

# 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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

令和2年5月

# 目次

## I. 序文

## II. 令和元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. 令和元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...19
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疫学・予防医学 三宅吉博...22
3. 甲状腺ホルモン不応症の検討  
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 山田正信...25
4. 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小児科学 大藪恵一...29
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 井上大輔...36
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...38
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...40
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...44
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...47
10. 脂肪萎縮症に関する調査研究  
自治医科大学 海老原健...52

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、その指針にのっとり前向き調査を実施することを目的としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では(1)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型,B型,亜型)、(7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げる。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』に基づく多施設合同前向き臨床研究を継続実施した。また、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の全国アンケート調査を行い、現状把握、病態理解を進めた。インスリン抵抗症、Wolfram 症候群、脂肪萎縮症についても実態調査を進めた。上記疾患の早期かつ的確な診断・治療、さらには予後改善に寄与するために、これらの疾患の実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成が着実に成果を上げつつある。

研究分担者(五十音順)

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

9. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 教授

A. 研究目的

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

● 甲状腺部会

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

#### ● 副甲状腺部会

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

#### ● 糖尿病部会

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

#### B. 研究方法

ホルモン受容機構異常に起因する下記の8

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

#### (調査・研究対象疾患)

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

#### ● 甲状腺部会

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

#### 2) 甲状腺ホルモン不応症

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から診療指針作成委員を選定し委員会(委員長山田正信)を立ち上げた。治療指針の策定にあたっては、Minds・GRADEが定める手法に基づいて行なう。(以上、研究分担者の山田が担当)

#### ● 副甲状腺部会

- 3) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機

能低下症

4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症

5) 低カルシウム性疾患

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(主任 中村好一)と共同で、低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodysostosis の患者の現況について、全国アンケート調査を行う。また、二次調査の結果を解析することによって、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の患者レジストリを構築し、これらの疾患の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。(以上、研究分担者の大菌、井上、福本が担当)

● 糖尿病部会

6) インスリン抵抗症

前年度までの全国診療実態調査によってインスリン抵抗症が継続診療されている国内施設が明らかとなったため、これらの施設から、治療薬の有効性や安全性に関する情報を収集し文献から得た情報と併せて、診療ガイドラインの作成を目指す。(以上、研究分担者の小川が担当) また、全国診療実態アンケート調査によって B 型インスリン抵抗症の症例経験を持つ施設が明らかとなった。B 型インスリン抵抗症の病態や治療薬の有効性や安全性や予後など、さらに詳細な臨床情報を収集し、病態分類や診療ガイドラインの作成を目指す。(以上、研究分担者の片桐が担当)

7) Wolfram 症候群

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

ら蓄積された疫学調査結果の再分析を行ない、診断基準、治療指針の改訂を行う。(以上、研究分担者の谷澤が担当)

8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症の実態調査、レジストリ 脂肪萎縮症治療薬メトレプチンの全例調査や難病助成の登録制度と連携し、レジストリ立ち上げ、診断基準の策定を進める。また、部分性脂肪萎縮症における原因遺伝子検索を行う。(以上、研究分担者の海老原が担当)。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

● 甲状腺部会

1) 甲状腺クリーゼ

甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、同疾患の予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的とし、前向きコホート試験実施している。研究期間は 2 年、目標症例数は 500 例に設定している。令和元年度末現在、106 施設が参加し、53 例の登録を得た。データ管理システムは愛媛大学大学院医学系研究科内に設置した REDCap を利用する。

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

2) 甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の治療ガイドライン

の策定に向け、CQ を制定し文献検索を行った。これまでに CQ 策定、文献検索、一次スクリーニング、文献収集、二次スクリーニング、構造化抄録作成を踏まえたうえで、推奨文原案策定が終了した。

#### ● 副甲状腺部会

- 3) 副甲状腺機能低下症
- 4) ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症
- 5) 低 Ca 血症性疾患

全国アンケート調査から、副甲状腺機能低下症 704 名、偽性副甲状腺機能低下症 478 名が集計された。この結果から全国の推定患者数は副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名～3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名～1,825 名)と推計された。二次調査では、特発性副甲状腺機能低下症の平均発症年齢は 37.9 歳であった。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、アンケート調査から 115 名のデータを収集し、種々の筋骨格軟部組織等の症状・症候を有していることが明らかになった。他にも、低 Ca 血症性疾患に関して、様々な臨床的特徴が明らかになった。

#### ● 糖尿病部会

- 6) インスリン抵抗症

インスリン受容体に対する自己抗体による B 型インスリン抵抗症に関する調査から、わが国における 29 例の B 型インスリン抵抗症の実態が明らかとなり、低血糖の合併や自己免疫疾患の併存が高いこと、性差を認めないこと、地域の偏在を認めないこと、60 歳代に発症年齢のピークがあることなど、診断基準の改定につながる基盤となるデータが蓄積された。

A 型インスリン抵抗症の遺伝子型による症状や治療反応性の差異を検討するため、インスリン抵抗症が疑われる患者 2 例に対して遺伝子検査を施行したが、インスリン受容体遺伝子や

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

- 7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

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

- 8) 脂肪萎縮症

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

#### D. 考察

##### ● 甲状腺部会

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である故に、相当多くの臨床情報を収集を要する。しかしながら登録症例数の推移からは、当初計画していた目標症例数の達成は困難と考えられた。目標症例数を 100 例に下方修正し、今後 50 例の予後情報の登録が完了した時点で中間解析を行う。甲状腺ホルモン不応症を正しく診療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きに加えて、治療ガ

ドラインの策定作業が進んでいる。

#### ● 副甲状腺部会

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なることから原因遺伝子異常の解析が重要と考えられた。今後、適切な項目設定を行った患者レジストリを構築し、診療ガイドラインを改訂・再策定を進めていく必要がある。

#### ● 糖尿病部会

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

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

- 真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 藤原 誠, 道上敏美, 難波範行, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 37 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 52) 窪田拓生, 大幡泰久, 石原康貴, 藤原誠, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 北岡太一, 大藪恵一: 歯限局型低ホスファターゼ症の生化学的・遺伝学的検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日
- 53) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症診療ガイドラインの策定 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 54) 武鐘真司, 山本威久, 向井昌史, 長谷川泰浩, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 道上敏美, 大藪恵一: パス解析を用いたビタミン D 欠乏性くる病患児の内反膝(O 脚) と関連する臨床検査値の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 55) 藤原幾磨, 窪田拓生, 道上敏美, 渡邊淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一郎, 仲野和彦, 横沢恭一, 藤井庄人, 長谷川航, 澤井英明, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症に対する酵素補充療法の全例調査(特定使用成績調査) -中間解析データ- 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 56) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 57) 窪田拓生, 難波範行, 室谷浩二, 田中弘之, 神田洋紀, 大藪恵一, 清野佳紀: 低リン血症性くる病(XLH)患者を対象とした burosumab の有効性及び安全性の検討(非盲検第 III 相臨床試験) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 58) 窪田拓生, 藤原幾磨, 道上敏美, 渡邊淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一郎, 仲野和彦, 笹谷晴恵, 長谷川航, 別所友子, 澤井英明, 大藪恵一: 日本人低ホスファターゼ症患者 52 例のベースラインの検討 —ALP 酵素補充療法特定使用成績調査より— 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 59) 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 武鐘真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 宮田 京, 山田知絵子, 藤原 誠, 山本勝輔, 道上敏美, 難波範行, 間部裕代, 山口健史, 松井克之, 玉田 泉, 山本晶子, 江藤潤也, 河口亜津彩, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 38 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日
- 60) Nakano Y, Kitaoka K, Miyata K, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono

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

る 第 69 回日本体質医学会総会 下関  
2019 年 8 月 31 日

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

特記事項なし

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: 現行の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実施した。登録を促すために、関連学会の学術集会、学会誌、ホームページ、学術雑誌にて周知し、未参加施設や参加施設の担当者には文書や電子メールで参加、登録を依頼した。今年度末時点で 50 例以上の登録を得ており、今後は中間解析を実施する予定である。

A. 研究目的

現行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実施した。

B. 研究方法

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 年間で 500 例を目標とした。登録項目は性別、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。

登録を促すために、関連学会の学術集会、学会誌、ホームページ、学術雑誌、学術講演会にて周知し、未参加施設や参加施設の担当者には文書や電子メールで参加、登録を依頼した。

(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

106 施設が参加し本年度末時点で 53 例の登録を得た。

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

D. 考察

登録症例数の推移からは当初計画していた目標症例数の達成は困難と考えられた。当面の目標症例数を 100 例に下方修正し、今後 50 例の予後情報の登録が完了した時点で中間解析を行う予定である。

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) Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T: Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors therapy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 66:843-852. 2019
- 2) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針. 救急・集中治療 最新ガイドライン 2020-'21、編著: 岡元和文、総合医学社、東京 379-383, 2020
- 3) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017. *Medical Practice* 37:30-37, 2020
- 4) 赤水尚史: 甲状腺機能亢進症/甲状腺クリーゼ. *ICU 治療指針II*、総監修: 岡元和文、総合医学社、東京 1042-1044, 2019
- 5) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ: 診療ガイドラインとレジストリー研究. *日本内科学会雑誌* 108:2361-2368, 2019

##### 2. 学会発表

- 1) 赤水尚史、古川安志: 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市

- 2) 上田陽子、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、栗本千晶、竹島 健、古川安志、西 理宏、赤水尚史: TR(甲状腺ホルモン受容体) $\beta$  遺伝子 E460K 変異にバセドウ病を合併した一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
- 3) 竹島 健、中尾友美、吉松弘晃、小瀬川真美、松谷紀彦、古川安志、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:メルカゾール治療後に血球貪食症候群を合併したバセドウ病の1例. 第62回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
- 4) 中尾友美、竹島 健、松本敏希、岸本祥平、栗本千晶、浦木進丞、松谷紀彦、森田修平、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 治療的血漿交換の適応判断に難渋した甲状腺クリーゼの一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
- 5) 有安宏之、稲葉秀文、赤水尚史: 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能異常. 第 92 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 5 月 9-11 日 仙台市

#### 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)	泌内科)
鈴木敦詞(藤田医科大学医学部内分泌・代謝内科学)	古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座)
脇野 修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)	有安宏之(和歌山県立医科大学内科学第一講座)
坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病代謝内分泌センター)	井口守丈(京都医療センター循環器内科)
手良向聡(京都府立医科大学大学院医学研究科生物統計学)	木村映善(国立保健医療科学院)
飯降直男(高島平中央総合病院 内科)	南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)
金本巨哲(大阪市立総合医療センター内分	三宅吉博(愛媛大学大学院医学系研究科疫学・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ー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)を収集している。

令和元年 3 月 20 日現在、95 名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者 54 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ー研究を実施する。

#### 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

(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。

2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記事項なし

#### C. 研究結果

令和元年3月20日現在、95名の医師が疾病登録システムに登録している。甲状腺クリーゼ患者54名の情報が登録されている。

(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 准教授)

古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座 講師)

#### 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

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検討

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おり、推奨文原案策定が終了した。

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

#### 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。今後は最終検討のうえでパブリックコメント、学会承認を経て公開を行う。

#### 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、推奨文原案策定が終了した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakajima Y, Yamada M, et al. Influence of Smoking on Thyroid Function in Japanese Subjects: Longitudinal Study for One Year of On-Off Smoking. *J Endocr Soc.* 3:2385-2396. 2019
- 2) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central Hypothyroidism Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 104:4879-4888. 2019

##### 2. 学会発表

- 1) Okamura T, Yamada M, et al. Thyroid hormone negatively regulates the pituitary NR4A1 without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
- 2) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number gains with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary

adenomas. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.

- 3) Yamada S, Yamada M, et al. Gender- and age- differences of seasonal changes in thyroid function in healthy subjects in Japan. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
- 4) 斉藤千真、山田正信ら: 視床下部—下垂体—甲状腺系の網膜への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 5) 近藤友里、山田正信: 視床下部室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスの作成と解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 6) 石井角保: 甲変異ベータ型甲状腺ホルモン受容体の生体内における機能解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 7) 山田早耶香、山田正信ら: 健常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動の検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 8) 高見澤哲也、山田正信ら: 下垂体腺腫を対象とした IGF-1 と甲状腺機能の関係に関する検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 9) 錦戸彩加、山田正信ら: 本邦検診受診者 1 万 2 千例における喫煙の甲状腺機能への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 10) 松本俊一、山田正信ら: 甲状腺中毒症における糖代謝異常のメカニズムの解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、

- 前橋、2019年10月10-12日
- 11) 平賀春菜、山田正信ら:劇症1型糖尿病4例における自己免疫性甲状腺疾患合併、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 12) 山田英二郎、山田正信ら:妊娠の経過中に糖尿病とバセドウ病を発症した1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 13) 吉岡誠之、山田正信ら:抗CTLA4抗体イピリムマブ投与にて破壊性甲状腺炎、薬剤誘発性肺炎、下垂体炎など多彩な自己免疫関連有害事象を呈した悪性黒色腫の一症例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 14) 吉野聡、山田正信ら:ニボルマブ投与によりTSAB陽性の甲状腺中毒症をきたした1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 15) 山口直樹、山田正信ら:長期投与下で二相性に甲状腺機能異常をきたしたエベロリムス誘発性甲状腺機能異常症の1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 16) 岡村孝志、山田正信ら:肺高血圧症に対しエポプロステノール加療中に発症した破壊性甲状腺炎の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 17) 吉川将史、山田正信ら:肺高血圧に対するエポプロステノール治療中に甲状腺機能亢進症となり、肺高血圧・心不全の増悪をきたし、甲状腺全摘により改善した一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 18) 関口奨、山田正信ら:重症甲状腺機能低下症の発見契機と予後の検討、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 19) 橋田哲、山田正信ら:メチマゾールにより両側唾液腺炎を来したバセドウ病の1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 20) 渡邊琢也、山田正信ら:インスリン自己免疫症候群等の合併により内服加療を断念したバセドウ病の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 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long non-coding RNAの解析、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 22) 小澤厚志、山田正信ら:視床下部-下垂体-甲状腺系制御機構におけるレプチンの役割、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 23) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4阻害薬とTSH、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 24) 下田容子、山田正信ら:DPP4阻害薬の内服中に亜急性甲状腺炎を発症した2例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 25) 岡田純一、山田正信ら:DPP4阻害薬の中止後に無痛性甲状腺炎を発症した1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
  - 26) 石田恵美、山田正信ら:ワーファリン内服中の著名な凝固時間延長を契機に診断された確からしいBasedow病の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日

- 27) 加嶋耕二、山田正信ら:冠攣縮性狭心症を発症して、発作時にバセドウ病を診断した47歳女性、第62回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
- 28) 中島康代、山田正信ら:高齢者の潜在性甲状腺機能異常症、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 29) 高見澤哲也、山田正信ら:新たに発見された変異 TBL1X 遺伝子の機能解析、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 30) 近藤友里、山田正信ら:絶食による視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 31) 山田早耶香、山田正信ら:健常者における血中TSH値とFT4値の季節変動の検討:人間ドック8,489名の解析から、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 32) 堀口和彦、山田正信ら:TSH産生下垂体腺腫における広範なコピー数増加と遺伝子発現量への影響、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 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

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の全国アンケート調査から、推定患者数を明らかにした。副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なった。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査から、様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候を有していることが明らかになった。PHEX 遺伝子変異部位や立体構造変化が PHEX 蛋白機能障害に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

