

201128163A

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 昌朋

平成 24 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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 昌朋

平成 24 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調査研究班」では、ホルモン受容機構の解明やその異常に基づく難病の予防および治療開発のため、これまで多大な貢献を行って来ました。平成23年より新たにスタートした現在の研究班は平成24年度より第二期目に入ります。

本事業を担当する当研究班では平成24年度も、甲状腺部会と副甲状腺部会に分かれて相互に生ずるホルモン受容機構異常に関する問題点を共有し、相互に統合する研究活動を行っていきます。甲状腺部会の主な課題として(1) 甲状腺クリーゼの診療指針の策定、(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定、(3) 粘液水腫クリーゼ診断基準の作成(4) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製、(5) 甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制御があります。また、副甲状腺部会での主な課題として(1) ビタミンD抵抗性くる病/軟化症の関連疾患の実態調査、(2) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断基準の作製、(3) 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成、(4) ビタミンD作用不全の病態の解明、(5) ビタミンDの標的遺伝子転写制御系の解明があります。

本事業を遂行し、得られた成果を社会に還元し、ホルモン受容機構異常に悩み苦しむ患者さんの診断、治療の向上に資するべく今後も研究を推進していく所存です。本事業をご支援して頂いた厚生労働省健康局疾病対策課の方々にお礼申し上げます。

ここに、平成23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の発展に少しでも貢献することを願っています。

平成24年5月

森 昌朋

目 次

I. 序文

II. 平成23年度総括研究報告書 1

III. 平成23年度分担研究報告書 15

1. 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成 15
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水 尚史
2. 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 19
-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科学講座 内分泌代謝内科 廣松 雄治
3. 白色脂肪組織における TSH の役割 -TSHR 異常症マウスを用いた検討- 21
山梨大学大学院 医学工学総合研究部 遠藤 登代志
4. 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4報) 24
獨協医科大学 内分泌代謝内科 笠井 貴久男
5. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究
名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野 26
村田 善晴
6. 甲状腺ホルモン不応症における末梢標的組織における
甲状腺ホルモン作用評価によるホルモン不応の検出に関する研究 30
昭和大学藤が丘病院内科 内分泌代謝科 谷山 松雄
7. 甲状腺ホルモン不応症合併妊娠に関する検討 33
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 山田正信、森昌朋
8. 甲状腺刺激ホルモン α 鎖、 β 鎖ならびに転写因子
GATA2 発現抑制に関する研究 36
浜松医科大学 第二内科 佐々木 茂和
9. FGF23 関連低リン血症性疾患の全国疫学調査 (最終報告) 39
徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学
松本俊夫
10. くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成 41
東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
福本 誠二

11. 血清カルシウム・リン制御機構に関する研究	48
大阪大学大学院医学系研究科 小児科学	
大藪 恵一	
12. X連鎖性低リン血症性くる病における骨芽細胞/ 骨細胞機能異常に関する研究	52
大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門	
道上 敏美	
13. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析	56
千葉県こども病院 内分泌科	
皆川 真規	
14. Vitamin D insufficiency における骨折リスク亢進機序に関する検討	59
島根大学院医学部 内科学第一講座	
杉本 利嗣	
15. ビタミンD充足の臨床的意義と血中活性型ビタミンDの特異的役割	63
帝京大学ちば総合医療センター	
岡崎 亮	
16. 環境化学物質が骨代謝障害を惹起する可能性の検討 (III)	65
虎の門病院 内分泌センター	
竹内 靖博	
17. ビタミンD受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明	68
東京大学分子細胞生物学研究所	
加藤茂明	
 IV. 研究成果の刊行に関する一覧	 71
 V. 班構成員名簿	 86

II. 総括報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
統括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

主任研究者 森 昌朋 群馬大学大学院病態制御内科学 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（甲状腺関連疾患(1) 甲状腺クリーゼの診療指針の策定、(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定、(3) 粘液水腫クリーゼ診断基準の作成(4) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製、(5) 甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制御と副甲状腺関連疾患として (1) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断基準の作製、(2) ビタミンD抵抗性くる病/軟化症の関連疾患の実態調査、(3) 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成、(4) ビタミンD作用不全の病態の解明、(5) ビタミンDの標的遺伝子転写制御系の解明)を対象に、患者実態を把握するとともに基礎、臨床の両面から研究を発展、融合させることにより病因と病態の解明を行い、さらに診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的として研究遂行した。

分担研究者

赤水 尚史

和歌山県立医科大学 内科学第一
教授

大藪 恵一

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
教授

岡崎 亮

帝京大学ちば総合医療センター
教授

笠井 貴久男

獨協医科大学 内分泌内科
教授

加藤茂明

東京大学 分子細胞生物学研究所
教授

杉本 利嗣

島根大学医学部 内科学第一
教授

松本俊夫

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部
教授

村田 善晴

名古屋大学環境医学研究所
教授

廣松 雄治

久留米大学 内分泌代謝内科
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

A. 研究目的

本研究は、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患として、甲状腺関連疾患では (1) 甲状腺クリーゼの診療指針の策定、(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定、(3) 粘液水腫クリーゼ診断基準の作成(4) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製、(5) 甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制御がある。また、副甲状腺関連疾患として (1) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断基準の作製、(2) ビタミンD抵抗性くる病/軟化症の関連疾患の実態調査、(3) 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成、(4) ビタミンD作用不全の病態の解明、(5) ビタミンDの標的遺伝子転写制御系の解明がある。これらの研究により患者実態を把握するとともに基礎、臨床の両面から研究を発展、融合させ病因と病態の解明、さらに診断基準の作成、治療法の確立を行うことを目的として研究行われた。これらのホルモン受容機構異常は、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た。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される。

B. 研究方法

甲状腺ホルモン、TSH、副甲状腺ホルモン(PTH)、活性型ビタミンDなどのホルモン作用による受容体と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の疾患モデル

ルとなる遺伝子改変動物の解析に基づき、疾患
度病態の理解や新規治療法の開発への基盤を
築く。そして、これらの情報に立脚して臨床例
の病態解析、遺伝子異常の診断法やホルモン血
中濃度測定系の確立のみならず、診断基準や診
断指針の策定を行った。甲状腺と副甲状腺両分
野における基礎、臨床の情報の統括や臨床サン
プルの共有などについて調整は主に主任研究
者が行った。

C. 研究結果

(1) 甲状腺クリーゼの診療指針の策定

全国疫学調査によって、282 の確実例と 74
の疑い例の報告があった。致死率は 10%以上
で生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な
後遺症あり、非常に重症な疾患であることが判
明した。同症の予後改善に診療ガイドラインの
早急な作成が必要であり、日本内分泌学会およ
び日本甲状腺学会との共同のもと、日本甲状腺
学会委員会を中心に現在診療ガイドラインの
作成が開始された。

(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定

日本甲状腺学会や日本内分泌学会の臨床重
要課題にも取り上げ、両学会で診断指針を公開
し、広く意見を求めている。さらに委員会で検
討を深めて、有用でより使いやすい指針を作成
中である。

