

ンD代謝を亢進させる事が主な原因と考えられている。健康人が2週間RFPを内服すると血中1,25水酸化ビタミンD濃度が低下する事から、特に低栄養や紫外線暴露の少ない病人や老人がCYP3A4を酵素誘導する薬物を長期摂取すると骨に影響を受けやすいことが推測される。

我々は、今回の研究から、薬剤添加物として使用されるATBCにはSXRリガンド活性が存在すること、ATBCはSXRの転写活性化を介してCYP3A4の発現を促進すること、ATBCの作用は肝臓では認められず腸管において特異的に認められることなどを明らかにした。

さらに、ヒト腸管由来細胞を用いた実験において、1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>自身がVDRを介してCYP3A4発現を促進することを明らかにした。また、このビタミンD作用はATBCによるSXR転写活性化を介する作用とは独立したものであり、両者が相加的に作用することも明らかとなった。

1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>により腸管細胞におけるCYP3A4発現が誘導されるという現象は、能動的なカルシウム吸収を担っている腸管細胞におけるビタミンD作用に関して、負の調節機構が腸管局所に存在することを示唆するものである。しかしながら、このようなビタミンD作用とは独立してATBCがSXRを介してCYP3A4を誘導することは、局所におけるビタミンD作用の程度や生体のカルシウム充足度とは関係なく、ATBCが1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>の不活性化を促進する可能性を示すものであり、ヒトのカルシウム骨代謝に対して何らかの影響をもたらすことが懸念される。

これまでの我々の検討から、ATBCを含むある薬剤では、その最大投与量を内服すると一日あたり約20 mgものATBCが毎日摂取されることが明らかになっている。レポーターアッセイではATBCが1 μM以上の濃度で明らかな転写活性の増加を認めたことから、経口的に摂取された場合には、腸粘膜局所では高濃度のATBCが作用する可能性もあるため、その生物学的な影響が想定される。今後、長期にわたるラットへのATBC投与により、腸粘膜において1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>代謝が実際に亢進し、さらには骨量の減少をきたすかどうかを明らかにする研究を進めていくことが課題である。

## E. 結論

薬剤添加物のひとつであるATBCはSXRを介して腸管特異的にCYP3A4の酵素誘導を引き起こす。活性型ビタミンDである1,25水酸化ビタミンD<sub>3</sub>もまた、ATBCとは独立して腸上皮細胞におけるCYP3A4の発現を促進する。これらの成績は、腸上皮細胞における

1,25水酸化ビタミンD代謝には生理的なビタミンD作用調節機序としての役割があることを示唆するものである。また、ATBCによるCYP3A4活性の誘導が、ビタミンDの腸上皮細胞での作用を抑制することにより、腸粘膜からのカルシウム吸収の低下など、骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kinoshita Y, Fujii H, Takeshita A, Taguchi M, Miyakawa M, Oyama K, Yamada S, Takeuchi Y: Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic b-cell function is preserved. *Eur J Endocrinol.* 2011 [Epub ahead of print]
- 2) Yamada S, Fukuhara N, Oyama K, Takeshita A, Takeuchi Y: Repeat transsphenoidal surgery for the treatment of remaining or recurring pituitary tumors in acromegaly. *Neurosurgery.* 67(4):949-956, 2010.
- 3) Takeshita A, Inoshita N, Tgauchi M, Okuda C, Fukuhara N, Oyama K, Yamada S, Takeuchi Y: High incidence of low O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 161 (4):553-559, 2009.
- 4) Kinoshita Y, Masuoka K, Miyakoshi S, Taniguchi S, Takeuchi Y: Vitamin D insufficiency underlies unexpected hypocalcemia following high dose glucocorticoid therapy. *Bone* 42 (1):226-228, 2008.
- 5) Kataoka K, Taguchi M, Takeshita A, Miyakawa M, Takeuchi Y: Recurrence of primary hyperparathyroidism following spontaneous remission with intracapsular hemorrhage of parathyroid adenoma. *J Bone Miner Metab.* 26 (3):295-297, 2008.

### 2. 学会発表

- 1) Takeuchi Y, Takeshita A, Taguchi M, Ito N, Miyakawa M, Uchida K, Oyama K, Yamada S. Involvement of pituitary hormones in bone metabolism in hypogonadism female patients with

pituitary diseases.

Endocr J. 2010; 57 (Suppl 2):S491.

- 2) Ito N, Shimizu Y, Takeshita A, Miyakawa M, Oyama K, Yamada S, Takeuchi Y.

A possible involvement of TSH in human bone metabolism in patients with TSH producing pituitary adenoma is independent of thyroid hormone.

Endocr J. 2010; 57 (Suppl 2):S491.

- 3) Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y.

Mitotane potentially causes drug-drug interactions through activation of intestinal SXR/PXR.

Endocr J. 2010; 57 (Suppl 2):S546.

- 4) 竹下彰、五十嵐潤子、鯉渕典之、竹内靖博：ミトタンはステロイドゼノバイオテイクス受容体 SXR を介して CYP3A4 を誘導する 日本内分泌学会雑誌 85 (1):313, 2009.

- 5) 内田香介ほか. 血中 FSH 濃度は性腺機能低下症女性における骨密度低下と相関する. 第81回日本内分泌学会学術総会. 2008年5月16日-18日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許の取得

該当がある場合はご記入ください。

2. 実用新案登録

なし

3. 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）

## 総合研究報告書

### 甲状腺ホルモン不応症の分子病態の解析

分担研究者 森 昌朋（群馬大学大学院病態制御内科学 教授）  
研究協力者 山田正信（群馬大学大学院病態制御内科学 講師）  
橋本貢士（群馬大学大学院病態制御内科学 助教）  
中島康代（群馬大学大学院病態制御内科学）

**研究要旨** 甲状腺ホルモン不応症(RTH)は、主に甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ 遺伝子(TR $\beta$ )の異常により発症し、変異TRが正常TRの機能を阻害するdominant negative作用があり常染色体優性遺伝を示すがその発症機構については不明な点が多い。我々はまず、RTHのモデルマウスとしてTR $\beta$ の337番目のアミノ酸Thr残基を欠損した $\Delta$ 337T変異を導入したノックイン(KI)マウスを用いその病態を解析した。TR $\beta$   $\Delta$ 337T変異体はT3と結合しないため、転写共役因子のNCoRから解離せずヒストン修飾の異常が予想された。そこでヒストンアセチル化酵素(HDAC)の阻害薬であるバルプロ酸ナトリウム(VPA)をKIマウスに投与した。全脳遺伝子発現解析でHDAC7aが増加しHDAC10は減少、またNeurotrophic factor-3及びNeurotrophic tyrosine kinase receptor type 1の発現が増加した。さらにKIマウスの呈する小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常はVPA投与で改善し、抑制されていた小脳におけるPCP-2遺伝子発現は回復した。一方、臨床的検討として異所性甲状腺とRTHを合併した女兒に新たなTR $\beta$ 変異R316Cを発見した。R316CはT3との結合が著しく障害され、ホモダイマー形成障害を認めた。NCoRとの結合と解離も著しく障害されていた。以上よりRTHの病態には、TR $\beta$ と転写共役因子の相互作用の異常とヒストン修飾の異常がその表現系に関与していることが明らかとなった。

