

61:751-758.

- 2) Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocr J.* 2014; 61:697-704.
- 3) 赤水尚史：IX 代謝疾患の診断・治療・ケア 105.甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針. 救急・集中治療最新ガイドライン 2014-'15、編著：岡元和文、総合医学社、東京 2014; 341-342.
- 4) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診断と治療 . *Medical Practice* 2014; 31:1756-1759.

2. 学会発表

- 1) Akamizu T : Diagnosis and Management of Thyroid Storm . ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
- 2) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診療と予後改善. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ. 2014 年 11 月 28-29 日.
- 3) 稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患について. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市). 2014 年 4 月 24-26 日.
- 4) 竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、舩橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 高値を示すバセドウ病と橋本病のサイ

トカイン・ケモカイン値. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市). 2014 年 4 月 24-26 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
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（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

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

研究分担者 廣松雄治 久留米大学医学部医療センター 教授

研究要旨： 1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会の臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の作成委員会を3回開催し、改訂を行った。2) パルス療法に伴う肝障害について、私どもの施設で後ろ向きに検討した。175例中、62例(35%)にALT40~100、16例(9%)にALT>100の肝障害がみられた。ウイルス肝炎の既往、性、年齢、BMI、ステロイドの投与量などが肝障害のリスク要因として示唆された。3) 眼症に対する多施設共同前向き研究を行っている。4) 眼症のバイオマーカーとして開発中の新しいTSAb法の有用性について検討し、euthyroid Graves病における有用性が示唆された。

A. 研究目的

1. バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の策定
2. ステロイド・パルス療法に伴う肝障害のリスク因子の解析と多施設共同前向き研究
3. 眼症のバイオマーカーの開発

B. 研究方法

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の作成委員会を3回開催し、改訂に向けて検討する。
2. 当科でステロイド・パルス療法を施行した眼症患者175例を対象に肝障害のリスク要因を後ろ向きに検討する。
3. 甲状腺眼症患者52例を対象に、新しく開発されたTSAbの有用性を、従来のTRAb第1世代、TRAb第2世代、TSAbと比較検討する。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名下のもとに後ろ向き研究、前向き研究を行っており、個人情報漏れる心配はない。前向き研究に関する研究も本

学の倫理委員会の承認後、文書による説明・同意を得て行っている。

C. 研究結果

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2015」としてまとめた。
2. パルス療法を受けた症例175例の9%にALT>100、35%に40<ALT<100の肝障害を認めた。
3. 肝障害による死亡例はなかった。ウイルス肝炎、ステロイドの投与量、BMIがリスク要因として挙げられた。
4. euthyroid Graves' disease患者における治療前のTSH受容体抗体の陽性率は、TRAb第1世代0%、TRAb第2世代29%、TSAb40%、新しいTSAb80%であった。

D. 考察

MRIを導入した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針(第1次案)」の公表後、これを用いた症例報告や臨床研究報告がみられるようになってきている。今回、専門家による改訂を行うとともに、エビデンスの蓄積のために、前向き研究を開始し

ている。

パルス療法に伴う肝障害のリスク要因が明らかとなった。

また眼症のバイオマーカーとして新しい TSAb の有用性が示唆された。

E. 結論

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2015」をまとめた。眼症の前向き研究を開始し、今後はエビデンスに基づく指針の改訂を行う予定である。

新しい TSAb 測定法は眼症の有用なバイオマーカーとして期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiromatsu Y, Eguchi H, et al.: Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014; 53:353-360.

2. 学会発表

- 1) Yuji Hiromatsu: Graves' ophthalmopathy: Natural History and Treatment Update. 15th Asia and Oceania Congress of Endocrinology. October 8-11, 2014 Cebu, Philippines
- 2) 廣松雄治：甲状腺眼症 update, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update, さいたま市, 2014 年 11 月 28-29 日
- 3) 江口 洋幸、他：甲状腺眼症における TSH 受容体抗体測定 of 臨床的意義. 第 57 回日本甲状腺学会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 4) 廣松雄治：甲状腺眼症に対するステロイド療法の現状と展望、第 22 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、東京

、2014 年 11 月 3 日

- 5) 廣松雄治：甲状腺眼症の病態と治療、第 87 回日本内分泌学会 学術総会 福岡、2014 年 4 月 26 日

G. 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

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 教授

研究要旨：甲状腺ホルモン不応症は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。多くは甲状腺ホルモン受容体(TR)β遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、TSH不適切分泌症候群(SITSH)を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。今回診断基準作成委員会を立ち上げ、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる甲状腺ホルモン不応症の診断基準一次案と重症度分類の一次案を策定し、現在も改良に向けて討議を行っている。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone)は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約85%に甲状腺ホルモン受容体(TR)β遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症はTRβの異常症と同義と考えられるようになっている。甲状腺機能亢進症状から低下症状まで様々な症状を呈するが根本的な治療法は確立されていない。甲状腺ホルモン高値にもかかわらずTSHが抑制されないTSH不適切分泌症候群(SITSH)を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。

