

厚生労働科学研究費補助金
(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

平成 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 森 昌朋

平成 26 年 3 月

目 次

. 平成 25~23 年度 総合研究報告書-----	1
II. 平成 25~23 年度 分担研究報告書 -----	15
. 会議録-----	76
. 研究成果の刊行に関する一覧（別刷）-----	90
. 班構成員名簿（平成 23~平成 25 年）-----	130

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。

甲状腺クリーゼの診療指針の作成

研究分担者：和歌山県立医科大学 赤水 尚史

1 研究目的

甲状腺クリーゼは甲状腺中毒症を背景として何らかの誘因により生体の代償機構が破綻し多臓器不全を呈する致死性疾患である。我が国にはこれまで本症について明確な診断基準や治療指針がなかったため、欧米の成書などを参考にして個々の医師の診療経験に基づき診療を行っていたのが実情であり、またその実態も明らかではなかった。そこで本研究班において診断基準を作成し全国疫学調査を行ったところ、死亡率は現在の我が国の医療技術を持ってしても10%以上と高率であり、また生存者にも中枢神経系を中心に重篤な後遺症を認めることが明らかとなった。本症の予後改善のためには早期診断と速やかな甲状腺機能の是正、集学的治療が不可欠である一方、初期対応・初期治療を担うのは必ずしも甲状腺・内分泌専門医ではないことから、一般内科医、救急医など非専門医にとっても解り易い診療指針の作成が必要と考えられる。このような背景を踏まえ、全国疫学調査で得られた解析結果および最新の文献をもとに現時点で最良と考えられる甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することを目的とした。

2 研究方法

日本内分泌学会（企画部会における臨床重要課題）および日本甲状腺学会（臨床重要課題）との共同で行う。全国疫学調査（二次）によって437例の回答を得ており、これらの症例について病態、治療内容、予後について解析を行う。これらの結果および海外を含む最新の知見をもとにして、研究協力者と議論を重ねることにより甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することとした。手順として、まず、疫学調査症例や文献例における治療に関する解析と課題に対する専門的・学術的検討を行った。次いで、各症状に対する治療、多臓器不全やショックに対する集学的治療・特殊治療DIC、甲状腺中毒症に対する抗甲状腺薬・無機ヨード、ステロイドの投与方法、に検討し、診療アルゴリズムを作成した。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行う。全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認の上、実施された。

3 研究結果

1) 全国疫学二次調査の解析

患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰、診断基準（第1版）との合致性、を調査し解析した。282の確実例と74の疑い例の報告があった。致死率は、確実例と疑い例それぞれ11.0%と9.5%であった。死亡原因を表1に示す。また、22名の重篤な後遺症あり、主に中枢神経系疾患が多かつ

た（脳損傷6名、廃用性萎縮5名、脳血管障害4名、心血管系疾患4名、腎不全2名、その他3名）。死亡と関連のあった因子は、ショック、DIC、多臓器不全であり、重篤な後遺症とはGCSとBUNが関連した（表2）。

表1 甲状腺クリーゼの死因(全国疫学二次調査)

Causes	Cases	%
Multiple organ failure (MOF)	9	24
Congestive Heart failure (CHF)	8	21
Respiratory failure	3	8
Arrhythmia	3	8
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	2	5
Perforation of the GI tract	2	5
Hypoxic brain	1	3
Sepsis	1	3
Unknown	9	23
Total	38	100

表2 甲状腺クリーゼの予後関連因子(A:死亡、B:重篤な後遺症)

A. Mortality		
Factors	Odds ratio for death	P value
The presence of shock	3.901	0.0055
The presence of DIC	3.914	0.0123
The presence of MOF	9.853	<0.0001
B. Irreversible damages		
Factors	Odds ratio for damages	P value
GCS	0.846	0.0062

甲状腺中毒症に対する治療に関して、まず抗甲状腺薬の種類についてはチアマゾール(MMI)とプロピルチオウラシル(PTU)を比較し予後との関連性は認めなかった。MMI静注投与の患者では重症度と死亡率が有意に高く、またMMI投与量と重症度との関連を認めた。無機ヨードについては、重症患者への投与が多いという結果の一方、死亡率には有意差を認めなかった。副腎皮質ステロイドについては、投与例では重症度および死亡率が高かった。

頻脈に対する遮断薬の使用に関しては、1選択性薬を使用した群と非1選択性薬を使用した群で死亡率を比較したところ、非1選択性薬を使用した群では有意に死亡率が高いという結果であった。これはKillip Ⅱ度以上の症例、脈拍150回/分以上の症例でも同様であった。

中枢神経症状を有する例では後遺症が多い傾向であったが、治療内容と予後は相関を認めなかった。

2) 診療ガイドラインの作成

甲状腺クリーゼに対する抗甲状腺薬として、これまで欧米では1型脱ヨード酵素抑制作用を有するPTUの使用が推奨されていたが、全国疫学調査ではMMI投与群とPTU投与群で予後に差を認めなかった。より即効性のある無機ヨード、遮断薬、副腎皮質ステロイドもT3転換抑制作用を有すると考えられており、そもそも重症例ではいわゆるlow T3 syndromeを呈し治療前からT3への転換は抑制されていると考えられる。また、日本甲状腺学会バセドウ病薬物治療ガイドラインでは副作用の頻度が少ない点や投与法の利点などからMMIを第一選択とすることが推奨されている。以上のような点を踏まえて本診療指針では本症に対する抗甲状腺薬としてMMIを第一選択として推奨することとした。

MMIの投与方法については、甲状腺クリーゼでは消化管からの吸収障害を伴っている可能性を考慮し、特にAPACHE スコア10点以上の重症例では効果の確実性を考慮して静脈内投与が望ましいとした。また現状では静注薬がない施設も多数あるため経口・経胃管投与も可とした。

無期ヨードについては、通常のパセドウ病に対する投与量は20mgで十分と考えられているが、前述のように本症では吸収障害を伴っている可能性があること、また経験的に容量依存性の効果を認め、重篤な副作用を認めないことから十分量として20

0mgの投与を推奨した。無機ヨード初回投与のタイミングについては、ヨード欠乏地域を有する欧米ではヨードの有機化による甲状腺中毒症の悪化や抗甲状腺薬の取り込み阻害を避けるために抗甲状腺薬を投与した後に時間をあけて投与することが推奨されている。一方、現在の日本では海藻類の摂取により無機ヨードは充足しており、これらの悪影響の可能性は低いと考えられることから、本治療指針では甲状腺中毒症に対する即効性を重視して無機ヨードの初回投与については診断後速やかに投与することとした。

以上の治療で改善を認めない場合や甲状腺中毒症の原疾患が破壊性甲状腺炎などの甲状腺機能亢進症以外の疾患の場合、抗甲状腺薬で副作用を認め使用できない場合には甲状腺中毒症の治療として血漿交換を考慮することとした。

頻脈に対する遮断薬の使用については、1非選択性遮断薬の使用群で死亡率が高いという結果が得られたことから、1選択性遮断薬の使用を推奨することとした。特に本邦で普及している注射薬としてランジオロールは1選択性が高く、また、半減期が短いことから容量調節がしやすいという利点を有していることから、注射薬としてランジオロールを第一選択として推奨し、プロプラノロールの使用については推奨しないこととした。

中枢神経症状に対する治療については現時点では特有の治療法はなく、けいれんやせん妄など各症状については各ガイドラインに準拠することとした。ただし、甲状腺クリーゼでは腎・肝機能低下など薬剤の代謝に関連する臓器障害を合併することが多いことに加え、甲状腺中毒症に伴って薬剤の吸収、代謝、分布、排泄の各過程が修飾されており個々の病態を考慮した薬剤の使用が必要である。

以上の検討結果を踏まえて、現時点における本研究班の見解を診断・治療のアルゴリズム案として作成した(図1)。

4 考察

全国疫学調査(二次)によって、致死率は10%以上あり、生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、非常に重症な疾患であることが裏づけられた。同症の予後改善に診療ガイドラインの早急な作成が必要と考えられる。全国疫学調査の結果からは欧米の成書に記載されている治療やこれまで経験的に行われていた治療が、現在の我が国においては必ずしも最良ではない可能性が示唆された。本研究班における現時点での見解をまとめた本ガイドラインにより、甲状腺クリーゼの迅速かつ的確な診断・治療が可能となり、さらには我が国の本症の予後改善に寄与することが期待される。今後は本診療ガイドライン

をさらにbrush upし学会ホームページ等で公表する予定である。また、MMIや1選択性遮断薬の推奨、血漿交換の基準等についてはヨード摂取量が異なる諸外国においても該当するものであり、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。

一方、本ガイドラインには未だエビデンスが十分ではない治療が含まれることもまた事実である。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う予定であり、本ガイドラインを基にしてさらにエビデンスを集積し改訂してゆく必要があると考えられる。現在、前向き予後調査にむけ、倫理審査や症例登録方法、検討項目について検討中である。

5 評価

1) 達成度について

診断基準の作成は終了した。重症度分類もほぼ出来つつある。治療アルゴリズムも案が固まりつつある。これらの成果を統合した診療ガイドラインの作成も着実に進んでいる。未達成点として、症例登録システムやウェブページへの掲載がある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本ガイドラインは診断基準を含めて世界初のものであり、学術的かつ国際的意義は非常に高いと考えられる。また、致死率の高い疾患の予後改善は社会的意義という点でも大変有用と考えられる。

3) 今後の展望について

まず、診療ガイドラインを完成する。今後、本ガイドラインを基にしてさらにエビデンスを集積し改訂してゆく必要があると考えられる。そこで、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う予定である。そのために、倫理審査や症例登録方法、検討項目について検討していく予定である。

4) 研究内容の効率性について

研究内容は研究班を中心に関連学会とも密に連携しながら着実に進展しており、効率性は高いと考えられる。診療技術の向上や予後の改善を目指しているため、医療面での効率性も優れていると考えられる。

6 結論

全国疫学調査によって、282の確実例と74の疑い例の報告があったが、致死率は10%以上、生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、非常に重症な疾患であると考えられた。同症の予後改善に診療ガイドラインの早急な作成が必要であり、日本内分泌学会および日本甲状腺学会との共同のもと、日本甲状腺学会委員会を中心に、診断・治療のアルゴリズムや重症度分類を含む診療ガイドラインの作成を行った。今後ガイドラインをさらにbrush upし学会ホームページ等で公表する予定である。また今後、エビデンスが十分でない治療法について前向きに予後調査を行う予定である。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表	3件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	19件

そのうち主なもの

口頭(学会)発表

赤水尚史:クリニカルアワー3 厚生労働省ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」.第84回日本内分泌学会学術総会.2011年4月21日~23日 神戸市
渡邊幹夫,井上直哉,森田麻美,巽 圭太,日高 洋,赤水尚史,岩谷良則:IL-5, IL-6, IL-13遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連. 遺伝医学合同学術集会2011.2011年6月16~19日 京都市
鈴木敦詞,佐藤哲郎,磯崎 収,脇野 修,飯降直男,坪井久美子,門傳 剛,幸喜 毅,金本巨哲,大谷 肇,手良向聡,赤水尚史:臨床重要課題「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」3.甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)改訂と治療指針作成に向けての検証 - 全国疫学調査の結果を踏まえて -.第54回日本甲状腺学会学術集会.2011年11月21~23日 大阪市

論文発表

赤水尚史:内分泌・代謝疾患(2)甲状腺中毒症・甲状腺クリーゼ.救急医学 救急薬剤ブラクティカルガイド 35(10):1388-1391, 2011
赤水尚史:外来のガイドライン診療 - 診断・管理・治療 - 内分泌・代謝性疾患 甲状腺機能異常症.今日の診療のために ガイドライン外来診療2011 222-233, 2011
赤水尚史:甲状腺疾患へのアプローチ 3.甲状腺クリーゼ.Modern Physician 31(4):457-459, 2011
赤水尚史:特集パセドウ病の診療に必要な知識 パセドウ病の発症機序.内分泌・糖尿病・代謝内科 32(5):425-429, 2011
赤水尚史,佐藤哲郎,磯崎 収,鈴木敦詩,脇野 修,飯降直男,坪井久美子,門傳 剛,幸喜 毅,手良向聡:《トピックス》甲状腺クリーゼ.臨床雑誌「内科」 107(1):115-118, 2011
赤水尚史,佐藤哲郎,磯崎 収,鈴木敦詩,脇野 修,飯降直男,坪井久美子,古川安志,金本巨哲,大谷 肇,手良向聡:第4章診断・管理・治療「甲状腺クリーゼの診断と治療」.新しい診断と治療のABC 25 甲状腺疾患改訂第2版 編集 森 昌朋,最新医学社 136-141, 2012
赤水尚史,佐藤哲郎,磯崎 収,鈴木敦詩,脇野 修,飯降直男,坪井久美子,古川安志,

金本巨哲、大谷 肇、手良向聡：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 領域の研究成果 - 甲状腺
クリーゼの診断基準 .最新医学 vol.67 No.
9 : 70-74, 2012

赤水尚史、山岡博之、宮本和佳、古川安志、
稲葉秀文、西 理宏：1.診断の進歩 2.甲状腺
疾患 2)甲状腺疾患の診療ガイドラインU
pdate . 日本内科学会雑誌 Vol.101 No.4 9
35-940, 2012

赤水尚史：特集：甲状腺疾患VI.特論「甲状
腺クリーゼの診断と治療」.日本臨床 vol.
70 No.11 2000-2004, 2012

赤水尚史：甲状腺機能亢進症(バセドウ病).
疾患・症例別今日の治療と看護 改訂第3版、
総編集：永井良三、大田 健、南江堂、東京
564-566, 2013

赤水尚史：B.内分泌器官の構造と機能 3.甲
状腺とホルモン .人体の構造と機能及び疾病
の成り立ち各論 編集：香川靖雄、近藤和雄、
石田 均、門脇 孝 152-153, 2013

赤水尚史：C.内分泌系の疾患 C-3.甲状腺機
能亢進症と機能低下症 .人体の構造と機能及
び疾病の成り立ち各論 編集：香川靖雄、近
藤和雄、石田 均、門脇 孝 167-170, 20
13

赤水尚史：臨床編 -11 バセドウ病 .病態
と治療戦略がみえる 免疫・アレルギー疾患
イラストレイテッド、田中良哉 編集、羊土
社、東京 261-266, 2013

赤水尚史：各論編 第3章専門知識 5 甲状
腺クリーゼ .甲状腺疾患診療マニュアル 改
訂第2版 編集：田上哲也、西川光重、伊藤
公一、成瀬光栄、診断と治療社、東京 107
-108, 2013

赤水尚史：バセドウ病の診断と治療 .日本医
師会雑誌 vol.141 No.11:2431-2434, 2013

赤水尚史：甲状腺診療のポイントと最近の話
題 .日本内科学会雑誌 vol.102 No.3:618
-623, 2013

赤水尚史、有安宏之、寒川賢治：特集「栄養
代謝制御における消化管生理活性ペプチド
の役割」グレリンの臨床応用の可能性 .臨床
消化器内科 vol.28 No.6:675-680, 2013

赤水尚史：バセドウ病治療法選択の国際比較
とその変遷 .日本内分泌・甲状腺外科学会雑
誌 vol.30 No.2 : 137-141, 2013

赤水尚史：特集 内分泌疾患に強くなる 内
分泌エマージェンシーの診断・治療「甲状腺
クリーゼ」.medicina vol.50, No.10 : 18
36-1838, 2013

2) 海外

口頭発表 1件
原著論文による発表 1件
それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

口頭(学会)発表

Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A,
Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T,
Kouki T, Kanamoto N, Otani H,
Teramukai S, Mori M: Novel Diagnostic
Criteria and Clinico-Epidemiological
Features of Thyroid Storm Based on a
Japanese Nationwide Survey. ENDO
2012: The 94th Annual Meeting & Expo
June 23-26, 2012 Houston, USA

論文発表

Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A,
Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T,
Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara
R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan
Thyroid Association: Diagnostic criteria,
clinical features, and incidence of thyroid
storm based on nationwide surveys.
Thyroid 22(7): 661-79, 2012

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

佐藤 哲郎(群馬大学大学院医学系研究科病
態制御内科学)

磯崎 収(東京女子医科大学内分泌内科)

鈴木 敦詞(藤田保健衛生大学医学部内科学
内分泌代謝科)

脇野 修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代
謝内科)

坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病・代謝・内
分泌)

大谷 肇(関西医科大学循環器内科)

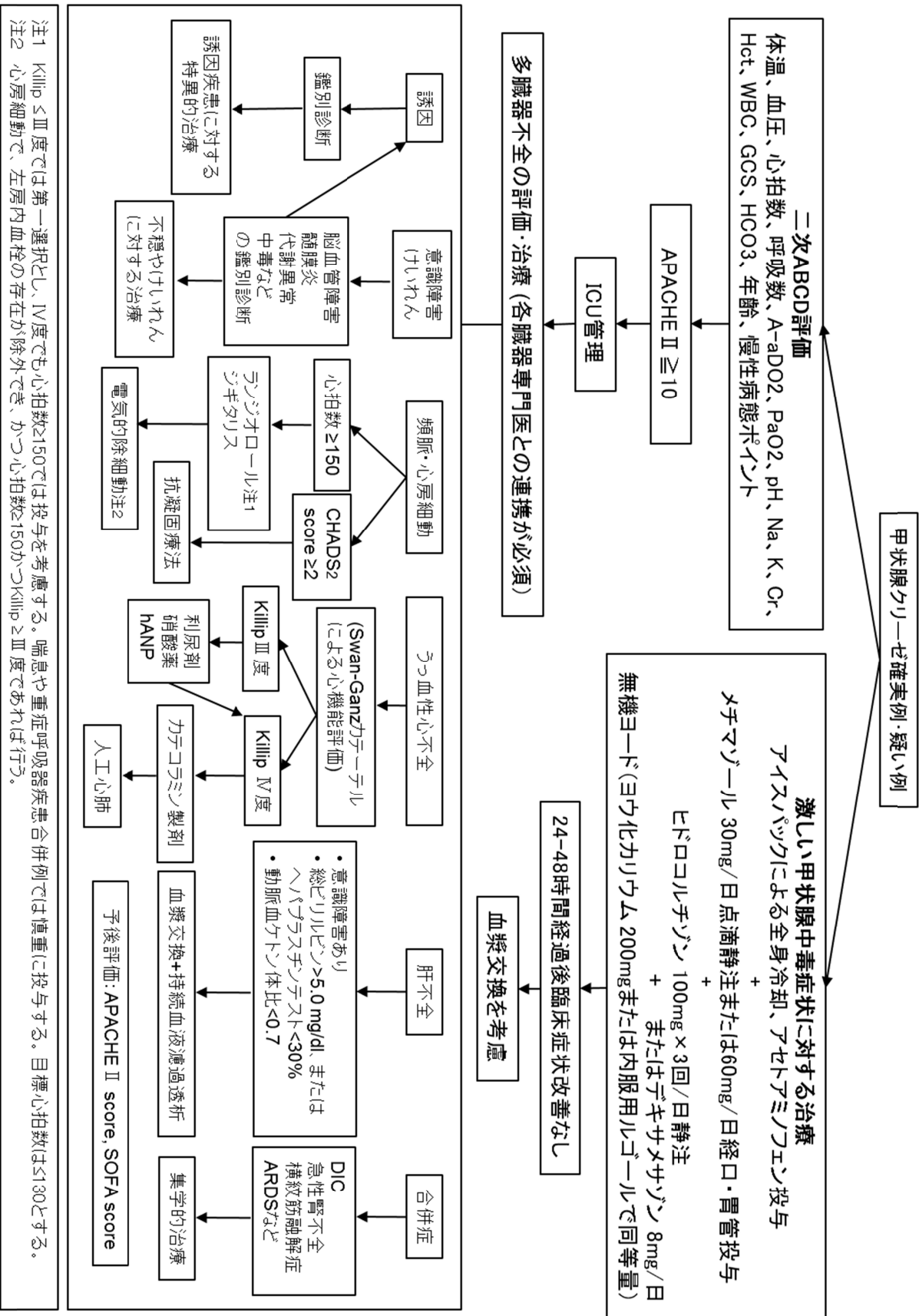
手良向 聡(京都大学医学部附属病院探索医
療センター)

飯降 直男(天理よろず相談所病院内分泌内
科)

金本巨哲(京都大学医学研究科内分泌代謝内
科)

古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講
座)

図1. 甲状腺クリーゼ診断と治療の全体アルゴリズム



注1 Killip ≤ III度では第一選択とし、IV度でも心拍数 ≥ 150では投与を考慮する。喘息や重症呼吸器疾患合併例では慎重に投与する。目標心拍数は ≤ 130とする。
 注2 心房細動で、左房内血栓の存在が除外でき、かつ心拍数 ≥ 150かつKillip ≥ III度であれば行う。

バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準の作成

研究分担者：久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 廣松雄治

1 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) 甲状腺眼症の遺伝因子の解明

4) 眼症のモデルマウスの作成

2 研究方法

1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会と共同で甲状腺眼症の診断基準、治療指針の作成委員会を設けて、検討し、上記学会のホームページ上に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」を公開する。

2) 委員会内でパルス療法の副作用に関するアンケート調査を行い、その頻度を明らかにする。私どもの施設で過去10年間にパルス療法を施行した患者137例を対象に肝障害のリスク要因を解析する。また本年より前向き研究を開始する。

3) 私どもの施設を受診した眼症患者を対象に眼症の遺伝素因について解析する。今回はTBX21, FOXP3, FCRL3遺伝子多型について検討する。

4) TSH受容体cDNAを免疫することにより、眼症のモデルマウスの作成にあたる。
(倫理面への配慮)

連結可能匿名下のもとにアンケート調査などは行っており、個人情報漏れる心配はない。前向き研究も各施設の倫理委員会の承認後、文書による説明後に同意を得た上で開始する。遺伝素因に関する研究は久留米大学倫理委員会の承認後に採取された検体を用いて行う。

3 研究結果

1) 2011年「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)」を日本甲状腺学会と日本内分泌学会のホームページ上に公開した。欧米の指針と異なり、MRIを診断治療方針の作成に活用し、病態に応じた治療法の選択ができるように配慮している。

2) メチルプレドニゾロン・パルス療法を受けた症例456例の5%にALT > 100、10.5%に50 < ALT < 100の肝障害が認められた。肝障害による死亡例はなかった。1施設で

の解析では、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。TBX21、FOXP3、FCRL3遺伝子多型と外眼筋腫大との間に関連がみられた。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。

4 考察

MRIによる眼症の病態をより詳細に把握し、活動性、重症度に応じた適切な診断・治療が選択できる指針を示したが、いくつかの問題点が指摘され、2次案に向けて検討中である。治療効果の判定に有用な指標をいれた2次案を公開予定である。

パルス療法に伴う副作用とくに肝障害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治療効果と副作用についてより詳細に検討し、日本人で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遺伝因子として、TBX21, FOXP3, FCRL3遺伝子多型を報告した。眼症のバイオマーカーの開発や新たな治療戦略の構築に有用と思われる。

現在のところ眼症の自然発症モデル動物はいない。動物モデルの確立は将来の治療法の開発に必要である。私どもの方法はまだ不十分であり改善が望まれる。

5 評価

1) 達成度について

2011年「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)」を日本甲状腺学会と日本内分泌学会のホームページ上に公開した。

パルス療法に伴う肝障害の頻度とリスク要因を明らかにした。

多施設共同の前向き研究を開始したところである。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MRIの導入した「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)」を示したことから、これを用いた症例報告や研究報告がみられるようになってきている。MRIが導入されていない欧米のガイドラインに比較して、より詳細な病態の把握が可能

であり、個々の症例に応じた治療法の選択が可能となっている。

3) 今後の展望について

診断・治療指針に関してはより詳細な冊子体での公表を計画している。

公開した指針を用いた治療法の有用性の評価に関する多施設共同の前向き研究によるエビデンスの発信が望まれる。

眼症の病態と関連するバイオマーカーの開発や眼症のモデルマウスの作成などに関する研究が引き続き必要である。

4) 研究内容の効率性について

眼症の診療には内科医（甲状腺専門医）と眼科医の協力が不可欠であることから、研究の進展は遅い。しかしながら本研究班のテーマの一つに取り上げられたことから着実な進展をみている。

6 結論

「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）」を示し、内科医と眼科医が協力して眼症患者にあたることを推奨した。今後、この指針が広く使用されることを期待するとともに、眼症の病因や病態の解明のための研究の進展を願ってやまない。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 12件

原著論文による発表 1件

それ以外（レビュー等）の発表 4件

そのうち主なもの

論文発表

1) 江口 洋幸, 谷 淳一, 山田 研太郎, 廣松 雄治: 日本人甲状腺眼症における遺伝子多型の検討. 日本体質医学会誌 (in press)

2) 廣松 雄治: バセドウ病眼症の診断と治療. カレントセラピー 31巻1号44-49, 2013.

3) 廣松 雄治: 診療の秘訣 不安定バセドウ病に対するblock and replacement療法. Modern Physician 32巻7号 899-900, 2012.

4) 廣松 雄治: バセドウ病眼症の診断と治療. 編集 森昌朋 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 25 甲状腺疾患 改定第2版第4章 診断・管理・治療. 最新医学社、大阪、2012、142-151.

5) 廣松 雄治, 他: 【甲状腺疾患-診断・治療の最新動向-】 主要疾患の病態・診断・治療 バセドウ病 バセドウ病眼症・バセドウ病悪性眼球突出症. 日本臨床70巻11号 1932-1937, 2012.

学会発表

1) 今村友裕, 他: C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療後に発症したBasedow

眼症の3例. 第56回日本甲状腺学会学術集会、和歌山、11月、2013

2) 江口 洋幸, 他: FCRL3遺伝子多型と日本人バセドウ病患者における関連性の検討. 第56回日本甲状腺学会学術集会、和歌山、11月、2013

3) 廣松雄治: バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療方針. 第55回日本甲状腺学会学術集会、福岡、2012年11月29日-12月1日

4) 江口洋幸, 他: 日本人バセドウ病、バセドウ病眼症におけるCD80, CD86遺伝子多型の関連性. 第55回日本甲状腺学会学術集会、福岡、2012年11月29日-12月1日

5) 江口洋幸, 他: 日本人バセドウ病におけるFOX P3遺伝子多型の検討. 第85回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012年4月19日~21日

6) 谷淳一: バセドウ病眼症の内科的治療. 第85回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012年4月19日~21日

7) 廣松雄治: 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌87巻1号 133(2011.04).

8) 鶴田宗久, 他: ステロイドパルス療法中に重篤な肝機能障害を認めたバセドウ眼症の一例. 日本内分泌学会雑誌87巻1号 278(2011.04).

9) 田中利依, 他: 日本人バセドウ病におけるIL-4遺伝子多型の検討. 日本内分泌学会雑誌87巻1号 368(2011.04).

10) 廣松雄治, バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針作成委員会: 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌87巻2号 501(2011.09).

11) 江口洋幸, 他: TBX21遺伝子多型はバセドウ病眼症の発症と関連している. 日本内分泌学会雑誌87巻2号 514(2011.09).

12) 廣松雄治, 他: バセドウ病眼症におけるMc4を用いたTSH受容体抗体の意義. 日本内分泌学会雑誌87巻3号977(2011.12).

2) 海外

口頭発表 6件

原著論文による発表 0件

それ以外（レビュー等）の発表 4件

そのうち主なもの

論文発表

1) Hiromatsu Y. et al.: Graves' Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History. Internal Medicine (in press)

2) Duntas LH, et al.: Centennial of the description of Hashimoto's thyroiditis: two thought-provoking events. Thyroid 23(6):643-5, 2013.

3) Hiromatsu Y, et al.: History and outlook of Hashimoto's thyroiditis. Hormones (Athens). 12(1):12-8, 2013.

4) Tani J, et al.: Genetic Susceptibility to Graves' Ophthalmopathy. In: Genes and Autoimmunity - Intracellular S

ignaling and Microbiome Contribution. InTech 2012 <http://www.intechopen.com/books/genes-and-autoimmunity-intracellular-signaling-and-microbiome-contribution/genetic-susceptibility-to-graves-ophthalmopathy>

学会発表

- 1) Eguchi et al.: Liver dysfunction associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy for thyroid eye disease. a symposium on Graves' orbitopathy / Thyroid eye disease. Vancouver, Canada, June 28-29, 2013
- 2) Eguchi H, et al.: Association of TBX21 gene polymorphisms in a Japanese population with Graves' ophthalmopathy. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium, Fukuoka, Japan, December 1-4, 2012
- 3) Eguchi H, et al.: Association of FOXP3 polymorphisms with Graves' disease in Japanese population. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Bali, Indonesia, October 21-24, 2012
- 4) Hiromatsu Y, et al.: Thyroid-associated orbitopathy. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Bali, Indonesia, October 21-24, 2012

ated orbitopathy. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Bali, Indonesia, October 21-24, 2012

5) Hiromatsu Y: History and Outlook of Hashimoto's Thyroiditis. Educational Course 2012 Current Advances in Thyroid Autoimmunity. Kos, Greece, May 24-26, 2012

6) Hiromatsu Y, et al.: Association of PPAR γ gene polymorphism with susceptibility to Graves' ophthalmopathy. 81st Annual Meeting of the American Thyroid Association, Indian Wells, California, October 26-30, 2011

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得
なし

2 実用新案登録
なし

3 その他
なし

TSH受容体異常症の診断基準作成のための症例集積

研究協力者：昭和大学藤が丘病院内科 谷山松雄

1 研究目的

甲状腺ホルモン作用機構の異常において甲状腺ホルモン作用を定量的に評価し、受容体遺伝子変異の見つからない症例の診断に応用すること、およびTSH受容体抗体陰性のびまん性甲状腺機能亢進症におけるTSH受容体のgermline機能獲得型変異の関与の実態を明らかにし、効率的な診断法の開発に繋げること。

2 研究方法

妊娠一過性甲状腺機能亢進症は大量のHCGがTSH受容体を刺激することにより起こり、妊娠の進行に伴いHCGが減少すると改善する一過性の病態だが、特殊な変異TSH受容体を有し正常HCG濃度にもかかわらず機能亢進が持続する母娘例が報告されている。まずこのような妊娠甲状腺中毒症が遷延する症例のTSH遺伝子変異を検討した。つぎに非妊娠例でTSH濃度が低値の症例についても検討した。

甲状腺ホルモン不応症はTRβ遺伝子に変異の検出できない症例が2 - 3割ほどあり、ホルモン不応かどうかの判定は難しい。まずTSH不適切分泌症候群（SITSH）を呈し下垂体TSH産生腫瘍の否定的な3例について原因としてのTRH受容体異常を遺伝子面から検討した。つぎにこれらのうち1例とTRβ遺伝子に変異のある甲状腺ホルモン不応症1例に於いてトリヨードサイロニン投与下のこれまで言われている各種甲状腺ホルモン作用マーカーを比較検討した。さらに従来あまり不応の検出に応用されていないステロイド代謝物と骨代謝マーカーが不応の検出に有用か検討する。

（倫理面への配慮）

遺伝子の異常による疾患における遺伝子検索は遺伝子診断ガイドラインに則り十分に説明したうえで文書による同意をとり行う。さらに昭和大学ゲノム倫理委員会および伊藤病院倫理委員会に申請し承認を得た。甲状腺ホルモン作用マーカーの検討は昭和大学臨床研究審査委員会に申請し承認予定。

3 研究結果

妊娠後期まで甲状腺機能亢進症が持続する4妊婦中3名にTSH受容体遺伝子のいずれも異なる1塩基変異を検出した。現在これら変異受容体の機能解析中。これらの症例では出産後甲状腺機能は正常化するがTSH濃度は低値に留まっており、TSH低値の症例の中にTSH受容体遺伝子異常が隠れている可能性を考え数例検討したが変異は検出

されなかった。

SITSHを呈しながらTRβ遺伝子に変異の検出できない3症例のTRH遺伝子Exon領域には変異は見つからなかった。トリヨードサイロニン投与下の各種ホルモン作用マーカーは症例ごとに不応の判定が異なり、診断に応用するのは困難と考えられた。

4 考察

TSH受容体のgermline機能獲得型変異による甲状腺機能亢進症は日本ではこれまで8家系報告されているが原因不明のびまん性甲状腺腫を有する甲状腺機能亢進症の中に診断されていないものかなり存在すると推測される。今回は妊娠中のみ機能亢進症を呈した3例にこのような変異を見出したが、このような症例での検討を広く行う必要がある。一方甲状腺不応症において甲状腺ホルモン作用を評価し診断することは従来のマーカーでは難しいと考えられた。より鑑別可能なマーカーが求められる。

5 評価

1) 達成度について

遷延する妊娠甲状腺中毒症の新たな病態が明らかとなった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

従来世界的に1家系の報告しかなく極めて稀と思われていた妊娠甲状腺中毒症の原因としてのTSH受容体変異が、かなりの確率で存在する可能性が示された。妊娠中の甲状腺中毒症の管理は胎児にとって極めて重要であり、その原因としてTSH受容体機能獲得型変異を明らかにすることは有効な治療に繋がり有意義である。

3) 今後の展望について

TSH遺伝子変異についてはまず現在進行中の検出した変異の機能解析を進める。また広く一般から疑わしい症例を集め、疫学を検討すると同時に簡便な診断体制の確立を図る。甲状腺ホルモン作用の評価と不応症診断への応用については新たなマーカーを検討すべく準備中。

4) 研究内容の効率性について

遺伝子検査は今回はたまたま高率に変異を検出出来たがどのような症例で遺伝子検査を行ったら良いかを検討する場合、少しでも疑わしいものを検査することになり、効率は低下することが危惧される。甲状腺ホルモン作用マーカーも尿中ステロイド分析は検査が煩雑で高価であり費用対効果と

しての効率には疑問がある。

6 結論

妊娠甲状腺機能亢進症を含めTSH受容体の機能獲得型変異による甲状腺機能亢進症の存在を甲状腺の臨床に携わる医師に広く認知してもらう必要がある。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 2件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

学会発表

遠藤 慶、谷山松雄ほか SITSH 2症例におけるTRH負荷試験併用T3抑制試験を用いた甲状腺ホルモン作用の評価 第56回日本甲状腺学会にて口演

2) 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 1件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

Taniyama M, Otsuka F, Tozaki T, Ban Y. Thyroid Profiles in a Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Episodes of Thyrotoxicosis, including Repeated Painless Thyroiditis. Thyroid 2013 23:898-901.