#### A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(RTH)は、主に甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ 遺伝子(TR $\beta$ )の異常により発症し、変異TRが正常TRの機能を阻害するdominant negative作用があり常染色体優性遺伝を示す。近年TR $\beta$ と転写共役因子のコリプレッサーやコアアクチベーターとの結合や解離、さらにヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)やヒストンアセチル化酵素を誘導し、ヒストンの修飾を介してクロマチン構造を変化させ甲状腺ホルモンの作用を発揮していることが明らかになりつつある。

そこで本研究では、RTHのモデル動物における異常TRと転写共役因子との相互作用そしてヒストン修飾酵素の影響、さらに実際の症例における転写共役因子との相互作用異常について検討し、RTHの病態について検討した。

#### B. 研究方法

1) モデルマウスとしてTR $\beta$ の337番目のアミノ酸のThr残基を欠損した $\Delta$ 337T変異を導入したノックイン(KI)マウスを用いた。KIマウス各種ゲノムタイプにヒストンアセチル化酵素の阻害薬であるバルプロ酸ナトリウム(VPA)腹腔内投与し、下垂体よりRNAを抽出しTSH $\beta$  mRNAをReal-time PCRで定量した。全脳RNAを抽出し、対照群とVPA群の遺伝子発現をFilgen社DNAマイクロアレイ(FilgenArray Mouse 32K)で解析した。

また、妊娠時よりVPAを腹腔内投与し仔マウス小脳tRNAを抽出しPurkinje cell protein(PCP)-2 mRNAをTaqmanTMReal-time PCRで定量した。Calbindin D免疫染色によって小脳プルキンエ細胞の樹状突起の形成を評価した。

2) 新たなRTH患者より発見したR316C変異の他、野生型TR,R316H,R320H変異受容体の発現ベク

ターを作製しT3との結合能並びにEMSAを用いてDNA結合能、甲状腺ホルモンによる遺伝子転写活性化並びに転写抑制化能、dominant negative作用を検討した。また、GST pull-down法を用いて転写共役因子SRC-1とNCoRとの結合能やリガンドの影響を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、組み換えDNA実験に関する指針に則って、当学倫理委員会にて承認を得た上で遂行した。

### C. 研究結果

- 1) TRノックイン(KI)マウスでVPA投与しても体重、血清T4、TSH値および下垂体におけるTSH $\beta$ 遺伝子発現に差を認めなかった。また、肝臓におけるTR $\beta$ 1の蛋白発現量並びにTR $\beta$ 1とHDAC2との結合にVPAは影響を及ぼさなかった。Co-repressorであるNCoRとTR $\beta$ 1はKIの肝臓において恒常的な結合が見られ、VPA投与によって、その解離が認められた。KIマウスの平衡能はVPA投与によって改善傾向が認められた。KIマウスにおいてVPA投与群のHDAC遺伝子発現はHDAC7aは増加しHDAC10は減少し、小脳ではNeurotrophic factor-3(NT-3)及びNeurotrophic tyrosine kinase receptor type 1(TrKA)の発現が増加していた。
- 2) 新規症例より発見されたR316C変異TRはT3との結合が著しく障害され、さらにRXRとのヘテロダイマー形成は正常だが、ホモダイマー形成能が障害されていた。R316CはT3による転写活性化能が障害され、抑制系ではさらに強く障害されていた。また、抑制系ではR316Cのみにdominant negative作用を認めたが、正の応答系で認められなかった。また、SRC-1との結合はR316Cで障害されNCoRとの結合解離とも障害されていた。

### D. 考察

KIマウスに対するVPA投与によって、不適切TSH分泌(SITSH)や甲状腺中毒症を是正することはなかったが、平衡能異常は改善傾向が認められた。また分子生物学的にはVPA投与はTR $\beta$ 1とHDAC2との結合を解離しなかったが、NCoRと解離を認めた。DNAマイクロアレイでは脳内神経栄養因子の遺伝子発現を増加させ、KIマウスの高次脳機能異常の改善に寄与する可能性がえられ、実際小脳プルキンエ細

胞の樹上突起形成異常は対照群に比してVPA群で著明に改善していた。KIマウスに対する周産期のVPA投与は生後4-8週での投与と同様に、下垂体-甲状腺系の異常を是正することはなかったが、平衡能異常は改善傾向が認められた。これは小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常の改善によるものと考えられる。胎生期からのVPAの投与は小脳を主とする中枢神経系障害を改善する可能性が示唆された。

また、R316C変異の症例は、RTHに異所性甲状腺を合併し、甲状腺機能低下症状を認めた世界で初の症例である。これまでにRTHと異所性甲状腺を合併した症例はR320Hの世界で1例しか報告がない(Grasberger等、Thyroid 2005)。本症例では正常の知能ならびに成長のためには、通常必要量の倍以上のT4製剤の投与を行ったが、血清TSHの変動は大きく、正常域にまで抑制するのは極めて難しい症例であった。機能解析の結果、R316CはT3結合が強く障害され、NCoRの解離障害によるTSH抑制障害があり、本症例は著しい高TSH血症を来したと考えられた。

### E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の病態には、変異甲状腺ホルモン受容体による転写共役因子の相互作用の異常とヒストン修飾の異常がその表現系に関与している。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Nakajima Y, Yamada M, Horiguchi K, Satoh T, Hashimoto K, Tokuhira 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) Matsumoto S, Hashimoto K, Yamada M, Satoh T, Hirato J, Mori M. Liver X Receptor- $\alpha$  Regulates Proopiomelanocortin (POMC) Gene Transcription in the Pituitary. *Mol Endocrinol*. 23:47-60. 2009
- 3) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Satoh T, Yamada M, Mori M. A liver X receptor (LXR)-beta alternative splicing variant (LXRBSV) acts as an RNA co-activator of LXR-beta. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 390:1260-1265.

