

201510098A

# 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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 28 年 5 月



# 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

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 28 年 5 月

# 目 次

I.	序文	
II.	平成 27 年度総括研究報告書	1
III.	平成 27 年度分担研究報告書	
	1. 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成	
	和歌山県立医科大学 内科学第一講座…… 古川安志、有安宏之、赤水尚史	15
	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	
	久留米大学医学部医療センター…… 廣松雄治	21
	3. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成	
	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科…… 山田正信	24
	4. Siglec 1 によるバセドウ病の再発（再燃）予測	
	東京医科歯科大学…… 橋本貢士	28
	5. くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成	
	大阪大学大学院医学系研究科小児科学…… 大藪恵一	31
	6. 低カルシウム(Ca)血症性の病因鑑別に関する検討および、くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成	
	徳島大学藤井節郎記念医科学センター…… 福本誠二	35
	7. ビタミンD 不足・欠乏における骨折リスク上昇に關与する因子の検討	
	島根大学医学部 内科学講座内科学第一…… 山内美香、杉本利嗣	37
	8. ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン	
	帝京大学ちば総合医療センター…… 岡崎 亮	41
	9. インスリン受容体異常症 A 型の治療実態調査と亜型の臨床病態解析	
	神戸大学大学院医学研究科…… 小川 涉	46
	10. インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究	
	東北大学大学院医学系研究科…… 片桐秀樹	49
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	53
V.	研究成果の刊行物・別刷	57

# I.序文

# 序 文

「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班」は、発足以来 30 年近くの歴史を持ち、ホルモン受容機構の異常に起因する難病の病態解明や、それらの疾患の診断および新たな治療開発のため、これまで多大な貢献を行ってきました。現在の研究班は、甲状腺、副甲状腺、糖尿病の 3 領域において、発症頻度が稀なため患者実態が把握できていない疾患や、診療指針が未確立な稀少疾患に関して、診断基準・治療指針の策定に取り組んでおり、この度、2 年目の成果のまとめをするに至りました。甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発について、副甲状腺部会では、(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低 Ca 血症性疾患、(9)ビタミン D 欠乏・不足症 について、糖尿部会では、(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型、B 型、亜型）について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の策定を行うことを目標とし、研究を遂行しています。その活動の中で、本年度は、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2015』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』を公表することができました。

ここに、平成 27 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症の病態理解の参考となり、それらの疾患に苦しむ患者の診断と治療の発展に貢献することを願っております。最後に、本事業をご支援して頂いている厚生労働省健康局疾病対策課の方々に深く御礼申し上げます。

平成 28 年 5 月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

## II.総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：本調査研究では、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実態把握と診断基準や治療指針を策定することを目標としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発、副甲状腺部会では(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患、(4)ビタミンD欠乏・不足症、糖尿部会では、インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型）を、調査研究課題として取り上げている。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2015』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』を関連学会の承認を得た後、公表した。また、これらの疾患以外では、全国患者数調査や臨床的特徴の検討を行い、診断基準・治療指針を策定する上での基盤的情報の収集が進んでいる。今後も、これらの疾患の早期かつ的確な診断・治療、さらには予後改善に寄与するべく研究を推進していく予定である。

研究分担者

1. 大菌恵一  
大阪大学大学院医学研究科 教授
2. 岡崎亮  
帝京大ちば総合医療センター 教授
3. 小川涉  
神戸大学大学院医学研究科 教授
4. 片桐秀樹  
東北大学大学院医学系研究科 教授
5. 杉本利嗣  
島根大学医学部内科学講座 内科学第一 教授
6. 橋本貢士  
東京医科歯科大学 寄附講座准教授
7. 廣松雄治  
久留米大学医学部医療センター 教授
8. 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

9. 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

A. 研究目的

本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する疾患の病態を解明し、それらの疾患の診断基準や治療指針を策定することを目標としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなるが、これらの領域では、発症頻度が稀で患者実態や治療指針に関して不明や未確立な疾患が多く存在する。甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発 について、副甲状腺部会では、(1)偽性副甲状腺