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

粘液水腫性昏睡の診断基準の作成

研究分担者：防衛医大 総合臨床部・内分泌代謝内科 田中 祐司

研究要旨

診断基準（案）の作成を行い、日本甲状腺学会などで発表し、質疑応答を経て、学会のホームページにも掲載して、パブリックコメントを求めた。今年度より、甲状腺機能低下症が昏睡に至る病態生理をまとめ、その理解に立脚した治療法の検討を行っている。全般的治療指針は表に示した通り、1.全身管理、2.甲状腺ホルモン（T4/T3）投与、3.副腎皮質ホルモン投与、4.誘因の除去であり、発生後直ちに甲状腺ホルモンを投与することである。特に検討すべきなのは、投与ルートと投与量の決定である。経口製剤より静注製剤の方が理論的にも実地上も好ましいが、疾患頻度の低さと静注製剤の未発売という本邦特有の状況があり、これまで臨床成績も不十分で、基礎的検討も殆ど為されていなかった。いくつかの観点から基礎的検討を進めた結果、臨床現場で安全に使用可能な甲状腺ホルモン静注療法の普及を行うことが可能になってきた。

A:研究目的

甲状腺ホルモン（点滴）静注療法の本邦での安定した普及による粘液水腫昏睡の治療成績の向上を目指す。この目的で、（1）静注製剤常備にまつわる問題点の克服、（2）安全～確実な静注製剤投与法の検討、を行う。

B:研究方法

以下の2面から検討を進めている。

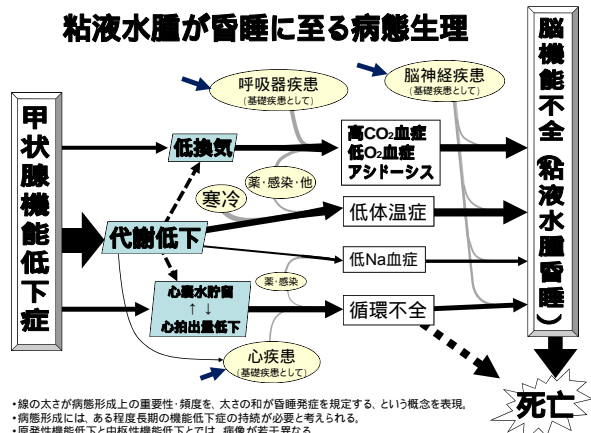
（1）これまでの予備検討から、T4原末は強アルカリでないと溶解度が低く容易に保存容器壁面に吸着する事、一方で通常の保存容器は強アルカリには耐え得ない事、が判っていた。今回、耐アルカリ性の強い医療用樹脂製バイアルを選定&入手し、この容器内でのT4の安定した調製・保存法を確立する。

（2）ウサギに甲状腺全摘手術を施して甲状腺ホルモン長期枯渇による粘液水腫モデルを作成し、留置した静脈カテーテルポートや胃瘻を経由し、種々の条件により補充療法を行いその効果、安全性を検証する。また、ホルモン枯渇にかけた時間・程度毎に甲状腺ホルモンの感受性が異なる事を検証し、そのメーカーと最適な治療モードの検討を行う。

C:研究結果

（1）強アルカリにも耐えうる医療用樹脂製バイアルを使用する事で、強アルカリ下でも薬剤の溶解度もバイアルも数ヶ月間安定して

粘液水腫が昏睡に至る病態生理



存在し得た。現在、更なる長期の安定性を検証中である。

（2）ウサギの粘液水腫モデルは現在、甲状腺全摘と胃瘻造設を行い長期枯渇状態に入ったところである。近日中に粘液水腫モデルとして確立できると期待しており、それを確認した上で、実際の治療実験に入る。使用する薬剤・生理モニター類は全て揃っている。

粘液水腫昏睡の治療指針

D:考察

粘液水腫性昏睡を甲状腺ホルモン静注投与で治療すべきである事は、理論的に考えても当然

1. 全身管理
 1. 呼吸状態の管理
 2. 循環状態の管理
 3. 電解質異常の管理
 4. 低体温対策
2. 甲状腺ホルモン投与
 1. 製剤と投与ルート
 2. T4大量・T4中等量・T4/T3併用？
3. 副腎皮質ホルモン投与
4. 誘因の除去
 1. 感染症
 2. 薬物

で、欧米では教科書にも記載された標準法である。また、昏睡には至っていない重症甲状腺機能低下症（昏睡の数倍以上の頻度で存在）でも静注製剤による安定的／確実な甲状腺ホルモン補充を望む声は多い。その間に関わらず、これまで静注製剤の常備・普及は遅れ、本邦では市販すらされていない。この背景には、（１）必要頻度が低いと考えられがちであった。（２）未承認薬の為、倫理委員会承認が必要である上、薬事法上、他施設への譲渡ができず、施設毎に対応するのは負担が大きい。（３）製剤の出自を問わず、下記の諸問題有り。（3A）輸入製剤は異常に高価。（3B）自家調製には手間がかかり、安定性データも種々雑多。（3C）その割に有効期限が短く、頻回の購入や調製が必要；（４）静注の優位性（経口に比べて）を示すデータすら収集されていない、等があり、製薬業界が市販化を躊躇してきた理由もここにあると思われる。今回の検討で、強アルカリにも耐えうる医療用樹脂製バイアルを使用する事で、甲状腺ホルモンの溶解度・安定性を十分保ちつつ保存～常備する事が容易になった。現在進めている、ウサギ粘液水腫昏睡モデルを用いて、静注療法の優位性とベストな静注療法（T4かT3かT4+T3併用か／少量か中等量か大量か／何を治療マーカーとすべきか、等）を検討する事により、更に詳細かつ実際の静注製剤の使用法が明らかになるとと思われる。

E: 結論

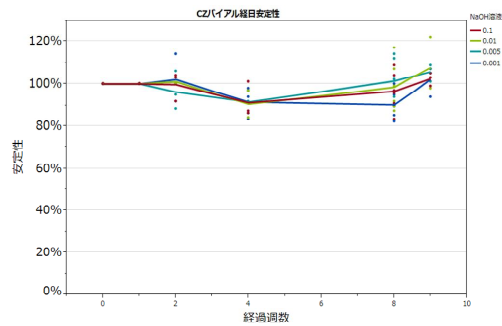
粘液水腫昏睡の治療成績にはまだ改善の余地がある。基礎疾患となる甲状腺機能低下症患者自体の増加も予想される中で、静注製剤の普及（常備体制と安定的な投与方法確立）は急務と言える。これまで、何重にも存在した普及・理解向上へのバリアが少しずつ取り払われてきており、我々の検討を更に推し進める事で本邦での治療成績の向上に結びつけて行きたい。

F: 研究発表

論文発表

Triiodothyronine suppresses activin-induced differentiation of erythroleukemia K562 cells under hypoxic conditions
Yoritsuna Yamamoto, Mieno Shiraishi, Masanori Fujita, Itaru Kojima, Yuji Tanaka,

医療用樹脂製バイアルでの経時安定性



Shoichi Tachibana

Molecular and Cellular Biochemistry March 2014

電子版：(DOI) 10.1007/s11010-014-2005-7

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領域の研究成果
「ホルモン受容体機構異常：粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針」

白石美絵乃, 山本頼綱, 盛田 幸司, 田中 祐司

最新医学 第67巻第9号(2013年)

学会発表

甲状腺ホルモン過剰が造血に与える影響 生理的低酸素環境下でのin vitro研究

山本 頼綱, 相良 優貴, 白石 美絵乃, 上野山 真紀, 藤田 真敬, 田中 祐司, 立花 正一
防衛衛生(0006-5528)60巻別冊 Page30(2013.01)

甲状腺ホルモン注射薬の普及に向けた簡便で長期安定な院内調製/保存/投与方法開発への取り組み

白石 美絵乃, 山本 頼綱, 草薙 真澄, 栗原 鮎美, 濱野 邦久, 濱田 耕司, 内田 香介, 藤井 博子, 山崎 知子, 盛田 幸司, 田中 祐司

日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88巻2号 Page524(2012.09)

甲状腺ホルモン過剰が赤血球分化に与える影響 生理的低酸素環境下でのin vitro研究

山本 頼綱, 白石 美絵乃, 上野山 真紀, 藤田 真敬, 立花 正一, 田中 祐司

日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88巻2号 Page522(2012.09)

粘液水腫性昏睡の治療 静注製剤常備・普及

への対策
田中 祐司
日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88巻2号 Page476(2012.09)

粘液水腫性昏睡(MC)モデル動物を用いた最適治療法の検討
大野 洋介、藤田真敬、白石美絵乃、山本 頼綱、立花 正一、田中 祐司
日本内分泌学会雑誌89(2):498頁・P2-053, 2013年

内分泌・代謝疾患における救急医療 ~ エンドクリンユニット 4~
第23回 臨床内分泌代謝 Update 平成26年1月24日(金)於:名古屋国際会議場
田中祐司
日本内分泌学会雑誌89(3):922頁, 2013年

粘液水腫性昏睡

白石美絵乃・田中祐司
甲状腺疾患診療マニュアル改訂第2版(2014年1月)

健康寿命延長を目指した潜在性甲状腺機能低下症へのアプローチ法
大野洋介, 田中祐司
最新医学 69巻5号(2014年2月)

内分泌緊急症: 粘液水腫性昏睡
大野洋介, 白石美絵乃, 山本頼綱, 田中祐司
内分泌・糖尿病・代謝内科 平成26年1月号

G: 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成

研究分担者：名古屋大学環境医学研究所 村田 善晴

1 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(RTH)は、1967年レフトフらにより「組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱する家族性症候群」として初めて報告された疾患で、現在では型甲状腺ホルモン受容体(TR)の機能異常を病因とする疾患とされている。TR機能異常をもたらす最も一般的な要因はTR遺伝子の変異で、RTH家系の約85%においてTR変異が認められる。米国と日本、での新生児スクリーニングの結果、TR遺伝子変異を伴うRTHは約4万人に1人の頻度で発症すると報告されている。この発症頻度をそのまま日本の人口に当てはめると、日本におけるTR変異を有するRTH患者数は約3,000名と推測される。しかしながら、日本甲状腺学会臨床重要課題「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成委員会（以下委員会）が2009年に実施した全国調査では、日本でTR遺伝子変異が確認された症例は100例に満たなかった。したがって、日本では大多数のRTH患者が診断されないままとなっていると考えられるが、その要因の1つはこれまでRTHの診断基準・指針が提示されてこなかったことが挙げられる。そこで、本研究ではRTH診断基準・指針の作成を目的とした。

2 研究方法

TR遺伝子解析は、RTH診断のアルゴリズムの中でも中心的な位置を占める。そこで、「どのような症例に対しTR遺伝子解析を行うべきか」その適応を提示し、これを「難病情報センター」のホームページや日本甲状腺学会および日本内分泌学会を通して広報し、全国の医療施設にTR遺伝子解析の適応のある症例の紹介を呼びかけた。そして、患者（未成年者の場合は保護者）からの同意が得られた症例についてTR遺伝子解析を実施し、その結果をRTH診断基準を作成する際の資料とした。

（倫理面への配慮）

TRの遺伝子解析については名古屋大学環境医学研究所倫理委員会より承認を受けている（通算番号282、遺伝子課題番号G-4）。また、対象となったすべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得てい研究は効率よく実施されたと考えられる。

6 結論

「TR遺伝子解析の適応」を難病情報セ

る。

3 研究結果

平成23年4月から平成25年12月までの間に、TR遺伝子解析の適応となった症例に於いて実施した解析数は48家系の52症例であった。このうちTR変異の同定によりRTHと診断し得た症例は22家系23症例で、解析した家系の約46%に変異を認めた。

4 考察

当研究施設でTR遺伝子解析の解析を始めたのは平成20年5月からであり、平成23年3月までの約3年間に解析を実施した件数は21家系、26症例であった。これに対し、その後の約3年間で解析実績は2倍に増加したことから、難病情報センターのホームページなどを利用した広報活動が効果的であったことが示された。また、本研究施設でのTR遺伝子解析によりRTHと診断し得た症例の約半数はバセドウ病と誤診され不適切な治療を受けた既往があったことから、RTHを正しく診断する重要性が再確認された。

5 評価

1) 達成度について

今回の研究成果より、提案しているRTH診断のアルゴリズムが適したものであることが裏付けられたので、RTH診断基準の作成という目標のほぼ90%は達成されたものと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究による広報活動により、日本におけるRTHの発見率は確実に上昇していることが実証された。現在でもRTHはバセドウ病などと誤診され不適切な治療を受けてきた症例が約半数に上ることから、RTHを正しく診断する基準・指針を作成することの意義は大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

RTH診断基準の作成は最終段階を迎えているので、本研究成果を踏まえて出来るだけ早期に確定版が完成できるものと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

センターのホームページなどを通じて広報した結果、広報以前に比べ倍の解析実績を達成し、これに伴いRTHと診断し得た症例数も倍以上に増加したことから、RTH診断基準作

成の中核となるTR 遺伝子解析の重要性が再確認され、提案しているRTH診断のアルゴリズムの正当性が立証された。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 5 件

原著論文による発表 0 件

それ以外（レビュー等）の発表 6 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成日本甲状腺学会雑誌3(1): 10-14, 2012
2. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症および不適切分泌症候群(SITSH) .日本臨床70(11): 1951-1957, 2012
3. 村田善晴：「稀少疾患/難病の診断・治療と製品開発」第4章 内分泌系疾患の医療ニーズ 第1節「甲状腺ホルモン不応症」(株)技術情報協会. 845-854, 2012
4. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症の病態と診断 .カレントセラピー31(1): 81-87, (株)ライフメディコム . 2013
5. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症の臨床検査所見と鑑別診断 .最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC25」:78-88, 最新医学社 2013
6. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症 .甲状腺疾患マニュアル改訂第2版 140-142, 診断と治療社, 2013

学会発表

1. 村田善晴：甲状腺ホルモン感受性低下症について .クリニカルアワー13：日常甲状腺疾患における遺伝子異常 .第84回日本内分泌学会学術総会 2011年 4月 . (神戸)
2. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症の診断 .教育講演18 .第85回日本内分泌学

会学術総会 2012年4月 . (名古屋)

3. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症診断に於けるTR 遺伝子解析の適応と意義 .第55回日本甲状腺学会 .2012年11月(福岡)
4. 村田善晴：甲状腺ホルモン不応症診断の進め方 .専門医教育セミナーII 第56回日本甲状腺学会 2013年11月 (和歌山)

2) 海外

口頭発表 0 件

原著論文による発表 1 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Samuel Refetoff, J.H. Duncan Basset, Yoshiharu Murata (16人中11番目) et al. Classification and proposed nomenclature for inherited defect of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. J.Clin.Endocrinol. Metab. 2014 (in press)

学会発表

(該当無し)

8 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

- 1 特許取得 (該当無し)

- 2 実用新案登録 (該当無し)

- 3 その他 (該当無し)

甲状腺ホルモン不応症の甲状腺ホルモン受容体に異常を認めない症例の解析

研究分担者：群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学 山田正信
研究協力者：群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学 石井角保

1 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(RTH)例の多くは甲状腺ホルモン受容体(TR) 遺伝子にミスセンス変異を認める。しかし、RTH家系の約15%はTR 遺伝子に変異を認めない。これらの症例は臨床的に変異を持つ症例と区別がつかず、その原因は不明であり、病態の解明が急務である。今回我々は、三世代にわたるRTH家系を経験したが、患者のTR 遺伝子にミスセンス変異を認めなかった。そこで、本患者における病態の解明を目的として、TR 遺伝子のエクソン以外の領域の遺伝子配列を解析した。

2 研究方法

患者及び健常同胞者から同意を得た上で、末梢血細胞からゲノムDNAを抽出し、TR 遺伝子のエクソン周辺領域の塩基配列を解析した。健常人50人から同意を得た上で、同様に塩基配列を解析し、で発見された置換が認められるかを解析した。遺伝子多型のデータベースを用いて、発見された遺伝子置換が既報の遺伝子多型であるかどうか検討した。

(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。

3 研究結果

RTH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一塩基置換を認めた。この一塩基置換は、健常人50人には認められなかった。また、HapMap、dBSNP、JSNPといった正常遺伝子多型のデータベースを検索したところ、同部位に多型の報告はなかった。以上のことから、この一塩基置換は正常多型ではなく変異であると考えられた。患者家系内において、この変異は三世代の患者に認められ、一方健常同胞者には認められなかった(図1)。そのため、この変異が病気に連鎖している可能性が示唆された。

4 考察

RTH家系の約15%に認められるTR 遺伝子にミスセンス変異を持たない症例は、臨床症状や常染色体優性遺伝形式を取る点など、変異を持つ症例と区別がつかない。

その病因や原因遺伝子は不明であり、病態の解明が急務となっている。今回、疾患に連鎖している可能性があるTR 遺伝子のイントロン領域にある変異を発見した。これまでRTHにおいてイントロンなどの非翻訳領域の変異は報告がなく、初の症例となる可能性がある。また、本症例における病態が解明されれば、TR 遺伝子にミスセンス変異を持たないRTH症例に対する新規の治療法開発の端緒となる可能性が考えられる。

5 評価

1) 達成度について

病気と連鎖する一塩基変異の発見により、当初の目的はほぼ達成できたと考えられる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本症例はイントロン領域の変異がRTHの病因となる初の症例であり、学術的意義は非常に大きい。

3) 今後の展望について

本症例の変異がどのようにRTHを引き起こすかを解明することにより、治療法開発の発端としていく。

4) 研究内容の効率性について

効率的に研究を行えた。

6 結論

甲状腺ホルモン不応症にてTR 遺伝子のコーディング領域に変異を認めない三世代にわたる家系を発見した。この家系において、非翻訳領域に症候と連鎖する可能性がある変異を発見した。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 177件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 11件

そのうち主なもの

学会発表

1. TRHの下垂体NR4A1(Nur77)を介するTSH 遺伝子制御機構

岡村 孝志, 中島 康代, 山田 正信, 他 6 名
第56回日本甲状腺学会学術総会 和歌山 2
013年11月14日(木)~16日(土)

2. 甲状腺ホルモンを介しないRev-erb およびNCoRによるTshb遺伝子発現制御機構の解析

松本 俊一, 橋本 貢士, 山田 正信, 他 4 名
第56回日本甲状腺学会学術総会 和歌山 2

013年11月14日(木)~16日(土)

3. 甲状腺ホルモンによるAMP-activated protein kinase(AMPK) 1遺伝子の組織特異的発現調節機構の解明

橋本 貢士, 石田 恵美, 山田 正信, 他15名
第56回日本糖尿病学会年次学術総会 横浜
2013年5月16日(木)~18日(土)

4. 甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の時期について:下垂体腫瘍合併例からの考察
渡邊 琢也, 橋本 貢士, 山田 正信, 他8名
第86回日本内分泌学会学術総会 仙台 2013年4月25日(木)~27日(土)

5. 甲状腺ホルモン受容体(TR)はT3依存性転写活性化に共役したmRNA前駆体の選択的スプライシング(AS)を制御する

佐藤 哲郎, 片野 明子, 山田 正信, 他8名
第86回日本内分泌学会学術総会 仙台 2013年4月25日(木)~27日(土)

レビュー

1. 石井 角保, 山田 正信【知っておきたい先天性遺伝性内分泌疾患】甲状腺ホルモン不応症
内分泌・糖尿病・代謝内科 37号 Page368-372、2013

2. 中島 康代, 山田 正信【甲状腺機能異常症-橋本病発見より100周年】甲状腺機能低下症の病態と診断

カレントセラピー 31巻1号 Page8-13、2013.

3. 中島 康代, 山田 正信【甲状腺疾患-診断・治療の最新動向-】潜在性甲状腺機能異常症の病態と治療

日本臨床 70巻11号 Page1865-1871、2012

4. 石井 角保, 中島 康代, 山田 正信【甲状腺疾患】甲状腺中毒症の定義・分類・疫学
最新医学別冊改訂第2版 Page13-25、2012

5. 石井 角保, 山田 正信【ホルモン(内分泌)の病気】(PART.3)甲状腺・副甲状腺疾患と骨代謝の診断と治療
甲状腺機能亢進症(パセドウ病)からだの科学 275号 Page69-72、2012

2) 海外

口頭発表 5件

原著論文による発表 27件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M. Subclinical hypothyroidism and

indices for metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. J Clin Endocrinol Metab. 2013 98:3280-3287.

2. Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M. Thyroid hormone receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the transcriptional levels. Biochem Biophys Res Commun. 2013 432:513-518.

3. Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M. Crosstalk between thyroid hormone receptor and liver X receptor in the regulation of selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression. PLoS One. 2013;8(1):e54901

4. Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M. Human stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD-1) gene expression is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptor to the gene promoter. Endocrinology. 2013 154:537-549.

学会発表

1. Hashimoto K, Yamada M, Mori M. Subclinical hypothyroidism. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Meeting, Bali, Indonesia, 2012.

2. Hashimoto K, Ishida E, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Mori M. Siglec1 (Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin1) as a novel predictive marker for recurrence of Graves' disease, The Endocrine Society's 94th annual meeting, Houston, USA, 2012.

3. Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M. Nesfatin-1 modulates the phosphorylation levels of cAMP response element binding protein for intracellular signaling in the neural and islet beta cell lines. The Endocrine Society's 94th annual meeting, Houston USA, 2012.

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

図1

症例 34歳、女性

主訴: SITSH

TSH 0.82

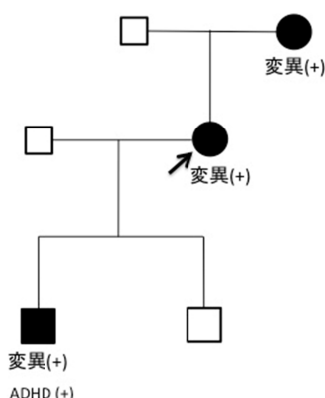
FT4 2.4 (-2.1)

FT3 7.3 (-4.5)

T-Chol 260 CK 137

身長 143.4 cm BW 47.6 kg

HR 89/min、甲状腺腫 1度



変異(+)

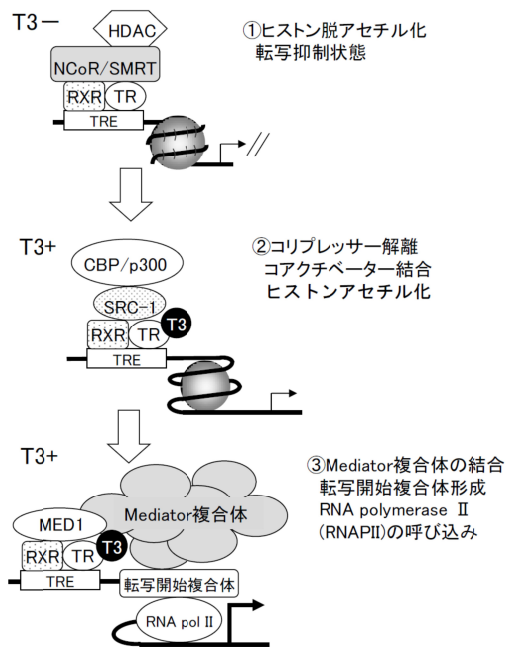
ADHD(+)

甲状腺ホルモン受容体の転写因子制御機構の解明

研究協力者：浜松医科大学第二内科 佐々木 茂和
浜松医科大学第二内科 松下 明生

1 研究目的

甲状腺ホルモン(T3)は生体の成長、発達、分化、エネルギー代謝などに必須のホルモンであり、その作用は甲状腺ホルモン受容体(TR)を介して発揮される。TRは核内受容体スーパーファミリーの一員であり、T3依存性に標的遺伝子の転写を活性化(正)または抑制(負)に変化させる転写因子として働いている。T3により正に調節される遺伝子では、TRにT3が結合することにより コリプレッサー(NcoR, SMRT)の解離、 コアクチベータ(p160, CBP/p300)の結合、ヒストンのアセチル化、 メディエーター複合体の結合、基本転写因子およびRNA polymerase II (RNAPII)の呼び込み、が生じ転写が開始される。



一方、T3/TRによる負の転写調節機構の詳細は明らかとなっていない。我々は以前にT3/TRによる負の発現調節を受けるTSH 鎖遺伝子について検討を行い、TRがTSH の主要な転写活性化因子であるGATA2を標的としてプロモーター上に結合し、T3依存性にヒストンの脱アセチル化、メディエーター

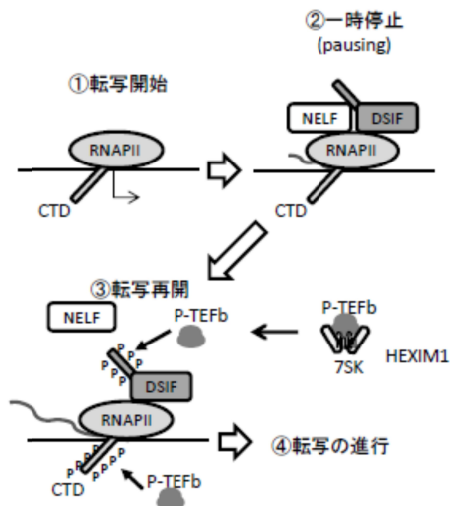
複合体の構成因子であるMED220を解離して転写が抑制されるモデルを提唱した。

しかしながら、T3/TRが、ある遺伝子では正、ある遺伝子では負、というように、転写調節をどのように切り替えているのか、またその切り替えの鍵となる因子は何か、という根本的なメカニズムに関する解答は得られていない。TRの転写制御にはいまだ未知部分が残されている状況である。

甲状腺ホルモン不応症(resistance to thyroid hormone, RTH)は、甲状腺ホルモンに対する組織の反応性が種々の程度に障害されている遺伝性疾患であり、高頻度に甲状腺腫大を認め、軽度の頻脈を生じることが多い。血液検査上は甲状腺ホルモン(T3, T4)が高値にもかかわらず、ネガティブフィードバックが障害されるため甲状腺刺激ホルモン(TSH)が抑制されず、不適切TSH分泌(SITSH)状態となるのが特徴である。時として甲状腺機能亢進症(バセドウ病)と誤診される場合があるが、SITSHを確認することが診断の糸口となる。日本における有病率は北海道での新生児スクリーニングの結果から約2万人に1人程度と考えられている。1989年にTR の遺伝子異常が初めて報告され、受容体異常が原因であることが明らかとなった。以降TR のリガンド結合領域に100種類以上の変異が報告されているが、RTH患者の約15%ではTR変異が認められないことが知られている(non-TR RTH)。このような症例ではコアクチベータなどの転写共役因子の異常が想定されたが、これまでのところ転写共役因子の変異は発見されていない。我々は、このようなnon-TR RTH症例ではTRの転写制御に関わる未知の因子との相互作用が障害されRTHを発症している可能性を考えた。

最近、多くの遺伝子発現の過程でRNAPIIは転写開始点から下流へ約25-50塩基ほど

進行したところでDRB sensitivity inducing factor (DSIF), negative elongation factor (NELF) という2つの転写伸長阻害因子が結合して一時停止 (pausing) し、mRNA合成が休止することが明らかとなっている。pausingの解除に働くのが転写伸長促進因子 positive transcription elongation factor b (P-TEFb) である。P-TEFbはcyclin dependent kinase (CDK)9とcyclin Tから構成される複合体であり、抑制因子である Hexamethylene bis-acetamide inducible protein 1 (HEXIM1)と結合して不活性状態となっている。HEXIM1から解離したP-TEFbがRNAPIIの最大のサブユニットであるRpb1のC端に存在する7アミノ酸の繰り返し配列 (C terminal repeat domain, CTD)の2番目のセリン (Ser2)をリン酸化することでNELFをRNAPIIから解離し、さらにDSIFをリン酸化することによりDSIFを転写伸長促進に働くように変化させmRNA合成が進行していく。



このような転写伸長反応の制御はmRNA合成過程の律速段階となっており、転写調節の重要なステップであるが、甲状腺ホルモンによる転写調節と転写伸長反応との関係を検討した研究報告はなく、我々はここに新たな相互作用発見の可能性があると考えて検討を開始した。

2 研究方法

TR と転写伸長因子との結合を免疫共沈降法 (Co-IP) で確認する。さらに

GST-pull down 法を用いて詳細な結合部位を同定する。

転写伸長反応の鍵となるP-TEFbの構成要素であるCDK9のキナーゼ活性阻害剤を投与してT3/TRの転写調節への影響を検討する。

RNAiを用いて転写伸長因子をノックダウンした場合のT3/TRの転写調節への影響を検討する。

TR標的遺伝子上のT3応答配列にTRとともに転写伸長因子の呼び込みが生じるかどうかをクロマチン免疫沈降法 (ChIP) で検討する。

転写伸長因子やTRの変異体を合成して培養細胞系に発現させ、転写制御への影響を検討する。

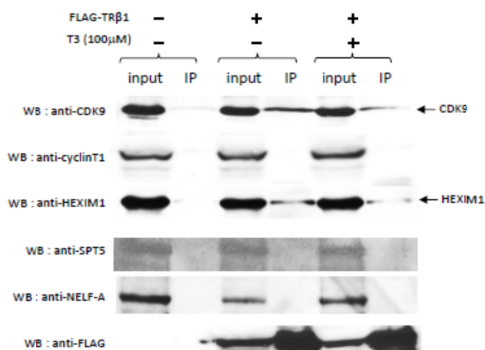
(倫理面への配慮)

いずれも培養細胞を使用した実験計画であり、ヒト由来の検体を使用する予定はなく、個人情報や遺伝情報取り扱いなどの倫理規定には抵触しない。

3 研究結果

TRと転写伸長因子の結合の確認

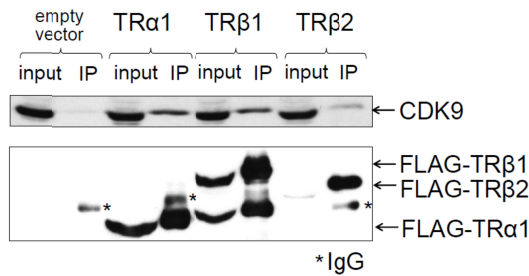
FLAG-TR 1発現プラスミドを293T細胞に遺伝子導入して核蛋白を抽出し、抗FLAG抗体 (Sigma社) を用いてCo-IPを施行した。結合蛋白は各転写伸長因子特異的の抗体を用いてイムノプロットで検出した。



P-TEFbの構成要素であるCDK9とTRとの結合が認められ、両者の結合はT3非依存性であった。また、P-TEFbの抑制因子であるHEXIM1もTRと結合することが判明した。今回は最初のターゲットとして転写伸長反応の最重要因子であるP-TEFbとの関係に焦点をあて、CDK9とTRの相互作用を調べるため

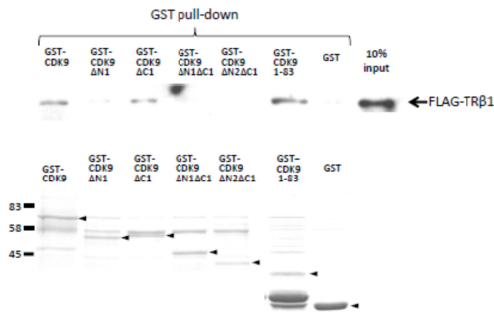
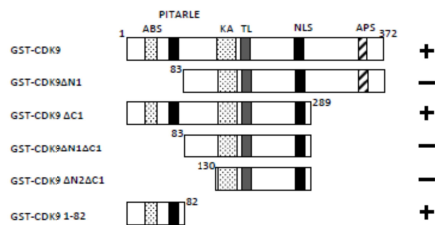
以下の検討を行った。

まずTRの機能的な3つのアイソフォームTR 1、1、2とCDK9の結合をFLAG-TRを293T細胞に遺伝子導入しCo-IPで確認した。



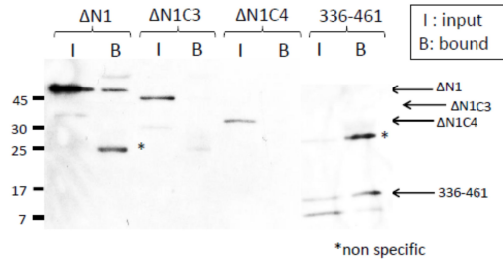
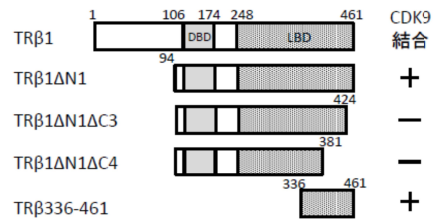
すべての機能的TRアイソフォームがCDK9と結合可能であることが示された。

続いてCDK9の各領域を欠失した変異体をGSTと結合させた融合蛋白を作成し、GST-pull down法でTRとの結合部位の同定を行った。



CDK9のN末端の欠失でTRとの結合が消失し、CDK9のN端82アミノ酸のみでTRとの結合が確認できた。

次にTRの欠失変異を作成し、GST-CDK9とのpull down assayを施行し結合部位を調べた。



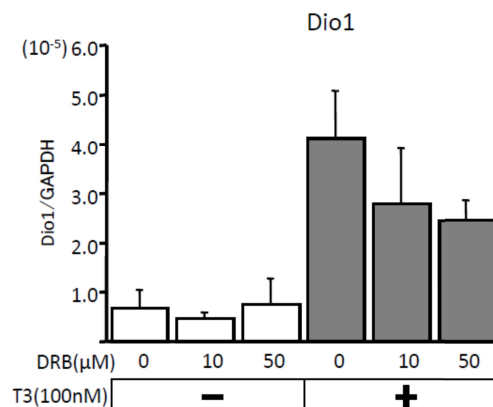
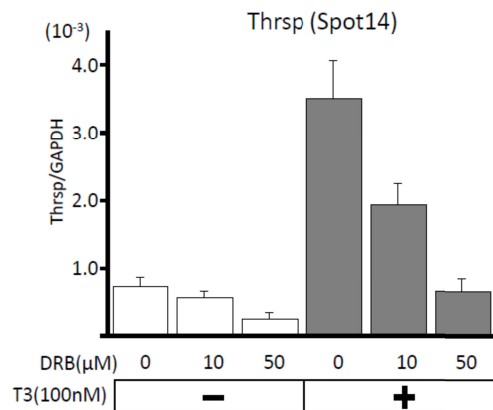
TR 1のC末端を欠失すると結合が消失し、C端側の135アミノ酸のみで両者の結合が確認された。

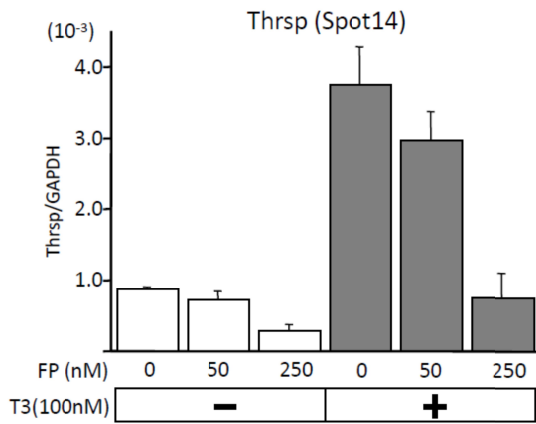
以上からTRのC末端とCDK9のN末端が結合部位であることが示された。

P-TEFbの阻害剤を用いた検討

CDK9のキナーゼ活性阻害剤である

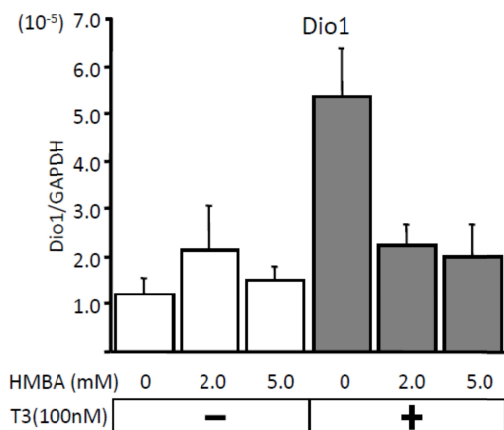
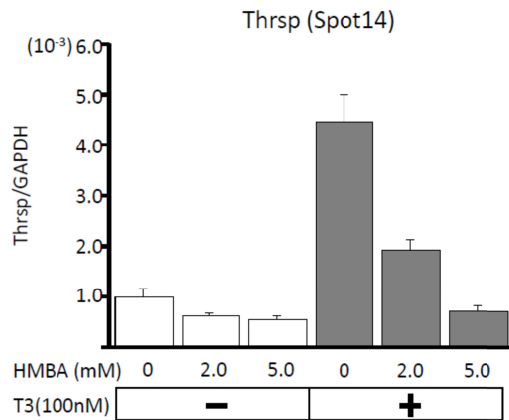
5,6-dichloro-1-D-ribofuranosyl benzimidazole (DRB) と flavopiridol (FP) を下垂体由来の細胞株L T2細胞に添加し、T3/TR標的遺伝子の発現に対する影響を定量的RT-PCRで検討した。