- 4) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T, Mori M. Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology.* 2009 150:3417-3424.
- 5) Umezawa R, Yamada M, Horiguchi K, Ishii S, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M. Aberrant histone modifications at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone: analysis of F455S mutant thyroid hormone receptor. *Endocrinology.* 2009 150:3425-3432.
2. 学会発表
- 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, Genniefer 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 による腭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, 渋沢信行, 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, 渋沢信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋, 核内受容体PPAR $\gamma$ 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, 渋沢信行, 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, 渋沢信行, 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) 渋沢信行, 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, 渋澤信行, 橋本貢士, 岡田秀一, 山田正信, 森昌朋, PPAR  $\gamma$  -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, 渋澤信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋, マウス PPAR  $\gamma$  -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. 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010
- 24) Satoshi Yoshino, Tetsuro 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, 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> 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. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology (ICE 2010) Kyoto, 2010

- 29) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T and Mori M. MOUSE CARBOHYDRATE RESPONSE ELEMENT BINDING PROTEIN (CHREBP) GENE EXPRESSION IS POSITIVELY REGULATED BY THYROID HORMONE. International Congress of Endocrinology (ICE), RIO, Brazil Nov8-12<sup>th</sup> 2008
- 30) Yamada M, Horiguchi K, Hosoya T, Yamada S, Mori M, Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis in the Patients with Pituitary Adenoma: Analysis of 282 Pre- and Post- Operated Patients. The 13th Meeting of the European NeuroEndocrine Association, Antalya Turkey ,2008
- 31) Shibusawa N, Horiguchi K, Hashimoto K, Satoh T, Yamada M, Mori M, Effect of Thyroid hormone receptor  $\beta$  mutantation in development of cerebellar Purkinje cells. The 13th Meeting of the European NeuroEndocrine Association, Antalya Turkey ,2008
- 32) 中島康代、山田正信、正村泰博、佐藤哲郎、橋本貢士、安藤義孝、森昌朋、メタボリックシンドロームと潜在性甲状腺機能低下症：人間ドック7318名の解析から、第51回日本甲状腺学会、宇都宮、2008
- 33) 佐藤哲郎、吉野聡、石塚高広、橋田哲、渋沢信行、橋本貢士、山田正信、森昌朋、レプチン受容体遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構の解析、第51回日本甲状腺学会、宇都宮、2008
- 34) 橋本貢士、松本俊一、石田恵美、橋田哲、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋、甲状腺ホルモン不応症( RTH)に対するバルプロ酸ナトリウム (VPA)による治療法の開発。第35回日本神経内分泌学会、東京 2008
- 35) 山田正信、堀口和彦、細谷剛、中島康代、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正三、森昌朋、中枢甲状腺機能低下症の病態と治療第81回日本内分泌学会、青森、2008
- 36) 橋本貢士、松本俊一、石田恵美、堀口和彦、吉

野聡、梅澤良平、中島康代、石塚高広、橋田哲、佐藤哲郎、門傳剛、山田正信、森昌朋、Carbohydrate-response element-binding protein (ChREBP)遺伝子発現は甲状腺ホルモンによって正に制御されている、第81回日本内分泌学会、青森、2008

- 37) 橋本貢士、松本俊一、石田恵美、堀口和彦、吉野聡、小澤厚志、渋沢信行、門傳剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症(RTH)における耐糖能と糖代謝関連遺伝子発現の解析、第52回日本甲状腺学会、名古屋、2009
- 38) 橋本貢士、土屋天文、佐藤哲郎、上原豊、岡田秀一、山田正信、清水弘行、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症(RTH)における糖代謝異常の解析、第52回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009
- 39) 橋本貢士、石田恵美、松本俊一、田口亮、片野明子、堀口和彦、吉野聡、梅澤良平、中島康代、橋田哲、渋沢信行佐藤哲郎、山田正信、門傳剛、森昌朋バルプロ酸ナトリウムは甲状腺ホルモン不応症の遺伝子発現異常を改善する、第82回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009
- 40) 中島康代、山田正信、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 視床下部 TRH の新たな TSH 発現制御機構の発見、第82回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009
- 41) 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.14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Kyoto, 2010

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許の取得  
該当がある場合はご記入ください。
2. 実用新案登録  
なし
3. 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）

## 総合研究報告書

### 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン作成

分担研究者 中村浩淑（浜松医科大学第二内科 教授）

**研究要旨** 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ある。甲状腺結節を認めた場合、それが良性結節なのか甲状腺癌なのかの鑑別が問題となる。臨床でその鑑別の拠り所となるのは、甲状腺超音波検査(US)所見と穿刺吸引細胞診(FNA)である。甲状腺悪性腫瘍としては、約 90%を占める乳頭癌と 5%余の濾胞癌、ごく僅かの未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫などが含まれるが、日常臨床で問題となるのは乳頭癌と濾胞癌である。乳頭癌は US でも FNA でもある程度特徴所見があり、鑑別は比較的容易である。一方、濾胞癌はいずれの検査でも特徴的所見が乏しく、最終診断は腫瘍細胞の被膜浸潤、血管浸潤ないしは遠隔転移を認めることであり、術前診断は極めて難しい。したがって、甲状腺結節、とくに濾胞性腫瘍をどのように取り扱うべきかは、世界的にも大きな問題となっている。どのような患者に US、FNA を行うか、どのような細胞診分類を用いて FNA 報告がなされるべきか、それらの所見をもとに結節をどのように対処するか、手術を推奨する条件はなにか、手術しない場合はどのように経過を見ていくか、これらの問題に対し現時点で最良と考えられる指針を定めていく。

#### A. 研究目的

甲状腺超音波検査(US)、頸動脈超音波検査、頸部 CT などの普及に伴い、甲状腺結節が見つかる頻度は急激に増加しており、中高年では3, 4人に一人とも言われている。一方、甲状腺癌も患者数の急増が報告されており、アメリカではこの 30 年余に 2.5 倍に増加している。結節の大部分は良性であるが、これらから甲状腺癌を的確に鑑別することは、必ずしも容易ではない。とくに甲状腺濾胞癌は、腫瘍細胞の被膜浸潤、血管浸潤、遠隔転移を認めることが確定診断の条件であり、術前診断は困難である。このため、悪性と診断できない甲状腺結節、とくに濾胞性腫瘍をどのように取り扱うべきかに関しては確立した方法がない。甲状腺結節に対し、患者の精神的および経済的負担を最小限にし、医学的に現時点でベストと考えられる方針はなにか、どのような検査をどのように行い、どのように対処していくのが医療経済的にもよいか、可能な限り文献的エビデンスに基づき、最良と考えられる取り扱い指針を提示すべく、「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」を作成する。

