

2. 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許の取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

ラットvivoモデルを用いた、骨吸収抑制剤がビタミンD代謝に及ぼす影響の検討

研究分担者 竹内靖博 虎の門病院 内分泌センター部長

研究要約

【目的】近年、ビスホスフォネートや抗RANKL抗体など強力な骨吸収抑制剤が、骨粗鬆症や癌の骨転移の治療に広く用いられている。一方、大腿骨骨幹部骨折の出現など骨質の低下に関する懸念や重篤な低カルシウム血症の出現などビタミンD代謝に関連する副作用が大きな問題となっている。骨吸収抑制剤がビタミンD代謝に及ぼす影響について検討した。

【方法】ラットにヒト通常使用量に相当するゾレドロン酸 $67\mu\text{g}/\text{kg}$ (R群)と10倍量 $670\mu\text{g}/\text{kg}$ (H群)を腹腔内投与し、24hrまたは72hr後に屠殺して血液、腎臓、肝臓を採取した(コントロールを含む計5群、各 $n=3$)。血漿のカルシウム、リン、intact PTH (iPTH)、1,25水酸化ビタミンD (1,25D)、25水酸化ビタミンD (25D)濃度を測定し、腎臓と肝臓はトータルRNAを抽出しリアルタイム定量PCRでCYP24、CYP27B、CYP3A1(ヒトのCYP3A4に相当)のmRNA発現を検討した。

【結果と考察】ゾレドロン酸投与により低カルシウム血症が誘発された。低カルシウム血症によりiPTHは上昇し、その結果、腎でのCYP27B mRNA発現が増加し血中の1,25Dが上昇した。一方、25Dは低下した。またiPTHの上昇と腎でのCYP24 mRNA発現は負の相関を示した。ところが1,25Dの上昇とCYP3A1 mRNA発現増加との間に正相関が認められ、腎でのCYP3A1によるビタミンD代謝の促進が示唆された。肝臓のCYP3A1 mRNAには相関を認めなかった。

【結論】骨吸収抑制剤の使用により惹起される低カルシウム血症を引き金として体内の25Dは速やかに消費されるが、25-D及び1,25-Dの代謝にはCYP24よりも腎のCYP3A4が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

活性型ビタミンD₃は主に腎の近位尿細管でCYP24により分解・代謝される。CYP24は1,25水酸化ビタミンD (1,25D)により正の、またPTHにより負の発現調節を受けている。一方、リファンピシン等による薬剤性骨軟化症は肝臓で核内受容体SXRを介したCYP3A4の酵素誘導による活性型ビタミンD₃の代謝亢進が原因と考えられている。即ち、活性型ビタミンD₃の代謝には腎のCYP24と肝臓のCYP3A4が重要と考えられている。

近年、ビスホスフォネートや抗RANKLモノクローナル抗体など強力な骨吸収抑制剤が、骨粗鬆症や癌の骨転移の治療に広く用いられている。骨吸収抑制による血中カルシウムの低下はPTH分泌を刺激し、1,25Dが上昇する。CYP24の発現に対し反対の作用を呈するPTHと1,25Dが同時に増加した場合、CYP24はどのように発現調節されるのか、またCYP3A4の調節機構についても不明である。ラットにゾレドロン酸を投与して、骨吸収抑制剤による低カルシウム血症を誘導し、ビタミンD代謝に及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

動物実験の研究計画に関して倫理委員会の承認を得た。7週齢のオスWistarラットを用いて行った。飼育は照明12L12D、室温22-23度の動物専

用飼育室で行い水、餌は通常のを自由摂取とした。コントロール群(生食のみ)、ヒト通常使用量に相当するゾレドロン酸 $67\mu\text{g}/\text{kg}$ (regular dose: R群)または10倍量の $670\mu\text{g}/\text{kg}$ (high dose: H群)を生食で1mlになるように調製し腹腔内投与し、24hrまたは72hr後に屠殺して血液、腎臓、肝臓を採取した(コントロール、R24、R72、H24、H72の計5群、各 $n=3$)。