機能低下症、(2)くる病・骨軟化症、(3)低Ca血症性疾患、(4)ビタミンD欠乏・不足症 について、糖尿部会では、インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型） について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成する。成果は関連学会のホームページへの掲載や報告会、学術誌を通じて専門医だけでなく広く国民や非専門医にも周知し、これら疾患の早期かつ的確な診断・治療さらに予後改善に寄与することが期待される。

## B. 研究方法

日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、全国疫学調査の解析結果および海外を含む最新の知見をもとにして、ホルモン受容機構異常に起因する疾患の実態を把握する。それと並行して各疾患の診断基準および治療指針の作成を開始する。作成した診断基準、診断基準は、専門医や一般医家に周知と理解を深めるために、学会ホームページや刊行物を通じて公表する。改定を行う。

本年度は、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発、(6)偽性副甲状腺機能低下症 (7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患 (9)ビタミンD欠乏・不足症、(10)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型) を取り扱うこととした。

### (倫理面への配慮)

本調査研究は、人を対象とする医学研究に関する倫理指針にのっとり、各施設の倫理委員会の承認を経た後に行う。また、ヒトゲノム・遺伝子解析を伴う研究は関係する法令の規定に従い研究を遂行する。研究

全般において、ヘルシンキ宣言を遵守し、被験者保護の観点を踏まえ実施する。

## C. 研究結果

### (1)甲状腺中毒性クリーゼ

全国疫学調査の解析結果および文献を基に検討し、より具体的で実地診療においてすぐに活用できる診断と治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを作成した。ガイドラインは、5つの章からなり、第1章には「診断基準と全国疫学調査」について記載した。次いで、第2章で全国疫学調査の第二次調査で集積された甲状腺クリーゼ治療内容の解析を記載した。第3章は、甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載した。第4章には諸外国の甲状腺クリーゼ診療内容を記載し、最後の第5章では、本診療ガイドラインの是非を検証すべく前向き調査に関する案を提示した。本ガイドラインについて日本内分泌学会、日本甲状腺学会の承認を得た。

### (2)悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2015」をまとめた。この指針について、日本甲状腺学会および日本内分泌学会の承認を得た。ステロイドパルス療法を受けた症例 175 例の 9% に肝障害を認め、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。また、国内で開発中の新しい TSAb 法が眼症のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

### (3)粘液水腫性昏睡

診断基準の作成を、日本甲状腺学会と共同で進めている。

### (4)甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を策定した。パブリックコメントを募



集し、正式決定に向け準備している状態である。さらに、遺伝子診断の指針を示すため、説明同意書の案を策定し、改良を加えるべく議論を開始した。

#### (5)バセドウ病再燃再発

白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）予測に有用性を、症例数を増やして検証した結果、感度 78.2%、特異度 73.0%と、Siglec1 mRNA レベルによって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。特に陰性的中率が 83.3%と高いため、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。

#### (6)偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準改定を進めている。

#### (7)くる病・骨軟化症

くる病の治療中における FGF23 測定の有有用性について検討した結果、活性型ビタミン D の治療中であっても、血清 FGF23 値はすぐには正常化せず、FGF23 関連低リン血症性くる病と鑑別可能であることを見出した。

くる病と骨軟化症の診断マニュアルを作成し、日本骨代謝学会、日本内分泌学会を介して公表した。このマニュアルでは、臨床症状や一般検査所見など、できるだけ特殊検査を用いずにこれらの疾患の診断ができることを目指した。さらにくる病・骨軟化症の病態や病因、鑑別すべき疾患、病因の典型的生化学所見、病因鑑別のためのフローチャートも作成し、マニュアルに含めた。最終案は英文論文化すると共に、日本内分泌学会雑誌の別冊として、日本語版を配布した。

#### (8)低 Ca 血症性疾患

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。しかしながら、これ以外の臨床症状で、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、困難であった。