- 1) 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: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。
- 2) ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症:ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症については、今後罹患患者の管理法が変わることが予想されるため、状況に応じ診療ガイドラインの作成を目指す。これらの成果に基づき、状況によ

っては該当疾患のレジストリ構築を検討する。ビタミン D 抵抗性くる病は、PHEX 遺伝子の機能喪失型変異により線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の発現が増加し低リン血症を呈する疾患である。しかし、PHEX 遺伝子の変異により FGF23 発現が上昇する機序は明らかではない。さらに、PHEX 遺伝子変異と表現型相関についても結論に至っていない。そこで、日本人 XLH 患者の遺伝子型と表現型の相関を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は研究班研究分担者である福本誠二(徳島大学先端酵素学研究所)、竹内靖博(虎の門病院内分泌センター)、井上大輔(帝京大学ちば総合医療センター)、皆川 真規(千葉県こども病院)と実施した。

- 1) 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った。約 3500 診療

科(内科、小児科、神経内科、神経科)に送付。その後、症例のある診療科に2次アンケート調査を行う。結果の解析により、現状の問題点を明らかにする。二次調査に回答があった診療科に患者レジストリの同意に関する依頼を実施する。患者レジストリの症例数をより多くするため、二次調査に回答がなかった診療科に再度二次調査票を送付する。

- 2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症に関して、日本骨代謝学会の支援を受けて、日本骨代謝学会評議員にアンケート調査を行う。結果の解析により、合併症や治療の妥当性など現状の問題点を明らかにする。PHEX 遺伝子解析対象患者は28家系日本人38名、男性12名(年齢中央値2.5歳)、女性26名(年齢中央値2.0歳)。臨床データ(n = 24~29)は、身長 SDS -2.09(中央値)、Pi (mg/dL) 2.5、ALP (U/L) 1779、FGF23 (pg/mL) 77、iPTH (pg/mL) 69.3、1,25(OH)2D (pg/mL) 61、TmP/GFR (mg/dL) 2.22であった。副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の患者レジストリを構築し、全国調査から得られた症例の病歴、身体所見、血液・尿検査、画像検査、遺伝学的検査、治療内容を患者レジストリに蓄積し、検討することによって、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。患者レジストリとして、米国Vanderbilt大学が開発したデータ集積管理システムREDCapを利用する。臨床カルクエスチョン(CQ)の作成する。

(倫理面への配慮)

千葉大学倫理委員会、大阪大学倫理審査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)、骨ミネラル代謝異常の診療指針の策定に関する研究(承認番号19121)、カルシウム代謝異常・リン代謝異常・骨疾患の遺伝学的解析(承認番号700)

本研究は高谷里依子(千葉大学予防医学センター)、中山尋文、大幡泰久、窪田拓生(大阪大学大学院医学系研究科)との共同作業である。

### C. 研究結果

- 1) 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。3501診療科に送付し、1807診療科(52%)から回答を得た。報告患者数は、副甲状腺機能低下症が704名、偽性副甲状腺機能低下症が478名であった。副甲状腺機能低下症の推定患者数は約2300名、偽性副甲状腺機能低下症の推定患者数は約1500名であった。次に、二次調査では、209診療科から、副甲状腺機能低下症及び疑いは360名、偽性副甲状腺機能低下症及び疑いは251名の個人調査票を回収することができた。副甲状腺機能低下症の内訳は特発性が238名、22q11.2欠失症候群が72名、HDR (Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia)症候群が19名、カルシウム感知受容体(CaSR)異常症が18名であった。発症時年齢は、特発性が37.9歳、22q11.2欠失症候群が8.1歳、HDR症候群が10.8歳、CaSR異常症が3.8歳、調

査時年齢は、特発性が 49.8 歳、22q11.2 欠失症候群が 19.4 歳、HDR 症候群が 28.5 歳、CaSR 異常症が 13.8 歳であった。特発性副甲状腺機能低下症では、脳内石灰化が 58%に、白内障が 15%に、脂質異常症が 32%に、高血圧が 25%に、腎機能障害が 35%に認められた。22q11.2 欠失症候群では、精神発達遅滞が 80%に、心血管系異常が 68%に、腎機能障害が 35%に、感染症による入院が 32%に認められた。HDR 症候群では、精神発達遅滞が 33%に、脳内石灰化が 27%に、難聴が 76%に、腎機能障害が 28%に認められた。CaSR 異常症では、脳内石灰化が 50%に、腎機能障害が 17%に認められた。

PHP の内訳は PHP1A(変異あり)52 名、PHP1A(臨床診断)58 名、PHP1B(メチル化異常あり)40 名、PHP1B(臨床診断)72 名であった。発症時年齢は、PHP1A(変異あり)が 5.6 歳、PHP1A(臨床診断)が 11.9 歳、PHP1B(メチル化異常あり)が 14.4 歳、PHP1B(臨床診断)が 18.8 歳、調査時年齢は、PHP1A(変異あり)が 17.2 歳、PHP1A(臨床診断)が 29.1 歳、PHP1B(メチル化異常あり)が 23.4 歳、PHP1B(臨床診断)が 30.8 歳であった。PHP1A(変異あり)では、円形顔貌が 90%、短指(趾)症が 96%、異所性骨化が 41%、精神発達遅滞が 79%、甲状腺機能低下症が 92%に認められた。PHP1A(臨床診断)では、円形顔貌が 82%、短指(趾)症が 68%、異所性骨化が 35%、精神発達遅滞が 41%、甲状腺機能低下症が 55%に、脂質異常が 32%、腎機能障害が 17%に認められた。PHP1B(メチル化異常あり)では、円形顔貌が 32%、短指(趾)症が 10%、精神発達

遅滞が 10%、甲状腺機能低下症が 23%に認められた。PHP1B(臨床診断)では、円形顔貌が 10%、精神発達遅滞が 11%、甲状腺機能低下症が 14%に認められた。二次調査に回答があった 210 診療科に患者レジストリの同意に関する依頼を実施し、151 診療科から回答を得た。同意は 146 診療科から得た。二次調査に回答がなかった 170 診療科に再度二次調査票を送付し、30 診療科から調査票を回収した。患者レジストリにデータを登録した。

2) ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミン D 依存性くる病/骨軟化症に関しては、日本骨代謝学会評議員 82 名に調査票を送付し、評議員が所属する 18 診療科から回答を得た。12 診療科が症例を有していた。患者数は、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症が 118 名であった。118 名の内、選択基準を満たした 115 名を解析対象とした。115 例中、指定難病の definite と除外診断を満たした症例は 74 名(64.3%)であった。家族歴は 115 名中 45 名に認められた。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の原因遺伝子検査が 59 名において実施され、PHEX 変異が 55 名(93%)において同定された。発症時年齢(中央値)は 2 歳、調査時年齢 38 歳であった。症状・徴候として、下肢変形が 63 名(54.8%)、骨痛が 62 名(53.9%)、関節痛が 54 名(47.0%)、骨折が 35 名(30.4%)、変形性関節症が 32 名(27.8%)、脊柱靭帯骨化症が 21 名(18.3%)、腱附着部症が 20 名(17.4%)、腎石灰化が 19 名(16.5%)、筋力低下が 19 名(16.5%)、歯周炎が 13 名(11.3%)に認められた。データを患者レジストリに登録した。クリニカルクエスチョン(CQ)の作成を開始した。