(3) 粘液水腫クリーゼ診断基準の作成

本邦の粘液水腫性昏睡の死亡率は 16.7%で
あり、現時点では生死を予見できる有意な臨床
指標は認めなかった。治療指針を確実にするた
めには、更なる症例の集積が必要である。

(4) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製

甲状腺ホルモン不応症(RTH)診断の糸口とな
る SITSH に関して「真の SITSH」と「偽性
SITSH」を見分ける手段として「再検査を 1カ
月後以降に、さらに3ヵ月後に行う。これら再
検査の際、可能なら検査方法を変えて検査す
る」ことを提案した。今年度実施した TR β 遺
伝子解析は 9 家系 13 症例であり、このうち変
異を認め RTH と診断し得た症例は 3 家系 4 症
例であった。このうち、2 症例に対しては不適
切と思われる治療が施されており、RTH とい
う疾患を一般医家に啓蒙する必要性が再認識
された。

また、末梢における甲状腺ホルモン作用の指
標として尿中 THE/THF 比と尿中架橋アミノ酸

が有用で、甲状腺ホルモン不応の検出に応用で
きる事が明らかとなった。

さらに、RTH 合併妊娠では、特に児が正常児
である場合、出生児低体重など甲状腺ホルモン
中毒症の症状が認められる。これらを考慮して、
遺伝子診断の適応や出生前診断の適応、抗甲状
腺製剤の適応などを示す必要性があることが
明らかとなった。

(5) 甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制 御

甲状腺ホルモン受容体を介する TSH 遺伝子
抑制機構として、TSH α 、TSH β 遺伝子の転写
活性化因子である GATA2 の発現が T3 によ
って抑制されることが判明した。このことが TSH
産生へのネガティブフィードバックにおける
リニア-ログな関係の背景になっている事が
示唆された。

(6) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断基準の 作製

全国一次調査では、FGF23 関連低リン血症性
疾患の年間発症症例数は 117 例と推定された。
二次調査では、施設回答率 37.9%で腫瘍性骨軟
化症 35 例、X 染色体優性低リン血症性くる病
36 例、常染色体劣性低リン血症性くる病 13 例、
同 2 と常染色体優性低リン血症性くる病が各 1
例、含糖酸化鉄剤投与による低リン血症 6 例
であった。これらの疾患ではいずれも腎尿細管
リン再吸収閾値(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。したがって 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、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した。FGF23 関連低リン
血症性疾患の診断には FGF23 測定が有用であ
るが、その原因は本邦においても多様であるこ
とが確認された。

(7) ビタミンD抵抗性くる病/軟化症の関連疾 患の実態調査

くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成し
た。本マニュアルの使用により、本症患者の的
確な診断、治療が可能となる事が望まれる。
また、くる病・骨軟化症は必ずしも頻度の高い
疾患ではないことから、専門家以外の医師によ
る診断は容易ではないと考えられる。一方近年、
多くのくる病・骨軟化症の病因が明らかにされ、

病因に基づいた新たなくる病・骨軟化症の分類が可能となった。そこで本研究班の従来成果と分担研究者との議論をもとに、くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。今後、本マニュアルの妥当性の検証が必要である。

また、血清カルシウム・リン制御機構に関する研究から、血清 FGF23 値が 20 pg/ml 以下の場合、ビタミン D 欠乏性くる病を積極的に疑う根拠となりうると考えられた。本結果は、くる病の診断のガイドラインに記載する根拠となると考えられた。

さらに Phex 遺伝子に欠失を有する Hyp マウスを XLH のモデルとして用いて、リン恒常性維持においては、骨細胞における Phex、Dmp1、Fgf23 の機能的連関が重要な役割を担っており、骨細胞が活性型ビタミン D などの液性因子のシグナルを直接受容して遺伝子発現を変化させることによりリン代謝調節に関わることが示唆された。また、周産期のミネラル代謝に関する解析から、Hyp マウスの高 FGF23 血症は胎仔期より存在するが、母体からのリン経胎盤能動輸送の亢進により血清リン値が野生型マウスと同等まで維持されることが示唆された。

(8) 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成
偽性副甲状腺機能低下症 1b 型 (PHP-1b) 患者由来のゲノム DNA では GNAS 遺伝子のメチル化可変領域 (DMR) に存在するエクソン A/B 領域の CpG メチル化消失がみとめられる。Methylation-specific PCR 法 (MSPCR 法) によってこれを検出する方法を確立した。Albright's hereditary osteodystrophy の 6 症状 (低身長、肥満、円形顔貌、中手足骨の短縮、皮下異所性石灰化、精神発達遅滞) のうち 3 症状以内にとどまる偽性副甲状腺機能低下症 20 例で MSPCR 法による解析結果はメチル化特異的制限酵素切断を用いたサザン解析結果と一致した。

(9) ビタミン D 作用不全の病態の解明

Vitamin D insufficiency における骨折リスク亢進機序に関する検討により、これまでに、25(OH)D 低値が開経後女性において、有意な脆弱性骨折リスク因子であること、そして、25(OH)D 低値にも関わらず、PTH が上昇していない群で最も骨折リスクが高まっていることを報告した。今回、PTH 分泌不全を伴う VD 不足による骨の脆弱性に関わる因子として、腎機能低下と Sclerostin が関与していることを明らかにした。そして、腎機能の低下の関与は一部 Sclerostin を介する可能性が考えられた。VD 不足に伴う骨脆弱性亢進には PTH 分泌低下が関

与する場合があります、その機序の一部は Sclerostin を介することを明らかにした。

また、ビタミン D 充足の臨床的意義と血中活性型ビタミン D の特異的役割を検討し 1) ビタミン D 不足による PTH 分泌増加反応は、血清 Ca、P、Mg、FGF23 など既存の因子によっては規定されず、その制御機構は不明である。2) PTH および骨代謝マーカーが 25(OH)D と相関を示す一方、HDL などの因子は血中 1,25(OH)2D 濃度の影響を強く受けることから、intracrine 機序によるビタミン D 作用の臓器特異性が示唆された。3) ビタミン D 充足度はビスフォスフォネートによる治療効果を規定することが明らかとなった。

また、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 の酵素誘導をきたす。腸上皮細胞における活性型ビタミン D3 代謝の亢進は、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た。

(10) ビタミン D の標的遺伝子転写制御系の解明

VDR を介した転写抑制機構において重要な役割を持つ因子として同定した DNA メチル化制御因子 MBD4 の遺伝子欠損 (MBD4KO) マウスの骨組織の解析により、DNA 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した。MBD4KO マウスは野生型と比較し骨量・骨密度が有意に減少するが、骨形態計測によっては MBD4KO マウスの骨量・骨密度の減少メカニズムの解明には至らなかった。

D. 考察

(1) 甲状腺クリーゼの診療指針の策定

全国疫学調査 (二次) によって、致死率は 10% 以上あり、生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、非常に重症な疾患であることが裏づけられた。同症の予後改善に診療ガイドラインの早急な作成が必要と考えられる。