血漿のカルシウム、リン、intact PTH、1,25D、25水酸化ビタミンD (25D)、FGF23濃度を測定し、腎臓と肝臓はトータルRNAを抽出しリアルタイムPCR(SYBR Green)にてCYP27B(1 α -hydroxylase)、CYP24、CYP3A1(ヒトのCYP3A4に相当)、GAPDHのmRNA発現を測定し、 $\Delta\Delta\text{Ct}$ 法で相対定量を行った。

C. 研究結果

ゾレドロン酸非投与群(control)の血漿カルシウムは $9.9\pm 0.4\text{SD}$ (9.5-10.2)mg/dlであった。ゾレドロン酸投与群ではカルシウムは変化のないものから軽度低下を呈したものまで様々で、 $9.4\pm 0.6\text{SD}$ (8.2-10.1)mg/dlであった。カルシウム最低値を呈したのはH72群のラットで8.2 mg/dlだったが、軽度の低下で、また同群には10.1 mg/dlと変化のないものもありゾレドロン酸容量依存性の効果を得ることはできなかった。このため、全てのデータをプロットして解析した。

血漿カルシウムの低下に伴い血漿リンは低下し、正相関が認められた ($R=0.829$, $p<0.0001$)。血漿カルシウムの低下に伴い intact PTH は増加し負の相関が認められた ($R=-0.825$, $p<0.0001$)。intact PTH の増加に伴い 1α hydroxylase である CYP27B の mRNA 発現が増加し正相関が認められた ($R=0.708$, $p=0.0002$)。CYP27B mRNA の増加に伴い $1,25D$ が増加し正相関が認められた ($R=0.887$, $p<0.0001$)。以上より低カルシウムを引き金に、速やかに $1,25D$ 合成が促進されることが考えられた。

一方、 $1,25D$ の増加に伴い基質である $25D$ は低下し負の相関が認められた ($R=-0.568$, $p=0.0255$)。また intact PTH の増加に伴い $1,25D$ や $25D$ の分解酵素である CYP24 の mRNA 発現は低下し負の相関が認められ ($R=-0.772$, $p=0.0004$)、 $1,25D$ および $25D$ の分解が防止される方向に働いた。PTH の増加に伴って $1,25D$ が上昇しても CYP24 は抑制されており、PTH が CYP24 発現を調節するうえで $1,25D$ よりも上位にありビタミン D の分解を防ぐ生体の合目的なメカニズムが考えられた。ところが、もうひとつの $25D$ と $1,25D$ の分解酵素である CYP3A1 mRNA の発現を調べると CYP24 発現とは異なり、腎臓では $1,25D$ の増加に伴って CYP3A1 mRNA が増加した ($R=0.911$, $p<0.0001$)。肝臓では相関は認められなかった。

ステップワイズ法による重回帰分析で $25-D$ を目的変数とすると腎 CYP3A1 mRNA が説明変数として残り、腎での CYP3A1 mRNA 発現増加に伴って血漿 $25-D_3$ が低下したと考えられた。以上から低カルシウムの状態でも腎でビタミン D 分解酵素の CYP3A1 が奇異性に増加し $25D$ の低下に働くことが考えられた。

D. 考察

骨吸収抑制剤の使用により惹起される低カルシウム血症を引き金として PTH が上昇、CYP27B が増加し体内の $25D$ は $1,25-D$ に変換されてカルシウム上昇に働く。このとき PTH の増加により腎の CYP24 発現は抑制され $25D$ や $1,25-D$ の分解を防ぐ方向に働く。ところが、 $1,25-D$ 依存性に CYP3A1 (ヒトの CYP3A4) 発現は腎で奇異性に増加することから PTH が高い状態ではビタミン D の代謝には腎の CYP24 よりも CYP3A4 が重要と考えられた (図)。以前、我々はヒトの肝臓や消化管の cell line を用いて、 $1,25-D$ が VDR を介して CYP3A4 発現を正に調節することを報告しており腎でも同様の機序が考えられた。今後は腎の近位尿細管の培養細胞を使って $1,25-D$ による VDR を介した CYP3A4 発現について検討予定である。

E. 結論

骨吸収抑制剤の使用により惹起される低カルシウム血症を引き金として体内の $25D$ は速やかに消費されるが、 $25-D$ 及び $1,25-D$ の代謝には CYP24 よ

