

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 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

研究課題：ホルモン受容機構異常に関する調査研究

課題番号： H23-難治-一般-007

研究代表者： 北関東肥満代謝研究所所長 森昌朋

研究分担者：

和歌山県立医科大学内科学第一教授 赤水尚史
大阪大学大学院医学系研究科小児科学教授 大園恵一
帝京大学ちば総合医療センター教授 岡崎亮
神戸大学神戸大学大学院医学系研究科代謝糖尿病内科准教授 小川渉
東北大学大学院医学系研究科代謝疾患分野・糖尿病代謝科教授 片桐秀樹
島根大学医学部内科学第一教授 杉本利嗣
防衛医科大学総合臨床部内科学内分泌代謝学総合臨床医学教授 田中祐司
久留米大学内分泌代謝内科教授 廣松雄治
東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科講師 福本誠二
徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部教授 松本俊夫
名古屋大学環境医学研究所教授 村田善晴
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学教授 山田正信
東京大学分子細胞生物学研究所 加藤 茂明（平成 23 年度）
獨協医科大学内分泌内科 笠井 貴久男（平成 23 年度）

研究協力者：

昭和大学藤が丘病院教授 谷山 松雄
虎ノ門病院内分泌代謝内科 竹内 靖博
千葉県こども病院内分泌科 皆川 真規
浜松医科大学第二内科 佐々木茂和
大阪府立母子保健総合医療センター 道上敏美
山梨大学医学工学総合研究部 遠藤 登代志（平成 23 年～24 年度）

研究要旨： 甲状腺関連疾患での(1) 甲状腺クリーゼの診断基準を策定し、それに基づいて全国疫学調査を実施し、确实 282 例と疑い 74 例が集積されて致死率は 11%以上であり、生存者でも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症が残り非常に重症な疾患であることが判明した。(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準（案）を示し、内科医と眼科医が協力して本症の診療にあたることを推奨した。(3) TSH 受容体異常症の診断指針作成のための症例集積がなされた。(4) 粘液水腫性昏睡の診断基準（案）を示し、関連学会で討議して精度と特異度を高めた。(5) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準を作成し、一般医家の要望に応じて無料で TR 遺伝子解析を 48 家系 52 症例（23 症例に変異あり）で行った。副甲状腺関連疾患での(6) FGF23 関連低リン血症性疾患の診断を確立して疫学調査を行った結果、年間の発症は 117 例で腫瘍性骨軟化症 35 例、X 染色体優性低リン血症性くる病 36 例が頻度の高い疾病であることが判明した。(7) くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定し、ビタミン D 欠乏性くる病の 24 例中 12 例がくる病の診断基準を満たし、10 例がくる病の疑いであった。本症例の血清 25(OH)D と FGF23 の値を確定した。(8) 低 Ca 血症の鑑別診断（偽性副甲状腺機能低下症診断含む）の改訂にむけた症例の集

積を行った。(9) 常染色体優性低カルシウム血症治療指針の策定に関する研究を行い、calcilytics が治療薬になる可能性が強く示唆された。糖尿病関連疾患での(10)インスリン受容体異常症の診断基準の改訂に向けた症例の集積がなされた。また、本研究班において平成 24 年～25 年度にかけて公開講座を行い、臨床現場等への診療指針の活用を図った。

1. 研究目的：本研究班では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患の調査・解析を行う。中でも、甲状腺ホルモン受容機構異常症、副甲状腺ホルモン受容機構異常症ならびに糖尿病インスリン受容機構異常症を対象とする。

