

# 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2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

令和3年5月

# 目次

## I. 序文

## II. 令和2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医学部

赤水尚史...5

## III. 令和2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医学部

赤水尚史...17

### 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...20

### 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

山田正信...23

### 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

大藪恵一...26

### 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...33

### 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...35

### 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...37

### 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...40

### 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...43

### 10. 脂肪萎縮症に関する調査研究

自治医科大学医学部

海老原健...48

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医学部 特別顧問

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一次、二次アンケート調査の解析を進め、現状把握、病態理解を深めた。さらには、インスリン抵抗症、Wolfram症候群の診断基準案の策定、脂肪萎縮症のレジストリ構築に向けて議論を進めた。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  
自治医科大学医学部 准教授
3. 大菌恵一  
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 教授

9. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科 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、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。診断基準の改定と診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。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例を目標症例数としていたが、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、目標症例数を100例に下方修正した。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。(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）を開催する。診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、全国一次、二次アンケート調査の結果を基に、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、研究分担者の大藪、井上、福本が担当）

#### ● 糖尿病部会

- 6) インスリン抵抗症

これまでに実施したインスリン抵抗症の全国診療実態調査で収集された症例及び、その後全国から研究班に遺伝子検索による確定診断の依頼があった症例について、遺伝子型や臨床的特徴などの検討を行なう。得られた情報を統合的に検討し、合理的な疾患分類と診断基準の作成を試みる。（以上、研究分担者の小川、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診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、診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、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。令和 2 年年度末現在、85 例の登録を得た。71 例を対象とした中間解析にて、診断基準と診療ガイドラインの利用率は、それぞれ 99%、79%であった。また、甲状腺クリーゼによる死亡率は 3.5%であった。これは、過去の全国疫学調査での死亡率が 10.7%であったのに対して低下傾向であった( $p=0.0625$ )。治療内容は全国疫学調査と比較してメチマゾール、副腎

皮質ステロイド、β遮断薬、無機ヨウ素投与例がそれぞれ増加し(78%⇒93、39%⇒89%、80%⇒98%、83%⇒99%)、無機ヨウ素投与タイミングは同時投与が64%と大半を占めた。しかしながら、治療内容と死亡率には関連を認めなかった。

## 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、推奨文策定を行い、その検討が終了した。

### ● 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推定される患者数は、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)であった。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ていた。

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、指定難病の definite と除外診断を満たした症例は約 64%と、割合としては不十分であった。

低Ca血症性疾患に関しては、全国アンケート調査の結果を踏まえて、1:正Ca性副甲状腺機能低下症や従来のPTH不足性と偽性を鑑別するPTHのcut-off値、2:ビタミンD欠乏症診断のための25水酸化ビタミンD濃度のcut-off値、3:Ellsworth-Howard試験の必要性、4:偽性副甲状腺疾患の分類の見直しなどの問題点を抽出した。

### ● 糖尿病部会

#### 6) インスリン抵抗症

遺伝的インスリン抵抗症の診断の主要兆

候は、「肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない内因性高インスリン血症」とし、「空腹時IRIが30μU/ml以上」を診断の目安とした。また、参考所見、鑑別診断、重症度分類等を含む診断基準を策定した。

#### 7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

Wolfram 症候群を疑われる患者の遺伝子解析を進めた。また、これまでに診断確定している小児患者のフォローアップを行い、症状の進行が確認された。

#### 8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症戦略ミーティングを開催し、疫学調査、レジストリ、診断基準の策定について討論した。脂肪萎縮症のレプチン治療で問題となる中和抗体の産生についての調査や、原因不明の先天性脂肪萎縮症を対象に遺伝子変異検索を実施した。

## D. 考察

### ● 甲状腺部会

過去に実施された、全国疫学調査と比較すると、甲状腺クリーゼによる死亡率の低下を認めたことから、我々が策定した診断基準、診療ガイドラインの普及が早期診断、適切な治療に繋がり、ひいては甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。また、甲状腺ホルモン不応症の治療ガイドラインの策定作業が最終段階にまで進んだ。

### ● 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。低Ca血症を鑑別する上での、現在の問題点が抽出された。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

今回策定したインスリン抵抗症の疾患分類と診断基準によって、この概念の構築、精度の高い診断や適切な治療法の選択につながることを期待される。今後、日本糖尿病学会と本研究班が連携し、インスリン抵抗症の疾患レジストリの作成を予定している。

Wolfram 症候群は、臨床的、遺伝的に多彩な疾患であり、非定型例および 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や検討を進める必要がある。また、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、臨床的研究を行っていく必要がある

脂肪萎縮症に関しては、未だ原因遺伝子の不明な先天性症例が相当数存在することが明らかとなった。表現型についても各々異なることから、病型分類や診断基準の策定にあたっては注意が必要である。

#### 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. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Favorable outcomes of papillary thyroid microcarcinoma

concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy. *Endocr J.* EJ20-0753(Online ahead of print), 2021

- 2) Nakao T, Takeshima K, Ariyasu H, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Iwakura H, Akamizu T: Thyroid storm with delayed hyperbilirubinemia and severe heart failure: indication and contraindication of plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* EDM-20-0036(Online ahead of print), 2020
- 3) Takahashi S, Ito M, Masaki Y, Hada M, Minakata M, Kohsaka K, Nakamura T, Kasahara T, Kudo T, Nishihara E, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Association between serum thyroid hormone balance and thyroid volume in patients treated with levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Endocr J.* EJ20-0542(Online ahead of print), 2021
- 4) Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Akamizu T, Komiya N: A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J.* EJ20-0553(Online ahead of print), 2020
- 5) Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Kurimoto C, Takeshima K, Morita S, Furuta H, Hotomi M, Akamizu T: Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors. *Endocr J.* 68(2):231-241, 2021

- 6) Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, Akamizu T: Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 28;68(1):1-6, 2021
- 7) Takeshima K, Ariyasu H, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Warigaya K, Murata SI, Enomoto K, Hotomi M, Akamizu T: False-positive staining of thyroglobulin distinguished from mixed medullary and follicular thyroid carcinoma by duplex in situ hybridization. *Endocr J.* 67(10):1007-1017, 2020
- 8) Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Shimokawa T, Utsunomiya T, Akamizu T: The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J.* 67(8):859-868, 2020
- 9) Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T: Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 111(5):1468-1477, 2020
- 10) Watanabe T, Yamada M, et al. In patients with type 2 diabetes the presence of Hashimoto's thyroiditis reduces the beneficial effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on plasma glucose control. *Endocr J.* 2021 Online ahead of print.
- 11) Kurashige T, Yamada M, et al. Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the Thyroids of Male Mice. *J Endocr Soc.* 2020 15;4(7):bvaa054.
- 12) Kubota T, Fukumoto S, Hae Il Cheong, Michigami T, Namba N, Ito N, Tokunaga S, Gibbs Y, Ozono K. Long-term outcomes for Asian patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and design of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study. *BMJ Open* 2020, 10 : e036367, 2020.
- 13) Koyama S, Kubota T, Naganuma J, Arisaka O, Ozono K, Yoshihara S. Incidence rate of vitamin D deficiency and FGF23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2020. Online ahead of print.
- 14) Ikeuchi M, Kiyota K, Itonaga T, Kawano-Matsuda F, Ohata Y, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K, Ihara K. A case of HDR syndrome coexisting with tetralogy of Fallot, with a novel GATA3 mutation, which manifested as a renal abscess. *CEN Case Rep.* 2020 Nov 7. doi: 10.1007/s13730-020-00551-0. Online ahead of print.
- 15) Yamamoto A, Nakamura T, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Phenotypes of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *Hum Genome Var.* 2020 Mar 31;7:8. doi: 10.1038/s41439-020-0095-1. eCollection 2020.