T3により正に制御される thyroid hormone responsive spot14 (Thrsp, Spot14) および1型脱ヨード酵素(Dio1)の発現はDRB, FP添加により濃度依存性に抑制された。

次にP-TEFbの阻害因子であるHEXIM1の発現誘導物質Hexamethylene bis-acetamide (HMBA)を添加してT3/TR標的遺伝子の発現調節に与える影響を検討した。

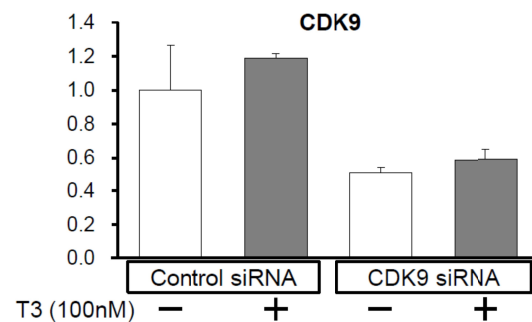
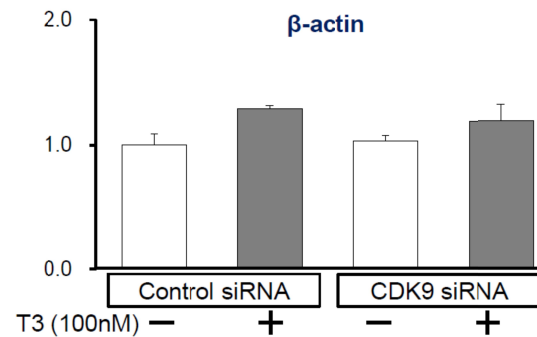
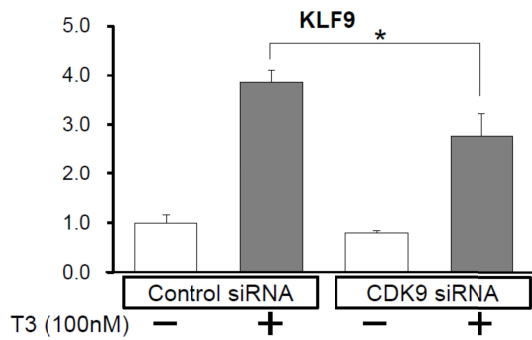
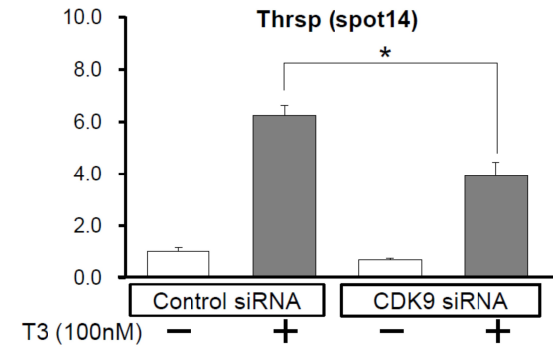


HMBA添加によりT3で活性化されたThrsp, Dio1遺伝子の発現はHMBA濃度依存性に阻害された。

以上より、薬剤投与によりCDK9の活性を阻害するとT3/TRによる転写活性化が障害

されることが確認された。

CDK9のRNAiによるノックダウン
CDK9のsiRNAを合成しリポフェクション法を用いてL T2細胞に導入し、T3/TRの転写制御への影響を定量的RT-PCRで確認した。



CDK9 siRNAの導入によるCDK9の遺伝子発現抑制率は約50%であり、この時T3/TR標的遺伝子であるThrsp, KLF9のT3依存性の転写活性化は約30%有意に抑制された。一方、ハウスキーピング遺伝子である beta-actinの発現はCDK9をノックダウンしても変化しな

かった。

この結果からCDK9がT3/TRの転写活性化作用に重要な因子であることが確認された。

TR標的遺伝子プロモーター上へのCDK9の結合を検討

Thrsp遺伝子上のT3応答配列(TRE)領域にプライマーを設計し、CDK9がTRとともにプロモーター上に呼び込まれていることをChIP assayで確認する予定である。

現在、CDK9とTRの特異的抗体を数種類用いて最適な反応条件を検討している。

CDK9の変異体を作成してT3/TRの転写制御への影響を検討

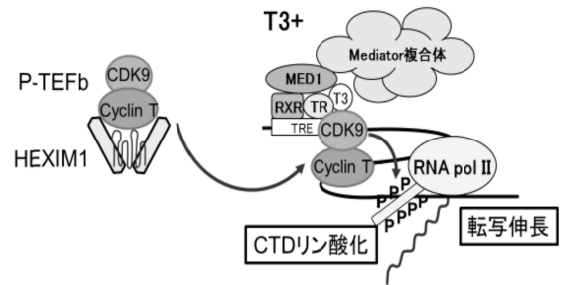
CDK9D167Nはキナーゼ活性を喪失した変異体であり、正常のCDK9の働きを阻害する dominant negative作用を持つ。この変異CDK9を強制発現させた細胞系でT3/TRの転写活性化に対する阻害効果を確認する予定である。また、GST pull downによる検討からCDK9のN端にTRとの相互作用部位が存在すると考えられ、N端に変異を導入したCDK9を作成し、T3/TR標的遺伝子の転写調節に対する影響を調べる計画である。

現在、変異CDK9の発現ベクターを作成し、実験準備を進めている。

4 考察

甲状腺ホルモン受容体の作用メカニズムに関わる転写因子の検索を行い、我々はRNAPIIのmRNA合成反応を進行させる転写伸長因子P-TEFbの構成要素であるCDK9がTRと結合することを発見した。さらに、CDK9阻害剤の添加やCDK9のノックダウンによりT3/TR標的遺伝子の転写活性化が障害されたことから、甲状腺ホルモンによる遺伝子転写調節にP-TEFbとの相互作用を介した転写活性化機構が存在することが示された。

TRはT3存在下でRNAPIIを標的遺伝子上へ呼び込んで転写を開始するだけでなく、CDK9との相互作用を介してRNAPIIのCTD(Ser2)を速やかにリン酸化し、転写伸長反応を進めることでmRNA合成を活性化していることが予想された。



今後、T3添加によりT3/TR標的遺伝子上のRNAPIIのCTD(Ser2)リン酸化状態が変化していることをChIP assay等で確認する必要があると考えている。

CDK9との結合部位の検討結果では、TRのリガンド結合領域のC末端が重要であることが判明した。この領域は甲状腺ホルモン不応症患者で過去に報告されている変異部位と一致している。これまで不応症患者で報告されているTR 遺伝子変異の中には、P-TEFbとの結合が減弱し、転写活性化能を喪失した変異体が混在しているのかもしれない。さらにCDK9との結合を喪失したTR異常症という新たな疾患の発見につながる可能性も考えられる。

また、TR遺伝子変異を認めない甲状腺ホルモン不応症(non-TR RTH)の症例の中に、TRとの結合が減弱したCDK9変異の症例が含まれている可能性がある。今回の研究でCDK9のN末端領域がTRとの結合することが判明しているが、この領域にはCDKで保存性の高い領域であるPITARLEドメインが含まれている。他の転写因子との結合を損なうことなくTR特異的に結合が障害されるような変異が存在するのか、さらに詳細な結合様式の検討が必要と考えている。

5 評価

1) 達成度について

TRとCDK9の相互作用に関して、両者の蛋白-蛋白結合をCo-IPとGST-pull down法で証明することができた。CDK9の働きを抑制することでT3/TRの転写活性化が減弱することも確認され、機能的にも両者が関連しあっていることが示された。研究の達成度としては70%程度と考えている。

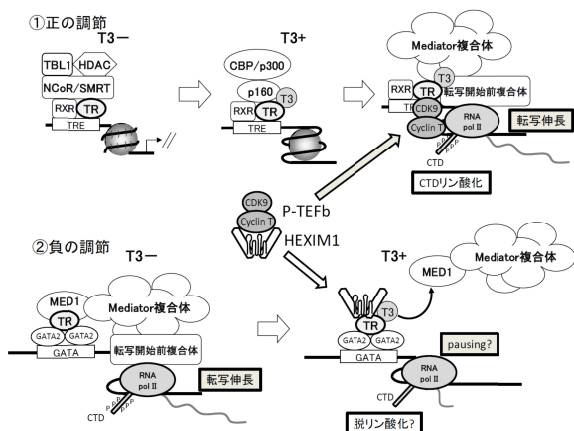
2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義

について

これまでの甲状腺ホルモン受容体の作用機構の研究は、主としてT3添加後に標的遺伝子の転写開始点にRNAPIIが呼び込まれ mRNA合成が開始されるまでの過程に焦点が当てられていた。転写伸長因子とTRの相互作用に着目した研究はこれまでに海外論文も含めて報告されておらず、本研究が第一報となる。国際的にもインパクトのある研究であると考えている。

3) 今後の展望について

多くの遺伝子において、転写伸長反応は mRNA合成の律速段階となっており、甲状腺ホルモンの標的遺伝子においても、転写レベルを調節する鍵を握っていると考えられる。転写伸長反応はRNAPIIのCTDコードとも呼ばれているCTDのリン酸化状態により調整を受けている。我々は、甲状腺ホルモンがその受容体と転写伸長因子との相互作用を介してCTDコードを改変し、転写を調節するという新たな制御機構モデルの構築を目指している。今回の検討では詳細を調査できなかったが、P-TEFbの阻害因子であるHEXIM1がCDK9とともにTRに結合することがCo-IPで示されており、転写伸長促進因子と転写伸長抑制因子の両者がTRに結合している可能性が高い。これはTRの標的遺伝子があるものは正に、あるものは負に制御されていることを考えた時、非常に興味深い現象である。正の調節にはTRとP-TEFbの相互作用が、負の調節にはHEXIM1との相互作用が、それぞれ優位に働き、転写を制御しているのかもしれない。



さらに、本研究の成果は、TRと同様にリ

ガンド依存性に転写を調節している他の核内受容体の転写研究への拡大、応用の可能性を秘めている。メカニズムの解明により、ステロイドホルモンならびにビタミンA、Dなどの脂溶性ビタミンの薬理作用研究の発展や新規合成分子ガンドの開発につながることも期待できると考えている。

4) 研究内容の効率性について

CDK9とT3/TRの転写調節の相互作用を確認する方法としてはCDK9をsiRNAなどによりノックダウンしたときの遺伝子発現変化をDNAマイクロアレイや次世代シーケンサーで網羅的に検出した方が効率的であるが、予算的な問題から不可能であった。

蛋白-蛋白相互作用の検出に関しては標準的な手法で確実に結果を得ることができたと考えている。

6 結論

TRを介した甲状腺ホルモン作用機構において、CDK9とTRとの相互作用を通じて転写伸長反応が関わっていることが考えられた。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表	3件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの	
論文発表	
なし	

学会発表

「甲状腺ホルモン受容体と転写伸長因子 P-TEFbの相互作用の検討」

松下明生、佐々木茂和、他3名
第56回日本甲状腺学会学術総会(2013年11月)

「甲状腺ホルモンとその受容体による転写制御機構と転写伸長反応との関わり」

松下明生、佐々木茂和、他3名
第86回日本内分泌学会学術総会(2013年4月)

「preproTRH遺伝子における転写因子 GATA2ならびにT3受容体 2の作用」

佐々木茂和、松下明生、他4名
第86回日本内分泌学会学術総会(2013
年4月)

なし

2) 海外

口頭発表 0件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 0件
そのうち主なもの
論文発表
学会発表

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を
含む)

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(難治性疾患等克服研究事業)
平成23年~平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

FGF23関連低リン血症性疾患の診療指針作成

研究分担者: 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 松本俊夫
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本誠二
研究協力者: 徳島大学病院内分泌代謝内科 遠藤逸朗

1 研究目的
FGF23関連低リン血症性疾患の本邦での実態

を明らかにし、本疾患のより良い診断、治療法確立への一助とすることを研究目的とした。

2 研究方法

特定疾患の疫学に関する研究班(班長 埼玉医科大学公衆衛生学 永井正規教授)との共同研究による全国調査を施行した。対象機関となる全国2895施設(抽出率約20%)に対し、FGF23関連低リン血症性疾患の診断の手引き、第一次調査票および調査依頼状を徳島大学より郵送した。第一次調査で2005年から2009年までに症例ありと回答を戴いた施設に対しては第二次調査票ファイル(Excel)をメールで送信し、記入、返信戴いた。第二次調査票送付施設、埼玉医科大学および徳島大学の共同臨床研究として、徳島大学倫理委員会の承認を得ている。

3 研究結果

2895施設中1149施設より回答があり(回答率39.7%)、患者有りの施設は95、患者数331/5年間であった。年間発症症例数は、男性55例(95% CI 30-81)、女性62例(95% CI 40-84)合計117例(95% CI 75-160)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、常染色体劣性低リン血症性くる病(ARHR1が3例、ARHR2が1例) 4例、常染色体優性低リン血症性くる病(ADHR)が1例、含糖酸化鉄製剤投与による低リン血症6例、その他線状皮脂腺母斑症候群、グリベック投与後を1例ずつ認めた。一方、FGF23関連低リン血症性くる病の正確な病因が確定されている例は53.6%にとどまった。二次調査症例では、いずれの症例でも腎尿細管リン再吸収閾値(TmP/GFR)低下を伴う低リン血症が認められるとともに、血中FGF23濃度が30 pg/ml以上であった。TIO症例において腫瘍摘出が行われた症例ではいずれも、血清リン、TmP/GFR、FGF23値の改善が認められたが、腫瘍残存例においてはTmP/GFRは基準値内まで改善しなかった。XLH症例では、活性型ビタミンD₃あるいは無機リン製剤による治療で、血清リン濃度の改善はほとんど認められなかった。含糖酸化鉄製剤による低リン血症では、平均1.1 mg/dlと著明な低リン血症が認められたが、含糖酸化鉄製剤の中止により速やかに血中FGF23値の正常化とともに血清リン値の正常化が認められた。

4 考察

FGF23関連低リン血症性疾患の診断にあたり、FGF23血中濃度が30 pg/ml以上であるとの条件の妥当性が確認できた。また、TIOでは腫瘍の全摘により治療が見込めることから、責任腫瘍局在診断能の向上が必要と考えられた。XLHにおいては、活性型ビタミンD₃やリン製剤では生化学所見の改善は乏しい。従ってXLHに対しては抗FGF23抗体療法など、新たな治療法の確立が必要と考えられた。わが国においても、FGF23関連低リン血症性疾患の病因は多様であることが明らかとなったことから、今後その簡便かつ明確な鑑別診断法の開発が必要である。

5 評価

1) 達成度について

発症頻度や病因など、FGF23関連低リン血症性疾患の本邦での実態について明らかにすることができた。さらに、以前に本研究事業で策定したFGF23関連低リン血症性疾患診断のカットオフ値の妥当性も確認できた。また、TIOやXLH、含糖酸化鉄製剤投与による低リン血症における治療経過の解析により、本疾患の治療法確立への一助となるデータの集積が可能であった。以上より、当初の研究目的は達成できたと考えている。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

FGF23関連低リン血症性疾患の疫学調査については、これまでに論文発表はなく、学術的および国際的にも貴重な検討成績と考えている。また、本症は比較的まれな疾患であるが、その適切な診断と治療は患者の生活および生命予後を大きく改善する。今回の疫学調査を通じて、一般医家にも本症の詳細について広報できたことは社会的意義が高いと考える。

3) 今後の展望について

本症の診断に必須である血清FGF23濃度測定は保険適応なく、同適応の取得は今後の課題である。また、TIOにおける責任腫瘍局在診断の向上やXLHに対するFGF23中和抗体療法などが確立されれば、本症の患者の生活および生命予後が著明に改善すると期待される。

4) 研究内容の効率性について

特定疾患の疫学に関する研究班との共同研究を行うことにより、効率の高い全国調査ができた。一方で、一次調査および二次調査とも回答率の低さが問題となった。今後も、本症の認知に向けて論文発表や学会発表を通じ、広報を続ける必要があると考える。

6 結論

本疫学調査の結果により、FGF23関連低リン血症性疾患の病因が多様であること、本症疾患診断におけるFGF23測定の有用性が明らかとなった。これらの結果は、将来的には本症治療法の開発にも貢献するものと期待される。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表	3件
原著論文による発表	0件
それ以外(レビュー等)の発表	0件
そのうち主なもの	
論文発表	
なし	
学会発表	

1) FGF23-related hypophosphatemic diseases in Japan. Itsuro Endo, Seiji Fukumoto, Toshio Matsumoto The 29th Annual Meeting of the Japanese Society for Bone and Mineral Research, Osaka Japan, July 29th 2011

2) FGF23関連低リン血症性疾患の全国疫学

調査. 遠藤逸朗、福本誠二、松本俊夫 第84回日本内分泌学会学術総会クリニカルアワー3、神戸、2011/4/21

3) リン代謝異常とくる病骨軟化症 福本誠二 第30回日本骨代謝学会特別シンポジウム

2) 海外

口頭発表 1件

原著論文による発表 4件

それ以外(レビュー等)の発表 1件

そのうち主なもの

論文発表

1) Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S 2011 Mini-review: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 152:4-10

2) Fukumoto S, Shimizu Y 2011 Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 29:507-514

3) Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T 2012 Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23. *J Bone Miner Metab* 30:217-221

4) Shimada T, Fukumoto S 2012 FGF23 as

a novel therapeutic target. *Adv Exp Med Biol* 728:158-170

5) Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, Yatomi Y, Fukumoto S, Fujita T, Shimosawa T. 2013 Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int.* in press

学会発表

1) Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T Evaluation of new automated Chemiluminescence immunoassay for FGF23 ASBMR 2011 Annual meeting

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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(難治性疾患等克服研究事業)
平成23年~平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

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

研究協力者: 大阪府立母子保健総合医療センター 研究所環境影響部門 道上敏美

1 研究目的

X連鎖性低リン血症性くる病(XLH)は、PHEX遺伝子の機能喪失変異に基づき、骨での

FGF23産生増加により低リン血症及びビタミンDの活性化障害が引き起される代表的なFGF23関連性くる病であるが、FGF23産生

増加の分子機序は不明である。従来、治療としてはリン酸塩と活性型ビタミンDの投与が行われてきたが、本治療はFGF23産生をさらに増加させ、病態を増悪させる可能性がある。また、リン酸と活性型ビタミンDによりくる病が改善しても、しばしば低身長が問題となり、現行の治療では必ずしも十分な効果が得られているとはいえない。こうした背景から、本研究においては、XLHのモデルであるHypマウスを用いて、骨芽細胞/骨細胞の機能異常をはじめとする病態形成機構を解明し、XLHに対する、より効果的な治療プロトコルの確立に寄与することを目的とする。

2 研究方法

Phex遺伝子の3'側に欠失を有し、XLHのモデルとして確立されているHypマウスを実験に用いた。Hypあるいは野生型マウスより無菌的に長管骨を摘出、微細化し、コラゲナーゼ処理による基質の消化とEGTA処理による脱灰を反復し、各ステップで遊離する細胞を回収することにより、骨芽細胞及び骨細胞を分化度に応じて段階的に単離した。単離された細胞の性状は骨芽細胞、骨細胞マーカー遺伝子の発現により確認した。さらに、リン代謝及びビタミンD代謝に関連する遺伝子群の発現をreal-time PCRにより詳細に解析した。E18.5の胎仔の骨における遺伝子発現についても検討した。のまた、単離した骨細胞をコラーゲンゲルに包埋培養し、1 mM (通常濃度)あるいは10 mM (高濃度)の無機リン酸存在下で24時間培養し、遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。また、薬理量である 10^{-8} Mの1,25位水酸化ビタミンDに対する応答性についても検討した。

また、これまで、ヒト胎盤にFGF23のシグナル伝達に必要な α -Klothoが発現していることを明らかにしていたことから、胎盤におけるFGF23の作用についてもHypマウスを用いて検討した。Hyp雌性マウスを野生型雄性マウスと交配し、E18.5時点の雄性のHyp胎仔及び同腹の野生型雄性胎仔を解析に用いた。また、対照として、野生型雌性マウスを野生型雄性マウスと交配して得られた胎仔も解析に用いた。これらの胎仔及び母体マウスの血中カルシウム、リン、FGF23値や、胎盤における遺伝子発現を検討した。

さらに、XLHの低身長に軟骨に対するFGF23の直接作用が関連している可能性を明らかにするため、野生型マウスの胎仔より採取した中足骨の器官培養系を用いて、軟骨成長に対するFGF23の直接作用について検討した。

(倫理面への配慮)

すべての動物実験は当該施設(大阪府立母子保健総合医療センター研究所)の動物実験委員会の承認のもとに行った。

3 研究結果

WTマウス長管骨より単離した細胞につい

て骨芽細胞マーカーである*Keratocan*、骨細胞マーカーである*Sost*の発現を検討した結果から、回収した細胞集団(Fraction 1-9)のうち、Fraction 3-5が骨芽細胞に相当し、EGTAによる脱灰を開始した後に回収されたFraction 6-9が骨細胞に相当することが示唆された。Hyp骨より単離した細胞においても同様に、Fraction 3-5で骨芽細胞、Fraction 6-9で骨細胞に富む細胞集団が回収されることを確認した。

Hyp由来細胞についてはWT細胞と比較して*Fgf23*発現の増加を認めた。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*の発現についても、Hyp由来細胞では著明に増加していた。*Fam20c*は分泌型キナーゼで、*Dmp1*をはじめ生物学的石灰化に関わるSIBLINGsファミリーの蛋白質をリン酸化する。また、*Fam20c*ノックアウトマウスは低リン血症性くる病を呈することが報告されている。今回、単離した骨芽細胞、骨細胞における*Fam20c*の発現を検討したところ、Hyp由来の細胞で発現の増加を認めた。

Hyp由来骨細胞で認められた*Fgf23*、*Dmp1*、*Fam20c*の発現上昇の出現時期を明確にするため、E18.5の雄性胎仔より摘出した骨の遺伝子発現を検討した。Hyp胎仔の骨では野生型胎仔の骨と比較して*Fgf23*、*Dmp1*及び*Fam20c*の発現がいずれも増加していた。一方、

型ナトリウム/リン酸共輸送担体*Pit-1*の発現についても検討したところ、成獣マウス由来の骨芽細胞/骨細胞においてはHyp細胞で増加を認めたが、血清リン値が低下していない胎仔期には野生型との間に差がなかった。このことから、*Pit-1*の発現は、出生後に血清リン値の低下に伴って、代償的に増加することが示唆された。

24時間の高濃度(10 mM)リン酸刺激は、Hyp及び野生型のいずれの骨細胞においても*Dmp1*の発現を増加させ、骨細胞が細胞外無機リン酸濃度変化にたいして応答性を示すことが明らかとなった。*Fgf23*の発現は、24時間のリン酸刺激では明らかな変化を示さなかった。また、24時間の1,25位水酸化ビタミンDによる刺激は、Hyp及び野生型のいずれの骨細胞においても、*Dmp1*の発現を著明に抑制した。

Hyp骨細胞における*Dmp1*や*Fam20c*の発現増加が、骨細胞に対する高濃度のFGF23の作用による可能性について検討するため、野生型マウスより単離した骨細胞に対するリコンビナントFGF23の添加実験を行った。骨細胞には膜型の α -Klothoは殆ど発現していないが、可溶性 α -Klothoの存在下ではFGF23の添加により*Dmp1*の発現増加を認めた。

次に、胎盤におけるFGF23の作用について記述する。マウスにおいても、ヒトの場合と同様に、胎盤の胎仔血と母体血との界面に相当する領域に α -KlothoとFGF受容体の発現を確認した。Hyp母体は野生型母体と比較して低リン血症を示し、FGF23値が上昇し

ていた。胎仔の血清カルシウム及びリン値については、*Hyp*母体の胎仔、同腹の野生型胎仔、野生型母体の胎仔の3群間で差を認めなかった。興味深いことに、*Hyp*胎仔においては母体よりもさらに20倍も高い、著明な高FGF23血症を認めた。このことは、前述した胎仔骨における*Fgf23*の発現増加と一致する結果であった。一方、同腹の野生型胎仔においては、野生型母体由来の胎仔と同様に、血中FGF23値は低い値を示した。次に胎盤における遺伝子発現を検討したところ、*Hyp*母体由来の胎仔の胎盤においては、胎仔の遺伝子型に関わらず、ビタミンD-24位水酸化酵素遺伝子(*Cyp24a1*)の発現増加を認めた。また、*Hyp*母体由来の胎仔においては、胎仔の遺伝子型に関わらず、24位水酸化酵素の主たる基質である25位水酸化ビタミンD値が野生型母体の胎仔と比較して有意に低下していた。*Hyp*母体由来の胎仔の胎盤における*Cyp24a1*の発現増加がFGF23の胎盤に対する直接作用であることを確認するため、野生型母体由来の胎仔の胎盤の器官培養系に*Hyp*母体あるいは野生型母体由来の血漿を添加したところ、*Hyp*母体由来の血漿を添加した胎盤では*Cyp24a1*の発現増加を認め、この発現増加は抗FGF23中和抗体の同時添加により解除された。また、野生型妊娠マウスを麻酔下にて帝王切開し、胎盤へのリコンビナントFGF23の直接注入を行ったところ、*Cyp24a1*の発現増加を認めた。

次に、軟骨に対するFGF23の直接作用についての解析結果について記述する。野生型マウス胎仔より摘出した中足骨を器官培養に供し、FGF23の添加実験を行った。その結果、可溶性 α -Klothoの存在下ではFGF23の添加により中足骨軟骨細胞の増殖が障害され、成長の抑制をきたすことが明らかとなった。

4 考察

単離骨芽細胞/骨細胞を用いた検討から、*Hyp*マウスにおけるPhexの機能喪失は*Fgf23*に加えて*Dmp1*及び*Fam20C*の骨芽細胞/骨細胞における発現増加をもたらすことが明らかとなった。*DMP1*の機能喪失型変異に基づくARHRの患者や*Dmp1*ノックアウトマウスにおいてはFGF23の産生増加が報告されており、*Dmp1*は*Fgf23*の産生に対して抑制的に働くと推察されるところから、今回、*Hyp*骨細胞において*Fgf23*と*Dmp1*の発現が共に増加していたことは興味深い。また、*Fam20C*ノックアウトマウスもFGF23の上昇、低リン血症性くる病を呈することが報告されており、*Hyp*マウスの骨細胞における*Fam20C*の発現増加はPhex、*Dmp1*、FGF23及び*Fam20C*の間の密接な機能的連関がリン代謝調節において重要な役割を担っていることを示唆する。XLHはFGF23の産生過剰により尿中リン酸排泄増加、活性型ピタ

ミンD値の低下を来すFGF23関連性低リン血症性くる病であるが、*Hyp*マウスの骨細胞において*Dmp1*や*Fam20C*の発現が増加していたことから、これらの分子の発現増加もXLHの病態形成に関与していることが推察される。

*Hyp*マウスにおいて、胎仔期より骨での*Fgf23*、*Dmp1*、*Fam20C*の発現が増加しており、また*Hyp*胎仔の血中FGF23値が著明な高値を示したことから、出生後、胎盤を介する母体からのリン供給の途絶にともない、症状が出現することが予測される。また、*Hyp*母体由来の野生型胎仔においては、野生型母体由来の胎仔と同様に血中FGF23値が低い値を示したことから、母体のFGF23は胎盤を通過しないか、あるいは、通過後速やかに分解されることが示唆される。従って、XLH妊婦の管理においては、児の出生後、速やかにFGF23測定を行い、児がXLHに罹患しているかどうかを診断し、早期に治療を開始することが身長予後の改善につながると考えられる。今回の検討で、*Hyp*母体の胎仔においては、胎仔の遺伝子型に関わらず、胎盤における*Cyp24a1*の発現が増加しており、血中25位水酸化ビタミンDが低下していた。この知見がヒトのXLHにおいても当てはまるかどうか、今後検討する必要がある。

XLHにおいては現在、リン製剤と活性型ビタミンDの併用投与による治療が行われているが、身長予後についてはかならずしも満足できる治療効果が得られているとは言えず、中には成長ホルモンの投与が試みられる症例も存在する。マウス中足骨器官培養系を用いた今回の検討により、*Hyp*の血中に高濃度に存在するFGF23が軟骨に直接作用し、軟骨細胞の増殖を抑制して成長障害を引き起こす事が示唆された。最近、XLHをはじめとするFGF23関連性くる病に対する新規の治療法として、FGF23に対する中和抗体が開発され、現在治験が行われている。今後、抗FGF23抗体の投与が身長予後に及ぼす影響についても検討する必要がある。

5 評価

1) 達成度について

XLHのモデルである*Hyp*マウスを用いて、骨芽細胞/骨細胞機能異常の詳細を検討し、Phexの機能喪失が*Fgf23*のみならず、*Dmp1*や*Fam20c*など、複数のリン代謝関連分子の発現増加をもたらす事を明らかにした。また、*Hyp*骨におけるFGF23の産生増加が出生前から存在すること、母体のFGF23が胎盤に直接作用し、ビタミンD-24位水酸化酵素の発現増加を来して胎仔のビタミンD代謝に影響を及ぼすことを明らかにした。これらの成果は2篇の英語論文にまとめ、現在投稿中である。また、FGF23が軟骨細胞の増殖を抑制し、成長障害をきたすことを明らかにした。この成果は英語論文として発表した。

このように、*Hyp*マウスを用いてXLHの病態について多面的に解析し、ほぼ計画通りの成果を得ることができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

今回、*Hyp*マウスの骨細胞機能異常について詳細な検討を行った。骨細胞は骨芽細胞が最終分化に至り、骨基質に埋め込まれた細胞である。アクセスが困難であるところから、これまで、骨細胞を対象とする研究は限られていた。従って、今回、単離した骨細胞を用いて*Hyp*の病態形成機構における骨細胞の役割について解析を行ったことは、学術的意義が大きい。また、FGF23の胎盤における作用についても、独創性の高い研究成果であり、本研究を担当した大学院生の大幡泰久が米国骨代謝学会においてYoung Investigator Awardを受賞するなど、国際的にも注目された。FGF23の軟骨成長抑制作用についての論文は、*Journal of Biological Chemistry*に掲載された。

3) 今後の展望について

今回得られた研究成果をもとにさらにヒトにおける検討に発展させることにより、XLHをはじめとするFGF23関連性低リン血症性くる病/骨軟化症の病態の総合的理解や、早期診断、より効果的な治療法の開発に貢献すると考えられる。

4) 研究内容の効率性について

本研究においては、XLHモデルである*Hyp*マウスを活用して多面的な解析を行う事により、XLHの病態形成機構の解明につながる成果を効率的に得る事ができた。

6 結論

XLHの病態形成には、骨芽細胞/骨細胞におけるリン・ビタミンD代謝関連分子群の緊密な相互ネットワークの破綻が関与していることが示唆された。

XLHにおけるFGF23の過剰産生は出生前から存在していると推察され、また、母体のFGF23値の上昇は、胎児のミネラル代謝に影響を及ぼし得る。XLH妊婦の管理においては、児の出生後速やかにFGF23測定を行うことが早期診断に有用である。

XLHの低身長には、FGF23の軟骨に対する直接的な成長抑制作用が関与している可能性があり、抗FGF23中和抗体による治療は、身長予後の改善にもつながると期待される。

7 研究発表

- 1) 国内
- 口頭発表 6件
- 原著論文による発表 0件
- それ以外（レビュー等）の発表 11件
- そのうち主なもの

論文発表

- 1) 道上敏美. リン代謝調節細胞としての骨細胞の役割. *細胞*, 44:12-15, 2012.
- 2) 道上敏美. リンによる細胞機能調節. *腎と骨代謝*, 25:17-23, 2012.
- 3) 道上敏美. 骨細胞のリン代謝調節機序. *日本臨床*, 71 (Suppl 2):126-130, 2013.
- 4) 道上敏美. FGF23 によるミネラル制御. *THE BONE*, 27:329-266, 2013.

学会発表

- 1) 道上敏美. 小児における骨系統疾患：その分子病態と遺伝子型 表現型相関. 第29回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
- 2) 道上敏美. リン代謝調節細胞としての骨細胞の役割. 第29回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
- 3) 大幡泰久, 三浦弘司, 山崎美和, 岡田知子, 川井正信, 大園恵一, 道上敏美. 胎児期特異的ミネラル代謝調節機構におけるFGF23の関与 *Hyp*マウスを用いた解析. 第29回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
- 4) 宮川和晃, 大園恵一, 大幡泰久, 川井正信, 立川加奈子, 高垣裕子, 古郷幹彦, 道上敏美. *Hyp*マウスの骨においては胎児期より既に*Fgf23*及び*Dmp1*の発現が増加している. 第29回日本骨代謝学会学術集会. 2011.7.28-30: 大阪.
- 5) 大幡泰久, 宮川和晃, 山崎美和, 岡田知子, 川井正信, 平井治彦, 大園恵一, 道上敏美. XLHモデル*Hyp*マウスにおける胎児血中リン値維持機構の存在-FGF23および胎盤の関与. 第45回日本小児内分泌学会学術集会. 2011.10.6-8: 埼玉.
- 6) 大幡泰久, 道上敏美, 大園恵一. 胎児特異的リン代謝：リン経胎盤輸送からみた新知見. 第56回日本未熟児新生児学会学術集会. 2011.11.13-15: 東京.
- 7) 道上敏美. 骨細胞と骨外臓器との連関. 第30回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012.7.19-21.
- 8) 小林郁江, 今西康雄, 永田友貴, 山形雅代, 蔵城雅文, 石村栄治, 道上敏美. 骨軟化症を合併する抗ミトコンドリア抗体(M2)陽性Fanconi症候群の近位尿細管ではNaPi-2cと共にメガリンの発現も低下する. 第30回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012.7.19-21.
- 9) 山崎美和, 宮川和晃, 大幡泰久, 川井正信, 大園恵一, 道上敏美. FGF23の血中分泌過程における破骨細胞性骨吸収の関与の可能性. 第30回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012.7.19-21.
- 10) 川井正信, 木下さおり, 大幡泰久, 宮川和晃, 山崎美和, 大園恵一, 道上敏美. FGF23は可溶性klotho存在下で軟骨細胞

の増殖・成熟を抑制する．第30回日本骨代謝学会学術集会，東京，2012.7.19-21.

- 11)川井正信，木下さおり，大幡泰久，大園惠一，道上敏美：FGF23は軟骨細胞増殖をリン代謝非依存性に抑制し，X連鎖性低リン性くる病に伴う低身長の一因となりうる．第46回日本小児内分泌学会学術集会，大阪，2012.9.27-29.

2) 海外

口頭発表 7件
原著論文による発表 5件
それ以外（レビュー等）の発表 2件
そのうち主なもの

論文発表

- 1)Ohata Y, Arabori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima YI, Yamazaki Y, Ozono K. 2011. Circulating levels of soluble α -Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 96:E943-947.
- 2)Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T. 2012. Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis. *J Biol Chem*, 287:15760-15775.
- 3)Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Kubota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, Michigami T, Ozono K. 2012. An overgrowth disorder associated with excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene. *PLoS One*, 7:e42180.
- 4)Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohata Y, Ozono K, Michigami T. 2013. FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α -Klotho both *in vitro* and *in vivo*. *J Biol Chem*, 288: 2414-2427.
- 5)Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. 2013. Sympathetic activation induces skeletal *Fgf23* expression in a circadian rhythm dependent manner. *J Biol Chem*, E-pub ahead of print.
- 6)Michigami T. 2013. Extracellular phosphate as a signaling molecule. *Contrib Nephrol*, 180:14-24.
- 7)Michigami T. 2013. Regulatory mechanisms for the development of growth plate cartilage. *Cell Mol Life Sci*, 70:4213-4221.

