

# 厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

## ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

令和元年 5 月

# 目次

## I. 序文

## II. 平成 30 年度総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
和歌山県立医科大学

赤水尚史...5

## III. 平成 30 年度分担研究報告書

1. 甲状腺クリーゼ診療に関する研究  
和歌山県立医科大学 赤水尚史...16
2. 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発  
愛媛大学大学院医学研究科 三宅吉博...19
3. 甲状腺ホルモン不応症の診断指針の作成  
群馬大学大学院医学系研究科 山田正信...22
4. 副甲状腺機能低下症の全国調査とビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の検討  
大阪大学大学院医学系研究科 大藪恵一...25
5. 副甲状腺機能低下症の検討  
帝京大学ちば総合医療センター 岡崎 亮、井上大輔...28
6. 低カルシウム血症性疾患の検討  
徳島大学先端酵素学研究所 福本誠二...30
7. インスリン抵抗症の検討(B 型インスリン抵抗症に関する研究)  
東北大学大学院医学系研究科 片桐秀樹...32
8. インスリン抵抗症の診断基準・診療ガイドラインの整備作成(A 型および亜型のインスリン抵抗症の遺伝学的解析と表現型の検討)  
神戸大学大学院医学研究科 小川 渉...36
9. Wolfram 症候群の検討(実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成)  
山口大学大学院医学研究科 谷澤幸生...40
10. 脂肪萎縮症に関する調査研究  
自治医科大学 海老原健...44

# 序 文

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」は、発足以来30年近くの歴史を持ち、ホルモン受容機構の異常に起因する難病の病態解明や、それらの疾患の診断および新たな治療開発のため、これまで多大な貢献を行ってきました。本研究班では、これまでに、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』、『甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類』、『甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き』、『ビタミン D 不足・欠乏の判定指針』、『インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案』を策定し、公表してきました。平成30年からの3年間も引き続いて、甲状腺、副甲状腺、糖尿病の3領域において、発症頻度が稀なため患者実態が把握できていない疾患や、診療指針が未確立な稀少疾患に関して、診断基準・治療指針の策定に取り組んでまいります。甲状腺部会では(1)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型)、(7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げていきます。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』に基づく多施設合同前向き臨床研究を開始いたしました。また、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の現況についての全国アンケート調査を実施いたしました。さらには、『脂肪萎縮症診療ガイドライン』を刊行するに至りました。

ここに、平成30年度の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常症の病態理解の参考となり、それらの疾患に苦しむ患者の診断と治療の発展に貢献することを願っております。最後に、本事業をご支援して頂いている厚生労働省健康局疾病対策課の方々に深く御礼申し上げます。

令和元年 5月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨:本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患の実態把握と診断基準や治療指針を策定、および、その指針にのっとった前向き調査を実施することを目的としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では(1)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型,B型,亜型)、(7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げる。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』に基づく多施設合同前向き臨床研究を開始した。また、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の現況についての全国アンケート調査を行い、結果を集計した。さらには、『脂肪萎縮症診療ガイドライン』を刊行した。上記疾患の早期かつ的確な診断・治療、さらには予後改善に寄与するために、これらの疾患の実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成が着実に進んでいる。

研究分担者(五十音順)

1. 井上大輔  
帝京大ちば総合医療センター 教授
2. 海老原健  
自治医科大学 准教授
3. 大藪恵一  
大阪大学大学院医学研究科 教授
4. 岡崎亮  
帝京大ちば総合医療センター 教授
5. 小川渉  
神戸大学大学院医学研究科 教授
6. 片桐秀樹  
東北大学大学院医学系研究科 教授
7. 谷澤幸生  
山口大学大学院医学研究科 教授
8. 福本誠二  
徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任教授
9. 三宅吉博  
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医

学 教授

10. 山田正信  
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科  
教授

A. 研究目的

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

● 甲状腺部会



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

#### ● 副甲状腺部会

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

#### ● 糖尿病部会

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

#### B. 研究方法

ホルモン受容機構異常に起因する下記の 8

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

#### (調査・研究対象疾患)

- 1) 甲状腺クリーゼ
- 2) 甲状腺ホルモン不応症
- 3) 副甲状腺機能低下症
- 4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症
- 5) 低 Ca 血症性疾患
- 6) インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A 型,B 型,亜型)
- 7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患
- 8) 脂肪萎縮症

#### ● 甲状腺部会

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

#### 2) 甲状腺ホルモン不応症

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

## ● 副甲状腺部会

3) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症

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

5) 低カルシウム性疾患

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

## ● 糖尿病部会

6) インスリン抵抗症

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

(以上、研究分担者の片桐と研究協力者の石垣が担当)

7) Wolfram 症候群

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

Brush-up する。(以上、研究分担者の谷澤が担当)

8) 脂肪萎縮症

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

(倫理面への配慮)

本調査研究は、人を対象とする医学研究に関する倫理指針にのっとり、各施設の倫理委員会の承認を経た後に行う。また、ヒトゲノム・遺伝子解析を伴う研究は関係する法令の規定に従い研究を遂行する。研究全般において、ヘルシンキ宣言を遵守し、被験者保護の観点を踏まえ実施する。

## C. 研究結果

### ● 甲状腺部会

1) 甲状腺クリーゼ

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

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

## 2) 甲状腺ホルモン不応症

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

### ● 副甲状腺部会

#### 3) 副甲状腺機能低下症

#### 4) ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症

#### 5) 低Ca血症性疾患

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

### ● 糖尿病部会

#### 6) インスリン抵抗症

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

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

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

#### 7) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患

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

#### 8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症診療ガイドライン案に対するパ

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

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

#### D. 考察

##### ● 甲状腺部会

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

##### ● 副甲状腺部会

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

##### ● 糖尿病部会

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

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

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

#### E. 結論

当研究班の甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の 3 部会が、疾患の病態を解明および疾患の診断基準や治療指針の策定を目指している諸疾患について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成が着実に進行している。また、これまで

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

F. 健康危険情報  
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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



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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺クリーゼ診療に関する研究

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨: 甲状腺クリーゼは甲状腺中毒症に何らかの誘因が加わって発症する致死性の疾患である。これまでに委員会では甲状腺クリーゼの予後改善を目的として、診断基準策定、全国疫学調査、診療ガイドライン策定などの活動を行ってきた。診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出を目的として、多施設前向きレジストリ研究を計画し運用を開始した。将来的にはレジストリ研究から得られたエビデンスを基に、より質の高いガイドラインに改訂する方針である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは放置すれば生命の危機に瀕する切迫した状況下であり、早期診断と緊急治療が必要とされる。本研究班が行った全国疫学調査の解析から国際的に最高の医療水準を有する日本においても死亡率は10%を越えており、また、治療の実態が教科書的な治療法と必ずしも一致していない場合があることが認められた。このような状況を鑑み、本症の予後改善のためには臨床現場ですぐに活用できるようなわかりやすい診療ガイドラインの確立が必須と考えられた。我々はこれまでに、甲状腺クリーゼの診断、治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを策定し英文誌や書籍、学会ホームページなどで公表した。

このガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出を目的として、多施設前向きレジストリ研究を行うこととした。

B. 研究方法

本研究は日本内分泌学会(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)との共同で行った。「甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査」委員会が設置されており、現在は各学会員および循環器内科、小児科、疫学・統計学の専門家を加えた計14名の委員で活動している。委員間の意見調整、討議は主に電子メールで行い、研究計画を立案した。