- 16) Saitou H, Nakatani D, Myoui A, Kubota T, Ozono K. Pediatric drug development in Japan: Current issues and perspectives. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020;29(1):1-7.
- 17) 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.* 11(3): 603-616, 2020.
- 18) Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway. *Diabetol Int.* 12(1):62-67, 2020
- 19) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y. Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of longstanding progression of type 2 diabetes. *JCI Insight* 6(1): e143791, 2021
- 20) Tanabe K, Nishimura S, Sugahara K, Yamashita H and Tanizawa Y. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. *Heliyon* 7(2) e06196, 2021
- 21) Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular-Plasticity of Islets in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. *Diabetes Care* 44(4): 1002-1011, 2021
- 22) Kurimoto J, Takagi H, Miyata T, Hodai Y, Kawaguchi Y, Hagiwara D, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Tanabe K, Tanizawa Y and Arima H. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. *Pituitary* 2021 in press
- 23) Matsumura T, Ohta Y, Taguchi A, Hiroshige S, Kajimura Y, Fukuda N, Yamamoto K, Nakabayashi H, Fujimoto R, Yanai A, Shinoda K, Watanabe K, Mizukami Y, Kanki K, Shiota G, Tanizawa Y. Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle. *Biochem Biophys Res Commun.*534:415-421, 2021
- 24) 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.* 11(4):823-833, 2020.
- 25) 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.* 38(1); 70-77, 2020
- 26) 椎木幾久子, 田部勝也, 谷澤幸生 ウォルフラム症候群について 医学出版社 月間糖尿病 47-54. 2020
2. 学会発表
- 1) Ishii S, Yamada M, et al. Identification of a Long Non-Coding RNA Derived From the Antisense Strand of the Thyroid Hormone Receptor Beta Gene. *ENDO 2021*, Online, 2021 Mar 20-23.
- 2) Kondo Y, Yamada M, et al. Leptin Regulates Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis via TRH in Energy Expenditure During Fasting: The Study on TRH Deficient Mouse. *ENDO 2021*, Online, 2021 Mar 20-23.
- 3) Saito K, Yamada M, et al. Maternal Hypothyroidism Delayed Retinal Opsin-Development in the Neonatal Period: Analysis of TRH-Deficient Mice. *ENDO 2021*, Online, 2021 Mar 20-23.
- 4) Yamada S, Yamada M, et al. Thyroid Function in 3000 Cases of Patients With Atrial Fibrillation Treated With Catheter Ablation. *ENDO 2021*, Online, 2021 Mar 20-23.
- 5) Takatani R, Minagawa M, Kubota T, Inoue D, Sugimoto T, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y: (Pseudo)hypoparathyroidism in Japan. 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism. Virtual 2020.10.28-31.
- 6) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Koyanagi-Aoi M Aoi T, Ogawa W. Generation Of Induced Pluripotent Stem Cells Derived From A Patient With PIK3R1 Mutation And Analysis Of Defects In Insulin Action In Hepatocytes Differentiated From These Cells. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions. 2020年6月.
- 7) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Bouchi R, Nishimura W, Ogawa Y, Tanizawa Y. Islet beta-Cell Dedifferentiation Is Involved in Progression of Type 2 Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
- 8) Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Beta Cells in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
- 9) 古川 安志: 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 —多施設前向きレジストリー研究の中間報告—、第63回日本甲状腺学会学術集会、Web開催、2020年11月19日～12月15日
- 10) 赤水 尚史: 難治性疾患政策研究事業各研究班報告「ホルモン受容機構に関する異常症」研究班の活動、第93回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2020年7月20日～8月31日
- 11) 中島康代、山田正信: 高齢者の潜在性甲状腺機能異常症の診断と管理、第63

- 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 12) 齊藤千真、山田正信:母体 TRHKO マウスから生まれた仔 TRHKO マウスにおける発達期の S/M オプシン発現量の検討、第 63 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 13) 石井角保:新規 long non-coding RNA である THR-antisense 2 の解析、第 63 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 14) 近藤友里、山田正信ら:室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスにおける下垂体前葉ホルモンの解析、第 63 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 15) 渡邊奈津子、山田正信ら:チアマゾール錠使用実態調査 2020、第 63 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 16) 石田恵美、山田正信ら:肺高血圧症に対しプロスタグランジン製剤を使用中に甲状腺機能亢進症に至った 3 症例の臨床像、第 63 回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 17) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生腫瘍:遺伝子解析を主に、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 18) 近藤友里、山田正信ら:TRH-TSH- 甲状腺系制御機構の視床下部 TRH ニューロンの責任領域は視床下部室傍核である、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 19) 中島康代、山田正信ら:肝細胞癌患者 40 例のレンバチニブによる甲状腺機能への影響、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 20) 山田早耶香、山田正信ら:甲状腺機能正常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 21) 齊藤千真、山田正信ら:TRHKO マウスの網膜形態と S/M オプシン発現量の検討、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 22) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら:中枢性甲状腺機能低下症における異常 TSH 検出法開発のための抗 TSH 抗体の作製、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 23) 平賀春菜、山田正信ら:当院における発症形式別の 1 型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 24) 吉川将史、山田正信ら:エポプロステノール加療中の肺高血圧患者に発症した甲状腺機能亢進症で、内服加療に難渋し手術によって救命した一例、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 25) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4 阻害薬と甲状腺機能、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 26) 堀口和彦、山田正信ら:非機能性下垂体腺腫における下垂体前葉機能低下症と甲状腺機能、第 93 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日

- 27) 大藪恵一:小児における FGF23 関連低リン血症性くる病の診断とこれからの治療戦略 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31(web 開催)
- 28) 窪田拓生:小児とビタミン D(臨床アップデート) 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31(web 開催)
- 29) 窪田拓生, 中山尋文, 高谷里依子, 皆川真規, 井上大輔, 竹内靖博, 福本誠二, 大藪恵一:低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査と患者レジストリ 第 38 回 日本骨代謝学会 :2020,10,09-11(Web 開催)
- 30) 山本威久, 道上敏美, 武鐘真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大藪恵一:ビタミン D 欠乏性くる病における O 脚の程度と血中生化学的マーカーとの関連性 第 38 回 日本骨代謝学会 :2020,10,09-11(Web 開催)
- 31) 大藪恵一:FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療 第 31 回 日本小児整形外科学会学術集会 イブニングセミナー:2020.12.4-21,web 開催
- 32) 山田知絵子, 窪田拓生, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一:家族歴を有し遺伝子診断された X 連鎖性低リン血症性骨軟化症の 1 例 第 30 回 臨床内分泌代謝 Update:2020.11.13-14,(web 開催)
- 33) 大藪恵一:FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療 第 113 回 日本小児科学会大分地方会共催セミナー :2021.3.7, WEB 配信
- 34) 片桐、秀樹:(特別講演)肝と臓器連関～個体レベルでの代謝調節における肝臓の新たな役割～、第 43 回日本肝臓学会東部会、盛岡(オンライン)、2020 年 12 月 3-5 日
- 35) 片桐秀樹:(ハーゲドーン賞受賞講演)臓器間神経ネットワークによる個体レベルの代謝調節と糖尿病、第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会、大津(オンライン)、2020 年 10 月 10 日
- 36) 小川渉. インスリン抵抗性症候群の実態. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020 年 10 月 5-16 日
- 37) 竹内健人, 廣田勇士, 浜口哲矢, 佐竹渉, 戸田達史, 小川 渉. PI 3-キナーゼ調節サブユニット異常による遺伝的インスリン抵抗症の解析. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020 年 10 月 5-16 日
- 38) 浜口哲矢, 廣田勇士, 青井三千代, 青井貴之, 小川渉.PI3-キナーゼ調節サブユニット(PIK3R1)異常によるインスリン抵抗症患者由来 iPS 細胞を用いた PI3-キナーゼ経路障害の解析. 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020 年 10 月 5-16 日
- 39) 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 奥屋茂, 福田達也, 竹内崇人, 坊内良太郎, 山田哲也, 小川佳宏, 谷澤幸生 膵β細胞脱分化は 2 型糖尿病の病態進展に関連する 第 63 回日本糖尿病学会年次学術集会 Web 開催 2020 年 10 月 5 -16 日
- 40) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 谷澤幸生 膵β細胞脱分化は 2 型糖尿病の病態進展に関連する 第 63 回日本内分泌学会学術集会 Web 開催 2020 年 6 月 4-6 日
- 41) 飯坂 徹ら:PPARγ 遺伝子変異が同定された脂肪萎縮症の一例、日本糖尿病学会年次学術集会、Web 開催、2020 年

10月15～16日

G. 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

H. 健康危険情報

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医学部 特別顧問

研究要旨:多施設前向きレジストリー研究を継続し、中間解析を行った。現行の診療ガイドラインの普及と死亡率の減少を認めたことから、我々が策定した診療ガイドラインが本邦における甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。

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ー研究を実施した。

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施設とした。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。