学会発表

- 1) Ohata Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Okada T, Kawai M, Ozono K, Michigami T. Analysis of the roles of FGF23 in fetus-specific mineral metabolism using *Hyp* mice. IOF Regionals 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting, Gold Coast, 2011.9.4-8.
- 2) Miyagawa K, Ozono K, Tachikawa K, Kawai M, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Michigami T. 1,25(OH)₂D and PTH up-regulate *Rankl* while down-regulate *Phex* and *dmp1* in primary osteocytes isolated from mouse bones. 33th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. San Diego, 2011.9.16-20.
- 3) Yamazaki M, Miyagawa K, Ohata Y, Kawai M, Ozono K, Michigami T. Osteoclastic bone resorption might be involved in the secretion of FGF23 into circulation. 34th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis, 2012.10.12-15.
- 4) Kawai M, Kinoshita S, Ohata Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ozono K, Michigami T. FGF23 suppresses chondrocyte proliferation and maturation in the presence of soluble α -Klotho both *in vitro* and *in vivo*. 34th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis, 2012.10.12-15.
- 5) Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Ozono K, Michigami T. Fetal stage-specific mineral metabolism in *Hyp* mice is associated with effects of FGF23 on placenta. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
- 6) Nishino J, Miyagawa K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T. Signaling of extracellular inorganic phosphate induces the expression of *Dmp1* in osteoblast/osteocytes lineage cells via Na⁺/Pi Co-transporter and MEK/ERK pathway. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Baltimore, 2013.10.4-7.
- 7) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. 2013. Sympathetic activation induces skeletal *Fgf23* expression in a circadian rhythm dependent manner. 35th Annual Meeting of the American Society for Bone and

Mineral Research, Bartimore,
2013.10.4-7.

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を
含む

1 特許取得
特になし。

2 実用新案登録
特になし。

3 その他
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定（1）

研究分担者：大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大藺恵一

研究協力者：大阪大学大学院医学系研究科小児科学 難波範行

大阪大学大学院医学系研究科小児科学 窪田拓生

研究要旨

くる病・骨軟化症の診断の一助として、ホルモン受容機構異常に関する調査研究班において、「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)が、1昨年作成された。そこで、ビタミンD欠乏性くる病もしくは遺伝性低リン血症性くる病と既に診断された症例における「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)の有用性を検討し、また、両者の鑑別における線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)の有用性も検討した。研究対象は、ビタミンD欠乏性くる病及び遺伝性低リン血症性くる病と診断を受け、未治療であった24名のビタミンD欠乏性くる病と8名の遺伝性低リン血症性くる病の患者。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、9例がくる病の疑いであった。軽症の2例はくる病の疑いに至らなかった。病因鑑別のフローチャートにおいては、ビタミンD欠乏性くる病の全症例の血清25水酸化ビタミンD (25OHD)値が20 ng/ml未満であり、低リン血症を認めない症例も、ビタミンD欠乏の診断に至った。遺伝性低リン血症性くる病の8例中、7例くる病の診断に至った。病因鑑別のフローチャートにおいては、全例、FGF23関連低リン血症の診断に至った。血清FGF23値はビタミンD欠乏性くる病において18 pg/ml以下、遺伝性低リン血症性くる病において46 pg/ml以上と、両者の間に明瞭な違いが見られ、血清FGF23値は両者の鑑別に有用であると考えられた。副甲状腺ホルモン抵抗症として先端異骨症の1例にPPRAP1A遺伝子の変異、ビタミンD依存性くる病II型の1例にVDR遺伝子の変異、乳児高カルシウム血症の1例にAPS2遺伝子の変異を有する症例を経験し、血清カルシウム・リン制御機構に関わる複雑なシグナル経路の1端が明らかにされた。

A. 研究目的

1. くる病・骨軟化症は骨石灰化障害を特徴とする疾患で、一般的には血清カルシウム値やリン値の低下、血清アルカリホスファターゼ(ALP)値の増加を認め、病因にはビタミンD欠乏や遺伝性低リン血症、腎尿細管異常などがある。ビタミンD欠乏が日本を含め世界中で報告されており、ビタミンD欠乏が遺伝性低リン血症性くる病に合併することもあるため、両者の診断が容易ではないことがあり、診断マニュアルや診断のための新たな指標が求められる。一昨年、診断の一助として、ホルモン受容機構異常に関する調査研究班において、「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)が作成された。また、線維芽細胞増殖因子23 (FGF23)は新たに発見された骨組織由来のホルモンで、腎においてリンの再吸収を抑制し、また、1,25水酸化ビタミンD (1,25(OH)2D)の産生を低下させることが明らかになった。そこで、ビタミンD欠乏性くる病もしくは遺伝性低リン血症性くる病と既に診断された症例における「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)の有用性を検討し、また、両者の鑑別における血清FGF23値の有用性も検討した。

乳児期にはしばしば、血中・尿中カルシウム値の異常が認められるが、この原因について、新たな知見が得られている。家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症(FHH)は、責任遺伝子の座位により3型(FHH1-3)に分類される。FHH1の原因はカルシウム感知受容体(CaSR)の異常であり、FHH1はFHHのうちの65%程度を占めると考えられている。FHH2、FHH3の原因はこれまで不明であったが、最近、それぞれGα11 (*GNA11*遺伝子)、AP2σ

2 (*AP2S1*遺伝子)の異常に基づくことが報告された(Nesbit MA, et al. *NEJM*, 2013; Nesbit MA et al. *Nat Genet*, 2013)(表1)。CaSRは7回膜貫通型の受容体であり、Gα11はCaSRと結合してそのシグナルを伝えるG蛋白質の1種である。AP2σ subunitはCaSRの細胞質への取り込みに関与する分子であり、カルシウム感知に関わるシグナルとその異常症が解明されたことになる。一般的にFHHは軽症で、治療を必要としないが、重症例では治療を要する。治療選択としては、高カルシウム血症に対する対症療法のほか、CaSR特異的に機能を変化させる薬剤の効果に関する報告もあり、今後は特異的治療法の開発が期待される(Nakamura A, et al. *JCEM*, 2013)。Fujisawらの報告した*AP2S1*変異を持つ乳児例では、高カルシウム血症は高度であり、低カルシウムミルクを用いたカルシウム摂取制限が有効であった(Fujisawa Y, et al. *JCEM*, 2013)。副甲状腺ホルモン(PTH)に対する抵抗症として、偽性副甲状腺機能低下症が知られているが、短指症を呈する症例(先端異骨症)の中にPTH抵抗性を示す症例があり、*PRKAR1A*遺伝子の異常として確定されている(Linglart A, et al. *NEJM*, 2011)。一方、ホルモン抵抗性を伴わない先端異骨症の原因として*PDE4D*が報告されている(Michot C, et al. *AJHG*, 2012; Lee H, et al. *AJHG*, 2012)。細胞内cAMP/protein kinase A (PKA)シグナル経路の異常により、これらの疾患が引き起こされるものと考えられる。*PRKAR1A*の変異においては、PKAのregulatory subunitの異常により、cAMP依存性の酵素活性化に障害を来す。*PDE4D*はphosphodiesteraseをコードし、変異により活性を

失うものと考えられるが、ホルモン抵抗性の機序の解明が待たれる。

また、あらたな副甲状腺機能低下症の原因も同定されている。Kenny-Caffey症候群の責任遺伝子としてFAM111Aが同定された (Unge B. 研究方法

「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)は診断に必要な項目とくる病・骨軟化症の診断に関する解説、除外すべき疾患や鑑別を要する疾患、混同されやすい疾患、「くる病・骨軟化症の病因」の表、「くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート」、「FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の病因」の表、「くる病・骨軟化症の主な病因の生化学所見」の表からなる。「病因鑑別フローチャート」は血清リン値を出発点として、低リン血症から、血清FGF23値、リンの摂取・吸収不足、腎尿細管異常、ビタミンD欠乏の順になっている。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欠乏性くる病及び遺伝性低リン血症性くる病と診断を受け、未治療であった32名で、両者の診断は臨床症状、検査所見、骨Xp所見、臨床経過によって行われ、くる病を呈する他の疾患は否定された症例である。ビタミンD欠乏性くる病は24名(男11名、女13名)で、年齢は 17 ± 7 か月(平均 \pm SD)であった。身長は -1.3 ± 1.5 SDスコア(平均 \pm SD)、体重は -0.5 ± 1.3 SDスコアであった。主訴の内訳は、下肢変形が75%($n = 18$)、高ALP血症が21%($n = 5$)、痙攣が4%($n = 1$)であった。離乳食開始前の栄養は、母乳のみが89%($n = 21$)、母乳と人工乳の混合が4%($n = 1$)、不明が8%($n = 2$)であった。遺伝性低リン血症性くる病は8名(男2名、女6名)で、年齢は 21 ± 8 か月であった。身長は -1.9 ± 1.0 SDスコア、体重は -0.1 ± 0.8 SDスコアであった。なお、倫理面への配慮として、血清FGF値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。

C. 研究結果

「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」と「くる病・骨軟化症の病因鑑別フローチャート」の有用性の検討：

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。2例はくる病の疑いにも至らなかった。この2例の内、1例は大項目の「高ALP血症」と小項目の「低リン血症または低カルシウム血症」を満たさず、くる病の治癒過程にあると考えられた。もう1例は「低リン血症または低カルシウム血症」と小項目「臨床症状」を認めず、高ALP血症によって偶然見つかった症例であった。また、疑い症例10例において、8例は「低リン血症または低カルシウム血症」の項目を満たさなかった。2例は「臨床症状」を認めず、検査所見によって偶然見つかった症例と痙攣が主訴の症例であった。「くる病・骨軟化症の病因鑑別の

r S, et al. *AJHG*,2013, Isojima T, et al. *JBMR*, 2013)。このような進展に伴って経験した当施設の症例を提示し、診断、治療の留意点を明らかにする。

フローチャート」においては、低リン血症を認めない症例も血清25水酸化ビタミンD(25OHD)値が20 ng/ml未満の場合、ビタミンD欠乏性くる病の診断に至る。本症例では、ビタミンD欠乏性くる病の全症例の血清25 250HD値が18 ng/ml未満であり、低リン血症を認めない症例も、ビタミンD欠乏の診断に至った。また、低リン血症を認めた症例は全例の血清FGF23値が30 pg/ml未満であり、ビタミンD欠乏の診断に至った。

遺伝性低リン血症性くる病に関しては、8例中、7例はくる病の診断に至った。1例は家族内検索で見つかり、臨床症状を認めなかった症例であった。

「ビタミンD欠乏性くる病と遺伝性低リン血症性くる病の鑑別における血清FGF23値の有用性」の検討：

ビタミンD欠乏性くる病は遺伝性低リン血症性くる病に比べて頻度が高いため、遺伝性低リン血症性くる病にビタミンD欠乏を合併し、血中副甲状腺ホルモン(PTH)値や1,25(OH)₂D₂D値の増加や血清25水酸化ビタミンD(25OHD)値の低下が見られた場合、診断に苦慮する。ビタミンD欠乏性くる病と診断した症例の血清25OHD値は18 ng/ml未満であったが(8.8 ± 4.0 ng/ml, $n = 22$)、遺伝性低リン血症性くる病と診断した症例の少なくとも2例の血清25OHD値は15 ng/ml以下であり(8.2、14.1、25.2, $n = 3$)、これら2例は遺伝性低リン血症性くる病にビタミンD欠乏を合併していたと考えられた。血清FGF23値はビタミンD欠乏性くる病において18 pg/ml以下(10.3 ± 2.8 pg/ml, $n = 18$)、遺伝性低リン血症性くる病において58 pg/ml以上(70.8 ± 11.5 pg/ml, $n = 4$)と、両者の間に明瞭な違いが見られた。ビタミンD欠乏性くる病の72%($n = 13$)の症例における血清FGF23値は10 pg/ml未満であった。

血清FGF23値、血清25OHD値以外の生化学的検討では、ビタミンD欠乏性くる病における血清カルシウム値は遺伝性低リン血症性くる病に比べて、有意に低く、血清リン値、PTH値、血清1,25水酸化ビタミンD(1,25(OH)₂D)値、TmP/GFRは高かった。しかし、血清FGF23値とは異なり、ビタミンD欠乏性くる病と遺伝性低リン血症性くる病におけるそれぞれの検査データの個々の値の分布には重なりが認められた。血清ALPと尿中カルシウム/クレアチニン比はビタミンD欠乏性くる病と遺伝性低リン血症性くる病の間において明らかな差を認めなかった。

ビタミンD欠乏性くる病における栄養・生活指導、アルファカルシドール治療による生化学検査値の変化を検討した($n = 6$)。介入

前に比べて、介入1~3カ月後の血清FGF23値は増加した。血清リン値も増加し、ALP、PTHは低下した。血清カルシウム値、1,25(OH)2D値、TmP/GFR、尿中カルシウム/クレアチニン比は明らかな変化を示さなかった。

稀な遺伝子異常によるカルシウム代謝異常症の3例を経験した。

1例目：ホルモン抵抗性を伴う先端異常骨症の1例

症例は4歳2か月の男児。生下時から高TSH血症を認め、freeT4も低下したためLT4の内服を開始したが、高TSH血症が持続しTSH不応症が疑われた。2歳4ヶ月時に当院を紹介受診し短指趾や顔面中央部低形成、低身長を認めため4歳2ヶ月時に入院精査した。入院時身長は94.8cm (-1.65SD)、体重は14.7kg (肥満度5.1%)、Arm span 86cm、顔面中央部低形成や内眼角贅皮、短指趾、猿線を認めた。発達遅滞はなかった。単純骨X線写真では中手骨や中足骨の短縮と円錐骨端を認めた。血液検査では血清カルシウム 9.9 mg/dl、血清リン 5.6 mg/dl、intact PTH 102.7 ng/ml、25(OH)D 34 ng/mlであった。Ellsworth-Howard試験では尿中cAMP反応は正常だが尿中リン酸反応は低かった。遺伝子検査にてPRKAR1A遺伝子に既知の変異のR368X変異を認め、ホルモン抵抗性を伴う先端異常骨症と診断した。

2例目：ビタミンD依存性くる病II型の1例
症例は、2歳8か月の女児。2歳時に近医で施行された血液検査でALPが4000 U/L以上で、血清カルシウム7.7 mg/dl、リン3.0 mg/dl、ALP 8891 U/L、intact PTH 576 pg/ml、1,25(OH)2D 130 pg/mlだった。禿頭や著明なO脚、レントゲンにてくる病変化確認めため他大学にてVDR遺伝子検査が施行され、R73Xホモ変異を認めた。活性型ビタミンDとカル

シウムの経口投与が行なわれたが改善に乏しく加療目的で当院へ紹介入院した。入院時身長74.8cm (-4.46SD)、体重9.7kg (肥満度6.9%)だった。血液検査は血清カルシウム7.4mg/dl、リン2.8mg/dl、ALP 7788U/L、intactPTH 792.3pg/ml、1,25(OH)2D 1380 pg/mlで、単純骨X線写真でくる病変化を認めた。活性型ビタミンDの内服を継続し経口カルシウムの投与量を300mg/kg/dayに増やしたところ、intact PTH 70.4 pg/ml、血清カルシウム 9.1 mg/dlへ改善した。3才2か月時にビタミンDの内服を中止して経口カルシウム投与のみとしたが、3歳6か月時には血清カルシウム値は正常値のみならずintactPTH値も正常化した。

D. 考察

ビタミンD欠乏性くる病に関して、乳幼児のビタミン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。2例はくる病の疑いにも至らなかった。病因鑑別のフローチャートにおいては、全症例がビタミンD欠乏の診断に至った。「低P血症または低Ca血症」の項目を満たさなかった10例は、血清25OHD値の低下に加えて、くる病を来す他の疾患を除外することによって、ビタミンD欠乏性くる病の診断に至ると考えられた。ビタミンD欠乏性くる病と診断した症例の血清25OHD値は18 ng/ml未満であり、ビタミンD欠乏(血清25OHD値が20 ng/ml未満)を「くる病の診断指針」に含めることで、くる病の確定診断に至る症例が増えると考えられた。ただし、ビタミンD欠乏性くる病と診断するためには、遺伝性低リン血症性くる病などの他の疾患を除外する必要がある。また、検査所見によって偶然見つかった症例、くる病の治癒過程の症例、痙攣が主訴の症例の診断が容易ではない可能

性が示唆された。

遺伝性低リン血症性くる病に関して、8例中、家族内検索で見つかった1例を除いて、くる病の診断基準を満たした。病因鑑別のフローチャートにおいても、全症例がFGF23関連低リン血症性くる病の診断に至った。

症例のまとめ：

ホルモン抵抗性や過剰分泌をきたす新規の遺伝子変異が知られるようになり、低カルシウム血症診断および高カルシウム血症診断、治療の手引きを更新する必要がある。

E. 結論

病因鑑別のフローチャートは非常に有用であるが、乳幼児のビタミンD欠乏性くる病を完全に診断するためには、「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」(案)の「診断指針」を改善する余地があると考えられた。遺伝性低リン血症性くる病の診断には本診断マニュアルは有用であった。また、血清FGF23値はビタミンD欠乏性くる病と遺伝性低リン血症性くる病の鑑別に有用であったので論

文として報告した。

F. 研究発表

1. 国内

口頭発表 29件
原著論文による発表 0件
それ以外（レビュー等）の発表 21件
そのうち主なもの

論文発表

- 1) 大幡泰久, 大園恵一: 小児科から, 平田結喜緒 編, 副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル, 診断と治療社, p.30-31, 2013.
- 2) 大幡泰久, 大園恵一: 病型分類, 平田結喜緒 編, 副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル, 診断と治療社, p.71-73, 2013.
- 3) 大幡泰久, 大園恵一: くる病の疫学・病態・診断, 平田結喜緒 編, 副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル, 診断と治療社, p.152-155, 2013.
- 4) 山本景子, 大園恵一: 骨形成不全症, 宗園 聰, 杉本 利嗣 編, ビスホスホネート エビデンスブック, 医薬ジャーナル社, p.197-200, 2013.
- 5) 大園恵一: 進化を続ける骨研究最新動向, 吉田 隆 編, 骨研究最前線 アンチ・エイジングシリーズ No.3 代謝・疾病のメカニズムから再生医療・創薬・リハビリ機器・機能性食品開発まで, エヌ・ティー・エス, p.3-7, 2013.
- 6) 大園恵一: 骨系統疾患, 吉田隆 編, 骨研究最前線 アンチ・エイジングシリーズ No.3 代謝・疾病のメカニズムから再生医療・創薬・リハビリ機器・機能性食品開発まで, エヌ・ティー・エス, p.95-103, 2013.
- 7) 三善陽子, 大園恵一: 小児がん経験者の成長障害, 横谷 進 編, 成長障害のマネジメント 改訂3版, 医薬ジャーナル社, p.146-153, 2013.
- 8) 大園恵一: ビタミンDと小児の骨疾患, 岡野登志夫 編, ビタミンDと疾患 改訂版 -基礎の理解と臨床への応用-, 医薬ジャーナル社, p.140-147, 2014.
- 9) 窪田拓生, 大園恵一: Wnt シグナル, 内科, 111(4): 641-645, 2013.
- 10) 北岡太一, 大園恵一: 骨代謝関連検査, 小児科診療, 76 増刊号: 109-115, 2013.
- 11) 大園恵一, 北岡太一, 窪田拓生, 難波範行: 遺伝性骨粗鬆症, 最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見-, 71 増刊号 2: 583-588, 2013.
- 12) 大園恵一: 1, 25 水酸化ビタミンD, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 36(4): 382-389, 2013.
- 13) 藤原 誠, 大園恵一: 尿細管最大リン再吸収閾値, 小児内科, 45(5):

947-950, 2013.

- 14) 大園恵一: 骨細胞による骨形成の制御, THE BONE, 27(3): 59-64, 2013.
- 15) 藤原 誠, 大園恵一: 遺伝性低リン血症性くる病, 小児内科, 45(9): 1687-1690, 2013.
- 16) 三浦弘司, 大園恵一: 骨系統疾患の病態と治療, CLINICAL CALCIUM, 23(12): 97-102, 2013.
- 17) 大園恵一: 小児内分泌疾患および骨系統疾患における骨粗鬆症, 中村利孝, 松本俊夫 編, 骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂5版, 医薬ジャーナル社, p. 91-103, 2012.
- 18) 窪田拓生, 大園恵一: ビタミンDと健康, Medical Practice, 29(11): 1929-1931, 2012.
- 19) 大園恵一: 骨の健康のために-小児科医の観点から, O.li.v.e.-骨代謝と生活習慣病の連関-, 2(4): 47-49, 2012.
- 20) 窪田拓生, 大園恵一: ビタミンD・カルシウム代謝マーカーに関する動向, THE BONE, 26(4): 75-79, 2012.
- 21) 窪田拓生, 大園恵一: 低リン血症性(ビタミンD抵抗性)くる病, 小児内科, 44 増刊号: 184-185, 2012.

学会発表

- 1) 大園恵一: 骨芽細胞・骨細胞の制御と疾患
第57回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第22回
国際リウマチシンポジウム: 13.04.18-20, 京都
- 2) 大園恵一: 低リン血症治療薬リン酸二水素ナトリウム
ムー水和物・無水リン酸水素二ナトリウム・ラジオ
NIKKEI, 2013.05.09
- 3) 福田ひとみ, 山本景子, 北岡太一, 藤原 誠, 大幡泰久, 三浦弘司, 窪田拓生, 難波範行, 大園恵一:
大量カルシウム内服によりPTHの改善を認めたビタミンD依存性くる病2型の1例、第四十六回発育異常研究会: 13.05.25, 大阪
- 4) 上山 薫, 山本景子, 北岡太一, 藤原 誠, 大幡泰久, 三浦弘司, 窪田拓生, 難波範行, 大園恵一:
内分泌学的精査を施行した先端異骨症の一男児例、
第四十六回発育異常研究会: 13.05.25, 大阪
- 5) Ozono K: Height

determination by chondrocyte development. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research: 13.05.28-06.01, 神戸

6) Kawai M, Kinoshita S, Ohata Y, Yamazaki M, Ozono K, Michigami T: FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α -klotho. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research: 13.05.28-06.01, 神戸

7) Takeyari S, Yamamoto T, Michigami T, Hasegawa K, Tanaka H, Imanishi Y, Fukumoto S, Kitaoka T, Ozono K: A patient with hypophosphatemic osteomalacia complicated by the ossification of posterior longitudinal ligament. 2nd Joint Meeting of the International Bone and Mineral Society and The Japanese Society for Bone and Mineral Research: 13.05.28-06.01, 神戸

8) 北岡太一, 難波範行, 大園恵一, 長谷川行洋, 皆川

真規, 内藤優己, 志村麻美: 家族性低リン血症性く

る病患者を対象とした経口リン酸製剤 (ホスリボン®配合顆粒) の治療的使用試験報告、第31回日本

骨代謝学会学術集会: 13.05.30, 神戸

9) 大園恵一: 血清カルシウム・リン値に異常のみられ

る疾患Update、平成25年度第3回・日医生涯教育

講座: 13.09.26, 大阪

10) 田村麻由子, 磯島 豪, 吉田秀樹, 川嶋実苗, 山本

景子, 北岡太一, 難波範行, 大園恵一, 徳永勝士,

北中幸子: 12番染色体片親性ダイソミーによって発

症したビタミンD依存性くる病2型 -SN Pアレイ解

析の有用性-、第47回日本小児内分泌学会学術集

会: 13.10.10-12, 東京

11) 中尾紀恵, 三善陽子, 小西暁子, 木村武司, 長谷川

泰浩, 橘 真紀子, 宮原由起, 近藤宏樹, 三木和典,

大園恵一: 小児期発症パセドウ病51例の臨床的検

討、第47回日本小児内分泌学会学術集会: 13.10.

10-12, 東京

12) 藤澤泰子, 山口理恵, 大高幸之助, 佐竹栄一郎, 松

下理恵, 大園恵一, 緒方 勤: 高Ca血症と高Ca尿

症を呈した乳児におけるAP2S1遺伝子変異の同定と

低Caミルクの治療的効果、第47回日本小児内分泌

学会学術集会: 13.10.10-12, 東京

13) 上山 薫, 山本景子, 北岡太一, 藤原 誠, 大幡泰久, 三浦弘司, 窪田

拓生, 難波範行, 大園恵一: 内分泌学的精査を施行した先端異骨症の一男児例、第47回日本小児内分泌学会学術

集会: 13.10.10-12, 東京

14) 三善陽子, 難波範行, 松本直道, 大園恵一: 過成長の原因として EZH2 遺

伝子変異が同定された Weaver 症候群の一例、第47回日本小児内分泌学会学術集

会: 13.10.10-12, 東京

15) 梶田聡実, 武鍵真司, 山本威久, 杉辺英世, 木島衣里, 長谷川高誠, 北

岡太一, 窪田拓生, 大園恵一, 下辻常介: XLH に ADPKD を合併した症例におけるリン代謝異常に関する研究、第47回日本小

児内分泌学会学術集会: 13.10.10-12, 東京

16) 小野英利奈, 有賀賢典, 大島早希子, 早川美佳, 今井祐之, 落合幸勝,

宮田市郎, 難波範行, 大園恵一, 井田博幸: 新規遺伝子変異を認めた MCT8 異常

症の2例における内分泌学的検討、第47回日本小児内分泌学会学術集会: 13.10.

10-12, 東京

17) 窪田拓生, 藤原 誠, 三浦弘司, 北岡太一, 難波範行, 武鍵真司, 山本

威久, 山藤陽子, 浅田 稔, 大園恵一: ビタミンD欠乏を合併した低リン血症性くる

病の診断における血清 FGF23 値の有用性、第47回日本小児内分泌学会学術集会

: 13.10.10-12, 東京

18) 武鍵真司, 北岡太一, 山本威久, 下辻常介, 窪田拓生, 大園恵一: ビタ

ミンD欠乏あるいは不足について精査した小児における骨病変関連因子の検討、第85回日本内分泌学会学術総会: 12.04.

19-21, 名古屋

19) 北岡太一, 大園恵一, 長谷川行洋, 皆川真規, 安達昌功, 難波範行, 數

川逸郎, 朝倉由美, 内藤優己, 志村麻美: 家族性低リン血症性くる病患者を対象とした Z-521 の治療的使用試験報告、第46

回日本小児内分泌学会学術集会: 12.09.27-29, 大阪

20) 武鍵真司, 山本威久, 中山尋文, 木島衣理, 金野 浩, 溝口好美, 山本

勝輔, 下辻常介, 窪田拓生, 大園恵一: ビタミンD欠乏性くる病におけるO脚の程度と血中Cr値との関係: 骨変形と骨格筋

量との関連性、第 46 回日本小児内分泌学会学術集会：12.09.27-29, 大阪

21) 中山尋文, 山本威久, 武鍵真司, 木島衣理, 下辻常介, 山本勝輔, 北岡太一, 大園恵一, 長谷川高誠, 田中弘之: 多発性嚢胞腎を合併した低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病の1症例、第46回日本小児内分泌学会学術集会: 12.09.27-29, 大阪

22) 窪田拓生, 北岡太一, 三浦弘司, 大幡泰久, 三善陽子, 藤原 誠, 山本景子, 難波範行, 武鍵真司, 山本威久, 大園恵一: ビタミンD欠乏性くる病の診断における血清 FGF23 濃度の有用性、第22回臨床内分泌代謝 Update: 13.01.18-19, さいたま

23) 三浦弘司, 難波範行, 大園恵一, 道上敏美: ナトリウム利尿ペプチド受容体Bの機能獲得型変異に伴う高身長家系 -内分泌学的検討-, 第84回日本内分泌学会学術総会: 11.04.21-23, 神戸

24) 大園恵一: 現代の栄養欠乏としてのビタミンD欠乏、日本ビタミン学会第63回大会: 11.06.04-05, 広島

25) 三浦弘司, (他5名), 大園恵一, (他4名): ナトリウム利尿ペプチド受容体Bの機能獲得型変異はヒトおよびマウスにおいて成長促進と低骨密度をもたらす、第29回日本骨代謝学会学術集会: 11.07.28-30, 大阪

26) 大幡泰久, (他4名), 大園恵一, 道上敏美: 胎児期特異的ミネラル代謝調節機構におけるFGF23の関与-Hypマウスを用いた解析、第29回日本骨代謝学会学術集会: 11.07.28-30, 大阪

27) 大園恵一: 小児科医が知っておくべき骨系統疾患、第23回奈良小児内分泌研究会(特別講演): 11.10.27, 橿原

28) 大園恵一: 周産期のカルシウムリン代謝、第19回 Bone Research Joint Meeting: 11.11.08, 吹田

29) 宮川和晃, 大園恵一, (他6名): リン代謝における骨細胞の機能-Hypマウスを用いた解析-, 第29回小児代謝性骨疾患研究会: 11.12.03, 東京

2. 海外

口頭発表 13件

原著論文による発表 15件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

1) Fujiwara M, (他7名), Ozono K. Detection and characterization of two novel mutations in the HNF4A gene in maturity-onset diabetes of the young type 1 in two Japanese families. *Horm Res Paediatr*, 79(4): 220-226, 2013.

2) Robinson JW, Dickey DM, Miura K, Michigami T, Ozono K, Potter LR. A human skeletal overgrowth mutation increases maximal velocity and blocks desensitization of guanylyl cyclase-B. *Bone*, 56(2): 375-382, 2013.

3) Tatton-Brown K, (他17名), Ozono K, Patton M, Rankin J, Shears D, Simon M, Splitt M, Strenger V, Stuurman K, Taylor C, Titheradge H, Van Maldergem L, Temple IK, Cole T, Seal S; Childhood Overgrowth Consortium, Rahman N. Weaver syndrome and EZH2 mutations: Clarifying the clinical phenotype. *Am J Med Genet A*, 161(12): 2972-2980, 2013.

4) Meguri K, (他5名), Ozono K. Therapeutic efficacy and safety of GH in Japanese children with down syndrome short stature accompanied by GH deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*, 22(4): 65-72, 2013.

5) Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T. Identification of AP2S1 mutation and effects of low calcium formula in an infant with hypercalcemia and hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab*, 98(12): E2022-2027, 2013.

6) Kubota T, (他9名), Ozono K. Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm Res Paediatr*, Epub ahead of print, 2013.

7) Narazaki R, Ihara K, Namba N, Matsuzaki H, Ozono K, Hara T. Linear nevus sebaceous syndrome with hypophosphatemic rickets with elevated FGF-23. *Pediatr Nephrol*, 27(5): 861-863, 2012.

8) Abe S, (他5名), Ozono K. Monocarboxylate transporter 10 functions as a thyroid hormone transporter in chondrocytes. *Endocrinology*, 153(8): 4049-4058, 2012.

9) Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N. Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolidosis II skin fibroblasts. *Mol Genet Metab*, 105(2): 266-269, 2012.

10) Ohata Y, (他10名), Ozono K. Circulating levels of soluble alpha-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(6): E943-E947, 2011.

11) Miura K, (他 10 名), Ozono K. A male patient with humoral hypercalcemia of malignancy (HHM) with leukocytosis caused by cutaneous squamous cell carcinoma resulting from recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Pediatr Endocrinol*, 20(3): 65-71, 2011.

12) Kitaoka T, (他 7 名), Ozono K. Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfect. *J Bone Miner Metab*, 29(5): 598-605, 2011.

13) Otomo T, (他 3 名), Ozono K. Elevated bone turnover in an infantile patient with mucopolidosis II; No association with hyperparathyroidism. *Clin Pediatr Endocrinol*, 20(1): 7-12, 2011.

14) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N. Lysosomal storage causes cellular dysfunction in mucopolidosis II skin fibroblasts. *J Biol Chem*, 286(40): 35283-35290, 2011.

15) Hashimoto N, (他 12 名), Ozono K. SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome. *J Hum Genet*, 56(12): 846-851, 2011.