甲状腺関連疾患では(1)甲状腺クリーゼの診療指針の作成 (2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準の作成 (3) TSH 受容体異常症の診断基準作成のための症例の集積 (4) 粘液水腫性昏睡の診断基準の作成 (5) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作製 (6) 甲状腺ホルモン受容体に変異を認めない症例の解析 (7) 甲状腺ホルモン受容体の転写因子制御機構の解明を行う。副甲状腺関連疾患では(1) FGF23 関連低リン血症性疾患の診療指針作成 (2) X 連鎖性低リン血症性くる病における治療指針の作成に関する研究 (3) くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定 (4) ビタミン D 不足を規定する血清 25 水酸化ビタミン D 閾値濃度の研究 (5) ビタミン D 不足における骨脆弱性の研究 (6) 低 Ca 血症の鑑別診断 (偽性副甲状腺機能低下症診断含む) の改訂 (7) 常染色体優性低カルシウム血症治療指針の策定に関する研究 (8) ビタミン D 代謝酵素の遺伝子制御機構の解明を行う。糖尿病関連疾患では(1) インスリン受容体異常症診断基準改訂の改訂に向けた症例の集積 (2) インスリン受容体異常症の治療指針の策定に向けた症例の集積を行う。

2. 研究方法・対象疾患：甲状腺ホルモン受容機構異常症(甲状腺関連疾患) 副甲状腺ホルモン受容機構異常症(副甲状腺関連疾患)ならびに糖尿病インスリン受容機構異常症(糖尿病関連疾患)の発症に関連する甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、副甲状腺ホルモン(PTH)、活性型ビタミン D ならびにインスリン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となる遺伝子改変動物の解析に基づき、病態の解明や新規治療法の開発への基盤を築いた。そして、これらの情報に立脚して臨床例の病態解析や、遺伝子異常の診断法、血中ホルモン濃度測定系の確立のみならず、診断基準や治療指針の策定を行って来た。3つの各関連疾患における基礎、臨床の情報の統括や臨床サンプルの相互連携、発表運営などにおける調整は主任研究者が行った。

倫理面への配慮：健常者或いは患者を対象とした検討は、各施設の倫理委員会の承認のもと個人情報の機密保持と人権の尊重を最優先とし、十分な説明を行った上でインフォームドコンセントを取得し得た場合にのみ行われた。動物実験においても、各施設の倫理基準に沿った計画の下で遂行した。動物の屠殺にあたっては適切な麻酔法等を十分考慮し苦痛を最小限に留めるよう配慮した。

3. 研究結果：甲状腺関連疾患での(1) 甲状腺クリーゼの診療指針の作成(全国疫学二次調査の解析):本邦における症例の集積と解析を基に本研究班により世界で初めて、難治性で死亡率の高い甲状腺クリーゼの診断基準が策定された(表1)。この診断基準をインターネット上で公開し、また英語版として科学の分野で権威ある米国甲状腺学会誌 Thyroid の表紙を飾り、世界中から注目された。この診断基準に基づいて、本邦の専門施設ならびに救急施設への調査を行い、282 の確実例と74 の疑い例の報告が集積され、確実例における致死率は11.0%以上であることが判明した(死亡に至る危険因子はショック、DIC、多臓器不全)。また22名の重篤な後遺症があり中枢神経系疾患(脳損傷6名、廃用性萎縮5名など)が多いことも分かった。(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準の作成:第1次診断基準案を日本内分泌学会および日本甲状腺学会で討議して、各学会のホームページ上に公開し、内科医と眼科医が協力して本症の診療にあたることを推奨した。本診断基準は欧米の指針と異なり、MRI を診断指針の作成に活用したことが特徴である。その治療のために受けたステロイド・パルス療法症例456例の内510.5%に肝機能障害が認められたが、死亡例はなかった。本症における外眼筋腫大とTBX21、FOXP3、FCRL3 遺伝子多型との間に相関が認められた。さらに、TSH 受容体 cDNA の免疫により5%のマウスで眼球周囲に腫脹がみられ、マクロファージ様細胞の浸潤がみられた。(3) TSH 受容体異常症の診断基準作成のための症例の集積:妊娠後期まで甲状腺中毒症状が持続する TSH 受容体抗体陰性の患者において