B. 研究方法

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から15名の委員を選び、診断基準作成委員会(委員長山田正信)を立ち上げた。内分泌学会及び甲状腺学会の折に委員会を開催すると共に、委員間の意見調整、討議は電子メールで行っている。TRβ遺伝子検査は、

書面を用いた十分なインフォームドコンセントのうえで末梢血からゲノムDNAを抽出して行う。

(倫理面への配慮)

本研究については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認(受付番号 65)を得て行っている。

C. 研究結果

甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類の一次案を策定した。一次案は、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる。現在も改良に向けて討議を行っている。

D. 考察

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診断できるようにするためには適切な診断基準の制定が不可欠である。まずはTSH不適切分泌症候群の症例につき、類似の検査所見を呈するTSH産生腫瘍や家族性異アルブミン高サイロキシン血症などの鑑別が重要になる。一方で、近年、甲状腺ホ

ルモンに対する感受性が低下する先天性疾患として、甲状腺ホルモンの細胞内取り込みが障害されるMCT-8異常症や甲状腺ホルモンの代謝が影響を受けるSBP-2異常症、さらにTR β 異常症と異なる表現型を示すTR α 遺伝子の異常症が報告されており、これらの疾患をどのように扱うか検討が必要である。

E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成委員会を立ち上げ、議論の素案となる一次案を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 2) Saito T, Yamada E, Okada S, Shimoda Y, Tagaya Y, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Pessin JE, Yamada M. Nucleobindin-2 is a positive regulator for insulin-stimulated glucose transporter 4 translocation in fenofibrate treated E11 podocytes. *Endocr J.* 2014; 61:933-939.
- 3) Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol. *Endocr J.* 2014; 61:825-832.
- 4) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M.

Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451:24-29.

- 5) Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology.* 2014; 155:3459-3472.
- 6) Shimoda Y, Satoh T, Takahashi H, Katano-Toki A, Ozawa A, Tomaru T, Horiguchi N, Kaira K, Nishioka M, Shibusawa N, Hashimoto K, Wakino S, Mori M, Yamada M. A case of thyroid storm with a markedly elevated level of circulating soluble interleukin-2 receptor complicated by multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Endocr J.* 2014; 61:691-696.
- 7) Yamada E, Saito T, Okada S, Takahashi H, Ohshima K, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Yamada M. Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated Glut4 translocation and glucose uptake in podocyte. *Endocr J.* 2014; 61:523-527.

2. 学会発表

- 6) 中島康代、岡村孝志、渋谷信行、小澤厚志、堀口和彦、橋本貢士、佐藤哲郎、佐々木努、北村忠弘、山田正信、視床

- 下部TRHの下垂体TSH分泌並びに発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 7) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、Rev-erb α による下垂体TSH β 遺伝子の新たな発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
 - 8) 渋谷信行、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、佐藤哲郎、森昌朋、山田正信、TRHによるFGF21遺伝子発現調節にはUSF-1のリン酸化が関与している、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
 - 9) 石井角保、堀口和彦、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
 - 10) 小澤厚志、渡邊琢也、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、渋谷信行、錦戸彩加、岡田秀一、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、寒冷環境下での TRH を介したエネルギー代謝機構：TRH ノックアウトマウスの解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
 - 11) 土岐明子、佐藤哲郎、加藤寿光、船田竜一、小坂橋紀通、松本俊一、堀口和彦、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、倉林正彦、山田正信、不妊治療中に発症した無痛性甲状腺炎の際に冠攣縮性狭心症発作の合併を繰り返した一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
 - 12) 登丸琢也、佐藤哲郎、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、山田正信、救急外来でのベラパミル投与を契機に心停止となり、急性循環障害から肝腎不全を来したと考えられる甲状腺クリーゼ疑いの一例、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
 - 13) 渡邊琢也、小澤厚志、錦戸彩加、渋谷信行、登丸琢也、石井角保、橋本貢士、岡田秀一、伊古田勇人、中澤拓郎、小山徹也、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、菌状息肉症に併発した粘液水腫昏睡の一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
 - 14) 堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、GH産生腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
 - 15) 石井角保、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
 - 16) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、転写協約因子による下垂体 Tshb 遺伝子発現制御機構の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
 - 17) 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野

聡、石塚高広、松本俊一、堀口和彦、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、森昌朋、山田正信、甲状腺ホルモン受容体とその共役因子は転写に連結した選択的スプライシングを協調的に制御する、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日

18) 岡村孝志、中島康代、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1 を介する TSH β 遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日

19) 中島康代、阿久沢まさ子、根岸真由美、佐藤哲郎、橋本貢士、下村洋之助、小林功、安藤義孝、山田正信、年代別 TSH 値を用いた潜在性甲状腺機能低下症と心脳血管障害、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日