中間解析として、登録が完了した71例について年齢、性別、基礎疾患、重症度スコア、転帰、全身症状(ショック、多臓器不全、DIC)、臓器症状(心不全、中枢神経症状、心房細動、消化器症状)、診療ガイドライン使用の有無、治療内容(抗甲状腺薬、副腎皮質ステロイド、 $\beta$ 遮断薬、無機ヨウ素)の分布を解析し2009年に我々が実施した全国疫学調査との比較を行った。また、これらの因子と転帰との関連について Fisher の正確検

定あるいは Wilcoxon 順位和検定を行った。

(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ー研究」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」に従って行った。

C. 研究結果

本年度末時点で85例の登録を得た。

71例を対象とした中間解析にて、平均年齢46.1歳( $\pm 16.3$ )、性別は女性70%(50例)、男性30%(21例)、基礎疾患は96%(68例)がバセドウ病、重症度スコアのAPACHE2スコアは平均11.0[7,14]、SOFAスコア2.0[1,4]と全国疫学調査結果と同様であった。一方、死亡率は全国疫学調査では10.7%であったのに対して本研究では3.5%と死亡率低下傾向を認めた( $p=0.0625$ )。

全身症状、臓器症状の頻度は概ね全国疫学調査と同様であった。これらの項目のうち年齢、ショックが転帰と関連を認めた(各 $p=0.02$ ,  $p=0.03$ )。

診断基準、診療ガイドラインについてはそ

それぞれ 99%、79%が利用したとの回答であった。治療内容は全国疫学調査と比較してメチマゾール、副腎皮質ステロイド、β 遮断薬、無機ヨウ素投与例がそれぞれ増加し(78%⇒93%、39%⇒89%、80%⇒98%、83%⇒99%)、無機ヨウ素投与タイミングは同時投与が 64%と大半を占めた。治療内容と死亡率には関連を認めなかった。

#### D. 考察

全国疫学調査と比較し重症度を反映する APACHE2 スコアや全身症状、臓器症状が同様であった一方、死亡率低下を認めたことから、我々が策定した診断基準、診療ガイドラインの普及が早期診断、適切な治療に繋がり、ひいては甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。治療内容と転帰について関連を認めなかったが、これは圧倒的多くの症例が診療ガイドラインに準じた治療内容であったため十分な対象を得られなかったことが一因と考えられた。最終的には診療ガイドライン策定前に実施した全国疫学調査からの既存対象を用いた検討を行う予定である。

#### E. 結論

診療ガイドラインの普及が本邦における甲状腺クリーゼの予後改善に寄与した可能性が示唆された。今後、さらに症例を蓄積し最終解析を行い、得られたエビデンスを基に診療ガイドラインを改定する方針である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Favorable outcomes of

papillary thyroid microcarcinoma concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy. *Endocr J.* EJ20-0753(Online ahead of print), 2021

2) Nakao T, Takeshima K, Ariyasu H, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Iwakura H, Akamizu T: Thyroid storm with delayed hyperbilirubinemia and severe heart failure: indication and contraindication of plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* EDM-20-0036(Online ahead of print), 2020

3) Takahashi S, Ito M, Masaki Y, Hada M, Minakata M, Kohsaka K, Nakamura T, Kasahara T, Kudo T, Nishihara E, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A: Association between serum thyroid hormone balance and thyroid volume in patients treated with levothyroxine monotherapy for hypothyroidism. *Endocr J.* EJ20-0542(Online ahead of print), 2021

4) Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Akamizu T, Komiya N: A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection. *Endocr J.* EJ20-0553(Online ahead of print), 2020

5) Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Kurimoto C, Takeshima K, Morita S, Furuta H, Hotomi M, Akamizu T:

- Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors. *Endocr J.* 68(2):231-241, 2021
- 6) Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, Akamizu T: Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J.* 28;68(1):1-6, 2021
- 7) Takeshima K, Ariyasu H, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Warigaya K, Murata SI, Enomoto K, Hotomi M, Akamizu T: False-positive staining of thyroglobulin distinguished from mixed medullary and follicular thyroid carcinoma by duplex in situ hybridization. *Endocr J.* 67(10):1007-1017, 2020
- 8) Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Shimokawa T, Utsunomiya T, Akamizu T: The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J.* 67(8):859-868, 2020
- 9) Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T: Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors. *Cancer Sci.* 111(5):1468-1477, 2020
2. 学会発表
- 1) 古川 安志: 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 —多施設前向きレジストリー研究の中間報告—、第 63 回日本甲状腺学会学術集会、Web 開催、2020 年 11 月 19 日～12 月 15 日
- 2) 赤水 尚史: 難治性疾患政策研究事業各研究班報告「ホルモン受容機構に関する異常症」研究班の活動、第 93 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2020 年 7 月 20 日～8 月 31 日
- G. 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 3 年 3 月 19 日現在、151 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 83 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。

特記事項なし

#### C. 研究結果

令和3年3月19日現在、151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83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つ  
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. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 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

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、推奨文策定を行い、その検討が終了した。

#### 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募集と検討、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. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Yamada M, et al. In patients with type 2 diabetes the presence of Hashimoto's thyroiditis reduces the beneficial effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on plasma glucose control. *Endocr J.* 2021 Online ahead of print.
  - 2) Kurashige T, Yamada M, et al. Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the Thyroids of Male Mice. *J Endocr Soc.* 2020 15;4(7):bvaa054.
- ### 2. 学会発表
- 1) Ishii S, Yamada M, et al. Identification of a Long Non-Coding RNA Derived From the Antisense Strand of the Thyroid Hormone Receptor Beta Gene. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
  - 2) Kondo Y, Yamada M, et al. Leptin Regulates Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis via TRH in Energy Expenditure During Fasting: The Study on TRH Deficient Mouse. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
  - 3) Saito K, Yamada M, et al. Maternal Hypothyroidism Delayed Retinal Opsin-Development in the Neonatal Period: Analysis of TRH-Deficient Mice.

*ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*

- 4) Yamada S, Yamada M, et al. Thyroid Function in 3000 Cases of Patients With Atrial Fibrillation Treated With Catheter Ablation. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
- 5) 中島康代、山田正信:高齢者の潜在性甲状腺機能異常症の診断と管理、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 6) 齊藤千真、山田正信:母体 TRHKO マウスから生まれた仔 TRHKO マウスにおける発達期の S/M オプシン発現量の検討、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 7) 石井角保:新規 long non-coding RNA である THRB-antisense 2 の解析、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 8) 近藤友里、山田正信ら:室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスにおける下垂体前葉ホルモンの解析、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 9) 渡邊奈津子、山田正信ら:チアマゾール錠使用実態調査 2020、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 10) 石田恵美、山田正信ら:肺高血圧症に対しプロスタグランジン製剤を使用中に甲状腺機能亢進症に至った3症例の臨床像、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 11) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生腫瘍:遺伝子解析を主に、第93回 日本内

- 分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 12) 近藤友里、山田正信ら:TRH-TSH- 甲状腺系制御機構の視床下部 TRH ニューロンの責任領域は視床下部室傍核である、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 13) 中島康代、山田正信ら:肝細胞癌患者40例のレンバチニブによる甲状腺機能への影響、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 14) 山田早耶香、山田正信ら:甲状腺機能正常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 15) 齊藤千真、山田正信ら:TRHKO マウスの網膜形態と S/M オプシン発現量の検討、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 16) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら:中枢性甲状腺機能低下症における異常 TSH 検出法開発のための抗 TSH 抗体の作製、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 17) 平賀春菜、山田正信ら:当院における発症形式別の1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 18) 吉川将史、山田正信ら:エポプロステノール加療中の肺高血圧患者に発症した甲状腺機能亢進症で、内服加療に難渋し手術によって救命した一例、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 19) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4 阻害薬と甲状腺機能、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 20) 堀口和彦、山田正信ら:非機能性下垂体腺腫における下垂体前葉機能低下症と甲状腺機能、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- G. 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)に送付し、その後、症例のある診療科に 2 次アンケート調査を行った。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 39 名、男性 10 名、女性 29 名で年齢中央値 25 か月(6-720 か月)であった。臨床データ(n = 30~35)は、身長 SDS  $-2.17 \pm 0.99$ 、Pi (mg/dL)  $2.9 \pm 0.8$ (1 歳未満、n = 4)、 $2.7 \pm 0.5$ (1-10 歳、n = 25)、 $2.2 \pm 0.3$ (20 歳以上、n = 6)、ALP (U/L)  $1603 \pm 596$ (1 歳未満、n = 4)、 $2056 \pm 657$ (1-10 歳、n = 24)、 $247 \pm 143$ (20 歳以上、n = 6)、FGF23 (pg/mL)  $82.9 \pm 26.3$ (n = 30)、iPTH (pg/mL)  $73.2 \pm 35.7$ (n = 32)、1,25(OH)2D (pg/mL)  $64.1 \pm 22.4$ (n = 30)、TmP/GFR (mg/dL)  $2.5 \pm 0.8$ (1 歳未満、n = 4)、 $2.3 \pm 0.5$ (1-10 歳、n = 23)、 $1.6 \pm 0.3$ (20 歳以上、n = 5)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。クリニカルクエスション(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。