#### (9)ビタミンD欠乏・不足症

日本人女性 4202 名の血液サンプルが存在する JPOS 研究の 1262 人について、25(OH)D および PTH 値と 5 年間の骨折発生率を検討した。25(OH)D 基礎値 10 ng/ml 未満、10~20 ng/ml、20~30 ng/ml、30 ng/ml 以上の 4 群間に 5 年間の骨折発生率の有意差があり、20~30 ng/ml、30 ng/ml 以上の間にも有意な差があった。また PTH 4 分位と骨折発生率の間にも PTH 高値ほど骨折発生が多いことが明らかになった。血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満をビタミン D 欠乏、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満をビタミン D 不足と設定するのが妥当と考えられた。現在、ビタミン D 不足・欠乏のガイドラインの策定を進めている。

#### (10) インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型,B型,亜型)

インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)の診断基準の改訂と重症度分類の策定に向け、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医に対して、これらインスリン受容機構障害による糖尿病の診療実態に関するアンケート調査を行い、疑いを含め 49 例の B 型インスリン抵抗症についての診療経験の回答を得た。うち、関東地方に 23 例が集中しており、若干の地域性を認めた。また、インスリン受容体抗体測定を受託検査会社に対する調査では、過去 4 年間での陽性例数は 88 例であり、本アンケート調査は比較的多くの症例を網羅しているものと考えられる。今後二次調査も含め、検討を進めることを準備している。

また、小児科分野での調査が必要と考え、小児期の糖尿病に関しての症例が豊富な施設に対して個別調査を行った。その結果を基に、小児科を対象として、全国調査を行うべく、小児内分泌学会の協力も得て小児科分野向けの調査書案、及び調査書送付リストを作成した。

#### D. 考察

##### 1) 甲状腺中毒性クリーゼ

今回策定したガイドラインでは、従来の治療法の記載では欠けていた重症度や病態の視点を取り入れ、より具体的な治療内容について記載した。しかしながら、エビデンスの質が不十分であり、今後、全国疫学調査の症例を **historical control** として前向きに予後調査を行い、エビデンスを集積し改訂してゆく必要がある。

##### (2) 悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2015」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いる。指針に対する意見を、今後の改訂の参考にしていく必要がある。既に開始している「甲状腺眼症に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同の前向き研究」を継続し、治療指針を検証していく必要がある。

##### (3) 粘液水腫性昏睡

今後、治療ガイドライン策定にあたっては、「甲状腺ホルモン静注製剤」の国内常備が必須と考えられる。そのため、策定と並行して厚労省「未承認薬・適応外薬」検討会議に、甲状腺ホルモン静注製剤の国内常備を申請する必要がある。

##### (4) 甲状腺ホルモン不応症

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。

TSH 不適切分泌症候群の症例や、類似の検査所見を呈する TSH 産生腫瘍、家族性異アルブミン高サイロキシン血症などと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 $\beta$  異常症と異なる表現型を示す TR $\alpha$  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。

##### (5) バセドウ病再燃再発

白血球の Siglec1 mRNA レベルを測定することで、バセドウ病の再発・再燃を予測できることが示唆された。

##### (6) 偽性副甲状腺機能低下症

##### (7) くる病・骨軟化症

くる病・骨軟化症はコモンディジーズではないことから、多数例の検討により診断基準を確立するという手法がとれなかった。このため、主に専門家の意見により診断指針を含む診断マニュアルを作成せざるを得なかった。本マニュアルが臨床的に有用であるか、診断基準が妥当であるかどうかは、今後症例を蓄積することにより、検討する必要がある。

##### (8) 低 Ca 血症性疾患

症例の蓄積によって、低 Ca 血症性疾患の実態を把握し、低 Ca 血症の鑑別診断の手引きを改訂し、学会での承認を得る必要がある。

##### (9) ビタミン D 欠乏・不足症

JPOS 研究における血清 25(OH)D 値の検討から、血清 25(OH)D 20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏は確実な骨折のリスクであり、逆に 30 ng/ml 以上のビタミン D 充足では骨折が少ないことが明らかとなった。また、基準値範囲内であっても PTH 高値はそれ