PHEX 遺伝子解析では、23 家系 33 名で 18 種類の変異が同定され、そのうち 7 種類(9 名)は新規変異であった。既報変異は 8 種類(20 名)、既報部位に異なる塩基置換は 3 種類(4 名)同定された。4 種類の変異は非血縁家族間で共通であった。C 端側に変異が多く分布していました。また、変異未同定 5 症例で MLPA を行ったがコピー数異常は認められず、FGF23、DMP1、ENPP1 遺伝子にも変異は同定されなかった。PHEX 遺伝子解析対象者の臨床データ解析では、治療開始前の血清 FGF23 値はリン投与量、活性型ビタミン D 製剤投与量と有意な正相関を認めました。さらに、N 端側に変異がある場合リン製剤の必要量が高値であった。変異 PHEX 蛋白構造予測解析では、iTASSER を用いて解析したところ、2 種のミスセンス変異蛋白は細胞膜から蛋白自体の露出面に変化が起こる可能性が考えられました。また、3 次元構造としてはほとんど構造変化が起こらない p.Arg747\*変異蛋白の解析から、PHEX 蛋白機能には基質結合性よりも細胞外タンパクの角度のような部分的な 3 次元構造の変化が重要である可能性が考えられた。

#### D. 考察

- 1) 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の報告患者数は 704 名、偽性副甲状腺機能低下症は 478 名であった。副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 2300 名、偽性副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 1500 名であった。副甲状腺機能低下症、偽性副甲

腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なった。遺伝学的な原因同定が重要と考えられた。

- 2) ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査から 115 名のデータを収集した。指定難病の definite と除外診断を満たした症例は約 64%と、割合としては十分ではなかった。家族歴を認めない症例も多かった。様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候を有していた。患者レジストリに登録した。また、PHEX 遺伝子解析では、変異部位が治療抵抗性に関連する可能性が示唆された。さらに、PHEX 蛋白の 3 次元構造解析モデルより、その立体構造変化が基質結合性とは独立して作用発現に寄与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の全国アンケート調査から、推定患者数を明らかにした。副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なった。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査から、今後の指定難病の診断基準の妥当性の検討、様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候を有していることが明らかになった。PHEX 遺伝子変異部位や立体構造変化が PHEX 蛋白機能障害に関与している可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Michigami T, Tachikawa K, Yamazaki M,

- Kawai M, Kubota T, Ozono K. Hypophosphatasia in Japan: ALPL Mutation Analysis in 98 Unrelated Patients. *Calcif Tissue Int*, 106:221-231, 2020.
- 2) Michigami T, Ohata Y, Fujiwara M, Mochizuki H, Adachi M, Kitaoka T, Kubota T, Sawai H, Namba N, Hasagawa K, Fujiwara I, Ozono K. Clinical practice guidelines for hypophosphatasia. *Clinical Pediatric Endocrinology*, 29:9-24, 2020.
  - 3) Okawa R, Kokomoto K, Kitaoka T, Kubota T, Watanabe A, Taketani T, Michigami T, Ozono K, Nakano K. Japanese nationwide survey of hypophosphatasia reveals prominent differences in genetic and dental findings between odonto and non-odonto types. *PLoS ONE*, 14:e0222931, 2019.
  - 4) Nakano C, Kitabatake Y, Takeyari S, Ohata Y, Kubota T, Taketani K, Kogo M, Ozono K. Genetic correction of induced pluripotent stem cells mediated by transcription activator-like effector nucleases targeting ALPL recovers enzyme activity and calcification in vitro. *Mol Genet Metab*, 127:158-165, 2019.
  - 5) Fukushima K, Kawai-Kowase K, Yonemoto Y, Fujiwara M, Sato H, Sato M, Kubota T, Ozono K, Tamura J. Adult hypophosphatasia with compound heterozygous p.Phe327Leu missense and C.1559delT frameshift mutations in tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene: a case report. *J Med Case Rep*, 13:101-106, 2019
2. 学会発表
- 1) Ohata Y, Kubota T, Takeyari S, Kitaoka T, Nakano Y, Miyata K, Yamada C, Ozono K, Ishihara Y, Nakayama H, Yamamoto K, Fujiwara M, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A. Mutation analysis of the PHEX gene and genotype-phenotype correlation in 37 Japanese patients X-linked hypophosphatemic rickets. *ASBMR 2019 Annual Meeting*. Orland, FL, USA. 2019.09.20-23.
  - 2) Yamazaki M, Kawai M, Michigami T, Ozono K. Functional Control of Osteoblasts by Type III Sodium/Phosphate Cotransporters *ASBMR 2019 Annual Meeting*. Orland, FL, USA. 2019.09.20-23.
  - 3) Kubota T, Ohata Y, Ishihara Y, Fujiwara M, Takeyari S, Yamamoto K, Nakano Y, Miyata K, Nakayama H, Kitaoka T, Okawa R, Nakano K, Akiyama T, Ozono K. Biochemical and genetic analysis in patients with odontohypophosphatasia in Japan. *9th International Conference on Children's Bone Health*. SALZBURG, AUSTRIA 2019.06.22-25.
  - 4) 原田大輔, 柏木博子, 上山 薫, 折山 恭子, 武鑑真司, 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 清野佳紀, 難波範行 :ALP157IU/L から診断した小児型低ホスファターゼ症の16歳男児例 第29回臨床内分泌代謝 Update 高知 19.11.29-30
  - 5) 中野由佳子, 武鑑真司, 北岡太一, 大

- 幡泰久, 山本賢一, 宮田 京, 中山尋文, 藤原 誠, 窪田拓生, 三善陽子, 大藪恵一: 酵素補充療法を導入した低ホスファターゼ症成人 2 症例の検討 第 29 回臨床内分泌代謝 Update 高知 19.11.29-30
- 6) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国アンケート調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 7) 向井昌史, 山本威久, 武鐘真司, 大幡泰久, 長谷川泰浩, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 道上敏美, 大藪恵一: ビタミン D 欠乏症あるいは不足による内反膝(O脚) の程度と関連する因子の検討(口演). 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 8) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国疫学調査(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 9) 山崎美和, 川井正信, 大藪恵一, 道上敏美: III 型ナトリウム/リン酸共輸送担体を介する骨芽細胞機能制御 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 10) 道上敏美, 立川加奈子, 山崎美和, 川井正信, 窪田拓生, 大藪恵一: 日本人における低ホスファターゼ症の特徴: 患者 98 名における変異アレル頻度および遺伝子型—表現型相関解析(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 11) 原田大輔, 柏木博子, 武鐘真司, 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 清野佳紀, 難波敏行: 骨折治癒遅延を呈した低ホスファターゼ症小児型の男児例(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 12) 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 武鐘真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 藤原 誠, 道上敏美, 難波範行, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 37 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 13) 窪田拓生, 大幡泰久, 石原康貴, 藤原誠, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 中山尋文, 北岡太一, 大藪恵一: 歯限局型低ホスファターゼ症の生化学的・遺伝学的検討(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 19.10.10-12
- 14) 道上敏美, 大幡泰久, 藤原誠, 望月弘, 安達昌功, 北岡太一, 窪田拓生, 澤井英明, 難波範行, 長谷川高誠, 藤原幾磨, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症診療ガイドラインの策定 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 15) 武鐘真司, 山本威久, 向井昌史, 長谷川泰浩, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 道上敏美, 大藪恵一: パス解析を用いたビタミン D 欠乏性くる病患児の内反膝(O脚) と関連する臨床検査値の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 16) 藤原幾磨, 窪田拓生, 道上敏美, 渡邊