二次調査で報告された症例のうち、診断時の年齢、血清補正カルシウム濃度、リン濃度、副甲状腺ホルモン(intact PTH)濃度の測定値がそろっている副甲状腺機能低下症 162 名と偽性副甲状腺機能低下症 103 名について結果を比較した。それぞれの中央値は、発症時年齢が 34.1 歳・15.3 歳、血清補正カルシウム濃度 6.3 mg/dl・6.5 mg/dl、血清補正リン濃度 6.1 mg/dl・6.8 mg/dl、intact PTH 濃度 14.3 pg/ml・379.1 pg/ml だった。intact PTH 濃度について、指定難病の診断基準では副甲状腺機能低下症 30pg/ml 未満、偽性副甲状腺機能低下症 30pg/ml 以上となっているが、副甲状腺機能低下症のうち 18 例(11%)は 30pg/ml 以上だった。一方、偽性副甲状腺機能低下症については全例 50 pg/ml 以上で基準を満たしていた。

二次調査に回答があった 211 診療科に患者レジストリの同意に関する依頼を実

施して 156 診療科から回答があり、その内 149 診療科から同意を得た(9 診療科は症例なし)。回答のなかった 52 診療科に再度依頼を行い、21 診療科から回答を取得し、その内 17 診療科から同意を得た。二次調査に回答のなかった 170 診療科に再度二次調査票(患者レジストリを含む)を送付し、31 診療科から調査票を回収した。最終的に症例を有する 188 診療科からデータを取得し、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が所属する病院診療科(小児科、内科、内分泌代謝科、整形外科、リウマチ科、リハビリテーション科、関節外科)、医院の 73 診療科(65 施設)に調査票を送付した。回答数が少なかったため、再送付を行った。30 診療科から回答を得た。14 診療科(小児科 6、内科 6、整形外科 2)が症例を有していた。16 診療科は症例を有さなかった。患者数は、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症が 128 名であった。128 名の内、選択基準を満たした 125 名を解析対象とした。125 例中、指定難病の definite と除外診断を満たした症例は 80 名(64.0%)であった。家族歴は 125 名中 46 名に認められた。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の遺伝学的検査が 62 名において実施され、PHEX 変異が 58 名(93.5%)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 39 歳であった。症状・徴候として、下肢変形が 65 名(56.5%)、骨痛が 67 名(58.3%)、関節痛が 56 名(48.7%)、骨折が 37 名(32.2%)、変形性関節症が 35

名(30.4%)、脊柱靭帯骨化症が 21 名(18.3%)、腱付着部症が 20 名(17.4%)、腎石灰化が 20 名(17.4%)、筋力低下が 23 名(20.0%)、歯周炎が 14 名(12.2%)に認められた。以下の症状や徴候において関連性を認めた: 下肢変形と腎石灰化、骨折既往と関節痛、骨痛と筋力低下、偽骨折と変形性関節症、関節痛と筋力低下、変形性関節症と脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化、腎機能障害、歯周炎、高血圧、脊柱靭帯骨化症と腱付着部症、腎石灰化、歯周炎、難聴、高血圧、脊柱管狭窄症と腱付着部症、高血圧、腱付着部症と腎石灰化、歯周炎、高血圧、腎石灰化と腎機能障害、歯周炎、高血圧、腎機能障害と高血圧。データを患者レジストリに登録した。CQ の作成を開始した。

PHEX 遺伝子解析では、28 家系 39 名で 23 種類の変異が同定され、そのうち 8 種類(8 名)は新規変異であった。サンガー法で変異が同定されなかった 2 症例において MLPA 法を行い large duplication と large deletion がそれぞれ同定された。既報変異は 15 種類(31 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する傾向が見られた。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 値はくる病重症度スコア、活性型ビタミン D 製剤投与量と有意な正相関を認めた一方で、これまで報告されていた女性の方が男性より症状が軽症となる gene dosage effect は見いだされなかった。また truncating 変異の方が non-truncating 変異より重症化するという報告があるが、

本解析では有意な差は認めなかった。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、亜鉛結合部位が残存する変異では喪失する変異より有意に治療開始前血清 FGF23 値が高値であった。また細胞膜から蛋白自体の露出面に変化が予測される変異では活性型ビタミン D 製剤投与量が有意に高い結果であった。このような結果から PHEX 蛋白機能には基質結合性に関わると考えられる亜鉛結合部位の保存や、細胞外タンパクの角度のような他の蛋白と相互作用する部位の 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。遺伝学的な原因同定が重要と考えられた。二次調査の結果、指定難病の診断基準を満たさない症例も報告されており、症例の診療情報を蓄積し、診断基準の妥当性を検討する必要がある。
- 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 125 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。今後、診断基準の妥当性の検討が必要であると思われる。また、様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候を有し、症状・徴候の関連性を認めた。臨床課題の解決のために、長期的なデータ蓄積が必要である。また、PHEX 遺伝子解析では、3 次元構造解析モデルより、基質結合性やほかの蛋白と相互作用する部位の立体構造変化が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も、様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候、それらの関連性が明らかになり、指定難病診断基準の妥当性検討の必要性が示唆された。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. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kubota T, Fukumoto S, Hae Il Cheong, Michigami T, Namba N, Ito N, Tokunaga S, Gibbs Y, Ozono K. Long-term outcomes for Asian patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and design of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study. *BMJ Open* 2020, 10 : e036367, 2020.

- 2) Koyama S, Kubota T, Naganuma J, Arisaka O, Ozono K, Yoshihara S. Incidence rate of vitamin D deficiency and FGF23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, PMID: 33206223, 2020.
- 3) Ikeuchi M, Kiyota K, Itonaga T, Kawano-Matsuda F, Ohata Y, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K, Ihara K. A case of HDR syndrome coexisting with tetralogy of Fallot, with a novel GATA3 mutation, which manifested as a renal abscess. *CEN Case Rep*. 2020 Nov 7. doi: 10.1007/s13730-020-00551-0. Online ahead of print. PMID: 33159669, 2020.
- 4) Yamamoto A, Nakamura T, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Phenotypes of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *Hum Genome Var*. 2020 Mar 31;7:8. doi: 10.1038/s41439-020-0095-1. eCollection 2020. PMID: 32257293, 2020.
- 5) Saitou H, Nakatani D, Myoui A, Kubota T, Ozono K. Pediatric drug development in Japan: Current issues and perspectives. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2020;29(1):1-7. doi: 10.1297/cpe.29.1. Epub 2020 Jan 9. PMID: 32029968, 2020.
2. 学会発表
- 1) Takatani R, Minagawa M, Kubota T, Inoue D, Sugimoto T, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y: (Pseudo)hypoparathyroidism in Japan. 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism. Virtual 2020.10.28-31.
- 2) 大藪恵一:小児における FGF23 関連低リン血症性くる病の診断とこれからの治療戦略 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31 (web 開催)
- 3) 窪田拓生:小児とビタミン D(クリニカルアワー) 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31 (web 開催)
- 4) 窪田拓生, 中山尋文, 高谷里依子, 皆川真規, 井上大輔, 竹内靖博, 福本誠二, 大藪恵一:低リン血症性ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査と患者レジストリ 第 38 回 日本骨代謝学会 :2020,10,09-11(Web 開催)
- 5) 山本威久, 道上敏美, 武鍵真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 窪田拓生, 大藪恵一:ビタミン D 欠乏性クル病における O 脚の程度と血中生化学的マーカーとの関連性 第 38 回 日本骨代謝学会 :2020,10,09-11(Web 開催)
- 6) 大藪恵一:FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療 第 31 回 日本小児整形外科学会学術集会 イブニングセミナー:2020.12.4-21,web 開催
- 7) 山田知絵子, 窪田拓生, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一:家族歴を有し遺伝子診断された X 連鎖性低リン血症性骨軟化症の 1 例 第 30 回 臨床内分泌代謝 Update:2020.11.13-14,(web 開催)
- 8) 大藪恵一:FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療 第 113 回日本小児科学会大分地方会共催セミナー :2021.3.7, WEB 配信
- G. 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、当班で施行した副甲状腺機能低下症に関する全国調査(一次、二次)の結果などを踏まえた問題点を抽出した。今後の検討課題として、正Ca性副甲状腺機能低下症や従来のPTH不足性と偽性とを鑑別するPTHのcut-off値、ビタミンD欠乏症診断のための25水酸化ビタミンD濃度のcut-off値、Ellsworth-Howard試験の必要性、偽性副甲状腺疾患の分類の見直しなどが上げられた。