#### B. 研究方法

日本甲状腺学会、内分泌外科学会、日本超音波学会甲状腺班の会員の中から、自薦、他薦をもとに 25 名の委員を選び、これに日本臨床細胞学会の中でとくに甲状腺病理を専門としている 4 名に委員を委嘱し、計 29 名からなる作成委員会（委員長：中村浩淑）を立ち上げた。甲状腺学会、内分泌学会の折りに委員会を開催するとともに、委員間の意見調整、討議は e-mail で行っている。第一回委員会で診療ガイドライン作成のねらいと目的、作成方法などを定め、それを基に委員長がガイドラインの骨子を提示、委員の役割分担を決めた。これまで 5 回の委員会を行い、具体的な課題につき委員間で活発なディスカッションを行ってきた。平成 24 年度中にガイドラインを提示することを目標としている。

（倫理面への配慮） 現時点で倫理面の問題は生じないと考えている。



## C. 研究結果

ガイドラインの骨子は以下の項目である。

- 甲状腺結節の疫学
- 細胞診の病理分類
- 結節性病変に対する具体的診断方法  
臨床的評価因子、甲状腺超音波検査 (US)、  
穿刺吸引細胞診 (FNA)、その他の画像検査  
(CT、MR、PET、シンチグラフィ)  
生化学検査 (Tg、分子マーカー)
- 治療方針の立て方  
US 所見による対処法、FNA 所見に基づく対  
処法、手術を選択する条件、手術をしない  
場合の診療方法
- 特論 (腺腫様甲状腺腫、嚢胞性病変、機能性  
結節、バセドウ病合併結節、妊娠合併甲状腺  
結節、小児の甲状腺結節)
- 代表的医療機関における我が国の甲状腺腫  
瘍に関する臨床データ
- 海外のガイドラインについて

これまでに決定した指針

1. US を行う対象  
甲状腺 US をスクリーニングとして施行す  
ることは、否定するものではないが、積極的  
には支持しない。
2. FNA を行う患者の基準  
委員間では、FNA は 1 cm 径以上の結節から  
行う、ただし US 所見で悪性を疑う所見があ  
る場合は 5 mm を越えるものから、の意見が強  
かった。甲状腺超音波学会のガイドライン改  
訂との整合性を図りつつ決めることとする。
3. 細胞診の病理分類  
2009 年に出た Bethesda System が今後世界  
的に主流となるであろうが、ただちにわが国  
に取り入れるのは時期尚早で、混乱を招くと  
考えられる。現行の甲状腺癌取り扱い規約  
(6 版) の「鑑別困難」を以下のように再分  
類した「修正取り扱い規約」を用いることと  
する。  
カテゴリー1. 検体不適正  
カテゴリー2. 良性  
カテゴリー3. 鑑別困難

### 3-A 濾胞性腫瘍が疑われる群

#### 3-A1 良性の可能性が高いもの

### 3-A2 悪性の可能性が高いもの

### 3-B 濾胞性腫瘍以外が疑われる群

#### カテゴリー4. 悪性の疑い

#### カテゴリー5. 悪性

## 4. 濾胞癌について

すべての濾胞癌を術前に診断することは  
実際上不可能である。また濾胞癌は、被  
膜浸潤だけの微小浸潤型と広範浸潤型で  
は予後が大きく異なる。したがって広範浸  
潤型濾胞癌を見逃さないことを主眼とし  
て、そのための US 所見、FNA 所見を求め  
ていくこととする。

## D. 考察

ガイドライン作成に当たり大切なことは、質の  
高いデータを集積し、それを基にエビデンスレ  
ベルの高いリコメンデーションを決めていくこと  
である。この点、甲状腺腫瘍は非常に不利である。  
甲状腺分化癌は一般に進行が緩徐で、生命予後は  
比較的良好、長期生存も可能である。US、FNA で  
悪性の所見であれば外科的切除が行われるが、悪  
性であることがはっきりしない段階では手術しな  
い例が圧倒的に多い。経過観察となった場合、悪  
性所見がはっきりするまでの期間が極めて長いた  
め、検査法の正診率をもとめることが困難であり、  
かつ前向き検討を行うことが容易ではない。さら  
に病理学的問題もある。濾胞癌の最終診断は切除  
組織でないと難しいが、同一サンプルでも病理医  
間でのバラツキが大きい。ましてや FNA の診断は、  
細胞診をおこなう cytologist がどれほど甲状腺  
細胞診に精通しているかに大きく左右される。甲  
状腺病理の専門家と一般病理医の格差は、非常  
に大きい事を認めざるを得ない。そのような制約  
の中ではあるが、現時点でもっともベストを考え  
られる指針を作成したいと考えている。

## E. 結論

「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」作成  
のため、内科、外科、検査・放射線科、病理計 29  
名からなる作成委員会が立ち上げた。現時点でベ  
ストと考えられる取り扱い指針を作成すべく、多  
くの項目につき検討を行っている。

## F. 研究発表

1. 論文発表

- 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

2. 学会発表

- 1) 第52回 日本甲状腺学会 臨床重要課題 「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」作成について  
中村浩淑  
(日本内分泌学会誌 85(2): 2009)
- 2) International Thyroid Congress 2010  
IMPLEMENTING GUIDELINES FOR THYROID NODULES  
Hirotoshi Nakamura
- 3) 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)

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. 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

### 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

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。平成 20 年度は、診断基準(第1版)を作成した。平成 21 年度は、同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。一次調査として、2009 年 1 月～6 月に、1,463 施設の内科(内分泌代謝内科、循環器内科)、救急科、甲状腺専門病院、救急特定病院を対象に 2004-2008 年(5 年間)の患者数調査を実施した。引き続き二次調査を実施した。2009 年 6 月～2010 年 2 月に、一次調査で患者ありと報告のあった施設に、二次調査票を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰、診断基準(第1版)との合致性、を調査した。平成 22 年度は、全国疫学調査によって得られた結果から信頼性と内容に富んだ質の高いデータベースの構築し、データ解析を実施した。その結果、282 の確実例と74の疑い例のデータが集積され、甲状腺クリーゼの発症実態が明らかになった。致死率は、確実例と疑い例それぞれ 11.0%と9.5%であった。また、この結果に基づいて診断基準の改訂(第2版)を作成した。

#### 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 10%以上)であり、我が国における明確な診断基準がなく、予後規定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、厚生労働省疫学調査研究班と協力して全国調査を行う。全国調査の結果の解析は、日本甲状腺学会委員会を中心に行った。