- 淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一朗, 仲野和彦, 横沢恭一, 藤井庄人, 長谷川航, 澤井英明, 大藪恵一: 低ホスファターゼ症に対する酵素補充療法の全例調査(特定使用成績調査) -中間解析データ- 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 17) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 18) 窪田拓生, 難波範行, 室谷浩二, 田中弘之, 神田洋紀, 大藪恵一, 清野佳紀: 低リン血症性くる病(XLH)患者を対象とした burosumab の有効性及び安全性の検討(非盲検第 III 相臨床試験) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 19) 窪田拓生, 藤原幾磨, 道上敏美, 渡邊淳, 難波範行, 鬼頭浩史, 室月 淳, 杉山裕一朗, 仲野和彦, 笹谷晴恵, 長谷川航, 別所友子, 澤井英明, 大藪恵一: 日本人低ホスファターゼ症患者 52 例のベースラインの検討 —ALP 酵素補充療法特定使用成績調査より— 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 20) 大幡泰久, 石原康貴, 窪田拓生, 武鐘真司, 北岡太一, 中山尋文, 中野由佳子, 山本賢一, 宮田 京, 山田知絵子, 藤原 誠, 山本勝輔, 道上敏美, 難波範行, 間部裕代, 山口健史, 松井克之, 玉田 泉, 山本晶子, 江藤潤也, 河口亜津彩, 大藪恵一: 日本人 XLH 患者 38 名の PHEX 遺伝子解析結果と表現型相関の検討 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 21) Nakano Y, Kitaoka K, Miyata K, Yamamoto K, Takeyari S, Nakayama H, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K: Clinical study on factors relevant to metabolic syndrome in obese children with Achondroplasia and Hypochondroplasia 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 19.09.26-28
- 22) 向井昌史, 山本威久, 武鐘真司, 大幡泰久, 長谷川泰浩, 北岡太一, 窪田拓生, 山本勝輔, 溝口好美, 道上敏美, 大藪恵一: ビタミン D 欠乏性くる病による内反膝(0 脚)の程度と関連する因子の検討 第 92 回日本内分泌学会学術総会 仙台 19.05.09-16
- 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、全国調査(一次、二次)を行った。また、従来診断基準に適合しない正 Ca 血症の PTH 抵抗性症例の特徴を調べた。

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

- 1) 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を実施。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。
- 2) 自施設の Chiba study cohort においてビタミン D 欠乏がなく Ca 濃度正常の高 PTH 血症例を抽出し、臨床的特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

研究 1)は千葉大学の倫理委員会の承認のもと、行った。Chiba study は帝京大学倫理委員会で承認済みの研究である。

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。二次調査では、二次調査では、209 診療科から、副甲状腺機能低下症及び疑いは 360 名、偽性副甲状腺機能低下症及び疑いは 251 名の個人調査票を回収した。PTH 不足性のうち特発性は 238 名で平均発症年齢は 37.9 歳であった。先天的あるいは遺伝性のもは発症年齢がより若かった。偽性は大部分が PHP1A または 1B であり、遺伝子診断で確定されているものは 92 名であった。

Chiba study cohort からは、25D 濃度が少なくとも 20ng/ml 以上あり、Ca, P, Mg が正常であるにもかかわらず intact PTH が 60pg/ml 以上である例が数例抽出された。PTH の分泌および標的臓器における作用には血糖、腎機能、心機能などが関与している可能性が示唆されているが、PTH-Ca axis 異常を説明できる原因が全くみられない症例が複数存在した。

D. 考察

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なることから原因遺伝子異常の解析が重要と考えられた。今後、診断基準の策定に向けて検査値や症候などについても詳細な検

討を進める必要がある。

PTH の分泌・作用の修飾因子には未同定のものがあると考えられる。今後 PTH-Ca axis に基づく副甲状腺機能低下症診断基準を策定する上で、このような因子の同定が望まれる。

#### 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。今後二次調査の結果をふまえて診断基準の改訂を進める必要がある。また、あわせて低 Ca 血症性疾患の鑑別診断の手引きの改訂を進める。

#### 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) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全

国アンケート調査(臨床プログラム推進委員会企画) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日

- 2) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症の全国疫学調査(口演) 第 37 回日本骨代謝学会学術集会 神戸 2019 年 10 月 10-12 日

- 3) 高谷里依子, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 杉本利嗣, 福本誠二, 大藪恵一, 中村好一: 偽性副甲状腺機能低下症の臨床疫学像(全国疫学調査の結果から) 第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 京都 2019 年 9 月 26-28 日

#### 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

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:FGF23 が高値を示す低リン血症性骨軟化症患者、および血液透析患者の血中 FGF23 と心肥大や炎症、感染の指標との相関と検討した。いずれの対象においても、FGF23 濃度とこれらの指標とに相関は認められなかった。

A. 研究目的

FGF23 は、低リン血症性骨軟化症の惹起因子として同定された。その後の検討により、FGF23 は心肥大や炎症、感染等を惹起し得ることが報告された。しかし、FGF23 が高値の患者が、実際に心肥大や炎症、感染を来しやすいのかどうかは不明である。そこで FGF23 が高値を示す患者において、FGF23 濃度とこれらの指標とに相関が認められるかどうかを検討した。

B. 研究方法

FGF23 が高値を示す低リン血症性骨軟化症患者、および血液透析患者の血中 FGF23 と心肥大や炎症、感染の指標との相関と検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、徳島大学(#2955)と川島病院(#0358-0364)の倫理委員会による承認の後、参加者の書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

119 名の血液透析を受けている患者において、血中 FGF23 濃度と心エコー上の左室心筋重量係数、頸動脈エコーによる最大内膜中膜複合体厚、脈波伝播速度、CRP、感染による入院などとの相関を検討した。しか

し、FGF23 とこれらの指標との有意な相関は認められなかった。

D. 考察

FGF23 は、in vitro の検討、あるいは動物実験では、心肥大や炎症、免疫力の低下などを惹起することが報告されている。一方我々は、FGF23 関連低リン血症性骨軟化症患者が、心肥大を示さないことを以前に報告した (Takashi Y, et al. Endocr Res 42:132,2017)。今回の成績は、ヒトにおいては FGF23 は心肥大や炎症、感染の主要な原因ではないことを示している。

E. 結論

本研究結果は、FGF23 関連低リン血症性骨軟化症患者では、心肥大や感染症などは臨床的な問題にならないことを示唆している。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H, Ishizu M, Kuroda A, Shima H, Tashiro

M, Miya K, Okada K, Minakuchi J, Kawashima S, Matsuhisa M, Matsumoto T, Fukumoto S. Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients. J Bone Miner Metab volume 38:70, 2020.

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を行い、B型インスリン抵抗症の実態を調査した。その結果、わが国における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について、国際糖尿病専門誌に論文発表した。

#### 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。さらに本年度は、A 型の解析と合わせ、情報をまとめて国際誌への論文投稿を行い、情報の発信に努めた。

### (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

昨年度までの解析により、本邦における B 型インスリン抵抗症の患者においては、1) はっきりした性差は認められないこと (必ずしも女性に多いわけではない) 2) 地域の偏りもは認められないこと 3) 60 歳代に発症年齢のピークを認めること 4) 約 4 分の 3 と高頻度の症例に低血糖が認められること 5) 見いだされただけでも約 3 分の 2 の症例と高率に他の自己免疫疾患の合併していることが明らかとなった。

治療としては、ステロイドを含め免疫抑制療法が中心に行われており、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 例が成功したものの、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は有意な変化は認められなかった。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、1987 年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班の診断基準の記載より多岐に渡ることが明らかとなった。

これらを A 型インスリン抵抗症の特徴とともにまとめ、国際専門誌への投稿を行い、採択され現在印刷中 (Epub ahead of print の状態) となっている。

#### D. 考察

1987 年の厚生省ホルモン受容体機構調査研究班による診断基準と比べ、性差や発症年齢に違いが認められた。また、合併する自己免疫疾患の種類と頻度、低血糖を合併する頻度が明らかとなった。これらは、今後の診断基準の改定につながる基盤となるデータと考えられる。

特に低血糖については、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。上記 1987 年の診断基準に記載されている「但し、低血糖を来す場合もある」より、合併頻度が多いことが明らかとなり、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、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、このような症状をきっかけとして、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。

さらに、自己免疫疾患の合併については、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、多岐にわたる自己免疫疾患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存在し、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。この点は、発表論文において重要なメッセージとして記載した。

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計算される。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、これらの結果は、新たな診療ガイドラインの策定に向け重要な基盤となるものと考えられた。