研究デザインは前向きコホート試験で、追跡期間は診断時から6カ月時までとした。データ管理システムは愛媛大学大学院医学系研究科内に設置したデータ集積管理システムであるREDCapを利用した。参加協力を依頼する対象施設は、主として内分泌学会認定専門医施設とし、研究期間は2年で500例を目標症例数とした。登録項目は以前に我々が行った全国疫学調査との整合性を加味して、性別、年齢、発症時期、既往歴、合併症、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況、転帰等の既存情報を選定した。症例蓄積後の統計解析は、多変量ロジスティック回帰分析を用い、補正オッズ比を算出する。

(倫理面への配慮)

本研究については、「甲状腺クリーゼ: 多施設前向きレジストリ研究」として中核施設である愛媛大学(受付番号 1801017)および和歌山県立医科大学の各倫理審査委員会の承認(受付番号 2280)を得ている。研究遂行にあたっては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従っている。

#### C. 研究結果

中核施設における倫理審査の承認を経てレジストリの運用を開始した。まず日本内分泌学会認定教育施設の教育責任者に電子メールにて参加協力を依頼し、続いて日本内分泌学会および日本甲状腺学会会員に学会ホームページおよび電子メールにて研究開始を周知した。また、日本甲状腺学会学術総会やニュースレター(紙媒体)にも研究開始と経過を報告した。レジストリ運用開始後に、調査項目の内容に不備を認めたため若干の修正を行った。登録促進のための対策について適宜委員間で討議し、学会ホームページや学術集会、各種講演会等を通じて登録を促した。現在、全国各地の専門施設から登録がなされており、徐々に症例数が蓄積されている。

また、以前に同委員会が策定した甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017 については、Minds ガイドラインライブラリーへの掲載準備が開始され、ガイドラインの評価結果が Minds よりフィードバックされた。

#### D. 考察

以前に委員会が行った全国疫学調査からは、疫学データや診療の実態に関する貴重な情報が得られたが、各種要因と予後との因果関係については仮説あるいは可能性が示唆されるにとどまった。多施設前向きレジスト

リ研究では各種要因と予後との時間的關係が明確であり、因果関係についてより強いエビデンスが得られることが期待される。

#### E. 結論

甲状腺クリーゼのレジストリ研究を開始し、登録促進を図った。今後はレジストリ研究から得られたエビデンスを基に、より質の高いガイドラインに改訂する方針である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック、日本内分泌学会編集、診断と治療社、東京 279-281, 2018
- 2) 古川安志、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈、赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. 内分泌・糖尿病・代謝内科 48(1):18-23, 2019
- 3) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. 診断と治療 Vol.106 No.9:1117-1122, 2018
- 4) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. 週刊医学のあゆみ Vol.265 No.2:124-127, 2018

##### 2. 学会発表

- 1) 古川安志、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野 修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈: 甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリ

一研究の進捗状況. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日

- 2) 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史:シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 3) 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
- 4) 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 福岡市 2018 年 11 月 2-3 日
- 5) 上野山仁美、有安宏之、岩倉 浩、稲葉秀文、浦木進丞、竹島 健、古川安志、古田浩人、西 理宏、赤水尚史:バセドウ病の経過中に甲状腺ホルモン不応症の併存が発覚した1例. 第 19 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 大津市 2018 年 10 月 13 日
- 6) 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害. 第 91 回日本内分泌学会学術総会

宮崎市 2018 年 4 月 26-28 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記事項なし

#### 研究協力者

- 佐藤哲郎(城南医院)  
磯崎 収(甲状腺のクリニック若松河田)  
鈴木敦詞(藤田医科大学医学部内分泌・代謝内科学)  
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センター)  
手良向聡(京都府立医科大学生物統計学)  
飯降直男(高島平中央総合病院 内科)  
金本巨哲(大阪市立総合医療センター内分泌内科)  
古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座)  
有安宏之(和歌山県立医科大学内科学第一講座)  
井口守丈(京都医療センター循環器内科)  
木村映善(国立保健医療科学院)  
南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)  
三宅吉博(愛媛大学 疫学・予防医学)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発

研究分担者 三宅吉博 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 教授

研究要旨:我が国において、甲状腺クリーゼは年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を与える要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリ研究を実施している。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA)契約をし、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。既存情報(性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等)を収集しており、平成 31 年 3 月 1 日現在、91 名の医師が疾病登録システムに登録し、この内 64 名が登録可能な状態にある。甲状腺クリーゼ患者 17 名の情報が登録されている。

A. 研究目的

コントロール不良な甲状腺機能中毒症では、感染、手術、ストレスを誘因として高熱、循環不全、ショック、意識障害などを来し、生命の危険を伴う場合がある。このような生命を脅かすような甲状腺中毒状態は甲状腺クリーゼと呼ばれている。発症機序は不明であり、臨床的所見によって定義されている。多臓器における非代償性状態を特徴とし、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸などを呈する。的確に甲状腺クリーゼを診断し、早期に治療を開始することが肝要である。我が国においては、年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害(低酸素性脳症、廃用性萎縮、脳血管障害、精神症)が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的に、甲状腺クリー

ゼの多施設前向きレジストリ研究を実施する。

B. 研究方法

1) 調査運営

米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システムである REDCap は Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡便かつ安全に集積できるシステムで、アカデミック医学研究では世界標準になりつつある画期的な臨床研究支援ツールである。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA)契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築している。

赤水研究班(和歌山医科大学医学部内科学第一講座)において登録医師と認められた医師の氏名、メールアドレス及びユーザーネーム(メールアドレスの@以前と定める)が愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座にパスワード付き電子メール添付エク

セルフファイルで送られる。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座では、その情報に基づき、登録医師を REDCap に登録する。

登録医師は REDCap から送付される電子メールに従い、各自でパスワードを設定する。尚、パスワードは各登録医師が管理する。

患者を登録する際、調査対象者番号が REDCap により自動で割り振られる。各登録医師は対応表に、調査対象者番号、氏名、カルテ番号を記入する。各登録医師は対応表を所属機関内で厳重に(鍵のかかるキャビネットなどで)保管する。

診断後1ヶ月までに1回目の登録を完了する。診断後6ヶ月時に2回目の登録を完了する。2回目の登録で追跡調査は終了する。

## 2) 登録内容

既存情報(性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等)を収集する。

1回目の登録では入院から1ヶ月後に性別・年齢等の患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力する。2回目の登録では入院から6ヶ月後に予後に関する情報のみ回答・入力する。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントの手続きを簡略化する。

患者情報を提供する登録医療機関では次の4つの手続きを行う。

(1) 登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

(2) 登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する

(3) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

は公開する

(4) 患者情報が匿名化されている(対応表が適切に管理されている)

愛媛大学が行うべき手続きは、次の4つである。

(5) 登録医療機関が講じた(1)～(4)の措置を確認して記録に残す

(6) 登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

(7) 研究が終了した日から5年間、記録を保管する

(8) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、(5)および(6)の手続きは、登録医療機関で(1)および(2)の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応する。

ここで平成29年6月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」([http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf))を考慮する。提供元から愛媛大学の REDCap に登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

平成30年1月22日付で愛媛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た。平成30年4月4日付で和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

## 特記事項

### C. 研究結果

平成 31 年 3 月 1 日現在、91 名の医師が疾病登録システムに登録し、この内 64 名が登録可能な状態にある。甲状腺クリーゼ患者 17 名の情報が登録されている。

### D. 考察

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。

登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

### E. 結論

REDCap を活用した甲状腺クリーゼの疾病登録システムを開発した。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

該当なし

#### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

(研究協力者)

木村映善(国立保健医療科学院 総括研究官)

田中景子(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 特任講師)

古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座 講師)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診療指針の作成

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 教授

研究要旨:甲状腺ホルモン不応症は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。甲状腺ホルモン高値となるためバセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のための指針の作成が必要である。これまでに、甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表してきた。現在、治療指針の策定を行っている。

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

治療指針の策定にあたっては、Minds・GRADE が定める手法に基づいて行なった。

(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。

#### C. 研究結果

甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きは発表済みである。本年度は、治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献検索を行った。続けて、一次スクリーニングを行って必要な文献を収集し、さらに二次スクリーニングが終了した。

#### D. 考察

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。今回、診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きに加えて、治療ガイドラインの策定に向けて作業が進んでいる。今後は、



構造化抄録作成、推奨文策定、学会承認という手順で策定を行う。

#### E. 結論

Minds・GRADE が定める手法に基づいて治療ガイドラインの策定を行い、CQ策定から二次スクリーニングまで終了した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okamura T, Yamada M, et al.: Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol.* 461:32-42, 2018.