自体が骨折のリスクであり、ビタミン D 非充足にともなう続発性副甲状腺機能亢進症が骨折リスクであることも明らかとなった。

(10) インスリン抵抗症 (インスリン受容体異常症 A 型, B 型, 亜型)

本年の調査では、関東地方から、多くの患者経験の回答が得られた。発症頻度の偏在と確定できるかは、さらなる精査が必要であると考えられるが、A 型インスリン抵抗症のアンケート調査に比べても、関東地方における比率の高さが際立っていた。ヘリコバクターピロリを含む感染に対する自己免疫機序が本疾患の発症メカニズムとして重要であることが考えられ、地域偏在となんらかの因果関係があるのかもしれない。さらなる調査の結果が期待される。また、本疾患の病態解明には、小児早世例の情報収集が重要と考えられた。既に小児内分泌学会及び小児科を専門とする研究協力者と合議の上、調査書案、及び調査書送付リスト案の作成を終了しており、今後、早急に小児向けの調査を開始する予定である。また、糖尿病専門施設に向けに行う二次調査についても調査書案を作成しており、今後、両調査の結果を分析し、新診断基準及び治療ガイドラインの策定に繋げてゆく必要があると考えられる。

#### E. 結論

当研究班の甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の 3 部会が、疾患の病態を解明および疾患の診断基準や治療指針を策定を目指している諸疾患について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成が着実に進行している。本年度は、「甲状腺クリーゼの診療ガイドライン」「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2015」、「くる病と骨軟化症の診断マニュアル」を公表することができた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K. Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology*. 2016; 157:692-704.
- 2) Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 (in press).
- 3) Ariyasu H, Akamizu T. Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 2015; 62: 953-963.
- 4) Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis

- associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 2015; 62: 725-731.
- 5) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 2015; 62:711-717.
  - 6) Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y. Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia.* 2015; 58:1868-1876.
  - 7) Akamizu T. Postpartum Thyroiditis. *Endotext.* 2015 [Internet].
  - 8) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:1688-1699.
  - 9) Eguchi H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 835979.
  - 10) Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 634234.
  - 11) Nakajima Y, Okamura T, Horiguchi K, Gohko T, Miyamoto T, Satoh T, Ozawa A, Ishii S, Yamada E, Hashimoto K, Okada S, Takata D, Horiguchi J, Yamada M. GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas. *Endocr J.* 2016 (in press)
  - 12) Tagaya Y, Okada S, Hisada T, Niijima Y, Yamada M. Interstitial pneumonia during administration of DPP4 inhibitors. *J Diabetes.* 2016 (in press)
  - 13) Shimoda Y, Okada S, Shimoyama Y, Kusano M, Yamada M. Maturity onset diabetes of the young (MODY) 5 accompanied by duodenal cysts. *J Diabetes.* 2016 (in press)
  - 14) Saito T, Okada S, Yamada E, Shimoda Y, Osaki A, Tagaya Y, Shibusawa R, Okada J, Yamada M. Effect of dapagliflozin on colon cancer



- cell [Rapid Communication]. *Endocr J.* 2015; 62: 1133-1137.
- 15) Shimoda Y, Okada S, Yamada E, Pessin JE, Yamada M. Tctex1d2 Is a Negative Regulator of GLUT4 Translocation and Glucose Uptake. *Endocrinology.* 2015; 156:3548-3558.
  - 16) Okamura T, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Sapkota S, Yamada E, Okada S, Fukuda J, Higuchi T, Tsushima Y, Yamada M. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma. *Metabolism.* 2015; 64: 706-712.
  - 17) 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.* 2015; 2015: 416145.
  - 18) Hashimoto K, Tagami T, Yamakage H, Muranaka K, Tanaka M, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Ogawa Y, Satoh-Asahara N. Serum free thyroxine levels are associated with the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. *Endocr J.* 2016; 63:221-229.
  - 19) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Sävendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwale A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101: 394-415.
  - 20) Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypo-phosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr.* 2016;175: 433-437.
  - 21) Ko JM, Bae JS, Choi JS, Miura K, Lee HR, Kim OH, Kim NK, Oh SK, Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A.* 2015; 167A: 1033–1038.
  - 22) Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 342-354.
  - 23) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23