(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定

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、診断指針と治療指針 (第 1 次案) を作成した。今後さらに多くの臨床医の意見を伺い、アトラスを加味したより

使いやすいものを作成する。またこれをもとに全国調査を行い、眼症診療の問題点を明らかにしてゆくとともに、前向き臨床試験を展開してゆきたい。

そしてバセドウ病の抗 TSH 受容体抗体の標的である TSHR が脂肪細胞発現しているが、TSHR に機能喪失性の遺伝子変異を有する CRF-Tshrhyt/hyt マウスを用いて、その白色脂肪組織に *in vivo* electroporation により正常 TSHR 遺伝子を導入・発現させることにより、TSH は脂肪組織にて明らかに脂肪分解作用を示すことが確認された。さらに、この作用は TGL ではなく HSL を介することも明らかとなった。従って、バセドウ病での体重減少は甲状腺ホルモン過剰よりは、刺激型 TSHR 抗体が重要であることが推察される。また、甲状腺機能低下では高 TSH の作用を考慮すべきと考えられた。

(3) 粘液水腫クリーゼ診断基準の作成

粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)を策定・公表してから、粘液水腫性昏睡確実例の報告が増加し、1年間で7例が報告された。この7例を加えた計24例における死亡率は16.7%であり、従来のとまった3報告の死亡率25、30、52%に比較すると低いものであったが、尚死亡率の高い重篤な病態であることが明らかとなった。生存20例(生存群)と死亡4例(死亡群)の臨床所見に差異があるか否かを検討したが、現時点では有意な差異を示す指標は認められなかった。甲状腺ホルモンの初回投与は、T4のみ19例、T4+T3 4例、T3のみ1例で、経口または経鼻胃管(経口鼻)投与18例、坐薬または注腸投与4例、経静脈投与1例、不明1例であり、静脈注射用製剤のない本邦においては、ほとんどが経口鼻または坐薬で投与されており、T4単独投与が多く、一部にT3との併用が認められた。T4の投与量は、従来の欧米の報告や教科書に記載されている量よりは少ないものであった。今後、治療指針を確実にするためには、更に症例を収集して解析・検討する必要がある。

(4) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製

TRβの変異が確認された症例は98(71家系)であった。さらに、4家系6例においてTRβ遺伝子変異を同定し、今年度は3家系4症例において変異を新たに同定した。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。しかし、アンケート調査と当研究所の遺伝子解析によりRTHと診断された症例を併せても、わずか100例余りで、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。

RTHに対しては根本的な治療法はいまだ開発されていないが、その多くが、バセドウ病と誤診されて不適切な治療を施されていることが挙げられる。SITSHという病態の存在を甲状腺を専門としない医師にも広く啓蒙して行くことの重要性が再認識された。さらにRTH診断におけるT3抑制試験の重要性に疑問を投げかける症例もあった。

また、高甲状腺ホルモン血症が比較的軽度で甲状腺中毒症が軽症でも甲状腺ホルモン作用を鋭敏に反映するマーカーは中々存在しない。尿中THE/THF比と尿中架橋アミノ酸(ピリジノリン・デオキシピリジノリン)は比較的軽度の甲状腺中毒症で基準値上限を越えており、軽度の高甲状腺ホルモン血症を呈するRTHの甲状腺ホルモン不応を評価するのに適している。今後は蓄尿などの手間をかけることなくspot尿でも同じような結果が得られるか、また前処置の煩雑なGas-Mas法でなく、より簡便な方法がないか検討していく。

また、架橋アミノ酸ピリジノリンとデオキシピリジノリンは軽度の中毒症から上昇し甲状腺ホルモン濃度との相関も良く甲状腺中毒症の良いマーカーとなり、甲状腺ホルモン作用を鋭敏に反映することが判明した。

また、RTH合併妊娠では流産率が高率である。特に変異を持つ女性が正常児を妊娠した場合に、児は低体重となるのは、RTH合併妊婦の血清甲状腺ホルモン値が高値のため、胎盤を介して児が甲状腺中毒症に暴露されることが原因と考えられる。RTH合併妊娠の妊婦の遺伝子診断が行われている場合、積極的に出生前診断を勧め、児が正常児であった場合妊婦へのPTUなどの使用を勧めている報告もあるが、本邦においてはRTHに関する出生前診断の経験はなく、また、児が正常児と判明した際のPTUをはじめとした治療法は確立されていない。また、妊婦に対するβ遮断薬の治療法についても検討が必要である。

(5) 甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制御

T3によるTSH産生へネガティブフィードバックの本質はT3結合TRがGATA2の転写活性化能を阻害することでTSHβ、αGSUの発現

を抑制することにある。しかし、in vivo においてはそれは単なる反比例ではなくリニア・ログの関係にある。今回 GATA2 の発現自体もまた T3 によって抑制されるフィードバックに関与していることが判明した。現在、L β T2 細胞や T α T1 細胞における GATA2 の発現に GATA2 のポジティブフィードバックが関わっているかどうかを確認中である。本研究はネガティブフィードバックを支える根底の原理とは必ずしも単純な抑制や反比例でない事を具体的に示し、ホメオステシスとは何かを考え直す切掛けとなる可能性がある。

(6) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断基準の作製

FGF23 関連低リン血症性疾患の診断にあたり、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、TIO では腫瘍の全摘により治癒が見込めることから、責任腫瘍局在診断能の向上が必要と考えられた。XLH においては、活性型ビタミン D₃ やリン製剤では生化学所見の改善は乏しい。従って XLH に対しては抗 FGF23 抗体療法など、新たな治療法の確立が必要と考えられた。わが国においても、FGF23 関連低リン血症性疾患の病因は多様であることが明らかとなったことから、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。

(7) ビタミン D 抵抗性くる病/軟化症の関連疾患の実態調査

大部分のくる病・骨軟化症は、病因に応じた治療により症状の改善が期待される。しかしくる病・骨軟化症の原因疾患の鑑別には、現在保険適用となっていない 25-水酸化ビタミン D や繊維芽細胞増殖因子 23(fibroblast growth factor 23: FGF23)の測定が必須である。本マニュアルではこれらの測定項目を含めることにより、将来的な保険適応の一助となることを期待するとともに、より確実な病因鑑別を目指した。一方小児期のくる病と成人の骨軟化症では、病態や検査所見が異なるものと考えられる。本マニュアルでは、簡便であることを優先してくる病と骨軟化症を区別しなかった。今後本マニュアルの妥当性が検討されることにより、より良いマニュアルの作成が望まれる。

また、ビタミン D 欠乏性くる病の症例は低カルシウム血症を認める症例が少なく、低リン血症を認めない症例は約半数であった。また、低リン血症性くる病においてビタミン D 欠乏症を合併している可能性を考慮すべきと考え