G. 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

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

新たな分子マーカーを用いたバセドウ病の再発（再燃）予測
研究分担者 橋本 貢士 東京医科歯科大学 寄附講座准教授

研究要旨：国内の甲状腺専門病院を含む4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）予測に有用であることが明らかとなった。また Siglec1 の発現量が高いほど、バセドウ病が難治であることが明らかになってきており、Siglec1 はバセドウ病の治療抵抗性を規定していることが示唆される。Siglec1 はバセドウ病の病因とも考えられるため、自己免疫疾患の発症および進展機序の解明に貢献することが期待される。

A. 研究目的

バセドウ病は、TSH レセプター抗体 (TRAb) によって甲状腺が刺激され、過剰な甲状腺ホルモン分泌が生じる自己免疫疾患であるが発症機序は未だに不明である。我が国では抗甲状腺薬による薬物療法が最も多く選択されており寛解率は約 90% と良好であるが、同療法の大きな欠点は、再発(再燃)率が高いことである。しかし現在までにバセドウ病の再発、再燃を予測できる確かな検査法はない。研究分担者は群馬大学における先行研究として、再発（再燃）群(R)患者の白血球における細胞接着分子である Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-1; Siglec1 遺伝子発現が著明に増加していることを見いだした。また寛解（非再発・非再燃）群(non-R)群に比して R 群で有意に Siglec1 遺伝子発現の増加を認め、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量測定によって、バセドウ病の再発（再燃）を予測できる可能性を見いだした。本研究では Siglec1 によるバセドウ病の再発（再燃）予測を隈病院、伊藤病院という我が国を代表する甲状腺専門病院を含む多施設で検討し、Siglec1 がバセドウ病の再発（再燃）マーカーとして臨床応用可能か否かを評価することを目的と

する。

B. 研究方法

- 1) 多施設共同研究によるバセドウ病患者白血球中の Siglec1 遺伝子発現量の比較解析
本研究では多施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、さらに多くの症例を集積し、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量（mRNA レベル）と再発（再燃）の危険性の相関の解析を進めた。本研究参加各施設でバセドウ病の加療を受けている患者に文書で承諾を得て、白血球中の Siglec1 mRNA を Taqman PCRTM を用いた逆転写 PCR 法で定量した。
- 2) 健常者白血球中における Siglec1 遺伝子発現の検討と、基準値（正常範囲）の設定
- 3) バセドウ病患者初診時白血球中の Siglec1 遺伝子発現量による再燃再発の予測（前向き調査）

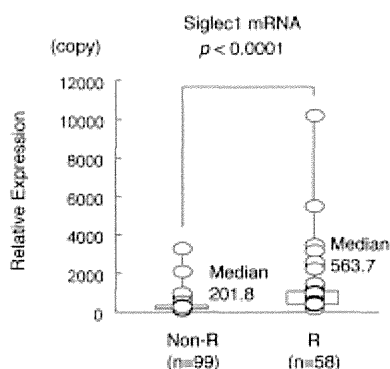
（倫理面への配慮）

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に承認されて行われている（承認番号第 1514 号）（隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた）。

C. 研究結果

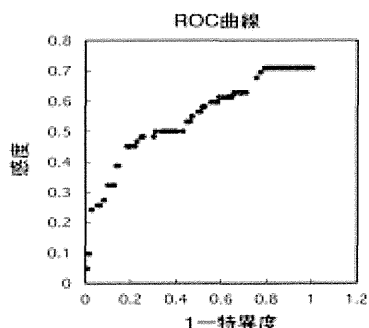
寛解群 (non-R) 112 名 (男性 19 名、年齢平均 48.3±11.1 歳。女性 93 名、年齢平均 54.1±13.4 歳) および再発 (再燃) 群 (R) 85 名 (男性 15 名、年齢平均 48.9±13.1 歳。女性 70 名、年齢平均 47.9±12.9 歳) のエントリーを得て解析を行った。白血球中の Siglec1 遺伝子 mRNA レベルは non-R 群で中央値 201.8 コピー、R 群で 563.7 コピーで R 群で有意に高値を示した (図 1)。

(図 1)



また Siglec1 mRNA レベルは血清フリーT4 および T3 値と相関しないことが明らかになった。さらに ROC 解析により、再発 (再燃) の Siglec1 mRNA レベルのカットオフ値は 322 コピーと判明した (図 2)。

(図 2)



その値に基づいた Siglec1 mRNA レベルと再発 (再燃) の相関を χ^2 乗検定 (Fisher's exact test) で行ったところ、感度 81%、特異

