

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成30年-令和2年度 総合・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. 平成 30 年-令和 2 年度総合研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

和歌山県立医科大学

赤水尚史...5

III. 平成 30 年-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...28
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...33
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...36
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...43
5. 副甲状腺機能低下症の検討
帝京大学ちば総合医療センター 岡崎 亮、井上大輔...53
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...56
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...58
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...62
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...66
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...74

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総合研究報告書

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 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、その指針にのっとった前向き調査を実施することを目的としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では(1)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型)、(7)Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げる。平成30年度からの3年間で、『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、病態理解が深まった。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が進み、脂肪萎縮症診療ガイドラインを公表した。ホルモン受容機構異常に起因する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、実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成について、着実に成果を上げることができた。

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. 岡崎亮
帝京大ちば総合医療センター 教授
5. 小川渉
神戸大学大学院医学研究科 教授
6. 片桐秀樹
東北大学大学院医学系研究科 教授
7. 谷澤幸生
山口大学大学院医学研究科 教授
8. 福本誠二

徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任教授

9. 三宅吉博
愛媛大学大学院医学系研究科 教授
10. 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

平成 30 年度からの 3 年間には、過去(平成 27-29 年)に策定した甲状腺クリーゼの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が、同疾患の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有効性評価と併行して、さらなるエビデンス創出を目的とした多施設前向きレジストリ研究を行う。

● 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と言われている。平成 27-29 年に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、平成 30 年度からの 3 年間には、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についても、これらの疾患に関する新規知見が多く得られているため、本手引きを改訂することを目的とし研究を行う。

● 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。そこで、平成 30 年度からの 3 年間には、診断基準の改定と治療ガイドライ

ンの作成を目的とし活動する。

また、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。

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、当初、500 例を目標症例数としていた。しかしながら、登録症例数の推移からは、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。(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を実施する。その調査結果を基に、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、岡崎、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、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きた。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ていた。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た。さらに、治療ガイドラインの作成を行い、推奨文策定が終了した。

● 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 不足性と偽性とを鑑別する 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

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して、A 型および B 型インスリン抵抗症の実態を調査した。その結果、わが国におけるインスリン抵抗症の実態が明らかとなった。さらにその知見をもとに、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、参考所見、鑑別診断、重症度分類等を含む診断基準の策定を進めた。

7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

我が国における Wolfram 症候群の実態調査を進めた。臨床的に Wolfram 症候群と診断された 39 家系 50 人の解析を行なったところ、同症候群には遺伝的多様性が存在することがわかった。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た。

8) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症診療ガイドラインを作成し、日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した。また、これまでの調査で原因不明であった先天性症例について遺伝子解析を実施し、複数の症例でわが国では初めての遺伝子変異を同定した。

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至った。

● 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を明らかにすることができた。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

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、インスリン抵抗症の実態を明らかになった。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。今回策定する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事が期待される。

Wolfram 症候群は、臨床的、遺伝的に多彩な疾患であり、Wolfram 症候群・類縁疾患を適切に診断するために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、診療ガイドラインは作成されたが、診断基準の策定は見送られた。近年、脂肪萎縮症に関与する遺伝子異常の報告が続いている。今後も適宜、脂肪萎縮症の分類、診断手順等を改定していくとともに、診療実態に則した診断基準の策定が望まれる。

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めることができた。

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 β -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) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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)
- 30) Suetomi R, Ohta Y, Akiyama M, Matsumura T, Taguchi A, Yamamoto K, Kamatani T, Tanizawa Y. Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic β -cells in autocrine and paracrine manners. *J Diabetes Investig.* 2020 (in press)
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) Okamura T, Yamada M, et al.:Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol*. 461:32-42.2018.
- 40) Islam MS, Namba N, Ohata Y, Fujiwara M, Nakano C, Takeyari S, Miyata K, Nakano Y, Yamamoto K, Nakayama H, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations in Japanese Allan-Herndon-Dudley syndrome patients. *Endocr J*. 66:19-29.2019
- 41) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K. Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report. *Clin Pediatr Endocrinol*.28:1-7.2019
- 42)
- 43) Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev*.98:2317-2348.2018
- 44) Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki N. Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia. *Osteoarthritis Cartilage*. 26:1551-1561.2018.
- 45) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I,

- Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J*. 65:593-599. 2018.
- 46) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig*. 9:1224-1227. 2018
- 47) Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improve beta cell function in a mouse mode of Wolfram syndrome. *Diabetologia* 61: 2189-2201. 2018
- 48) Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K. Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic. *Intern Med*. 57: 2301-2313, 2018
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック, 日本内分泌学会編集, 診断と治療社, 東京 279-281, 2018
- 55) 古川安志, 佐藤哲郎, 磯崎 収, 鈴木敦詞, 飯降直男, 坪井久美子, 脇野修, 手良向聡, 金本巨哲, 三宅吉博, 木村映善, 南谷幹史, 井口守丈, 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 48(1):18-23, 2019
- 56) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. 診断と治療 Vol.106 No.9:1117-1122, 2018
- 57) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. *週刊医学のあゆみ* Vol.265 No.2:124-127, 2018
2. 学会発表
- 1) 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) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) Ohata Y, Kubota T, Takeyari S, Kitaoaka 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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
- 17) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number abnormalities with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 18) Nishikido A, Yamada M, et al. Higher age-adjusted serum TSH levels were associated with cerebro-cardiovascular events in middle-age/elderly men. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 19) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central hypothyroidism related to pituitary adenomas: Low frequency of central hypothyroidism in Acromegaly patients. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 20) Yoshioka M, Yamada M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 21) Nakajima Y, Yamada M, et al. A stimulation of the TSH gene, pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C.,