- (FGF23)-related hypophosphataemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015; 62: 811-816.
- 24) Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One.* 2015; 10: e0131157.
- 25) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 467-473.
- 26) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T: Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2015; 62: 665-671.
- 27) Tanaka KI, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Ishikawa N, Maruyama R, Sugimoto T. Vitamin D-mediated hypercalcemia in multicentric Castleman's disease. *J Bone Miner Metab.* 2016 (in press)
- 28) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J Bone Miner Metab.* 2015; 33: 392-400.
- 29) Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int.* 2015 epub.
- 30) 石井角保. 指定難病となった甲状腺ホルモン不応症. *日本甲状腺学会雑誌*、第6巻、p104-108
- 31) 一般社団法人 日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省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. *くる病・骨軟化症の診断マニュアル*. *日本内分泌学会雑誌* 2015;91:1-11.
- 32) 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良: 活性型ビタミンD製剤過剰投与による高Ca血症を認めた1例、*救急医学*. 2015; 39 : 1131-1135.
- 33) 岡崎亮. その他の続発性骨粗鬆症の薬物療法. *日本臨牀* 2015; 73: 1740-1745.

2. 学会発表
- 1) Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  - 2) Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  - 3) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T. Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  - 4) Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T. An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  - 5) Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51<sup>st</sup> EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
  - 6) Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75<sup>th</sup> Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
  - 7) Akamizu T. IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean

- Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
- 8) Yuji Hiromatsu, et al. A New bioassay for thyroid-stimulating antibodies (aequorin TSA<sub>b</sub>) in Graves' ophthalmopathy. 15th International Thyroid Congress (Lake Buena Vista, Florida, USA) October 18-23, 2015
  - 9) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. Milan, Italy, March 27, 2015
  - 10) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai N, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Trabecular Bone Score (TBS) is associated with pulmonary function and severe vertebral fractures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA) October 9-12, 2015
  - 11) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Masaki H, Yamakawa H, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is a prognostic factor in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA) October 9-12, 2015
  - 12) 南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史. IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、平成 27 年 11 月 27-28 日
  - 13) 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史. 非  $\beta$  細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、平成 27 年 11 月 27-28 日
  - 14) 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史. 甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平成 27 年 11 月 5-7 日
  - 15) 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史. 妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平成 27 年 11 月 5-7 日
  - 16) 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史. ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平成 27 年 11 月 5-7 日



- 17) 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西理宏、赤水尚史. Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例. 第16回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、平成27年10月17日
- 18) 若崎久生、玉置真也、松本幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西理宏、赤水尚史. 糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第16回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、平成27年10月17日
- 19) 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、渋沢信行、橋本貢士、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1を介するTSHB遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 20) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、下垂体細胞株を用いた下垂体Tshb遺伝子における概日リズム発現制御の解明、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 21) 渋沢信行、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、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、臍島FGF21遺伝子発現における甲状腺ホルモンの作用に関する検討、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 22) 山田正信、臨床重要課題：甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成班の進捗状況～新たな指定難病に認定～、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 23) 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、渋沢信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1を介する新たな甲状腺ホルモンによるTSHB遺伝子の制御機構の発見、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 24) 渋沢信行、岡村孝志、渡邊琢也、堀口和彦、松本俊一、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と甲状腺ホルモンの臍島遺伝子発現への作用、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 25) 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、渋沢信行、山田正信、ランゲルハンス組織球症の浸潤によるびまん性甲状腺腫の1例、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 26) 高見澤哲也、佐藤哲郎、登丸琢也、土岐明子、吉野聡、錦戸彩加、渡邊琢也、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、石塚高広、森昌朋、山田正信、マウス胎児由来視床下部神経細胞株を用いたTRH遺伝子の甲状腺ホルモンによるnegative feedback機構の解析、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 27) 石井角保、鬼形和道、佐々木茂和、佐々木純、田上哲也、谷山松雄、武田京子、高松順太、中村浩淑、西原永潤、林良敬、菱沼昭、深田修司、吉村弘、村田善晴、山田正信、甲状腺ホルモン不応症診断アルゴリズム検証のためのアン

