

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継続実施した。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全国アンケート調査を行い、現状把握、病態理解を進めた。インスリン抵抗症、Wolfram 症候群、脂肪萎縮症についても実態調査を進めた。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成果を上げつつある。

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. 小川渉
神戸大学大学院医学研究科 教授
5. 片桐秀樹
東北大学大学院医学系研究科 教授
6. 谷澤幸生
山口大学大学院医学研究科 教授
7. 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
8. 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

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

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

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から診療指針作成委員を選定し委員会(委員長山田正信)を立ち上げた。治療指針の策定にあたっては、Minds・GRADEが定める手法に基づいて行なう。(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
- 5) 低カルシウム性疾患

「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、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、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodyostosis の患者の現況について、全国アンケート調査を行う。また、二次調査の結果を解析することによって、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の患者レジストリを構築し、これらの疾患の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。(以上、研究分担者の大菌、井上、福本が担当)

● 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、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収集し文献から得た情報と併せて、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。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、研究分担者の片桐が担当)

- 7) Wolfram 症候群

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」に基づいた調査および遺伝子解析か

ら蓄積された疫学調査結果の再分析を行ない、診断基準、治療指針の改訂を行う。(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トレプレチンの全例調査や難病助成の登録制度と連携し、レジストリ立ち上げ、診断基準の策定を進める。また、部分性脂肪萎縮症における原因遺伝子検索を行う。(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

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実施している。研究期間は 2 年、目標症例数は 500 例に設定している。令和元年度末現在、106 施設が参加し、53 例の登録を得た。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 を利用する。

また、現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインは関連学会の承諾を得て Minds ガイドラインライブラリーへ掲載された。

- 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。これまでに CQ 策定、文献検索、一次スクリーニング、文献収集、二次スクリーニング、構造化抄録作成を踏まえたうえで、推奨文原案策定が終了した。

● 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

全国アンケート調査から、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。この結果から全国の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。二次調査では、特発性副甲状腺機能低下症の平均発症年齢は 37.9 歳であった。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、アンケート調査から 115 名のデータを収集し、種々の筋骨格軟部組織等の症状・症候を有していることが明らかになった。他にも、低 Ca 血症性疾患に関して、様々な臨床的特徴が明らかになった。

● 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する調査から、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、性差を認めないこと、地域の偏在を認めないこと、60 歳代に発症年齢のピークがあることなど、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、インスリン抵抗症が疑われる患者 2 例に対して遺伝子検査を施行したが、インスリン受容体遺伝子や

PIK3R1 遺伝子変異を認めず、新たな原因遺伝子も同定されなかった。インスリン抵抗症を疑うカットオフ値は、空腹時インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ であることが判った。

- 7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

現在の診断基準を用いて Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異が検出される患者は約 7 割に止まる。また、診断基準を満たすものの糖尿病と視神経萎縮の他に非典型徴候を示す症例も存在する。そのよう中で、今回、免疫不全、低身長等の Wolfram 症候群には通常見られない特異な症候を合併する症例を解析し、WFS1 以外の遺伝子異常(NBAS 遺伝子変異)を同定した。

- 8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症研究者の集まりである脂肪萎縮症研究会を立ち上げ、第一回シンポジウムを開催した。全身性脂肪萎縮症小児症例におけるレプチン治療の長期効果を解析した。原因不明の部分性脂肪萎縮症を対象に遺伝子変異検索を実施し、新しい遺伝子変異を見出した。

D. 考察

● 甲状腺部会

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である故に、相当多くの臨床情報を収集を要する。しかしながら登録症例数の推移からは、当初計画していた目標症例数の達成は困難と考えられた。目標症例数を 100 例に下方修正し、今後 50 例の予後情報の登録が完了した時点で中間解析を行う。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に加えて、治療ガ

ドラインの策定作業が進んでいる。

● 副甲状腺部会

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なることから原因遺伝子異常の解析が重要と考えられた。今後、適切な項目設定を行った患者レジストリを構築し、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