られた。低リン血症性くる病に比べてビタミン D 欠乏性くる病において、血清 Ca 値と 25OHD 値は有意に低く、血清 P 値、PTH 値、1,25(OH)₂D 値、TmP/GFR 値は有意に高いという結果が得られたが、症例によりばらつきがあり、個々の数値のみによる両者の鑑別は困難と思われた。一方、血清 FGF23 値はビタミン D 欠乏性くる病において 18 pg/ml 以下、低リン血症性くる病において 46 pg/ml 以上であり、両者の間に血清 FGF23 値の明瞭な違いが見られた。以上の結果から血清 FGF23 値が 20 pg/ml 以下の場合、ビタミン D 欠乏性くる病を積極的に疑う根拠となりうると考えられた。

また、X連鎖性低リン血症性くる病(XLH)は *PHEX* 遺伝子の変異に基づくが、その変異マウスである Hyp マウスにおける Phex の機能喪失は Fgf23 に加えて Dmp1 の発現増強をもたらすことが明らかとなった。一方、DMP1 の機能喪失型変異に基づく ARHR の患者や Dmp1 ノックアウトマウスにおいては FGF23 の産生増加が報告されており、Dmp1 は Fgf23 の産生に対して抑制的に働くと推察されることから、Hyp 骨細胞において Fgf23 と Dmp1 の発現が共に増加していることは興味深い。慢性腎疾患(CKD)の患者においても、初期段階から骨における FGF23 と DMP1 の発現が共に増加しているとの病理学的検討の報告があり、Fgf23、Dmp1、及び Phex の支配関係については更なる解析を要する。

ヒトの XLH 患者の妊娠においても、子が XLH に罹患している場合に胎児期より高 FGF23 血症が存在しているのであれば、出生の時点で診断が可能であると考えられ、今後の検討が必要である。また、XLH に対する治療としてはリン酸塩と活性型ビタミン D の併用投与が行われ、比較的良好的な結果が得られてきた。しかしながら近年、リン酸塩と活性型ビタミン D の投与は FGF23 の血中レベルを増加させることから、病態そのものを増悪させる可能性があり、治療プロトコルの見直しが急務である。今回、コラーゲンゲル包埋培養系を用いて活性型ビタミン D に対する骨細胞の応答性が確認されたことから、この系は骨細胞に対する種々の液性因子の作用を検討するのに有用であると考えられ、今後、FGF23 の発現制御を解析する予定である。

(8) 偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成、MSPCR 法によって CpG メチル化異常を検出する方法はすでに Prader-Willi 症候群、Angelman 症候群で一般臨床に利用されている

(健康保険未収載)が、PHP-1bにおいても同様の方法を用いて分子生物学的に診断確定できることが示された。一方臨床診断的病型ではPHP-1bとPHP-1aの分類が困難な症例も存在している。

(9) ビタミンD作用不全の病態の解明、

25(OH)D 低値、つまりVD不足は有意な骨折リスク因子であること、そして、日本人閉経後女性の約8割にVD不足状態を認めることを報告してきた。25(OH)D 低値によりPTH上昇をきたし、この続発性副甲状腺機能亢進状態が骨脆弱性に関与するとされていたが、我々の検討では、低25(OH)D 高PTH群よりもむしろ低25(OH)D 低PTH群で骨折リスクが高いことを明らかにした。25(OH)D 低値にもかかわらずPTH高値とならない原因を明らかにするために、低25(OH)D 低PTH群と低25(OH)D 高PTH群を比較検討した。今回の検討で、低25(OH)D 低PTH群における全脆弱性骨折のリスク因子としてSclerostinが選択し、低25(OH)D 低PTH群の骨脆弱性に腎機能低下が関与するが、これはSclerostinで補正すると有意差が消失するため、腎機能低下による骨脆弱性亢進の機序の一部にSclerostinが関与する可能性が示唆された。以上より、VD不足に伴う骨脆弱性亢進にはPTH分泌低下が関与する場合があります、その機序の一部はSclerostinを介することを明らかにした。

また、骨軟化症は、カルシウムやリンなどミネラルの骨沈着が減少し、石灰化の不十分な骨組織(類骨)の割合が多くなり、骨変形・骨折・疼痛をきたす病態である。RFPや抗癌薬の連用はビタミンD作用不全を引き起こし薬剤性骨軟化症の原因となることが知られている。これは、これらの薬剤がSXRのリガンドとして作用し、肝臓や腸管でのCYP3A4発現を促進しビタミン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-vitD3濃度が低下する事から、特に低栄養や紫外線照射の少ない病人や老人がCYP3A4の酵素誘導を引き起こす薬物を長期摂取すると骨に影響を受けやすいと考えられる。

さらに、薬剤添加物として使用されるATBCにSXRの強いリガンド活性を認めた。ATBCの作用は腸管特異的で、肝臓ではCYP3A4発現の誘導を認めなかった。ATBCを含むある薬剤の最大投与量を内服すると約20mgのATBCが毎日摂取され、腸上皮細胞における活性型ビタミンD3代謝の亢進は、腸粘膜におけるカルシ

ウム吸収の低下など骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が懸念される。今後は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-vitD3代謝が亢進し、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。

(10) ビタミンDの標的遺伝子転写制御系の解明

本研究において骨形態計測の系を樹立したことにより、MBD4KOマウスの骨量・骨密度減少の表現型をより詳細に、細胞レベルで評価することが可能となったが、骨形態計測によってはMBD4KOマウスの骨量減少メカニズムを明らかにすることはできなかった。今後は今回確立した骨形態計測の系を生かし、骨組織特異的な各種VDRKOマウスの骨形態計測を精力的に行っていくことにより、ビタミンD受容体を介した遺伝子発現調節機構の解明を目指すべきである。

E. 結論

本年度の調査研究事業で、甲状腺関連疾患では(1)甲状腺クリーゼの診療指針の策定、(2)バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針の策定、(3)粘液水腫クリーゼ診断基準の作成(4)甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製、(5)甲状腺ホルモン受容体を介する転写調節制御を明らかにした。また、副甲状腺関連疾患として(1)FGF23関連低リン血症性疾患の診断基準の作製、(2)ビタミンD抵抗性くる病/軟化症の関連疾患の実態調査、(3)偽性副甲状腺機能低下症の診断基準の作成、(4)ビタミンD作用不全の病態の解明、(5)ビタミンDの標的遺伝子転写制御系の解明を行った。これらの研究によりホルモン受容機構異常による患者実態を把握され、さらに基礎、臨床の両面から研究を発展、融合させることにより病因と病態の解明を行い、さらに診断基準の作成が順調に進んでいる。今後治療法の確立を含め進めていく予定である。

F. 健康危険情報なし

G. 研究発表

論文発表

1. Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. Endocrinology.