- ケート：TSH 産生腫瘍と鑑別が可能か？ 第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 28) 小澤厚志、渡邊琢也、高見澤哲也、錦戸彩加、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、中島康代、石井角保、渋沢信行、佐野孝昭、小山徹也、高他大輔、堀口淳、佐藤哲郎、山田正信、縦隔リンパ腫治療後に発症したびまん性硬化性乳頭癌の一例、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 29) 佐藤哲郎、登丸琢也、土岐明子、吉野聡、高見澤哲也、錦戸彩加、渡邊琢也、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、森昌朋、山田正信、THRAP3は核内受容体による転写に共役した precursor mRNA 選択的スプライシングを調節する、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 30) 錦戸彩加、佐藤哲郎、鯉淵郁也、高見澤哲也、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、吉野聡、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、登丸琢也、小澤厚志、渋沢信行、山田正信、白血球減少によりチアマゾール休薬後、アイソトープ治療目的で紹介時に甲状腺クリーゼと診断された一例、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 31) 本庄純一郎、松本俊一、堀口和彦、大崎綾、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信、アイソトープ治療後にチアマゾール(MMI)を再開し無顆粒球症を発症したバセドウ病の1例、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 32) 堀口和彦、Sapkota Santosh、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、TSH産生下垂体腫瘍におけるGPR101遺伝子変異・発現解析、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 33) 岡田秀一、山田正信、2型糖尿病の経過中に甲状腺機能亢進症を合併するも異なる臨床経過を辿った二症例に基づく臨床的考察、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
- 34) 橋本貢士：脂質異常症における甲状腺ホルモンの役割ーその基礎と臨床ー第4回 埼玉県東部地区 サイロイドカンファレンス、埼玉、2015年5月29日
- 35) 大藪 恵一：ビタミンDの作用と臨床的課題ー過去から未来へー、第118回日本小児科学会学術集会、大阪、2015年4月17-18日
- 36) 大藪恵一：骨系統疾患の新たな成因と治療、第88回 日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 37) 大藪恵一：くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成、第88回 日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 38) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミンDと骨ミネラル代謝 Update、第25回臨床内分泌代謝 Update、東京、2015年11月27日
- 39) 山内 美香、名和田 清子、田中賢一郎、小川典子、山本昌弘、杉本 利嗣：閉経後女性における Fibroblast Growth Factor23 (FGF23)と骨粗鬆症性骨折の関係についての検討、第17回日本骨粗鬆症学会、広島、2015年9月18日

- 40) 山内 美香, 山本 昌弘, 野津 雅和, 名和田 清子, 杉本 利嗣: 閉経後健常女性における Ca・P 代謝と可溶性  $\alpha$ -Klotho の関係の検討、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23 日
- 41) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮 COPD 男性では Growth differentiation factor 15 (GDF15) が高値を示し、酸素療法導入により低下する。第 32 回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 42) 岡崎亮 日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインの試案 第 33 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2015 年 7 月 23-25 日
- 43) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔 冠動脈カテーテル施行患者においてベースラインの骨代謝マーカーは生命予後の予測因子となる: CHIBA(Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study 第 33 回日本骨代謝学会学術集会、東京、2015 年 7 月 23-25 日
- 44) 岡崎亮 糖尿病関連骨粗鬆症の管理と治療 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会、下関、2015 年 5 月 21-24 日
- 45) 井上大輔、渡部玲子、清水祐一郎、福本誠二、天木幹博、中村文隆、田井宣之、平野順子、岡崎亮 血中 FGF23 濃度は腎機能正常男性において心肥大、心機能低下、骨代謝と関連する 第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23-25 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 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

### III. 分担研究報告書