inoue D, et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone*, 2008, 42(6):1235-1239.
 - 15) Kubota T, Michigami T, Sakaguchi N, Kokubu C, Suzuki A, Ozono K, et al. Lrp6 hypomorphic mutation affects bone mass through bone resorption in mice and impairs interaction with Mesd. *J Bone Miner Res*. 2008, 23(10):1661-1671.
 - 16) Suzuki A, Ozono K, Kubota T, Kondou H, Tachikawa K, Michigami T. PTH/cAMP/PKA Signaling Facilitates Canonical Wnt Signaling Via Inactivation of Glycogen Synthase Kinase-3 β in Osteoblastic saos-2 Cells. *J Cell Biochem*, 2008, 104(1):304-317.
 - 17) Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, et al. Causes and Differential Diagnosis of Hypocalcemia - Recommendation Proposed by Expert Panel Supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. *Endocr J*, 2008, 55(5):787-794.
 - 18) Miyoshi Y, Oue T, Oowari M, Soh H, Tachibana M, Kimura S, et al. A Case of Pediatric Virilizing Adrenocortical Tumor Resulting in Hypothalamic-pituitary Activation and Central Precocious Puberty Following Surgical Removal. *Endocr J*, 2009, 56(8):975-982.
 - 19) Miyauchi Y, Sakaguchi N, Okada T, Makishima M, Ozono K, Michigami T. Oncogenic nucleoporin CAN/Nup214 interacts with vitamin D receptor and modulates its function. *J Cell Biochem*, 2009, 106(6):1090-1101.
 - 20) Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(3):265-271.
 - 21) Ohata Y, Yamamoto T, Mori I, Kikuchi T, Michigami T, Ozono K, et al. Severe arterial hypertension: a possible complication of McCune-Albright syndrome. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(7):871-876.
 - 22) 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.
 - 23) Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt Signaling in Bone. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2010, 19(3):49-56.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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, 57(11):965-972.
- 29) 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*, 2011, 33(1):e35-e38.
- 30) Kitaoka T, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Ozono K, et al. Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*, 2011, in press.
- 31) Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Ozono K, et al. Circulating Levels of Soluble α -Klotho Are Markedly Elevated in Human Umbilical Cord Blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, in press.
- 32) 大藪恵一, 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, 2007, 96(4):702-706.
- 33) 三善陽子, 大藪恵一, てんかんと誤診される副甲状腺機能低下症, 小児内科, 2007, 39(5):729-732.
- 34) 窪田拓生, 大藪恵一, ビタミン D 依存症, 骨粗鬆症治療, 2007, 6(3):221-225.
- 35) 大藪恵一, 偽性副甲状腺機能低下症 I a 型における Gs α 遺伝子異常, CLINICAL CALCIUM, 2007, 17(8):1214-1219.
- 36) 大藪恵一, くる病, 今日の治療指針-私はこう治療している-, 2008, 1039-1040.
- 37) 大藪恵一, 低リン血症性疾患の病態と治療-クル病/骨軟化症を含めて-, THE BONE 11 月号, 2008, 22 (6), 63(747)-67(751).
- 38) CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study: CAG 施行例における冠動脈疾患と骨代謝との関連についての検討 井上 大輔、天木 幹博、中津 裕介、綾部 健吾、大橋 潤一、檜垣 忠直、中村 文隆、岡崎 亮 *Osteoporosis Japan* 17(2):238-240, 2009.
- 39) 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.
- 40) 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).
- 41) 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).
- 42) 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.
- 43) 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.
- 44) 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.
 - 45) 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.
 - 46) 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.
 - 47) 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.
 - 48) 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.
 - 49) Takada, I., Kouzmenko, A. P., Kato, S.: PPAR-gamma signaling crosstalk in mesenchymal stem cells. *PPAR Research* 2010, Article 341671, 6 pages.
 - 50) 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.
 - 51) 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.
 - 52) 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.
 - 53) 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.
 - 54) 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.
 - 55) Kim, M., Kondo, T., Takada, I., Youn, M., Yamamoto, Y., Takahashi, S., Matsumoto, T., Fujiyama, S., Shirode, Y., Yamaoka, I., Kitagawa H., Takeyama, K., Shibuya, H., Ohtake, F. and Kato, S.: DNA demethylation in hormone-induced transcriptional derepression. *Nature* 461, 1007–1012, 2009.
 - 56) Fujiki, R., Chikanishi, T., Hashiba, W., Ito, H., Takada, I., Roeder, R. G., Kitagawa, H. and Kato, S.: GlcNAcylation of a histone methyltransferase in retinoic-acid-induced granulopoiesis. *Nature* 459, 455–459, 2009.