- U.S.A., 2018 oct.
- 22) Tanizawa Y. Medical and Genetic alleviation of cellular stress restore β -cell function in Wolfram syndrome. 7th International Workshop on Wolfram Syndrome, Paris, France, June 11th to 12th 2018
- 23) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Metabolic insufficiency caused by cellular stresses is implicated to β cell dedifferentiation in the mouse model of Wolfram Syndrome. 78th American Diabetes Association Scientific Sessions. Orlando, FL, USA, June 22-26.2018
- 24) Ebihara K. Current state and issues of lipodystrophy in Japan. Lipodystrophy Symposium 2018. Orland, FL, USA, June 26-27
- 25) 古川 安志:甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 一多施設前向きレジストリー研究の中間報告一、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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 吉川将史、山田正信ら:エポプロステロ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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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)
- 44) 窪田拓生:小児とビタミン D(臨床的アワー) 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31(web 開催)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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
- 48) 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)
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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)

- ン)、2020年10月10日
- 52) 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
 - 53) 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
 - 54) 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
 - 55) 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
 - 56) 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
 - 57) 飯坂 徹ら:PPAR γ 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
 - 58) 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
 - 59) 上田陽子, 稲葉秀文, 岩倉 浩, 有安宏之, 栗本千晶, 竹島 健, 古川安志, 西 理宏, 赤水尚史:TR(甲状腺ホルモン受容体) β 遺伝子 E460K 変異にバセドウ病を合併した一例. 第62回日本甲状腺学会学術集会 前橋 2019年10月10-12日
 - 60) 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
 - 61) 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
 - 62) 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
 - 63) 齊藤千真, 山田正信ら:視床下部一下垂体一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
 - 64) 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
 - 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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 2019年11月29-30日
- 93) 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 2019年11月29-30日
- 94) 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
- 95) 向井昌史, 山本威久, 武鑑真司, 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 2019年10月10-12日
- 96) 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
- 97) 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 2019年10月10-12日
- 98) 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 2019年10月10-12日
- 99) 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 2019年10月10-12日
- 100) 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 2019年10月10-12日
- 101) 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
- 102) 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
- 103) 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
- 104) 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
- 105) 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
- 106) 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
- 107) 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
- 108) 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
- 109) 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
- 110) 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
- 111) 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
- 112) 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
- 113) 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
- 114) 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
- 115) 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
- 116) 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

- 117)谷澤幸生, 太田康晴, 田部勝也, 田口昭彦, 椎木幾久子, 秋山優, 幡中雅行 WFS1 and β -cell function 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23-25日
- 118)田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 西村渉, 増谷弘, 谷澤幸生 Pancreatic β -cell plasticity as a mechanism of β -cell failure caused by Wfs1 deficiency 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23-25日
- 119)椎木幾久子, 田部勝也, 西村渉, 幡中雅行, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵 β 細胞可塑性制御の解明 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23-25日
- 120)谷澤幸生 糖尿病克服への体質医学の挑戦- β 細胞不全をめぐる- 第69回日本体質医学会総会 下関 2019年8月31日
- 121)椎木幾久子, 田部勝也, 佐藤吉彦, 駒津光久, 谷澤幸生 膵 β 細胞脱分化は糖尿病患者の膵 β 細胞不全に関連する 第69回日本体質医学会総会 下関 2019年8月31日
- 122)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
- 123)古川安志, 赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎収, 鈴木敦詞, 飯降直男, 坪井久美子, 脇野 修, 手良向聡, 金本巨哲, 三宅吉博, 木村映善, 南谷幹史, 井口守丈: 甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究の進捗状況. 第61回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018年11月22-24日
- 124)竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史: シンチグラフィで focal uptake を認めたパセドウ病合併甲状腺髄様癌の1例. 第61回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018年11月22-24日
- 125)栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史: 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第61回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018年11月22-24日
- 126)山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史: 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第27回臨床内分泌代謝 Update 福岡市 2018年11月2-3日
- 127)上野山仁美、有安宏之、岩倉 浩、稲葉秀文、浦木進丞、竹島 健、古川安志、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: パセドウ病の経過中に甲状腺ホルモン不応症の併存が発覚した1例. 第19回日本内分泌学会近畿支部学術集会 大津市 2018年10月13日
- 128)稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史: 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害. 第91回日本内分泌学会学術総会 宮崎市 2018年4月26-28日
- 129)石井角保、山田正信ら: ベータ型 甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規 long non-coding RNA の機能解析、

- 第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 130) 中島康代、山田正信: 潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 131) 石井角保、山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 132) 石田恵美、山田正信ら: 亜急性甲状腺炎の発症から、徐々に Basedow 病が顕在化してくる病態を継時的に観察し得た一例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 133) 堀口和彦、山田正信ら: 散発性 TSH 産生下垂体腺腫におけるコピー数多型解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 134) 高見澤哲也、山田正信ら: 下垂体占拠性病変による中枢性甲状腺機能低下症の TRH 試験による正確な診断法の開発、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 135) 錦戸彩加、山田正信ら: 本邦における喫煙の甲状腺機能への横断的ならびに縦断的検討、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 136) 中島康代、山田正信ら: 潜在性甲状腺機能低下症は NAFLD のリスクファクターか?、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 137) 松本俊一、山田正信ら: 上腸間膜動脈症候群の併発をきたした自己免疫性多内分泌腺症候群 3 型の 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 138) 渡邊琢也、山田正信ら: Trousseau 症候群を併発した肺腺癌に対するペムブロリズマブ投与中に甲状腺機能低下症を呈した 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 139) 堀口和彦、山田正信ら: TSH 産生下垂体腺腫に特異的な広範囲に認められる染色体コピー増多の発見、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 140) 高見澤哲也、山田正信ら: 甲状腺ホルモン受容体による TRH 及び TSH β 遺伝子の T3 非依存性転写活性化における TBL1X の役割の解明、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 141) 錦戸彩加、山田正信ら: 自己免疫性甲状腺疾患甲状腺組織における programmed cell death-1 の発現解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 142) 近藤友里、山田正信ら: 絶食下における視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 143) 松本俊一、山田正信ら: 下垂体 Tshb 遺伝子発現制御における転写共役因子群の役割の解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 144) 石井角保、山田正信ら: ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規転写物の機能解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 145) 岡村孝志、山田正信ら: 視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体 NR4A1