りも腎の CYP3A4 が関与していることが示唆された。骨吸収抑制剤の使用に際し、ビタミン D 充足度の低い患者や腎機能の低下している患者では、十分なビタミン D や活性型ビタミン D の補充の必要性が再認識された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y: Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor. *J Endocrinol* first published on 22 November 2012, doi:10.1530/JOE-12-0297

2) Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y: Scalp hair loss after transsphenoidal adenomectomy in patients with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Sep 11. doi: 10.1111/cen.12040. [Epub ahead of print]

3) Murakami N, Takeshita A, Suzuki H, Iizuka T, Kikuchi D, Matsui A, Kaise M, Miura D, Kinowaki K, Ohashi K, Takeuchi Y: Hidden culprit of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3410-1.

2. 学会発表

竹下彰 鯉淵典之 竹内靖博
SXR と VDR のクロストークが薬剤性骨軟化症の成因に
関与する
(第85回日本内分泌学会 2012年4月21日)
日本内分泌学会雑誌 88巻 第1号 367頁 2012年

鈴木尚宜 野村浩介 清水祐一郎 宮川めぐみ
竹下章 福本誠二 竹内靖博
含糖酸化鉄(フェジン®)の単回投与による fibroblast growth factor 23 (FGF23) およびリン・ビタミン D 代謝への影響の検討
(第85回日本内分泌学会 2012年4月21日)
日本内分泌学会雑誌 88巻 第1号 273頁 2012年

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
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)

平成 24 年度分担研究報告書

Vitamin D insufficiency における骨脆弱性に関与する因子の研究

分担研究者 杉本利嗣 (島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授)
山内美香 (島根大学医学部内科学講座内科学第一 講師)

研究要旨

これまでに閉経後女性において 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脆弱性骨折のリスク因子であること、さらに 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。そこで Vitamin D(VD)不足による骨脆弱性に関わる因子を明らかにするため、PTH 分泌に関わるリン調節因子の FGF-23、PTH の骨形成促進作用に関わる Wnt- β -カテニンシグナルの阻害因子である sclerostin、Dkk-1 の関与について検討した。VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序の検討のため、低 25(OH)D 高 PTH 群と低 25(OH)D 低 PTH 群で比較したが、いずれの因子にも差は認めなかった。次に、低 25(OH)D 低 PTH 群のみで骨折の有無で検討したところ、脆弱性骨折のリスク因子として sclerostin が選択された。以上のことから、VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序に FGF-23 は関与しないこと、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。

A. 研究目的

Vitamin D(VD)の充足状態を最も反映する 25hydroxyvitamin D [25(OH)D]低値は、明らかな骨折リスク因子であることを示す報告が累積してきている。我々も健常閉経後女性の約 8 割に VD 不足を認めること、25(OH)D 低値が日本人においても年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスク因子であることを報告した。さらに、VD 不足は PTH の上昇をきたし、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るが、VD 不足にもかかわらず PTH が上昇していない群で骨折リスクが高まっていることを示した。そこで、その機序を明らかにするため、VD 不足にも関わらず PTH が上昇しない機序に、PTH 分泌に関わるリン調節因子である Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23)が関与するか、また、その群における骨脆弱性亢進の機序に、PTH の骨形成促進作用に重要な Wnt- β -カテニンシグナルの阻害因子である Dickkopf-1 (Dkk-1)と sclerostin が関与するかについて検討する。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性 190

名を対象とした。血液検査にて 25(OH)D(ng/mL)、Ca(mg/dL)、P(mg/dL)、Cr(mg/dL)、空腹時血糖(mg/dL)、HbA1c(%)、intact PTH(pg/mL)、骨形成マーカーである I 型プロコラーゲン N-プロペプチド(PINP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/mL)、骨吸収マーカーである I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド(CTX) (ng/ml)、FGF-23(pg/ml)、sclerostin(ng/ml)、Dkk-1(pmol/l)を測定した。DXA 法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。統計解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