度 71.7%であった (表 1)。

(表 1)

	non-R	R
Siglec1 ≥ 322 copy	28	49
Siglec1 < 322 copy	71	11

D. 考察

群馬大学における研究分担者の先行研究 (n=76) では、白血球中の Siglec1 mRNA レベルを 262 コピーでカットオフ値とすると、感度 80%、特異度 85.7%で Siglec1 mRNA レベルによってバセドウ病の再発 (再燃) を予測し得ると考えられた。今回の多施設の検討でも感度 81%、特異度 71.7%と、Siglec1 mRNA レベルが高精度でバセドウ病の再発 (再燃) が予測できることが示唆された。これにより施設および治療者の差なく、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発 (再燃) 予測に有用であることが明らかとなった。健常者の Siglec1 mRNA レベルは中央値 187.8 コピーでやはりバセドウ病患者 (R および non-R 群ともに) より有意に低値を示した。現時点 (治療開始後約 1 年) での前向き調査では Siglec1 mRNA レベルが高い患者ほど治療経過が芳しくなく、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の難治性を規定している可能性がある。

E. 結論

白血球中の Siglec1 遺伝子発現を測定することでバセドウ病の再燃、再発を予測できる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Ota M, Irie T, Takata D,

Nakajima T, Kaneko Y, Tanaka Y, Matsumoto S, Nakajima Y, Kurabayashi M, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M, Yamada M. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. Case Rep Endocrinol. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/416145>, 2015.

- 2) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M. Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451:24-29.
- 3) 橋本貢士:「甲状腺ホルモンによる遺伝子制御機構Update」ホルモンと臨床 2014; 61:81-86.

2. 学会発表

- 1) 橋本貢士:「新規バイオマーカーSiglec1のバセドウ病における病態生理学的意義」:伊藤病院クリニカルカンファレンス 東京. 2014年11月25日
- 2) 橋本貢士:「新規バイオマーカーSiglec1によるバセドウ病の再燃、再発予測の確立」:第57回 日本甲状腺学会 大阪. 2014年11月13日

G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得

特許出願 発明の名称「バセドウ病の検査方法、バセドウ病の予防または治療薬のス

クリーニング方法、およびバセドウ病検査用キット」特願 2010-266865、公開番号 2012-115195. 出願日 2010/11/30 公開日 2012/6/21 発明者 橋本貢士

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成

分担研究者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨：当研究班の前身の研究班と日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で策定した「くる病・骨軟化症診断マニュアル（案）」に関して、学会会員に対してホームページを通じてオピニオンを募ったところ、数件のコメントがあった。これらの意見を取り入れた「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を完成しホームページ上に公表した。現在、論文文化も進めている。くる病の鑑別診断における FGF23 測定の有用性は、論文として発表し、診断マニュアルにも記載した。FGF23 測定法が臨床診断薬として認定されるためのプロトコルについて検討を行っている。ビタミン D 欠乏性くる病の世界のエキスパートが集まったコンセンサス会議に出席し、診断および治療に関する合意を得た。これを論文としてまとめられたので、投稿予定である。くる病の臨床症状の検討を行い、血清クレアチン値と O 脚の程度は反比例することを見いだした。ビタミン D 欠乏時の筋肉量の減少が O 脚の程度を重症化する可能性があると考えられた。

A. 研究目的

くる病の主要な原因はビタミン D 欠乏性くる病と低リン血症性くる病であるが、両者の鑑別が容易でない症例が散見される。その要因として、ビタミン D の欠乏・不足状態が稀ではなく、低リン血症性くる病の病態をビタミン D 欠乏が修飾するためと考えられる。そこで、当班研究では、診断指針を作成し、その有用性について検討を行う。特に、ビタミン D 欠乏性くる病と低リン血症性くる病の鑑別におけるリン調節因子である FGF23(fibroblast growth factor 23)の有用性を論文として発表した。この成果は、日本のオリジナリティーが高いので、引き続き検討を行い、くる病の原因をより正確に診断する手段を提供する事を本研究の目的とする。くる病の臨床像を解析し、リスク因子を検討する。

2. 低リン血症性くる病のうち、FGF23 が上昇する疾患群を FGF23 関連低リン血症性くる病と呼ぶが、この診断には FGF23 の測

定が必要であると考えられる。また、FGF23 関連低リン血症性くる病を構成する疾患の診断については、遺伝子診断が有用であると考えられる。代表的な疾患である XLH(X-linked hypophosphatemic rickets)において PHEX 遺伝子の異常の有無を検討する。さらに、患者数の調査も重要であるが、数年前に日本小児内分泌学会が行った。しかし、その後、リン製剤の開発や乳児用ビタミン D サプリメントの開発等があり、環境が変化しているので、再び、調査研究を行う必要がある。

B. 研究方法

1. 「くる病・骨軟化症診断マニュアル（案）」のパブリックコメントの募集
日本骨代謝学会、内分泌学会の会員専用ホームページ(HP)上で、診断マニュアル案に対する意見を公募する。
2. 当院でのくる病症例における、FGF23 測定意義の検討、臨床像の検討