- 152(7):2619-2625, 2011
- Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K, Iwatani Y: Association of functional GTR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor (GTR) molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. Aug;165(2):141-147, 2011
 - Akamizu T, Kangawa K: Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*. 32(11):2295-2300, 2011
 - Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S: Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet*. 56(11):772-778, 2011
 - Morita M, Watanabe M, Inoue N, Inaoka C, Akamizu T, Tatsumi KI, Hidaka Y, Iwatani Y: Functional polymorphisms in TBX21 and HLX are associated with development and prognosis of Graves' disease. *Autoimmunity*. 45(2):129-136, 2012
 - Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*. 166(2):235-240, 2012
 - Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M: Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: case report. *Med Princ Pract*. 21(2):190-192, 2012
 - Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Transgenic overexpression of intraslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 302(4):E403-408, 2012
 - Kaida H, Hiromatsu Y, et al.: Relationship between clinicopathological factors and fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in patients with papillary thyroid cancer. *Nucl Med Commun*. 2011; 32(8):690-8.
 - Baba K, et al.: Relation between (99m) Tc-tetrofosmin thyroid scintigraphy and mitogen-activated protein kinase in papillary thyroid cancer patients. *Jpn J Radiol*. 2011; 29(8):533-9.
 - 廣松雄治: 甲状腺疾患へのアプローチ【甲状腺疾患の最近のトピックス バセドウ病眼症】. *Modern Physician* 31 巻 4 号 449-452, 2011.
 - 廣松雄治: 【バセドウ病の診療に必要な知識】 バセドウ病眼症への対処法. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 32 巻 5 号 468-473, 2011.
 - 廣松雄治: 【甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療】 甲状腺疾患へのアプローチ(その 2) 知っておくべき基本的な知識 バセドウ病眼症の診断と治療ガイドライン 実地医家がどのようにかわるか. *Medical Practice* 28 巻 11 号 1908-1915, 2011.
 - 加藤全, 廣松雄治, 他: プロピルチオウラシル中止の 6 年後に再燃した重症抗好中球細胞質抗体関連血管炎の 1 例. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 33 巻 5 号 499-505, 2011.
 - Endo, T. & Kobayashi, T. Thyroid-specific gene expression in chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 416, 227-231 (2011).
 - Endo, T. & Kobayashi, T. Expression of functional TSH receptor in white adipose tissues of hyt/hyt mice induces lipolysis in vivo. *Am J Physiol. Endocrinol Metab*, in preparation
 - 笠井貴久男 「甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療」 粘液水腫性昏睡の診断と治療 -新しいガイドラインを踏まえて- *Medical Practice* 28:1977-1980, 2011
 - 柳一徳、笠井貴久男 「甲状腺疾患へのアプローチ」 甲状腺疾患の最新トピックス 粘液水腫性昏睡 *Modern Physician* 31:460-462, 2011
 - 加瀬浩之、笠井貴久男 「甲状腺疾患へのアプローチ」 甲状腺疾患の最新トピックス 薬剤と甲状腺機能異常 *Modern Physician* 31:453-456, 2011
 - Miyata M, Kishimoto Y, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y, Kano M, Takagishi Y: A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J Neurosci* 31(16): 6067-6078, 2011.
 - Sassa M, Hayashi Y, Watanabe R, Kikumori T, Imai T, Kurebayashi J, Kiuchi T, Murata Y: Aberrant promoter methylation in overexpression of CITED1 in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 21(5): 511-517, 2011.

(5月)

22. Iwata T, Yoshida T, Teranishi M, Murata Y, Hayashi Y, Kanou Y, Griffith A J., Nakashima T: Influence of dietary iodine deficiency on the thyroid gland in SLC26a4-null mutant mice. *Thyroid Res* 4(1): 10, 2011.
23. Ogawa K, Yoshida M, Hayashi Y, Murata Y, Miyata M, Oiso Y: A rare case of resistance to thyroid hormone coexisting with Graves' disease. *Endocrine* 40(2): 318-319, 2011.
24. Watanabe C, Seino Y, Miyahira H, Yamamoto M, Fukami A, Ozaki N, Takagishi Y, Sato J, Fukuwatari T, Shibata K, Oiso Y, Murata Y, Hayashi Y: Remodeling of hepatic metabolism and hyperaminoacidemia in mice deficient in proglucagon-derived peptides. *Diabetes* 61: 74-84, 2012. (1月) (IF: 8.889)
25. Tsubahara M, Hayashi Y, Nijima S, Yamamoto M, Kamijo T, Murata Y, Haruna H, Okumura A, Shimizu T: Isolated growth hormone deficiency in two siblings due to paternal mosaicism for a mutation in the GH1 gene. *Clin Endocrinol* 76: 420-424, 2012.
26. Nakahara M, Johnson K, Eckstein A, Taguchi R, Yamada M, Abiru N, Nagayama Y. Adoptive Transfer of Antithyrotropin Receptor (TSHR) Autoimmunity from TSHR Knockout Mice to Athymic Nude Mice. *Endocrinology*. 2012 Feb 14. [Epub ahead of print]
27. Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M. Haploinsufficient and Predominant Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)-Related Genes, MLL, p27Kip1 and p18Ink4C in Endocrine Organs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415:378-383
28. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 96:2512-2518.
29. Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S 2011 Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 152:4-10
30. Fukumoto S, Shimizu Y 2011 Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 29:507-514
31. Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T 2012 Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23. *J Bone Miner Metab* 30:217-221
32. Shimada T, Fukumoto S 2012 FGF23 as a novel therapeutic target. *Adv Exp Med Biol* 728:158-170
33. Ohata Y, (他 10 名), Ozono K. Circulating levels of soluble alpha-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6):E943-E947.
34. Miura K, (他 10 名), Ozono K. A Male Patient with Humoral Hypercalcemia of Malignancy (HHM) with Leukocytosis Caused by Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Resulting from Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2011, 20(3):65-71.
35. Kitaoka T, (他 7 名), Ozono K. Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Metab*, 2011, 29(5):598-605.
36. Otomo T, (他 3 名), Ozono K. Elevated Bone Turnover in an Infantile Patient with Mucopolidosis II; No Association with Hyperparathyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2011, 20(1):7-12.
37. Otomo T, Higaki K, Namba E, Ozono K, Sakai N. Lysosomal storage causes cellular dysfunction in mucopolidosis II skin fibroblasts. *J Biol Chem*, 2011, 286(40):35283-35290.
38. Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N. Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolidosis II skin fibroblasts. *Mol Genet Metab*, 2012, 105(2):266-269.
39. Hashimoto N, (他 12 名), Ozono K. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet*, 2011, 56(12):846-851.
40. Ohata Y, Arabori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima YI, Yamazaki Y, Ozono K. Circulating levels of soluble α -Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:E943-947, 2011
41. Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T. Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis. *J Biol Chem*, 2012 Mar 13 [E-pub ahead of print]
42. Takatani T, Minagawa M, Takatani R, Kinoshita K, Kohno Y. AMP-activated protein kinase attenuates Wnt/ β -catenin signaling in human osteoblastic Saos-2 cells. *Mol Cell Endocrinol* (2011) 339(1-2):114-119
43. Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S,