#### 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し、特に本年度は、国際誌に投稿し受理され、現在 online で公表されている (来年度出版予定)。診断や治療についての臨床的に重要なメッセージ

を発信でき、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を得た。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan. J Diabetes Investig. 2020 (in press)

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、インスリン抵抗症が疑われる患者2例に対して遺伝子検査を施行したが、インスリン受容体遺伝子やPIK3R1遺伝子変異を認めず、新たな原因遺伝子も同定されなかった。2型糖尿病患者とインスリン抵抗症患者の空腹時インスリン値の解析により、空腹時インスリン値 $30\mu\text{l/ml}$ がインスリン抵抗症を疑うカットオフ値となることが明らかとなった。

#### 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。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。

## B. 研究方法

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。

また、本症の診断には高インスリン血症が重要であるため、通常 2 型糖尿病患者の空腹時インスリン値や臨床所見を解析し、インスリン抵抗症を疑うべき高インスリン血症のカットオフ値について検討した。

### (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

インスリン抵抗症が疑われる新規な症例 2 症例に対し、インスリン受容体遺伝子の全エクソンシーケンスを行ったが、変異は認められなかった。昨年までの検討でインスリン抵抗症の原因遺伝子としてインスリン受容体遺伝子に次いで頻度が高いと考えられる PI3K 調節サブユニット p85 $\alpha$  遺伝子についても全エクソンシーケンスを行ったが、変異は認めなかった。

これらの 2 症例も含め、前年度から解析を行っているインスリン抵抗症の中で、インスリン受容体遺伝子及び p85 $\alpha$  遺伝子ともに、変異を認めなかった 5 家系 17 名の症例に対してエクソーム解析を施行した。その結果、IRS1、IRS2、PI3K 触媒サブユニット(p110 $\alpha$ )、PDK1、Akt1、Akt2 を含むインスリン受容体のシグナル伝達に関わる遺伝子に原因

と考えられる変異は認めなかった。

一方、1 症例でインスリン依存性のブドウ糖取り込みに関わると考えられる TBC1D4 遺伝子に heterozygous 変異 (G533R) を認められたが、同じ変異が発端者の母親にも認められた。

肥満を伴わない (BMI25 未満) 2 型糖尿病患者の空腹時インスリン値を検討した結果、約 86 名の患者 (年齢 61.3  $\pm$  12.7 歳、BMI 21.8  $\pm$  3.1 kg/m<sup>2</sup>) では、全員で 30  $\mu$  l/ml 未満 (最低値 1、最高値 26、平均 5.1  $\pm$  4.0) であることが明らかとなった。一方、23 例の A 型インスリン抵抗症、8 例の亜型インスリン抵抗症 (うち 5 例は p85 $\alpha$  遺伝子異常) 及び 10 例の Rabson-Mendenhall/Donohue 症候群のうち空腹時インスリン値のデータが得られた例で、30  $\mu$  l/ml 以下の症例はなかった。

## D. 考察

日本人のインスリン抵抗症症例の解析をさらに 2 例行ったが、昨年までの検討で明らかとなっていたインスリン受容体遺伝子及び p85 $\alpha$  遺伝子の異常は認めなかった。既に海外でインスリン抵抗症の原因として報告されている TBC1D4 遺伝子変異を持つ症例を同定したが、インスリン抵抗症を持たない母親にも認めたことから、本変異の病理学的意義は明らかではないと考えられた。

昨年までの解析でインスリン抵抗症の臨床診断のためには、空腹時インスリン値を基準とすることが有用であると想定されていたが、今回の検討で空腹時インスリン値 30  $\mu$  l/ml がカットオフ値として有用であると考えられた。

## E. 結論

日本人インスリン抵抗症の原因遺伝子としては、インスリン受容体遺伝子について p85  $\alpha$  遺伝子が多いが、これらのいずれの遺伝子にも変異を持たない例が一定程度存在する。

また、インスリン抵抗症を疑うべき簡便な臨床指標としては、肥満やその他のインスリン抵抗性を惹起する要因がない場合、空腹時インスリン値  $30 \mu\text{l/ml}$  以上が有用であると考えられた。

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

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kadowaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H. Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan. J Diabetes Investig. 2019 (in press)

##### 2. 学会発表

- 1) 小川渉、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、石垣泰、片桐秀樹:A 型インスリン抵抗症とインスリンシグナル伝達病、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 25 日
- 2) 竹内健人、廣田勇士、石垣泰、門脇弘子、依藤亨、赤水尚史、片桐秀樹、小川渉:インスリン抵抗症の INSR 遺伝子及び PIK3R1 遺伝子の遺伝子解析、第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会、仙台、2019 年 5 月 25 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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:現在の診断基準を用いて Wolfram 症候群と診断される患者のうち、WFS1 遺伝子変異が検出される患者は約 7 割に止まる。また、診断基準を満たすものの糖尿病と視神経萎縮の他に非典型徴候を示す症例も存在する。そのよう中で、今回、免疫不全、低身長等の Wolfram 症候群には通常見られない特異な症候を合併する症例を解析し、WFS1 以外の遺伝子異常(NBAS 遺伝子変異)を同定した。このような事例も考慮し、WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群・類縁疾患を適切に診断するために除外基準を追加した診断基準と亜分類についての検討を進めるとともに遺伝子診断法の改良による検証を引き続き行っている。剖検脾の組織学的解析を継続し、膵内分泌機能の廃絶が Wolfram 症候群における糖尿病の病態の本質であることを明らかにした。一方、すでにインスリン依存状態となっている典型成人例1例においてGLP-1 受容体作動薬の糖尿病に対する臨床効果は限定的であったが、中枢神経に対する保護効果の可能性が示唆され、さらなる長期投与による保護効果の検証が必要である。

#### 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)には遺伝的多様性が存在し、臨床的には典型例であっても WFS1 遺伝子異常に寄らない症例も存在する。また、本疾患は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外から優性遺伝する例や、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。そのため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される非定型例や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、非定型例や不全型を含め、WFS1 遺伝子異常症と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、亜分類を作成することも合わせて目的とする。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、Wolfram 症候群患者および非糖尿病患者剖検脾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の解析を継続した。

#### 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、追跡が可能な症例のフォローアップを行い臨床情報のアップデートを行った。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。剖検脾の病理組

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 および WFS1 に対する抗体を用いて免疫組織染色を行った。

(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。糖尿病、視神経萎縮を合併し WFS1 遺伝子異常が同定されなかった 6 歳と 7 歳の男児兄弟例(現 8 歳と 9 歳)では、遺伝子診断時には尿崩症を認めなかったもののその後相次いで発症しており、臨床的には典型例であることを確認した。一方、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-Huët 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。この症例で認める低身長、視神経萎縮および Pelger-Huët 異常は劣性遺伝性疾患である Short stature with Optic nerve atrophy and Pelger-Huët anomaly (SOPH) syndrome に合致しており、さらに本患者では小児急性肝不

全のサブグループである Infantile Liver Failure Syndrome 2 (ILFS2) で合併頻度が高い無ガンマグロブリン血症と小児期の発熱誘発性肝不全のエピソードも認めたため、SOPH 症候群と ILFS2 共通の原因遺伝子である神経芽細胞腫増幅配列(NBAS) 遺伝子の解析を行なった。片側アリの Exon43 に 25bp(+15~+39) 欠失と欠失部位への 2 塩基挿入、さらに intron 内配列 23bp の重複挿入(-28~-6) が同定され、結果的にフレームシフトによる Exon43 の機能的欠失が推定された。加えて、Exon45 において SOPH 症候群で同定されている変異と同じ部位に 1914 番目のアルギニン(R) がロイシン(L) に変化を生じる点変異が同定され、複合ヘテロ変異による NBAS 遺伝子異常症と診断した。NBAS 蛋白は 2371 個のアミノ酸より構成され、その分子機能はゴルジ体から小胞体への小胞輸送に関わることが想定されている。そのため NBAS 遺伝子異常症でも Wolfram 症候群と同様に病態形成への小胞体機能異常の関連が推察される。NBAS 機能不全と糖尿病発症との関連について、非糖尿病成人膵組織における NBAS 蛋白の局在を解析した。膵組織において NBAS 蛋白は膵島内クロモグラニン A 陽性内分泌細胞特異的な局在を示し、NBAS 機能不全と膵島機能障害の関連性が推察された。