#### C. 研究結果

##### 1) 新診断基準作成と公表

診断基準案作成委員会では、診断基準第1版(末尾の資料参照)を作成し、平成20年1月の本班会議で承認された。この診断基準を日本甲状腺学会および日本内分泌学会のホームページに掲載した。(それぞれ、<http://thyroid.umin.ac.jp/rinsyo/crise1.pdf> と [http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho\\_juyo/pdf/koujosen01.pdf](http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/koujosen01.pdf))。

##### 2) 全国疫学一次調査の実施と解析

厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班(研究代表者 永井正規教授(埼玉医科大学医

学部 公衆衛生学))に調査依頼し、自治医科大学 公衆衛生学の中村好一教授に疫学調査担当となっていた。2009年1月～6月に、1,463 施設の内科(内分泌代謝内科、循環器内科)、救急科、甲状腺専門病院、救急特定病院を対象に 2004-2008 年(5 年間)の患者数調査を実施した。1,463 施設中 768 施設から回答があり(回答率 52.5%)、「患者あり」の施設が 230 施設、患者数計 673 人/5 年間であった。その結果、推計患者数は 1585 人(95%信頼区間: 1213-1958 人)と算出された。

### 3) 全国疫学二次調査の実施

2009年6月～2010年2月に、一次調査で患者ありと報告のあった 230 施設に、二次調査票を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰。診断基準(第1版)との合致性、を調査した。その結果、282 の確実例と 74 の疑い例の報告があった。そのデータを用いて、研究班において、診断基準(第1版)の検証、発症実態(発症率、予後)、中枢神経・循環器・消化器症状の解析、重症度・予後規定因子の解析、治療実態の把握と解析、を実施した。その結果、患者の臨床症状の分布、甲状腺機能レベル、性差、年齢などの実態が明らかになった。致死率は、確実例と疑い例それぞれ 11.0%と9.5%であった。

### 4) 診断基準の改訂

全国疫学調査の結果から、甲状腺機能の評価や黄疸の判定基準などの改訂を行った。

### 5) 倫理面での配慮:

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認された。

## D. 考察

診断基準第1版の作成によって、全国疫学調査実施の準備が整った。全国疫学調査(一次)によって、推計患者数は 1283±105 人(95%信頼区間: 1077-1489 人)と算出され、年間約 260 人発症していることが判明した。また、致死率は 10%以上あり、非常に重症な疾患であることが裏づけられた。さらには、診断基準の改訂を行う事ができた。

## E. 結論

診断基準第1版の作成が行われた。全国疫学調査によって、甲状腺クリーゼの発症実態が明らかになった。診断基準に改訂によって第2版が作成された。

## 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- $\alpha$ 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.

## 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. 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept.11-16, 2010.
- 4) Akamizu T: Pathophysiology and Pathogenesis of Graves' disease. 14<sup>th</sup> International Thyroid Congress, Palais Des Congres (Paris). Sept.11-16, 2010.
- 5) Watanabe M, Hayashi F, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T Functional Polymorphism in the Interleukin-1 $\beta$  Gene with the Intractability of Graves' Disease and the Promotion of TH17 Cells. 80<sup>th</sup> Annual Meeting of the American

Thyroid Association. Palm Beach, Florida. Sept.23-27, 2009.

- 6) Moriyama K, Matsuda K, Yamamoto H, Hataya Y, Kanamoto N, Akamizu T, Arai H, Tagami T, Nakao K: Curative effects of steroid pulse therapy followed by oral steroids on Graves' ophthalmopathy. 9<sup>th</sup> Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Nagoya Congress Center. Nov.1-4, 2009.
- 7) 赤水尚史:臨床内分泌入門6 甲状腺クリーゼの診断と治療.第20回臨床内分泌代謝 Update.札幌コンベンションセンター. H23年1月28日~29日.
- 8) 磯崎収、佐藤哲郎、鈴木敦詞、脇野修、飯降直男、坪井久美子、門傳剛、幸喜毅、大谷肇、手良向聡、赤水尚史:「甲状腺クリーゼ」1. 全国疫学調査と診断基準(第一版)の検証. 第53回日本甲状腺学会. 長崎ブリックホール(長崎市), 2010年11月11日~13日.
- 9) Akamizu T: Novel diagnostic criteria for thyroid storm. Thyroid Satellite Symposium of ICE 2010, March.25. Shiran Kaikan (Inamori Hall).
- 10) Hinata T, Watanabe Y, Morita K, Kimura F, Akamizu T: Influence of sera and TSH monoclonal antibodies from patients with Graves' disease/ophthalmopathy on growth and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. 14<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology, Kyoto International Conference Center, March.26-30, 2010.
- 11) 赤水尚史:甲状腺機能異常と循環器疾患. 第73回日本循環器学会・学術集会 ランチョンセミナー58. 平成21年3月22日. ホテルNCB.
- 12) 赤水尚史:甲状腺クリーゼの新診断基準と治療. 第82回日本内分泌学会学術総会. 平成21年4月23日~25日. 群馬県民会館.
- 13) 井上直哉、中口あづさ、上田大史、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則:自己免疫性甲状腺疾患の難治性および重症度とIL-12/IL-12R 遺伝子多型との関連. 第82回日本内分泌学会学術総会. 平成21年4月23日~25日. 群馬県民会館.
- 14) 延原崇之、林文明、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則:自己免疫性甲状腺疾患の難治性及び重

症度と CTLA-4 遺伝子における+49A/G 及び CT60A/G 多型との関連. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 平成 21 年 4 月 23 日～25 日. 群馬県民会館.