C. 研究結果

対象群の平均年齢は 63.4 \pm 7.5 歳で、脆弱性骨折既往者数は 66 名であった。

【低 25(OH)D 低 PTH 群と低 25(OH)D 高 PTH 群の比較】

VD 不足状態にもかかわらず、PTH が上昇しない原因を検討するため、低 25(OH)D 低

PTH 群と低 25(OH)D 高 PTH 群で各々の因子を比較した。2 群間で年齢、BMI、骨密度、空腹時血糖や HbA1c、Cr、eGFR (estimated glomerular filtration rate)(ml/min/1.73m²)などに差は認めなかった。FGF-23(33.4±1.3, 33.4±1.2, p=0.989)も 2 群間で差を認めなかった。

【sclerostin と腎機能の関係】

sclerostin は Cr (r=0.302, p<0.001)と有意な正、および eGFR (r=-0.270, p<0.001)と有意な負の相関を認めた。

【低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折の有無での比較】

VD 不足状態にもかかわらず、PTH が上昇しない群で骨の脆弱性が高まっている原因を検討するため、低 25(OH)D 低 PTH 群のみで脆弱性骨折の有無で比較検討を行った。骨折の有無で年齢、BMI、骨密度、骨代謝マーカーに差を認めなかったが、eGFR(74.9±10.2, 86.3±19.3, p<0.05)、CCr(88.3±13.7, 104.0±27.8, p<0.05)、sclerostin(1.48±0.38, 1.16±0.38, p<0.01)に 2 群間で差を認めた。FGF-23(35.1±8.8, 31.7±0.6.8, p=0.20)と Dkk-1(6.0±2.4, 5.8±2.4, p=8.35)は差を認めなかった。

ロジスティック回帰分析にて低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折のリスク因子として sclerostin が選択された。sclerostin が腎機能指標と強い相関を示したため、独立因子として年齢、BMI、Cr、CTX、大腿骨骨密度、FGF-23、Dkk1 で補正し検討したが、sclerostin がそれらとは独立した有意なリスク因子として選択された[OR 4.9 (1.3 – 18.7), p=0.019]。同様に eGFR、BMI、CTX、大腿骨骨密度、FGF23、Dkk1 で補正後も有意であった[OR 4.9 (1.3 – 18.1), p=0.019]。

一方、Cr、あるいは eGFR について sclerostin で補正した場合、Cr、eGFR は低 25(OH)D 低 PTH 群における脆弱性骨折の有意なリスク因子として選択されなくなった。

D. 考察

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を日本人閉経後女性において報告してきた。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示した。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。尿細管でのリン再吸収、1,25(OH)₂D の活性化に関与するリン調節因子である FGF-23 は PTH 分泌にも関与する。FGF-23 は Klotho を介して PTH 分泌を抑制するとされるため、この機序における FGF-23 の関与を考えたが、2 群間で差を認めなかった。その他 PTH 上昇をきたさない原因を示唆する所見はみられなかった。

低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性の機序に PTH の骨形成促進作用(bone anabolic action)の低下が関与している可能性が推察された。PTH の骨形成促進作用の重要なシグナル伝達経路として Wnt-β-カテニンシグナルがある。PTH はこのシグナル伝達系の抑制因子である sclerostin や Dkk-1 を抑制することでその作用を発揮するとされる。低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性の機序にこれらに関与しているか否かを検討したところ、sclerostin が選択された。近年、閉経後女性における sclerostin と骨折の関係についていくつかの研究が報告されている。sclerostin は骨折に関与しないとの報告があるが(Garnero P et al. Osteoporos Int 24: 489, 2013)、関与するとの報告では高値が骨折リスクとなるとの一致した結果である(Arasu A et al. J Clin Endocrinol Metab 97: 2027, 2012, Ardawi MS et al. J Bone Miner Res. 27: 2592, 2012)。今回の検討でも sclerostin 高値が低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性のリスクとなり、同様の結果である。また、sclerostin は腎機能と強い負の相関を認め、低 25(OH)D 低 PTH 群における骨脆弱性への腎機能低下の関与は sclerostin を介するものであった。また、sclerostin と同様に Wnt-β-カテニンシグナルの抑制因子である Dkk-1 は関与しないことが明らかとなった。

