

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、および、その指針にのっとった前向き調査を実施することを目的としている。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)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)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)、(7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げる。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』に基づく多施設合同前向き臨床研究を開始した。また、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の現況についての全国アンケート調査を行い、結果を集計した。さらには、『脂肪萎縮症診療ガイドライン』を刊行した。上記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ために、これらの疾患の実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成が着実に進んでいる。

研究分担者(五十音順)

1. 井上大輔  
帝京大ちば総合医療センター 教授
2. 海老原健  
自治医科大学 准教授
3. 大藪恵一  
大阪大学大学院医学研究科 教授
4. 岡崎亮  
帝京大ちば総合医療センター 教授
5. 小川渉  
神戸大学大学院医学研究科 教授
6. 片桐秀樹  
東北大学大学院医学系研究科 教授
7. 谷澤幸生  
山口大学大学院医学研究科 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. 三宅吉博  
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医

学 教授

10. 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

内分泌代謝領域の基盤を形成する甲状腺領域、副甲状腺・ビタミン D 領域、糖尿病領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行う。具体的には、甲状腺ホルモン不応症、甲状腺クリーゼ、偽性副甲状腺機能低下症とその関連疾患である副甲状腺機能低下症、低リン血症性くる病・骨軟化症、インスリン作用障害糖尿病、Wolfram 症候群、脂肪萎縮症を対象とする。これらの疾患の患者実態や診療指針に関して不明や未確立な点が多いので、全国調査や新たな診断基準と治療指針の策定を関連学会と共同で行う。また、これらの成果を関連団体のホームページ公開や報告会を通じて国民や非専門医に広く周知・啓発を行う。

● 甲状腺部会

これまでに甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを策定したが、診療ガイドラインの評価と改訂を目的として、平成 30 年度中に多施設前向きレジストリ研究を実施する。甲状腺ホルモン不応症は指定難病であり、診断基準や重症度分類などを策定し公表してきた。根本的な治療法がなく患者動態も不明なため、診療ガイドラインの作成及びレジストリ構築を行う。

#### ● 副甲状腺部会

偽性副甲状腺機能低下症は 30 年前に診断基準が作成されたが、他の病型でも PTH 不応性があることが報告され、診断基準の見直しが必要である。副甲状腺機能低下症の鑑別診断となるビタミン D 不足・欠乏の判定基準等を作成してきたが、最近副甲状腺機能低下症に関しては新知見が報告されている。そこで患者の現況調査と最新の知見に基づき、病型分類、診断法を見直す。また、低カルシウム血症の鑑別診断の手引き等を作成してきたが、これらの疾患に関する新規知見が多く得られている。そこで、本手引きを改訂することを目的とする。

#### ● 糖尿病部会

インスリン抵抗症の診断基準は作成以来 20 年以上に亘り改定がなく、現状にそぐわない点が多い。診断基準の改定と治療ガイドラインの作成を目的とする。難病指定後の Wolfram 症候群の実態を把握するとともに、診断基準、診療指針の必要に応じた改定・作製を行う。学会等により、疾患の周知・啓発を図る。脂肪萎縮症は難治疾患であるにも関わらず、これまでの実態調査は不十分であり、診断基準も存在しない。本研究では疫学調査やレジストリの整備により、わが国に即した診断基準および診療ガイドラインの策定を目指す。

#### B. 研究方法

ホルモン受容機構異常に起因する下記の 8

疾患について、日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、全国疫学調査や海外を含む最新の知見をもとにして、疾患の実態を把握する。更に、診断基準・治療指針を策定し、それを基にした前向き調査を実施する。

#### (調査・研究対象疾患)

- 1) 甲状腺クリーゼ
- 2) 甲状腺ホルモン不応症
- 3) 副甲状腺機能低下症
- 4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症
- 5) 低 Ca 血症性疾患
- 6) 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)
- 7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患
- 8) 脂肪萎縮症