学会発表

1) Fujiwara M, Namba N, Kawai M, Yamamoto K, Miura K, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K: Thyroid hormone transporter expression in the murine anterior pituitary lobe. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology : 13 . 09 . 19-22, Milan, Italy

2) Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Ozono K, Michigami T: Fetal stage-specific mineral metabolism in Hyp mice is associated with effects of FGF23 on placenta. ASBMR 2013 Annual Meeting (2013 ASBMR Young Investigator Award) : 13 . 10 . 04-07, Baltimore, USA

3) Kubota T, Kitaoka T, Ohata Y, Fujiwara M, Miura K, Miyoshi Y, Namba N, Takeyari S, Yamamoto T, Ozono K : Usefulness of serum fibroblast growth factor 23 levels in the diagnosis and management of vitamin D-deficient rickets. ASBMR 2012 Annual Meeting: 12 . 10 . 12-15, Minneapolis, USA

4) Miura K, (他 5 名), Ozono K: Three-generation dominant transmission of tall stature due to gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor B.PAS/ASPR 2011 (PEDIATRIC ACADEMIC SOCIETIES and ASIAN SOCIETY FOR PEDIATRIC RESEARCH): 11.04.30-05.03, Denver, USA

5) Miyoshi Y, (他 4 名), Ozono K: Serum triiodothyronine to thyroxine ratio in a child with T3-predominant graves disease. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo: 11.06.04-07, Boston, USA

6) Fujiwara M, (他 7 名), Ozono K: Two novel mutations of the hepatocyte nuclear factor-4 alpha in maturity-onset diabetes of the young 1 in Japan. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo: 11.06.04-07, Boston, USA

7) Ozono K: Tall stature and macrodactyly due to a gain-of-function mutation of NPR-B. 2011 GeNeSIS Investigators Meeting: 11.06.24-26, Vienna, Austria

8) Ozono K: Osteoporosis and osteopetrosis in the young. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11. 09. 04-08, Gold Coast, Australia

9) Miura K, (他 9 名), Ozono K: A gain-of-function type mutation of the natriuretic peptide receptor B causes acceleration of skeletal growth and osteoporotic change in humans and mice. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11.09.04-08, Gold Coast, Australia

10) Ohata Y, (他 4 名), Ozono K, Michigami T: Analysis of the roles of FGF23 in fetus-specific mineral metabolism using *Hyp* mouse. IOF Regionals - 2nd Asia-Pacific Osteoporosis and Bone Meeting held in conjunction with the ANZBMS Annual Scientific Meeting and JSBMR: 11.09.04-08, Gold Coast, Australia

11) Miyagawa K, Ozono K, (他 5 名): 1,25(OH)₂D and PTH Up-regulate Rankl while Down-regulate PheX and Dmpl in Primary Osteocytes Isolated from Mouse Bones. ASBMR 2011 Annual Meeting : 11.09.16-20, San

Diego, USA

12) Ozono K: management of patients with achondroplasia/hypochondroplasia.(Invited lecture): 11.11.22, Seoul, Korea

13) Ozono K: Recent advances in research and clinical practice for rickets.the Research Center for Rare Disease (Invited lecture): 11. 11. 23, Seoul, Korea

G.知的所得権の取得状況

1. 特許の取得

特許なし

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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

くる病・骨軟化症の病因鑑別指針の改定(2)

研究分担者：東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本誠二
大阪大学大学院医学系研究科小児科学大藺恵一
島根大学医学部内科学第一 杉本俊嗣
帝京大学ちば総合医療センター 岡崎亮
徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部生体情報内科学 松本俊夫

1 研究目的

くる病・骨軟化症は頻度の高い疾患ではなく、専門家以外の医師による診断は容易ではないと考えられる。近年、多くのくる病・骨軟化症の病因が明らかにされた。そこで最新の知見に基づき、くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成を目的とした。

2 研究方法

本研究班の従来成果、および最新の文献検索を元に、分担研究者と議論を重ねることにより、マニュアルを作成した。

(倫理面への配慮)

生体資料を用いておらず、問題ない。

3 研究結果

作成したマニュアルを別紙に示す。

4 考察

大部分のくる病・骨軟化症は、病因に応じた治療により症候の改善が期待される。しかし、特に成人の骨軟化症は、骨粗鬆症や神経・筋疾患と混同されることが稀ではなく、診断が容易ではなかった。本マニュアルの使用により、くる病・骨軟化症の適切な診断が可能となることが期待される。

5 評価

1) 達成度について

日本内分泌学会、日本骨代謝学会での議論を経ており、マニュアルとしてはほぼ完成している。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

確立されたくる病・骨軟化症の診断基準、マニュアルは、国内外を問わず存在しない。従って本マニュアルは、妥当性が担保されれば、極めて貴重なものとなる。

3) 今後の展望について

本マニュアルの有用性、臨床的妥当性につき、検討する必要がある。

4) 研究内容の効率性について

複数回の会議に加え、メール等を利用した研究者間の緊密な情報共有により、効率的にマニュアルを作成できた。

6 結論

くる病・骨軟化症診断マニュアルを作成した。本マニュアルの使用により、本症患者の的確な診断、治療が可能となることが望まれる。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 21件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

学会発表

1. 福本誠二. くる病・骨軟化症診断マニュアル 第30回日本骨代謝学会学術集会 2012年7月

2. 福本誠二. 骨軟化症の診断と治療 第22回臨床内分泌代謝Update 2013年3月

3. 大園恵一他. くる病・骨軟化症診断マニュアル 第86回日本内分泌学会学術総会 2013年4月

2) 海外

口頭発表 9件

原著論文による発表 13件

それ以外(レビュー等)の発表 4件

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

1 特許取得

なし

2 実用新案登録

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等克服研究事業)
平成23年~平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

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

研究分担者: 帝京大学ちば総合医療センター 岡崎 亮

1 研究目的

体内のビタミンD貯蔵量は、血清25(OH)

D[以下25Dと略す]濃度を測定することにより可能である。著しい低25D血症を呈するビ

ビタミンD欠乏症は、くる病・骨軟化症の原因となる。一方、ビタミンD欠乏症には至らない程度の低25D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っていることが、諸外国の検討から明らかにされ、このような状態は一般にビタミンD不足と呼ばれている。さらに、近年ではビタミンD欠乏・不足が、糖尿病などの代謝疾患、心筋梗塞・高血圧などの心血管系疾患、感染症、自己免疫疾患などのリスクになっているとの報告もある。

しかし、ビタミンD充足・不足を規定する血清25D閾値濃度については、本研究開始後に公表された諸外国のガイドラインにおいても、一定の見解が得られていない。血清25D濃度20 ng/mlでビタミンD充足とする米国のInstitute of Medicine答申がある一方で、米国内分泌学会や国際骨粗鬆症財団は20 ng/ml未満はビタミンD欠乏であり、骨粗鬆症などビタミンD作用不足が病態の原因あるいは増悪因子となる場合においては30 ng/mlを目指すべきあるとのガイドラインを公表している。一方、わが国においては、血清25D測定が健康保険適用になっていないこともあり、ビタミンD欠乏・不足に関する臨床的検討はほとんど行われてこなかった。

血清25D濃度との関連がもっとも広範に検討されてきたのは、骨・ミネラル関連事象である。米国IOM答申は、ビタミンD充足を規定する血清25D濃度の閾値決定に際し、くる病・骨軟化症、骨折および骨密度を中心に検討した。従来、血清25D濃度と骨の相関関係を示し、ビタミンD不足の閾値決定に用いられてきた血清PTH濃度は、閾値決定のデータとして採用されなかった。一方、米国内分泌学会やIOFのガイドラインも、骨ミネラル関連事象を中心に、血清25D閾値を検討しているが、もっとも広く検討されてきた血清PTH濃度や、転倒に関しても考慮している。

このうち、血清25DとPTH濃度に関しては、横断的に両者を検討した過去の欧米での結果からは、血清25D値20~44 ng/mlでPTH値は底値に安定すると報告されている。しかし、ビタミンD充足時のPTH値は個人により異なると考えられ、事実、明らかにビタミンD不足・欠乏と考えられても、PTHが基準値内に収まる例も多い。また、現行のPTH基準値はビタミンD不足者を多く含む一般人口から設定されているため、横断的検討からPTHの分泌過剰の有無を判断するのは困難である。

本研究においては、これまでにビタミンD3負荷前後の血清25DとPTH値を測定し、PTHの変化からビタミンD不足と充足の境界域値を28 ng/mlと提唱してきた。さらにその妥当性について多角的な統計的検討を加えるとともに、他のコホートにおいてその

妥当性を検証してきた。

しかしながら、血中ビタミンD濃度の臨床的意義に関しては不明な点が残されている：

1) 前述のように25Dが低値であってもPTH上昇が認められない例が存在する。

2) ビタミンD受容体に作用する1,25Dの血中濃度は25DともPTHとも相関しない。

3) 25DとPTHとの関係は副甲状腺局所における1-水酸化酵素によるビタミンD活性化で説明されているが、骨を含む他の臓器における25Dと1,25D作用の関係は不明である。

4) これらのビタミンD代謝物の濃度の骨粗鬆症治療に対する反応性や動脈硬化性疾患の発症に対する影響は明らかでない。

そこでこれらの問題点の一部を明らかにする目的で以下の検討を行った。

2 研究方法

1) 帝京大学ちば総合医療センターで冠動脈造影検査を受けたCHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) studyのコホートにおける腎機能正常 (eGFR>60ml/min) 男性168名のサブ解析において、ビタミンD代謝物およびPTH、各種骨ミネラル代謝関連指標、心血管関連指標 (冠動脈病変数、LVEF [左室駆出率]、血中pro-BNP濃度、PWV [脈波速度]) および脂質代謝 (血中LDL-CおよびHDL-C) との関連を解析した。

2) リセドロネート (RIS) 国内第 相臨床試験における骨密度増加反応性を、ビタミンD充足度を含む種々の説明因子との関連を、ロジスティック解析で検討した。

3) 慢性閉塞性疾患 (COPD) 男性において、骨折・骨密度・骨ミネラル関連指標、COPD重症度・呼吸機能指標に及ぼすビタミンD不足・欠乏症の影響を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究のプロトコールは帝京大学ちば総合医療センター倫理委員会で承認された

3 研究結果

1) CHIBA study

CHIBA studyのコホートにおける血清25D濃度は、平均19.5 ng/mlであり、28 ng/ml以上を呈したのは10%未満に過ぎず、全対象の90%以上がビタミンD不足に分類された。

明らかなビタミンD不足例 (25D 20 ng/ml未満例 163例) をPTH40 pg/ml未満 (53例) と以上群 (110例) に分けると、40以上の群では40未満の群に比して、N-mid osteocalcinが有意に高値であり、その他の骨代謝マーカーも有意ではないが高値傾向を示した。

PTH高値群はPが有意に低値で、1,25(OH)2Dが高値であったが、これらはPTH作用亢進の結果と考えられた。

FGF23を含め、その他の指標については、PTH高値群と低値群の間に有意な差異は認められなかった。

PTHと同様、osteocalcinなどの骨代謝マーカーは25(OH)Dと関連したが、1,25(OH)2Dとは関連しなかった。

25(OH)Dよりも1,25(OH)2Dと良く関連した因子としては、既報のFGF23(負相関)を除くとHDLおよびleptin(いずれも正相関)のみであった。

CHIBA studyのコホートにおいて、血中25D、1,25DおよびPTHは、冠動脈病変数およびLDL-Cとは関連しなかった。PTHは、血中proBNP濃度と正の相関($r = 0.211, p < 0.01$)を示したが、他の指標とは関連しなかった。25Dは、LVEFと正の相関($r = 0.204, p < 0.01$)を示し、PWVと負の相関($r = -0.177, r = 0.05$)を示した。血中1,25D濃度はHDL-C正の相関($r = 0.29, p < 0.01$)を示し、この相関は他の因子で補正後も有意であった。

2) RIS反応性とビタミンD不足・欠乏症

RIS第3相試験でRISを服用し、BMDが評価されている465症例を対象とした。対象をベースライン(投与開始前)から48週までのBMD増加率が0%未満の集団(BMD Low集団: N=47)と0%以上の集団(BMD High集団: N=418)に分類し、骨代謝マーカーの経時変化を検討した。ベースライン及び4週のBAP値は、BMD Low集団でBMD High集団よりも有意に低かったが(ベースライン 26.1 ± 9.1 U/L vs 31.1 ± 10.2 U/L, $P=0.0022$)、投与12, 24, 36, 48週では両集団間で有意な差はなかった(投与48週 18.2 ± 5.6 U/L vs 19.3 ± 6.0 U/L, $P=0.2773$)。BAPのベースラインに対する低下率は、投与12, 24, 36, 48週で、BMD Low集団の方がBMD High集団よりも有意に低かった(48週時点 $-25.4 \pm 21.6\%$ vs $-34.5 \pm 19.9\%$, $P=0.0106$)。CTX、NTXの数値、ベースラインに対する低下率もBAPと同様の傾向を示した。

BMD Low集団を無効例、BMD High集団を有効例として、既存骨折の有無、糖尿病・高血圧・高脂血症の合併の有無、性別、年齢、アドヒアランス(服薬状況)、及びベースラインのBMI、25D、BAP、CTX、NTX、を説明変数としたロジスティック解析を実施した。その結果、既存骨折の有無、25D、BAPが有意に影響していた。そこで、既存骨折の有無、中央値でカテゴリ化したベースラインの血清25D(20 ng/mL未満/以上)、BAP(28.6U/L未満/以上)を説明変数として、ロジスティックモデル解析を行ったところ、既存骨折あり(推定オッズ比2.441、 $P=0.0387$)、BAP高値(推定オッズ比2.458、 $P=0.0070$ 推定)、25D高値(推定オッズ比2.310、 $P=0.0092$)となり、それぞれの要因がリセドロネート投与の有効率を2倍以上引き上げることが推定された。

3) COPD男性症例での検討

COPD男性136例(平均年齢 71.6 ± 8.9 歳)において、高率(108例、79.4%)に椎体骨折が合併していた。椎体骨折とCOPD重症度と

の間に関連は見いだせなかったが、骨密度を測定し得た49例においては、COPD重症度と骨密度との間に正の相関を見いだした。また、血清25D濃度と1秒率との間に正の相関を見いだした。

4 考察

血清25(OH)D濃度が20 ng/mlで、明らかなビタミンD不足であってもPTH40 pg/ml未満とPTH分泌の亢進が認められない例が多く存在することが確認された。

PTH高値例と低値例間には、骨代謝マーカー、血清P濃度など、差異が認められたが、これらはPTH作用の結果と考えられた。25(OH)D低値例におけるPTH分泌の既定因子については不明であり、さらなる検討が必要である。

ビタミンD非充足状態が、心機能低下および動脈硬化の進展と関連していることが示唆された。また、1,25Dが、25DやPTHと独立にHDL-Cと関連したことから、ビタミンDの心血管系防御機構には、血中1,25Dが独立に関与している可能性がある。

一方、ビスフォスフォネート(リセドロネート)に対する治療反応性は、治療開始時のビタミンD充足状態にある程度依存していることが明らかになった。

5 評価

1) 達成度について

日本人においても、血清25DとPTH濃度が負の相関を示し、D負荷によってもPTHが低下しない閾値として血清25D濃度28 ng/mlを抽出できたことが最大の成果である。その後、PTH上昇をきたさない25D濃度として28 ng/mlが妥当であることを別コホート(CHIBA study)で検証し得た。

一方、骨粗鬆症治療薬リセドロネートに対する反応性の検討では、25D濃度20 ng/mlに閾値が存在することが明らかになった。

前述したように日本人においても25D濃度20 ng/ml未満の明らかなビタミンD欠乏例においても、PTHの上昇が認められない集団があることが確認され、その特徴の解析を試みたが、あきらかな特性は抽出できなかった。

また、CHIBA studyコホートの横断的検討において、骨代謝マーカーである1CTPと心機能の関連が示されたが、血清25Dもしくは1,25D濃度と心機能の関連は見いだされなかった。心血管イベントとの関連について、縦断的検討を行いつつある。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

最大の成果は、従来欧米人で示されてきたのと同様に、日本人においてもビタミンD欠乏・不足が骨・ミネラル代謝に悪影響を及ぼしていることが明らかになったことである。ビタミンD負荷に対する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、本邦における従来の横断的検討で示されてきた血清25D濃度20 ng/mlより高い28 ng/mlが必要であることが明らか

となった。この閾値は、米国内分泌学会やI OFのガイドラインが目指す25D濃度30 ng/mlに近い値であった。一方、RISに対する反応性の検討においては、欧米で示されている25D濃度30もしくは32 ng/mlより低い20 ng/ml未満において、骨密度増加反応の減弱が明らかとなった。しかし、骨折抑制効果との関連については、骨折のイベントが少なく、未だ不明である。

また、骨折や骨密度低下自身とビタミンD欠乏・不足との関連については、更に検討が必要である。

同様に、心血管系疾患とビタミンDとの関連についても、縦断的検討が必要である。

3) 今後の展望について

1. 日本人におけるビタミンD不足・欠乏症の診療ガイドライン策定に向けて、日本人における骨折および骨密度低下と関連する血清25D値を設定すべく、より大きなコホートで縦断的検討を行い、25D閾値としてPTH反応性から示された28 ng/mlもしくは欧米で提唱されている30 ng/mlが妥当なのか、あるいは20 ng/mlで十分なのかを検討する。

2. CHIBA studyコホートの縦断的検討により、日本人における血清25Dもしくは他の骨・ミネラル関連指標と、心血管イベントとの関連を明らかにする。

3. COPD男性症例数を更に集積し、ビタミンD不足・欠乏症がCOPDにおける呼吸機能および高率に合併する骨粗鬆症に及ぼす影響を明らかにする。

4) 研究内容の効率性について

横断的検討については効率的に実施された。縦断的検討については、3年間においては十分なイベントがなく、例数の増加とともに、さらに長期間の研究が必要である。

6 結論

日本人において、ビタミンD不足・欠乏症が、続発性副甲状腺機能亢進症およびビスフォスフォネート反応性の低下を介して、骨粗鬆症に悪影響を及ぼしていることが明らかとなった。

しかし、日本人におけるビタミンD充足を規定する血清25D濃度を設定し、ビタミンD不足・欠乏症のガイドラインを策定するためには、骨折を含めたより大きなコホートにおける縦断的検討が必要である。また、心血管疾患・COPDとビタミンD不足・欠乏症の関連についてもさらなる検討が必要である。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 10件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 30件

そのうち主なもの

論文発表

ビタミンDの欠乏・不足と充足 岡崎亮
Clinical Calcium 21(11)9-16,2011

学会発表

1) 第13回日本骨粗鬆症学会学術

集会(11/3-5/2011、神戸)リセドロネート治療開始時における血漿中25-hydroxyvitamin D値の重要性-日本国内第 相試験データを利用したサブ解析- 岡崎 亮

2) 第85回日本内分泌学会学術総(4/19-21/2012、名古屋)血中活性型ビタミンD濃度の臨床的意義:ビタミンD充足状態と独立したHDLコレステロールとの相関 井上大輔、天木幹博、田井宣之、田中輝行、渡部玲子、平野順子、中村文隆、岡崎 亮

3) 第30回日本骨代謝学会学術集会 IBMS-JSBMR Japan day (5/30/13、神戸)慢性閉塞性肺疾患における椎体骨折の頻度および重症度に関する検討 渡部玲子、井上大輔、岡崎 亮

4) 第15回日本骨粗鬆症学会(10/11-13/2013、大阪)閉経後女性において肺活量の低下は骨粗鬆症のリスク因子となる:長野コホートにおけるサブ解析 渡部玲子、井上大輔、白木正孝、岡崎 亮

2) 海外

口頭発表 7件

原著論文による発表 5件

それ以外(レビュー等)の発表 2件

そのうち主なもの

論文発表

1) Vitamin D Insufficiency Defined by Serum 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Before and After Oral Vitamin D3 Load in Japanese Subjects. Ryo Okazaki, Toshitsugu Sugimoto, Hiroshi Kajii, Yoshio Fujii, Masataka Shiraki, Daisuke Inoue, Itsuro Endo, Toshio Okano, Takako Hirota, Issei Kurahashi, and Toshio Matsumoto. *J Bone Miner Metab* 29(1): 103-110, 2011.

2) Efficacy and safety of monthly or al minodronate in patients with involutional osteoporosis. Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T. *Osteoporos Int* 23(6):1737-45,2012.

学会発表

1) ASBMR 33th Annual Meeting (San Diego, CA, 9/16-20/2011) Relationship Between Baseline Serum 25-Hydroxyvitamin D and Response to Rise dronate in Postmenopausal Osteoporosis Patients: A Pooled Analysis of Clinical Trials in Japan Ryo Okazaki

2) ASBMR 34th Annual Meeting (Minneapolis, MN, 10/12-15/2012) Exploration of Prognostic Factors on BMD Percent Change in Patients Administered Risedronate -A Pooled Analysis of Clinical Trials in Japan. Shinichi Muraoka, Ryo Okazaki

3) 2nd Joint Meeting of IBMS and JSB

- MR (Kobe, JAPAN, 5/28-6/1/13) Role for circulating versus locally-activated 1,25-dihydroxyvitamin D in bone and lipid metabolism: a sub-analysis of CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) study Daisuke Inoue, Reiko Watanabe, Nobuyuki Tai, Junko Hirano, Toshihiro Amaki, Fumitaka Nakamura, Ryo Okazaki
- 4) IOF Regional 4th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting (Hong Kong, China 12/12-15/2013) Prevalence and severity of vertebral fractures and bone loss in Japanese male patients with chronic obstructive pulmonary disease. Watanabe R, Inoue D, Tai N, Hirano J, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Okazaki R.
- 8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 1 特許取得
なし
- 2 実用新案登録
なし
- 3 その他
該当無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

ビタミンD不足における骨脆弱性の研究

研究分担者：島根大学医学部内科学第一 杉本利嗣
研究協力者：島根大学医学部内科学第一 山内美香

1 研究目的

Vitamin D(VD)の充足状態を最も反映する25hydroxyvitamin D [25(OH)D]低値は、明らかな骨折リスク因子であることを示す

報告が累積しており、我々も同様の結果を得ている。VD不足による骨脆弱性には、続発性副甲状腺機能亢進状態が関与するとされるが、VD不足にもかかわらずPTHが上昇し

ていない群で骨折リスクが高まっていることを示した。そこで、その機序を明らかにするため、検討を行った。

2 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性190名を対象とした。25(OH)D、PTH、骨代謝マーカー、FGF-23、sclerostin、Dkk-1、可溶性 Klotho、骨密度を測定し、脆弱性骨折の有無で比較検討した。

(倫理面への配慮)

すべての対象者からインフォームド・コンセントを得ており、当施設の倫理委員会の承認を得ている。

3 研究結果

VD不足にも関わらずPTHが上昇しない機序の検討のため、低25(OH)D高PTH群と低25(OH)D低PTH群で比較したが、検討したいずれの因子にも差は認めなかった。低25(OH)D低PTH群で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sclerostinが選択された。

4 考察

VD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Wnt-β-カテニンシグナルの抑制因子のうち、Dkk-1ではなくsclerostinが関与することが明らかとなった。また、VD不足にも関わらずPTHが上昇しない機序にFGF-23や可溶性 Klothoは関与しないことも示した。

5 評価

1) 達成度について

VD不足による骨脆弱性亢進機序の一端を解明した。これを踏まえて、今後VD不足・欠乏に対する管理・治療指針に向け、有用な指標を解明していく。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

VD不足に伴う骨脆弱性亢進機序の一部にsclerostinが関与することを世界に先駆けて明らかにした。

3) 今後の展望について

sclerostin測定は、日本人に多く見られるVD不足・欠乏の管理指針の有用な指標のひとつとなり得る。

4) 研究内容の効率性について

既にこれまでから骨脆弱性亢進機序の解明に関する臨床検討を行っており、今回の検討はそれを発展させたものであり、効率的に行うことができた。

6 結論

閉経後女性において、VD不足に伴う骨脆弱性亢進にはPTH分泌低下が関与する場合

があり、その機序の一部はsclerostinを介することを明らかにした。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 5件

原著論文による発表 0件

それ以外(レビュー等)の発表 10件

そのうち主なもの

学会発表

山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣. 閉経後女性における血中sclerostin濃度とCa・骨代謝の関係. 第86回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2013.4.

山内美香, 山本昌弘, 名和田清子, 高岡伸, 杉本利嗣. 血中sclerostin濃度と骨代謝関連指標および骨脆弱性との関係. 第31回日本骨代謝学会学術集会, 神戸, 2013.5.

2) 海外

口頭発表 5件

原著論文による発表 6件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

論文発表

Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takakura S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of Parathyroid Hormone in Bone Fragility of Postmenopausal Women with Vitamin D Insufficiency. *Calcif Tissue Int.* 2011, 88:362-9.

学会発表

Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takakura S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Functional hypoparathyroidism is a risk factor for bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. 15th International and The 14th European Congress of Endocrinology, Florence, May, 2012

Yamauchi M, Yamamoto M, Nawata K, Tanaka K, Ogawa N, Sugimoto T. Relationships between serum sclerostin levels and bone metabolism-related indices as well as bone fragility. the ANZBMS Annual Scientific Meeting, Melbourne, September, 2013

8 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)

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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

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

研究協力者：千葉県こども病院内分泌科 皆川真規

1 研究目的

古典的なホルモン受容機構異常症である偽性副甲状腺機能低下症（PHP）の診断は、本調査研究班が策定した「副甲状腺機能低下症の診断の手引き」および「Ellsworth-Howard試験（E-H試験）の判定基準」に基づ

いてなされている。その診断アルゴリズムでは腎機能異常のない低カルシウム血症において高リン血症をみとめた場合、intact PTHが高値（30pg/ml以上）であれば偽性副甲状腺機能低下症としてE-H試験、Gs 活性、Albright osteodystrophy(AHO)の結果を参

考に確定診断することになっている。現在、PHP1b型 (PHP-1b) については、GNAS遺伝子のDNAメチル化異常の分析により分子生物学的診断が可能となっているが、これによりE-H試験の結果の検証が可能になった。臨床的検査による診断の問題点について検討した。

2 研究方法

PHP-1bの分子生物学的診断法の確立

日本人PHP-1b患者20例(男性10例、女性10例)、健常者コントロール20例で検討を行った。DNA解析は、メチル化特異的サザン解析(メチル化感受性制限酵素はA_{sc}IないしN_{go}MIVを使用した)によりエクソンA/B領域のCpGメチル化の消失の確認、MSPCR法、MLPA法、の3通りの方法を用いた。

PHP-1bの臨床診断

本調査研究班が策定した「副甲状腺機能低下症の診断の手引き」および「Ellsworth-Howard試験(E-H試験)の判定基準」に基づいて臨床検査、E-H試験を実施し、結果を判定した。

(倫理面への配慮)

研究にあたっては、施設の倫理委員会の承認のもとで個人情報の保護と研究対象者の人権を最優先として、患者に対し十分に説明を行い書面による承諾を得ておこなった。

3 研究結果

PHP-1bの分子生物学的診断は、メチル化特異的サザン解析、MSPCR法、MLPA法、の3通りの方法で一致した。臨床的診断基準に基づく判定は、1例を除き分子生物学的診断と一致した。臨床的診断でビタミンD欠乏症と診断した9歳6か月の低カルシウム高リン血症の女児1例は、血清25OHD値が低値(9ng/ml)であり、E-H試験1回目の結果はPHP-型(リン酸反応の適用基準は満たしていない)であった。その後、intactPTHの高値(370 pg/ml)が持続することから、2回目のE-H試験を実施したが、cAMP反応はボーダーライン値で、リン酸反応は正常反応(リン酸反応の適用基準は満たしていない)であった。

4 考察

PHP-1bの分子生物学的診断については、メチル化特異的サザン解析、MSPCR法、MLPA法、の3通りいずれの方法を用いても信頼性に違いはないことが示された。一方、臨床診断に際しては以下の注意が必要である。

・ビタミンD欠乏と他の病態の併存可能性が十分あること。

・PHP-1bの腎近位尿細管の反応性には多様性があり、Ellsworth-Howard試験の結果にも判定基準ボーダーラインを示すことがあること。

・診断アルゴリズムのみに頼った診断をす

べての症例に適用することはできないこと。

5 評価

1) 達成度について

計画していた目的をほぼ達成できた。PHP-1bの患者実態調査については生殖補助医療とインプリンティング病について研究するほかの厚生労働科学研究班の全国調査に協力したが、調査対象施設総数3153施設のうち、1376施設から有効回答があったなかから(有効回答率43.6%)、PHP-1bは15例しか集計されなかった。この理由は患者が集中している施設が調査漏れとなっている可能性が考えられた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

分子生物学的診断法の確立は1a型、1b型の確定診断に有用であり、正確な診断によって始めて遺伝カウンセリングや予後推定に有意義な情報を臨床現場に還元することができる。

3) 今後の展望について

臨床的診断基準について分子生物学的進歩をもとに見直す必要がある。

4) 研究内容の効率性について

研究は効率的に実施された

6 結論

本調査研究班が過去に策定した「副甲状腺機能低下症の診断の手引き」および「Ellsworth-Howard試験(E-H試験)の判定基準」について、最近の分子生物学的解析の成果をもとに見直す必要がある。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 26件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 11件
そのうち主なもの

論文発表

皆川真規 低カルシウム血症の診断アルゴリズム 小児内科(2012) 44(4):577-582

学会発表

皆川真規 偽性副甲状腺機能低下症 第85回日本内分泌学会学術集会 平成24年4月19日

2) 海外

口頭発表 0件
原著論文による発表 5件
それ以外(レビュー等)の発表 0件
そのうち主なもの

論文発表

Kinoshita K, Minagawa M, Takatani T, Takatani R, Ohashi M, Kohno Y. Establishment of diagnosis by bisulfite-treated methylation-specific PCR method and analysis of clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism type 1b. Endocr J (2011) 58(10):879-887

- 8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- 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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

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

研究分担者： 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 松本俊夫
東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 福本誠二
研究協力者： 徳島大学病院内分泌代謝内科 遠藤逸朗

1 研究目的

カルシウム感知受容体 (CaSR) 活性型変異による常染色体優性低Ca血症 (ADH) では、低Ca、高P血症といった副甲状腺機能低下症と同様

の所見がみられる。ADHの治療においては、活性型ビタミンD₃投与は高Ca尿症をきたしやすく、腎石灰化、腎結石、腎不全のリスクとなることが知られている。またPTH補充を行

っても腎結石や骨石灰化異常が出現することから、本症に対して新たな治療法の確立が必要である。CaSR阻害薬(calcilytics)は、CaSR阻害によりPTH分泌促進、尿細管Ca再吸収促進作用を有することから、ADH治療に利用できる可能性がある。我々はこれまでに、HEK細胞に我が国で報告されている7種のヒトCaSR活性型変異を導入すると細胞外Ca増加に対する細胞内Ca上昇反応の亢進が再現され、これらの細胞にcalcilyticsを添加すると用量依存的なCaSR阻害作用を發揮し、変異CaSRの異常が是正されることを示してきた。そこで今回、CaSR活性型変異遺伝子を導入したノックインマウスを作成し、calcilyticsがADHの病態を是正し得るか否かを *in vivo* で検討した。

2 研究方法

ADHに見られるCaSR活性型変異のうち、細胞外ドメインのC129S変異と、細胞膜貫通ドメインのA834E変異をマウスCaSR遺伝子領域に導入したノックインマウスを作製し、calcilyticsがこれらのマウスのCa代謝指標に及ぼす効果を検討した。

3 研究結果

ノックインマウスにおいては、片アリルにおいてマウスCaSR開始コドン部にヒト活性型変異CaSRが挿入されており、マウスCaSRはフレームシフトにより発現しないことを確認した。C129S、A843Eマウスはいずれも低Ca・高P血症、高Ca尿症、腎石灰化、尿cAMP排泄低下および腎CYP27b1発現低下、血清1,25(OH)D濃度低下などADHの表現型がみられた。CalcilyticsはC129S、A843Eいずれのマウスにおいても用量依存的に低Ca・高P血症、高Ca尿症、尿cAMP排泄低下を改善した。さらにcalcilyticsは、野生型およびC129S、A843Eマウスにおける腎CYP27b1発現を上昇させ、血清1,25(OH)₂D濃度を上昇させた。

4 考察

Calcilyticsは、C129SおよびA843Eマウスに見られるADH患者と同様の病態を是正したことから、ADHの特効薬たり得る可能性が示された。今後はcalcilyticsの長期投与により、PTHや活性型ビタミンD補充では是正され得ない骨および腎病変の改善が可能かどうか検討する予定である。

5 評価

1) 達成度について

CaSR活性型変異遺伝子を導入したノックインマウスがADHの表現型を示したことから、calcilyticsがノックインマウスにおけるCa代謝指標を是正し得たことから、当面の研究目標はほぼ達成できたと考えられる。今後の課題はcalcilytics長期投与による、骨および腎病変の改善である。ただし、低Ca血症によると思われる食事摂取の低下などがあり、当該マウスの繁殖が野生型に比して遅いことが長期投与成績解析の遅れにつながって

いる。高Ca食による繁殖を行い、早期に解析結果が得られるように条件検討中である。
2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ADHに対してcalcilyticsを投与してその病態の改善をはかるという検討は、これまでに類をみない独創的なものであり、本研究が学術的、国際的に与える意義は大きい。また、ADH患者においてcalcilytics投与がその病態改善に寄与できれば、本研究の社会的意義も大きいと考えられる。

3) 今後の展望について

Calcilyticsの長期投与成績を解析中である。この結果如何によっては、calcilyticsがADHの特効薬たり得ることを証明できると考えている。

4) 研究内容の効率性について

ヒト変異遺伝子を導入した *in vivo* での検討であり、トランスレショナルリサーチとしての効率は高いと考えている。また、また、本calcilyticsは骨粗鬆症治療薬として開発された経緯もあり、すでにヒトに対する安全性は確認されている。したがって、上記の長期投与成績結果によっては、ADH患者への適応獲得に向けた準備が比較的早期に整う可能性があるかと期待している。

6 結論

Calcilyticsは、CaSR変異ノックインマウスを用いた *in vivo* の検討においてもADHの病態に対し有効であることが示された。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 1件
原著論文による発表 1件
それ以外(レビュー等)の発表 1件
そのうち主なもの
論文発表

1. カルシウム感知受容体拮抗薬 福本誠二 2012 オステオポロシスジャパン20(3), 404-6
2. カルシウム感知受容体(CaSR)拮抗薬 福本誠二 2011 CLINICAL CALCIUM vol.21(1)

学会発表

1. カルシウム感知受容体拮抗薬 福本誠二 第13回日本骨粗鬆症学会シンポジウム 2012

2) 海外

口頭発表 0件
原著論文による発表 16件
それ以外(レビュー等)の発表 2件
そのうち主なもの
論文発表

1. Kuriwaka-Kido R, Kido S, Miyatani Y, Ito Y, Kondo T, Omatsu T, Dong B, Endo I, Miyamoto K-I, Matsumoto T 2013 Parathyroid Hormone (1-34) Counteracts

- the Suppression of Interleukin-11 Expression by Glucocorticoid in Murine Osteoblasts: A Possible Mechanism for Stimulating Osteoblast Differentiation against Glucocorticoid Excess. Mar;154(3):1156-67.
2. Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T 2013 Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis. J Bone Miner Metab, Sep;31(5):544-50.
 3. Yoshida S, Aihara K, Ikeda Y, Sumitomo-Ueda Y, Uemoto R, Ishikawa K, Ise T, Yagi S, Iwase T, Mouri Y, Sakari M, Matsumoto T, Takeyama K, Akaike M, Matsumoto M, Sata M, Walsh K, Kato S, Matsumoto T. 2013 Androgen receptor promotes sex-independent angiogenesis in response to ischemia and is required for activation of vascular endothelial growth factor receptor signaling. Circulation. 2013 Jul 2;128(1):60-71.
 4. Nakamura S, Miki H, Kido S, Nakano A, Hiasa M, Oda A, Amou H, Watanabe K, Harada T, Fujii S, Takeuchi K, Kagawa K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M. 2013 Activating transcription factor 4, an ER stress mediator, is required for, but excessive ER stress suppresses osteoblastogenesis by bortezomib. Int J Hematol. 2013 Jul;98(1):66-73.
 5. Kato S, Endo I, Fujimura M, Kuriwaka-Kido R, Fujinaka Y, Aihara K, Iwase T, Inoue D, Akaike M, Abe M, Matsumoto T. Serum carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a surrogate marker for vulnerable plaques in atherosclerotic patients: a pilot study. Atherosclerosis. 2013 Jul;229(1):182-5.
 6. Harada T, Ozaki S, Oda A, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Kagawa K, Takeuchi K, Matsumoto T, Abe M. Association of Th1 and Th2 cytokines with transient inflammatory reaction during lenalidomide plus dexamethasone therapy in multiple myeloma. Int J Hematol. 2013 Jun;97(6):743-8.
 7. Matsumoto T, Sakari M, Okada M, Yokoyama A, Takahashi S, Kouzmenko A, Kato S. 2013 The androgen receptor in health and disease. Annu Rev Physiol. ;75:201-24.
 8. Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T 2012 Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Metab 30:439-446
 9. Ikegame A, Ozaki S, Tsuji D, Harada T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Abe M, Watanabe K, Hiasa M, Kimura N, Kikuchi Y, Sakamoto A, Habu K, Endo M, Itoh K, Yamada-Okabe H, Matsumoto T 2012 Small molecule antibody targeting HLA class I inhibits myeloma cancer stem cells by repressing pluripotency-associated transcription factors. Leukemia 26:2124-2134
 10. Kagawa K, Nakano A, Miki H, Oda A, Amou H, Takeuchi K, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Yata K-I, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M 2012 Inhibition of TACE Activity Enhances the Susceptibility of Myeloma Cells to TRAIL. PLoS ONE 7:e31594
 11. Matsumoto T 2012 Osteoporosis Treatment by a New Active Vitamin D3 Compound, Eldecalcitol, in Japan. Curr Osteoporos Rep 10:248-250
 12. Matsumoto T, Endo I 2012 Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis. Drugs Today (Barc) 48:189-196
 13. Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, Endo I, Kido S 2012 Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling [Review]. Endocr J 59:91-101
 14. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M 2012 Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int 23:1131-1140
 15. Nakano A, Miki H, Nakamura S, Harada T, Oda A, Amou H, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M 2012 Up-regulation of hexokinaseII in myeloma cells: targeting myeloma cells with 3-bromopyruvate. J Bioenerg Biomembr 44:31-38
 16. Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T 2012 Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis. Osteoporos Int 23:1737-1745
 17. Shiraki M, Saitoh H, Matsumoto T 2012 Eldecalcitol normalizes bone turnover markers regardless of their pre-treatment levels. Curr Med Res & Opinion 28:1547-1552
- 学会発表
なし
- 8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

ビタミンD代謝酵素の遺伝子制御機構の解明

研究分担者：虎の門病院内分泌センター 竹内 靖博

1 研究目的

ホルモンとしての活性を有する 1,25 水酸化ビタミン D (1,25D) の分解・代謝は、腎では特異的な CYP24A1 が、肝・腸管では薬物代謝酵素である CYP3A4 が主に関与している。

肝臓や腸管でステロイド・ゼノバイオティク受容体 SXR への結合を介して CYP3A4 の酵素誘導をきたす薬剤である抗結核薬のリファンピシン(RFP)や抗てんかん薬のフェニバルピタール、フェニトイン等を連用すると、1,25D の代謝が亢進し、ビタミンD作用不全から骨軟化症を誘発する事が古くから知られている。SXR を介する同様の作用は薬剤添加物であるアセチルトリブチルクエン酸（