E. 結論

閉経後女性において、25(OH)D 低値にも関わらず、PTH が上昇していない群で骨脆弱性が高まる機序について、sclerostin が関与していることを明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation is associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1277-84, 2012.
2. Tanaka K, Yano S, Okuyama K, Sato M, Yamauchi M, Yamaguchi T, Tanabe K, Himeno Y, Sugimoto T. Hypercalcemia associated with eosinophilic myocarditis in a patient undergoing maintenance hemodialysis. *Intern Med* 51(20):2913-6, 2012
3. 山本昌弘, 山内美香, 名和田清子, 山口徹, 杉本利嗣: 2型糖尿病における骨脆弱性と Wnt/ β -catenin 系骨形成抑制因子の関連性の検討、*Osteoporosis Japan* 20(4):652-657, 2012
4. 梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣: 骨芽細胞における副甲状腺ホルモン(PTH)の β カテニン増加作用における Tmem119 の関与、*Osteoporosis Japan* 20(2):282-284、2012
5. 山内美香, 杉本利嗣: 骨粗鬆症治療における活性型ビタミン D₃ 製剤の位置づけ、太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メディカルレビュー社出版、東京、2012、232-237
6. 山内美香: エルデカルシトールの骨代謝マーカー・骨密度への効果、太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メ

ディカルレビュー社出版、東京、2012、282-287

7. 山内美香, 杉本利嗣: 天然型のビタミン D と活性型のビタミン D₃ の有効性に関する一番の違いは何ですか。太田博明、松本俊夫、ファーマナビゲーター活性型ビタミン D₃ 製剤編、メディカルレビュー社出版、東京、2012、310-312

2. 学会発表

1. Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Functional hypoparathyroidism is a risk factor for bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. 15th International and The 14th European Congress of Endocrinology, Florence, May 5-9, 2012
2. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Nawata K, Sugimoto T. serum sclerostin levels are associated with osteoporotic fractures in type 2 diabetes patients. The 34th American Society for Bone Mineral Research annual meeting, Minneapolis, October 12-15, 2012
3. 山本昌弘, 山口徹, 山内美香, 名和田清子, 杉本利嗣: 骨形成抑制因子 sclerostin の増加は、骨密度とは独立した2型糖尿病患者の椎体骨折の危険因子である、第86回日本内分泌学会学術集会、仙台、2012.04.25-27
4. 山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣: 閉経後女性における血中 sclerostin 濃度と骨密度および骨脆弱性との関係の検討、第14回日本骨粗鬆症学会、新潟、2012.9.27-29

H. 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

IV. 会議録

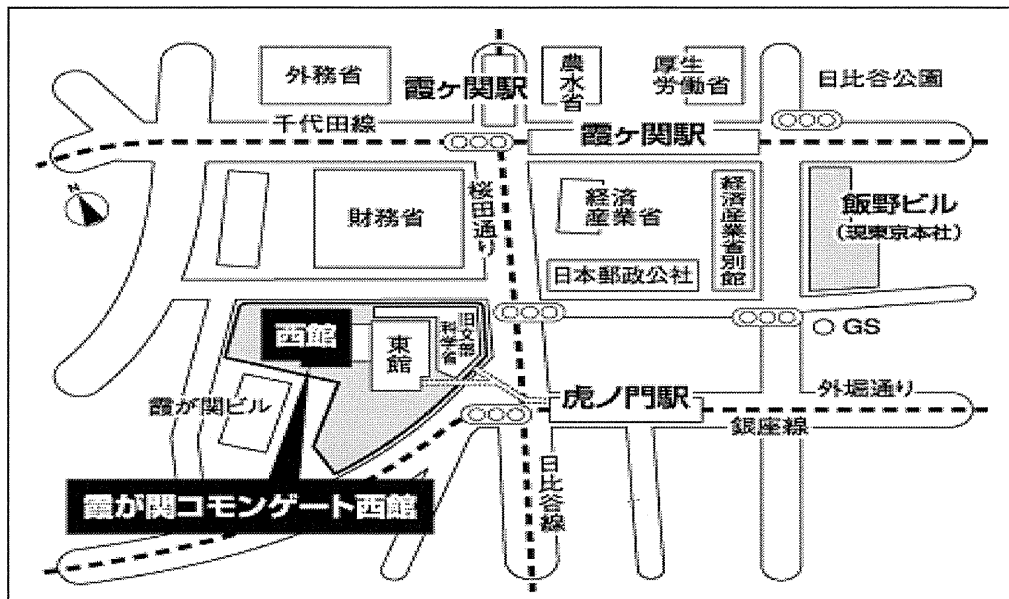
厚生労働科学研究費補助金(難治疾患克服研究事業)
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
平成24年度 研究報告会