- Kazukawa I, Minamitani K, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* (2011) 24(5-6):257-263
44. Kinoshita K, Minagawa M, Takatani T, Takatani R, Ohashi M, Kohno Y. Establishment of diagnosis by bisulfite-treated methylation-specific PCR method and analysis of clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism type 1b. *Endocr J* (2011) 58(10):879-887
 45. 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, 88:362-9.
 46. Yamaguchi T, Kanazawa I, Takaoka S, Sugimoto T. Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2011, 60:1334-9.
 47. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yano S, Sugimoto T. Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone. *J Bone Miner Metab.* 2011, 29:752-5.
 48. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH Levels Accompanied by Low Bone Formation Are Associated with Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Feb 15. [Epub ahead of print]
 49. 杉本利嗣. 新時代の骨粗鬆症治療. *Osteoporosis Japan*, 2011, 19:263-266
 50. 杉本利嗣. 骨粗鬆症-骨粗鬆症研究の進歩: 骨粗鬆症臨床医学の現状と展望. *日本臨床*, 2011, 69:1181-1187
 51. 山内美香, 杉本利嗣. ビタミン D-基礎と臨床-VI: 臨床 骨質とビタミン D. *THE BONE.* 2011, 25:277-283
 52. 山内美香, 杉本利嗣. カルシウム・リン・ビタミン D の再評価: 高カルシウム血症・低カルシウム血症. *臨床検査* 2011, 55:979-985
 53. 杉本利嗣. 骨粗鬆症診療の進歩: 骨形成促進薬としての副甲状腺ホルモンの骨粗鬆症治療への応用. *腎と骨代謝* 2011, 24:289-295
 54. 山内美香, 杉本利嗣. ビタミン D の新たな展開: 活性型ビタミン D3 と骨粗鬆症. *Clinical Calcium* 2011, 21:1601-1608
 55. 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, and Toshio Matsumoto. *J Bone Miner Metab* 29(1): 103-110, 2011.
 56. Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T. *Osteoporos Int* 2011 [Epub ahead of print]
 57. Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Nishiyama K, Takahashi H, Takeuchi Y, Koibuchi N: Acetyl tributyl citrate, the most widely used phthalate substitute plasticizer, induces cytochrome p450 3A through steroid and xenobiotic receptor. *Toxico Sci* 123(2):460-470, 2011
 58. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J, Takeuchi Y.: Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging. *World Neurosurg.* 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
 59. Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Miyakawa M, Takeuchi Y.: GH deficiency in patients after cure of acromegaly by surgery alone. *Eur J Endocrinol* 165(6):873-879, 2011
 60. Tamiya H, Fukuhara N, Yoshida N, Suzuki H, Takeshita A, Inoshita N, Nishioka H, Takeuchi Y, Sano T, Yamada S.: A silent follicle-stimulating hormone-producing pituitary adenoma in a teenage male. *Endocr Pathol* 22(4):212-217, 2011
 61. Fujiki, R., Hashiba, W., Sekine, H., Yokoyama, A., Chikanishi, T., Ito, S., Imai, Y., Kim, J., He, H.H., Igarashi, K., Kanno, J., Ohtake, F., Kitagawa, H., Roeder, R.G., Brown, M., Kato, S.: GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination. *Nature* 2011; 480:557-560.
 62. Yokoyama, A., Katsura, S., Ito, R., Hashiba, W., Sekine, H., Fujiki, R., Kato, S.: Multiple post-translational modifications in hepatocyte nuclear factor 4a. *Biochem.*

- Biophys. Res. Commun. 2011; 410:749-753.
63. Kato, S., Yokoyama, A., Fujiki, R.: Nuclear receptor coregulators merge transcriptional coregulation with epigenetic regulation. *Trends Biochem. Sci.* 2011; 36:272-281.
 64. Baba, A., Ohtake, F., Okuno, Y., Yokota, K., Okada, M., Imai, Y., Ni, M., Meyer, C.A., Igarashi, K., Kanno, J., Brown, M., Kato, S.: PKA-dependent regulation of the histone lysine demethylase complex PHF2-ARID5B. *Nat. Cell Biol.* 2011; 13:668-675.
 65. Takeyama, K., Kato, S.: The vitamin D3 1alpha-hydroxylase gene and its regulation by active vitamin D3. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011; 75:208-213.
 66. Kato, S., Fujiki, R.: Transcriptional controls by nuclear fat-soluble vitamin receptors through chromatin reorganization. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2011; 75:410-413.

学会発表

1. T Akamizu, K Kangawa : Ghrelin: Physiological Significance & Therapeutic Potential . ENDO 2011:The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting and Expo. June 4-7, 2011 Boston, USA
2. H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, K Hosoda, K Nakao, K Kangawa, T Akamizu : Effects of Peptide Hormones and Neurotransmitters on In Vitro Ghrelin Secretion by Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 . ENDO 2011:The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting and Expo. June 4-7, 2011 Boston, USA
3. Hidefumi Inaba, Leonard Moise, William Martin, Anne Searls De Groot, George Buchman, Takashi Akamizu, Leslie J. De Groot : Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides. 81st Annual Meeting of the ATA. October 26-30, 2011 Indian Wells, USA
4. 赤水尚史 : クリニカルアワー3 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」. 第 84 回日本内分泌学会学術総会. 2011 年 4 月 21 日~23 日 神戸市
5. 渡邊幹夫、井上直哉、森田麻美、巽 圭太、日高 洋、赤水尚史、岩谷良則: IL-5、IL-6、IL-13 遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連. 遺伝医学合同学術集会 2011. 2011 年 6 月 16 ~19 日 京都市
6. 鈴木敦詞、佐藤哲郎、磯崎 収、脇野 修、飯降直男、坪井久美子、門傳 剛、幸喜 毅、金本巨哲、大谷 肇、手良向聡、赤水尚史 : 臨床重要課題 I 「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」 3. 甲状腺クリーゼ診断基準 (第一版) 改訂と治療指針作成に向けての検証 - 全国疫学調査の結果を踏まえて -. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会. 2011 年 11 月 21~23 日 大阪市
7. 稲葉秀文、Leonard Moise、William Martin、Anne De Groot、駒津光久、赤水尚史 : TSH レセプター (TSH-R) 蛋白/ペプチドにより免疫された HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおけるエピトープ認識と T 細胞受容体結合モチーフ. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会. 2011 年 11 月 21~23 日 大阪市
8. 渡邊幹夫、井上直哉、森田麻美、巽 圭太、日高 洋、赤水尚史、岩谷良則 : IL5、IL6、IL13 遺伝子プロモータ領域の一塩基多型を用いた自己免疫性甲状腺疾患の病態予後予測. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会. 2011 年 11 月 21~23 日 大阪市
9. 玉川えり、田中宏典、太田敬之、宮本和佳、山岡博之、村田有子、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史 : 精神症状を呈し抗 NAE 抗体陽性で橋本脳症が疑われた粘液水腫の 1 例. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会. 2011 年 11 月 21~23 日 大阪市
10. 有安宏之、岩倉 浩、勝浦五郎、後藤伸子、越智ゆかり、山下 唯、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和: グレリン分泌低下マウスの絶食・再摂食およびストレス状況下における摂食調節についての検討. 第 54 回日本甲状腺学会学術集会. 2011 年 11 月 21~23 日 大阪市
11. イドライン. 日本内分泌学会雑誌 87 巻 1 号 133(2011.04).
12. 鶴田宗久, 他 : ステロイドパルス療法中に重篤な肝機能障害を認めたバセドウ眼症の一例. 日本内分泌学会雑誌 87 巻 1 号 278(2011.04).
13. 田中利依, 他 : 日本人バセドウ病における IL-4 遺伝子多型の検討. 日本内分泌学会雑誌 87 巻 1 号 368(2011.04).
14. 廣松雄治, バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針作成委員会: 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌 87 巻 2 号 501(2011.09).
15. 江口洋幸, 他: TBX21 遺伝子多型はバセドウ病眼症の発症と関連している. 日本内分泌学会雑誌 87 巻 2 号 514(2011.09).