 - 57) Yamagata, K., Fujiyama, S., Ito, S., Ueda, T., Murata, T., Naitou, M., Takeyama, K., Minami, Y., O'Malley, B. W. and Kato, S.: Maturation of microRNA is hormonally regulated by a nuclear receptor. *Mol. Cell* 36, 340–347, 2009.
 - 58) Zhao, Y., Takeyama, K., Sawatsubashi, S., Ito, S., Suzuki, E., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Fujiyama, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Shirode, Y., Kouzmenko, A. P.,

- Li, F., Tabata, T. and Kato, S.: Corepressive action of CBP on androgen receptor transactivation in pericentric heterochromatin in a *Drosophila* experimental model system. **Mol. Cell. Biol.** 29, 1017–1034, 2009.
- 59) Kouzu-Fujita, M., Mezaki, Y., Mtsumoto, T., Yamaoka, I., Sawatsubashi, S., Yano, T., Taketani, Y., Kitagawa, H. and Kato, S.: Co-activation of ER β by a gonadotropin-induced cofactor. **Mol. Cell. Biol.** 29, 83–92, 2009.
- 60) Imai, Y., Kondoh, S., Kouzmenko, A. and Kato, S.: Regulation of bone metabolism by nuclear receptors. **Mol. Cell. Endocrinol.** 310, 3–10, 2009.
- 61) Yoshimura, K., Kitagawa, H., Fujiki, R., Tanabe, M., Takezawa, S., Takada, I., Yamaoka, I., Yonezawa, M., Kondo, T., Furutani, Y., Yagi, H., Yoshinaga, S., Masuda, T., Fukuda, T., Yamamoto, Y., Ebihara, K., Li, D. Y., Matsuoka, R., Takeuchi, J. K., Matsumoto, T. and Kato, S.: Distinct function of 2 chromatin remodeling complexes that share a common subunit, Williams syndrome transcription factor (WSTF). **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 9280–9285, 2009.
- 62) Suzuki, E., Zhao, Y., Ito, S., Sawatsubashi, S., Murata, T., Furutani, T., Shiode, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Kimura, S., Ueda, T., Fujiyama, S., Lim, J., Matsukawa, H., Kouzmenko, A. P., Aigaki, T., Tabata, T., Takeyama, K. and Kato, S.: Aberrant E2F activation by polyglutamine expansion of androgen receptor in SBMA neurotoxicity. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106, 3818–3822, 2009.
- 63) Imai, Y., Nakamura, T., Matsumoto, T., Takaoka, K. and Kato, S.: Molecular mechanisms underlying the effects of sex steroids on bone and mineral metabolism. **J. Bone Miner. Metab.** 27, 127–130, 2009.
- 64) Fujiyama-Nakamura, S., Ito, S., Sawatsubashi, S., Yamauchi, Y., Suzuki, E., Tanabe, M., Kimura, S., Murata, T., Isobe, T., Takeyama, K. and Kato, S.: BTB protein, dKLHL18/CG3571, serves as an adaptor subunit for a dCul3 ubiquitin ligase complex. **Genes to Cells** 14, 965–973, 2009.
- 65) Ohtake, F., Fujii-Kuriyama, Y. and Kato, S.: AhR acts as an E3 ubiquitin ligase to modulate steroid receptor functions. **Biochem. Pharmacol.** 77, 474–484, 2009.
- 66) Takada, I., Kouzmenko, A. P. and Kato, S.: Wnt and PPAR γ signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis. **Nat. Rev. Rheumatol.** 5, 442–447, 2009.
- 67) Takada, I., Kouzmenko, A. P. and Kato, S.: Molecular switching of osteoblastogenesis versus adipogenesis: implications for targeted therapies. **Expert Opin. Ther. Targets.** 13, 593–603, 2009.
- 68) Tanabe, M., Kouzmenko, A., Ito, S., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Fujiyama, S., Yamagata, K., Zhao, Y., Kimura, S., Ueda, T., Murata, T., Matsukawa, H., Takeyama, K. and Kato, S.: Activation of facultatively silenced *Drosophila* loci associates with increased acetylation of histone H2AvD. **Genes to Cells** 13, 1279–1288, 2008.
- 69) Zhao, Y., Lang, G., Ito, S., Bonnet, J., Metzger, E., Sawatsubashi, S., Suzuki, E., Le Guezennec, X., Stunnenberg, H. G., Krasnov, A., Georgieva, S. G., Schüle, R., Takeyama, K., Kato, S., Tora, L. and Devys, D.: A TFTC/STAGA module mediates histone H2A and H2B deubiquitination, coactivates nuclear receptors, and counteracts heterochromatin silencing. **Mol. Cell** 29, 92–101, 2008.