- 制御機構、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 146)西村 尚子, 井澤 雅子, 濱島 崇, 大幡 泰久, 武鑑 真司, 窪田 拓生, 大藪 恵一. GALNT3 機能喪失型変異による腫瘍状石灰沈着症の 3 歳男児. 日本小児内分泌学会学術集会 東京. 2018. 10. 4-6
- 147)片桐秀樹 臓器間ネットワークと代謝疾患第 46 回内科学の展望、大阪、2018 年 12 月 2 日
- 148)木下香, 諏訪部信一, 廣田勇士, 竹内健人, 小川渉, 金野友紀, 高谷里依子, 高谷具純. 第 52 回日本小児内分泌学会, 東京, 2018 年 10 月 5 日
- 149)竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018 年 5 月 24 日
- 150)廣田勇士, 石垣泰, 竹内健人, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018 年 4 月 26 日
- 151)椎木幾久子, 田部勝也, 幡中雅行, 西村渉, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵β細胞可塑性制御の解明 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018 年 5 月 24 日、25 日、26 日
- 152)椎木 幾久子、田部 勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wolfram 症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵β細胞可塑性制御の解明 日本糖尿病学会中国四国地方会第 56 回総会、下関市、2018 年 10 月 26 日、27 日
- 153)海老原健、村上明子、海老原千尋、青

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

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: 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ー研究を開始した。中間解析にて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医施設とした。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、 β 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(± 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を、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) 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

3) 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

4) 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

5) 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
- 6) 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
 - 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) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 古川安志、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈、赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 48(1):18-23, 2019
 - 16) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. *内分泌代謝科専門医研修ガイドブック*、日本内分泌学会 編集、診断と治療社、東京 279-281, 2018
 - 17) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診断と治療. *診断と治療* Vol.106 No.9:1117-1122, 2018
 - 18) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼ. *週刊医学のあゆみ* Vol.265 No.2:124-127, 2018

2. 学会発表
- 1) 古川 安志:甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 一多施設前向きレジストリー研究の中間報告一、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
 - 3) 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
 - 4) 上田陽子、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、栗本千晶、竹島 健、古川安志、西 理宏、赤水尚史:TR(甲状腺ホルモン受容体) β 遺伝子 E460K 変異にバセドウ病を合併した一例. 第 62 回日本甲状腺学会学術集会 2019 年 10 月 10-12 日 前橋市
 - 5) 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
 - 6) 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
 - 7) 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
 - 8) 古川安志、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、脇野 修、手良向聡、金本巨哲、三宅吉博、木村映善、南谷幹史、井口守丈:甲状腺クリーゼ多施設前向きレジストリー研究の進捗状況. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
 - 9) 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史:シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
 - 10) 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第61回日本甲状腺学会学術集会 埼玉県川越市 2018 年 11 月 22-24 日
 - 11) 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史:免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 福岡市 2018 年 11 月 2-3 日
 - 12) 上野山仁美、有安宏之、岩倉 浩、稲葉秀文、浦木進丞、竹島 健、古川安

志、古田浩人、西 理宏、赤水尚史:パ
セドウ病の経過中に甲状腺ホルモン不
応症の併存が発覚した1例. 第 19 回日
本内分泌学会近畿支部学術集会 大
津市 2018 年 10 月 13 日

- 13) 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史:免疫
チェックポイント阻害剤による甲状腺障
害. 第 91 回日本内分泌学会学術総会
宮崎市 2018 年 4 月 26-28 日

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)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。さらに、治療ガイドラインの作成を行い、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) β 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 β 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る。そこで、本研究では、正確な診断、治療の指針の作成を行なった。

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。さらに、治療ガイドラインの作成を行い、推奨文策定が終了した。

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推奨文策定が終了した。今後は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。また、今後レジストリの策定が望ましいと考えられる。

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.
- 3) 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.* 2019;3(12):2385–2396.
- 4) 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.* 2019;104(10):4879–4888.
- 5) Okamura T, Yamada M, et al.: Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol.* 461:32-42, 2018.