ATBC)などの環境化学物質でも認められるため、その骨代謝に及ぼす影響が懸念される。

現在標準的な骨粗鬆症治療薬として広く用いられているビスホスホネート製剤は、骨吸収を抑制することによりカルシウム・リン代謝にも大きな影響を及ぼすが、そのビタミンD代謝に及ぼす影響については十分に明らかにされていない。ビタミンD作用は骨粗鬆症治療ひいては骨折予防にも重要な役割を果たすことから、骨吸収抑制薬とビタミンD代謝の関連は臨床的に重要な研究課題である。

以上の背景から本研究では、ビタミンD作用の制御機構をその代謝による不活化の視

点から明らかにすることにより、ホルモン作用不全としてのビタミンD作用障害の機序を明らかにすることを目的として、以下の項目について実験的検討を行った。

1) SXR のリガンドとして作用する環境化学物質がビタミンD代謝酵素の発現に与える影響

2) 骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤がビタミンD代謝酵素の発現に与える影響

2 研究方法

1) 動物実験の研究計画に関して施設倫理委員会の承認を得た。

2) CV1細胞にヒトSXR発現プラスミドとCYP3A4またはMDR1遺伝子プロモーター領域のレポータープラスミドをトランスフェクトしルシフェラーレポーターアッセイを行った。

3) ラット肝臓と腸管におけるp160コアクティベーターSRC1,2,3の免疫染色を行い、SXRと肝臓や腸管に発現するコアクティベーターとの結合を薬剤添加物がリクルートするかどうか哺乳細胞2ハイブリッドアッセイで評価した。

4) リアルタイムPCR ヒト腸管由来細胞株:LS174T細胞、ヒト肝臓癌由来細胞株:HepaRG、FLC5、FLC7を培養し種々の濃度のRFPまたはATBC存在下に24hr培養後、Cell-to-Ctキット(Applied Biosystems)を用いてcDNAを調製した。CYP3A4とGAPDH発現をSYBR GreenによるリアルタイムPCRにて測定しCt法でGAPDH mRNAを用いてCYP3A4 mRNA量を補正した。リガンドを加えない状態でのCYP3A4 mRNA量を1倍として表した。

5) LS174T細胞におけるCYP3A4の酵素活性の測定 LS174T細胞を96穴プレートで培養し、ATBCを添加、48hr時間後にP450-Glo(Luciferin-IPA)(Promega)を用いて、CYP3A4の酵素活性を測定した。

6) ラットへのATBC投与 7週齢のオスWistarラットの腹腔内にDMSOベークル、ラットSXRリガンドのpregnenolone-16-carbonitrile(PCN)(50mg/kg)、ATBC(5と50mg/kg)を3日間投与後、十二指腸と肝臓を摘出、トータルRNAを調整しリアルタイムPCR法(SYBR Green)でCYP3A11発現(ヒトのCYP3A4に相当する)を検討した。

7) ラットへのゾレドロン酸投与 7週齢のオスWistarラットを用いて行った。コントロール群(生食のみ)、ヒト通常使用量に相当するゾレドロン酸67µg/kg(regular dose: R群)または10倍量の670µg/kg(high dose: H群)を生食で1mlになるように調製し腹腔内投与し、24hrまたは72hr後に屠殺して血液、腎臓、肝臓を採取した(コントロール、R24、R72、H24、H72の計5群、各n=3)。血漿のカルシウム、リン、in

tact PTH、1,25D、25水酸化ビタミンD(25D)、FGF23濃度を測定し、腎臓と肝臓はトータルRNAを抽出しリアルタイムPCR(SYBR Green)にてCYP27B(1-hydroxylase)、CYP24、CYP3A1(ヒトのCYP3A4に相当)、GAPDHのmRNA発現を測定し、Ct法で相対定量を行った。

3 研究結果

1) 環境化学物質がビタミンD代謝酵素の発現に与える影響

様々な薬剤添加物を用いてヒトSXRのリガンド転写活性を検討したところ、いくつかの添加物でCYP3A4遺伝子やMDR1遺伝子のプロモーター転写活性が増加した。最も転写活性の強かった添加物はATBCであった。ATBCは齧歯類のSXRでもリガンド転写活性を認めた。

核内受容体のコアクティベーターであるSRC1ファミリーの免疫組織学的検討でラット腸管上皮ではSRC1が、肝臓ではSRC2が主に発現していた。2ハイブリッドアッセイでSXRのリガンド結合領域は、ATBC濃度依存性に、これらのコアクティベーターと結合した。

ヒト腸管由来のLS174T細胞を培養しRFPやATBCを培養液に添加して24hr後、リアルタイムPCRにてCYP3A4 mRNA発現を検討した。RFPおよびATBC添加により濃度依存性にCYP3A4 mRNA発現が上昇した。またLS174T細胞におけるCYP3A4酵素活性もATBC添加により増加した。

次に、ヒト凍結肝細胞と3種類のヒト肝臓由来の細胞株を用いてCYP3A4 mRNA発現を検討した。いずれの細胞でもRFP濃度依存性にCYP3A4 mRNAが増加したが、ATBCを高濃度添加しても変化は認められなかった。

ラット腹腔内にATBCまたはポジティブコントロールとしてラットSXRのリガンドであるPCNを3日間投与後に十二指腸と肝臓を摘出、CYP3A11発現をリアルタイムPCRで検討し*vivo*での解析をおこなった。ATBC投与により十二指腸でCYP3A11 mRNAが増加したが、肝臓では変化を認めなかった。ヒト培養細胞とラットの結果からATBCはSXRを介して腸管特異的にCYP3A4の酵素誘導を来すことが考えられた。

2) ビスホスホネート製剤がビタミンD代謝酵素の発現に与える影響

ゾレドロン酸非投与群(control)の血漿カルシウムは $9.9 \pm 0.4SD$ (9.5-10.2) mg/dlであった。ゾレドロン酸投与群ではカルシウムは変化のないものから軽度低下を呈したもので様々で、 $9.4 \pm 0.6SD$ (8.2-10.1) mg/dlであった。カルシウム最低値を呈したのはH72群のラットで8.2 mg/dlだったが、軽度の低下で、また同群には10.1 mg/dlと変化のないものもありゾレドロン

酸容量依存性の効果を得ることはできなかった。このため、全てのデータをプロットして解析した。

血漿カルシウムの低下に伴い血漿リンは低下し、正相関が認められた($R=0.829$ 、 $p<0.0001$)。血漿カルシウムの低下に伴い intact PTH は増加し負の相関が認められた($R=-0.825$ 、 $p<0.0001$)。intact PTH の増加に伴い $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ である CYP27B の mRNA 発現が増加し正相関が認められた($R=0.708$ 、 $p=0.0002$)。CYP27B mRNA の増加に伴い $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ が増加し正相関が認められた($R=0.887$ 、 $p<0.0001$)。以上より血中カルシウム濃度の低下を引き金に、速やかに $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ 合成が促進されることが考えられた。

一方、 $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ の増加に伴い基質である 25D は低下し負の相関が認められた ($R=-0.568$ 、 $p=0.0255$)。また intact PTH の増加に伴い $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ や 25D の分解酵素である CYP24 の mRNA 発現は低下し負の相関が認められ ($R=-0.772$ 、 $p=0.0004$)、 $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ および 25D の分解が防止される方向に働いた。PTH の増加に伴って $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ が上昇しても CYP24 は抑制されており、PTH が CYP24 発現を調節するうえで $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ よりも上位にありビタミン D の分解を防ぐ生体の合目的なメカニズムが考えられた。ところが、もうひとつの 25D と $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ の分解酵素である CYP3A1 mRNA の発現を調べると CYP24 発現とは異なり、腎臓では $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ の増加に伴って CYP3A1 mRNA が増加した($R=0.911$ 、 $p<0.0001$)。肝臓では相関は認められなかった。

ステップワイズ法による重回帰分析で 25D を目的変数とすると腎 CYP3A1 mRNA が説明変数として残り、腎での CYP3A1 mRNA 発現増加に伴って血漿 25D が低下したと考えられた。以上から低カルシウム状態でも腎でビタミン D 分解酵素の CYP3A1 が奇異性に増加し 25D の低下に働くことが考えられた。

4 考察

骨軟化症は、カルシウムやリンなどミネラルの骨沈着が減少し、石灰化の不十分な骨組織(類骨)の割合が多くなり、骨変形・骨折・疼痛をきたす病態である。RFP やフェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等の抗痙攣薬の連用はビタミン D 作用不全を引き起こし薬剤性骨軟化症の原因となることが知られている。これは、これらの薬剤が SXR のリガンドとして作用し、肝臓や腸管での CYP3A4 発現を促進しビタミン D 代謝を亢進させる事が主な原因と考えられている。健康人が 2 週間 RFP を内服すると血中 $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ 濃度が低下する事から、特に低栄養や紫外線照射の少ない病人や老人が CYP3A4 を酵素誘導する薬物を長期摂取すると骨に影響を受けやすいと考えられる。

今回、薬剤添加物として使用される ATBC に SXR のリガンド活性を認め、腸管で CYP3

A4 発現が増加することを見出した。ATBC の作用は腸管特異的で、肝臓では CYP3A4 発現の誘導を認めなかった。これまで CYP3A4 による代謝系は主に肝臓において議論されてきたが、最近、肝臓や腸管の部位特異的な CYP3A11(ヒトの CYP3A4 に相当する)のノックアウトマウスによる検討で、肝臓のみならず腸管における CYP3A4 も薬物の吸収・代謝に重要な役割を持つ事が明らかとなった。

ATBC が腸管特異的に作用する理由は不明であるが、例えば SXR のコアクティベーターやコリプレッサーの発現様式が肝臓と腸管粘膜において異なる可能性や、SXR には若干リガンド作用が異なるスプライシングバリエーションが知られており、同様に組織における発現が異なる可能性など原因として考えられる。

臨床的にはどの程度の ATBC が摂取されているのかが重要である。ある降圧薬の ATBC 量を測定したところ、1 剤あたり 12.6 mg の ATBC を検出した。最大投与量を内服すると一日あたり約 20 mg もの ATBC が毎日摂取される計算になる。レポーターアッセイでは ATBC が $1\mu\text{M}$ 以上の濃度で明らかな転写活性の増加を認めたが、経口的に摂取された場合には、腸粘膜局所では高濃度の ATBC が作用する可能性もある。今回、ラット腹腔内投与による検討であったが、経口投与による比較・検討や腸粘膜において $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ 水酸化ビタミン D 代謝が実際に亢進し、さらには骨量の減少をきたすかどうか今後の課題である。

骨吸収抑制薬の使用により惹起される低カルシウム血症を引き金として PTH が上昇し、CYP27B が増加し体内の 25D は $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ に変換されてカルシウム上昇に働く。このとき PTH の増加により腎の CYP24 発現は抑制され 25D や $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ の分解を防ぐ方向に働く。ところが、 $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ 依存性に CYP3A1 (ヒトの CYP3A4) 発現は腎で奇異性に増加することから PTH が高い状態ではビタミン D の代謝には腎の CYP24 よりも CYP3A4 が重要と考えられた。以前、我々はヒトの肝臓や消化管の cell line を用いて、 $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ が VDR を介して CYP3A4 発現を正に調節することを報告しており腎でも同様の機序が考えられた。

5 評価

1) 達成度について

研究目的に関連して構築した仮説を検証するに足る前臨床的な実験結果を得ることができた。追加すべき実験が若干残されており、達成度は 90% と考える。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

ビタミン D 代謝に関する研究は、骨代謝と密接に関わっている。高齢者の骨折要因は多因子に及ぶがその中でもビタミン D の役

割は重要とされている。我々の研究は、ビタミンD代謝の視点から、骨折に繋がる骨代謝障害に関する隠された問題点を明らかにすることに貢献するものである。とりわけ薬剤添加物であるATBCに関する研究は、学問領域を横断するものであるのみならず、直接的に医療にまで影響する問題として、学術的にも社会的にも意義の大きなものと考えられる。また、この領域での研究としては先端的なものであり、国際貢献にも繋がるものと考えられる。

3) 今後の展望について

本研究の生物学的な意義を動物実験で明らかにすることが当面の課題である。その結果に基づいて、ビタミンD代謝に関する臨床的な問題点の提起に繋がることが期待される。

4) 研究内容の効率性について

研究については、大半が本事業に関連して得られた研究費で実施されたものである。発表論文の研究内容には、科学研究費補助金により行われた研究成果が含まれている。

6 結論

1) 薬剤添加物のひとつであるATBCはSXRを介して腸管特異的にCYP3A4の酵素誘導を引き起こす。腸上皮細胞における活性化型ビタミンD代謝の亢進は、腸粘膜からのカルシウム吸収の低下など、骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

2) 骨吸収抑制薬であるビスホスホネート製剤の投与により、間接的にビタミンDの活性化のみならず不活性化をもたらす代謝酵素が誘導されることが明らかとなり、本剤投与にあたってのビタミンD補充の重要性が示唆された。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表 4件
原著論文による発表 0件
それ以外(レビュー等)の発表 0件
そのうち主なもの

1. 口頭発表

1) 竹下彰、五十嵐潤子、鯉淵典之、竹内靖博: ミトタンはステロイドゼノバイオテックス受容体SXRを介してCYP3A4を誘導する
日本内分泌学会雑誌 85 (1):313, 2009.

2) 竹下彰、五十嵐潤子、西山和沙、高橋秀依、鯉淵典之、竹内靖博. 薬剤添加物によるステロイドゼノバイオテックス受容体SXRを介した腸管特異的なCYP3A4の酵素誘導(第84回日本内分泌学会 2011年4月21日)

日本内分泌学会雑誌 87 巻 第1号 307頁

3) 竹下彰、鯉淵典之、竹内靖博

SXRとVDRのクロストークが薬剤性骨軟化症の成因に関与する

(第85回日本内分泌学会 2012年4月21日)

日本内分泌学会雑誌 88 巻 第1号 367頁 2012年

4) 鈴木尚宜、野村浩介、清水祐一郎、宮川めぐみ、竹下章、福本誠二、竹内靖博
含糖酸化鉄(フェジン®)の単回投与によるfibroblast growth factor 23(FGF23)およびリン・ビタミンD代謝への影響の検討
(第85回日本内分泌学会 2012年4月21日)

日本内分泌学会雑誌 88 巻 第1号 273頁 2012年

2) 海外

口頭発表 0件

原著論文による発表 3件

それ以外(レビュー等)の発表 0件

そのうち主なもの

1. 原著論文による発表

1) Takeshita A, Inoshita N, Taguchi M, Okuda C, Fukuhara N, Oyama K, Ohashi K, Sano T, Takeuchi Y, Yamada S: High incidence of low O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*, 2009 161:553-559.

2) Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Nishiyama K, Takahashi H, Takeuchi Y, Koibuchi N: Acetyl tributyl citrate, the most widely used phthalate substitute plasticizer, induces cytochrome p450 3A through steroid and xenobiotic receptor. *Toxicol Sci* 123(2):460-470, 2011

3) Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y: Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor. *J Endocrinol* 2013 Feb 15;216(3):297-305. doi: 10.1530/JOE-12-0297.

A. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

該当なし

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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

インスリン受容体異常症診断基準改の改訂に向けた症例の集積

研究分担者：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 片桐 秀樹

1 研究目的

インスリン受容体レベルでのホルモン受容機構障害として、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるものとインスリン受容体に対する自己抗体によるものとに分類される。前者はA型、後者はB型インスリン抵抗症と呼ばれる。B型インスリン抵抗症は、体内唯一の血糖降下システムであるインスリン受容体システムが働かないため、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性の乏しい難治糖尿病となるのみならず、低血糖発作を伴う症例も認められ、QOLの悪い疾患として知られているが、これまでに治療法が確立されていない。全身性エリテマトーデスやSjogren症候群などの他の自己免疫疾患と高頻度で合併することも多い。B型インスリン抵抗症は現在までに世界で100例以上の報告があり、わが国においても30例以上の報告がなされているが、正確な頻

度は不明である。

我々は、B型インスリン抵抗症患者にヘリコバクター・ピロリの除菌を行ったところ、抗インスリン受容体自己抗体が陰性化し、高血糖の是正はもちろん、低血糖発作も消失した症例を経験し、ヘリコバクター・ピロリの保菌がB型インスリン抵抗症の発症に関与すること、および、その除菌がB型インスリン抵抗症の根治療法につながる可能性を報告した（Lancet 2009）。そこで、本研究班においては、最終的には、B型インスリン抵抗症の病態（頻度、好発年齢、性差・経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など）を明らかとする調査・検討を行うことが目的であり、現在、その調査研究を計画中である。本テーマによる本研究班への参画は最終年度である平成25年度1年間のみであるた

め、この期間中には、全国調査研究の前段階として、これまでの東北大学・岩手医科大学における症例について、追跡調査を計画した。

2 研究方法

まず、これまでの東北大学・岩手医科大学で経験されたB型インスリン抵抗症症例について、追跡調査を行った。

さらに、B型インスリン抵抗症の病態に対する調査研究に向けて、これまでの症例報告を精査し、調査項目等の吟味を進める。(倫理面への配慮)

並行して、倫理委員会の承認を受けるべく、調査方法や項目等のbrush-upを進める。

3 研究結果

前述の症例は、高齢男性であり、自己免疫性血小板減少症(ITP)の合併が認められた。これらの疾患はレトロスペクティブに見て、ほぼ同時に発症したものと推定される。抗血小板抗体についても、本症例では、ヘリコバクター・ピロリの除菌とともに減少し、抗インスリン受容体抗体よりは遅れたものの、最終的には陰性化した。本年度もB型インスリン抵抗症・ITPともに、再発は認めておらず、これらの疾患は根治したものと考えられる。

岩手医科大学では、2度の妊娠により、妊娠期間中のみインスリン受容体抗体が出現し低血糖発作を主徴とする糖代謝異常を発症する若年女性が認められた。本症例の妊娠中の血清を、ヒトインスリン受容体を高発現させたチャニーズハムスターオvary(CHO)細胞に作用させることにより、CHO細胞のインスリン受容体のチロシン残基のリン酸化が亢進することが確認され、本症例の抗インスリン受容体自己抗体はインスリン受容体に作用しインスリン様作用を有することが確認され、本症例における低血糖のメカニズムが証明された。

4 考察

これらの症例から得られた情報により、本疾患発症のメカニズムを考察する。まず、ヘリコバクター・ピロリの除菌により治癒した高齢男性については、除菌の治療効果から、ヘリコバクター・ピロリの保菌が本疾患の発症に大きく関与したことは事実である。また、ITPをほぼ同時期に発症したことからも、自己免疫疾患としての全く異なる両疾患の発症機序を考える上で示唆に富む。一方で、本患者は高齢男性であり、ヘリコバクター・ピロリの感染自体がこの発症の時期に起こったことは極めて考えにくく、長期保菌者であったと考えることが妥当である。このことから、ヘリコバクター・ピロリの保菌に、何らかのきっかけがsecond hitとなって発症につながったものと考えられる。これは、発症機序の解明に重要な情報であり、全国調査を行う際にも、重点的に調査項目として配慮する必要がある。

一方で、そう考えた場合、最近の発症にとって直接のきっかけではないヘリコバクター・ピロリの保菌状態を除菌療法により取り除くことが根治療法となったということは、まさに、本症例にとってはヘリコバクター・ピロリの保菌は必要条件であったことを意味する。

次に、2度の妊娠中のみ抗インスリン受容体自己抗体を認め、低血糖を伴う糖尿病を発症した若年女性の症例も、妊娠という発症関与因子が持続している期間のみ本疾患を発症し、その原因が除去されると抗インスリン受容体自己抗体が消失されるという共通点を持つ。以上から、これまで確立した治療法がなく、血糖コントロールに難渋し、さらに突然の低血糖発作を伴うというQOLの悪い本疾患において、それぞれのきっかけや素因を見出し、それを除去することで、完治につながる可能性が考えられる。その素因の一つとして、ヘリコバクター・ピロリの保菌が考えられ、その除菌は、根治療法の極めて強い候補である。全国調査研究を実施することで、本疾患の病態をさらに明らかとすることは、発症機序の解明や病態の把握のみならず、治療法の開発にもつながりうるものと期待される。

5 評価

1) 達成度について

本研究班最終年度1年間のみ参考ではあったが、その期間中に行なった成果として、上記のようにB型インスリン抵抗症の病態や発症機序に関する有力な仮説を提唱することができた。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

B型インスリン抵抗症は、まれな糖尿病ではあるが、血糖コントロール自体が非常に困難な糖尿病の1亜型である。低血糖を併発する症例はQOLが極めて悪い。血漿交換や免疫抑制剤の使用等により若干の効果も認められた報告があるが、確立した治療法がない。この点から、本研究成果は、医学的にも社会的にも意義深いものと考えられる。

3) 今後の展望について

上記の観点から、B型インスリン抵抗症についての全国調査を実施することは、病態の理解や発症機序の解明、他の自己免疫疾患との関係のみならず、ヘリコバクター・ピロリの除菌という簡便な治療を標準療法として、根治につながる可能性を包含したもので、大きな波及効果が来される。

4) 研究内容の効率性について

B型インスリン抵抗症は、日本糖尿病学会の分類では「B. 他の疾患、条件に伴う糖尿病」の中の、「免疫機序による稀な病態」に含まれる疾患であり、発症頻度自体が不明な疾患であるため、全国調査を行わない限り、その頻度はわからず、効率性を論じることができない。ただ、多くの糖尿病専

門医は本疾患の患者の経験を持つことや、近い時期に東北大学都岩手医科大学で症例が経験されており、極稀疾患ではないと考えられる。本疾患自体に対する治療法、血糖コントロール法がともに確立されておらず、さらに、低血糖を生ずる症例では、極めてQOLが悪化することから、本疾患の詳細の解明や簡便な治療法の保険適応は、患者にとって大きな福音となることは間違いない。

6 結論

インスリン受容体に対する自己抗体により発症する稀な糖尿病一亜型であるB型インスリン抵抗症について、その症例を解析し、多段階発症メカニズムが考えられること、および、その素因の一つを除去することが根治につながる可能性を提唱した。患者によっては、その根治療法の有効な候補としてヘリコバクター・ピロリの除菌が考えられる。さらなる調査を進めることで、その実態を明らかとし、除菌という簡便な治療により、QOLの悪い難治疾患のこくふくを目指す。

7 研究発表

1) 国内

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件
そのうち主なもの	
論文発表	
なし	
学会発表	
なし	

2) 海外

口頭発表	0 件
原著論文による発表	0 件
それ以外（レビュー等）の発表	0 件
そのうち主なもの	
論文発表	
なし	
学会発表	
なし	

8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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（難治性疾患等克服研究事業）
平成23年～平成25年度報告書 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

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

研究分担者：神戸大学神戸大学大学院医学系研究科代謝糖尿病内科 小川 涉

研究要旨

インスリン抵抗症は、診断基準は以前に作成されているものの、有効な治療法に関しては一定の見解は無い。そこで、本研究ではインスリン抵抗症の治療実態の調査を通じ、IGF-1製剤の適応、メトホルミン製剤の有効性、今後発売されるSGLT2阻害剤の有効性などを含めた治療ガイドラインを作成することを目的とする。本年に関しては、自験例で高用量メトホルミンが血著効することを確認し、今後の全国的調査のために有用な情報が得られた。

A．研究目的

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型に分類される。本事業の成果（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、患者数や治療実態については不明な点が多い。また本事業によりIGF-1製剤が本症に有効であることも明らかとなったが、その適応や他の薬物療法との優劣は不明である。また、最近我が国でも高用量のメトホルミン

が使用可能となったが、インスリン抵抗症各型における高用量のメトホルミン有効性については未だ十分に明らかではない。近い将来、わが国でもSGLT2阻害剤が使用可能となるが、本薬剤はインスリン抵抗症各型の有効な治療法となる可能性がある。そこで、本研究ではインスリン抵抗症の治療実態の調査を通じ、IGF-1製剤の適応に加え、新規に使用可能となった他の糖尿病治療薬の有効性なども検討し、最終的には、薬物治療ガイドラインを作成することを目的とする。

B 研究方法

本研究テーマによる研究班への参画は平成25年度1年間であったため、研究期間中には、現在、神戸大学糖尿病内分泌内科で加療を行っているインスリン抵抗症C型症例の原因遺伝子候補の解析を進めるとともに、高用量のメトホルミンの有効性の検討を行った。また、インスリンの細胞内情報伝達障害とインスリン抵抗症の病態との関連性を検討するため、脂肪特異的PDK1欠損マウスの表現型も解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析に当っては倫理面の配慮を行い、書面でインフォームドコンセントを得た上で行った。

C 研究結果

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の情報伝達分子であるIRS、Akt、PDK1等の遺伝子配列を解析したが、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。また本症例については高用量メトホルミンの効果を検討したところ、2250mg/日のメトホルミンを投与することで、インスリン使用料は200単位/日から60単位/日と著減し、良好な血糖コントロールが得られることが明らかとなった。また、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顕著に改善を認めた。また、脂肪特異的PDK1欠損マウスはインスリン抵抗症A型に類似した代謝障害を示し、PDK1の機能障害の病態的意義が明らかとなった。

D 考察

インスリン抵抗症C型自験例では高用量メトホルミンが顕著な効果を示したが、これが本疾患に普遍的な効果かどうかは明らかではない。インスリン抵抗症C型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、その詳細は不明な点が多い。メトホルミンの血糖降下作用の主な機序が肝糖産生の抑制であることを踏まえると、自験例では肝糖産生抑制に関わるインスリン受容体のシグナル伝達障害が生じている可能性も示唆された。今後、Foxo1など肝糖産生に関わるインスリン受容体のシグナル伝達分子も本疾患の原因遺伝

子候補として検討する必要があると考えられた。

E 結論

インスリン抵抗症の中には、平成22年に初めてわが国で保険適応が認められたメトホルミン高用量療法が顕著な効果を示すことが見いだされた。既にインスリン抵抗症の治療に保険適応のあるIGF-1製剤に加え、高用量メトホルミンやSGLT2阻害剤などの各種薬剤の治療効果やその優劣を比較し、薬物治療ガイドラインを作成することである。高用量メトホルミンの著効例を確認したことは、今後、全国的調査を通じて高用量メトホルミン療法に加え、SGLT2阻害剤なども含めた新規な糖尿病治療薬の本症に対する治療効果を検討することに意義があることが明らかとなったといえる。今後他の薬剤との優劣の比較等を通じて、薬物治療ガイドラインを作成に繋げることが可能と考えられた。

F 健康危険情報

該当するものはない。

G 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第18回アディポサイエンスシンポジウム
細岡哲也他：脂肪細胞の機能不全は糖脂質代謝異常およびNASHを惹起する

第25回分子糖尿病学シンポジウム
松木核他：脂肪細胞の機能不全はインスリン抵抗性・糖脂質代謝異常に加えNASHを惹起する
差

H 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)口

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

厚生労働科学研究費補助金(難治疾患克服研究事業)
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
平成 23 年度 研究報告会

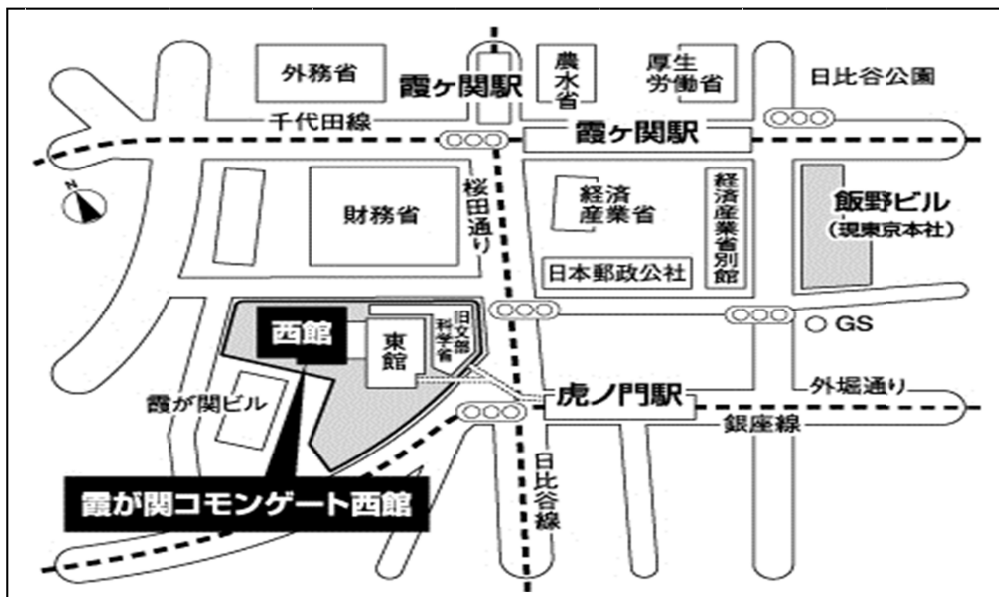
日時: 平成 24 年 1 月 13 日(金) 12:45~

場所: 〒100-8585

東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号

霞が関コモンゲート西館 30 階 コンファレンス 2・3

TEL 03 - 3506 - 4140(帝人ファーマ(株)学術部)



主任研究者 森 昌朋

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

TEL: 027-220-8120 / FAX: 027-220-8136

- 12:45 主任研究者 挨拶
12:55 厚生労働省健康局疾病対策課よりご挨拶
13:00 研究発表（発表7分、討論3分）

セッション1(13:00~13:30)

座長：大園 恵一

1. 薬剤による肝・腸管におけるビタミンD関連遺伝子発現の制御機構：
薬剤性骨軟化症の病態との関連について

虎の門病院 内分泌センター
竹下 章、竹内 靖博

2. XLH モデル Hyp マウスの胎仔期特異的リン代謝調節機構の解析

大阪府立母子保健総合医療センター研究所 環境影響部門
道上 敏美

3. Vitamin D による新たな転写抑制機構

東京大学分子細胞生物学研究所
加藤 茂明

セッション2(13:30~14:00)

座長：松本 俊夫

4. FGF23 関連性低リン血症性疾患の全国疫学調査、最終報告

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学
遠藤逸朗、松本俊夫

5. くる病・骨軟化症診断マニュアルについて

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
木下 祐加、福本 誠二

6. 小児ビタミンD欠乏症の臨床的検討

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学
窪田拓生、大園 恵一

セッション3(14:00~14:30)

座長: 杉本 利嗣

7. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析

千葉県こども病院 内分泌科

皆川 真規

8. Vitamin D insufficiency における骨折リスク亢進機序に関する検討

島根大学院医学部 内科学第一講座

山内 美香、杉本 利嗣

9. ビタミン D 充足の臨床的意義と血中活性型ビタミン D の特異的役割

帝京大学ちば総合医療センター

井上 大輔、岡崎 亮

----- Coffee Break (14:30~14:50) -----

今後の班運営について(14:50~15:30)

座長: 森 昌朋

セッション4(15:30-16:10)

座長: 赤水 尚史

10. 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

栗栖清悟、古川安志、稲葉秀文、西 理宏、赤水 尚史

11. 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

—バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成—

久留米大学医学部内科学講座 内分泌代謝内科

廣松 雄治

12. 白色脂肪組織における TSH の役割 —TSHR 異常症マウスを用いた検討—

山梨大学大学院 医学工学総合研究部

遠藤 登代志

13. 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針(案)

獨協医科大学 内分泌代謝内科

笠井 貴久男

セッション5(16:10~16:50)

座長: 村田 善晴

14. 甲状腺ホルモン不応症診断基準作成に向けて

名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野

村田 善晴

15. 甲状腺刺激ホルモン 鎖、鎖ならびに転写因子 GATA2 発現抑制

浜松医科大学 第二内科

佐々木 茂和

16. 甲状腺ホルモン不応症における生物学的マーカーを用いたホルモン作用不応の検出

昭和大学藤が丘病院内科 内分泌代謝科

谷山 松雄

17. F455S 変異 TR による下垂体型甲状腺ホルモン不応症の妊娠例から

群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学

山田 正信、森 昌朋

16:50 閉会

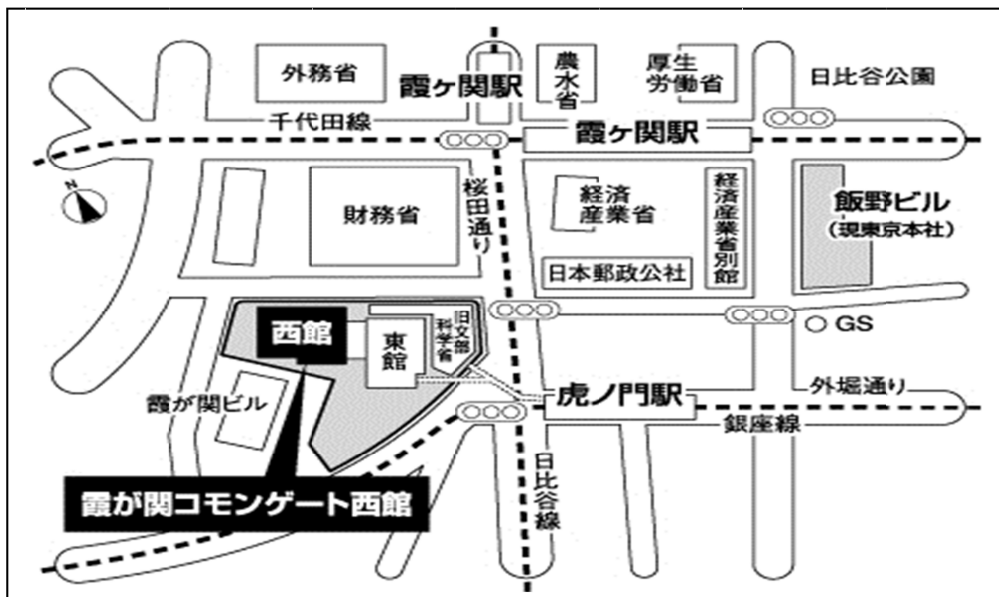
厚生労働科学研究費補助金(難治疾患克服研究事業)
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
平成24年度 研究報告会

日時: 平成25年1月25日(金) 12:45~

場所: 〒100-8585

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

霞が関コモンゲート西館 30階 コンファレンス2・3



主任研究者 森 昌朋

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

TEL: 027-220-8120 / FAX: 027-220-8136

12:45 主任研究者 挨拶 森 昌朋

12:55 厚生労働省健康局疾病対策課よりご挨拶 中尾 武史 様

13:00 研究発表

セッション1(13:00~13:15)(発表5分、討論2分) 座長:村田 善晴

1. 甲状腺ホルモン不応症の甲状腺ホルモン受容体に異常を認めない一家系の解析
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
石井角保、山田正信、森 昌朋

2. TSHR 異常症マウスは成長障害を示さない

山梨大学大学院 医学工学総合研究部
遠藤 登代志

セッション2(13:15~13:30)(発表5分、討論2) 座長: 廣松 雄治

3. 甲状腺ホルモンとその受容体を介する転調節における転写伸長反応の関わり

浜松医科大学 第二内科
松下明生、佐々木 茂和

4. 甲状腺機能亢進症と TSH 受容体遺伝子変異

昭和大学藤が丘病院内科 内分泌代謝科
谷山 松雄

セッション3(13:30~13:45)(発表5分、討論2分) 座長: 杉本 利嗣

5. XLH モデル *Hyp* マウスにおける骨細胞機能異常

大阪府立母子保健総合医療センター研究所環境影響部門
道上敏美

6. 常染色体優性低 Ca 血症 (ADH) モデルマウスの検討

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学
遠藤逸朗、董冰子、近藤剛史、松本 俊夫

セッション4(13:45～14:00) (発表5分、討論2分) 座長: 竹内 靖博

7. ラット vivo モデルを用いた、骨吸収抑制剤がビタミン D 代謝に及ぼす影響の検討
虎の門病院 内分泌内科
竹下 章、竹内 靖博
8. Vitamin D insufficiency における骨脆弱性に関与する因子の研究
島根大学院医学部 内科学第一講座
山内 美香、杉本 利嗣