#### 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) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症等の患者の現況を把握するために、全国アンケート調査を行った。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施行。その後該当例にある施設に二次調査を施行した。
- 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

二次調査において、PTH 不足性と偽性の intact PTH 濃度の平均値は各々、14.3pg/ml および 379.1pg/ml であった。両者を区別する従来の cut-off は 30pg/ml としていたが、今回の検討においては PTH 不足性と診断されたもののうち 30 以上が 18 例、うち 100 以上が 3 例存在した。また、遺伝子診断された偽性を中心に、10 例の正 Ca 血症患者が抽出された。これらの診断の妥当性についてはさらに詳細に検討中である。

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。

低Ca血症の鑑別診断の手引きは当班の福本らを中心に 2008 年に発表した (Endocrine Journal 55:787, 2008)。その後臨床検査、疾患病態・分類などについて大きな進歩と変化があった。そこで今回の疫学調査結果などを踏まえ、今後の改訂に際しての問題点を以下のように

抽出した:

- 1) Diagnostic tree における尿中 Ca 排泄の優先度
- 2) 既に保険診療で測定可能となった 25 水酸化ビタミン濃度の cut-off 値の再検討
- 3) PTH 不足性と偽性を鑑別する intact PTH の cut-off の再検討
- 4) 正 Ca 血症性副甲状腺機能低下症の診断
- 5) 偽性副甲状腺機能低下症の分類改訂
- 6) Ellsworth-Howard 試験の必要性の有無

#### D. 考察

遺伝子診断の進歩と家系例の集積などにより、早期の診断と臨床的特徴が明らかになったことが、臨床像の変化にも関連している可能性がある。これらの変化に対応した新たな疾患分類や診断基準などが必要である。

#### E. 結論

従来の診断基準に合致しない例が二次調査によって見いだされた。これらのさらなる解析も含めて抽出された課題の検討を行い、低 Ca 血症性疾患の鑑別診断の手引きの改訂を進めていく。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Rieko Takatani, Masanori Minagawa, Kubota Takuo, Daisuke Inoue, Toshitsugu Sugimoto, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yoshikazu Nakamura National epidemiological survey of pseudohypoparathyroidism(PHP), its related diseases, and hypoparathyroidism in Japan in 2018. The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and The 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism (October 28-31, 2020, WEB)

#### G. 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: 偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンへの抵抗性を特徴とする疾患である。本症の分子的病因の解明が進み、本症、および類縁疾患の分類の改定が求められている。そこで文献的考察により、本症、および類縁疾患の新たな分類を提唱した。

A. 研究目的

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンへの抵抗性を特徴とする疾患である。現在本症は、1a、1b、1c、および2型に分類されている。一方本症の分子的病因の解明が進み、現状の分類は必ずしも病因に基づくものではないことが明らかにされてきた。さらに、類似病因による疾患が存在することも明確となった。そこで分子的病因に基づく偽性副甲状腺機能低下症、および類縁疾患の新たな分類を確立することを目的とした。

B. 研究方法

副甲状腺ホルモンの分子的作用機序、偽性副甲状腺機能低下症の病態等に関する基礎的、臨床的論文の検討により、偽性副甲状腺機能低下症、および類縁疾患の新たな分類を提唱した。

(倫理面への配慮)

該当なし。

C. 研究結果

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモン受容体に共役するGs蛋白 $\alpha$ サブユニットをコードするGNAS遺伝子異常による疾患と定義できることが明らかとなった。このうち、GNAS遺伝子変異を有する例が1a型、

GNAS遺伝子インプリンティング異常によるものが1b型である。また1c型は、1a型に含まれることが明らかとなった。さらに従来cyclic AMP産生以降の異常によると考えられてきた2型は、疾患単位としては認められないものと考えられた。GNAS遺伝子変異による類縁疾患として、進行性異所性骨形成症、偽性偽性副甲状腺機能低下症が、またcyclic AMP産生以降の異常による疾患として、先端骨形成不全症1型、および2型が存在することも明らかとなった。

D. 考察

偽性副甲状腺機能低下症、および類縁疾患の新たな分類の提唱により、今後これらの疾患の診断法の見直しが必要となる。GNAS遺伝子の検討は保険適用となっていないことから、今後臨床的にどのように診断していくのかについて検討する必要がある。

E. 結論

偽性副甲状腺機能低下症、および類縁疾患についての新たな分類を提唱した。今後関係諸学会での議論の後、公表予定である。

F. 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. 38(1); 70-77, 2020

2. 学会発表

なし

G. 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:B型インスリン抵抗症について、前年度までに我が国における実態調査を行い、その結果を解析したところ、空腹時血清インスリン値 30 $\mu$ U/mL 以上の高インスリン血症を認め、約4分の3と高頻度の症例に低血糖が、さらに、見いだされただけでも約3分の2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。併存する自己免疫疾患も、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。特筆すべきは、これらの自己免疫疾患の治療に伴い、B型インスリン抵抗症が改善する症例が認められ、積極的に併存する自己免疫疾患の検索とその治療が重要であることが示された。これらの成果を国際糖尿病専門誌に論文発表し、さらに日本糖尿病学会のインスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、本調査研究の知見にもとづいた診断基準の作成を進めている。

#### 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 $\beta$ 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。

そこで、本研究班においては、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態調査を行い、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)を明らかとするとともに、その知見に基づき、情報発信を行い、診療の向上につなげることを目的として研究を進めた。

#### B. 研究方法

前年度までに、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一次アンケート、および、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、その担当医師に対し、経験症例についての詳細を調査する二次アンケート調査を行った。回答の得られた 30 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。本年度は、A 型の解析と合わせ、情報をまとめた論文を発表するとともに、情報の発信を行うとともに、診断基準の作成に向けた取り組みを進めた。

#### (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

前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実態が明らかとなった。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 *Journal of Diabetes Investigation* 誌に公表し情報の発信を進めるとともに、インスリン抵抗症の疾患分類や診断基準の作

成に向け、日本糖尿病学会において、インスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、現在そのワーキンググループ内で、本研究における知見に基づいた診断基準の作成を進めている。

特に、この診断基準には、主要症候：高インスリン血症（空腹時血清インスリン値  $30\mu\text{U}/\text{mL}$  以上）、参考所見として、高血糖、低血糖、自己免疫疾患または免疫学的検査異常とし、診断必須検査としてインスリン受容体に対する自己抗体陽性をあげる。さらに、留意事項に、自己免疫疾患を併発する場合、その治療により本疾患の改善を認めることがあるため、併発する自己免疫疾患の検索を進めるとする内容を盛り込むことを計画している。

#### D. 考察

今回の調査の詳細な解析により、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、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、現在のインスリン抵抗症の疾患分類や診断基準の改定に向けての活動における大きな知見となっている。

特に低血糖については、本調査では 76% の症例に認められ、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、日常診療における重要な情報である。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年の診断基準での記載に加え、橋本病、MCTD、ITP、Basedow病、RA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。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げた例もあり、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、治療法の確立していない本疾患を診療する際の極めて重要な情報と考えられ、発表論文において重要なメッセージとして記載するとともに、診断基準にも盛り込むことを計画している。

#### E. 結論

前年度までに行った全国調査の結果の詳細な解析により、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た。この成果は、本年度国際誌に出版でき、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た。さらに日本糖尿病学会のインスリン抵抗症ワーキンググループの設置つなげ、本調査研究の知見にもとづいた診断基準の作成を進めている。

#### F. 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. 11(3): 603-616, 2020. doi: 10.1111/jdi.13171.

##### 2. 学会発表

- 1) 片桐、秀樹:(特別講演)肝と臓器連関～個体レベルでの代謝調節における肝臓の新たな役割～、第43回日本肝臓学会東部会、盛岡(オンライン)、2020年12月3-5日
- 2) 片桐秀樹:(ハーゲドーン賞受賞講演)臓器間神経ネットワークによる個体レベルの代謝調節と糖尿病、第63回日本糖尿病学会年次学術集会、大津(オンライン)、2020年10月10日