検討項目は血清カルシウム (Ca) 値、リン (P) 値、アルカリフォスファターゼ (ALP) 値、副甲状腺ホルモン (インタクト PTH) 値、1,25 水酸化ビタミン D (1,25(OH)2D) 値、25OHD 値、FGF23 値、尿中カルシウム/クレアチニン比 (U-Ca/Cr)、尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) である。なお、倫理面への配慮として、血清 FGF23 の測定に関して大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。

くる病の鑑別診断の研究対象は大阪大学医学部附属病院小児科及び箕面市立病院小児科においてビタミン D 欠乏性くる病及び低リン血症性くる病・骨軟化症と診断を受け、未治療であった 36 名である。ビタミン D 欠乏性くる病の診断はくる病の臨床症状や X 線所見に加えて、血清 25OHD 値の低下を認め、治療中止後も再燃を認めない症例とした。くる病をきたす他の疾患を併している場合は除外した。低リン血症性くる病の診断はくる病の所見に加えて、血清リン値の低下を認め、腎疾患を認めない症例とした。成人の一例は同症例の親で血清リン値の低下を認めた症例である。

3. 当院でのくる病症例における、PHEX 遺伝子異常の検討

遺伝子診断については、informed consent を得て行なう。Sanger 法と MLPA 法の両方を行い、遺伝子欠失にも対応できるようにした。遺伝子診断は 5 家系 8 例において実施した。

4. 日本小児内分泌学会の評議員に対して低リン血症性くる病の診療に関するアンケート調査を行う (学会主導で本班

研究の経費を使用しない)

5. ビタミン D くる病の診断、治療に関し、総説等で周知を図る。

C. 研究結果

1. 「くる病・骨軟化症診断マニュアル (案)」に対し、Looser's zone を積極的に取り上げた方が良いという意見と二次性アミノ酸尿を診断基準に採用した方が良いという意見をいただき、検討の結果、前者を採用して、マニュアルを修正し、日本内分泌学会の会員専用 HP で発表した。
2. ビタミン D 欠乏性くる病は 24 症例、低リン血症性くる病・骨軟化症は 8 家系 12 症例であった。年齢はビタミン D 欠乏性くる病において 18 カ月 (中央値)、低リン血症性くる病・骨軟化症において 22 カ月であった。ビタミン D 欠乏性くる病において、血清 P (3.7 mg/dl)、インタクト PTH (187 pg/ml)、1,25(OH)2D (130 pg/ml)、血清 ALP 値 (2634 U/l)、TmP/GFR (4.2 mg/dl) は、低リン血症性くる病・骨軟化症 (それぞれ、2.9 mg/dl, 66 pg/ml, 46 pg/ml, 1646 U/l, 2.3 mg/dl) に比べて増加していた。血清 Ca はビタミン D 欠乏性くる病において低下していた (9.1 mg/dl vs 9.7 mg/dl)。血清 25OHD 値は、ビタミン D 欠乏性くる病において、7.8 ng/ml [中央値]、低リン血症性くる病・骨軟化症において、16.9 ng/ml (と明らかな差を認めたが、低リン血症性くる病・骨軟化症においても血清 25OHD の低値が認められた。血清 Ca、P、インタクト PTH、25OHD、1,25(OH)2D、ALP、TmP/GFR はビタミン D 欠乏性くる病と低リン血

症性くる病・骨軟化症の間において差を認めましたが、個々の値は両者間で重複が認められた。一方、血清 FGF23 値は、ビタミン D 欠乏性くる病において、9 pg/ml [中央値] (最小値 <10、25%値 <10、75%値 10.3、最大値 18)、低リン血症性くる病・骨軟化症において、70.5 pg/ml (最小値 46、25%値 59.8、75%値 82.5、最大値 94) であり、両者の間に有意な差を認め、さらに、個々の値の重複を両者間で認めなかった。

全例血清クレアチニン(Cr)は全例基準値内であった。O脚(内反膝)の指標である metaphyseal-diaphyseal angle (MDA)値の中央値は 11.3 であり、くる病患者の約半数に O脚を認めた。MDA 値、O脚の有無と有意な相関があったパラメーターは%Cr 値(年齢別中央値との比)のみであった。治療により%Cr の中央値は 82.6%から 95.7%に有意に改善し、MDA の中央値も 11.3 から 5.8 に有意に改善した。また、%Cr と MDA 値の改善の程度に相関がみられた($r = -0.64, p < 0.01$)。