今後の班運営について(14:15～14:30) 座長: 森 昌朋

----- Coffee Break (14:30～14:50) -----

公開セミナー

セッション5(15:00～15:20) (発表7分、討論3分) 座長: 田中 祐司

9. 甲状腺クリーゼ治療指針作成に向けて
和歌山県立医科大学 内科学第一講座
古川安志、赤水 尚史
10. 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
久留米大学医学部内科学講座 内分泌代謝内科
廣松 雄治

セッション6(15:20～15:40) (発表7分、討論3分) 座長: 赤水 尚史

11. 粘液水腫性昏睡の治療指針の作成
～甲状腺ホルモン注射製剤の効果・安全性と安定的調整法～
防衛医大 総合臨床部 大野洋介、白石美絵乃、田中 祐司
防衛医大 異常環境研究部門 山本頼綱
12. 甲状腺ホルモン不応症診断の手引き
名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野
村田 善晴

セッション7(15:50~16:10) (発表7分、討論3分) 座長: 松本 俊夫

13. ビタミンD不足・欠乏症ガイドラインにむけて

帝京大学ちば総合医療センター・第三内科

井上大輔、岡崎 亮

14. ビタミンD欠乏症くる病・低リン血症性くる病の診断における、くる病・骨軟化症診断
マニュアルの有用性の検討

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座

窪田拓生、大園 恵一

セッション8(16:10~16:30) (発表7分、討論3分) 座長: 大園 恵一

15. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態・診断に関する研究

千葉県こども病院 内分泌科

皆川 真規

16. PTH製剤による副甲状腺機能低下症の治療

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

福本 誠二

16:30 閉会

厚生労働科学研究費補助金 難治疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 平成 24 年度公開セミナー

1 甲状腺クリーゼと
バセドウ病眼症

2 粘液水腫性昏睡と
甲状腺ホルモン不応症

3 ビタミンD欠乏症と
副甲状腺機能低下症

日時 2013年
1月25日 (金)
15:00～16:30

**入場
無料**

場所 霞が関コモンゲート西館 30 階
コンファレンス 2・3

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
TEL: 03-3506-4140 (帝人ファーマ(株)学術部)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究 研究代表者 森昌朋

事務局: 群馬大学医学部病態制御内科

〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15 TEL: 027-220-8120 FAX: 027-220-8136

2012

甲状腺・副甲状腺疾患の
最新の研究成果

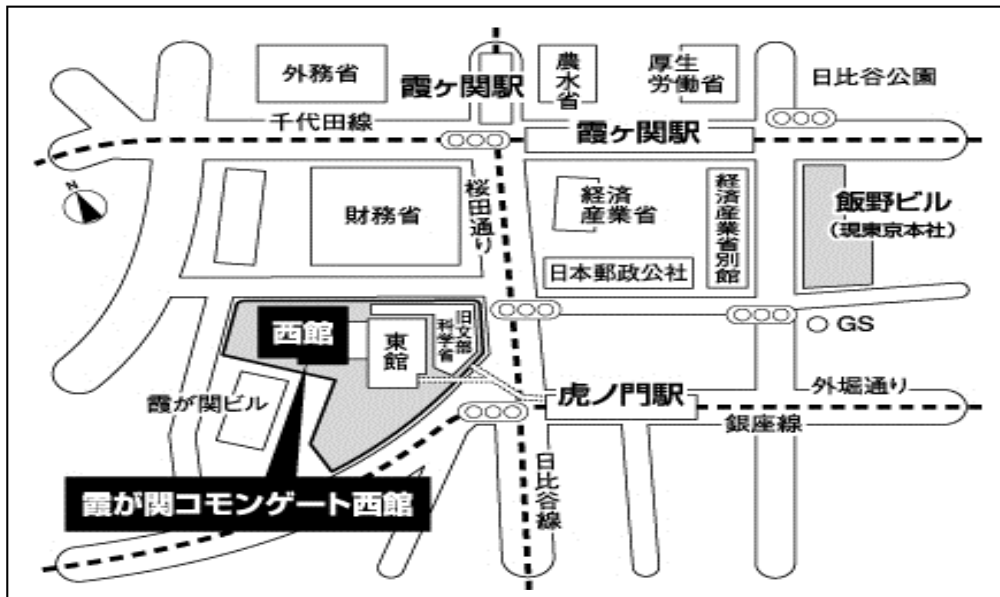
厚生労働科学研究費補助金(難治疾患克服研究事業)
ホルモン受容機構異常に関する調査研究
平成 25 年度 研究報告会

日時: 平成26年1月30日(木) 12:45~

場所: 〒100-8585

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

霞が関コモンゲート西館 30階 コンファレンス2・3



主任研究者 森 昌朋

北関東肥満代謝研究所

TEL: 0277-47-6688 / FAX: 0277-47-6689

12:45 主任研究者 挨拶 森 昌朋

13:00 研究発表

セッション1(13:00~13:15) (発表5分、討論2分) 座長: 松本 俊夫

1. 生活習慣病におけるビタミンD代謝

帝京大学ちば総合医療センター・第三内科

井上大輔、岡崎 亮

2. 副甲状腺機能低下症患者のPTH分泌動態

東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科

木下祐加、福本 誠二

セッション2(13:15~13:30) (発表5分、討論2分) 座長: 赤水 尚史

3. B型インスリン抵抗症の病態と治療

東北大学大学院医学研究科 代謝疾患分野・糖尿病代謝科

片桐 秀樹

4. インスリン作用障害の病態解析を通じた新規な病態診断法と治療法の開発

神戸大学大学院医学研究科 内分泌内科

小川 渉

セッション3(13:30~13:45) (発表5分、討論2分) 座長: 杉本 利嗣

5. XLHモデル *Hyp* マウスにおける胎児期ミネラル代謝の解析

大阪府立母子保健総合医療センター 研究所環境影響部門

道上敏美

6. 常染色体優性低カルシウム血症モデルマウスに対する calcilytics の作用

徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部 生体情報内科学

遠藤逸朗、董冰子、福本誠二、松本 俊夫

セッション4(13:45~14:00) (発表5分、討論2分) 座長: 竹内 靖博

7. ビタミンD代謝酵素の調節機構

虎の門病院 内分泌内科

竹下 章、竹内 靖博

8. ビタミンD不足・欠乏における骨折リスク上昇に関わる因子に関する研究

島根大学院医学部 内科学第一講座

山内 美香、杉本 利嗣

セッション5(14:00~14:15) (発表5分、討論2) 座長: 山田 正信

9. 甲状腺ホルモン受容体による転写調節における転写伸長因子 P-TEFb の関与
浜松医科大学 第二内科
松下明生、佐々木 茂和

10. 最適な治療法の開発を目指した粘液水腫性昏睡モデル動物の確立
防衛医大 総合臨床部 大野洋介、白石美絵乃、田中 祐司
防衛医大 異常環境研究部門 山本頼綱

今後の班運営について(14:30~14:45) 座長: 森 昌朋

----- Coffee Break (14:45~15:00) -----

公開セミナー

セッション6(15:00~15:15) (発表5分、討論2分) 座長: 田中 祐司

11. 甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの作成
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
12. 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
久留米大学医学部内科学講座 内分泌代謝内科
谷 淳一、廣松 雄治

セッション7(15:15~15:40) (発表5分、討論2分) 座長: 村田 善晴

13. 甲状腺ホルモン不応症における T3 負荷時のホルモン作用の指標について
昭和大学藤が丘病院内科 内分泌代謝科
谷山 松雄
14. 甲状腺ホルモン受容体に変異を認めない甲状腺ホルモン不応症の解析
群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学
石井角保、山田正信
15. 甲状腺ホルモン不応症(RTH)の診断指針
名古屋大学環境医学研究所 生体適応・防御研究部門 発生・遺伝分野
村田 善晴

セッション8(15:40～15:55) (発表5分、討論2分)

座長: 大藺 恵一

16. 偽性副甲状腺機能低下症の病因・病態解析

千葉県こども病院 内分泌科

皆川 真規

17. 稀な遺伝子異常によるカルシウム代謝異常症の3症例

大阪大学大学院医学系研究科 小児科学講座

山本景子、大藺 恵一

16:00 閉会

厚生労働科学研究費補助金 難治疾患克服研究事業

ホルモン受容機構異常に関する調査研究班 平成25年度公開セミナー

1 甲状腺クリーゼと
バセドウ病眼症

2 甲状腺ホルモン不応症

3 副甲状腺機能低下症と
カルシウム代謝異常症

日時

2014年

1月30日 (木)

15:00～16:00

**入場
無料**

場所

霞が関コモンゲート西館 30 階
コンファレンス 2・3

東京都千代田区霞が関三丁目2番1号

ホルモン受容機構異常に関する調査研究 研究代表者 森昌朋

事務局：北関東肥満代謝研究所

〒379-2311 群馬県みどり市笠懸町阿左美1159-1 TEL:0277-47-6688 FAX:0277-47-6689

甲状腺・副甲状腺疾患の
最新の研究成果

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 23 年度 (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiroshi Iwakura, Hiroyuki Ariyasu, Hiroshi Hosoda, Go Yamada, Kiminori Hosoda, Kazuwa Nakao, Kenji Kangawa, Takashi Akamizu	Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro	Endocrinology	152(7)	2619-2625	2011
Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K, Iwatani Y	Association of functional GTR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor (GTR) molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease	Clin Exp Immunol	65(2)	141-147	2011
Takashi Akamizu, Kenji Kangawa	Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect	Peptides	32(11)	2295-2300	2011
Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S	Identification of independent risk loci for Graves' disease within the MHC in the Japanese population	J Hum Genet	56(11)	772-778	2011
Takashi Akamizu, Nobuo Sakura, Yosuke Shigematsu, Go Tajima, Akira Ohtake, Hiroshi Hosoda, Hiroshi Iwakura, Hiroyuki Ariyasu and Kenji Kangawa	Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II	Eur J Endocrinol	166(2)	235-240	2012

Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	Transgenic overexpression of intracistellar ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo	Am J Physiol Endocrinol Metab	302(4)	403-408	2012
Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M	Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: case report	Med Princ Pract	21(2)	190-192	2012
Morita M, Watanabe M, Inoue N, Inaoka C, Akamizu T, Tatsumi KI, Hidaka Y, Iwatani Y	Functional polymorphisms in TBX21 and HLX are associated with development and prognosis of Graves' disease	Autoimmunity	45(2)	129-136	2012
Kaida H, Hiromatsu Y, et al.	Relationship between clinicopathological factors and fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in patients with papillary thyroid cancer.	Nucl Med Commun	32	690-698	2011
Baba K, et al.	Relation between (99m) Tc-tetrofosmin in thyroid scintigraphy and mitogen-activated protein kinase in papillary thyroid cancer patients.	Jpn J Radiol	29	533-539	2011
廣松雄治	甲状腺疾患へのアプローチ】甲状腺疾患の最近のトピックス バセドウ病眼症.	Modern Physician	31	449-452	2011
廣松雄治	【バセドウ病の診療に必要な知識】バセドウ病眼症への対処法.	内分泌・糖尿病・代謝内科	32	468-473	2011
廣松雄治	【甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療】甲状腺疾患へのアプローチ (その 2) 知っておくべき基本的な知識 バセドウ病眼症の診断と治療ガイドラ	Medical Practice	28	1908-1915	2011

	イン 実地医家がどのようにかかわるか				
加藤全, 廣松雄治, 他	プロピルチオウラシル中止の6年後に再燃した重症抗好中球細胞質抗体関連血管炎の1例.	内分泌・糖尿病・代謝内科	33	499-505	2011
笠井貴久男	粘液水腫性昏睡の診断と治療-新しいガイドラインを踏まえて-	Medical Practice	28	1977-1980	2011
柳一徳, 笠井貴久男	粘液水腫性昏睡	Modern Physician	31	460-462	2011
加瀬浩之, 笠井貴久男	薬剤と甲状腺機能異常	Modern Physician	31	453-456	2011
MIYATA Mariko, KISHIMOTO Yasushi, TANAKA Masahiko, HASHIMOTO Kouichi, HIRASHIMA Naohide, MURATA Yoshiharu, KANO Masanobu, TAKAGISHI Yoshiko	A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease.	The Journal of Neuroscience	31(16)	6067-6078	2011
SASSA Miho, HAYASHI Yoshitaka, WATANABE Reiko, KIKUMORI Toyone, IMAI Tsuneko, KUREBAYASHI Junichi, KIUCHI Tetsuya, MURATA Yoshiharu	Aberrant promoter methylation in overexpression of CITED1 in papillary thyroid cancer.	Thyroid	21(5)	511-517	2011
IWATA Tomoyuki, YOSHIDA Tadao, TERANISHI Masaki, MURATA Yoshiharu, HAYASHI Yoshitaka, KANO Yasuhiko, GRIFFITH Andrew J., NAKASHIMA Tsutomu	Influence of dietary iodine deficiency on the thyroid gland in SLC26a4-null mutant mice.	Thyroid Research	4(1)	オンラインジャーナル	2011
OGAWA Koichiro, YOSHIDA Masanori, HAYASHI Yoshitaka, MURATA Yoshiharu, MIYATA Misaki, OISO Yutaka	A rare case of resistance to thyroid hormone coexisting with Graves' disease.	Endocrine	40(2)	318-319	2011

WATANABE Chik a, SEINO Yusuke , MIYAHIRA Hiro ki, YAMAMOTO Michiyo, FUKAM I Ayako, OZAKI Nobuaki, TAKAG ISHI Yoshiko, SA TO Jun, FUKUW ATARI Tsutomu, SHIBATA Katsu mi, OISO Yutaka, MURATA Yoshih aru, HAYASHI Yo shitaka	Remodeling of he patic metabolism and hyperaminoaci demia in mice defi cient in proglucag on-derived peptide s.	Diabetes	61	78-84	2012
TSUBAHARA Ma yuko, HAYASHI Yoshitaka, NIIJI MA Shin-ichi, YA MAMOTO Michiy o, KAMIJO Taka shi, MURATA Yos hiharu, HARUNA Hidenori, OKUM URA Akihisa, SH IMIZU Toshiaki	Isolated growth h ormone deficiency in two siblings du e to paternal mos aicism for a mutat ion in the GH1 ge ne	Clinical Endocri nology	76	420-424	2012
MIYATA Mariko, KISHIMOTO Yas ushi, TANAKA M asahiko, HASHI MOTO Kouichi, HIRASHIMA Nao hide, MURATA Y oshiharu, KANO Masanobu, TAKA GISHI Yoshiko	A role for myosin Va in cerebellar pl asticity and motor learning: a possib le mechanism und erlying neurologica l disorder in myos in Va disease.	The Journal of Neuroscience	31(16)	6067-607 8	2011
SASSA Miho, HA YASHI Yoshitaka, WATANABE Rei ko, KIKUMORI T oyone, IMAI Tsun eo, KUREBAYAS HI Junichi, KIUC HI Tetsuya, MUR ATA Yoshiharu	Aberrant promoter methylation in ov erexpression of CI TED1 in papillary thyroid cancer.	Thyroid	21(5)	511-517	2011
IWATA Tomoyuki, YOSHIDA Tadao , TERANISHI Ma saaki, MURATA Yoshiharu, HAYA SHI Yoshitaka, K ANOU Yasuhiko, GRIFFITH Andor ew J., NAKASHI MA Tsutomu	Influence of dietar y iodine deficiency on the thyroid gl and in SLC26a4-nu ll mutant mice.	Thyroid Researc h	4(1)	オンライ ンジャー ナル	2011

OGAWA Koichiro, YOSHIDA Masanori, HAYASHI Yoshitaka, MURATA Yoshiharu, MIYATA Misaki, OISO Yutaka	A rare case of resistance to thyroid hormone coexisting with Graves' disease.	Endocrine	40(2)	318-319	2011
Nakahara M, Johnson K, Eckstein A, Taguchi R, Yamada M, Abiru N, Nagayama Y.	Adoptive Transfer of Antithyrotropin Receptor (TSHR) Autoimmunity from TSHR Knockout Mice to Athymic Nude Mice.	Endocrinology	Epub ahead of print		2012
Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M.	Haploinsufficient and Predominant Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)-Related Genes, MLL, p27Kip1 and p18Ink4C in Endocrine Organs.	Biochem Biophys Res Commun.	415	378-38	2011
Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M.	Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion.	J Clin Endocrinol Metab.	96	2512-2518	2011
Ohba K, Sasaki S, Matsushita A, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Ishizuka K, Misawa H, Oki Y, Nakamura H.	GATA2 mediates thyrotropin-releasing hormone-induced transcriptional activation of the thyrotropin β gene.	PLoS One	6(4)	e18667	2011
Misawa H, Sasaki S, Matsushita A, Ohba K, Iwaki H, Matsunaga H, Suzuki S, Ishizuka K, Oki Y, Nakamura H.	Liganded thyroid hormone receptor inhibits phorbol 12-O-tetradecanoate-13-acetate-induced enhancer activity via firefly luciferase	PLoS One	7(1)	e28916	2012

	ase cDNA.				
Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T	Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis.	J Bone Miner Metab	in press		2012
Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T	Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis.	Osteoporos Int	in press		2012
Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, Endo I, Kido S	Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-11 via AP-1 and Smad signaling [Review].	Endocr J	59	91-101	2012
Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M	Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis.	Osteoporos Int	23	1131-1140	2012
Ito M, Nakamura T, Fukunaga M, Shiraki M, Matsumoto T	Effect of eldecalcitol, an active vitamin D analog, on hip structure and biomechanical properties: 3D assessment by clinical CT.	BONE	49	328-334	2011
Matsumoto T, Abe M	TGF- β -related mechanisms of bone destruction in multiple myeloma.	Bone	48	129-134	2011

Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y, Hirota T, Tanigawara Y, Sone T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T	A new active vitamin D(3) analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures - A randomized, active comparator, double-blind study.	BONE	49	605-612	2011
Okazaki R, Sugimoto T, Kaji H, Fujii Y, Shiraki M, Inoue D, Endo I, Okano T, Hirota T, Kurahashi I, Matsumoto T	Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D load in Japanese subjects.	J Bone Miner Metab	29	103-110	2011
Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kido S	Chapter 11. Mechanosensing and Signaling Crosstalks	Mechanosensing Biology (Book) Edited by Noda, M.	Part 3: Skeletal Response	157-166	2011
Aono Y, Hasegawa H, Yamazaki Y, Shimada T, Fujita T, Yamashita T, Fukumoto S	Anti-FGF23 neutralizing antibodies ameliorate muscle weakness and decreased spontaneous movement of Hyp mice	J Bone Miner Res	26(4)	803-810	2011
Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T	A patient with hypophosphatemic rickets and ossification of posterior longitudinal ligament caused by a novel homozygous mutation in ENPP1 gene	Bone	49(4)	913-916	2011
Fukumoto S, Shimizu Y	Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond	J Bone Miner Metab	29(5)	507-514	2011
Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Ando K, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S	Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study	Ther Apher Dial	15(5)	481-487	2011
Shimizu Y, Fukumoto S, Fujita T	Evaluation of a new automated chemiluminescence immunoassay for FGF23	J Bone Miner Metab	30(2)	217-221	2012

Ohata Y, Arahori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima Y, Yamazaki Y, Ozono K.	Circulating levels of soluble alpha-Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood.	J Clin Endocrinol Metab	96(6)	E943-E947	2011
Miura K, Umegaki N, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Etani Y, Hirai H, Kogaki S, Nakajima S, Takahashi Y, Tamai K, Katayama I, Ozono K	A Male Patient with Humoral Hypercalcemia of Malignancy(HHM) with Leukocytosis Caused by Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Resulting from Recessive Dysplastic Epidermolysis Bullosa.	Clin Pediatr Endocrinol	20(3)	65-71	2011
Kitaoka T, Namba N, Miura K, Kubota T, Ohata Y, Fujiwara M, Hirai H, Yamamoto T, Ozono K.	Decrease in serum FGF23 levels after intravenous infusion of pamidronate in patients with osteogenesis imperfecta.	J Bone Miner Metab	29(5)	598-605	2011
Otomo T, Yamamoto T, Fujikawa Y, Shimotsuji T, Ozono K	Elevated Bone Turnover in an Infantile Patient with Mucopolysaccharidosis II; No Association with Hyperparathyroidism.	Clin Pediatr Endocrinol	20(1)	7-12	2011
Ozono K, Michigami T	Hypophosphatasia now draws more attention of both clinicians and researchers: a commentary on Prevalence of c. 1559delT in ALPL, a common mutation resulting in the perinatal (lethal) form of hypophosphatasias in Japanese and effects of the mutation on heterozygous carriers.	J Hum Genet.	56(3)	174-176	2011

Ishida H, Kogaki S, Ichimori H, Narita J, Nawa N, Ueno T, Takahashi K, Kayatani F, Kishimoto H, Nakayama M, Sawa Y, Beghetti M, Ozono K.	Overexpression of endothelin-1 and endothelin receptors in the pulmonary arteries of failed Fontan patients.	Int J Cardiol		Epub ahead of print	2011
Akagi M, Mohri I, Iwatani Y, Kagitani-Shimono K, Okinaga T, Sakai N, Ozono K, Taniike M.	Clinicogenetical features of a Japanese patient with giant axonal neuropathy.	Brain Dev	34(2)	156-162	2012
Sasase S, Yoshida H, Matsumura R, Miyashita E, Hashii Y, Ohta H, Maekawa S, Kogaki S, Ozono K.	Anthracyclines for acute lymphoblastic leukemia in a child with congenital long QT syndrome.	Int J Hematol	93(6)	802-805	2011
Murakami M, Bessho K, Mushiake S, Kondou H, Miyoshi Y, Ozono K.	Major role of apolipoprotein B in cycloheximide-induced acute hepatic steatosis in mice.	Hepatol Res	41(5)	446-454	2011
Ishida H, Kogaki S, Narita J, Ichimori H, Nawa N, Okada Y, Takahashi K, Ozono K	LEOPARD-type SHP2 mutant Gln510Glu attenuates cardiomyocyte differentiation and promotes cardiac hypertrophy via dysregulation of Akt/GSK3 β -catenin signaling.	Am J Physiol Heart Circ Physiol	301(4)	H1531-1539	2011
Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N	Lysosomal storage causes cellular dysfunction in mucopolipidosis II skin fibroblasts.	J Biol Chem	286(40)	35283-35290	2011
Otomo T, Hossain MA, Ozono K, Sakai N.	Genistein reduces heparan sulfate accumulation in human mucopolipidosis II skin fibroblasts.	Mol Genet Metab	105 (2)	266-269	2012
Kagitani-Shimono K, Kato-Nishimura K, Okinaga T, Mohri I, Tachibana N, Ozono K, Taniike M.	Long-term observation of absence of REM sleep caused by pontine cavernous hemangioma.	Sleep Med	12(10)	1045-1046	2011

Hashimoto N, Kagitani-Shimono K, Sakai N, Otomo T, Tominaga K, Nabatame S, Mogami Y, Takahashi Y, Imai K, Yanagihara K, Okinaga T, Nagai T, Taniike M, Ozono K	SLC2A1 gene analysis of Japanese patients with glucose transporter 1 deficiency syndrome.	J Hum Genet	56 (12)	846-851	2011
Hashii Y, Sato-Miyashita E, Matsuura R, Kusuki S, Yoshida H, Ohta H, Hosen N, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Sugiyama H, Ozono K.	WT1 peptide vaccination following allogeneic stem cell transplantation in pediatric leukemic patients with high risk for relapse : successful maintenance of durable remission.	Leukemia	26 (3)	530-532	2012
Ohta H, Miyashita E, Hirata I, Matsumura R, Yoshida H, Hashii Y, Higashiura T, Yasumi T, Murata Y, Heike T, Yang X, Kanegane H, Obara O, Ozono K	Hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning from a family haploidentical donor in an infant with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Int J Hematol	94(3)	285-290	2011
大園恵一	主要な生体調節臓器としての骨	生産と技術	63 (3)	77-82	2011
道上敏美, 大園恵一	第 32 回アメリカ骨代謝学会 (ASBMR) 印象記	成長 代謝	2 (3)	4-6	2011
難波範行, 大園恵一	初経前後の骨発育のサポート	CLINICAL CALCIUM -特集 女性のライフサイクルにおける骨・Ca代謝-	21 (9)	33-39	2011
大園恵一	小児とビタミン D	THE BONE	25(3)	105-110	2011
難波範行, 大園恵一	カルシウム感知受容体における病態	臨床検査	55(10)	973-978	2011
大幡泰久, 大園恵一	可溶性 α-Klotho 濃度測定の意義	季刊 腎と骨代謝	25(1)	41-46	2012

田中敏章,五十嵐裕 大園恵一,大山建 司,小川正道,長田 久雄,鬼形和道,神 崎 晋,河野 斉, 清野佳紀,高橋弘昭 田島敏広,立花克 彦,田中弘之,西 美和,長谷川奉延, 藤枝憲二,藤田敬之 助,堀川玲子,横谷 進,依藤 亨	高用量 GH 治療によ るターナー症候群の 治療効果:ターナー 症候群 GH 治療共同 研究 (TRC) の 7 年 間の治療経験	日本成長学会雑誌	17 (1)	9-15	2011
山本威久,原納晶, 笠原勝,大園恵一	小児救急医療に従事 する医師のやりがい についての調査報告	日本小児科学会雑 誌	115 (4)	814-819	2011
三善陽子,酒井規夫 池田佳世,長谷川 泰浩,橘 真紀子, 清原由起,山田寛之 近藤宏樹,濱田悠 介,木村志保子,里 龍晴,峰 淳史, 神尾範子,鈴木保宏 塩見正司,太田秀 明,下澤伸行,大園 恵一	副腎白質ジストロフ イヤーの日本人男児 1 1 例における副腎機 能解析	日本内分泌学会雑 誌	87	83-85	2011
大園恵一	子どもの骨・関節疾 患—診断と治療	総合臨床	60(10)	2151-215 2	2011
大園恵一	小児低血糖症におけ る新知見	糖尿病	5 (12)	883-885	2011
三善陽子,大園恵一	先天性・遺伝性腎疾 患 先天奇形症候群 Frasier 症候群	腎臓症候群 (第 2 版)上 —その他 の腎臓疾患を含め て—別冊日本臨床 新領域別症候群 シリーズ	17	407-409	2012
平井治彦,大園恵一	先天性・遺伝性腎疾 患 先天奇形症候群 Denys-Drash 症 候群	腎臓症候群 (第 2 版)上 —その他 の腎臓疾患を含め て—別冊日本臨床 新領域別症候群 シリーズ	17	403-406	2012
大園恵一	現代の栄養欠乏とし てのビタミン D 欠乏	Vitamins(Japan)	86 (1)	28-31	2012
小垣滋豊,大園恵一	性ホルモンと肺高血 圧症	Heart View	16 (4)	69—73	2012

三善陽子, 竹宮孝子, 前川貴伸, 和田友香, 守本倫子, 成田雅美, 大園恵一, 堀川玲子	小児保健分野で働く女性の職場環境・家庭環境と出産・育児・復帰支援体制	小児保健研究	71 (1)	60—66	2012
Ohata Y, Arabori H, Namba N, Kitaoka T, Hirai H, Wada K, Nakayama M, Michigami T, Imura A, Nabeshima YI, Yamazaki Y, Ozono K.	Circulating levels of soluble α -Klotho are markedly elevated in human umbilical cord blood.	J Clin Endocrinol Metab	96(6)	E943-947	2011
Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T.	Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis.	J Biol Chem	E-pub. ahead of print.		2012
Takatani T, Minagawa M, Takatani R, Kinoshita K, Kohno Y.	AMP-activated protein kinase attenuates Wnt/ β -catenin signaling in human osteoblastic Saos-2 cells.	Mol Cell Endocrinol	339(1-2)	114-119	2011
Sato H, Minagawa M, Sasaki N, Sugihara S, Kazukawa I, Minamitani K, Wataki K, Konda S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y.	Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome.	J Pediatr Endocrinol Metab	24(5-6)	257-263	2011
Kinoshita K, Minagawa M, Takatani T, Takatani R, Ohashi M, Kohno Y.	Establishment of diagnosis by bisulfite-treated methylation-specific PCR method and analysis of clinical characteristics of pseudohypoparathyroidism type 1b.	Endocr J	58(10)	879-887	2011
Yamauchi M, Kajii H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T.	Role of Parathyroid Hormone in Bone Fragility of Postmenopausal Women with Vitamin D Insufficiency.	Calcif Tissue Int.	88	362-9	2011

Yamaguchi T, Kanazawa I, Takaoka S, Sugimoto T.	Serum calcium is positively correlated with fasting plasma glucose and insulin resistance, independent of parathyroid hormone, in male patients with type 2 diabetes mellitus.	Metabolism.	60	1334-9	2011
Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamaguchi M, Yano S, Sugimoto T.	Acute-onset hypomagnesemia-induced hypocalcemia caused by the refractoriness of bones and renal tubules to parathyroid hormone.	J Bone Miner Metab.	29	752-5.	2011
Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T.	Decreased PTH Levels Accompanied by Low Bone Formation Are Associated with Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes.	J Clin Endocrinol Metab.	[Epub ahead of print]		2012
杉本利嗣	新時代の骨粗鬆症治療.	Osteoporosis Japan	19	263-266	2011
杉本利嗣	骨粗鬆症-骨粗鬆症研究の進歩：骨粗鬆症臨床医学の現状と展望.	日本臨床	69	1181-1187	2011
Takeshita A, Igaraishi-Migitaka J, Nishiyama K, Takahashi H, Takeuchi Y, Koibuchi N	Acetyl tributyl citrate, the most widely used phthalate substitute plasticizer, induces cytochrome p450 3A through steroid and xenobiotic receptor.	Toxico Sci	123(2)	460-470	2011
Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J, Takeuchi Y.	Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging.	World Neurosurg	Epub ahead of print		2011
Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Suzuki H, Miyakawa M, Takeuchi Y.	GH deficiency in patients after cure of acromegaly by surgery alone.	Eur J Endocrinol	165 (6)	873-879	2011

Tamiya H, Fukuhara N, Yoshida N, Suzuki H, Takehita A, Inoshita N, Nishioka H, Takeuchi Y, Sano T, Yamada S.	A silent follicle-stimulating hormone-producing pituitary adenoma in a teenage male.	Endocr Pathol	22(4)	212-217	2011
--	--	---------------	-------	---------	------

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 23 年度（書籍）

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
三善陽子, 大園恵一	保健	佐地勉、竹内義博、原寿郎	チーアの科学 改訂5版	中外医学社	2011	79-88
大園恵一	治療総論	五十嵐隆	小児科学 改訂第10版	文光堂	2011	71-81
大園恵一	副甲状腺機能低下症	五十嵐隆	小児科診療ガイドラインの最新指針 第2版	総合医学社	2011	378-380
大園恵一	ネフローゼ症候群	大関武彦	ステロイドブック2011	協和企画	2011	65-68
大園恵一	小児の特発性血小板減少性紫斑病	大関武彦	ステロイドブック2011	協和企画	2011	68-70
大園恵一	カルシウム、リン代謝とその異常	日本小児腎臓病学会	小児腎臓病学	診断と治療社	2012	70-75
杉本利嗣	副甲状腺機能亢進症	山口徹、北原光夫、福井次矢編	今日の治療指針	医学書院	2012	1955
皆川真規	副甲状腺および副甲状腺機能低下症 頭部CT	成瀬光荣, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	2011	124-125
皆川真規	副甲状腺および副甲状腺機能低下症 手足単純X線検査	成瀬光荣, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	2011	126-127

皆川真規	オールブライト症候群・オールブライト遺伝性骨ジストロフィ	総編集 井村裕夫 編集 福井次矢、辻省次	症候群ハンドブック	中山書店	2011	409
皆川真規	2次性徴の異常(早発および遅延)をみたときに、どのような手順で診断をつけたらよいですか	「小児内科」「小児外科」編集委員会編	疑問解決小児の診かた	東京医学社	2011	250-252
皆川真規	副甲状腺および副甲状腺機能低下症 甲状腺CT	成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	2011	124-125

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 24 年度 (雑誌)

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Shibusawa N, Ozawa A, Tomaru T, Hashimoto K, Saito T, Tsuchiya T, Okada S, Satoh T, and Mori M.	NR4A1 (Nur77) mediates thyrotropin-releasing hormone-induced stimulation of transcription of the thyrotropin β gene: analysis of TRH knockout mice.	PLoS One	7	e40437	2012
Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M.	Human stearyl-CoA desaturase 1 (SCD-1) gene expression is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptor to the gene promoter.	Endocrinology.	Jan; 154(1)	537-49	2013
Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M.	Crosstalk between Thyroid Hormone Receptor and Liver X Receptor in the Regulation	PLoS One.	8(1)	e54901	2013

	of Selective Alzheimer's Disease Indicator-1 Gene Expression.				
Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M.	Thyroid hormone receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the transcriptional levels.	Biochem Biophys Res Commun.			2013
Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T	Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis.	J Bone Miner Metab	in press		2013
Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T	Three years of treatment with minodronate in patients with postmenopausal osteoporosis.	J Bone Miner Metab	30	439-446	2012
Ikegame A, Ozaki S, Tsuji D, Harada T, Fujii S, Nakamura S, Miki H, Nakano A, Kagawa K, Takeuchi K, Abe M, Watanabe K, Hiasa M, Kimura N, Kikuchi Y, Sakamoto A, Habu K, Endo M, Itoh K, Yamada-Okabe H, Matsumoto T	Small molecule antibody targeting HLA class I inhibits myeloma cancer stem cells by repressing pluripotency-associated transcription factors.	Leukemia	26	2124-2134	2012
Kuroda A, Yasuda T, Takahara M, Sakamoto F, Kasami R, Miyashita K, Yoshida S, Kondo E, Aihara K, Endo I, Matsuoka TA, Kaneto H, Matsumoto T, Shimomura I,	Carbohydrate-to-insulin ratio is estimated from 300-400 divided by total daily insulin dose in type 1	Diabetes Technol Ther	14(11)	1077-80	2012

Matsuhisa M.	diabetes patients who use the insulin pump.				
Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Iwase T, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y, Kihira Y, Ishizawa K, Tomita S, Tsuchiya K, Sata M, Akaike M, Kato S, Matsumoto T, Tamaki T.	Heparin cofactor II, a serine protease inhibitor, promotes angiogenesis via activation of the AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase signaling pathway.	J Biol Chem.	5:287(41)	34256-63	2012
Kagawa K, Nakano A, Miki H, Oda A, Amou H, Takeuchi K, Nakamura S, Harada T, Fujii S, Yata K-I, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M	Inhibition of TACE Activity Enhances the Susceptibility of Myeloma Cells To TRAIL.	PLoS ONE	7	e31594	2012
Ikeda Y, Aihara K, Yoshida S, Akaike M, Matsumoto T.	Effects of androgens on cardiovascular remodeling.	J Endocrinol	214(1)	1-10	2012
Matsumoto T	Osteoporosis Treatment by a New Active Vitamin D3	Curr Osteoporosis Rep	10(4)	248-50	2012