#### G. 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。今年度は、全国診療実態調査や既報の文献からの情報に基づき、疾患分類について検討を行い、インスリン抵抗症を遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症に大別し、遺伝的インスリン抵抗症は、原因遺伝子によって4つのサブカテゴリーに分類する新規な疾患分類を策定した。また、重症度分類を含む遺伝的インスリン抵抗症の診断基準も策定した。

#### 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、インスリン受容体の遺伝子変異による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年度の厚労省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。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、確定された診断基準はない。A型インスリン抵抗症や非A非B型インスリン抵抗症は、1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が

確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とするという難病の条件を満たすものの、現時点では難病指定は受けていない。

本研究ではA型インスリン抵抗症やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候群やDonohue症候群及び、非A非B型インスリン抵抗症について、遺伝子検索及び診療実態調査の解析から、わが国における推定患者数や臨床的特徴などの、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し、新規な疾患分類・診断基準の策定を目的とする。

#### B. 研究方法

前年度までに実施した全国診療実態調査で収集された症例及び、その後全国から研究班に遺伝子検索による確定診断の依頼があった症例について、遺伝子型や臨床的特徴などの検討を行った。またPI3Kp85 $\alpha$ 遺伝子異常の患者から樹立したiPS細胞を用

いてインスリン作用障害機構について解析した。以上のような情報を統合的に検討し、合理的な疾患分類と診断基準の作成を試みた。

#### (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。

### C. 研究結果

遺伝子解析により、PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子異常によるインスリン抵抗症を1家系、2例同定した。この家系で認めた変異は過去に報告のない新規な変異であった。またインスリン受容体伝子異常によるインスリン抵抗症を2家系、2例で同定し、うち1家系1例は新規変異であった。

PI3Kp85 $\alpha$  患者から樹立した iPSC 細胞をインスリンの生理的標的臓器である肝細胞に分化させ、各種インスリン作用を検討し、インスリン作用が障害されていることを確認できた。

遺伝的要因によるインスリン抵抗症としては、全国実態調査で23例のA型インスリン抵抗症、10例のRabson-Mendenhall症/Donohue症候群、8例の非A非B型インスリン抵抗症が報告されたが、その後の検討で非A非B型インスリン抵抗症のうち5例がPI3キナーゼ調節サブユニット p85 $\alpha$  遺伝子 (PIK3R1 遺伝子)の異常を持つことが明らかとなった。インスリン受容体以外の遺伝子異常によって生じる遺伝的インスリン抵抗症が少なからず存在することが明らかとなったことを踏まえ、今回の疾患分類の策定に当たっては、インスリン抵抗症は、従来の様にA型、

B型の2病型に分類するのではなく、まず遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症に大別することとした。遺伝的インスリン抵抗症のサブカテゴリーとして、1)インスリン受容体遺伝子異常、2) PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常 (Akt2 遺伝子、TBC1D4 遺伝子、PKC $\epsilon$  遺伝子の異常等を含む)、4)遺伝子異常未同定、の4つに分類した

また、遺伝的インスリン抵抗症の診断の主要兆候は、「肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない内因性高インスリン血症」とし、全国実態調査ではほぼ全例で空腹時IRIが30 $\mu$ U/ml以上であったこと、肥満のない2型糖尿病患者では空腹時空腹時IRI30 $\mu$ U/ml以上となる例がほとんどないことなどから、「空腹時IRIが30 $\mu$ U/ml以上」を診断の目安とした。

参考所見として、若年発症の耐糖能障害、黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、低出生体重を挙げ、Donohue症候群及びRabson-Mendenhall症候群に特徴的な、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成を、PI3Kp85 $\alpha$  遺伝子変異に特徴的な特徴的顔貌、Rieger奇形などを挙げることにした。鑑別すべき疾患として、脂肪萎縮性糖尿病を挙げ、重症度分類では、軽症：インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの、中等症：糖尿病の薬物治療の必要があるもの、重症：糖尿病の治療に1単位/kg/日以上インスリン、あるいはIGF-1の注射を必要とするもの、とした。

### D. 考察

今回の疾患分類では、インスリン受容体の情報伝達に関わる遺伝子の異常によってイ

ンスリン抵抗症が生じる例が報告されてきたことを受け、長らく用いられてきたA型とB型という2分類を改め、遺伝的インスリン抵抗症とB型インスリン抵抗症という2分類とした。、遺伝的インスリン抵抗症は原因遺伝子が同定されたものについては、シグナルの上流から、インスリン受容体、PI3Kp85 $\alpha$ 、及びその他とした。遺伝子異常未同定を第4のカテゴリーとしたのは、遺伝的インスリン抵抗症が疑われるものの、インスリン受容体やPI3Kp85 $\alpha$ を始め既報のインスリン抵抗症遺伝子に異常を認めない例が報告されていることによる。

今回策定した疾患分類と診断基準が、インスリン抵抗症の概念の構築、精度の高い診断や適切な治療法の選択につながることを望まれる。

また、本研究班の活動を受けて、日本糖尿病学会は、研究班との連携の基、インスリン抵抗症の疾患レジストリの作成を予定している。疾患レジストリなどを活用し、今後のさらなる知見集積により、本症の疾患分類と診断基準についての随時改訂と標準的な治療法の確立と普及が期待できる。

## E. 結論

遺伝的な要因によるインスリン抵抗症についての臨床情報及び遺伝学的情報の収集を通字手、本症についての新たな疾患分類及び診断基準を策定した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kushi R, Hirota Y, Ogawa W. Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling

pathway. Diabetol Int. 12(1):62-67, 2020

### 2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Koyanagi-Aoi M Aoi T, Ogawa W. Generation Of Induced Pluripotent Stem Cells Derived From A Patient With PIK3R1 Mutation And Analysis Of Defects In Insulin Action In Hepatocytes Differentiated From These Cells. American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions. 2020年6月.
- 2) 小川 渉. インスリン抵抗性症候群の実態. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16日
- 3) 竹内健人, 廣田勇士, 浜口哲矢, 佐竹 渉, 戸田達史, 小川 渉. PI3-キナーゼ調節サブユニット異常による遺伝的インスリン抵抗症の解析. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16日
- 4) 浜口哲矢, 廣田勇士, 青井三千代, 青井貴之, 小川 渉. PI3-キナーゼ調節サブユニット(PIK3R1)異常によるインスリン抵抗症患者由来iPS細胞を用いたPI3-キナーゼ経路障害の解析. 第63回日本糖尿病学会年次学術集会. 大津. 2020年10月5-16日

## G. 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: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。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。また、一方の対立遺伝子に変異を認め、優性遺伝が否定できない1家系を同定した。さらに、糖尿病学会の単一遺伝子糖尿病に対する遺伝子診断を実施するための調査研究班との連携により発端者が MODY の基準を満たす 4 家系で WFS1 遺伝子にタンパク機能への影響が推定されるアミノ酸置換を伴うヘテロ変異を認めた。これらの家系では、いわゆる Wolfram 症候群は存在しないが、既知 MODY 遺伝子に変異が同定されないことから糖尿病における変異の優性効果の可能性があり、広義の WFS1 遺伝子異常症への理解に示唆を提供する。これまでに診断した症例のフォローアップを継続した。2018 年に診断した男児兄弟例では、WFS1 遺伝子に変異を認めないが、糖尿病と視神経萎縮に続き尿崩症を発症しており典型的な経過をたどっている。また、2017 年に遺伝子診断を行い WFS1 遺伝子に複合ヘテロ変異が同定された小児例でも尿崩症が顕性化した。この症例は思春期へ発達過程にあり血糖コントロールの不安定化を認めており、小児発症例では発達段階での身体的および心理的变化を考慮した患者ケアが求められる。このように本症は臨床的にも遺伝的にも多彩であり、非定型例および 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や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必要である。また、希少疾患であるがゆえに診断が遅れたと考えられる患者も存在し、疾患認知向上への取り組みが引き続き必要である。

#### 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



ことも併せて目的とする。

## 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。

(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

研究期間内に新たに3家系の診断を行った。15 歳で糖尿病を発症し同時に視神経萎縮を診断された家族歴を認めない女性症例では、WFS1 遺伝子に Phe439Val と Del746fs/ter758 の複合ヘテロ変異を認め定型例であった。他方、20 台で糖尿病を発症し、30 歳で両側視神経萎縮の診断が行われているもののその後 10 年以上様々な医療機関を受診しているにも関わらず本症を見逃されていた症例も確認された。