##### 2. 学会発表

- 1) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number abnormalities with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 2) Nishikido A, Yamada M, et al. Higher age-adjusted serum TSH levels were associated with cerebro-cardiovascular events in middle-age/elderly men. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 3) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central hypothyroidism related to pituitary adenomas: Low frequency of central hypothyroidism in Acromegaly patients.

88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct

- 4) Yoshioka M, Yamada M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 5) Nakajima Y, Yamada M, et al. A stimulation of the TSH gene, pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 6) 石井角保、山田正信ら: ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規 long non-coding RNA の機能解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 7) 中島康代、山田正信: 潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 8) 石井角保、山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 9) 石田恵美、山田正信ら: 亜急性甲状腺炎の発症から、徐々に Basedow 病が顕在化してくる病態を継時的に観察し得た一例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 10) 堀口和彦、山田正信ら: 散発性 TSH 産生下垂体腺腫におけるコピー数多型

- 解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 11) 高見澤哲也、山田正信ら:下垂体占拠性病変による中枢性甲状腺機能低下症の TRH 試験による正確な診断法の開発、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 12) 錦戸彩加、山田正信ら:本邦における喫煙の甲状腺機能への横断的ならびに縦断的検討、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 13) 中島康代、山田正信ら:潜在性甲状腺機能低下症は NAFLD のリスクファクターか?、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 14) 松本俊一、山田正信ら:上腸間膜動脈症候群の併発をきたした自己免疫性多内分泌腺症候群 3 型の 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 15) 渡邊琢也、山田正信ら:Trousseau 症候群を併発した肺腺癌に対するペムブロリズマブ投与中に甲状腺機能低下症を呈した 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 16) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生下垂体腺腫に特異的な広範囲に認められる染色体コピー増多の発見、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 17) 高見澤哲也、山田正信ら:甲状腺ホルモン受容体による TRH 及び TSH  $\beta$  遺伝子の T3 非依存性転写活性化における TBL1X の役割の解明、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 18) 錦戸彩加、山田正信ら:自己免疫性甲状腺疾患甲状腺組織における programmed cell death-1 の発現解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 19) 近藤友里、山田正信ら:絶食下における視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 20) 松本俊一、山田正信ら:下垂体 Tshb 遺伝子発現制御における転写共役因子群の役割の解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 21) 石井角保、山田正信ら:ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規転写物の機能解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 22) 岡村孝志、山田正信ら:視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特記事項なし
- 研究協力者  
石井 角保(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

副甲状腺機能低下症の全国調査とビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の検討

研究分担者 大菌恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨:副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患につき、全国アンケート一次調査を行った。その結果、1182名の患者が把握された。二次調査を施行して、副甲状腺機能低下症は約360例、偽性副甲状腺機能低下症は約280例把握された。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、クリニカルクエスチョン(CQ)の作成を開始した。当科外来で診療を継続している症例をまとめたところ、副甲状腺機能低下症症例では22q11.2欠失症候群が4症例、カルシウム感知受容体(CASR)異常症が4症例、特発性副甲状腺機能低下症が2症例の合計10症例であった。偽性副甲状腺機能低下症は4症例であり、類縁疾患のAcrodysostosisが疑い症例を含めて3症例であった。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症:平成30年度は、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(主任 中村好一)と共同で、副甲

腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症患者を対象に、現況につき全国アンケート調査を行う。約3000施設に送付。その後、症例のある施設に2次アンケート調査を行う。結果の解析により、診断基準の妥当性など現状の問題点を明らかにする。当科の症例については臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

千葉大学倫理委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。課題名:偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症(二次性を除く)の全国疫学調査研究(承認番号2940)

患者レジストリを構築し、症例の病歴、身体所見、血液・尿検査、画像検査、遺伝学的検査、治療内容を蓄積し、検討する。これによって、4疾患の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。患者レジストリには、米国Vanderbilt大学が開発したデータ集積管理システムREDCapを利用し、クリニカルクエスチョン(CQ)を作成

する。

### C. 研究結果

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関連疾患の一次調査(患者数調査)を行った。副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 2300 人、偽性副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 1500 人であった。次に、二次調査では、約 150 施設から、副甲状腺機能低下症は約 360 例、偽性副甲状腺機能低下症は約 280 例の個人調査票を回収することができた。

ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、クリニカルクエスチョン(CQ)の作成を開始した。当科外来で診療を継続している症例をまとめたところ、副甲状腺機能低下症症例では 22q11.2 欠失症候群が 4 症例、カルシウム感知受容体(CASR)異常症が 4 症例、特発性副甲状腺機能低下症が 2 症例の合計 10 症例であった。偽性副甲状腺機能低下症は 4 症例であり、類縁疾患の Acrodysostosis が疑い症例を含めて 3 症例であった。

### D. 考察

今回のアンケート調査によって、従来想定されていたよりも多くの患者が見出された。二次調査により現状の問題点を把握し、適切な項目設定を行った患者レジストリの構築を行う予定である。患者レジストリの永続性の確保のため、日本骨代謝学会の支援を受ける。

### E. 結論

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関

連疾患の一次調査、二次調査により、副甲状腺機能低下症は約 360 例、偽性副甲状腺機能低下症は約 280 例の個人調査票を回収した。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Islam MS, Namba N, Ohata Y, Fujiwara M, Nakano C, Takeyari S, Miyata K, Nakano Y, Yamamoto K, Nakayama H, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations in Japanese Allan-Herndon-Dudley syndrome patients. *Endocr J.* 66:19-29. 2019
- 2) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K. Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report. *Clin Pediatr Endocrinol.*28:1-7.2019
- 3) Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev.*98:2317-2348.2018
- 4) Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki N. Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia. *Osteoarthritis Cartilage.* 26:1551-1561.2018.
- 5) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T,

Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 65:593-599. 2018.