昨年報告した典型例の 26 歳女性症例(WFS1 遺伝子診断済み)における GLP-1 受容体作動薬併用の臨床効果について観察を継続した。投薬開始後 6 ヶ月までに観察された内因性インスリン分泌増強効果はその後持続せず、投与開始 1 年後において血清 C ペプチドレベルは投与開始前と同等であり、その後上昇を認めていない。しかし、C ペプチドは依然として検出可能であり、内因性

インスリン分泌能保持に GLP-1 が寄与している可能性も考えられる。一方、脳 MRI より GLP-1 開始前に比し小脳脳幹萎縮の進行を認めず、明らかな神経学的症状の出現も認めない。このことから GLP-1 受容体作動薬が中枢神経変性の進行を抑制し患者 QOL 維持に寄与できる可能性がある。今後、さらに長期投与による中枢神経への保護効果を確認していく予定である。GLP-1 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ている。

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)から得た剖検膵の解析より、本質的にβ細胞に限らず膵内分泌細胞が分化異常をきたし分化転換していることが示された。さらに、非糖尿病患者剖検膵の膵島ではクロモグラニン A 陽性内分泌細胞の大部分に WFS1 蛋白発現を認め、各膵ホルモンと WFS1 の共染色よりインスリン陽性細胞のみならず、グルカゴン陽性細胞およびソマトスタチン陽性細胞にも WFS1 が発現していることを明らかにした。すなわち、WFS1 が膵内分泌細胞の分化維持に重要であり、Wolfram 症候群における糖尿病の病態の本質が膵内分泌の廃絶であることが推察された。

#### D. 考察

Wolfram 症候群には遺伝的多様性が存在し、本研究で同定した小児兄弟例のように臨床的に典型例であっても Wfs1 遺伝子異常によらない症例が存在する。また、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ており、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例存在した(平成30年度分担研究報告

書)。これらには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もあるが、先述の WFS1 遺伝子異常を認めなかった兄弟例を含めエクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性も否定できないため、このことを含め Wfs1 遺伝子以外の原因の同定を目的に全ゲノム解析やエクソーム解析を行う必要がある。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、亜分類は現時点では無く、症例ごとに検討を要する。その具体例として今回 NBAS 遺伝子異常症の症例を解析する機会を得た。この症例では Wolfram 症候群の診断基準を満たすものの非定型な臨床徴候を複数認めたため鑑別ができ NBAS 遺伝子異常の診断に至った。一方、NBAS 遺伝子異常症での糖尿病合併の報告はあるものの合併頻度は不明であり、病態に関する報告もない。NBAS 蛋白はゴルジ体から小胞体への小胞輸送制御に重要な分子であることが明らかにされており、小胞体機能維持に関わることが想定される。さらに膵組織では膵内分泌細胞への局在が示されたことから糖尿病の分子病態における NBAS 遺伝子異常症と Wolfram 症候群の共通性が推察される。

剖検膵の解析より膵内分泌組織の病態に関する多くの知見を得た。従来想定されてきた小胞体ストレス亢進による膵β細胞アポトーシス増強に加えて膵内分泌細胞の分化転換を伴う細胞分化異常が病態形成に重要であることが明らかになった。このことは病態がすでに進行した患者において GLP-1 受容体作動薬が糖尿病に対して限定的な効果しか示せなかったことを説明する可能性があり、膵内分泌機能が十分残存する時期に開始

すればより明らかな臨床効果が得られる可能性も考えられる。一方、中枢神経に対する GLP-1 受容体作動薬の保護効果の可能性が示唆され、今後、さらなる長期投与による保護効果を明らかにすることで、本剤による補助療法の開発につながる可能性がある。

現時点における我が国での診断基準の改定の必要ないと考えられる。しかし、疾患の多様性を考慮し、診断の感度および特異度を上げるための診断基準の精緻化が求められる。さらに、非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群を適切に診断するためには遺伝子診断方法の改良とともにさらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究を行い、診断基準を見直していく必要がある。

#### 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する。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) Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, Matsumura T, Taguchi A, Yamamoto K, Kamatani T, Tanizawa Y. Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic  $\beta$ -cells in autocrine and

paracrine manners. *J Diabetes Investig.* 2020 (in press)

##### 2. 学会発表

- 1) Tanizawa Y, Tanabe K, Amo-Shinoki K. Metabolic dysregulation by cellular stress is implicated in the dedifferentiation and dysfunction of pancreatic beta cells. 55th EASD Annual Meeting (Posters 452). Barcelona, Spain, Sep 16-20, 2019.
- 2) Tanabe K, Amo-Shinoki K, Kondo M, Hatanaka M, Masatani M, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signalling prevents beta cell dedifferentiation in a mouse model of Wolfram syndrome through modulating Txnip expression. 79th American Diabetes Association Scientific Sessions. San Francisco, CA, USA, June 7-11, 2019.
- 3) 谷澤幸生, 田部勝也, 椎木幾久子, 松永仁恵 Wolfram 症候群 UP TO DATE 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23 日、24 日、25 日
- 4) 谷澤幸生, 太田康晴, 田部勝也, 田口昭彦, 椎木幾久子, 秋山優, 幡中雅行 WFS1 and  $\beta$ -cell function 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23 日、24 日、25 日
- 5) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 西村渉, 増谷弘, 谷澤幸生 Pancreatic  $\beta$ -cell plasticity as a mechanism of  $\beta$ -cell failure caused by Wfs1 deficiency 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019 年 5 月 23 日、24 日、25 日
- 6) 椎木幾久子, 田部勝也, 西村渉, 幡中雅行, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵  $\beta$  細胞可塑性制御

の解明 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23日、24日、25日

- 7) 谷澤幸生 糖尿病克服への体質医学の挑戦- $\beta$ 細胞不全をめぐって- 第 69 回日本体質医学会総会(令和元年 8 月 31 日 海峡メッセ下関)
- 8) 椎木幾久子、田部勝也、佐藤吉彦、駒津光久、谷澤幸生 膵  $\beta$  細胞脱分化は糖尿病患者の膵  $\beta$  細胞不全に関連する 第 69 回日本体質医学会総会(令和元年 9 月 1 日 海峡メッセ下関)

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

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) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

疫学調査の方法やレジストリのあり方、診断基準について脂肪萎縮症研究者が討論する場として脂肪萎縮症研究会を立ち上げることにした。

2) レプチン治療等臨床データの解析

小児症例についてのレプチン治療に関する臨床データを解析した。

3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

全国から問い合わせを受けた原因不明の部分性症例についてシークエンスパネルを用いてこれまでに報告のある原因遺伝子について変異検索を実施した。

(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) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

全国の脂肪萎縮症研究者に呼びかけ脂肪萎縮症研究会を立ち上げた。2019年11月に開催された臨床内分泌代謝 Update で第一回サテライトシンポジウムを行った。今後も内分泌学会あるいはその関連学会で定期的に本研究会のシンポジウムを開催する予定である。

2) レプチン治療等臨床データの解析

小児症例におけるレプチン治療に関する臨床データが少なかったことから今回、全身性脂肪萎縮症の小児症例におけるレプチン治療の長期効果について解析し、論文文化した。

3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

原因不明の部分性脂肪萎縮症を対象にシークエンスパネルを用いてこれまでに報告

のある20遺伝子について変異検索を実施した。本年度は1例の部分性脂肪萎縮症症例でわが国では初めてのPPARG遺伝子変異を同定した。また、異なる施設から紹介された2例の部分性脂肪萎縮症症例でPOLDI遺伝子遺伝子を同定した。