#### ● 甲状腺部会

1) 甲状腺クリーゼ  
愛媛大学疫学予防医学講座および同大学医療情報学講座の協力を得て、多施設前向きレジストリ研究を行う。データ管理システムとして REDCap を利用し、内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡機関は半年、研究期間は 2 年で 500 例を目標症例数とする。データ解析の後、診療ガイドラインの改訂を行う。(以上、研究代表者の赤水と研究分担者の三宅が担当)

#### 2) 甲状腺ホルモン不応症

可能な限り GRADE アプローチに従って甲状腺ホルモン不応症診療ガイドラインを策定する。平成 30 年度は文献の収集及び解析、その後推奨度判定や文章策定を行って学会承認を得る。また、疫学専門家である三宅吉博を中心に、平成 30 年度に甲状腺ホルモン不応症患者レジストリ構築を行い、その後解析を行う。(以上、研究分担者の山田が担当)

## ● 副甲状腺部会

3) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症

平成 30 年度は、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(主任 中村好一)と共同で、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症患者を対象に、現況につき全国アンケート調査を行う。結果の解析により、診断基準の妥当性など現状の問題点を明らかにする。(以上、研究分担者の大菌と福本が担当)

5) 低カルシウム性疾患

アンケート調査の結果に文献からの知見を合わせ、低カルシウム(Ca)血症の鑑別診断の手引きを改訂し、パブリックオピニオンを得た後公表する。(以上、研究分担者の岡崎、井上と研究協力者の竹内が担当)

## ● 糖尿病部会

6) インスリン抵抗症

前年度までの全国診療実態調査によってインスリン抵抗症が継続診療されている国内施設が明らかとなったため、平成 30 年度にはこれらの施設から、治療薬の有効性や安全性に関する情報を中心にさらに詳細な臨床情報を収集する。平成 31 年度、32 年度は、これらの情報と文献から収集した情報とを併せて分析し、診療ガイドラインの作成を目指す。(以上、研究分担者の小川、研究協力者の門脇と依藤が担当) また、全国診療実態アンケート調査によって B 型インスリン抵抗症の症例経験を持つ施設が明らかとなったため、平成 30 年度にはこれらの施設から、B 型インスリン抵抗症の病態や治療薬の有効性や安全性や予後など、さらに詳細な臨床情報を収集する。平成 31 年度、32 年度は、これらの情報を詳細に分析し、病態分類や診療ガイドラインの作成を目指す。

(以上、研究分担者の片桐と研究協力者の石垣が担当)

7) Wolfram 症候群

難病登録されたデータにより実態を再調査する。遺伝性難聴など関連疾患で同定された WFS1 遺伝子変異を整理し、変異と疾患の関係を見直す。前臨床の研究として、GLP1 受容体作動薬の効果をマウスモデルで検討し、糖尿病以外の症状への効果の検討も試みる。国際協力により、診断基準、診療指針を

Brush-up する。(以上、研究分担者の谷澤が担当)

8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症の実態調査、レジストリ 脂肪萎縮症治療薬メレプレチンの全例調査や難病助成の登録制度と連携し、レジストリを立ち上げ、データ収集を行う。更に、診療ガイドライン、診断基準の策定 日本内分泌学会の重要臨床課題の一つとして臨床ガイドラインの策定を進める。また、原因遺伝子の調査 先天性症例を対象に原因遺伝子の検索を行う。(以上、研究分担者の海老原が担当)。

(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

### ● 甲状腺部会

1) 甲状腺クリーゼ

本研究班が策定した甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、同疾患

の予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的とし、前向きコホート試験をデザインした。参加協力を依頼する施設は、主として内分泌学会認定専門医施設とし、研究期間は2年、目標症例数は500例とした。追跡期間は診断時から6カ月時までとした。データ管理システムは愛媛大学大学院医学系研究科内に設置したREDCapを利用した。平成31年3月1日現在、甲状腺クリーゼ患者17名の情報が登録されている。