2. 学会発表

- 1) 西村 尚子, 井澤 雅子, 濱島 崇, 大幡 泰久, 武鑑 真司, 窪田 拓生, 大藪 恵一. GALNT3 機能喪失型変異による腫瘍状石灰沈着症の3歳男児. 日本小児内分泌学会学術集会 東京. 2018. 10. 4-6

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

副甲状腺機能低下症の検討

研究分担者 井上 大輔 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究分担者 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究要旨:低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodysostosis の患者の現況につき、全国アンケート調査を行った。

#### A. 研究目的

偽性副甲状腺機能低下症は 30 年前に診断基準が作成されたが、他の病型(類縁疾患)でも PTH 不応性があることが報告され、診断基準の見直しが必要である。また、本研究班では、副甲状腺機能低下症の鑑別診断となるビタミン D 不足・欠乏の判定基準等を作成してきたが、最近、副甲状腺機能低下症に関しては新知見が報告されている。そこで患者の現況調査と最新の知見に基づき、病型分類、診断法を見直す。

#### B. 研究方法

疫学班のマニュアルに従い抽出した全国の病院 3,501 科に対し、該当患者が存在するか否かの一次調査、存在する場合は、より詳細な臨床像を質問する二次調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学の倫理委員会の承認のもと行った。

#### C. 研究結果

一次調査では、副甲状腺機能低下症 704 名、偽性副甲状腺機能低下症 478 名が集計された。この患者数と対象施設抽出率から、推定患者

数は副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名~3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名~1,825 名)と推計された。

#### D. 考察

1998 年の全国調査では、副甲状腺機能低下症約 900 例、偽性副甲状腺機能低下症約 400 例が集計されている。今回の一次調査は、あくまで主治医判断での診断に基づいている。今後二次調査の結果の解析をふまえ、これらの疾患の現状の臨床像を明らかにしていく必要がある。

#### E. 結論

全国アンケート調査により、我が国ではそれぞれ 1,000~2,000 名の副甲状腺機能低下症や偽性副甲状腺機能低下症患者が存在するものと推定された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表 なし	該当なし
H. 知的財産権の出願・登録状況	2. 実用新案登録 該当なし
1. 特許取得	3.その他 特記事項なし

労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

低カルシウム血症性疾患の検討

研究分担者 福本誠二 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究要旨:低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodysostosis の患者の現況につき、全国アンケート調査を行った。

A. 研究目的

当研究班の活動として、低カルシウム(Ca)血症の鑑別診断の手引き等を作成してきた。一方これらの疾患に関する新規知見が多く得られている。そこで最新の知見に基づき、本手引きを改訂することを目的とする。

B. 研究方法

疫学班のマニュアルに従い抽出した全国の病院 3,501 科に対し、該当患者が存在するか否かの一次調査、存在する場合は、より詳細な臨床像を質問する二次調査を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学の倫理委員会の承認のもと行った。

C. 研究結果

一次調査では、副甲状腺機能低下症 704 名、偽性副甲状腺機能低下症 478 名が集計された。この患者数と対象施設抽出率から、推定患者数は副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名~3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名~1,825 名)と推計された。一方、我々が経験した過去の症例の検討から、現状の診断基準では偽性副甲状腺機能低下症 Ib 型と診断される

症例の中に、ビタミン D 欠乏症が混在していることが明らかとなった。

D. 考察

1998 年の全国調査では、副甲状腺機能低下症約 900 例、偽性副甲状腺機能低下症約 400 例が集計されている。今回の一次調査は、あくまで主治医判断での診断に基づいている。今後二次調査の結果の解析をふまえ、これらの疾患の現状の臨床像を明らかにしていく必要がある。

E. 結論

全国アンケート調査により、我が国ではそれぞれ 1,000~2,000 名の副甲状腺機能低下症や偽性副甲状腺機能低下症患者が存在するものと推定された。今後、低カルシウム血症性疾患の確実な病因鑑別法を確立する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表



なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

インスリン抵抗症の検討(B型インスリン抵抗症に関する研究)

研究分担者 片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるA型とインスリン受容体に対する自己抗体によるB型およびそれ以外のインスリン抵抗症に分類されるが、特にB型インスリン抵抗症については、その頻度や疫学的特徴も明らかではなく、確立した治療法もない。本邦では1987年に当時の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により、診断基準が発表されているが、30年以上が経過し、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査する必要があると考えられた。そこで本研究では、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査し、診療ガイドライン等の作成につなげることを目指している。日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医に対する調査から、わが国における29例のB型インスリン抵抗症の実態が明らかとなり、低血糖の合併や自己免疫疾患の併存が高いこと、空腹時インスリンの実際の値、性差、診断に向けての検査の進め方や治療方針など、診断基準の改定につながる基盤となるデータが蓄積された。

#### A. 研究目的

肥満の際に起こるインスリン抵抗性とは異なり、インスリン受容体でのシグナル伝達不全でおこる糖尿病は、主に、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型のインスリン抵抗症と呼ばれる。B型インスリン抵抗症は、インスリン受容体抗体によりインスリンの受容体に対する結合が阻害される。その結果、高血糖をきたし、膵β細胞からのインスリン分泌が亢進し、高インスリン血症となる。つまり、高インスリン血症にもかかわらず、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性が乏しい難治糖尿病となる。しかし、これまでに治療法が確立されていない。それ以前に、現在までに世界で100例以上の報告が認められるが、いずれも症例報告レベ

ルのものであり、その頻度や疫学的特徴さえも詳細には明らかとなっていない。

本邦では1987年に当時の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により、診断基準が発表されている。しかし、その後30年以上が経過し、患者血液細胞でのインスリン受容体の結合能低下を認めるとする検査所見など、診断に苦慮すると考えられることもあり、わが国におけるB型インスリン抵抗症の実態を調査する必要があると考えられた。

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)。また、妊娠のたびに抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作を生ずる症例も報告し(Endocrine J 2011)、これらに基づき B 型インスリン抵抗症の発症メカニズム、および、随伴する免疫攪乱状態の改善により治療するという仮説を提唱した(J Endocrinol Diabetes Obe 2014)。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、経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、治療法やその効果、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・検討を行うことを目的として研究を進めている。

## B. 研究方法

日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、勤務先へ B 型インスリン抵抗に関する診療経験を尋ねるアンケートを郵送し行った。この一次アンケート調査の結果をもとに、B 型インスリン抵抗症の診療経験があるとの回答をいただいた 49 例について、二次アンケート調査にてその担当医師に対し、経験症例についての詳細を調査し、回答の得られた 29 例について各症例ごとの詳細な解析を進めた。今回の解析は、研究協力者石垣泰が中心となって岩手医科大学にて行われた。

### (倫理面への配慮)

送付・解析機関である岩手医科大学において、倫理審査を受け承認されている。

一次調査は、倫理面に配慮し、個々の症例にかかわる内容は一切排除し、ただ、経験症例数を尋ねるのみのアンケート調査とした。二次アンケート調査においても、個人が特定される内容は含まず、患者の性別、発

見年齢、発見時 HbA1c、発見時 IRI、現在の IRI、経過中の低血糖発作の有無、インスリン抗体の有無、他の自己免疫疾患の有無とある場合はその疾患、治療法とその効果、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を調査した。

## C. 研究結果

インスリン受容体抗体の測定を受託している検査会社は国内では SRL 社のみであるが、本研究班からの問い合わせで 2009 年 4 月から 2013 年 3 月までの陽性者は 88 例(総受託症例 1796 例)であったという回答を得ており、本調査は発症した B 型インスリン抵抗症の 25%以上を捕捉できたものと想定される。このことから、ある程度本邦での B 型インスリン抵抗症の臨床像の実態を反映したものと考えられ、新たな診療ガイドラインの策定に向け、本調査結果を詳細に分析することを進めた。

これまで、B 型インスリン抵抗症における低血糖の機序として、インスリン受容体への刺激抗体の存在が提唱されており、その根拠の一つとして、同一患者において、高血糖を認める時期と低血糖を呈する時期が異なることがあり、このことから、抑制型抗体と刺激型抗体の交代現象が生じていることが推察されていた。しかし、本調査では、22 例(76%)に低血糖が認められたとの回答を得たが、このような交代現象を呈した症例は認められなかった。このことから、抗体の交代現象よりむしろ、インスリン自己免疫症候群に認められる低血糖のように、高インスリン血症に伴うインスリン作用の亢進が一時的に生じる発症形式が想定された。