1987年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班による診断基準と比べ、性差や発症年齢に違いが認められた。また、合併する自己免疫疾患の種類と頻度、低血糖を合併する頻度が明らかとなった。これらは、今後の診断基準の改定につながる基盤となるデータと考えられる。また、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が着実に進んでいる。インスリン抵抗症の臨床診断のためには、空腹時インスリン値を基準とすることが有用であると想定されていたが、今回の検討で空腹時インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ がカットオフ値として有用であると考えられた。

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ないと考えられる。しかしながら、疾患の多様性を考慮し、診断の感度および特異度を上げるための診断基準の精緻化が求められる。遺伝子診断方法の改良とともにさらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究を行い、診断基準を見直していく必要がある

脂肪萎縮症に関して、疫学調査の方法やレジストリのあり方や診断基準について討論する場が必要であると考え脂肪萎縮症研究会を立ち上げた。また、部分性脂肪萎縮症の診断基準の確立のため、シークエンスパネルを用いて症例解析を促進する必要がある。

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・治療指針を作成が着実に進行している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M, Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: ALPL Mutation Analysis in 98 Unrelated Patients. *Calcif Tissue Int*, 106:221-231,2020.
- 2) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasagawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical practice guidelines for hypophosphatasia. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 29:9-24, 2020.
- 3) Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H, Ishizu M, Kuroda A, Shima H, Tashiro M, Miya K, Okada K, Minakuchi J, Kawashima S, Matsuhisa M, Matsumoto T, Fukumoto S. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* volume 38:70, 2020.
- 4) Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y,

- Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan. *J Diabetes Investig.* 2020 (in press)
- 5) Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, Matsumura T, Taguchi A, Yamamoto K, Kamatani T, Tanizawa Y. Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic β -cells in autocrine and paracrine manners. *J Diabetes Investig.* 2020 (in press)
 - 6) Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T: Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors therapy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 66:843-852. 2019
 - 7) Nakajima Y, Yamada M, et al. Influence of Smoking on Thyroid Function in Japanese Subjects: Longitudinal Study for One Year of On-Off Smoking. *J Endocr Soc.* 3:2385-2396. 2019
 - 8) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central Hypothyroidism Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 104:4879-4888. 2019
 - 9) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS ONE*, 14:e0222931,2019.
 - 10) Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K. Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effector nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro. *Mol Genet Metab*, 127:158-165,2019.
 - 11) Fukushima K, Kawai-Kowase K, Yonemoto Y, Fujiwara M, Sato H, Sato M, Kubota T, Ozono K, Tamura J. Adult hypophosphatasia with compound heterozygous p.Phe327Leu missense and C.1559delT frameshift mutations in tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene: a case report. *J Med Case Rep*,13:101-106,2019
 - 12) Maeda M, Maeda T, Ebihara K, Ihara K. The long-term management of congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome): the clinical manifestations of Japanese sibs for approximately 20 years. *Clin Pediatr Endocrinol.* 28: 139-145. 2019
 - 13) Iwanishi M, Kusakabe T, Azuma C, Tezuka Y, Yamamoto Y, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Morimoto M, Ebihara K. Clinical characteristics in two patients with partial lipodystrophy and Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous missense mutation in the insulin receptor gene. *Diabetes Res*