- 臨床所見から低リン血症性くる病と診断された 5 家系 8 症例(男 3 人、女 5 人)において、確定診断のため、PHEX 遺伝子の全エクソン 1~22、5' UTR、3' UTR において Sanger 法によるダイレクトシーケンスを行った。全症例においてヘテロもしくはヘミ変異を同定した。具体的には、p.Arg747X が 2 家系 5 症例において同定され、p.Gly648Arg、p.Gly579Arg、c1769-1g>a が 3 家系 3 症例においてそれぞれ同定された。
- アンケート調査の結果、日本小児内分泌学会評議員の小児科医は 212 例の低

リン血症性くる病患者を診ていることが判明した。

- ビタミン D くる病の診断における 25OHD の値(カットオフ値)は、様々な診断基準で完全な合意を得られておらず、世界の小児科医のエキスパートが集まった会議では、12 ng/ml と比較的低い値に設定された。小児の場合は、骨 X 線像で、くる病所見があるかどうかを優先して診断すべきという意見であった。また、治療よりも予防に重点が置かれていて、従来、日本では乳児用のサプリメントがなく、栄養や生活指導以外に現実的に予防困難であったが、8月に乳児用サプリメントが発売され、今後、活用していく必要があると考えられた。

D. 結論

- 「くる病・骨軟化症診断マニュアル」が完成したので、論文化し、公表する。
- 血清 FGF23 値は、くる病の鑑別診断に有用であることが確認された。
- ビタミン D 欠乏により筋肉量が減少し、このことが O脚の程度と関連性があることが示唆された。
- 低リン血症性くる病における遺伝子診断の意義についてさらに検討する必要がある。

E. 研究発表

- 論文発表
 - Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K,

- Michigami T : Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 1627-1638.
- 2) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T : Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner. *J Biol Chem*, 2014; 289: 1457-1466.
- 3) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K : Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone*, 2014; 67C:56-62.
- 4) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A, Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Res*, 2014; 32: 337-350.
- 5) Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K : Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitaminD-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm Res Paediatr*, 2014; 81: 251-257.
- 6) Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y : Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2014; 23: 9-15.
2. 学会発表
- 1) 大藪恵一：ビタミンDとくる病／骨軟化症，第32回日本骨代謝学会学術集会，大阪．2014年7月24-26日．
- 2) Nishino J, Miyagawa K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T : Extracellular Inorganic Phosphate Function as a Potent Inducer of the Dmpl Expression and Facilitates the Transition of Osteoblasts to Osteocytes, 第50回 日本周産期・新生児医学会学術集会，舞浜，2014年7月14日
- 3) 武鑑真司，山本威久，木下祐加，福本誠二，道上敏美，長谷川高誠，北岡太一，窪田拓生，今西康雄，下辻常介，大藪恵一：FAM20C 遺伝子変異による低リン血症性骨軟化症の1例，第87回日本内分泌学会学術総会，福岡，2014年4月24-26日
- 4) 大高幸之助，藤澤泰子，山口理恵，佐竹栄一郎，松下理恵，中西俊樹，大藪恵一，緒方勤：家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症タイプ3の原因遺伝子 AP2S1 に変更が同定された高カルシウム血症の一乳児例，第87回日本内分泌学会学術総会，福岡，2014年4月24-26日

F. 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

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

低カルシウム(Ca)血症性疾患の病因鑑別に関する検討

研究分担者 福本誠二 徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任教授

研究要旨：カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)は、活性型ビタミンD₃製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことから、他の病因と区別する必要がある。今回本症と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床像の検討により、低マグネシウム血症を呈する場合以外では、臨床的な鑑別は困難であることが判明した。

A. 研究目的

当班では、日本内分泌学会と共同で低Ca血症の鑑別診断の手引を作成し、その中で各種の副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌不全による副甲状腺機能低下症の病因についてまとめた。このうち、カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)患者では、活性型ビタミンD₃製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことが知られている。従ってADHを他の病因による副甲状腺機能低下症と鑑別することが必要である。しかし、臨床的にこれらの疾患を鑑別する方法は確立されていない。そこで本検討では、既にADHと確定診断されている患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床病型を比較することにより、ADHの臨床診断が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

7家系のADH患者、および9名の他の病因による副甲状腺機能低下症患者を対象とした。これらの患者の臨床データをレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

ADH患者の症状は、無症状の例からテタニー

や痙攣を示す例まで多様であった。診断時期も、新生児期から成人期まで様々であった。ただし、これらの症状や診断時期では、ADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の鑑別は困難と考えられた。ADH患者では、3家系で腎石灰化が確認された。しかし、他の病因による副甲状腺機能低下症患者でも、特に活性型ビタミンD₃製剤による治療中には腎石灰化を呈しうる。従って腎石灰化によっても、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難であった。一方、血清マグネシウム(Mg)濃度が基準値下限の1.6 mg/dl未満の例は、全例ADHであり、他の病因による副甲状腺機能低下症の症例には低Mg血症は認められなかった。ただし、ADHの約半数では血中Mg濃度は基準値内であった。これらの低Mg血症を示さないADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者は、CaやMg排泄率(fractional excretion)やPTH濃度では鑑別できなかった。