目的で述べたように、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

与するか、またその除菌が B 型インスリン抵抗症の根治療法につながるかについて、詳細に検討を進めた。ヘリコバクター・ピロリは、症例報告例 (Lancet 2009) 以外に 5 例の陽性者を認め、そのうち 3 例に除菌療法が試みられ 2 例が成功した。これらの症例について、除菌の前後の病状について調査したが、血糖コントロールやインスリン値、低血糖の頻度について、有意な変化は認められなかった。このことから、ヘリコバクター・ピロリの保菌自体が B 型インスリン抵抗症全般の主体的な原因とは考えにくく、この除菌の B 型インスリン抵抗症に対する効果も限定的であることが示唆された。

一方で、合併した自己免疫疾患の治療に伴い軽快した症例や妊娠時のみインスリン受容体抗体を呈した症例などを認め、ITP におけるヘリコバクター・ピロリ除菌の例も考え合わせ、併存する自己免疫疾患の発見と治療が重要であることが示唆された。併存する自己免疫疾患は SLE 7 例、シェーグレン症候群 3 例、橋本病 3 例、MCTD 2 例、ITP 2 例、Basedow 病、PSS、RA をそれぞれ 1 例、自己抗体陽性のみの 2 例、妊娠時の 1 例と、多岐に渡っていた。

本研究成果について、学会発表などを通じ啓発を進めており、英文論文文化に向け準備中である。

#### D. 考察

まず、1987 年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班による診断基準では、「1. 成人、女子に多い」との臨床症状が記載されているが、本調査では、やや男性に多い結果が得られ、少なくとも、他の自己免疫疾患のように、必ずしも女性に多いわけではないことが明らかとなった。また、発症年齢は 60 歳

代に突出したピークがあり、比較的高齢発症が多いことも明らかとなった。今後の診療ガイドラインの策定について、これらを踏まえた改訂が必要であると考えられた。

低血糖については、1987 年の診断基準では、検査所見として「1. 血糖:耐糖能の低下を認める。但し、低血糖を来す場合もある」と記載されているが、本調査では 76% の症例に低血糖発作が認められ、本疾患を疑うことにつながった例も多かった。また、結果の項で記載したように、その機序としても抗体の交代現象では説明が困難な症例も多く、従来以上に低血糖発作について、十分留意する必要があると考えられ、今後の診療ガイドラインの策定の際に重要な情報と考えられる。

また、1987 年の診断基準では、検査所見として「2. 血漿インスリン あるいは C ペプチドの高値」と記載されているが、本調査研究で空腹時インスリン値は 366 (138-620)  $\mu\text{U}/\text{mL}$  である結果を得たため、具体的な値についても言及できると考えられる。これにより検査所見「3. 外因性インスリンに対する反応低下 4. 患者血液細胞のインスリン受容体の結合能の低下を認める」については、重要視しなくても、IRI を測定し上記のような高値を認めた場合、抗インスリン受容体抗体の測定へとつなげることが推奨できると考えられる。

また、1987 年の診断基準では、臨床症状に「3. 他に自己免疫疾患を伴うことが多い。(a) Sjögren 症候群 (b) PSS (c) SLE」と記載されている。今回の調査研究においては、これら以外に、橋本病、MCTD、ITP、Basedow 病、RA をそれぞれ 1 例を認め、上記 3 疾患に限らず、自己免疫疾患全般の合併に留意する必要があると考えられた。また、B 型イン

スリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患の発見につながった例もあり、今回併存なしとの回答となった症例の中にも、さらに自己免疫疾患が見いだされる可能性も考えられる。また、これらの併存する自己免疫疾患の治療が奏功し、B型インスリン抵抗症の病態も改善した例も多く、併存する自己免疫疾患の積極的な検索が本疾患の治療のためにも重要であると考えられる。これらの点も診療ガイドライン策定の際に強調すべきと考える。

#### E. 結論

インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、A型およびB型インスリン抵抗症について、全国調査を行い、我々はB型についての解析を進め、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態を明らかにできたものと考えられる。B型インスリン抵抗症を疑った際の検査や併存自己免疫疾患の検討、さらにはその治療について、有益なデータが得られ、1987年に厚生省ホルモン受容体機構調査研究班により発表された診断基準を基盤とし、これを改定する根拠となるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 廣田勇士、石垣 泰、竹内健人、門脇弘子、依藤 亨、赤水尚史、小川 渉、片桐 秀樹:本邦におけるインスリン抵抗症の臨床像と診療実態調査、第91回日本内分泌学会総会、宮崎、2018年4

月26-28日

- 2) 竹内健人、廣田勇士、石垣 泰、門脇弘子、依藤 亨、赤水尚史、小川 渉、片桐 秀樹:本邦におけるインスリン抵抗症の臨床像と診療実態、第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018年5月24-26日
- 3) 片桐秀樹 臓器間ネットワークと代謝疾患第46回内科学の展望、大阪、2018年12月2日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)  
ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
分担研究報告書  
インスリン抵抗症の診断基準・診療ガイドラインの整備作成  
(A型及び亜型のインスリン抵抗症の遺伝学的解析と表現型の検討)  
研究分担者 小川 渉 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨:インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)はインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型(非A非B型)も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や診療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討するため、A型インスリン抵抗症が疑われる患者11例に対して遺伝子検査を施行し、既知のインスリン受容体遺伝子変異を4例、新規のインスリン受容体遺伝子変異を1例に同定した。またインスリン受容体遺伝子変異を認めなかった例にはPIK3R1遺伝子解析を行い、2例に変異を同定した。インスリン受容体遺伝子、PIK3R1遺伝子に異常を認めない3例について、家系を用いたエクソーム解析を開始した。また、前年度までにSGLT2阻害剤が本症候に有効性を示すことが、自験例及び他施設からの情報収集によって明らかとなったため、SGLT2阻害剤のインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導治験に関して協力企業を確保し、プロトコルの確定、実施施設選定などを含めた治験準備を整えた。

#### A. 研究目的

インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)は、一般にインスリン受容体の遺伝子変異は異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されるが、受容体以後の情報伝達機構の異常などにより発症すると考えられている亜型(非A非B型)も存在する。また、A型の近縁の疾患として、インスリン受容体の遺伝子異常により高度なインスリン作用障害をきたし、特徴的な身体所見を呈するRabson-Mendenhall症候群やDonohue症候群が存在する。

「インスリン受容体異常症A型及びB型の診断基準」は平成7年度の本研究班により作成されたが、この診断基準には現在の診療実態に合致しない点もある。また、インスリ

ン受容体異常症(インスリン抵抗症)は、その患者数や臨床病態、重症度などについても症例報告以上の情報は乏しく、治療法についても確立したものはない。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常などによると考えられている非A非B型については、原因と考え得る遺伝子が同定された家系は世界で2家系に過ぎず、わが国での診療実態は全く不明である。また非A非B型については確定された診断基準はない。

そこで、本研究計画ではA型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候やDonohue症候群に関して、疑い例を含め幅広く診療実態の調査を行い、わが国における推定患者数や診療実態といった、診断基

準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。また、非 A 非 B 型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)に関しても、詳細な臨床情報や病因や病態の推定に資する情報を収集し、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。