TSH 受容体遺伝子の全エクソンのシーケンスを行ったところ、4妊婦中3名に TSH 受容体遺伝子 exon 10 のいずれも異なる新規の1塩基変異を検出した。これらの症例では出産後 TSH 濃度は低値を示していたので、TSH 低値を示す数症例について TSH 受容体遺伝子を解析したが変異は検出されなかった。(4) 粘液水腫性昏睡の診断基準の作成:全国疫学調査を行い本症例24例が集計され、その臨床所見に基づいて診断基準(案)を作成した。本診断基準では甲状腺機能低下と中枢神経症状は必須項目であり、それに付け加えて低体温(<35.7℃)、低肺胞換気(PaCO₂ >48 Torr)、循環不全(脈拍 <60/分等)、低 Na 血漿(<130 mEq/L)が重要な臨床所見となった。死亡率は16.7%であることも判明した。(5) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準:鑑別困難な TSH 産生腫瘍との明確な鑑別と特異性の高い本症の診断基準案の作成を行ったので、日本内分泌学会および日本甲状腺学会での討議を経て平成26年度中に確定した(図2)。また甲状腺ホルモン受容体遺伝子(TR)変異解析を一般医家からの要望に応じて本研究班では無料で実施し、平成23年4月から平成25年12月までの間に実施した解析症例数は48家系の52症例におよび、このうち22家系23症例(解析した家系の約46%)に変異を認めた。現在でも本症はバセドウ病や TSH 産生腫瘍などと誤診されて不適切な治療を受けている症例が約半数にあがることから、基礎医学研究に基づいた本症の正しい診断指針を作成することの意義は大きい。(6) 甲状腺ホルモン受容体に変異を認めない症例の解析:甲状腺ホルモン不応症患者のゲノム DNA 解析において、TR 遺伝子のイントロン領域に三世代に渡る患者に一

塩基変異を認めた。この変異は健常者 50 人には認めず、正常遺伝子多型のデータベースの検索でも、同部位の多型はなかった。すなわちこの一塩基変異は疾病に連鎖する変異であると考えられた。本症例では TR スプライシング機能の異常は認めなかったことより、他の発症機構が想定された。

(7) 甲状腺ホルモン受容体 (TR) の転写因子制御機構の解明：TR の作用メカニズムに関わる転写因子の検索を行い、正常 TR は cyclin-dependent kinases-9、hexamethylene bisacetamide-inducible protein 1 と複合体を形成して、転写伸長を行う重要な分子であることが判明したが、甲状腺ホルモン不応症で同定された変異 TR との差異を認めなかった。

副甲状腺関連疾患での(1) FGF23 関連低リン血症性疾患の診療指針の作成：FGF23 関連低リン血症性疾患の診断の手引き (図 3) を作成し、全国疫学第一次調査を行い、年間の発症は 117 例 (男性 55 例、女性 62 例) と算出された。二次調査では腫瘍性骨軟化症 (TIO) 35 例、X 染色体優性低リン血症性くる病 (XLH) 36 例、その他の遺伝性低リン血症性くる病 5 例、含糖酸化鉄製剤投与による低リン血症 6 例、その他 2 例を認めた。血中 FGF23 濃度は 30 pg/ml 以上であり、この値がカットオフ値として相応しいことが判明した。TIO 症例では腫瘍摘出により血清リンと FGF23 値のすみやかな改善を認めた。XLH 症例では活性型ビタミン D3 あるいは無機リン製剤治療後の血清リン濃度の改善は認めなかった。含糖酸化鉄製剤服用の中止により血中 FGF23 値と血清リン値の正常化を認めた。(2) X 連鎖性低リン血症性くる病 (XLH) における治療指針の作成に関する研究：XLH のモデルである