- Clin Pract. 152: 79-87. 2019
- 14) 赤水尚史: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 2020-'21、編著:岡元和文、総合医学社、東京 379-383, 2020
 - 15) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 . Medical Practice 37(1):30-37, 2020
 - 16) 赤水尚史:甲状腺機能亢進症/甲状腺クリーゼ. ICU 治療指針Ⅱ、総監修:岡元和文、総合医学社、東京 1042-1044, 2019
 - 17) 赤水尚史:甲状腺クリーゼ:診療ガイドラインとレジストリー研究. 日本内科学会雑誌 108(11):2361-2368, 2019
 - 18)
2. 学会発表
- 1) Okamura T, Yamada M, et al. Thyroid hormone negatively regulates the pituitary NR4A1 without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
 - 2) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number gains with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
 - 3) Yamada S, Yamada M, et al. Gender- and age- differences of seasonal changes in thyroid function in healthy subjects in Japan. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
 - 4) Ohata Y, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Nakano Y, Miyata K, Yamada C, Ozono K, Ishihara Y, Nakayama H, Yamamoto K, Fujiwara M, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A. Mutation analysis of the PHEX gene and genotype-phenotype correlation in 37 Japanese patients X-linked hypophosphatemic rickets. ASBMR 2019 Annual Meeting. Orland, FL, USA. 2019.09.20-23.
 - 5) Yamazaki M, Kawai M, Michigami T, Ozono K. Functional Control of Osteoblasts by Type III Sodium/Phosphate Cotransporters ASBMR 2019 Annual Meeting. Orland, FL, USA. 2019.09.20-23.
 - 6) Kubota T, Ohata Y, Ishihara Y, Fujiwara M, Takeyari S, Yamamoto K, Nakano Y, Miyata K, Nakayama H, Kitaoka T, Okawa R, Nakano K, Akiyama T, Ozono K. Biochemical and genetic analysis in patients with odontohypophosphatasia in Japan. 9th International Conference on Children's Bone Health. SALZBURG, AUSTRIA 2019.06.22-25.
 - 7) Tanizawa Y, Tanabe K, Amo-Shinoki K. Metabolic dysregulation by cellular stress is implicated in the dedifferentiation and dysfunction of pancreatic beta cells. 55th EASD Annual Meeting (Posters 452). Barcelona, Spain, 2019. Sep 16-20.
 - 8) Tanabe K, Amo-Shinoki K, Kondo M,

- Hatanaka M, Masatani M, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signalling prevents beta cell dedifferentiation in a mouse model of Wolfram syndrome through modulating Txnip expression. 79th American Diabetes Association Scientific Sessions. San Francisco, CA, USA, 2019. June 7-11.
- 9) 赤水尚史、古川安志:甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 10) 上田陽子、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、栗本千晶、竹島 健、古川安志、西 理宏、赤水尚史:TR(甲状腺ホルモン受容体) β 遺伝子 E460K 変異にバセドウ病を合併した一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 11) 竹島 健、中尾友美、吉松弘晃、小瀬川真美、松谷紀彦、古川安志、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:メルカゾール治療後に血球貪食症候群を合併したバセドウ病の1例. 第62回日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 12) 中尾友美、竹島 健、松本敏希、岸本祥平、栗本千晶、浦木進丞、松谷紀彦、森田修平、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史:治療的血漿交換の適応判断に難渋した甲状腺クリーゼの一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 13) 有安宏之、稲葉秀文、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能異常. 第 92 回日本内分泌学会学術総会 仙台 2019 年 5 月 9-11 日
- 14) 斉藤千真、山田正信ら:視床下部一下垂体—甲状腺系の網膜への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 15) 近藤友里、山田正信:視床下部室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスの作成と解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 16) 石井角保:甲変異ベータ型甲状腺ホルモン受容体の生体内における機能解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 17) 山田早耶香、山田正信ら:健常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動の検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 18) 高見澤哲也、山田正信ら:下垂体腺腫を対象とした IGF-1 と甲状腺機能の関係に関する検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 19) 錦戸彩加、山田正信ら:本邦検診受診者 1 万 2 千例における喫煙の甲状腺機能への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 20) 松本俊一、山田正信ら:甲状腺中毒症における糖代謝異常のメカニズムの解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 21) 平賀春菜、山田正信ら:劇症 1 型糖尿病 4 例における自己免疫性甲状腺疾患合併、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019 年 10 月 10-12 日
- 22) 山田英二郎、山田正信ら:妊娠の経過中に糖尿病とバセドウ病を発症した 1 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前