2. 学会発表

- 1) 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number abnormalities with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 9) Nishikido A, Yamada M, et al. Higher age-adjusted serum TSH levels were associated with cerebro-cardiovascular events in middle-age/elderly men. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 10) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central hypothyroidism related to pituitary adenomas: Low frequency of central hypothyroidism in Acromegaly patients. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 11) Yoshioka M, Yamada M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 12) Nakajima Y, Yamada M, et al. A stimulation of the TSH gene, pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 齊藤千真、山田正信ら:視床下部一下垂体一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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 石井角保、山田正信ら:ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規 long non-coding RNA の機能解析、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 59) 中島康代、山田正信:潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 60) 石井角保、山田正信:甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 61) 石田恵美、山田正信ら:亜急性甲状腺炎の発症から、徐々に Basedow 病が顕在化してくる病態を継時的に観察し得た一例、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 62) 堀口和彦、山田正信ら:散発性 TSH産生下垂体腺腫におけるコピー数多型解析、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 63) 高見澤哲也、山田正信ら:下垂体占拠性病変による中枢性甲状腺機能低下症の TRH 試験による正確な診断法の開発、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 64) 錦戸彩加、山田正信ら:本邦における喫煙の甲状腺機能への横断的ならびに縦断的検討、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 65) 中島康代、山田正信ら:潜在性甲状腺機能低下症は NAFLD のリスクファクターか?、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 66) 松本俊一、山田正信ら:上腸間膜動脈症候群の併発をきたした自己免疫性多内分泌腺症候群3型の1例、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 67) 渡邊琢也、山田正信ら:Trousseau 症候群を併発した肺腺癌に対するペムブロリズマブ投与中に甲状腺機能低下症を呈した1例、第61回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018年11月22-24日
- 68) 堀口和彦、山田正信ら:TSH産生下垂体腺腫に特異的な広範囲に認められる染色体コピー増多の発見、第91回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年

- 4月26-28日
- 69) 高見澤哲也、山田正信ら:甲状腺ホルモン受容体による TRH 及び TSH β 遺伝子の T3 非依存性転写活性化における TBL1X の役割の解明、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 70) 錦戸彩加、山田正信ら:自己免疫性甲状腺疾患甲状腺組織における programmed cell death-1 の発現解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 71) 近藤友里、山田正信ら:絶食下における視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 72) 松本俊一、山田正信ら:下垂体 Tshb 遺伝子発現制御における転写共役因子群の役割の解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 73) 石井角保、山田正信ら:ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規転写物の機能解析、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 74) 岡村孝志、山田正信ら:視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構、第91回日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018年4月26-28日
- 75)
- 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。症例の診療情報の継続的蓄積し、指定難病診断基準の妥当性について再検討の必要性があることが示唆された。また、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。また、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。

- 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 ± 0.99 、Pi (mg/dL) 2.9 ± 0.8 (1 歳未満、n = 4)、 2.7 ± 0.5 (1-10 歳、n = 25)、 2.2 ± 0.3 (20 歳以上、n = 6)、ALP (U/L) 1603 ± 596 (1 歳未満、n = 4)、 2056 ± 657 (1-10 歳、n = 24)、 247 ± 143 (20 歳以上、n = 6)、FGF23 (pg/mL) 82.9 ± 26.3 (n = 30)、iPTH (pg/mL) 73.2 ± 35.7 (n = 32)、1,25(OH)2D (pg/mL) 64.1 ± 22.4 (n = 30)、TmP/GFR (mg/dL) 2.5 ± 0.8 (1 歳未満、n = 4)、 2.3 ± 0.5 (1-10 歳、n = 23)、 1.6 ± 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。臨床ルックエスチョン(CQ)を作成する。

(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)

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。当科外来で診療を継続している症例をまとめたところ、副甲状腺機能低下症症例では 22q11.2 欠失症候群が 4 症例、カルシウム感受受容体(CASR)異常症が 4 症例、特発性副甲状腺機能低下症が 2 症例の合計 10 症例であった。偽性副甲状腺機能低下症は 4 症例であり、類縁疾患の Acrodysostosis が疑い症例を含めて 3 症例であった。

- 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。今回のアンケート調査により、従来より多い患者が見出された。

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。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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) Islam MS, Namba N, Ohata Y, Fujiwara M, Nakano C, Takeyari S, Miyata K, Nakano Y, Yamamoto K, Nakayama H, Kitaoka T, Kubota T, Ozono K. Functional analysis of monocarboxylate transporter 8 mutations in Japanese Allan-Herndon-Dudley syndrome patients. *Endocr J*. 66:19-29. 2019
 - 12) Takeyari S, Takakuwa S, Miyata K, Yamamoto K, Nakayama H, Ohata Y, Fujiwara M, Kitaoka T, Kubota T, Namba N, Sakai N, Ozono K. Metreleptin treatment for congenital generalized lipodystrophy type 4 (CGL4): a case report. *Clin Pediatr Endocrinol*.28:1-7.2019
 - 13) Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a Signaling Molecule and Its Sensing Mechanism. *Physiol Rev*.98:2317-2348.2018
 - 14) Kimura T, Ozaki T, Fujita K, Yamashita A, Morioka M, Ozono K, Tsumaki N. Proposal of patient-specific growth plate cartilage xenograft model for FGFR3 chondrodysplasia. *Osteoarthritis Cartilage*. 26:1551-1561.2018.
 - 15) Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, Hasegawa Y, Ihara K, Kitanaka S, Koyama S, Kusuda S, Mizuno H, Nagasaki K, Oba K, Sakamoto Y, Takubo N, Shimizu T, Tanahashi Y, Hasegawa K, Tsukahara H, Yorifuji T, Michigami T, Ozono K. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J*. 65:593-599. 2018
2. 学会発表
 - 1) 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) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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
- 5) 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)
 - 6) 窪田拓生:小児とビタミン D(臨床カルアワー) 第 93 回 日本小児内分泌学会学術総会:20.07.01-08.31(web 開催)
 - 7) 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)
 - 8) 山本威久, 道上敏美, 武鑑真司, 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)
 - 9) 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
 - 10) 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)
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 向井昌史, 山本威久, 武鑑真司, 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
 - 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 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, 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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 欠乏性くる病患儿の内反膝(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
- 24) 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 19.09.26-28
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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