## B. 研究方法

### 1) インスリン抵抗症遺伝子型の解析

インスリン抵抗症の遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討し、治療方針の検討やガイドラインの作成に役立てるため、遺伝的要因によるインスリン抵抗症が疑われる例に対して、遺伝子検査を行った。

### 2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の医師主導治験

全国診療実態調査や自験例において、本症に対する SGLT2 阻害剤の一定の有効性が認められると考えられたため、本症に対する治験計画を立案した。

#### (倫理面への配慮)

全国診療実態調査はヘルシンキ宣言ならびに我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して神戸大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施したものである。

## C. 研究結果

### 1) インスリン抵抗症遺伝子型の解析

前年度までの調査により、臨床的に遺伝子異常に基づくインスリン抵抗症と考えられるものの、遺伝子検査が未実施であった症例が多く報告されていたため、これらの症例に対して、遺伝子検査を行った。

まず、同意の得られた 11 例に対して、サンガー法によりインスリン受容体遺伝子(INSR)の変異を検索したところ、4 例に既にインスリン抵抗症患者で同定されている変異(425C>A, p.Gly142Val; c.3224 C>A, p.Ala1075Asp; c.3614 C>T, p.Pro1205Leu; c.3602G>A, p.Arg12+01Gln)がヘテロ変異として確認された。これらの症例の臨床的表現型はいずれも A 型インスリン抵抗症に合致するものであった。また、うち 1 例にはインスリン受容体遺伝子の新規なヘテロ変異(c.2774T>G, p.Ile925Ser)を同定したが、本症例は幼児期から強いインスリン抵抗性を伴う Rabson-Mendenhall 症候群に合致するものであった。

インスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった 6 例については、PI3 キナーゼの調節サブユニットの一つである p85 $\alpha$  遺伝子(PIK3R1)遺伝子の変異を検討したところ、2 例に既知の変異(c.1945C>T, p.Arg649Trp)が同定された。

### 2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の医師主導治験

前年までの全国調査における検討から SGLT2 阻害剤の医師主導治験を立案した。患者の希少性を考慮に入れ、A 型インスリン抵抗性症やインスリン抵抗症亜型と同様に、強いインスリン抵抗性を伴う糖尿病を呈する脂肪萎縮性糖尿病も対象疾患とし、治療群 1 群で、12 週間の HbA1c の低下効果を検討する試験計画を立案し、プロトコールを作成した。本プロトコールを元に PMDA の事前相談を行ったところ、大きな変更意見は無く、本プロトコールに基づいて治験を実施することとなった。

## D. 考察

今年度の検討では、4例のインスリン抵抗症患者に既知のインスリン遺伝子異常を同定した。これらの患者いずれの症例の表現型も、A型インスリン抵抗症に特徴的であり、過去の報告とも矛盾はなかった。

一方、Rabson-Mendenhall症候群に合致する表現型を示す1例には新規なインスリン受容体のヘテロ変異が認められた。一般に、Rabson-Mendenhall症候群ではA型インスリン抵抗症に比べて強いインスリン抵抗性を呈し、インスリン受容体遺伝子の機能低下型の変異をホモまたは複合ヘテロで持つことが多いとされ、単一ヘテロ変異の報告はまれである。今回同定された変異は受容体βサブユニットのチロシンキナーゼドメインに存在するが、A型インスリン抵抗症で認める変異より受容体機能の低下の程度が強い可能性がある。今後変異体の培養細胞への発現実験等を通じて、機能低下の程度を確認することは重要と考えられる。

今回インスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった6例については、PI3キナーゼの調節サブユニットの一つであるp85α遺伝子(PIK3R1)遺伝子の変異が認められ、両症例ともに同一の変異(c.1945C>T, p.Arg649Trp)であった。PIK3R1におけるc.1945C>T, p.Arg649Trp変異は海外ではSHORT症候群の原因遺伝子として報告はあるものの、昨年、我々によって始めて我が国のインスリン抵抗症症例に見出された変異である。SHORT症候群は、低身長、関節過伸展、眼球陥凹、Rieger奇形、歯芽萌出遅延等の特徴とする症候群とされるが、昨年、我々が見出した例でも、今回の2例でも、低身長や眼球陥凹は認めるものの、関節過伸展やRieger奇形は認めなかった。すなわち、PIK3R1では必ずしもSHORT症候群で記載

されている古典的な身体所見を伴わないことも明らかとなった。昨年同定された例を含めると、本研究班でインスリン抵抗症疑い症例に対して3例のPIK3R1変異患者が同定されたことから、PIK3R1は、インスリン受容体に変異のないインスリン抵抗症の原因遺伝子として、最も頻度が高い可能性が有る。

## E. 結論

インスリン抵抗症遺伝子型の解析を行い、表現型との対比を行った。今後、これらの情報を基に、新しい診断基準を作成する予定である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 9:1224-1227. 2018

### 2. 学会発表

- 1) 木下香, 諏訪部信一, 廣田勇士, 竹内健人, 小川渉, 金野友紀, 高谷里依子, 高谷具純. 第52回日本小児内分泌学会, 東京, 2018年10月5日
- 2) 竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018年5月24日
- 3) 廣田勇士, 石垣泰, 竹内健人, 門脇弘



子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐  
秀樹. 第 91 回日本内分泌学会学術総  
会, 宮崎, 2018 年 4 月 26 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

Wolfram 症候群の検討(実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成)

研究分担者 谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨:平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査した症例の再検討及び、その後、遺伝子検査の依頼等により蓄積された症例の解析により、診断基準改定に関する要否の確認を行った。同時に、引き続き Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、自経例や海外での症例報告を含め文献調査を行い、日本人の疫学調査の結果と合わせて考察を加え、WFS1 遺伝子異常による疾患の多様性を明らかにすることを試みた。剖検例について、膵内分泌の病理を詳細に検討した。また、成人典型例の1例で糖尿病に対する GLP-1 受容体作動薬の臨床効果を検討した。

遺伝子解析および臨床情報に基づき日本人 Wolfram 症候群は多様であり、臨床的には典型例と考えられても WFS1 遺伝子変異が同定されない症例や、変異が同定されても糖尿病や視神経萎縮を欠く非定型例や糖尿病に比し視神経萎縮の発症が遅く、診断が遅れる症例が存在する。また、海外において優性遺伝する WFS1 遺伝子異常症も報告され、WFS-like syndrome とも呼ばれている。これまでに我々が解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が 3 例存在し、家族歴がない事から、優性形質を与える変異の孤発例である可能性があるが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は完全には否定できない。典型的な Wolfram 症候群例では、今回新たに遺伝子解析を行った患者を含めて疾患発症年齢は 1 才未満から最高齢で 29 才と幅広い。そのため、30 歳未満で発症した糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する診断基準からの改定は現時点では必要ないと判断した。希少疾患ゆえ症例数が少なく、さらに根本的治療法もないため診療指針は概略にとどまり、今後さらに症例を蓄積しながら詳細にする必要がある。一方、剖検例での解析より、膵β細胞消失についてβ細胞の脱分化を含む細胞可塑性との関連が示唆された。また、1例での観察ではあるが、インスリン分泌が残存する典型例において GLP-1 受容体作動薬がインスリン分泌能と血糖コントロールが部分的に改善することを確認した。膵内分泌の病理や GLP-1 受容体作動薬の臨床効果に対する理解を深めていくことで今後の治療法の開発につながる可能性がある。

A. 研究目的

我が国における Wolfram 症候群の実態を解明し、日本における疫学調査と海外を含めた文献調査により、診断基準の妥当性を検証する。Wolfram 症候群(WFS)は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外からは