D. 考察

CaSRの活性化は副甲状腺細胞からのPTH分泌を抑制することに加え、腎尿細管ヘンレ上行脚でのCaやMg、さらにはナトリウムやカリウムの再吸収を抑制するように機能する。従って変異CaSRの活性化の強い場合には、低Mg血症などが惹起されるものと考えられる。実際低Mg

血症を示さないADH患者は、症状が比較的軽く、全く無症状の例も存在した。従ってこれらの低Mg血症を示さない例に対しては、必ずしも濃厚な治療が必要ではない可能性がある。一方低Mg血症を示すADH患者は、よりCaSRの活性化が強いものと推定された。実際これらの患者のPTHは、感度以下の場合が多かった。従ってこれらの患者に対しては、活性型ビタミンD₃製剤による治療が必要であり、治療薬による高Ca血症や腎機能障害などの有害事象に留意する必要があるものと考えられる。

E. 結論

低Mg血症を伴う副甲状腺機能低下症では、ADHを考慮する必要がある。ただしこれ以外の臨床指標で、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S: Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2014; 67:145-151.
 - 2) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieu FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K: Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone* 2014; 67:56-62.
 - 3) Fukumoto S: Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia. *Endocrinol Metab* 2014; 29:136-143.
2. 学会発表
 - 1) Fukumoto S: Recent progress in FGF23 research. 2014 Metabolic Bone Disease Study Group Meeting (Busan, Korea). 2014.9.27.

- 2) Fukumoto S: Current concepts of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research (ICOBR 2014) (Xiamen, China). 2014.10.16-19.

G. 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
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

閉経後健常女性における Ca・P 代謝と可溶性 α -Klotho の関係の検討

研究分担者 杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授

研究要旨：膜型 α -Klotho は Ca-P 代謝調節因子であることが明らかとなっているが、可溶性 α -Klotho の機能の詳細は不明である。生理的範囲において可溶性 α -Klotho が Ca、P、ビタミン D 代謝に関与するかを、健常閉経後女性において検討した。可溶性 α -Klotho は年齢、BMI、Ca、intact PTH、25(OH)D で補正後もリン再吸収率(%TRP)と有意な負相関を認めた。可溶性 α -Klotho 自身が P 代謝をはじめとするミネラル代謝異常症に関与する可能性を明らかにした。

A. 研究目的

α -Klotho は早期老化様症状を呈する突然変異マウスの原因遺伝子として同定された。 α -Klotho ノックアウトマウスは血中 Ca、P、1,25(OH) $_2$ D $_3$ の著明な上昇を認め、その後の分子機能解析により、Ca-P 代謝調節因子であることが明らかとなった。すなわち、膜型 α -Klotho は FGF 受容体(FGFR1)、FGF23 と複合体を形成することで、ビタミン D の活性化や P 利尿に関与する。一方、細胞外ドメインで切断された可溶性 α -Klotho は血中、尿中、脳脊髄液中に存在するが、その機能の詳細は明らかとなっていない。

α -Klotho 遺伝子異常により可溶性 α -Klotho 濃度が著明に上昇し、低 P 血症性くる病を示した例が報告されていることから、可溶性 α -Klotho がくる病・骨軟化症の原因や、ミネラル代謝異常の原因に関与する可能性がある。本検討では生理的範囲において可溶性 α -Klotho が Ca、P、ビタミン D 代謝に関与するかを、健常閉経後女性において検討する。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性

174 名を対象とした。血液検査において Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、25(OH)D (ng/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)を測定した。また、既報(Yamazaki Y et al. BBRC. 2010)の ELIZA 法を用いた方法にて患者血清における可溶性 α -Klotho (pg/mL)濃度を測定した。尿検査にて uCa (mg/dL)、uCr (mg/dL)、uP (mg/dL)を測定し、eGFR (estimated glomerular filtration rate) (ml/min/1.73m 2)、尿中 Ca/Cr 比、FECa (%)、リン再吸収率 (tubular reabsorption of phosphate: %TRP)を算出した。また、DXA 法にて腰椎および大腿骨頸部の骨密度を測定した。統計解析は SPSS-17.0 を使い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

研究計画は島根大学医学部の倫理委員会に申請し、承認されている。

C. 研究結果

対象群の平均年齢(mean \pm SD)は 63.2 \pm 7.4

歳であった。各々のベースラインデータは、Ca 9.1 ± 0.3 mg/dL、P 3.5 ± 0.4 mg/dL、Cr 0.58 ± 0.10 mg/dL、intact PTH 45.0 ± 14.0 pg/mL、25(OH)D 16.0 ± 4.3 ng/mL、可溶性 α -Klotho 596.7 ± 171.9 pg/mL、eGFR 82.0 ± 15.0 ml/min/1.73m²、uCa/uCr 0.10 ± 0.06 、FECa 0.61 ± 0.32 %、%TRP 89.1 ± 3.6 %であった。可溶性 α -Klothoの正常値は明らかとなっていないが、既報の値と同程度であった。