- 70) Okada, M., Takezawa, S., Mezaki, Y., Yamaoka, I., Takada, I., Kitagawa, H. and Kato, S.: Switching of chromatin-remodelling complexes for oestrogen receptor- α . **EMBO Rep.** 9, 563–568, 2008.
- 71) Yokoyama, A., Takezawa, S., Schüle, R., Kitagawa, H. and Kato, S.: Transrepressive function of TLX requires the histone demethylase LSD1. **Mol. Cell. Biol.** 28, 3995–4003, 2008.
- 72) Kimura, S., Sawatsubashi, S., Ito, S., Kouzmenko, A., Suzuki, E., Zhao, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Ueda, T., Fujiyama, S., Murata,

- T., Matsukawa, H., Takeyama, K., Yaegashi, N. and Kato, S.: *Drosophila* arginine methyltransferase 1 (DART1) is an ecdysone receptor co-repressor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 371, 889-893, 2008.
- 73) Ohtake, F., Baba, A., Fujii-Kuriyama, Y. and Kato, S.: Intrinsic AhR function underlies cross-talk of dioxins with sex hormone signalings. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 370, 541-546, 2008.
- 74) Kouzmenko, A. P., Takeyama, K., Kawasaki, Y., Akiyama, T. and Kato, S.: Ligand-dependent interaction between estrogen receptor α and adenomatous polyposis coli. *Genes to Cells* 13 723-730, 2008.
- 75) Akimoto, C., Kitagawa, H., Matsumoto, T. and Kato, S.: Spermatogenesis-specific association of SMCY and MSH5. *Genes to Cells* 13, 623-633, 2008.
- 76) Kouzmenko, A. P., Takeyama, K., Kawasaki, Y., Akiyama, T. and Kato, S.: Truncation mutations abolish chromatin-associated activities of adenomatous polyposis coli. *Oncogene* 27, 4888-4899, 2008.
- 77) Matsumoto, T., Shiina, H., Kawano, H., Sato, T. and Kato, S.: Androgen receptor functions in male and female physiology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 109, 236-241, 2008.
- 78) Murata, T., Suzuki, E., Ito, S., Sawatsubashi, S., Zhao, Y., Yamagata, K., Tanabe, M., Fujiyama, S., Kimura, S., Ueda, T., Matsukawa, H., Kouzmenko, AP., Furutani, T., Takeyama, K. and Kato, S.: RNA-binding protein hoip accelerates polyQ-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 72, 2255-2261, 2008.
- 79) Asagiri, M., Hirai, T., Kunigami, T., Kamano, S., Gober H.J., Okamoto, K., Nishikawa, K., Latz, E., Golenbock, D.T., Aoki, K., Ohya, K., Imai, Y., Morishita, Y., Miyazono, K., Kato, S., Saftig, P. and Takayanagi, H.: Cathepsin K-dependent toll-like receptor 9 signaling revealed in experimental arthritis. *Science* 319, 624-627, 2008.
- 80) Kaji H, Yamauchi M, Nomura R and Sugimoto T. Two-year longitudinal changes of cortical bone geometry in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism without parathyroidectomy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009, 117: 633-636.
- 81) Kanazawa I, Yamauchi M, Yano S, Imanishi Y, Kitazawa R, Nariai Y, Araki A, Kobayashi K, Inaba M, Maruyama R, Yamaguchi T and Sugimoto T. Osteosarcoma in a pregnant patients with McCune-Albright syndrome. *Bone* 2009, 45:603-608.
- 82) Inoue Y, Canaff L, Geoffrey H, Hisa I, Sugimoto T, Chihara K and Kaji H. Role of smad3, acting independently of transforming growth factor- β in the early induction of Wnt- β -signaling by parathyroid hormone in mouse osteoblastic cells. *J Cell Biochem* 2009, 108:285-294.
- 83) Takase H, Yano S, Yamaguchi T, Kanazawa I, Hayashi K, Yamauchi M, Yamamoto M and Sugimoto T. Parathyroid hormone up-regulates BMP-2 mRNA expression mediated through mevalonate kinase inhibition in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Horm Metab Res* 2009, 41:861-865.
- 84) Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, Fukumoto S, Sugimoto T and Fujita T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide-Another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009, 45:814-816.