- 橋 2019年10月10-12日
- 23) 吉岡誠之、山田正信ら:抗 CTLA4 抗体イピリムマブ投与にて破壊性甲状腺炎、薬剤誘発性肺炎、下垂体炎など多彩な自己免疫関連有害事象を呈した悪性黒色腫の一症例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 24) 吉野聡、山田正信ら:ニボルマブ投与により TSAB 陽性の甲状腺中毒症をきたした 1 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 25) 山口直樹、山田正信ら:長期投与下で二相性に甲状腺機能異常をきたしたエベロリムス誘発性甲状腺機能異常症の 1 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 26) 岡村孝志、山田正信ら:肺高血圧症に対しエポプロステノール加療中に発症した破壊性甲状腺炎の一例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 27) 吉川将史、山田正信ら:肺高血圧に対するエポプロステノール治療中に甲状腺機能亢進症となり、肺高血圧・心不全の増悪をきたし、甲状腺全摘により改善した一例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 28) 関口奨、山田正信ら:重症甲状腺機能低下症の発見契機と予後の検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 29) 橋田哲、山田正信ら:メチマゾールにより両側唾液腺炎を来したバセドウ病の 1 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 30) 渡邊琢也、山田正信ら:インスリン自己免疫症候群等の合併により内服加療を断念したバセドウ病の一例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 31) 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 long non-coding RNA の解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 32) 小澤厚志、山田正信ら:視床下部-下垂体-甲状腺系制御機構におけるレプチンの役割、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 33) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4 阻害薬と TSH、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 34) 下田容子、山田正信ら:DPP4 阻害薬の内服中に亜急性甲状腺炎を発症した 2 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 35) 岡田純一、山田正信ら:DPP4 阻害薬の中止後に無痛性甲状腺炎を発症した 1 例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 36) 石田恵美、山田正信ら:ワーファリン内服中の著名な凝固時間延長を契機に診断された確からしい Basedow 病の一例、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 37) 加嶋耕二、山田正信ら:冠攣縮性狭心症を発症して、発作時にバセドウ病を診断した 47 歳女性、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
- 38) 中島康代、山田正信ら:高齢者の潜在性甲状腺機能異常症、第 92 回 日本内分泌学会学術集会 仙台 2019年5月

- 9-11 日
- 39) 高見澤哲也、山田正信ら:新たに発見された変異 TBL1X 遺伝子の機能解析、第 92 回 日本内分泌学会学術集会 仙台 2019 年 5 月 9-11 日
- 40) 近藤友里、山田正信ら:絶食による視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第 92 回 日本内分泌学会学術集会 仙台 2019 年 5 月 9-11 日
- 41) 山田早耶香、山田正信ら:健常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動の検討:人間ドック 8,489 名の解析から、第 92 回 日本内分泌学会学術集会 仙台 2019 年 5 月 9-11 日
- 42) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生下垂体腺腫における広範なコピー数増加と遺伝子発現量への影響、第 92 回 日本内分泌学会学術集会 仙台 2019 年 5 月 9-11 日
- 43) 原田大輔、柏木博子、上山 薫、折山 恭子、武鍵真司、大幡泰久、石原康貴、窪田 拓生、清野佳紀、難波 範行:ALP157IU/L から診断した小児型低ホスファターゼ症の 16 歳男児例 第 29 回 臨床内分泌代謝 Update 高知 2019 年 11 月 29-30 日
- 44) 中野由佳子、武鍵真司、北岡太一、大幡泰久、山本賢一、宮田 京、中山尋文、藤原 誠、窪田拓生、三善陽子、大菌恵一:酵素補充療法を導入した低ホスファターゼ症成人 2 症例の検討 第 29 回臨床内分泌代謝 Update 高知 2019 年 11 月 29-30 日
- 45) 高谷里依子、皆川真規、窪田拓生、井上大輔、杉本利嗣、福本誠二、大菌恵一、中村好一:偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国アンケート調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 46) 向井昌史、山本威久、武鍵真司、大幡泰久、長谷川泰浩、北岡太一、窪田拓生、山本勝輔、道上敏美、大菌恵一:ビタミン D 欠乏症あるいは不足による内反膝(O脚) の程度と関連する因子の検討(口演). 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 47) 高谷里依子、皆川真規、窪田拓生、井上大輔、杉本利嗣、福本誠二、大菌恵一、中村好一:偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国疫学調査(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 48) 山崎美和、川井正信、大菌恵一、道上敏美:III 型ナトリウム/リン酸共輸送担体を介する骨芽細胞機能制御 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 49) 道上敏美、立川加奈子、山崎美和、川井正信、窪田拓生、大菌恵一:日本人における低ホスファターゼ症の特徴:患者 98 名における変異アレル頻度および遺伝子型—表現型相関解析(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 50) 原田大輔、柏木博子、武鍵真司、大幡泰久、石原康貴、窪田拓生、清野佳紀、難波敏行:骨折治癒遅延を呈した低ホスファターゼ症小児型の男児例(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 51) 大幡泰久、石原康貴、窪田拓生、武鍵