【可溶性 α -Klothoと各因子における単回帰分析】

可溶性 α -Klothoは年齢、BMIと相関を認めなかった。また、可溶性 α -KlothoはCa、Cr、intact PTH、25(OH)D、P1NP、CTX、OC、eGFR、uCa/uCr、FECa、および骨密度と相関を認めなかったが、P($r=-0.156$, $p=0.040$)、および%TRP($r=-0.178$, $p=0.019$)と有意な負相関を認めた。

【可溶性 α -KlothoとPおよび%TRPにおける重回帰分析】

可溶性 α -KlothoとPは年齢を考慮すると相関を認めなかった。一方、可溶性 α -Klothoは年齢、BMI、Ca、intact PTH、25(OH)Dで補正後も%TRPと有意な負相関を認めた($r=-0.175$, $p=0.031$)。

D. 考察

α -Klothoは副甲状腺、腎臓尿細管、脳の脈絡膜で発現しており、 α -Klotho遺伝子ノックアウトマウスでは著明な高Ca、P血症、1,25(OH)₂D₃高値を示す。 α -Klothoは細胞膜上に存在するタイプと、細胞膜貫通ドメインの直上で切断された分泌されるタイプが知られており、後者である可溶性 α -Klothoは血清、脳脊髄液、尿中で同定される。膜型 α -KlothoはFGFR1およびFGF23と複合体を形成することで、FGF23独自の

作用であるP・ビタミンD代謝調節作用を発現させる役割を担う。つまり、 α -Klothoは β -glucuronidase活性を示し、この作用により α -Klothoが結合蛋白の特殊な糖鎖構造を認識することで、FGFR1がFGF23と選択的に結合することを可能にしていると考えられている。一方、可溶性 α -Klothoも β -glucuronidase活性を保持していることから可溶性 α -Klothoが酵素、あるいはグルクロン酸結合蛋白としての機能を有する可能性が示唆されている。実際、可溶性 α -KlothoがNaPi-2a蛋白のN型糖鎖に作用し、NaPi-2a蛋白が分解されやすくしているとの報告がある。また、ヒトにおいて α -Klotho遺伝子異常により可溶性 α -Klotho濃度が著明に上昇し、低P血症性くる病を示した例が報告されている。今回の可溶性 α -Klothoが%TRPと負相関を示すとの結果は、可溶性 α -Klotho過剰症における病態と合致する結果であり、可溶性 α -Klotho自身がヒトにおける生理的状态においても、P代謝に関与する可能性を初めて明らかにした。

E. 結論

可溶性 α -Klotho自身がP代謝をはじめとするミネラル代謝異常症に関与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, Sugimoto T: Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 450: 482-487.

2) Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T,

- Nakamura T, Shiraki M Relationship between change in lumbar bone mineral density to vertebral fracture risk reduction in osteoporosis patients treated with once-weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 931-936.
- 3) Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T Once-weekly teriparatide reduce the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks-subgroup analysis of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial. *J Bone Miner Metab.* 2014; 32: 441-446.
 - 4) Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, Isogai Y, Shiraki M. Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 1173-1180.
 - 5) Sone T, Ito M, Fukunaga M, Tomomitsu T, Sugimoto T, Shiraki M, Yoshimura T, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk. *Bone* 2014; 64: 75-81
 - 6) Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H and Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk of fracture. *Clin Ther.* 2014; 36:225-235.
 - 7) Ito M, Oishi R, Fukunaga M, Sone T, Sugimoto T, Shiraki M, Nishizawa Y, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties by CT. *Osteoporosis Int.* 2014; 25: 1163-1172.
 - 8) 矢野彰三, 杉本利嗣: 最新の予防と治療の基本と実際, 副甲状腺ホルモン (PTH). *Medical Practice*, 2014; 31: 1975-1980.
 - 9) 山本 昌弘, 杉本 利嗣 ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 1379-1385.
 - 10) 山内美香, 杉本利嗣: Ca 検査値異常のアプローチ, *日本内科学会雑誌*, 2014; 103:870-877.
 - 11) 矢野彰三、杉本利嗣 連日テリパラチ皮下注治療の進歩と課題 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 35-43.
2. 学会発表
 - 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Tanaka K-I, Ogawa N and Sugimoto T: Relationship between soluble α -klotho and nutritional intake in postmenopausal women, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September
 - 2) Yamaguchi T, Tada Y, Kanazawa I, Morita M, Furuya N, Yamamoto M, Yamauchi M and Sugimoto T: Intensive glycemic control improved the excretion of urine mineral ions in type 2 diabetes mellitus, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September