日時: 平成25年1月25日(金) 12:45~

場所: 〒100-8585

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

霞が関コモンゲート西館 30階 コンファレンス2・3



主任研究者 森 昌朋

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

TEL: 027-220-8120 / FAX: 027-220-8136

12:45 主任研究者 挨拶 森 昌朋

12:55 厚生労働省健康局疾病対策課よりご挨拶 中尾 武史 様

13:00 研究発表

セッション 1(13:00~13:15)(発表5分、討論2分) 座長:村田 善晴

1. 甲状腺ホルモン不応症の甲状腺ホルモン受容体に異常を認めない一家系の解析
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
石井角保、山田正信、森 昌朋

2. TSHR 異常症マウスは成長障害を示さない

山梨大学大学院 医学工学総合研究部
遠藤 登代志

セッション 2(13:15~13:30) (発表5分、討論2) 座長: 廣松 雄治

3. 甲状腺ホルモンとその受容体を介する転調節における転写伸長反応の関わり

浜松医科大学 第二内科
松下明生、佐々木 茂和

4. 甲状腺機能亢進症と TSH 受容体遺伝子変異

昭和大学藤が丘病院内科 内分泌代謝科
谷山 松雄

セッション 3(13:30~13:45)(発表5分、討論2分) 座長: 杉本 利嗣

5. XLH モデル *Hyp* マウスにおける骨細胞機能異常

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

6. 常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) モデルマウスの検討

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
遠藤逸朗、董冰子、近藤剛史、松本 俊夫

セッション4(13:45～14:00) (発表5分、討論2分) 座長: 竹内 靖博

7. ラット vivo モデルを用いた、骨吸収抑制剤がビタミン D 代謝に及ぼす影響の検討

虎の門病院 内分泌内科

竹下 章、竹内 靖博

8. Vitamin D insufficiency における骨脆弱性に関与する因子の研究

島根大学院医学部 内科学第一講座

山内 美香、杉本 利嗣

今後の班運営について(14:15～14:30) 座長: 森 昌朋

----- Coffee Break (14:30～14:50) -----

公開セミナー

セッション5(15:00～15:20) (発表7分、討論3分) 座長: 田中 祐司

9. 甲状腺クリーゼ治療指針作成に向けて

和歌山県立医科大学 内科学第一講座

古川安志、赤水 尚史

10. 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

久留米大学医学部内科学講座 内分泌代謝内科

廣松 雄治

セッション6(15:20～15:40) (発表7分、討論3分) 座長: 赤水 尚史

11. 粘液水腫性昏睡の治療指針の作成

～甲状腺ホルモン注射剤の効果・安全性と安定的調整法～

防衛医大 総合臨床部 大野洋介、白石美絵乃、田中 祐司

防衛医大 異常環境研究部門 山本頼綱

12. 甲状腺ホルモン不応症診断の手引き

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

村田 善晴

セッション7(15:50~16:10) (発表7分、討論3分) 座長: 松本 俊夫

13. ビタミンD不足・欠乏症ガイドラインにむけて

帝京大学ちば総合医療センター・第三内科

井上大輔、岡崎 亮

14. ビタミンD欠乏症くる病・低リン血症性くる病の診断における、くる病・骨軟化症診断
マニュアルの有用性の検討

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座

窪田拓生、大藪 恵一

セッション8(16:10~16:30) (発表7分、討論3分) 座長: 大藪 恵一

15. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態・診断に関する研究

千葉県こども病院 内分泌科

皆川 真規

16. PTH製剤による副甲状腺機能低下症の治療

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

福本 誠二

16:30 閉会

厚生労働科学研究費補助金 難治疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 平成 24 年度公開セミナー

2012

甲状腺・副甲状腺疾患の
最新の研究成果

1 甲状腺クリーゼと
バセドウ病眼症

2 粘液水腫性昏睡と
甲状腺ホルモン不応症

3 ビタミンD欠乏症と
副甲状腺機能低下症

日時

2013年

1月25日 (金)