- | | |
|---|---|
| <p>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</p> <p>28) 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, 山本品子, 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
型関連の検討 第 53 回日本小児内分
泌学会学術集会 京都 19.09.26-28</p> <p>29) 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</p> <p>30) 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</p> <p>31) 西村 尚子, 井澤 雅子, 濱島 崇, 大幡
泰久, 武鐘 真司, 窪田 拓生, 大藪 恵
一. GALNT3 機能喪失型変異による腫
瘍状石灰沈着症の 3 歳男児. 日本小児
内分泌学会学術集会 東京. 2018. 10.
4-6</p> | <p>1. 特許取得
該当なし</p> <p>2. 実用新案登録
該当なし</p> <p>3.その他
特記事項なし</p> |
|---|---|

G. 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

副甲状腺機能低下症の検討

研究分担者 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究分担者 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、現行の副甲状腺機能低下症の診断基準や低カルシウム血症診断の鑑別診断の手引きの改訂に向けて、正 Ca 性副甲状腺機能低下症の扱い方、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などの問題点を抽出し、今後の検討課題とした。

会で承認済みの研究である。

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、副甲状腺機能低下症の分類や診断基準を新たに見直すとともに、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

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。1次調査の結果は高谷らを中心に論文投稿準備中である。

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。

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な検討が進行中である。

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が中心となり 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

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。逆に遺伝子診断の進歩により家系例の追跡が可能となったことから、発症早期の臨床像が明らかになってきた。今後、診断基準の策定に向けて検査値や症候などに

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。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。

今後は上記の点を含めて解析 data を収集しながら、低 Ca 血症の鑑別診断の手引きの改訂を進める。

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 PTH 不足性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や疾患分類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. 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)

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

- 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, 大藺恵一, 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
- 4) 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, 大藺恵一, 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

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:副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症等に関する全国アンケート調査を行った。また FGF23 関連低リン血症性疾患患者の病態を検討し、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。

A. 研究目的

低カルシウム血症性疾患や低リン血症性骨軟化症の病態や病因の解明から、これらの疾患の分類、診断、治療法を検討し、最終的には診療ガイドラインの作成を目指す。

B. 研究方法

アンケート調査は、疫学班のマニュアルに従い、3,501 科を対象として行った。FGF23 関連低リン血症性疾患患者、および血液透析患者の FGF23 濃度と心肥大や炎症の指標との相関を検討した。さらに文献の検討により、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検討した。

(倫理面への配慮)

アンケート調査は千葉大学の倫理委員会の承認のもと、FGF23 関連低リン血症性疾患患者の検討は、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、同意を得て行った。

C. 研究結果

アンケート調査から、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。また、FGF23 と心肥大や炎症の指標との有

意な相関は認められなかった。さらに、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提唱した。

D. 考察

これらの結果は、今後これらの疾患に対する診療マニュアルの作成に有用と考えられる。

E. 結論

低カルシウム血症性疾患、および低リン血症性骨軟化症の病態の検討を行い、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。

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

2019年10月13日

- 1) 窪田拓生他: 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回日本骨代謝学会学術集会、神戸、2020年10月9日
- 2) 高谷里依子他: 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、第37回日本骨代謝学会学術集会、神戸、

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: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。さらにその知見をもとに、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、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、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、その知見に基づいた情報発信を行い、診療の向上につなげることを目的とする。

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。

(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

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(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に記載されているのと違い、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 *Journal of Diabetes Investigation* 誌に公表し、情報の発信を進めた。さらに、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インスリン抵抗症の疾患分類や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 μ U/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

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、本調査研究の結果は、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。

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、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、診療ガイドラインの策定の際に重要な情報である。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。一方、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ことが明らかとなった。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

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た。この成果は、国際誌に発表し、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
- 3) 片桐秀樹、石垣泰、門脇弘子、依藤亨、廣田勇士、小川渉:(シンポジウム)本邦における B 型インスリン抵抗症の実態、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
- 4) 小川渉、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、石垣泰、片桐、秀樹:(シンポジウム)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 23-25 日
- 5) 片桐、秀樹:(招待講演)臓器間ネットワークと代謝疾患、第 46 回内科学の展望、大阪、2018 年 12 月 2 日
- 6) 廣田勇士、石垣泰、竹内健人、門脇弘子、依藤亨、赤水尚史、小川渉、片桐秀樹:本邦におけるインスリン抵抗症の臨床像と診療実態調査、第 91 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 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した。全国診療実態調査により本疾患の頻度や診療実態についての知見が得られ、また、遺伝子検索により、従来極めて稀と考えられてきた亜型(非A非B型)も我が国に少なからず存在することが明らかとなった。亜型(非A非B型)としてPIK3R1遺伝子変異による家系を我が国で初めて同定し、その後の検討で本遺伝子の変異は亜型(非A非B型)の中で最も頻度が高いものであることも明らかとなった。以上の成果を踏まえ、遺伝的原因によるインスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を作成した。

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

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

確定診断以前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い、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 α 遺伝子 (PIK3R1 遺伝子) の異常を持つことが明らかとなった。

本研究開発の過程で行った遺伝子診断では、本法で初めての PI3Kp85 α 遺伝子異常によるインスリン抵抗症患者を同定したが、その患者の持つ変異は海外でも報告の多い、c.1945C.T 変異であった。その後も全国から依頼を受けて遺伝子検査を実施し、6 家系 8 例で PI3Kp85 α 遺伝子異常を同定し、c.1945C.T 変異は 5 例であり、2 家系 3 例で新規変異を同定した。また、インスリン受容体遺伝子に関しては、9 家系 12 例で変異を確認し、うち 3 部位は新規変異であった。インスリン受容体遺伝子異常はインスリン抵抗性とともに種々の程度の耐糖能障害を呈することが多いが、今回同定した新規変異例の 1 例は、食後の反応性低血糖が主兆候であった。