## 2) 甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の治療ガイドラインの策定に向け、CQを制定し文献検索を行った。続いて、一次スクリーニングを実施し必要な文献を収集し、さらに二次スクリーニングが終了した。

### ● 副甲状腺部会

#### 3) 副甲状腺機能低下症

#### 4) ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症

#### 5) 低Ca血症性疾患

低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の現況につき、全国の病院3,501科に対し全国アンケート調査を行った。一次調査では、副甲状腺機能低下症704名、偽性副甲状腺機能低下症478名が集計された。二次調査では、約150施設から、副甲状腺機能低下症は約360例、偽性副甲状腺機能低下症は約280例の個人調査票を回収することができた。

### ● 糖尿病部会

#### 6) インスリン抵抗症

インスリン受容体に対する自己抗体によるB型インスリン抵抗症に関して、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医の協力のもと、実態調査を実施した。調査から、わ

が国における29例のB型インスリン抵抗症の実態が明らかとなり、低血糖の合併や自己免疫疾患の併存が高いこと、空腹時インスリンの実際の値、性差、診断に向けての検査の進め方や治療方針など、診断基準の改定につながる基盤となるデータが蓄積された。

A型インスリン抵抗症の遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討するため、同症が疑われる患者11例に対して遺伝子検査を施行し、既知のインスリン受容体遺伝子変異を4例、新規のインスリン受容体遺伝子変異を1例に同定した。またインスリン受容体遺伝子変異を認めなかった例にはPIK3R1遺伝子解析を行い、2例に変異を同定した。インスリン受容体遺伝子、PIK3R1遺伝子に異常を認めない3例について、家系を用いたエクソーム解析を開始した。全国診療実態調査や自験例において、本症に対するSGLT2阻害剤の一定の有効性が認められると考えられたため、本症に対する治験計画を立案した。

#### 7) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患

これまでに蓄積されたWolfram症候群の症例の解析結果に基づいて、同症候群の診断基準改定に関する要否の確認を行ったところ、典型的な症例においてもWFS1遺伝子変異が同定されない症例や、逆に変異が同定されても糖尿病や視神経萎縮を欠く非定型例が存在した。また、発症年齢は1才未満から29才と幅広かった。そのため、30歳未満で発症した糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する現在の診断基準を改定する必要性は見いだせなかった。剖検例の解析から、膵β細胞消失についてβ細胞の脱分化を含む細胞可塑性との関連が示唆される結果が得られた。

#### 8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症診療ガイドライン案に対するパ

ブリックコメントを収集し修正したのち、日本内分泌学会の承認を得た。この脂肪萎縮症診療ガイドラインを日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した(日本内分泌学会雑誌 vol.94 Suppl. September 2018)。

先天性脂肪萎縮症の新たな原因遺伝子が相次いで報告されている。これまでの調査で原因不明であった先天性症例について遺伝子再解析を実施し、複数の症例でわが国では初めての遺伝子変異を同定した。

#### D. 考察

##### ● 甲状腺部会

甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリ研究による診療ガイドラインの改訂は、致死率が高い甲状腺クリーゼ患者の予後改善が期待される。また、専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きの策定が完了し、続いて、治療ガイドラインの策定に向けての作業を進めている。今後、構造化抄録作成、推奨文策定、学会承認という手順で策定を行う。

##### ● 副甲状腺部会

全国アンケート調査の結果、および、患者数と対象施設抽出率を勘案すると、推定患者数は副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名～3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名～1,825 名)と推計された。偽性副甲状腺機能低下症は前回の診断基準作成から 30 年が経過した。他の病型(類縁疾患)でも PTH、診断基準の見直しが必要とされている。二次調査の結果から、適切な項目設定を行った患者レジストリの構築を行い、診療ガイドラインを改訂・再策定を進めていく必要がある。