#### D. 考察

##### 1) 疫学調査、レジストリの構築、診断基準の策定

疫学調査の方法やレジストリのあり方、診断基準について脂肪萎縮症研究者が活発に討論する場が必要であると考え脂肪萎縮症研究会を立ち上げた。第一回のシンポジウムでは研究者間で脂肪萎縮症の捉え方に違いのあることが明らかとなった。今後、会を重ね議論を深めていく予定である。

##### 2) レプチン治療等臨床データの解析

今回の解析により小児症例においてもレプチン治療の長期有効性が示された。ただし、小児症例においては時として食事療法などの遵守に困難が伴うことがあり、より木目の細かい対応が必要であると考えられた。

##### 3) 部分性症例における遺伝子変異の検索

脂肪萎縮症には全身性と部分性があるが、わが国では海外に比べ圧倒的に部分性脂肪萎縮症の報告が少ない。この一因として部分性脂肪萎縮症の確定診断の難しさが挙げられる。今後、シーケンスパネルを用いることにより疑い症例の確定診断を促進し、部分性症例の掘り起こしを進めたい。

#### E. 結論

脂肪萎縮症には全身性と部分性が知られているが、部分性については十分な疾患概念の確立ができておらず、確定診断も困難である。

部分性脂肪萎縮症については特に診断基準の統一や診断技術の向上が必須であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Maeda M, Maeda T, Ebihara K, Ihara K. The long-term management of congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome): the clinical manifestations of Japanese siblings for approximately 20 years. Clin Pediatr Endocrinol. 28: 139-145. 2019

2) Iwanishi M, Kusakabe T, Azuma C, Tezuka Y, Yamamoto Y, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Morimoto M, Ebihara K. Clinical characteristics in two patients with partial lipodystrophy and Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous missense mutation in the insulin receptor gene. Diabetes Res Clin Pract. 152: 79-87. 2019

##### 2. 学会発表

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

## 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
大幡泰久、 窪田拓生、 大藪恵一	病型分類	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改訂第2版	診断と治療社	日本	2019	86-88
大幡泰久、 窪田拓生、 大藪恵一	くる病の疫学・病態・診断	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改訂第2版	診断と治療社	日本	2019	176-179
大幡泰久、 窪田拓生、 大藪恵一	低ホスファターゼ症	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改訂第2版	診断と治療社	日本	2019	197-200
赤水尚史	甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針	岡本和文	救急・集中治療最新ガイドライン2020-‘21	総合医学社	東京	2020	379-383
石井角保、 山田正信	甲状腺機能低下症	矢崎義雄	新臨床内科学第10版	医学書院	東京	2020	880-882

## 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 S, Nishikido A, Katano-Tsuki A, Ishida E, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Okada S, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Yamada M	Influence of Smoking on Thyroid Function in Japanese Subjects: Longitudinal Study for One Year of On-Off Smoking.	Journal of the Endocrine Society	3	2385-2396	2019
Takamizawa T, Horiguchi K, Nakajima Y, Okamura T, Ishida E, Matsumoto S, Yoshino S, Yamada E, Saigoh T, Ozawa A, Tosaka M, Yamada S, Yamada M	Central Hypothyroidism Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients With Acromegaly.	The Journal of clinical endocrinology and metabolism	104	4879-4888	2019

Maeda M, Maeda T, Ebihara K, Ihara K	The long-term management of congenital generalized lipodystrophy (Berardinelli-Seip syndrome): the clinical manifestations of Japanese siblings for approximately 20 years.	Clin Pediatr Endocrinol	28	139-145	2019
Iwanishi M, Kusakabe T, Azuma C, Tezuka Y, Yamamoto Y, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Morimoto M, Ebihara K	Clinical characteristics in two patients with partial lipodystrophy and Type A insulin resistance syndrome due to a novel heterozygous missense mutation in the insulin receptor gene.	Diabetes Res Clin Pract	152	79-87	2019
Takeuchi T, Ishigaki Y, Hirota Y, Hasegawa Y, Yorifuji T, Kawadawaki H, Akamizu T, Ogawa W, Katagiri H	Clinical characteristics of insulin resistance syndromes: A nationwide survey in Japan.	J Diabetes Investig	in press	doi: 10.1111/jdi.13171 (先行電子出版)	2019
Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H, Ishizu M, Kuroda A, Shima H, Tashiro M, Miyake K, Okada K, Minakuchi J, Kawashima S, Matsuhisa M, Matsumoto T, Fukumoto S	Circulating FGF23 is not associated with cardiac dysfunction, atherosclerosis, infection or inflammation in hemodialysis patients	J Bone Miner Metab	38(1)	70-77	2020
Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, Matsumura T, Taguchi A, Yamamoto K, Kitamatani T, Tanizawa Y.	Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic $\beta$ -cells in autocrine and paracrine manners.	Journal of Diabetes Investigation	Jan 27. doi: 10.1111/jdi.13218.	[Epub ahead of print]	2020
赤水尚史	甲状腺クリーゼ 診療ガイドラインとレジストリー研究	日本内科学会雑誌	108巻11号	2361-2368	2019
赤水尚史	甲状腺機能亢進症/甲状腺クリーゼ	救急・集中治療	31巻3号	1042-1044	2019
赤水尚史	甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017	Medical Practice	37巻1号	30-37	2019
大藪恵一、窪田拓生	ビタミンD	季刊 腎と骨代謝	32(2)	127-135	2019

大藺恵一	副甲状腺機能低下症	小児科診療ガイドライン第4版		499-502	2019
大藺恵一	子どものビタミンD欠乏症	健康教室	70(7)	92-95	2019
大藺恵一	ビタミンD依存性くる病/骨軟化症	指定難病ペディア2019	148(1)	281	2019
大藺恵一	X連鎖性低リン血症(XLH)の現状と抗FGF23抗体療法ー小児患者についてー	Prarma Medica	37(6)	71-75	2019
窪田拓生	成長におけるビタミンDの重要性	ビタミン	93(5-6)	240-245	2019
大藺恵一	低ホスファターゼ症	遺伝子医学	10(1)	92-103	2020
窪田拓生	天然型ビタミンDと活性化型ビタミンD薬の相違と使い分け	糖尿病・内分泌代謝科	50(1)	53-57	2020

# 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昨年度から継続して実施しました。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一次、二次調査の解析を行いました。インスリン抵抗症の実態調査も進んでいます。

ここに、令和元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2年5月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

令和2年4月6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 印

次の職員の令和元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"/>	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。

令和2年3月27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 浩二

次の職員の令和元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について  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 令和元年度厚生労働科学研究費補助金（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。

2020年 / 月 30日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法  
所属研究機関長 職名 大学院医学系  
氏名 森井 英一

次の職員の令和元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) 大蘭 恵一 (オオゾノ ケイチ)

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"/>	大阪大学医学部附属病院	<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: )

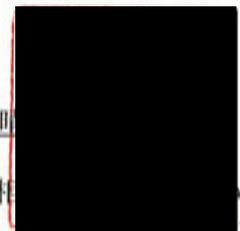
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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 氏



次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 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。

2020 年 3 月 18 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

次の職員の令和元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) 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。

令和2年3月10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

次の職員の令和元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□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 2年 5月 13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

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及びについて  
については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

令和 2年 3月 24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

次の職員の令和元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。

令和2年3月11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 良三

次の職員の令和元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

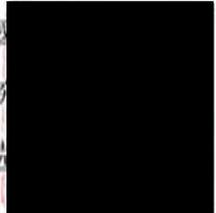
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はそ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

令和2年3月11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 山下 政博



次の職員の令和元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) 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	<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。