優性遺伝する例や、WFS1 遺伝子異常を持つが、典型的症候のうち糖尿病を欠くなど、「不全型」が報告されている。しかしながら、その実態や disease entity は定まっていないため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される不全型を含む患者

で同意が得られたものに対する遺伝診断、国内外での文献検索により、WFS-like syndrome の概念と日本での頻度を明らかにすることも合わせて目的とする。このことにより、Wolfram 症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の精緻化をめざす。また、Wolfram 症候群の主要徴候である糖尿病の病態をより明確にし、将来の治療法開発の基礎とするため、患者剖検臓の組織学的解析および典型例 1 例における GLP-1 受容体作動薬の臨床効果を解析した。

## B. 研究方法

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査および遺伝子解析の依頼などにより蓄積された疫学調査結果の再分析、新たに依頼された症例の臨床記録および遺伝子検査結果を解析した。合わせて、海外を含む症例報告の文献調査を行った。患者剖検臓の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、膵ホルモン(インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチド)、クロモグラニン A に対する抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。

典型例成人患者に対して、インスリン治療に GLP-1 受容体作動薬を併用し、その臨床効果を解析した。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 29 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学研究に関する倫理指針(平成 29 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)に従い、山口

大学医学部・医学部附属病院の倫理審査委員会において審査・承認を受けて研究を行った。研究対象者に対して、必要な人権擁護上の配慮、研究方法による不利益、危険性の排除を行い、説明と同意(インフォームド・コンセント)を得て研究を実施した。

## C. 研究結果

Wolfram 症候群には遺伝的多様性が存在することは明らかであるが、新たに遺伝子診断を行った 6 歳と 7 歳の男児兄弟例では糖尿病、視神経萎縮を合併し、臨床的には定型例と考えられたが、WFS1 遺伝子異常を認めなかった。また、小児期発症の糖尿病と視神経萎縮により本症が考えられた 26 歳女性では、無ガンマグロブリン血症、低身長および Pelger-Huet 異常を伴う好中球分葉異常を合併しており、WFS1 遺伝子異常を認めなかった。一方、WFS1 遺伝子変異を持つ患者にも臨床徴候や経過に多様性が見られる。WFS1 遺伝子において Gly674Arg と Gln14Arg の複合ヘテロ変異が同定された 50 歳の女性では、8 歳で糖尿病を発症し、約 40 年後に視神経萎縮を診断されている。この症例では、最近急激な小脳失調の進展も認めている。このような症例では、若年での糖尿病発症のみでは、遺伝子検査を行われる可能性は少なく、診断が遅れる。また、非定型例も確認されており、WFS1 遺伝子において Arg456His と Gly576Ser の複合ヘテロ変異が同定された 13 歳の男児例では、中枢性尿崩症、感音性難聴、腎尿路異常とともに中枢神経症状を呈したが主要徴候の糖尿病と視神経萎縮が未発症であった。

海外では WFS1 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、優性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称さ

れている。これまでに我々が解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が3例存在し、家族歴がないことから、優性形質を与える変異の孤発例である可能性があるが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は完全には否定できない。

典型的な臨床症状を有する Wolfram 症候群の2症例(内、1症例は遺伝子診断済み)の3剖検臓の解析を続けている。インスリン抗体により陽性に染まる細胞は著減していた。この所見は既報の通りである。1例ではグルカゴン陽性細胞の増加とともに膵島内にホルモン非産生の内分泌細胞(クロモグラニン A 陽性)を多数認めたが、他の1例ではクロモグラニン陽性内分泌細胞が著減していた。内分泌細胞が著減している例では、膵島様の構造を取りながらアミラーゼ陽性細胞で構成され、多くの膵島細胞で間葉細胞系マーカーであるビメンチンを発現する。このことから、Wolfram 症候群では膵島細胞の分化異常が糖尿病の病態形成に関与することが推察される。

インスリン分泌能がわずかに残存する典型例の26歳女性症例(WFS1 遺伝子診断済み)でインスリン治療に GLP-1 受容体作動薬を併用し、その臨床効果を解析した。併用開始より6ヶ月間の観察において内因性インスリン分泌が増加し、併用前に比しインスリン投与量が20%減量された。さらに、併用により低血糖発作が減少、患者 QOL 改善に寄与することが見込まれた。この患者では、GLP-1 受容体作動薬の投与を継続しており、今後、長期投与による膵内分泌機能および中枢神経などに対する保護効果を確認していく予定である。GLP-1R 受容体作動薬の使用は倫理審査会の審査・承認後、患者より

同意取得を得て行なわれた。

#### D. 考察

現時点においては我が国での診断基準の改定の必要はないと考えられる。しかし、疾患の多様性を考慮し、一部の症候の発症が遅れる患者に対しては、診断の感度を上げるための診断基準の精緻化が求められる。一方、非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症、それ以外の原因による Wolfram 症候群を適切に診断できる診断基準、亜分類が必要であり、遺伝子診断や、臨床徴候に基づいてさらに亜分類が必要になる可能性がある。その際には診断基準の改定が必要になるが、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。

患者の剖検臓を用いた解析より Wolfram 症候群の成因および病態を考える上で重要な知見が得られつつある。近年、糖尿病におけるβ細胞不全のメカニズムとしてβ細胞の脱分化、さらには別のリニエージへの再分化(運命転換)の可能性が示唆されており、Wolfram 症候群患者のβ細胞では、このような細胞可塑性がβ細胞喪失(表現型の喪失)に繋がっている可能性が示唆される。Wolfram 症候群では従来、小胞体ストレスを中とする慢性ストレスが負荷された状態のβ細胞がアポトーシスによって消失すると考えられてきたが、今回の解析結果はアポトーシス以外の可能性を示唆するものであり、今後の治療法の開発に繋がることが期待される。

Wolfram 症候群に対する発症や進行を遅らせる治療法は確立されていない。患者で確認された GLP-1 受容体作動薬の臨床効果より、糖尿病に対して少なくとも短期間でのベネフィットが期待できることが示唆された。GLP-1 受容体作動薬は糖尿病病態におい

て膵  $\beta$  細胞での小胞体ストレスを軽減することが報告されており、Wolfram 症候群の病態改善にもつながる可能性がある。今後、さらに膵内分泌機能および中枢神経に対する長期効果を明らかにすることで、Wolfram 症候群に対する本剤の有用性を明らかにすることができれば、本剤による補助療法の開発につながる可能性がある。

#### E. 結論

日本では糖尿病、視神経萎縮の発症(診断)を 30 歳未満とする診断基準の改定は現時点では必要ないと考える。しかし、今後、疾患亜分類などに伴い改定が必要となる可能性がある。広義の WFS1 遺伝子異常症の実態を含め、今後明らかにすべき点は多い。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improve beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome. *Diabetologia* 61; 2189-2201, 2018

##### 2. 学会発表

- 1) Tanizawa Y. Medical and Genetic alleviation of cellular stress restore  $\beta$ -cell function in Wolfram syndrome. 7th International Workshop on Wolfram Syndrome, Paris, France, June 11th to

12th 2018

- 2) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Metabolic insufficiency caused by cellular stresses is implicated to  $\beta$  cell dedifferentiation in the mouse model of Wolfram Syndrome. 78th American Diabetes Association Scientific Sessions. Orlando, FL, USA, June 22-26
- 3) 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 西村 渉, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵  $\beta$  細胞可塑性制御の解明 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018 年 5 月 24 日、25 日、26 日
- 4) 椎木 幾久子、田部 勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵  $\beta$  細胞可塑性制御の解明 日本糖尿病学会中国四国地方会第 56 回総会、下関市、2018 年 10 月 26 日、27 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究