	Compound, Eldecalcitol, in Japan.				
Matsumoto T, Endo I	Eldecalcitol for the treatment of osteoporosis.	Drugs Today (Barcelona)	48	189-196	2012
Matsumoto T, Kuriwaka-Kido R, Kondo T, Endo I, Kido S	Regulation of osteoblast differentiation by interleukin-1 via AP-1 and Smad signaling [Review].	Endocr J	59	91-101	2012
Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M	Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis.	Osteoporosis Int	23	1131-1140	2012
Nakano A, Miki H, Nakamura S, Harada T, Oda A, Amou H, Fujii S, Kagawa K, Takeuchi K, Ozaki S, Matsumoto T, Abe M	Up-regulation of hexokinase II in myeloma cells: targeting myeloma cells with 3-bromopyruvate.	J Bioenerg Biomembr	44	31-38	2012
Okazaki R, Hagino H, Ito M, Sone T, Nakamura T, Mizunuma H, Fukunaga M, Shiraki M, Nishizawa Y, Ohashi Y, Matsumoto T	Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis.	Osteoporosis Int	23	1737-1745	2012
Shiraki M, Saitoh H, Matsumoto T	Efficacy and safety of monthly oral minodronate in patients with involutional osteoporosis.	Curr Med Res & Opinion	28	1547-1552	2012

Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association	Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys.	Thyroid	22(7)	661-679	2012
Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y	Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging.	Exp Ther Med	4(1)	61-64	2012
Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K	Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa.	Methods Enzymol	514	381-398	2012
Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K	Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog.	Methods Enzymol	514	371-377	2012
Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y	Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD.	Endocr J	59(7)	571-577	2012
Akamizu T, Kangawa K	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med	23(3)	197-202	2012
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成	日本甲状腺学会雑誌	3 (1)	10-14	2012

村田善晴	甲状腺ホルモン不応症および不適切 TSH 分泌症候群 (SI TSH)	日本臨床	70 (11)	1951-1957	2012
村田善晴	甲状腺ホルモンの不応症の病態と診断	カレントセラピー	31 (1)	81-87	2013
村田善晴	甲状腺ホルモンの不応症の臨床所見と鑑別診断	最新医学	別冊「新しい診断と治療の ABC 25」	78-88	2013
Bassett J. H. D, Logan J G., Boyde A, Cheung M S., Evans H, Croucher P, Sun X-Y, Xu S, Murata Y, Williams G R	Mice lacking the calcineurin inhibitor Rcan2 have an isolated defect of osteoblast function	Endocrinology	153	3537-3548	2012
Sugiyama C, Yamamoto M, Kotani T, Kikkawa F, Murata Y, Hayashi Y	Fertility and pregnancy-associated β -cell proliferation in mice deficient in proglucagon-derived peptides	PLOS ONE	7	E43745 (電子ジャーナル)	2012
Fukami A, Seino Y, Ozaki N, Yamamoto M, Sugiyama C, Sakamoto-Miura E, Himeno T, Takagishi Y, Tsunekawa S, Ali S, Drucker D J., Murata Y, Seino Y, Oiso Y, Hayashi Y:	Ectopic expression of GIP in pancreatic β -cells maintains enhanced insulin secretion in mice with complete absence of proglucagon-derived peptides	Diabetes	62	510-518	2013
Kaida H, et al.	High (18)F-FDG uptake in sporadic paraganglioma of the retroperitoneum may be related to intra-tumoral haemorrhage and macrophages.	Hell J Nucl Med.	15	263	2012

Yatsuga S, et al.	A two-day-old hyperthyroid neonate with thyroid hormone resistance born to a mother with well-controlled Graves' disease : a case report.	J Med Case Rep.	6	246	2012
Hiromatsu Y, et al.	History and outlook of Hashimoto's thyroiditis.	Hormones	12	11-17	2013 (in press)
廣松 雄治	診療の秘訣 不安定バセドウ病に対する block and replacement 療法.	Modern Physician	32	899-900	2012
廣松 雄治 他	バセドウ病 眼症・バセドウ病 悪性眼球突出症.	日本臨床	70	1932-1937	2012
江口 洋幸 他	頸部超音波検査を契機に見られた Zenker 憩室の 1 例.	内科	110	325-327	2012
廣松 雄治	バセドウ病眼症の診断と治療.	カレントセラピー	31	44-49	2013
窪田拓生, 大藪恵一	ビタミン D と健康	Medical Practice	29 (11)	1929—1931	2012.11
大藪恵一	骨の健康のために—小児科医の観点から	O.l.i.v.e.—骨代謝と生活習慣病の関連—	2 (4)	47—49	2012.11
窪田拓生, 大藪恵一	低リン血症性 (ビタミン D 抵抗性) くる病	小児内科	44 増刊号	184—185	2012.11
窪田拓生, 大藪恵一	ビタミン D・カルシウム代謝マーカーに関する動向	THE BONE	26 (4)	75—79	2012.12
Kinoshita Y, Saito T, Shimizu Y, Hori M, Taguchi M, Igarashi T, Fukumoto S, Fujita T	Mutational analysis of patients with FGFR3-related hypophosphatemic rickets	Eur J Endocrinol	167(2)	165-172	2012

Kawarazaki H, Shibagaki Y, Kido R, Nakajima S, Fuchinoue S, Ando K, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S, Fukumoto S	Kidney transplantation restored uncoupled bone turnover in end-stage renal disease	Clin Nephrol	78(1)	10-16	2012
Yamamoto S, Okada Y, Mori H, Fukumoto S, Tanaka S	Fibroblast growth factor 23-related osteomalacia caused by the prolonged administration of saccharated ferric oxide	Intern Med	51(17)	2375-2378	2012
Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamuchi M and Sugimoto T.	Decreased PTH levels accompanied by low bone formation is associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes.	J Clin Endocrinol Metab	97	1277-84	2012
Tanaka K, Yano S, Okuyama K, Sato M, Yamauchi M, Yamaguchi T, Tanabe K, Himeno Y, Sugimoto T.	Hypercalcemia associated with eosinophilic myocarditis in a patient undergoing maintenance hemodialysis.	Intern Med	51(20)	2913-6	2012
山本昌弘, 山内美香, 名和田清子, 山口徹, 杉本利嗣	2型糖尿病における骨脆弱性と Wnt/ β -catenin 系骨形成抑制因子の関連性の検討	Osteoporosis Japan	20(4)	652-657	2012
梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣	骨芽細胞における副甲状腺ホルモン(PTH)の β カテニン増加作用における Tmem119 の関与	Osteoporosis Japan	20(2)	282-284	2012
杉本利嗣	骨粗鬆症治療の進歩	日本内科学会雑誌	101(9)	2636-2642	2012
杉本利嗣	テリパラチド 週1回皮下注射	Mebio	29(5)	83-90	2012

	製剤の作用と骨折防止効果				
矢野彰三, 杉本利嗣	代謝・栄養障害薬 活性型ビタミン D3 製剤	Medicina	49(11)	341-344	2012
山本昌弘, 杉本 利嗣	ステロイド性骨粗鬆症にテリパラチドは有効か	分子リウマチ治療	5(4)	182-185	2012
白石 美絵乃 山本 頼綱 盛田 幸司 田中 祐司	【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領域の研究成果-】 ホルモン受容機構異常 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針	最新医学	67 巻 9 号	2007 -2014	2012
荻田 光彦 田中 祐司	【クリーゼ/粘液水腫/甲状腺と循環器系】 粘液水腫と循環器系	日本甲状腺学会雑誌	3 巻 2 号	118 -122	2012
田中 祐司	粘液水腫性昏睡の治療 静注製剤常備・普及への対策	日本内分泌学会雑誌	88 巻 2 号	476	2012
山本 頼綱 白石 美絵乃 上野山 真紀 藤田 真敬 立花 正一 田中 祐司	甲状腺ホルモン過剰が赤血球分化に与える影響 生理的低酸素環境下での in vitro 研究	日本内分泌学会雑誌	88 巻 2 号	522	2012
白石 美絵乃 山本 頼綱 草薙 真澄 栗原 鮎美 濱野 邦久 濱田 耕司 内田 香介 藤井 博子 山崎 知子 盛田 幸司 田中 祐司	甲状腺ホルモン注射薬の普及に向けた簡便で長期安定な院内調製/保存/投与方法開発への取り組み	日本内分泌学会雑誌	88 巻 2 号	524	2012
白石 美絵乃 大野 洋介 山本 頼綱 田中 祐司	甲状腺機能異常症-橋本病発見より 100 周年】 粘液水腫性昏睡の診断と治療	カレントセラピー	31 巻 1 号	24-29	2013
山本 頼綱	甲状腺ホルモン過剰が造血に与える影響	防衛衛生	60 巻別冊	30	2013

相良 優貴 白石 美絵乃 上野山 真紀 藤田 真敬 田中 祐司 立花 正一	生理的低酸 素環境下での i n vitro 研究				
Endo, T. & Kobayashi, T	Expression of functional TSH receptor in white adipose tissues of hyt/hyt mice induces lipolysis in vivo.	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E1569-E1575	2012
Endo,T.& Kobayashi, T	Dominant negative effect of mutated thyroid stimulating hormone receptor (P556L) causes hypothyroidism in C57BL/6-Tshre(hyt/wild) mice.	PLoS One	7	e42358	2012
Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y	Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor.	J Endocrinol	doi:10.1530/JOE-12-0297		2013
Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Yamaguchi-Okada M, Takeshita A, Takeuchi Y	Scalp hair loss after transphenoidal adenomectomy in patients with acromegaly.	Clin Endocrinol (Oxf)	doi: 10.1111/cen.12040.		2013
Murakami N, Takeshita A, Suzuki H, Iizuka T, Kikuchi D, Matsui A, Kaise M, Miura D, Kinowaki K, Ohashi K, Takeuchi Y	Hidden culprit of primary hyperparathyroidism.	J Clin Endocrinol Metab.	97(10)	3410-3411	2012
Yamada S, Fukuhara N, Nishioka H, Takeshita A, Inoshita N, Ito J, Takeuchi Y.	Surgical management and outcomes in patients with Cushing disease with negative pituitary magnetic resonance imaging.	World Neurosurg.	77 (3-4)	525-532	2012

皆川真規	低カルシウム血症の診断アルゴリズム	小児内科	44	577-582	2012
Sato H, Sasaki N, Minamitani K, Minagawa M, Kazukawa I, Sugihara S, Wataki K, Kondou S, Inomata H, Sanayama K, Kohno Y.	Higher dose of methimazole causes frequent adverse effects in the management of Graves' disease in children and adolescents.	J Pediatr Endocrinol Metab	25	863-867	2012
Ohba K, Takayama T, Matsunaga H, Matsushita A, Sasaki S, Oki Y, Ozono S, Nakamura H.	Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib.	Thyroid			2012 (in press)
Ohba K, Noh JY, Unno T, Satoh T, Iwahara K, Matsushita A, Sasaki S, Oki Y, Nakamura H.	Falsely elevated thyroid hormone levels caused by anti-ruthenium interference in the Elecsys assay resembling the syndrome of inappropriate secretion of thyrotropin.	Endocr J	59(8)	663-667	2012
Yatsuga S, Hiromatsu Y, Sasaki S, Nakamura H, Katayama K, Nishioka J, Koga Y.	A two-day-old hyperthyroid neonate with thyroid hormone resistance born to a mother with well-controlled Graves' disease : a case report.	J Med Case Rep.	6(1)	246	2012
松下明生, 佐々木茂和	甲状腺ホルモンの作用機構	日本甲状腺学会雑誌	3(1)	5-9	2012
Koshimizu T, Kawai M, Kondou H, Tachikawa K, Sakai N, Ozono K, Michigami T	Vinculin functions as a regulator of chondrogenesis.	J Biol Chem	287(19)	15760-15775	2012
Miura K, Namba N, Fujiwara M, Ohata Y, Ishida H, Kitaoka T, Ku	An overgrowth disorder associated with	PLoS One	7	e42180	2012

bota T, Hirai H, Higuchi C, Tsumaki N, Yoshikawa H, Sakai N, Michigami T, Ozono K	excessive production of cGMP due to a gain-of-function mutation of the natriuretic peptide receptor 2 gene.					
Kawai M, Kinoshita S, Kimoto A, Hasegawa Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ohata Y, Ozono K, Michigami T	FGF23 suppresses chondrocyte proliferation in the presence of soluble α -Klotho both in vivo and in vitro.	J Biol Chem	288(4)	2414-2427	2013	

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 24 年度 (書籍)

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森 昌朋	目で見る甲状腺疾患	森 昌朋	新しい診断と治療の ABC 25 甲状腺疾患改訂第 2 版	最新医学社	東京	2012	序文
石井角保, 中島康代, 山田正信,	甲状腺中毒症の定義・分類・疫学	森 昌朋	新しい診断と治療の ABC 25 甲状腺疾患改訂第 2 版	最新医学社	東京	2012	13-25
赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎 収, 鈴木敦詩, 脇野 修, 飯降直男, 坪井久美子, 古川安志, 金本巨哲, 大谷 肇, 手良向聡	第 4 章診断・管理・治療「甲状腺クリーゼの診断と治療」	森 昌朋	新しい診断と治療の ABC 25 甲状腺疾患改訂第 2 版	最新医学社	東京	2012	136-141
村田善晴	甲状腺ホルモン不応症		希少疾患/難病の診断・治療と製品開発	(株)技術情報協会	東京都	2012	845-854
Tani J, Hiromatsu Y	Genetic Susceptibility to Graves' Ophthalmopathy		Genes and Autoimmunity -Intracellular Signaling and Microbiome Contribution.	InTech			In press

廣松 雄治	バセドウ病眼症の診断と治療	森 昌朋	新しい診断と治療の A BC 25 甲状腺疾患改定第 2 版 第 4 章 診断・管理・治療	最新医学社	大阪	2012	142-151
大藺恵一	小児内分泌疾患および骨系統疾患における骨粗鬆症	中村利孝, 松本俊夫	骨粗鬆症診療ハンドブック 改訂 5 版	医薬ジャーナル社	大阪	2012.4.20	91—103
杉本利嗣	多発性内分泌腫瘍症	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2013	医学書院	東京	2013	697-698
杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章	内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第 3 版	診断と治療社	東京	2012	182-184
山内美香, 杉本利嗣	副甲状腺機能亢進症の診断・治療指針	中村耕三	運動器診療最新ガイドライン	総合医学社出版	東京	2012	207-210
山内美香, 杉本利嗣	骨粗鬆症治療における活性型ビタミン D ₃ 製剤の位置づけ	太田博明, 松本俊夫	ファーマナビゲーター 活性型ビタミン D ₃ 製剤編	メディカルレビュー社出版	東京	2012	232-237
山内美香, 杉本利嗣	エルデカルシトールの骨代謝マーカー・骨密度への効果 骨粗鬆症治療における活性型ビタミン D ₃ 製剤の位置づけ	太田博明, 松本俊夫	ファーマナビゲーター 活性型ビタミン D ₃ 製剤編	メディカルレビュー社出版	東京	2012	282-287
山内美香, 杉本利嗣	天然型のビタミン D と活性型のビタミン D ₃ の有効性に関する一番の違いは何ですか。	太田博明, 松本俊夫	ファーマナビゲーター 活性型ビタミン D ₃ 製剤編	メディカルレビュー社出版	東京	2012	310-312
皆川真規	McCune-Albright 症候群	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口雅	今日の小児治療指針第 15 版	医学書院		2012	246-247
皆川真規	低身長(内分泌疾患・骨疾患などを含めて)	福永慶隆, 河野陽一, 中西敏雄,	子どもへの負担を少なくするため	金原出版	東京都	2012	907-914

		岡部信彦, 高橋孝雄	の画像検査 の進め方				
皆川真規	各種病態にみ られる腎障害 内分泌疾患 偽性副甲状 腺機能低下症	槇野博史	腎臓症候群 (第2版) 下	日本臨牀 社	大阪市	2012	298-301
皆川真規	ビタミンD欠 乏性くる病と ビタミンD依 存性くる病	「小児内 科」「小児 外科」編集 委員会	小児疾患の 診断治療基 準 第4版	東京医学 社	東京都	2012	186-187

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 25 年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katano-Toki A, Satoh T, To maru T, Yosh ino S, Ishizu ka T, Ishii S, Ozawa A, S hibusawa N, Tsuchiya T, Saito T, Shi mizu H, Has himoto K, O kada S, Yam ada M, Mori M.	THRAP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differ entiation.	Mol Endocrinol.	May;27(5)	769-80	2013
Hashimoto K, Ishida E, M iura A, Ozaw a A, Shibusa wa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M.	Human stearoyl-Co A desaturase 1(SC D-1)gene expressio n is negatively reg ulated by thyroid hormone without d irect binding of th yroid hormone rec eptor to the gene promoter.	Mol Endocrino l.	Jan;154(1)	537-49.	2013
Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Mas amura Y, Sato h T, Hashim oto K, Negis hi M, Shimo mura Y, Kob ayashi I, An dou Y, Mori M.	Subclinical hypoth yroidism and indic es for metabolic sy ndrome in Japanes e women:one-year follow-up study.	J Clin Endocrinol Me tab.	Aug;98(8)	3280-7.	2013

Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Sato H T, Yamada M, Mori M.	Thyroid hormone receptor and liver X receptor competitively up-regulate human selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression at the transcriptional levels.	Biochem Biophys Res Commun.	Mar15;432(3)	513-8.	2013
Tahara H, Sato K, Yamazaki Y, Ohyama T, Horiguchi N, Hashizume H, Kakizaki S, Takagi H, Ozaki I, Arai H, Hirato J, Jesenofsky R, Masamune A, Mori M.	-----Transforming growth factor- α activates pancreatic stellate cells and may be involved in matrix metalloproteinase-1 up regulation.	Lab Invest.	Jun;93(6)	720-32.	2013
Maejima Y, Shimomura K, Sakuma K, Yang Y, Arai T, Mori M, Yada T.	Paraventricular nucleus nesfatin-1 neurons are regulated by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP)	Neurosci Lett.	Sep 13;551	39-42	2013
Sedbazar U, Maejima Y, Nakata M, Mori M, Yada T.	Paraventricular NUCB/nesfatin-1 rises in synchrony with feeding suppression during early light phase in rats.	Biochem Biophys Res Commun.	May 10;434(3)	434-8	2013
Nabe T, Matsuya K, Akamizu T, Fujita M, Nakagawa T, Shioe M, Kida H, Takiguchi A, Wakamori H, Fujii M, Ishihara K, Akiba S, Mizutani N, Yoshino S, Chaplin DD	Roles of basophils and mast cells infiltrating the lung by multiple antigen challenges in asthmatic responses of mice	Br J Pharmacol	169(2)	462-76	2013
Inaba H, Moise L, Martin W, De Groot AS, Desrosiers J, Tassone R, Buchman	Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides	Endocrinology	154(6)	2234-43	2013

G, Akamizu T, De Groot LJ					
Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Koyama H, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T	Overexpression of intraislet ghrelin enhances β -cell proliferation after streptozotocin-induced β -cell injury in mice	Am J Physiol Endocrinol Metab	305(1)	E140-8	2013
Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelegen C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, Rüther UU, Brüning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL	A link between FT O, ghrelin, and impaired brain food-cue responsiveness	J Clin Invest	123(8)	3539-51	2013
Inaba H, Hayakawa T, Miyamoto W, Takeshima K, Yamaoka H, Furukawa Y, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Sasaki H, Okada Y, Matsunaga K, Nakamura Y, Akamizu T	IgG4-related Ocular Adnexal Disease Mimicking Thyroid-associated Orbitopathy	Intern Med	52(22)	2545-51	2013

XU Sai, HAYASHI Yoshitaka (責任著者), TAKAGISHI Yoshiko, ITOH Mariko, MURATA Yoshiharu	Aristaless-related homeobox plays a key role in hyperplasia of the pancreas islet α -like cells in mice deficient in proglucagon-derived peptides	PLoS ONE	8(5)	e64415	2013
TAMADA Daisuke, ONODERA Toshiharu, KITAMURA Tetsuhiro, YAMAMOTO Yuichi, HAYASHI Yoshitaka, MURATA Yoshiharu, OTSUKI Michio, SHIMOMURA Ichiro	Hyperthyroidism due to thyroid stimulating hormone secretion after surgery for Cushing's syndrome: a novel cause of the syndrome of inappropriate secretion of thyroid stimulating hormone	Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism	98(7)	2656-2662	2013
REFETOFF Samuel, BASSETT J.H.Duncan, BECK-PECCPZ Paolo, BERNAL Juan, BRENT Gregory, CHATTERJEE Krishna, DEGROOT Leslie J., DUMITRESCU Alexandra M., JAMESON J. Larry, KOPP Peter A., MURATA Yoshiharu, PERSANI Luca, SAMARUT Jacques, WEISS Roy E., WILLIAMS Graham R., YEN Paul M.	Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism.	Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism このほか Thyroid, European Thyroid Journal にも同時掲載された	99(3)	768-770	2014
Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasao M, Teshima Y.	Graves'Ophthalmopathy: Epidemiology and Natural History.	Internal Medicine	(in press)		

Duntas LH, Hiromatsu Y, Amino N.	Centennial of the description of Hashimoto's thyroiditis: two thought-provoking events.	Thyroid	23(6)	643-5	2013
Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N.	Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook.	Hormones (Athens).	12(1)	12-8	2013
江口 洋幸, 谷 淳一, 山田 研太郎, 廣松 雄治	日本人甲状腺眼症における遺伝子多型の検討.	日本体質医学会誌	(in press)		
廣松 雄治	バセドウ病眼症の診断と治療.	カレントセラピー	31 巻 1 号	44-49	2013
Yoritsuna Yamamoto, Mieno Shiraishi, Masanori Fujita, Itaru Kojima, Yuji Tanaka, Shochi Tachibana	Triiodothyronine suppresses activin-induced differentiation of erythroleukemia K562 cells under hypoxic conditions	Molecular and Cellular Biochemistry	March	電子版 : (DOI) 10.1007/s11010-014-2005-7	2014
Taniyama M, et al.	Thyroid Profiles in a Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Episodes of Thyrotoxicosis, including Repeated Painless Thyroiditis.	Thyroid	23	898-901	2013
Ohba K, Takayama T, Matsunaga H, Matsushita A, Sasaki S, Oki Y, Ozono S, Nakamura H.	Inappropriate elevation of serum thyrotropin levels in patients treated with axitinib.	Thyroid	23	443-8	2013
Iwaki H, Sasaki S, Matsushita A, Ohba K, Matsunaga H, Misawa H, Oki Y, Ishizuka K, Nakamura H, Suda T	Essential role of T _{EA} domain transcription factors in the negative regulation of the MYH7 gene by thyroid hormone and its receptors	PLoS One	In press		

Morioka T, Ohba K, Morita H, Takahashi G, Uchida H, Matsushita A, Sasaki S, Oki Y, Suda T, Kakudo K, Yoshino A.	Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia associated with macronodular pulmonary metastases from poorly differentiated thyroid carcinoma.	Thyroid	24	395-9	2014
Ohba K, Sasaki S, Oki Y, Nishizawa S, Matsushita A, Yoshino A, Suda T, Nakamura H.	Factors associated with fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in benign thyroid nodules.	Endocr J.	60	985-90	2013
Ohba K, Oki Y, Fujita K, Kameko F, Moriyama T, Horiike Y, Morioka H, Matsushita A, Iino K, Sasaki S, Nakamura H, Maekawa M.	A sudden onset and the spontaneous remission of severe hypo-high-density lipoprotein cholesterolemia without serious underlying disease: a case report.	Clin Chim Acta.	426	91-4	2013
Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeida Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y, Tanaka H, Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T, Katsumata N, Tajima T, Yanase T.	Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study.	Endocr J.	61(1)	35-40	2014
Shimamura M, Nakahara M, Orim F, Kurashige T, Mitsutake N, Nakashima M, Kondo S, Yamada M,	Postnatal Expression of BRAFV600E Does Not Induce Thyroid Cancer in Mouse Models of Thyroid Papillary Carcinoma.	Endocrinology.	154(11)	4423-30	2013

Taguchi R, Kimura S, Nagayama Y.					
Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, Hashimoto K, Satoh T, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M.	Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome.	Intern Med.	52(10)	1067-1071	2013
窪田拓生, 大園恵一	Wnt シグナル	内科	111 (4)	641—645	2013.04
北岡太一, 大園恵一	骨代謝関連検査	小児科診療	76 増刊号	109-115	2013.04
大園恵一, 北岡太一, 窪田拓生, 難波範行	遺伝性骨粗鬆症	最新の骨粗鬆症学-骨粗鬆症の最新知見-	71 増刊号 2	583-588	2013.04
大園恵一	1, 25 水酸化ビタミン D	内分泌・糖尿病・代謝内科	36 (4)	382-389	2013.04
藤原 誠, 大園恵一	尿細管最大リン再吸収閾値	小児内科	45 (5)	947-950	2013.05
大園恵一	骨細胞による骨形成の制御	THE BONE	27 (3)	59-64	2013.09
藤原 誠, 大園恵一	遺伝性低リン血症性くる病	小児内科	45 (9)	1687-1690	2013.09
三浦弘司, 大園恵一	骨系統疾患の病態と治療	CLINICAL CALCIUM	23 (12)	97-102	2013.11
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	289(3)	1457-1466	2013
Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tac	Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and re	J Bone Miner Res	Jan 28	E-pub.	2014

hikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K, Michigami T.	gulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice.				
Michigami T.	Extracellular phosphate as a signaling molecule.	Contrib Nephrol	180	14-24	2013
Michigami T	Regulatory mechanisms for the development of growth plate cartilage.	Cell Mol Life Sci	70(22)	4213-4221	2013
Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Watanabe S, Fukumoto S	Functional activities of mutant calcium-sensing receptors determine clinical presentations in patients with autosomal dominant hypocalcemia	J Clin Endocrinol Metab	99(2)	E363-E368	2014
Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S, Hirohama D, Majtan B, Shimizu Y, Yatomiyama Y, Fukumoto S, Fujita T, Shimomura T	Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency	Kidney Int	In press		2014
Okamoto T, Taguchi M, Osaki T, Fukumoto S, Fujita T	Phosphate enhances reactive oxygen species production and suppresses osteoblastic differentiation	J Bone Miner Metab	In press		2014
Nakamura T, Aizawa T, Hiroshikawa T, Ozawa H, Itono N, Fukumoto S, Itoi E, Kokubun S	Tumor-induced osteomalacia caused by phosphaturic mesenchymal tumor of the cervical spine	J Orthop Sci	In press		2014
Kuriwaka-Kido R, Kido S, Miyatani Y, Ito Y, Kond	Parathyroid Hormone (1-34) Counteracts the Suppression of Interleukin-11	Endocrinology	154	1156-67	2013

o T, Omatsu T, Dong B, Endo I, Miyamoto K-I, Matsumoto T	Expression by Glucocorticoid in Murine Osteoblasts: A Possible Mechanism for Stimulating Osteoblast Differentiation against Glucocorticoid Excess.				
Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T	Eldecalcitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis.	J Bone Miner Metab	31	183-9	2013
Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takao K, Ohashi Y, Nakamura T, Matsumoto T	Number and severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral fractures in Japanese women with osteoporosis: results from the minodronate trial.	J Bone Miner Metab	31	544-50	2013
Tamaki J, Iki M, Kadowaki E, Sato Y, Chiba Y, Akiba T, Matsumoto T, Nishino H, Kagamimori S, Kaga Y, Yonishima H	Biochemical markers for bone turnover predict risk of vertebral fractures in postmenopausal women over 10 years: the Japanese Population-based Osteoporosis (JPO S) Cohort Study.	Osteoporos Int	24	887-97	2013
Nakamura T, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Matsumoto T	Eldecalcitol is more effective for the prevention of osteoporotic fractures than alfacalcidol.	J Bone Miner Metab	31	417-22	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	骨粗鬆症・甲状腺機能異常治療薬 重要薬マニュアル この薬が選ばれる理由	医学書院		140-143	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	アレンドロン酸ナトリウム水和物 重要薬マニュアル この薬が選ばれる理由	医学書院		144-145	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	リセドロン酸ナトリウム水和物 重要薬マニュアル この薬が選ばれる理由	医学書院		146-147	2014

遠藤逸朗、松本俊夫	ミノドロン酸水和物 重要薬マニュアル この薬が選ばれる理由	医学書院		148-149	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	エルデカルシトール 重要薬マニュアル この薬が選ばれる理由	医学書院		150-151	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	テリパラチド 重要 薬マニュアル この 薬が選ばれる理由	医学書院		154-155	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	レボチロキシナト リウム水和物 重要 薬マニュアル この 薬が選ばれる理由	医学書院		156-157	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	チアマゾール 重要 薬マニュアル この 薬が選ばれる理由	医学書院		158-159	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	ビスホスホネート製 剤の分子種と骨親和 性 ビスホスホネ ートエビデンスブック	医薬ジャーナル 社		275-280	2014
遠藤逸朗、松本俊夫	無荷重状態における 骨構造特性と骨強度	CLIN CALCIU M	23 (7)	81-87	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	BSAP(骨型 ALP)	日本臨床	71	258-260	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	現在開発中あるいは 今後開発される予定 の骨粗鬆症治療薬に はどのようなものが ありますか？	骨粗鬆症治療	12(2)	67-70	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	新しい骨粗鬆症治療 薬 エルデカルシト ール	内科	111(4)	671-676	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	ビスホスホネート T he Lipid	The Lipid	24(4)	73-78,	2013
遠藤逸朗、松本俊夫	開発中の薬剤	Hormone Fron tier in Gyneco logy	20(3)	51-56	2013
松本俊夫	骨代謝研究の進歩と 今後の展望	医学のあゆみ	247 (1)	9-15	2013

松本俊夫	ホルモンとは? : 広がるホルモンの概念	内分泌・代謝内科	36	8-14	2013
松本俊夫	骨粗鬆症診療の進歩と高齢者の骨折予防	日本内科学会生涯教育講演会	102(3)	632-636	2013
松本俊夫	骨粗鬆症 - 新しいガイドラインをめぐって - 序文	Geriatric Medicine	51(10)	1007-1008	2013
Yamamoto M, Yamauchi M, Sugimoto T.	Elevated sclerostin levels are associated with vertebral fractures in patients with type 2 diabetes mellitus.	J Clin Endocrinol Metab	98(10)	4030-7	2013
山内美香、杉本利嗣	Wnt シグナルと骨 : 血中スクレロステイン濃度と代謝性骨疾患	Clinical Calcium	23(6)	91-97	2013
山内美香、杉本利嗣	続発性骨粗鬆症 ~ 骨脆弱性をもたらす病態概念の拡がり ~ : 続発性骨粗鬆症の原因と病態	Clinical Calcium	23(9)	1251-1257	2013
山内美香、杉本利嗣.	続発性骨粗鬆症の病態と治療 : 疾患関連性骨粗鬆症	Geriatric Medicine	51(10)	1061-1065	2013
皆川真規	Ellsworth-Howard 試験(PTH 負荷試験)	小児内科	45(5)	854-856	2013
皆川真規	先天性甲状腺機能低下症	小児科	54(8)	1113-1120	2013
Takeshita A, Igarashi-Migitaka J, Koibuchi N, Takeuchi Y	Mitotane induces CYP3A4 expression via activation of the steroid and xenobiotic receptor.	J Endocrinol	216(3)	297-305	2013
Kondo K, Ishigaki Y, Gao J, Yamada T, Imai J, Sawada S, Muto A, Oka Y, Igarashi K, Katagiri H.	Bach1 deficiency protects pancreatic β -cells from oxidative stress injury.	Am J Physiol Endocrinol Metab.	305(5)	E641-8	2013

Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, Nishi M, Shikama A, Takarada A, Masuda Y, Kubota M, Matsuzaka T, Nakagawa Y, Iizuka Y, Itaka K, Kataoka K, Shioda S, Niijima A, Yamada T, Katagiri H, Nagai R, Yamada N, Kadowaki T, Shimano H.	Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adiopose neurocircuitry to facilitate fat utilization.	Nat Commun.	4	2316	2013
石垣泰、片桐秀樹	糖尿病と関連する内科疾患 肥満症	日本内科学会雑誌	102	895-901	2013
片桐秀樹	血管内皮細胞NF-κBシグナルのメタボリックシンドロームや寿命に及ぼす影響	Therapeutic Research	34	946-950	2013
突田壮平、山田哲也、片桐秀樹	臓器連関	糖尿病	56	427-429	2013

研究成果の刊行に関する一覧表 平成 25 年度（書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤水尚史	甲状腺クリーゼ	田上哲也、西川光重、伊藤公一、成瀬光栄	甲状腺疾患診療マニュアル 改訂第2版	診断と治療社	東京	2014	107-108
岡本泰之、村田善晴	TSH 受容体抗体		内科6	株式会社南光堂	東京	2013	1516

岡本泰之, 村田善晴	甲状腺ヨード取 り込み率		内科 6	株式会 社南光 堂	東京	2013	1517-1518
林 良敬, 村田善晴	TRβ 遺伝子変異		内科 6	株式会 社南光 堂	東京	2013	1519
村田善晴	甲状腺ホルモン 不応症	田上哲也、 西川光重、 伊藤公一、 成瀬光栄	甲状腺疾 患診療マ ニュアル 改訂第2版	診断と 治療社	東京	2013	140-142 140-142
白石美絵乃, 山本頼綱, 盛 田 幸司, 田中 祐司	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領域の 研究成果—「ホ ルモン受容体機 構異常：粘液水 腫性昏睡の診断 基準と治療方針 」		最新医学	最新医 学社	大阪	2013	第67巻第9 号
大幡泰久, 大園恵一	小児科から	平田結喜 緒	副甲状腺 ・骨代謝疾 患診療マ ニュアル	診断と 治療社	東京	2013. 04.20	30-31
大幡泰久, 大園恵一	病型分類	平田結喜 緒	副甲状腺 ・骨代謝疾 患診療マ ニュアル	診断と 治療社	東京	2013. 04.20	71-73
大幡泰久, 大園恵一	くる病の疫学・ 病態・診断	平田結喜 緒	副甲状腺 ・骨代謝疾 患診療マ ニュアル	診断と 治療社	東京	2013. 04.20	152-155
大園恵一	進化を続ける骨 研究最新動向	吉田 隆	骨研究最 前線アン チ・エイジ ングシリ ーズ No. 3 代謝・ 疾病のメ カニズム から再生 医療・創薬 ・リハビリ 機器・機能 性食品開 発まで	エヌ・テ ィー・エ ス	東京	2013. 10.14	3-7
大園恵一	骨系統疾患	吉田 隆	骨研究最 前線アン チ・エイジ ングシリ ーズ No. 3 代謝・ 疾病のメ カニズム	エヌ・テ ィー・エ ス	東京	2013. 10.14	95-103

			から再生医療・創薬・リハビリ機器・機能性食品開発まで				
山本景子，大園恵一	骨形成不全症	宗圓 聰，杉本利嗣	ビスホスホネートエビデンスブック	医薬ジャーナル社	大阪	2013.10.15	197-200
三善陽子，大園恵一	小児がん経験者の成長障害	横谷 進	成長障害のマネジメント改訂3版	医薬ジャーナル社	大阪	2013.11.20	146-153
大園恵一	ビタミンDと小児の骨疾患	岡野登志夫	ビタミンDと改訂版の臨床への理解	医薬ジャーナル社	大阪	2014.01.15	140-147
山内美香，杉本利嗣	臨床編：副甲状腺疾患；臨床知識；原発性副甲状腺機能亢進症病態と診断	監修：平田結喜緒，編集：竹内靖博、杉本利嗣、成瀬光栄	副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	48-51
山内美香，杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	宗圓聰、杉本利嗣編	ビスホスホネートエビデンスブック	医薬ジャーナル社	大阪	2013	179-184
山内美香、杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	永井良三，福井次矢，木村健二郎，上村直実，桑島巖，今井靖，嶋田元編	今日の臨床サポート	エルゼビア・ジャパン		2013	ウェブサイト： http://clinicalsup.jp/jpoc/
皆川真規	偽性および偽性副甲状腺機能低下症の病因	竹内靖博、杉本利嗣、成瀬光栄	副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル	診断と治療社	東京	2013	80-81