16. 廣松雄治, 他: バセドウ病眼症における Mc4 を用いた TSH 受容体抗体の意義. 日本内分泌学会雑誌 87 卷 3 号 977(2011.12).
17. 平岩哲也、田中祐司、幸喜毅、山本智英、伊藤光泰、笠井貴久男 粘液水腫性昏睡の診断基準 日本内分泌学会誌 87(2): p498, 2011
18. 田中祐司、平岩哲也、山本智英、伊藤光泰、笠井貴久男 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究報告 「粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針 (案)」日本内分泌学会誌 87(1): p220, 2011
19. 村田善晴: クリニカルアワー13: 日常甲状腺疾患における遺伝子異常. 甲状腺ホルモン感受性低下症候群について. 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011. 4. (神戸)
20. 潜在性甲状腺機能低下症は女性において高 TG 血症の危険因子である 中島康代, 山田正信, 田口亮介, 土岐明子, 石田恵美, 吉野聡, 佐藤哲郎, 橋本貢士, 阿久沢まさ子, 安藤義孝, 森昌朋、第 54 回日本甲状腺学会、2011
21. アルツハイマー病関連遺伝子 Seladin-1 遺伝子プロモーター上における TR と LXR のクロストーク、石田恵美, 橋本貢士, 小澤篤志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋 第 54 回日本甲状腺学会、2011
22. 特異な TSH と甲状腺ホルモンの推移を呈した進行甲状腺濾胞癌の一例、小澤厚志, 山田正信, 登丸琢也, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋、第 54 回日本甲状腺学会
23. バセドウ病の再発、再燃を予測するマーカー(Siglec1)の開発、2011 橋本貢士, 石田恵美, 田口亮, 片野明子, 中島康代, 登丸琢也, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋、第 54 回日本甲状腺学会、2011
TRH による膵臓β細胞 FGF21 遺伝子発現調節、渋沢信行, GarayJennifer, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋、第 54 回日本甲状腺学会、2011
24. 核内受容体転写共役因子 PDIP1 に結合する新規核蛋白の同定とその機能解析、片野明子, 佐藤哲郎, 吉野聡, 登丸琢也, 石塚高広, 田口亮, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋、第 54 回日本甲状腺学会、2011
25. マイクロアレイを用いた PDIP1KO マウスにおける高脂肪食誘導性脂肪肝抵抗性の病態解析、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、日本肥満学会、2011
26. ヒストンメチル化酵素 MLL のインスリン分泌への関与、田口亮, 山田正信, 渋沢信行, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋、日本肥満学会、2011
27. レプチンの視床下部 下垂体 甲状腺系制御機構 TRH ノックアウトマウス (TRHKO) の解析、山田正信, 田口亮, 中島康代, 渋沢信行, GarayJennifer, 小澤厚志, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋、日本肥満学会、2011
28. 腫瘍性骨軟化症(TIO)が疑われ、全身静脈サンプリングで腫瘍が同定され治癒し得た1例:椎名啓介, 齋藤従道, 古賀康彦, 橋爪洋明, 山田正信, 森昌朋, 平戸純子, 熊谷有紗, 元井亨, 福本誠二、日本内科学会関東地方会 580 回、2011
29. TRH 遺伝子欠損マウスにおける膵ランゲルハンス島遺伝子発現解析、渋沢信行, GuerreroJennifer Garay, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
30. 肝での糖代謝における TR-LXR クロストークの役割、橋本貢士, 石田恵美, 渋沢信行, 小澤厚志, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
31. 腫瘍性骨軟化症(TIO)が疑われ、全身静脈サンプリングで腫瘍を発見した1例 齋藤従道, 山田正信, 野原惇, 多賀谷裕子, 大井晋介, 高橋洋樹, 土屋天文, 岡田秀一, 清水弘行, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
32. 核内受容体 PPAR γ の転写共役活性化因子 PDIP1 に結合する新規核蛋白の同定、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, 門傳剛, 山田正信, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
33. 異所性甲状腺を合併した甲状腺ホルモン不応症からの知見 新規甲状腺ホルモン受容体変異体(R316C)の機能解析、中島康代, 山田正信, 堀口和彦, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 徳弘悦郎, 鬼形和道, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
34. 甲状腺ホルモンによる Alzheimer 病の分子標的治療の探索 Seladin-1 遺伝子転写制御を介して、石田恵美, 橋本貢士, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011