15:00～16:30

**入場
無料**

場所

霞が関コモンゲート西館 30 階
コンファレンス 2・3

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

TEL: 03-3506-4140 (帝人ファーマ(株)学術部)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究 研究代表者 森昌朋

事務局: 群馬大学医学部病態制御内科

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15 TEL: 027-220-8120 FAX: 027-220-8136

V. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Shibusawa N, Ozawa A, Tomaru T, Hashimoto K, Saito T, Tsuchiya T, Okada S, Satoh T, and Mori M.	NR4A1 (Nur77) mediates thyrotropin-releas ing hormone-induced stimulation of transcription of the thyrotropin β gene: analysis of TRH knockout mice.	PLoS One	7	e40437	2012
Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M.	Human stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD-1) gene expression is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptor to the gene promoter.	Endocrinolo gy.	Jan; 154(1)	537-49	2013
Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M.	Crosstalk between Thyroid Hormone Receptor and Liver X Receptor in the Regulation of Selective Alzheimer's Disease Indicator-1 Gene Expression.	PLoS One.	8(1)	e54901	2013
Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M.	Thyroid hormone receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the transcriptional levels.	Biochem Biophys Res Commun.			2013

Kuriwaka-Kido R, Kido S, Miyatani Y, Ito Y, Kondo T, Omatsu T, Dong B, Endo I, Miyamoto K-I, Matsumoto T	Parathyroid Hormone (1-34) Counteracts the Suppression of Interleukin-11 Expression by Glucocorticoid in Murine Osteoblasts: A Possible Mechanism for Stimulating Osteoblast Differentiation against Glucocorticoid Excess.	Endocrinolog y	in press		2013
Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T	Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis.	J Bone Miner Metab	in press		2013
Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T	Three years of treatment with minodronate in patients withpostmenopau sal osteoporosis.	J Bone Miner Metab	30	439-446	2012
Ikegame A, Ozaki S, Tsuji D, Harada T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Abe M, Watanabe K, Hiasa M Kimura N, Kikuchi Y, Sakamoto A, Habu K, Endo M, Itoh K, Yamada-Okabe H, Matsumoto T	Small molecule antibody targeting HLA class I inhibits myeloma cancer stem cells by repressing pluripotency-associ ated transcription factors.	Leukemia	26	2124-2134	2012
Kuroda A, Yasuda T, Takahara M, Sakamoto F, Kasami R, Miyashita K, Yoshida S, Kondo E, Aihara K, Endo I, Matsuoka TA, Kaneto H, Matsumoto T, Shimomura I, Matsuhisa M.	Carbohydrate-to-i nsulin ratio is estimated from 300-400 divided by total daily insulin dose in type 1 diabetes patients who use the insulin pump.	Diabetes Technol Ther	14(11)	1077-80	2012

Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Iwase T, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, Tsuchiya K, Sata M, Akaike M, Kato S, Matsumoto T, Tamaki T.	Heparin cofactor II, a serine protease inhibitor, promotes angiogenesis via activation of the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric-oxide synthasesignaling pathway.	J Biol Chem.	5:287(41)	34256-63	2012
Kagawa K, Nakano A, Miki H, Oda A, Amou H, Takeuchi K, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Yata K-I, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M	Inhibition of TACE Activity Enhances the Susceptibility of Myeloma Cells To TRAIL.	PLoS ONE	7	e31594	2012
Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Akaike M, Matsumoto T.	Effects of androgens on cardiovascular remodeling.	J Endocrinol	214(1)	1-10	2012
Matsumoto T	Osteoporosis Treatment by a New Active Vitamin D3 Compound, Eldecalcitol, in Japan.	Curr Osteoporos Rep	10(4)	248-50	2012
Matsumoto T, Endo I	Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis.	Drugs Today (Barc)	48	189-196	2012
Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, Endo I, Kido S	Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-1 via AP-1 and Smad signaling [Review].	Endocr J	59	91-101	2012
Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M	Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis.	Osteoporos Int	23	1131-1140	2012
Nakano A, Miki H, Nakamura S, Harada T, Oda A, Amou H, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M	Up-regulation of hexokinase II in myeloma cells: targeting myeloma cells with 3-bromopyruvate.	J Bioenerg Biomembr	44	31-38	2012

Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T	Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involuntional osteoporosis.	Osteoporos Int	23	1737-1745	2012
Shiraki M, Saitoh H, Matsumoto T	Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involuntional osteoporosis.	Curr Med Res & Opinion	28	1547-1552	2012
Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association	Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys.	Thyroid	22(7)	661-679	2012
Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y	Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging.	Exp Ther Med	4(1)	61-64	2012
Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K	Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa.	Methods Enzymol	514	381-398	2012
Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K	Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog.	Methods Enzymol	514	371-377	2012
Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y	Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD.	Endocr J	59(7)	571-577	2012

Akamizu T, Kangawa K	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med	23(3)	197-202	2012
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成	日本甲状腺学会雑誌	3 (1)	10-14	2012
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症および不適切TSH分泌症候群 (SITSH)	日本臨床	70 (11)	1951-1957	2012
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症の病態と診断	カレントセラピー	31 (1)	81-87	2013
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症の臨床所見と鑑別診断	最新医学	別冊「新しい診断と治療のABC 25」	78-88	2013
Bassett J. H. D, Logan J G., Boyde A, Cheung M S., Evans H, Croucher P, Sun X-Y, Xu S, Murata Y, Williams G R	Mice lacking the calcineurin inhibitor Rcan2 have an isolated defect of osteoblast function	Endocrinology	153	3537-3548	2012
Sugiyama C, Yamamoto M, Kotani T, Kikkawa F, Murata Y, Hayashi Y	Fertility and pregnancy-associated β -cell proliferation in mice deficient in proglucagon-derived peptides	PLOS ONE	7	E43745 (電子ジャーナル)	2012
Fukami A, Seino Y, Ozaki N, Yamamoto M, Sugiyama C, Sakamoto-Miura E, Himeno T, Takagishi Y, Tsunekawa S, Ali S, Drucker D J., Murata Y, Seino Y, Oiso Y, Hayashi Y:	Ectopic expression of GIP in pancreatic β -cells maintains enhanced insulin secretion in mice with complete absence of proglucagon-derived peptides	Diabetes	62	510-518	2013
Kaida H, et al.	High (18)F-FDG uptake in sporadic paraganglioma of the retroperitoneum may be related to intra-tumor haemorrhage and macrophages.	Hell J Nucl Med.	15	263	2012

Yatsuga S, et al.	A two-day-old hyperthyroid neonate with thyroid hormone resistance born to a mother with well-controlled Graves' disease: a case report.	J Med Case Rep.	6	246	2012
Hiromatsu Y, et al.	History and outlook of Hashimoto's thyroiditis.	Hormones	12	11-17	2013 (in press)
廣松 雄治	診療の秘訣 不安定バセドウ病に対する block and replacement 療法.	Modern Physician	32	899-900	2012
廣松 雄治 他	バセドウ病 バセドウ病眼症・バセドウ病悪性眼球突出症.	日本臨床	70	1932-1937	2012
江口 洋幸 他	頸部超音波検査を契機に発見された Zenker 憩室の 1 例.	内科	110	325-327	2012
廣松 雄治	バセドウ病眼症の診断と治療.	カレントセラピー	31	44-49	2013
窪田拓生, 大藪恵一	ビタミン D と健康	Medical Practice	29 (11)	1929-1931	2012.11
大藪恵一	骨の健康のために—小児科医の観点から	O.l.i.v.e.—骨代謝と生活習慣病の連関—	2 (4)	47-49	2012.11
窪田拓生, 大藪恵一	低リン血症性（ビタミン D 抵抗性）くる病	小児内科	44 増刊号	184-185	2012.11
窪田拓生, 大藪恵一	ビタミン D・カルシウム代謝マーカーに関する動向	THE BONE	26 (4)	75-79	2012.12
Kinoshita Y, Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T	Mutational analysis of patients with FGF23-related hypophosphatemic rickets	Eur J Endocrinol	167(2)	165-172	2012
Kawarazaki H, Shibagaki Y, Kido R, Nakajima S, Fuchinoue S, Ando K, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S, Fukumoto S	Kidney transplantation restored uncoupled bone turnover in end-stage renal disease	Clin Nephrol	78(1)	10-16	2012