Hyp マウス由来骨芽細胞 / 骨細胞は *Fgf23* 発現の増加を認め、*Hyp* 胎仔は母体よりも著明な高 FGF23 血症を示した。さらに、1,25 位水酸化ビタミン D₃ に対する細胞応答性の低下と軟骨に対する FGF23 の直接的な成長抑制作用が認められたことより、高 FGF23 血症抑制が本疾患の治療薬となることが示唆された。また、常染色体劣性低リン血症性くる病 (ARHR) の責任遺伝子である *Dmp1* の発現も、*Hyp* 由来細胞で著明に増加していた。(3) くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定：くる病・骨軟化症は骨石灰化障害を特徴とする疾患である。このうち、成長軟骨帯閉鎖以前に発症するものをくる病と呼ぶ。従来の診断マニュアルと鑑別フローチャートの有用性を検討し、新たな病因鑑別フローチャート (図 4) を作成して関連学会で討議した。その結果、ビタミン D 欠乏性くる病の 24 例中 12 例がくる病の診断基準を満たし、10 例がくる病の疑いであった。ビタミン D 欠乏性くる病の全症例の血清 25(OH)D 値は 18 ng/ml 未満であり、低リン血症を認めない症例でも本症の診断に至った。ビタミン D 欠乏性くる病の 72% の症例における血清 FGF23 値は 10 pg/ml 未満であり、低リン血症を認めた全例の血清 FGF23 値は 30 pg/ml 未満であった。(4) ビタミン D 不足を規定する血清 25 水酸化ビタミン D [25(OH)D] 閾値濃度の研究：体内のビタミン D 貯蔵量を反映する血清 25(OH)D 濃度の著しい低下は骨石灰化障害 (くる病・骨軟化症) の原因となるが、骨石灰化障害をきたさなくても、低 25(OH)D 血症が PTH 分泌上昇を介した骨代謝回転の亢進や、筋力低下と関連した転倒頻度の増大をもたらす、骨粗鬆症性骨折のリスクとなる。コホート CHIBA study における明らかなビタミン D 低値 (25OHD 20 ng/ml 未満)

163例をPTH40 pg/ml以下(53例)と以上群(110例)に分けて解析した所、以上群ではosteocalcinが有意に高値で25(OH)D値と相関したが、活性型1,25(OH)2Dとは関連しなかった。(5) ビタミンD不足における骨脆弱性の研究: 25(OH)D低値にもかかわらずPTHが上昇していない群では骨折リスクが高まっていた。ビタミンD欠乏・不足が骨・ミネラル代謝に悪影響を及ぼし、そのPTH反応性の検討から続発性副甲状腺機能亢進症を防ぐためには、従来の血清濃度より高い25(OH)D 28 ng/mlが本邦では適切であることが明らかとなった。低25(OH)D低PTH群での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FGF23、可溶性Klotho、Dkk-1は関与しないが、sclerostinが関与していることや腸管でのビタミンD代謝研究を世界に先駆けて明らかにした。(6) 低Ca血症の鑑別診断(偽性副甲状腺機能低下症診断含む)の改訂: 低Ca血症の鑑別診断として偽性副甲状腺機能低下症がある。近年、本症1a型と1b型の臨床像の重複が報告されている。そこで、GNAS遺伝子のgenomic mutationとepigenetic mutationが本症1a型と1b型の原因となっていることを踏まえて、遺伝子解析方法を比較検討した。日本人偽性副甲状腺機能低下症1b型患者20例(男性10例、女性10例)での診断は異なる3通りの遺伝子解析方法で一致したが、MS-MLPA法が比較的優れていることが判明した。臨床的診断基準に基づく判定は1例を除き遺伝子解析と一致した。遺伝子診断法の確立は治療法も異なる偽性副甲状腺機能低下症1a型、1b型の確定診断に有用であった。(7) 常染色体優性低カルシウム血症(ADH)治療指針の策定に関する研究: 21例のPTH分泌不全に

よる副甲状腺機能亢進症患者のCa感受容体(CaSR)遺伝子変異を解析し、11例に6種類のCaSR遺伝子変異を認めた。CaSR活性型変異C129SおよびA843EのノックインマウスにCaSR阻害calcilyticsを投与すると、用量依存的にノックインマウスのCaパラメーター(低Ca・高P血症、高Ca尿症)を改善し、腎石灰化を消失させることが判明したので、ADHに対してcalcilyticsは特効薬となることが示された。(8) ビタミンD代謝酵素の遺伝子制御機構の解明: ビタミンDは肝臓と腸管に発現しているCYP3A4により代謝されるが、その遺伝子発現の制御機構は腸管では転写因子SXRと転写共役因子SRC-1が、肝臓にはSXRとSRC-2が協調して制御していることが判明した。さらに、骨粗鬆症治療薬ビスホスホネート製剤のラットへの投与により低Ca血症と低25(OH)Dが誘発されるが、それは腎特異的にCYP3A1(ヒトCYP3A4相同)遺伝子発現が促進してビタミンDの不活性化が亢進することによることが判明した。