35. 加齢と甲状腺機能 潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群、山田正信, 中島康代, 正村泰博, 佐藤哲朗, 橋本貢士, 阿久澤まさ子, 安藤義孝, 森昌朋、第 84 回日本内分泌学会学術集会、2011
36. バルプロ酸ナトリウム(VPA)は甲状腺ホルモン不応症(RTH)の糖代謝異常を改善する橋本貢士, 石田恵美, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 森昌朋 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011
37. メタボローム解析を用いた PDIP1 ノックアウト(KO)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、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、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011
38. 核内受容体 PPAR γ の転写共役活性化因子 PDIP1 に結合する新規核蛋白の同定、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, 門傳剛, 山田正信, 森昌朋、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011
39. プチンの TRH-TSH-甲状腺系制御機構、山田正信, 田口亮, Jennifer Garay, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋、第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会、2011
40. 甲状腺ホルモン(T3)による転写因子 GATA2 蛋白の発現抑制: TSH のネガティブフィードバックにおける役割 日本内分泌学会雑誌 87(1) 111, 2011 Abst #P-3-7-3
41. TSH β 遺伝子の転写活性化因子 GATA2 蛋白は T3 によって負に調節される。日本内分泌学会雑誌 87(2) 509, 2011 Abst #O-1-2
42. FGF23-related hypophosphatemic diseases in Japan. Itsuro Endo, Seiji Fukumoto, Toshio Matsumoto The 29th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, Osaka Japan, July 29th 2011
43. FGF23 関連低リン血症性疾患の全国疫学調査. 遠藤逸朗, 福本誠二, 松本俊夫 第 84 回日本内分泌学会学術総会臨床アワー 3、神戸、2011/4/21
44. 大藪恵一 現代の栄養欠乏としてのビタミン D 欠乏日本ビタミン学会第 63 回大会: 11. 06.04-05, 広島
45. Ozono K. Osteoporosis and osteopetrosis in the young. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11. 09. 04-08, Gold Coast, Australia
46. 大藪恵一 小児科医が知っておくべき骨系統疾患 第 23 回 奈良小児内分泌研究会 特別講演: 11.10.27, 橿原
47. 大藪恵一 周産期のカルシウムリン代謝 第 19 回 Bone Research Joint Meeting: 11.11.08, 吹田
48. Ozono K. Recent advances in research and clinical practice for rickets.the Research Center for Rare Disease Invited lecture: 11. 11. 23, Seoul, Korea
49. Ozono K. management of patients with achondroplasia/hypochondroplasia. Invited lecture: 11.11.22, Seoul, Korea
50. 三浦弘司, 難波範行, 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伴う高身長家系 一内分泌学的検討一 第 84 回日本内分泌学会学術総会: 11.04.21-23, 神戸
51. Miura K, (他 5 名), Ozono K. Three-Generation Dominant Transmission of Tall Stature Due to Gain-of-Function Mutation of the Natriuretic Peptide Receptor B.PAS/ASPR 2011 (PEDIATRIC ACADEMIC SOCIETIES and ASIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC RESEARCH) : 11.04.30-05.03, Denver, USA
52. Miyoshi Y, (他 4 名), Ozono K. Serum Triiodothyronine to Thyroxine Ratio in a Child with T3-Predominant Graves Disease. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo: 11.06.04-07, Boston, USA
53. Fujiwara M, (他 7 名), Ozono K. Two Novel Mutations of the Hepatocyte Nuclear Factor-4 alpha in Maturity-Onset Diabetes of the Young 1 in Japan. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo: 11.06.04-07, Boston, USA
54. Ozono K, M.D., Ph.D. Tall stature and macrodactyly due to a gain-of-function mutation of NPR-B. 2011 GeNeSIS Investigators Meeting: 11.06.24-26, Vienna, Austria
55. 三浦弘司, (他 5 名), 大藪恵一, (他 4 名) ナトリウム利尿ペプチド受容体 B の機能獲得型変異はヒトおよびマウスにおいて成長促進と低骨密度をもたらす 第 29 回日本骨代謝学会学術集会: 11. 07. 28-30, 大阪
56. 大幡泰久, (他 4 名), 大藪恵一, 道上敏美 胎児期特異的ミネラル代謝調節機構にお

- ける FGF23 の関与—Hyp マウスを用いた解析 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 : 11. 07. 28-30, 大阪
57. Miura K, (他 9 名), Ozono K. A gain-of-function type mutation of the natriuretic peptide receptor B causes acceleration of skeletal growth and osteoporotic change in humans and mice. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11.09.04-08, Gold Coast,Australia
 58. Ohata Y, (他 4 名), Ozono K, Michigami T. Analysis of the roles of FGF23 in fetus-specific mineral metabolism using Hyp mouse. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11.09.04-08, Gold Coast,Australia
 59. Miyagawa K, Ozono K, (他 5 名). 1,25(OH)2D and PTH Up-regulate Rankl while Down-regulate Phex and Dmpl in Primary Osteocytes Isolated from Mouse Bones. ASBMR 2011 Annual Meeting : 11.09.16-20, San Diego, USA
 60. 宮川和晃, 大藪恵一, (他 6 名) リン代謝における骨細胞の機能—Hyp マウスを用いた解析— 第 29 回小児代謝性骨疾患研究会: 11.12.03, 東京
 61. 道上敏美. 小児における骨系統疾患: その分子病態と遺伝子型—表現型相関. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
 62. 道上敏美. リン代謝調節細胞としての骨細胞の役割. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
 63. 大幡泰久, 三浦弘司, 山崎美和, 岡田知子, 川井正信, 大藪恵一, 道上敏美. 胎児期特異的ミネラル代謝調節機構における FGF23 の関与—Hyp マウスを用いた解析. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
 64. 宮川和晃, 大藪恵一, 大幡泰久, 川井正信, 立川加奈子, 高垣裕子, 古郷幹彦, 道上敏美. Hyp マウスの骨においては胎児期より既に Fgf23 及び Dmpl の発現が増加している. 第 29 回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
 65. Ohata Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Okada T, Kawai M, Ozono K, Michigami T. Analysis of the roles of FGF23 in fetus-specific mineral metabolism using Hyp mouse. IOF Regionals 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting. 2011.9.4-8: Gold Coast, Australia.
 66. Miyagawa K, Ozono K, Tachikawa K, Kawai M, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Michigami T. 1,25(OH)2D and PTH up-regulate Rankl while down-regulate Phex and dmp1 in primary osteocytes isolated from mouse bones. 33th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011.9.16-20: San Diego, U.S.A.
 67. 大幡泰久, 宮川和晃, 山崎美和, 岡田知子, 川井正信, 平井治彦, 大藪恵一, 道上敏美. XLH モデル Hyp マウスにおける胎児血中リン値維持機構の存在-FGF23 および胎盤の関与. 第 45 回日本小児内分泌学会学術集会. 2011.10.6-8: 埼玉.
 68. 大幡泰久, 道上敏美, 大藪恵一. 胎児特異的リン代謝: リン経胎盤輸送からみた新知見. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会. 2011.11.13-15: 東京.
 69. 石田真穂, 數川逸郎, 皆川真規. 骨折治療中に高カルシウム血症をきたした骨形成不全症男児 第 45 回日本小児内分泌学会学術集会 平成 23 年 10 月 8 日
 70. 高谷具純, 皆川真規, 高谷里依子, 木下香, 河野陽一. ヒト骨芽細胞様細胞における AMP キナーゼの Wnt/ β -catenin シグナル阻害作用の検討 第 45 回日本小児内分泌学会学術集会 平成 23 年 10 月 8 日
 71. Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and prevalent fracture risk in postmenopausal women. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Gold Coast, Australia, 2011.9.4-8
 72. 山本昌弘, 山口徹, 名和田清子, 山内美香, 杉本利嗣. PTH 分泌低下に伴う低骨代謝回転は、骨密度とは独立した閉経後 2 型糖尿病女性の椎体骨折の危険因子である. 第 84 回日本内分泌学会学術集会(神戸) 2011 年 4 月 21-23 日. 日本内分泌学会雑誌. 87: 266, 2011
 73. 岡崎亮リセドロンート治療開始時における血漿中 25-hydroxyvitamin D 値の重要性-日本国内第Ⅲ相試験データを利用したサブ解析-第 13 回日本骨粗鬆症学会学術集会 (11/3-5/2011、神戸)
 74. Ryo Okazaki, ASBMR 33th Annual Meeting (San Diego, CA, 9/16-20/2011) Relationship Between Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D and Response to Risedronate in