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ため、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し、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 α 遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常 (Akt2 遺伝子、TBC1D4 遺伝子、PKC ϵ 遺伝子の異常等を含む)、4)遺伝子異常未同定、の 4 つに分類するのが適当であると考えられた。

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 $30 \mu\text{U/ml}$ 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 IRI $30 \mu\text{U/ml}$ 以上となる例がほとんどいないことなどから、「空腹時 IRI が $30 \mu\text{U/ml}$ 以上」を診断の目安とした。

治療に関しては、メトホルミンや SGLT-2 阻害剤はインスリンシグナル伝達から独立した機序で血糖を低下させるため、遺伝的インスリン抵抗症にも血糖降下作用を発揮すると考えられた。全国診療実態調査や、自検例、また既報の文献検索によってもメトホルミンや SGLT-2 阻害剤により血糖コントロールの改善やインスリンの減量といった有効性を示す成績が示されている。しかし、特に比較的新規な薬剤である SGLT-2 阻害剤については、有効性及び安全性に関する情報は十分でないと考えられたため、遺伝的インスリン抵抗症を含む強いインスリン抵抗性を伴う難治性糖尿病に対して適応取得を目指す SGLT-2 阻害剤の医師主導治験を開始し、

本年に終了予定である。

D. 考察

全国診療実態調査のデータ解析及び研究班で実施した遺伝子解析から得られた情報を活用し、インスリン抵抗症の新たな疾患分類と診断基準の策定に至った。遺伝的インスリン抵抗症の患者は、治療や日常生活に困難を感じている例も多いため、今後、早期に難病認定されるべき疾患と考えられる。

本研究班で、わが国で最初の PI3Kp85 α 遺伝子異常による遺伝的インスリン抵抗症を報告して以来、わが国でも本遺伝子異常によるインスリン抵抗症の報告が相次いでおり、論文発表や学会報告等から、現在 10 家系程度が確認されており、今後も症例が集積されることが期待できる。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は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) 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.

3) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 9(5):1224-1227, 2018

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. 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

- 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 木下香, 諏訪部信一, 廣田勇士, 竹内健人, 小川渉, 金野友紀, 高谷里依子, 高谷具純. 第 52 回日本小児内分泌学会. 東京. 2018 年 10 月 5 日
- 8) 竹内健人, 廣田勇士, 石垣泰, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会. 東京. 2018 年 5 月 24 日
- 9) 廣田勇士, 石垣泰, 竹内健人, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉, 片桐秀樹. 第 91 回日本内分泌学会学術総会. 宮崎. 2018 年 4 月 26 日

3.その他

特記事項なし

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

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。糖尿病と視神経萎縮を発症した小児兄弟例では、臨床的に典型例と考えられたが、WFS1 遺伝子変異が同定されなかった。他方、一方の対立遺伝子にのみ変異を認め、優性遺伝の可能性が否定できない家系も存在する。小児期に糖尿病を発症し、40年後に視神経萎縮を診断され WFS1 遺伝子に変異が同定された例も確認され、このよう症例では早期診断が困難と考えられた。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。その具体例として、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。また、剖検臓の免疫組織学的解析を行い、Wolfram 症候群患者では膵島構造とともに膵島内細胞量は維持されるものの内分泌細胞の形質を失うことが明らかとなり膵内分泌機能の廃絶が糖尿病の病態の本質であることが推察された。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例での GLP-1 受容体作動薬の臨床効果を解析し、糖尿病に対する効果は限定的であったものの中枢神経に対する保護効果が示唆された。

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した。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臓の組織学的解析および典型例1例における GLP-1 受容体作動薬の臨床効果の解析を行った。

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。剖検臓の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、膵ホルモン(インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチド)、クロモグラニン A および WFS1 蛋白質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25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系研究に関する倫理指針(平成26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解析を行った 6 家系を加え、これまでに臨床的に Wolfram 症候群と診断された 39 家系 50 人の解析を行っている。本症の典型例では 15 歳未満で糖尿病を、やや遅れて視神経萎縮を発症し、その後中枢性尿崩症、難聴そして精神神経変性徴候を合併していく。しかし、発症年齢、臨床徴候の組み合わせや経過に多様性が見

られ、さらに WFS1 遺伝子変異が同定される症例は約 7 割にとどまることから遺伝的にも多様性が存在する。研究期間内に診断した 6 家系で典型例は 1 家系(1 例)にとどまる。WFS1 遺伝子に Gly674Arg と Gln14Arg の複合ヘテロ変異が同定された 50 歳の女性では、8 歳で糖尿病を発症し、約 40 年後に視神経萎縮を診断され、加えて急激な小脳失調の進展も認めている。このような症例では、若年での糖尿病発症のみでは、遺伝子検査を行われる可能性は少なく、診断が遅れる。一方、6 歳と 7 歳の男児兄弟例では糖尿病と視神経萎縮の合併により診断され、その後中枢性尿崩症を発症しており臨床的には定型例と考えられたが、WFS1 遺伝子異常を認めなかった。

海外では WFS1 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、優性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称されている。これまでに我々が解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が 3 例存在し、家族歴がないことから、優性形質を与える変異の孤発例である可能性があるが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は完全には否定できない。一方、新たに遺伝子診断を行なった症例では、20 歳で糖尿病を発症し、遅れて視神経萎縮を診断された 48 歳の男性で同定された Arg653Cys ヘテロ変異が糖尿病を発症している父親でも同定され、変異の優性形質として糖尿病を発症した可能性がある。また、糖尿病学会の単一遺伝子糖尿病調査研究班との連携より WFS1 遺伝子変異の優性効果が否定できない若年発症糖尿病の 4 家系を同定した。