糖尿病関連疾患での(1) B型インスリン抵抗性糖尿病の病態解明の検討: インスリン抵抗症はインスリン受容体遺伝子異常によるA型、インスリン受容体自己抗体によるB型及び未同定の受容体以後のシグナル伝達障害によるC型に分類され、以前、本研究班(平成7年度研究事業報告書)により本症各型の診断基準は作成されたが、患者数や治療の実態については不明な点が多い。インスリン抵抗症B型症例ではヘリコバクター・ピロリ感染が存在する症例があるので、B型症例の集積を行った。インスリン抵抗症C型症例についてインスリン受容体の下流に位置する情報伝達分子であるIRS、Akt、PDK1等の遺伝子を解析したが、

疾患の原因と考えられる遺伝子異常は同定し得なかったため、さらにC型症例を集積して原因因子を同定する必要がある。(2) インスリン受容体異常症の治療指針の策定に向けた症例の集積：インスリン抵抗症B型症例のヘリコバクター・ピロリの除菌を行ったところインスリン受容体抗体は陰性化し、高血糖や低血糖発作が消失した。また、インスリン抵抗症C型症例に高用量メトホルミン(2,250 mg/日)を投与したところインスリン使用量は200単位/日から60単位/日と著減し、さらに、正常血糖高インスリングルコースクランプ法により測定したインスリン抵抗性も高用量メトホルミンの投与により改善を認めた。これらの成績を踏まえて、インスリン受容体異常症の症例を集積して、治療指針を策定する。

4. 考察：甲状腺関連疾患での(1) 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成：全国疫学調査(二次)によって、致死率は11%以上あり、生存者でも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、極めて重篤な疾患であることが確認された。また、欧米の治療や経験的治療は現在の本邦においては必ずしも最良ではないことが判明した。本研究班で策定されたこの診断基準により迅速かつ的確な診断が可能となり、さらには本症の予後が改善することが期待される。また、本邦から甲状腺クリーゼ治療の新たな方向性を世界に示すことは大変有意義なことである。今後、全国疫学調査の症例をhistorical controlとして多施設共同で前向きに予後調査を行い、本ガイドラインを基にしてさらにエビデンスを集積し治療指針の策定を行う必要がある。(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準の作成：MRI

による眼症の病態をより詳細に把握し、活動性と重症度に応じた適切な診断が出来る指針案を示したが、いくつかの問題点が指摘されたので診断基準2次案策定に向けて検討中である。ステロイド・パルス療法に伴う副作用の頻度とリスク要因を明らかにした。今後前向き研究により詳細に検討して、本邦からのエビデンスを発信する予定である。今回新たに眼症に関連する複数の関連する遺伝子多型を見いだした。また眼症のモデル動物の確立は将来の治療法の開発に必要である。(3) TSH受容体異常症の診断基準作成のための症例の集積：TSH受容体のgermline機能獲得型変異による甲状腺中毒症は日本ではこれまで8家系報告されている。本研究班では妊娠中で機能亢進症を呈した3例に変異を見出した。今後症例の集積を行い解析して診断基準の作成を行う。(4) 粘液水腫性昏睡の診断基準の作成：内分泌学会および甲状腺学会における討議を経て本診断基準(案)の精度をさらに高め、また粘液水腫の動物モデルを作成してL-T4の静注療法を本邦で安全・確実に実施する為の予備検討を更に推し進め治療成績の向上に結びつけて行く。(5)~(7) 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作製：約3年間にわたる本研究班によるTR遺伝子の無料解析を実施し、それ以前と比較して解析実績は2倍に増加したことは難病情報センターのホームページなどを活用した広報活動が効果を示したと考えた。また、TR遺伝子解析により本症と診断し得た症例の約半数はバセドウ病と誤診されて不適切な治療を受けた既往があったので、本症を正しく診断する重要性が再確認された。また、TR遺伝子変異を認めない症例があることより、患者のゲノムDNA解析を行い、また