新たに遺伝子診断を行った 48 歳男性は 20 歳で糖尿病を発症し、遅れて視神経萎縮を診断されており、WFS1 遺伝子において Arg653Cys ヘテロ変異が認められた。さらに、この変異が糖尿病を発症している父親でも同定され、この家系では変異の優性な形質として糖尿病を発症した可能性がある。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し、その具体例として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(平成 30 年報告書)。徴候の組み合わせより SOPH 症候群が疑われたため原因遺伝子である神経芽細胞腫増幅配列(NBAS)遺伝子解析を行ったところ、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。

糖尿病学会の調査班として実施している単一遺伝子糖尿病に対する遺伝子診断において、家族歴のある若年発症糖尿病の 4 家系で WFS1 遺伝子においてタンパク機能への影響が推定されるアミノ酸置換を伴うヘテロ変異が同定されており、これらの家系には、いわゆる Wolfram 症候群の発症例は存在しないが、既知 MODY 遺伝子に変異が同定されないことから WFS1 遺伝子変異による

優性効果の可能性があり、広義の WFS1 遺伝子異常症についての示唆を提供する。

これまでに診断し追跡可能な症例のフォローアップを継続した。2018 年に診断した男児兄弟例では、WFS1 遺伝子に変異を認めないが、糖尿病と視神経萎縮に続き尿崩症を発症しており典型的な経過をたどっている。また、2017 年に遺伝子診断を行い WFS1 遺伝子に複合ヘテロ変異が同定した女児でも尿崩症が顕性化しており典型的な経過であることを確認した。この患者は現在 15 歳で思春期への発達過程にあり、血糖コントロールの不安定化を認めている。一方、典型例の女性症例 (WFS1 遺伝子診断済み) での GLP-1 受容体作動薬併用の臨床効果についてフォローアップを継続した。依然として神経学的症候の出現がなく、血糖コントロールが比較的良好に維持されていることを確認している。

#### D. 考察

Wolfram 症候群には遺伝的多様性が存在し、現行の診断基準では診断が遅れる症例や、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 遺伝子の変異が優性な形質を与え、優性遺伝している例が報告されている。新たに解析した 1 家系で WFS1 遺伝子変異の優性な形質として糖尿病を発症している可能性が考えられた。他方、それ以前に遺伝子診断を行なった一方の対立遺伝子のみに変異が同定された 3 例では、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。

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。このように本症は臨床的にも遺伝的にも多彩であり、非定型例および 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や検討を進めるとともに遺伝子診断法の改良による検証が引き続き必要である。

小児発症例では、糖尿病に加え成長過程で視力低下や尿崩症を発症することも多い。発達段階の中で、身体の急激な成長と性的成熟に加え、心理的にも自己への不安や家族への反発など不安定な時期であるが、自己評価形成の重要な期間でもある。加えて本症へ罹患しているという大きな現実直面し、悩みや苦しみはさらに大きくなるかもしれ

ない。患者自身や家族が正しくこの病気を理解し、受け入れることが重要である。また、医療者および介護者には患者の身体的変化や心理的变化を汲み取り暖かく見守る姿勢が求められる。

希少疾患であるがゆえに診断が遅れる場合が依然としてある。診断が遅れることで適切な医療や福祉を受ける機会を失い、また“診断のつかない難病”への不安による心理的負担も大きい。我々が確認した症例では糖尿病と視神経萎縮の診断から 10 年以上経過しており、視力低下が高度になり初めて眼科専門病院を紹介されていた。同様に見逃されている症例が依然存在することが推察され、本疾患の認知向上への取り組みを今後も継続していくことが求められる。

#### 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. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y. Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of longstanding progression of type 2 diabetes. JCI

Insight 6(1): e143791, 2021

- 2) Tanabe K, Nishimura S, Sugahara K, Yamashita H and Tanizawa Y. A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil. Heliyon 7(2) e06196, 2021
- 3) Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular-Plasticity of Islets in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. Diabetes Care 44(4): 1002-1011, 2021
- 4) Kurimoto J, Takagi H, Miyata T, Hodai Y, Kawaguchi Y, Hagiwara D, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Tanabe K, Tanizawa Y and Arima H. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. Pituitary 2021 in press
- 5) Matsumura T, Ohta Y, Taguchi A, Hiroshige S, Kajimura Y, Fukuda N, Yamamoto K, Nakabayashi H, Fujimoto R, Yanai A, Shinoda K, Watanabe K, Mizukami Y, Kanki K, Shiota G, Tanizawa Y. Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle. Biochem Biophys Res Commun.534:415-421, 2021
- 6) 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.* 11(4):823–833, 2020.

- 7) 椎木幾久子, 田部勝也, 谷澤幸生 ウォルフラム症候群について 医学出版社 月間糖尿病 47-54. 2020
2. 学会発表
  - 1) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Bouchi R, Nishimura W, Ogawa Y, Tanizawa Y. Islet beta-Cell Dedifferentiation Is Involved in Progression of Type 2 Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
  - 2) Bouchi R, Fukuda T, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T and Ogawa Y. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Beta Cells in the Development of Post-Pancreatectomy Diabetes. 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. Chicago, IL, USA, June 12-16, 2020.
  - 3) 椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 奥屋茂、福田達也、竹内崇人、坊内良太郎、山田哲也、小川佳宏、谷澤幸生 膵 $\beta$ 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する 第63回日本糖尿病学会年次学術集会 Web開催 2020年10月5-16日
  - 4) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 谷澤幸生 膵 $\beta$ 細胞脱分化は2型糖尿病の病態進展に関連する 第63回日本内分泌学会学術集会 Web開催 2020年6月4-6日

#### G. 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:脂肪萎縮症戦略ミーティングをリモート開催し、疫学調査、レジストリ、診断基準の策定について討論した。脂肪萎縮症のレプチン治療で問題となる中和抗体の産生について調査を実施した。原因不明の先天性脂肪萎縮症を対象に遺伝子変異検索を実施した。

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

本年度はコロナ禍のためリモートで脂肪萎縮症戦略ミーティングを2回開催した。

2) レプチン治療等臨床データの解析

脂肪萎縮症のレプチン治療で問題となる中和抗体の産生について調査を実施した。また、中和抗体の発生状況や対処方法について海外研究者とリモートで意見交換した。

3) 先天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先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例についてシーケ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

昨年立ち上げられた脂肪萎縮症研究会についてはコロナ禍のため開催できず、本年度はリモートで脂肪萎縮症戦略ミーティングを2回開催した。今後もリモートでのミーティングは定期的に行うことを申し合わせた。また、来年度については内分泌学会あるいはその関連学会で脂肪萎縮症研究会のシンポジウムが開催される予定である。

2) レプチン治療等臨床データの解析

わが国においても中和抗体の産生によりレプチン治療が中断された症例のあることが明らかとなった。また、中和抗体の発生状況や対処方法について海外研究者とリモートで意見交換した。米国では中和抗体

産生症例を対象にレプチン受容体刺激抗体や MC4R アゴニストによる治療が試みられているとの情報を得た。

- 3) 先天性症例における遺伝子変異の検索  
先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例についてシーケンスパネルを用いて変異検索を実施したが、いずれの症例においても既知の原因遺伝子に有意な変異は認められなかった。

#### 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、診断基準についてリモートミーティングを実施した。今後も定期的開催し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  
レプチン治療においてレプチンに対する中和抗体の産生はレプチン治療効果を減弱させる。レプチンは視床下部に発現するレプチン受容体に結合することによりその下流で POMC の発現が増加し、POMC から PCSK1 により切り出された aMSH が MC4R に作用することにより食欲抑制およびエネルギー消費亢進をもたらす。したがって中和抗体産生症例においてはレプチン受容体刺激抗体や MC4R アゴニストの治療効果が期待され、わが国でもその治療導入が望まれる。
- 3) 先天性症例における遺伝子変異の検索  
本年度は先天性と考えられる全身性症例2例、部分性症例2例について遺伝子変異

検索を実施し、いずれの症例にも既知の原因遺伝子に有意な変異は認められなかった。未だ同定されていない原因遺伝子の存在が示唆された。

#### E. 結論

未だ原因遺伝子の不明な先天性症例が全身性でも部分性でも相当数存在することが明らかとなった。表現型についても各々異なることから、病型分類や診断基準の策定にあたっては注意が必要である。