- 15) 渡邊幹夫、林文明、南波崇、井上直哉、赤水尚史、岩谷良則:IL 1B 遺伝子-31C/T 多型とバセドウ病の難治性および Th17 細胞比率との関連. 第 16 回日本遺伝子診療学会大会. ホテル札幌ガーデンパレス. H21 年 7 月 30 日～8 月 1 日.
- 16) Watanabe M, Nanba T, Akamizu T, Iwatani Y: Patients of Hashimoto's Disease With -590CC Genotype in the *IL4* Gene Would Develop Hypothyroidism. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association. Chicago, Oct.1-5, 2008.
- 17) 赤水尚史:内分泌学会臨床重要課題「甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国疫学調査」第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- 18) 井原善明、瀬尾麻里、日向崇、吉田理恵、高祖祐司、盛田幸司、渡邊康裕、元吉和夫、赤水尚史、田中祐司:バセドウ病患者血清／分画による甲状腺細胞増殖刺激経路の検討. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- 19) 渡邊幹夫、南波崇、赤水尚史、岩谷良則: IL-4-590C/T 多型は橋本病における甲状腺破壊の重症度の予測因子である. 第 15 回日本遺伝子診療学会大会. H20 年 7 月 31 日～8 月 2 日. 仙台市戦災復興記念館.
- 20) 赤水尚史、磯崎収:1. 緒言 臨床重要課題「甲状腺クリーゼ」:その病態と臨床、および全国疫学調査. 第 51 回日本甲状腺学会. H20 年 11 月 21 日～23 日. 栃木県総合文化センター.
- 21) 井原善明、日向崇、盛田幸司、渡邊康裕、元吉和夫、赤水尚史、田中祐司:バセドウ病患者由来単クローン TSH 受容体抗体による甲状腺細胞増殖経路の検討. 第 51 回日本甲状腺学会. H20 年 11 月 21 日～23 日. 栃木県総合文化センター.

### 3. その他

## G. 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

### 研究協力者

佐藤 哲郎(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)  
磯崎 収(東京女子医科大学内分泌内科)  
鈴木 敦詞(藤田保健衛生大学医学部内科学内分泌代謝科)  
脇野 修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)  
門傳 剛(獨協医科大学内分泌代謝内科)  
幸喜 毅(琉球大学医学部内分泌代謝内科)  
坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病・代謝・内分泌)  
大谷 肇(関西医科大学循環器内科)  
手良向 聡(京都大学医学部附属病院探索医療センター)  
飯降 直男(東京医科歯科大学内分泌・糖尿病・代謝内科)

# 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

### 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究

分担研究者 村田善晴（名古屋大学環境医学研究所教授）

**研究要旨** 甲状腺ホルモン不応症(RTH)は、T<sub>3</sub> の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する症候群で、RTH 家系の約 9 割は、甲状腺ホルモン受容体(TR) $\beta$  の変異により発症する。本研究の目的は、その診断基準を作成することにある。このため、全国の医療施設で本症が疑われた症例に対し、TR $\beta$  遺伝子解析を実施すると共に、日本甲状腺学会の臨床重要課題研究班「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」の班員を対象に、これまでに経験した TR $\beta$  遺伝子変異を認めた RTH 症例に関するアンケート調査を行って、日本に於ける RTH 臨床の実情を調査した。これらの情報を基にして、本症を診断する為のアルゴリズムの試案を作成した。

#### A. 研究目的

家系内発症が認められる甲状腺ホルモン不応症(以下 RTH)の原因の約 9 割は TR $\beta$  遺伝子変異(約 9 割)によるものとされているが、残り 1 割の原因はいまだに明らかではない。したがって、現時点では TR $\beta$  遺伝子検索のみでは、本症を診断することはできない。本症診断の糸口となるのは、患者が不適切 TSH 分泌症候群(SITSH)と呼ばれる甲状腺機能状態を呈していることである。このため、同じく SITSH を呈する TSH 産生腫瘍などの鑑別に難渋することが多い。また、SITSH を甲状腺機能亢進症として、不適切と思われる治療が行われていることも多い。そこで、本研究では、日本の診療事情に適した RTH の診断基準を作成することを目的とした。

#### B. 研究方法

前述のように RTH 診断の糸口となるのは、SITSH と呼ばれる甲状腺機能状態である。そこで、甲状腺疾患を専門に扱うことのできる全国の医療機関に呼びかけ、SITSH を呈する症例で、TR $\beta$  遺伝子検索の同意が得られた患者の末梢血から DNA を抽出し、TR $\beta$  遺伝子の変異の有無を検索した。これにより、SITSH を呈する患者に於いてどの程度の割合で TR $\beta$  に変異が認められるかを検討した。また、日本でこ

れまで TR $\beta$  遺伝子変異により RTH と診断された症例がどの程度存在するかを把握する目的で、日本甲状腺学会の臨床重要課題研究班「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」の班員を対象に、これまでに経験した TR $\beta$  遺伝子変異を認めた RTH 症例に関するアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

TR $\beta$  の遺伝子解析については名古屋大学環境医学研究所倫理委員会より承認を受けている(通算番号 282、遺伝子課題番号 G-4)。また、すべての被験者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

#### C. 研究結果と考察

2008 年 4 月より 2011 年 3 月の期間で、国内 12 施設より依頼があった計 22 家系、26 例に対し TR $\beta$  遺伝子解析を行った。なお発端者の親族に対し甲状腺機能を実施できたのは 4 例のみで、このうち甲状腺機能異常を示したのは 1 例のみである。その結果、6 家系 7 例に於いて TR $\beta$  の変異が認められた。同定された変異は A234T、R243Q、R282K、R383C、R438P、E460K の 6 種類で、このうち E460K は親子例であった。R243Q は日本人では初めて同定された(海外では報告あり)変異であり、R282K に関しては論文発表は無いものの、2009 年度に実施した国内甲状腺ホル

モン不応症症例アンケートにおいて、国内施設において1例同定されていた。また、R383CとE460Kは共に国内2例目であるが、R438Pはこれまでに報告のない変異であった。A234Tはバセドウ病を合併していると考えられる症例で認められた変異で、国内で既に2家系のRTHで同定されている。E460K症例は抗甲状腺薬による治療が過去にされていたが、先に報告(第74回日本内分泌学会)があったE460K症例においても、抗甲状腺薬による治療歴を認めた。従って、この変異を持つ症例が、甲状腺機能亢進症を思わせる症状を示し易い(いわゆる下垂体型不応症)可能性を示唆する点が、興味深い。

一方、日本甲状腺学会臨床重要課題「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」の班員を対象にした全国アンケートの結果、これまでに論文などで報告された症例も含め、TRβの変異が確認された症例は98(71家系)であった。このうち、抗甲状腺薬、アイントープ治療、手術など甲状腺機能亢進症と間違えられて不適切に治療されたと思われる症例が、疑い例も含めて22症例に及んだ。また、6例は橋本病を合併していた。Tajimaらの報告(Pediatric Research 2009)によると、北海道におけるRTHの発症頻度は約4万人に1人である。この頻度を日本全土に当てはめると日本にはおよそ3,000人のRTH患者が存在することになる。これまでの報告例と今回の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、日本にはまだ見逃されているRTH症例が多数存在するものと考えられる。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、本症診断の重要性が改めて認識された。

#### D. 研究発表

##### 1. 原著論文

- 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.
- 5) Sun X-y, Takagishi Y, Okabe E, Chishima Y, Kanou Y, Murase S, Mizumura K, Inaba M, Komatsu Y, Hayashi Y, Peles E, Oda S-i, Murata Y: A novel Caspr mutation causes the shambling mouse phenotype by disrupting axo-glial interactions of myelinated nerves. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 68(11): 1207-1218, 2009.
- 6) Hayashi Y, Yamamoto M, Mizoguchi H, Watanabe C, Ito R, Yamamoto S, Sun X-y, Murata Y: Mice deficient for glucagon Gene-derived peptides display normoglycemia and hyperplasia of islet  $\alpha$ -cells but not of intestinal l-cells. *Molecular Endocrinology* 23(12): 1990-1999, 2009.
- 7) Rashid M H-O, 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): 3-6, 2010.
- 8) Sun X-y, Hayashi Y, Xu S, Kanou 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.
- 9) 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.