- 85) Bergwitz C, Banerjee S, Abu-Zahra H, Kaji H, Miyauchi A, Sugimoto T and Jueppner H. Defective O-glycosylation due to a novel homozygous S129P mutation is associated with lack of fibroblast growth factor 23 secretion and tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94:4267-4274. 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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]
- 89) 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, 杉本利嗣, 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.* 56:172-177, 2008
- 90) 多田裕子, 山内美香, 小川典子, 山本昌弘, 矢野彰三, 山口徹, 福本誠二, 杉本利嗣. 含糖酸化鉄の静脈内投与にて低 P 血症性骨軟化症をきたした 1 例. *日本内分泌学会雑誌* 84 Suppl:54-56, 2008
- 91) 杉本利嗣. 臨床内分泌代謝・最近の進歩: 骨・カルシウム. *日本内分泌学会雑誌* 84 Suppl:17-19, 2008
- 92) 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* 57: 1200-1202, 2008
- 93) 矢野彰三, 杉本利嗣. 私の処方: 維持血液透析中の二次性副甲状腺機能亢進症に対する内科的治療. *Modern Physician.* 2009, 29:534-535
- 94) 矢野彰三, 杉本利嗣. リン代謝の臨床: 生体におけるリンの分布と生理的意義; 存在様式, 分布, 生理機能. *Clinical Calcium.* 2009, 19:771-776
- 95) 比佐伊都子, 井上喜文, 河原啓, 片桐岳信, 杉本利嗣, 清野進, 梶博史. 血清中に BMP 作用阻害因子の存在が示唆された FOP 患者の一例. *日本内分泌学会雑誌* .2009, 85 Suppl:98-100
- 96) 山内美香, 杉本利嗣. 電解質異常を手がかりとした内分泌疾患の診断と治療: 低カルシウム血症. *内分泌・糖尿病科* 2009, 29:413-419.
- 97) 杉本利嗣. 低リン血症. *今日の診断指針* 第 6 版, 2010, 100-101
- 98) 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
- 99) 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* 2010, 105:1529-1532
- 100) 杉本利嗣, 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度; 高 Ca 血症性クリーゼ. *内科 増大* 2010, 105:1571
- 101) 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
- 102) 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
- 103) 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) Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia -Recommendation proposed by expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan-. *Endocr J* 2008; 55(5), 787-794.
- 2) Ogura E, Kageyama K, Fukumoto S, Yagihashi N, Fukuda Y, Kikuchi T, Masuda M, Suda T: Development of tumor-induced osteomalacia in a subcutaneous tumor, defined by venous blood sampling of fibroblast growth factor-23. *Intern Med* 2008; 47(7), 634-641.
- 3) Nasu T, Kurisu S, Matsuno S, Tatsumi K, Kakimoto T, Kobayashi M, Nakano Y, Wakasaki

- H, Furuta H, Nishi M, Sasaki H, Ito N, Suzuki H, Fukumoto S, Nanjo K: Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia diagnosed by the combinatory procedures of magnetic resonance imaging and venous sampling for FGF23. *Intern Med* 2008; 47(10), 957-961.
- 4) Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, Fujita T, Kuroki R, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T: Anti-FGF23 neutralizing antibodies demonstrate the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* 2008; 23(9), 1509-1518.
 - 5) 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. 2008; 42(6), 1235-1239.
 - 6) Saito T, Fukumoto S, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fujita T: A novel mutation in GATA3 gene in a Japanese patient with PTH-deficient hypoparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2009; 27(3), 386-389.
 - 7) Saito T, Nishii Y, Yasuda T, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T. Familial hypophosphatemic rickets caused by a large deletion in PHEX gene. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(4), 647-651.
 - 8) Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, Okamoto T, Suzuki H, Ito N, Fukumoto S, Sugimoto T, Fujita T. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide. *Bone* 2009; 45(4), 814-816.
 - 9) Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, Fujita T, Wada M, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T. Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 2009; 24(11), 1879-1888.
 - 10) Fukumoto S. The role of bone in phosphate metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 310(1-2), 63-70.
 - 11) 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(4), 390-394.
 - 12) 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(3), e57-e63.
 - 13) 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(10), 975-980.
- (皆川先生)
- 1) Sato N, Sugimura Y, Hayashi Y, Murase T, Kanou Y, Kikkawa F, Murata Y: Identification of genes differentially expressed in mouse fetuses from streptozotocin-induced diabetic pregnancy by cDNA subtraction. *Endocrine Journal* 55(2): 317-323, 2008.
 - 2) Oyama K, Sugimura Y, Murase T, Uchida A, Hayasaka S, Oiso Y, Murata Y: Folic acid prevents congenital malformations in the offspring of diabetic mice. *Endocrine Journal* 56(1): 29-37, 2009.
 - 3) Sugimura Y, Murase T, Oyama K, Uchida A, Sato N, Hayasaka S, Kanou Y, Takagishi Y, Hayashi Y, Oiso Y, Murata Y: Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 52(5): 962-971, 2009.
 - 4) Watanabe R, Hayashi Y, Sassa M, Kikumori T, Imai T, Kikuchi T, Murata Y: Possible involvement of BRAFV600E in altered gene expression in papillary thyroid cancer. *Endocrine Journal* 56(3): 407-414, 2009.