甲状腺ホルモン受容体の転写因子制御機構に關与する遺伝子異常を研究することが重要となる。

副甲状腺關連疾患での(1), (2) FGF23 關連低リン血症性疾患の診断指針および治療指針の作成: FGF23 關連低リン血症性疾患の診断にはFGF23 血中濃度が30 pg/ml 以上であるとの妥当性が確認できた。また、T10 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であった。XLH に対しては、活性型ビタミンD3 やリン製剤では臨床所見の改善は乏しく、抗 FGF23 抗体療法などの新たな治療法の確立をXLHのモデルマウス *Hyp* を用いて検討した。(3) くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定: ビタミンD 欠乏性くる病に關して、乳幼児のビタミンD 欠乏性くる病の内 42%がくる病の疑いであった。診断項目を満たさなかった症例は血清 25(OH)D 値を20 ng/ml 未満を診断基準に含めることで、くる病の確定診断に至る症例が増加することが判明した。また、遺伝性低リン血症性くる病の全例が FGF23 關連低リン血症性くる病の診断に至った。(4), (5), (8) ビタミンD 不足を規定する血清 25 水酸化ビタミンならびに骨脆弱性の研究: 血清 25(OH)D 濃度が 20 ng/ml 以下であってもPTH 分泌の亢進が認められない症例(PTH 40 pg/ml 未満)が多く存在し、ビタミンD 不足に伴う骨脆弱性亢進にPTH の骨形成促進作用の機序に重要なシグナル抑制因子の sclerostin が關与していることが判明した。さらに、これらの病態にビタミンD 代謝酵素の遺伝子制御機構異常が關与することが示唆された。(6) 低Ca 血症の鑑別診断(偽性副甲状腺機能低下症診断含む)の改訂: PHP-1b の臨床診断に際してはビタミン

D 欠乏と他疾患の合併や、Ellsworth-Howard 試験の結果でも判定基準ボーダーラインを示すことが判明し、分子生物学的診断法が必要であった。(7) 常染色体優性低カルシウム血症治療指針の策定に關する研究: Calcilytics は本症のモデルマウスに見られる所見を改善したことより、本症の特効薬になる可能性が示された。

糖尿病關連疾患での(1), (2) インスリン受容体異常症の診断基準ならびに治療指針の改訂に向けた症例の集積: ヘリコバクター・ピロリ感染は本態性血小板減少症の原因となり、その除菌により症状が改善する。今後、全国調査を行い、ヘリコバクター・ピロリ感染とB型インスリン抵抗性糖尿病の発症機構を解明して治療指針を作成する。また、C型インスリン抵抗性糖尿病ではインスリン受容体以後の様々な分子がその遺伝子異常の候補になり得るが、高用量のメトホルミンが顕著な効果を示したので、今後、症例の集積を行い、SGLT2 阻害剤やIGF-1 製剤などの治療効果も検討していく必要がある。

5. 結論: 本研究班では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその關連疾患の調査・解析を行って来た。限りある予算と研究者数の關係で、甲状腺ホルモン受容機構異常症、副甲状腺ホルモン受容機構異常症ならびに糖尿病インスリン受容機構異常症を対象とした。これらの疾患は比較的稀だと考えられるが、今回、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發展、融合させて病因と病態の解明を行い、診断基準を策定して全国調査を実施し患者数の實際を把握して、治療指針を確立する

ために研究を行った。世界的にみてもこれらの疾患の診断指針および治療指針は未だ確立されていない。新規の診断基準と治療指針の策定は新しい治療法の開発への道を開く。さらに公開講座を実施することにより診断指針および治療指針の啓蒙と浸透を図ることが出来た。以上の成果は国民の健康と福祉を向上させる上で大きな社会貢献となることが期待される。

6. **健康危険情報**：なし。

7. **主任研究者の主たる発表**：

- 1) 森昌朋他：厚生労働省難治性疾患研究から得られた日本の難病の現状。内分泌系4難治性疾患研究班の研究成果とその展望。最新医学 67：1939-1952，2012。
- 2) 森昌朋：クリニカルアワー・ホルモン受容機構異常に関する調査研究。第86回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013年4月26日。
- 3) 森昌朋：クリニカルアワー・ホルモン受容機構異常に関する調査研究。第87回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2014年4月25日。