2. 著書・総説

- 1) ○村田善晴:各論 第3章 専門知識・甲状腺ホルモン不応症. 田上哲也, 西川光重, 伊藤公一, 成瀬光栄(編集):甲状腺疾患診療マニュアル. 東京:診断と治療社, 120-122, 2009.
- 2) ○村田善晴:甲状腺ホルモン不応症の最前線. 甲状腺診療 Update 2009. ホルモンと臨床 57(8): 69-75, 2009.

3. 学会発表の抄録

- 1) 武内陽子, 菱沼 昭, 今井常夫, 梶村益久, 林良敬, 村田善晴:正常アリの甲状腺発現抑制によりクレチン症を発症した NIS 遺伝子変異 T354P ヘテロ接合体の一例. 日本内分泌学会雑誌 85(1): 267, 2009.
- 2) 青木智之, 常川勝彦, 森村匡志, 萩原貴之, 関耕二, 深田修二, 村田善晴, 村上正巳: Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter 異常による甲状腺機能低下症における甲状腺ホルモン代謝酵素発現の検討. 日本内分泌学会雑誌 85(1): 286, 2009.
- 3) Murata Y: Congenital hypothyroidism due to dyshormogenesis and its clinical features. 2010 Korean Thyroid Association, 3, 2010.
- 4) ○村田善晴, 林 良敬:甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成. 日本内分泌学会雑誌 86(1): 90, 2010.
- 5) Murata Y, Murakami M, Hishinuma A: Increased thyroidal type 2 iodothyronine deiodinase (D2) activity may account for serum T3 predominance over T4 in patients with abnormal thyroglobulin (Tg) or sodium/iodine symporter (NIS). Endocrine Journal 57(Suppl. 2): S240, 2010.
- 6) Watanabe C, Hayashi Y, Yamamoto M, Fukuwatari T, Shibata K, Murata Y: Hepatic gene expression profile in mice deficient for glucagon gene-derived peptides. Endocrine Journal 57(Suppl. 2): S361, 2010.
- 7) ○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, 2010.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許の取得  
該当がある場合はご記入ください。
2. 実用新案登録  
なし
3. 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）

## 総合研究報告書

### バセドウ病眼症の原因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究

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) バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索

日本人のバセドウ病眼症患者を対象に、Th17 細胞の誘導や増殖に関与する IL-23R 遺伝子多型や IL-2 系サイトカイン応答に関与する IL-25 遺伝子多型、脂肪分化と関連する PPAR $\gamma$  遺伝子多型、TSHR 遺伝子多型について検討し、PPAR $\gamma$  遺伝子多型(Pro12Ala)の CC genotype 頻度が ATA class III 以上の重症の眼症患者で有意に高く、特に眼球突出との関連性が示唆された。また TSHR 遺伝子多型(rs179247)の AA genotype 頻度も重症例で高い傾向が認められた。

##### 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

バセドウ病眼症の診断と治療指針の作成に関して、日本甲状腺学会や日本内分泌学会と共同で眼症の診断基準と治療指針の作成のための委員会を形成して、検討を重ねた結果、MRIを組み入れた甲状腺眼症の診断基準と治療指針(案)作成した。

#### 研究(1)

##### バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索

##### A. 研究目的

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。私どもはこれまでに遺伝因子として TNF $\alpha$  遺伝子多型、ICAM-1 遺伝子多型、NF $\kappa$ B1 遺伝子多型が関連していることを報告してきた。今回は、Th17 細胞の誘導や増殖に関与する IL-23R 遺伝子多型や IL-2 系サイトカイン応答に関与する IL-25 遺伝子多型、脂肪分化と関連する PPAR $\gamma$  遺伝子多型、TSHR 遺伝子多型について検討した。

##### 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。IL-23R 遺伝子多型(rs10889677)、IL-25 遺伝子多型(c424C/A)多型、PP

AR $\gamma$  遺伝子多型(Pro12Ala)、TSHR 遺伝子多型(rs179247, rs12101255)について、PCR-RFLP 法、direct sequence 法、Real-Time PCR 法によるジェノタイプピング法にて解析した。

##### C. 研究結果

- 1) PPAR $\gamma$  遺伝子多型(Pro12Ala)の C allele 頻度は ATA class III 以上の眼症群で class 0~II の群に比較して有意に高かった。CC genotype の患者群では CG genotype 群に比較して眼球突出のみられる率が高率であった(24% vs. 4%, P=0.0197)。
- 2) TSH 受容体遺伝子多型(rs179247)の AA genotype 頻度は ATA クラス IV-VI の重症の眼症を有する患者群(64%)において、クラス 0~I の患者群(47%)に比較して高い傾向がみられた。

##### D. 考察

今回 PPAR $\gamma$  遺伝子多型や TSHR 遺伝子多型が眼

症の重症度と関連が認められた。これらの多型を有するものでは、後眼窩組織由来の線維芽細胞が脂肪細胞へ分化し、TSH 受容体の発現を増強することにより、後眼窩組織が自己免疫反応の標的となり、眼症が発症・重症化する可能性が示唆される。実際、PPAR $\gamma$ のリガンドである thiazolidinediones (TZDs)は後眼窩組織由来の線維芽細胞の脂肪細胞への分化を誘導し、TSH 受容体の発現を増強することや、pioglytazone で加療中の糖尿病患者において眼症の増悪が報告されている(JCEM 88:55-59, 2003; Clin Endocrinol 65: 35-39, 2006; BMC Ophthalmology 7:8, 2007)。

## E. 結論

PPAR $\gamma$ 遺伝子多型(Pro12Ala)や TSHR 遺伝子多型(rs179247)は眼症の重症度と関連が認められ眼症の発症や重症度に関与する可能性が示唆される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Michiko Ichimura, Hiroo Kaku, Tomoka Fukutani, Hirohisa Koga, Tokunori Mukai, Ikuyo Miyake, Kentaro Yamada, Yoshiro Koda, Yuji Hiromatsu: Associations of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) gene polymorphisms with susceptibility to Graves' disease in a Japanese population. *Thyroid*. 2008;18(6):625-30.
- 2) Yumiko Nagao, Yuji Hiromatsu, Tadashi Nakashima, Michio Sata: Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 1: 625-631, 2008.
- 3) 谷淳一、廣松雄治: 甲状腺眼症における最近の話題. *カレントセラピー* 27:152-156, 2009.