糖尿病と視神経萎縮の他に非典型徴候を示す症例の解析を行なった。小児期発症の

糖尿病と視神経萎縮により本症が考えられた 26 歳女性では、無ガンマグロブリン血症、低身長および Pelger-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。

インスリン分泌能がわずかに残存する典型例の 26 歳女性症例 (WFS1 遺伝子診断済み) でインスリン治療に GLP-1 受容体作動薬を併用し、その臨床効果を解析した。併用開始より 6 ヶ月間の観察において内因性インスリン分泌が増加し、併用前に比しインスリン投与量が 20%減量された。さらに、併用により低血糖発作が減少、患者 QOL 改善に寄与することが見込まれたが、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、その後上昇を認めなかった。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、これまでに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。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 蛋白質発現を認め、各膵ホルモンと WFS1 蛋白質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 蛋白質が発現していることを明らかにした。すなわち、WFS1 蛋

白質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、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、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る。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 蛋白質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が依然として多い。

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 β -cells in autocrine and paracrine manners. *J Diabetes Investig.* 11(4):823–833, 2020.
- 7) Kaku K, Araki E, Tanizawa Y, Ross Agner B, Nishida T, Ranthe M, Inagaki N. Superior efficacy with a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with insulin degludec and liraglutide in insulin-naïve Japanese patients with type 2 diabetes in a phase 3, open-label, randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 21(12):2674-2683.2019
- 8) Nakashima N, Noda M, Ueki K, Koga T, Hayashi M, Yamazaki K, Nakagami T, Ohara M, Gochi A, Matsumura Y, Kimura M, Ohe K, Kang D, Toya Y, Yamagata K, Yokote K, Ikeda S, Mitsutake N, Yamamoto R, Tanizawa Y. Recommended configuration for

- personal health records by standardized data item sets for diabetes mellitus and associated chronic diseases: A report from Collaborative Initiative by six Japanese Associations. *J Diabetes Investig*. 10(3):868-875. 2019
- 9) Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Efficacy and safety of pemafibrate in people with type 2 diabetes and elevated triglyceride levels: 52-week data from the PROVIDE study. *Diabetes Obes Metab*. 2019, 21(7):1737-1744.
- 10) Nomiya R, Emoto M, Fukuda N, Matsui K, Kondo M, Sakane A, Sasaki T, Tanizawa Y. Protein kinase C ι facilitates insulin-induced glucose transport by phosphorylation of soluble nSF attachment protein receptor regulator (SNARE) double C2 domain protein b. *Journal of diabetes investigation*. 10(3): 591-601.2019
- 11) Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y. Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improve beta cell function in a mouse mode of Wolfram syndrome. *Diabetologia* 61(10); 2189-2201, 2018
- 12) Hirukawa H, Hashiramoto M, Tanizawa Y, Kaku K. Pioglitazone and Sulfonylurea Remission from Type 2 Diabetes Mellitus and Anti-Atherosclerosis in Japan (PREVENT-J) study group. Remission of hyperglycemia after withdrawal of oral antidiabetic drugs in Japanese patients with early-stage type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation* 2018, 9 (5) 1119-1127.
- 13) Araki E, Yamashita S, Arai H, Yokote K, Satoh J, Inoguchi T, Nakamura J, Maegawa H, Yoshioka N, Tanizawa Y, Watada H, Suganami H, Ishibashi S. Effects of Pemafibrate, a Novel Selective PPAR α Modulator, on Lipid and Glucose Metabolism in Patients With Type 2 Diabetes and Hypertriglyceridemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. *Diabetes care* 2018, 41(3) 538-546
- 14) 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
- 15) 田部勝也 膵 β 細胞脱分化と糖尿病 糖尿病 61(2) 39-41,2018
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) 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.
 - 4) Tanabe K. Diabetes and beta cell plasticity; Lessons from Wolfram syndrome. 12th Asia Islet Biology and Incretin Research Association (AIBIS) meeting. Seoul, South Korea, Aug 1-3, 2019.
 - 5) 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.
 - 6) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Metabolic insufficiency caused by cellular stresses is implicated to β cell dedifferentiation in the mouse model of Wolfram Syndrome. 54th European Society for the Study of Diabetes Annual Meeting. Berlin, Germany, Oct 1-4, 2018.
 - 7) Amo-Shiinoki K, Tanabe K, Hatanaka M, Tanizawa Y. Metabolic insufficiency caused by cellular stresses is implicated to β cell dedifferentiation in the mouse model of Wolfram Syndrome. 78th American Diabetes Association Scientific Sessions. Orlando, FL, USA, June 22-26, 2018.
 - 8) 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
 - 9) 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
 - 10) 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
 - 11) 谷澤幸生, 太田康晴, 田部勝也, 田口昭彦, 椎木幾久子, 秋山優, 幡中雅行 WFS1 and β -cell function 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23-25日
 - 12) 田部勝也, 椎木幾久子, 幡中雅行, 西村涉, 増谷弘, 谷澤幸生 Pancreatic β -cell plasticity as a mechanism of β -cell failure caused by Wfs1 deficiency 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月23-25日
 - 13) 椎木幾久子, 田部勝也, 西村涉, 幡中雅行, 佐藤吉彦, 駒津光久, 増谷弘, 谷澤幸生 Wolfram症候群をモデルとした細胞内ストレスによる膵 β 細胞可塑性制御の解明 第62回日本糖尿病学会年次学術集会 仙台 2019年5月