##### ● 糖尿病部会

本邦における B 型インスリン抵抗症の実態を明らかにできた。同症を疑った際の検査や併存自己免疫疾患の検討、さらにはその治療について、有益なデータが得られ、1987 年に厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により発表された診断基準を基盤とし、これを改定する根拠となるものと考えられる。A 型インスリン抵抗症に関しては、同症の遺伝子型の解析を行い、表現型との対比を行った。今後、これらの情報を基に、新しい診断基準を作成する予定である。

Wolfram 症候群については、現時点においては我が国での診断基準の改定の必要はないと考えられる。しかしながら、Wolfram 症候群は、希少疾患ゆえ報告症例数が少なく、また疾患多様性がみとめられることから、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。

脂肪萎縮症診療ガイドラインでは、脂肪萎縮症の分類および診断手順について記載された。しかし、診断基準については策定が見送られた。脂肪萎縮症は多様な疾患の集合なため、共通の診断基準を作成することは困難であり、治療に重点を置いた診断手順・基準の作成が有用と考えられる。また、先天性脂肪萎縮症の新たな原因遺伝子が相次いで報告されており、今後も適宜、脂肪萎縮症の分類、診断手順等を改定していく必要がある。

#### 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の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・治療指針の作成が着実に進行している。また、これまで

に策定した診断基準・治療指針に基づいて、甲状腺クリーゼの他施設前向きレジストリ研究が開始された。

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura T, Yamada M, et al.: Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol.* 461:32-42.2018.
- 2) Islam MS, Namba N, Ohata Y, Fujiwara M, Nakano C, Takeyari S, Miyata K, Nakano Y, Yamamoto K, Nakayama H, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations in Japanese Allan-Herndon-Dudley syndrome patients. *Endocr J.* 66:19-29.2019
- 3) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K. Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report. *Clin Pediatr Endocrinol.*28:1-7.2019
- 4) Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev.*98:2317-2348.2018
- 5) Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki N. Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia. *Osteoarthritis Cartilage.* 26:1551-1561.2018.
- 6) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 65:593-599. 2018.
- 7) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 9:1224-1227.2018
- 8) Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improve beta cell function in a mouse mode of Wolfram syndrome. *Diabetologia* 61: 2189-2201.2018
- 9) Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K. Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a

- Diabetic Outpatient Clinic. Intern Med. 57: 2301-2313, 2018.
- 10) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック、日本内分泌学会編集、診断と治療社、東京 279-281, 2018
  - 11) 古川安志、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈、赤水尚史:甲状腺クリーゼの診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科 48(1):18-23, 2019
  - 12) 赤水尚史:甲状腺クリーゼの診断と治療. 診断と治療 Vol.106 No.9:1117-1122, 2018
  - 13) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ. 週刊医学のあゆみ Vol.265 No.2:124-127, 2018
2. 学会発表
- 1) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number abnormalities with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
  - 2) Nishikido A, Yamada M, et al. Higher age-adjusted serum TSH levels were associated with cerebro-cardiovascular events in middle-age/elderly men. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
  - 3) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central hypothyroidism related to pituitary adenomas: Low frequency of central hypothyroidism in Acromegaly patients. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
  - 4) Yoshioka M, Yamada M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
  - 5) Nakajima Y, Yamada M, et al. A stimulation of the TSH gene, pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct.
  - 6) Tanizawa Y. Medical and Genetic alleviation of cellular stress restore  $\beta$ -cell function in Wolfram syndrome. 7th International Workshop on Wolfram Syndrome, Paris , France, June 11th to 12th 2018
  - 7) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Metabolic insufficiency caused by cellular stresses is implicated to  $\beta$  cell dedifferentiation in the mouse model of Wolfram Syndrome. 78th American Diabetes Association Scientific Sessions. Orlando, FL, USA, June 22-26.2018
  - 8) Ebihara K. Current state and issues of lipodystrophy in Japan. Lipodystrophy Symposium 2018. Orland, FL, USA, June 26-27.
  - 9) 古川安志、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎

- 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野 修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈：甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究の進捗状況. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 10) 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 11) 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 12) 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 福岡市 2018 年 11 月 2-3 日
- 13) 上野山仁美、有安宏之、岩倉 浩、稲葉秀文、浦木進丞、竹島 健、古川安志、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：バセドウ病の経過中に甲状腺ホルモン不応症の併存が発覚した 1 例. 第 19 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 大津市 2018 年 10 月 13 日
- 14) 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害. 第 91 回日本内分泌学会学術総会 宮崎市 2018 年 4 月 26-28 日
- 15) 石井角保、山田正信ら：ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規 long non-coding RNA の機能解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 16) 中島康代、山田正信：潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 17) 石井角保、山田正信：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、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 18) 石田恵美、山田正信ら：亜急性甲状腺炎の発症から、徐々に Basedow 病が顕在化してくる病態を継時的に観察し得た一例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 19) 堀口和彦、山田正信ら：散発性 TSH 産生下垂体腺腫におけるコピー数多型解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 20) 高見澤哲也、山田正信ら：下垂体占拠性病変による中枢性甲状腺機能低下症の TRH 試験による正確な診断法の開発、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 21) 錦戸彩加、山田正信ら：本邦における喫煙の甲状腺機能への横断的ならびに縦断的検討、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 22) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症は NAFLD のリスクファクターか?、第 61 回 日本甲状腺学会学術



- 集会、川越、2018年11月22-24日
- 23) 松本俊一、山田正信ら: 上腸間膜動脈症候群の併発をきたした自己免疫性多内分泌腺症候群3型の1例、第61回日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 24) 渡邊琢也、山田正信ら: Trousseau 症候群を併発した肺腺癌に対するペムブロリズマブ投与中に甲状腺機能低下症を呈した1例、第61回日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 25) 堀口和彦、山田正信ら: TSH 産生下垂体腺腫に特異的な広範囲に認められる染色体コピー増多の発見、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 26) 高見澤哲也、山田正信ら: 甲状腺ホルモン受容体による TRH 及び TSH  $\beta$  遺伝子の T3 非依存性転写活性化における TBL1X の役割の解明、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 27) 錦戸彩加、山田正信ら: 自己免疫性甲状腺疾患甲状腺組織における programmed cell death-1 の発現解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 28) 近藤友里、山田正信ら: 絶食下における視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 29) 松本俊一、山田正信ら: 下垂体 Tshb 遺伝子発現制御における転写共役因子群の役割の解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 30) 石井角保、山田正信ら: ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規転写物の機能解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 31) 岡村孝志、山田正信ら: 視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 32) 西村 尚子, 井澤 雅子, 濱島 崇, 大幡泰久, 武鐘 真司, 窪田 拓生, 大菌 恵一. GALNT3 機能喪失型変異による腫瘍状石灰沈着症の3歳男児. 日本小児内分泌学会学術集会 東京. 2018. 10. 4-6
- 33) 片桐秀樹 臓器間ネットワークと代謝疾患第46回内科学の展望、大阪、2018年12月2日
- 34) 木下香, 諏訪部信一, 廣田勇士, 竹内健人, 小川渉, 金野友紀, 高谷里依子, 高谷具純. 第52回日本小児内分泌学会, 東京, 2018年10月5日
- 35) 竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018年5月24日
- 36) 廣田勇士, 石垣泰, 竹内健人, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第91回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018年4月26日
- 37) 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 西村渉, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵 $\beta$ 細胞可塑性制御の解明 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018年5月24日、25日、26日
- 38) 椎木 幾久子、田部 勝也、幡中雅行、

谷澤幸生 Wolfram症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵β細胞可塑性制御の解明 日本糖尿病学会中国四国地方会第56回総会、下関市、2018年10月26日、27日

- 39) 海老原健、村上明子、海老原千尋、青谷大介、日下部徹:全身性脂肪萎縮症関連早老症(GLPS)におけるレプチン補充療法の有用性、日本肥満学会、神戸市、2018年10月7日、8日

#### 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

該当なし

3.その他

特記事項なし