研究分担者 海老原 健 自治医科大学 准教授

研究要旨:診療ガイドライン(案)を作成し、パブリックコメントを収集し修正したのち、日本内分泌学会の承認を得た。この脂肪萎縮症診療ガイドラインを日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した。また、これまでの調査で原因不明であった先天性症例について遺伝子解析を実施し、複数の症例でわが国では初めての遺伝子変異を同定した。

A. 研究目的

脂肪萎縮症の原因は遺伝子異常や自己免疫異常など様々であり脂肪組織の障害部位、程度も様々である。また、症例数に関する直接的な統計データはなく、診断基準も存在しない。本研究では疫学調査やレジストリの整備によりわが国の実態を把握し、わが国に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの策定を目指す。

B. 研究方法

1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

これまでに日本内分泌学会における重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進め、脂肪萎縮症診療ガイドライン案(ver. 1.0)を作成した。委員会内での校正作業を実施したのち、パブリックコメントを収集し修正する。日本内分泌学会の承認を得たのち、日本内分泌学会の刊行物として発刊する。

2) 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

先天性脂肪萎縮症の新しい原因遺伝子が相次いで報告されている。上記調査で見出された先天性症例を対象に原因遺伝子の検索を行う。

(倫理面への配慮)

健常者あるいは患者を対象とした研究は該当

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実施する。

C. 研究結果

1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

これまでに作成した脂肪萎縮症診療ガイドライン案(ver. 1.0)を委員会内で校正作業を進め修正した。この診療ガイドライン(案)に対するパブリックコメントを収集し再度修正した。日本内分泌学会の承認を得たのち、この脂肪萎縮症診療ガイドラインを日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した(日本内分泌学会雑誌 vol.94 Suppl. September 2018)。

2) 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

これまでの調査で明らかになった原因不明の症例について遺伝子解析を実施した。その結果、これまで後天性と思われていた全身性症例で、家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子として知られている LMNA 遺伝子の N 端にヘテロミスセンス変異(p.T10I)を見出した。LMNA 遺伝子のヘテロ変異でも全身性脂肪萎縮症の原因となることが明らかとなった。また、これまで原因不明であった先天性全身性脂肪萎縮症においてインスリン作用における重要なシグナル

分子をコードする PIK3R1 遺伝子にヘテロミセンス変異を見出した。

#### D. 考察

##### 1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成

今回の脂肪萎縮症診療ガイドラインでは脂肪萎縮症の概念が明示され、脂肪萎縮症の分類および診断手順についても記載された。しかし、診断基準については策定が見送られた。脂肪萎縮症は多様な疾患の集合であり、共通の診断基準を作成することは困難である。病型診断のための診断手順や診断基準ではなく、治療に重点を置いた診断手順・基準の作成が有用と考えられる。

##### 2) 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

最近、米国からの報告で LMNA 遺伝子の T10I 変異により発症する全身性脂肪萎縮症関連早老症候群という疾患概念が提唱されている。同症候群では LMNA 遺伝子変異による家族性部分性脂肪萎縮症と同様に生下時には異常が認められない。わが国でも後天性と考えられている原因不明の全身性症例において LMNA 遺伝子の変異検索が必要であると思われた。また、PIK3R1 遺伝子に変異を認めた症例では、全身性であるにも関わらず、脂肪萎縮症で一般的に認められる脂肪肝や高中性脂肪血症が認められていなかった。これはインスリンシグナルが減弱していたためであると考えられた。今後、脂肪肝や高中性脂肪血症を認めない脂肪萎縮症の場合、PIK3R1 遺伝子変異を想定する必要があると考えられた。

#### E. 結論

2001 年のセイピン遺伝子異常症の報告以来、現在に至るまで、新しい脂肪萎縮症の報告が

続いている。このため今後も適宜、脂肪萎縮症の分類、診断手順等を改定していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K. Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic. Intern Med. 57: 2301-2313, 2018.

##### 2. 学会発表

1) Ebihara K. Current state and issues of lipodystrophy in Japan. Lipodystrophy Symposium 2018. Orland, FL, USA, June 26-27. 2018.

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	279-281
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症（その他のSITSHを示す疾患）	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	304-306
大藪恵一	くる病・骨軟化症	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	374-376

## 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
Okamura T, Yamada M, et al.	NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.	Mol Cell Endocrinol.	461	32-42	2018
Taguchi A, Ohta Y, Tanizawa Y	Molecular clock as a regulator of $\beta$ -cell function.	J Diabetes Investig.	9(3)	453- 456	2018
Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Oogawa W	Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.	J Diabetes Investig.	9(5)	1224-1227	2018
Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y	Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome.	Diabetologia	61(10)	2189-2201	2018



Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K	Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic	Intern Med	57	2301-2313	2018
「脂肪萎縮症診療ガイドライン」作成委員会 中尾一和、小川佳宏、海老原健、日下部徹、阿部恵、青谷大介、依藤 亨、佐藤真理	脂肪萎縮症診療ガイドライン	日本内分泌学会雑誌	94 (September)		2018
赤水尚史	甲状腺クリーゼ	医学のあゆみ	265(2)	124-127	2018
赤水尚史	自己免疫性甲状腺疾患 バセドウ病と橋本病のUpdate	最新医学	73(5)	651-656	2018
赤水尚史	内分泌アップデート 甲状腺クリーゼの診断と治療	診断と治療	106(9)	1117-1122	2018
大藪恵一、窪田拓生	小児とビタミンD	食と医療	5	36-44	2018
大藪恵一	FGF23	腎と透析	84増刊	192-194	2018
藤本留理子、谷澤幸生	Wolfram症候群と糖尿病	プラクティス	35(4)	395-398	2018

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 宮下 和久



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部 教授  
（氏名・フリガナ） 赤水 尚史（アカミズ タカシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	和歌山県立医科大学、愛媛大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 浩士



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科 教授  
（氏名・フリガナ）山田 正信（ヤマダ マサノブ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年 1月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 大阪大学  
所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長  
氏名 金田 安史



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授  
(氏名・フリガナ) 大藪 恵一 (オオゾノ ケイイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 3 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 沖永 佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 帝京大学ちば総合医療センター第三内科 教授

(氏名・フリガナ) 岡崎 亮 (オカザキ リョウ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

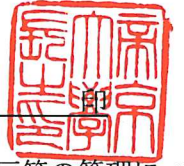
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 3 月 6 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 沖永 佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 帝京大学ちば総合医療センター第三内科 教授  
（氏名・フリガナ） 井上 大輔（イノウエ ダイスケ）

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 研究者名（所属部局・職名） 先端酵素学研究所・特任教授  
（氏名・フリガナ） 福本 誠二・フクモト セイジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 片桐 秀樹・カタギリ ヒデキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



令和元年 5月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 小川 渉・オガワ ワタル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

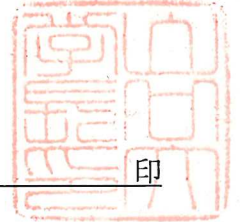
平成31年 3月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 岡 正朗



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科 ・ 教授

（氏名・フリガナ）谷澤 幸生 ・ タニザワ ユキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良五 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 准教授  
(氏名・フリガナ) 海老原 健 ・ エビハラ ケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2019年3月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 愛媛大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 満田 憲昭 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学系研究科・教授  
（氏名・フリガナ）三宅 吉博・ミヤケ ヨシヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学、和歌山県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。