- 真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 藤原 誠, 道上敏美, 難波範行, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 37 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 52) 窪田拓生, 大幡泰久, 石原康貴, 藤原誠, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 北岡太一, 大藪恵一: 歯限局型低ホスファターゼ症の生化学的・遺伝学的検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 53) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症診療ガイドラインの策定 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 54) 武鐘真司, 山本威久, 向井昌史, 長谷川泰浩, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 道上敏美, 大藪恵一: パス解析を用いたビタミン D 欠乏性くる病患児の内反膝(O 脚) と関連する臨床検査値の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 55) 藤原幾磨, 窪田拓生, 道上敏美, 渡邊淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一朗, 仲野和彦, 横沢恭一, 藤井庄人, 長谷川航, 澤井英明, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症に対する酵素補充療法の全例調査(特定使用成績調査) -中間解析データ- 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 56) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 57) 窪田拓生, 難波範行, 室谷浩二, 田中弘之, 神田洋紀, 大藪恵一, 清野佳紀: 低リン血症性くる病(XLH)患者を対象とした burosumab の有効性及び安全性の検討(非盲検第 III 相臨床試験) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 58) 窪田拓生, 藤原幾磨, 道上敏美, 渡邊淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一朗, 仲野和彦, 笹谷晴恵, 長谷川航, 別所友子, 澤井英明, 大藪恵一: 日本人低ホスファターゼ症患者 52 例のベースラインの検討 —ALP 酵素補充療法特定使用成績調査より— 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 59) 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 武鐘真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 宮田 京, 山田知絵子, 藤原 誠, 山本勝輔, 道上敏美, 難波範行, 間部裕代, 山口健史, 松井克之, 玉田 泉, 山本晶子, 江藤潤也, 河口亜津彩, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 38 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 60) Nakano Y, Kitaoka K, Miyata K, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono

- K: Clinical study on factors relevant to metabolic syndrome in obese children with Achondroplasia and Hypochondroplasia 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 61) 向井昌史, 山本威久, 武鐘真司, 大幡泰久, 長谷川泰浩, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 溝口好美, 道上敏美, 大藪恵一: ビタミン D 欠乏性くる病による内反膝(0 脚)の程度と関連する因子の検討 第 92 回日本内分泌学会学術総会 仙台 2019 年 5 月 9-16 日
- 62) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国アンケート調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 63) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国疫学調査(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 64) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 65) 小川渉, 廣田勇士, 門脇弘子, 依藤亨, 石垣泰, 片桐秀樹: A 型インスリン抵抗症とインスリンシグナル伝達病, 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 25 日
- 66) 竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 片桐秀樹, 小川渉: インスリン抵抗症の INSR 遺伝子及び PIK3R1 遺伝子の遺伝子解析, 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 25 日
- 67) 谷澤幸生, 田部勝也, 椎木幾久子, 松永仁恵 Wolfram 症候群 UP TO DATE 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23-25 日
- 68) 谷澤幸生, 太田康晴, 田部勝也, 田口昭彦, 椎木幾久子, 秋山優, 幡中雅行 WFS1 and β -cell function 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23-25 日
- 69) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 西村渉, 増谷弘, 谷澤幸生 Pancreatic β -cell plasticity as a mechanism of β -cell failure caused by Wfs1 deficiency 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23-25 日
- 70) 椎木幾久子, 田部勝也, 西村渉, 幡中雅行, 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 β 細胞可塑性制御の解明 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23-25 日
- 71) 谷澤幸生 糖尿病克服への体質医学の挑戦- β 細胞不全をめぐって- 第 69 回日本体質医学会総会 下関 2019 年 8 月 31 日
- 72) 椎木幾久子, 田部勝也, 佐藤吉彦, 駒津光久, 谷澤幸生 膵 β 細胞脱分化は糖尿病患者の膵 β 細胞不全に関連す

る 第 69 回日本体質医学会総会 下関
2019 年 8 月 31 日

- 73) 海老原健:脂肪萎縮症と脂肪萎縮性糖尿病の多様性、日本糖尿病学会年次
学術集会 仙台 2019 年 5 月 25 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