### 2. 学会発表

- 1) 一村美智子, 福谷知香, 谷淳一, 迎徳範, 賀来寛雄, 古賀寛久, 城谷克郎, 三宅育代, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病における IL-25 遺伝子 c424C/A 多型の検討. 第 81 回

日本内分泌学会総会, 平成 20 年 5 月 16 日~18 日、青森

- 2) 大野美紀, 廣松雄治, 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久, 加藤智子, 中山聡, 山田研太郎, 中村浩淑: 複視、眼瞼下垂を主訴にした甲状腺ホルモン不応症の 1 例. 第 8 回日本内分泌学会九州地方会、平成 20 年 8 月 30 日、長崎
- 3) 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久, 田中利依, 江頭知香, 迎徳範, 迎美智子, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病における IL-23R 遺伝子多型の検討. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日、栃木
- 4) 廣松雄治, 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久, 迎徳範, 古賀寛久, 城谷克郎, 三宅育代, 田中利依, 江頭知香, 迎美智子, 山田研太郎: PTPN22 遺伝子-1123G/C 多型は日本人のバセドウ病患者における抗 GAD 抗体の出現と関連する. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日、栃木
- 5) 城谷克郎, 三宅育代, 古賀寛久, 谷淳一, 賀来寛雄, 甲斐田勇人, 倉田精二, 石橋正敏, 廣松雄治: 橋本病と FDG-PET. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日、栃木
- 6) 田中利依, 谷淳一, 江頭知香, 原健人, 徳渕市朗, 村石和久, 賀来寛雄, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病眼症における PPAR $\gamma$  遺伝子多型の検討. 第 52 回日本甲状腺学会総会、平成 21 年 11 月 3~5 日、名古屋
- 7) 田中利依, 谷淳一, 江頭知香, 村石和久, 佐藤修一, 加藤全, 賀来寛雄, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病における TSH 受容体遺伝子多型の検討. 第 53 回日本甲状腺学会学術総会 2010 年 11 月 11~13 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 研究(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

#### A. 研究目的

バセドウ病眼症では高率にバセドウ病に伴って発症するが、先行したり遅れて発症することもあり、見過ごされることもある。また重症例では眼球運動障害や視力障害をきたし、著しく QOL が損なわれる。本研究では、最近の病因に関する研究の進歩や clinical activity scores や MRI による活動性の評価ならびに欧米における新しい治療法の導入をふまえて、わが国の診療事情に適した新しい診断基準と治療指針の作成を目的とした。

#### B. 研究方法

日本内分泌学会、日本甲状腺学会と共同で、「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」の作成委員会を発足し、これまで十数回にわたり、検討し、第 1 次案をまとめた。MRI を診断のツールとして採用し、下記の項目についてコンセンサスを得た。

- 1) 甲状腺眼症の定義
- 2) 甲状腺眼症の名称と分類
- 3) 一般内科医や一般眼科医から専門医療機関への紹介の基準
- 4) 重症度の分類
- 5) 活動性の評価
- 6) QOL の評価
- 7) MRI の適応と評価(撮像法、病態、活動性の評価)
- 8) 治療法の選択
- 9) 静脈内ステロイド投与(パルス療法)の適応と注意事項特に肝障害について
- 10) 上眼瞼後退に対するステロイドやボツリヌス毒素の局所注射の適応
- 11) 眼症の評価法と治療効果の判定基準
- 12) 今後の課題
- 13) 血中マーカーなどの導入も検討する。
- 14) 試案ができれば、ホームページや学会などで公表し、広く意見を求めよりよいものへ改訂してゆく。

今後、数回の委員会を経て、より広く甲状腺学会、内分泌学会、眼科学会などの会員にもご意見を伺う予定である。

#### D. 考察

活動性の評価に有用な MRI を組み込み、一般臨床医(内科、眼科医)向け、および内分泌専門医・眼科専門医向けに、アトラスを加味したものを作成する。今後、エビデンスの集積をはかるためにも、使いやすいもので、多施設共同研究ができるものを作成する必要がある。

#### E. 結論

日本甲状腺学会や日本内分泌学会の臨床重要課題にも指定されており、委員会を発足して検討中である。日本の医療事情に適したしかも使いやすい指針を作成する予定である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 谷淳一、廣松雄治:【甲状腺診療 Update 2009】甲状腺眼症 update. ホルモンと臨床 2009; 57(8): 691-699.
- 2) 高田和奈, 窪田純久, 中山ひとみ, 賀来寛雄, 三宅育代, 廣松雄治:【内分泌クリニカル・カンファレンス 50】甲状腺 亜急性甲状腺炎様臨床症状で発症した難治性橋本病急性増悪の治療中にバセドウ病を発症した 1 例. ホルモンと臨床 2009; 57 巻 冬季増刊:87-92.
- 3) 谷淳一、廣松雄治:甲状腺眼症の診断と治療. 田上哲也ほか(編)甲状腺診療マニュアル 診断と治療社 2009 60-62.
- 4) 谷淳一、廣松雄治:薬剤誘発性甲状腺疾患. 伴良雄(編)よくわかる甲状腺疾患のすべて 改定第 2 版 永井書店 2009 426-431.
- 5) Yuji Hiromatsu, et al.: Management of Graves' orbitopathy on the basis of accurate diagnosis: the role of MRI. Hot Thyroidology 09/10
- 6) Sato S, et al.: Clinical characteristics of thyroid abnormalities induced by sunitinib treatment in Japanese patients with renal cell carcinoma. Endocr J. 2010 Oct 30;57(10):873-80. Epub 2010 Aug 21.
- 7) 廣松雄治:Basedow 病眼症. 日本内科学会雑誌 99 巻 4 号 755-762, 2010
- 8) 城谷克郎、三宅育代、古賀寛久、山下裕人、野口志郎、迎徳範、賀来寛雄、廣松雄治:Papillary carcinoma, diffuse sclerosing variantの1例. ホル