脂肪萎縮症の治療について海外では新たな試みが行われており、わが国においても積極的な新規治療法の開発が望まれる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - 1) 飯坂 徹ら:PPARg 遺伝子変異が同定された脂肪萎縮症の一例、日本糖尿病学会年次学術集会、Web 開催、2020 年 10 月 15 ~16 日

#### G. 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
椎木幾久子、田部勝也、谷澤幸生	ウォルフラム症候群について	堀川幸男	月間糖尿病(通巻126号)	医学出版社	日本	2020	47-54

## 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
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
Saitou H, Nakatani D, Myoui A, Kubota T, Ozono K.	Pediatric drug development in Japan: Current issues and perspectives.	Clin Pediatr Endocrinol.	29(1)	1-7	2020
Kushi R, Hirota Y, Ogawa W	Insulin resistance and exaggerated insulin sensitivity triggered by single-gene mutations in the insulin signaling pathway.	Diabetol Int	12(1)	62-67	2020
Yamamoto A, Nakamura T, Ohata Y, Kubota T, Ozono K.	Phenotypes of a family with XLH with a novel PHEX mutation.	Hum Genome Var.	Mar. 31	doi: 10.1038/s41439-020-0095-1.	2020
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	11(3)	603-616	2020
Suetomi R, Ohtani 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	11(4)	823-833	2020
Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Yamada	Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the	J Endocr Soc.	15;4	bvaa054	2020

M, Nagayama Y.	Thyroids of Male Mice.				
Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda M, Hayata A, Akamatsu H, Jinnin M, Hara I, Yamaue H, Akamizu T:	Predictive and sensitive biomarkers for thyroid dysfunctions during treatment with immune-checkpoint inhibitors.	Cancer Sci.	111(5)	1468-1477	2020
Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Shimokawa T, Utsunomiya T, Akamizu T	The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study.	Endocr J.	67(8)	859-868	2020
Takeshima K, Ariyasu H, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Warigaya K, Murata SI, Enomoto K, Hotomi M, Akamizu T	False-positive staining of thyroglobulin distinguished from mixed medullary and follicular thyroid carcinoma by duplex in situ hybridization.	Endocr J.	67(10)	1007-1017	2020
Ikeuchi M, Kiyota K, Itonaga T, Kawano-Matsuda F, Ohata Y, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K, Ihara K.	A case of HDR syndrome coexisting with tetralogy of Fallot, with a novel GATA3 mutation, which manifested as a renal abscess.	CEN Case Rep.	Nov. 7	doi: 10.1007/s13730-020-00551-0.	2020
Nakao T, Takeshima K, Ariyasu H, Kurimoto C, Uraki S, Morita S, Furukawa Y, Iwakura H, Akamizu T.	Thyroid storm with delayed hyperbilirubinemia and severe heart failure: indication and contraindication of plasma exchange	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	Online ahead of print.	doi: 10.1530/EDM-20-0036	2020
Takahashi S, Ito M, Masaki Y, Hada M, Minakata M, Kohsaka K, Nakamura T, Kasahara T, Kudo T, Nishihara E, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyachi A	Thyroid storm with delayed hyperbilirubinemia and severe heart failure: indication and contraindication of plasma exchange.	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	Online ahead of print	EDM-20-0036	2020



Kubota T, Fukumoto S, Hae Il Cheong, Michigami T, Namba N, Ito N, Tokunaga S, Gibbs Y, Ozono K	Long-term outcomes for Asian patients with X-linked hypophosphataemia: rationale and design of the SUNFLOWER longitudinal, observational cohort study.	BMJ	Online ahead of print.		2020
Koyama S, Kubota T, Naganuma J, Arisaka O, Ozono K, Yoshihara S.	Incidence rate of vitamin D deficiency and FG F23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan. Journal of Bone and Mineral Metabolism	Journal of Bone and Mineral Metabolism	Online ahead of print.		2020
Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, Akamizu T	Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease.	Endocr J.	68(1)	1-6	2021
Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hoshii Y, Matsui H, Harano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuyama S, Nishimura W, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Yamada T, Ogawa Y, Ikeda E, Nagano H, Tanizawa Y	Islet cell dedifferentiation is a pathologic mechanism of long-standing progression of type 2 diabetes.	JCI Insight	6(1)	e143791	2021
Tanabe K, Nishimura S, Sugahara K, Yamashita H, Tanizawa Y	A patient with sudden hearing loss induced by propylthiouracil.	Heliyon	7(2)	e06196	2021
Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Kurimoto C, Takeshima K, Morita S, Furuta H, Hotomi M, Akamizu T	Distinct clinical features and prognosis between persistent and temporary thyroid dysfunctions by immune-checkpoint inhibitors.	Endocr J.	68(2)	231-241	2021

Fukuda T, Bouchi R, Takeuchi T, Amo-Shiinoki K, Kudo A, Tanaka S, Tanabe M, Akashi T, Hirayama K, Odamaki T, Igarashi M, Kimura I, Tanabe K, Tanizawa Y, Yamada T, Ogawa Y	Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes.	Diabetes Care	44(4)	1002-1011	2021
Matsumura T, Ohta Y, Taguchi A, Hiroshige S, Kajimura Y, Fukuda N, Yamamoto K, Nakabayashi H, Fujimoto R, Yanai A, Shinoda K, Watanabe K, Mizukami Y, Kanki K, Shiota G, Tanizawa Y	Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle.	Biochem Biophys Commun	Res 534	415-421	2021
Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A	Favorable outcomes of papillary thyroid microcarcinoma concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy.	Endocr J.	Online ahead of print.	EJ20-0753	2021
Mizuno S, Inaba H, Kobayashi KI, Kubo K, Ito S, Hirobata T, Inoue G, Akamizu T, Komiya N	A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection.	Endocr J.	Online ahead of print	EJ20-0553	2021
Watanabe T, Temma Y, Okada J, Yamada E, Saito T, Osaki A, Shimada Y, Matsumoto S, Horiguchi K, Ishida E, Kondo Y, Okada K, Takamizawa T, Nakajima Y, Ozawa A, Okada S, Horigome M, Yamada M.	In patients with type 2 diabetes the presence of Hashimoto's thyroiditis reduces the beneficial effect of dipeptidylpeptidase-4 inhibitor on plasma glucose control.	Endocr J.	In press		2021

Kurimoto J, Takagi H, Miyata T, Hodai Y, Kawaguchi Y, Hagiwara D, Suga H, Kobayashi T, Sugiyama M, Onoue T, Ito Y, Iwama S, Banno R, Tanabe K, Tanizawa Y, Arima H	Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice.	Pituitary	In press	doi: 10.2337/dc20-0864	2021
赤水尚史	甲状腺クリーゼ/甲状腺機能亢進症	救急・集中治療	32(3)	838-843	2020
古川安志	甲状腺クリーゼ	糖尿病・内分泌代謝科	50(4)	254-259	2020
古川安志	甲状腺クリーゼを見落とさないために	臨床雑誌内科	126(3)	601-603	2020
窪田拓生	天然型ビタミンDと活性型ビタミンD薬の相違と使い分け	糖尿病・内分泌代謝科	50(1)	53-57	2020
窪田拓生、大藪恵一	カルシウム・活性型ビタミンD3	薬局	71(11)	24-28	2020
窪田拓生、大藪恵一	ビタミンDに配慮した離乳食と日光浴	チャイルドヘルス	24(2)	35-39	2021

# 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 45 年の歴史を持ち、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きました。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きました。最終年度である本年は、『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、二次調査の解析を深めることができました。さらには、インスリン抵抗症の実態調査に基づく診断基準の策定について着実に成果を上げることができました。

ここに、令和 2 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謝いたします。

令和 3 年 5 月

和歌山県立医科大学医学部 特別顧問 赤水尚史

令和3年5月19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県  
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2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 特別顧問  
(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□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3年3月24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

次の職員の令和2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) 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。

2022/年 2月 24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  
氏名 森井 英一

次の職員の令和2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) 大菌 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3年3月9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

次の職員の令和2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) 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。



令和 3 年 3 月 30 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 2 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) 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3年3月31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2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 3年 4月 14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 藤澤 正人

次の職員の令和2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 3年 3月 26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 正郎

次の職員の令和2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) 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3年3月22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

次の職員の令和2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 ・ 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3年3月19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 政克

次の職員の令和2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) 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。