23-25 日

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

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:脂肪萎縮症診療ガイドラインを作成し、日本内分泌学会の承認を得て、日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した。また、これまでの調査で原因不明であった先天性症例について遺伝子解析を実施し、複数の症例でわが国では初めての遺伝子変異を同定した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

- 1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成
日本内分泌学会における重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進め、パブリックコメントを収集し修正した後、日本内分泌学会の承認を得て、日本内分泌学会の刊行物として発刊する。
- 2) 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。
- 3) 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する。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する。

- 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原因不明の先天性症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する。

(倫理面への配慮)

健常者あるいは患者を対象とした研究は該当施設の倫理委員会の承認のもと、個人情報の機密保持と人権の尊重を最優先とし、十分な説明を行った上でインフォームド・コンセントを取得し得た場合にのみ実施する。

C. 研究結果

- 1) 脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成
日本内分泌学会における重要臨床課題として「脂肪萎縮症診療ガイドライン」を作成し、日本内分泌学会の承認を得たのち、日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した(日本内分泌学会雑誌 vol.94 Suppl. September 2018)。
- 2) 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、診断基準について討論する場として脂肪萎縮症研究会が立ち上げられ、2019年11月に第一回シンポジウムが臨床内分泌代謝 Update のサテライトとして開催された。今後も内分泌学会あるいはその関連学会で定期的にシンポジウムが開催される予定である。

- 3) 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、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、論文化した。
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し、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。
- 4) 先天性症例における遺伝子変異の検索
新たに LMNA 遺伝子や PI3K 遺伝子の異常による全身性症例および PPAR γ 遺伝子や POLD1 遺伝子の異常による部分性症例が新たに見出された一方、既知遺伝子に異常を認めない症例の存在も確認された。

D. 考察

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

- 2) 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の考えから脂肪萎縮症研究会が立ち上げられた。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。

- 3) レプチン治療等臨床データの解析
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治療遵守に困難が伴うことがあり、より木目細かい対応が必要であると考えられた。
中和抗体産生症例については海外において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。わが国でも積極的な新規治療の導入が望まれる。
- 4) 先天性症例における遺伝子変異の検索
新たな遺伝子異常が見出された一方、既知遺伝子に異常を認めない症例の存在も確認された。未だ同定されていない原因遺伝子の存在が示唆される。

E. 結論

診療ガイドラインは作成されたが、診断基準の策定は見送られた。2001年のセイピン遺伝子異常症の報告以来、現在に至るまで、新しい脂肪萎縮症の報告が続いている。このため今後も適宜、脂肪萎縮症の分類、診断手順等を改定していくとともに、診療実態に則した診断基準の策定が望まれる。

F. 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.* 2019, 28: 139-145.
- 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.* 2019, 152: 79-87.
 - 3) Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K. Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic. *Intern Med.* 57: 2301-2313, 2018.
2. 学会発表
- 1) Ebihara K. Current state and issues of lipodystrophy in Japan. *Lipodystrophy Symposium 2018* 米国オーランド市、2018年6月26日、27日
 - 2) 飯坂 徹ら:PPAR γ 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
 - 3) 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
 - 4) 海老原健、村上明子、海老原千尋、青谷大介、日下部徹:全身性脂肪萎縮症関連早老症(GLPS)におけるレプチン補充療法の有用性、日本肥満学会、神戸市、2018年10月7日、8日
- 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レイアウト(参考)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤水尚史	甲状腺クリーゼ	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	279-281
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症(その他のSITSHを示す疾患)	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	304-306
大藪恵一	くる病・骨軟化症	日本内分泌学会	内分泌代謝科専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	374-376
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・粘液性水腫の診断・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
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
Okamura T, Yamada M, et al.	NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene.	Mol Cell Endocrinol.	461	32-42	2018
Taguchi A, Ohtani Y, Tanizawa Y	Molecular clock as a regulator of β -cell function.	J Diabetes Investig.	9(3)	453-456	2018

Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Chah PC, Satake W, Toda T, Ogawa W	Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor.	J Diabetes Investig.	9(5)	1224-1227	2018
Kondo M, Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y	Activation of GLP-1 receptor signalling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome.	Diabetologia	61(10)	2189-2201	2018
Iwanishi M, Ito-Kobayashi J, Washiyama M, Kusakabe T, Ebihara K	Clinical Characteristics, Phenotype of Lipodystrophy and a Genetic Analysis of Six Diabetic Japanese Women with Familial Partial Lipodystrophy in a Diabetic Outpatient Clinic	Intern Med	57	2301-2313	2018
Nakajima Y, Yamada S, Nishikido A, Katano-Toki A, Ishida E, Akuzawa M, Sakamakii 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, Saitoh 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
Takashi Y, Wakino S, Minakuchi H, Ishizu M, Kuroda A, Shima H, Tashiro M, Miyakawa K, Okada K, Minakuchi J, Kawashima S, Matsuhis	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 Invest	11(3)	603-616	2020
Suetomi R, Ohtani Y, Akiyama M, Matsumura T, Tatsumi A, Yamamoto K, Kamatani T, Tanizawa Y	Adrenomedullin has a cytoprotective role against endoplasmic reticulum stress for pancreatic β -cells in autocrine and paracrine manners	J Diabetes Invest	11(4)	823-833	2020

Kurashige T, Nakajima Y, Shimamura M, Yamada M, Nagayama Y.	Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the Thyroids of Male Mice.	J Endocr Soc.	15;4	bvaa054	2020
Kurimoto C, Inaba H, Ariyasu H, Iwakura H, Ueda Y, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Morita S, Yamamoto Y, Yamashita S, Katsuda	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,	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, A	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, Kiyotaki K, Itonaga T, Kawano-Matsuda F, Ohata Y, Fujiwara M, Kubota T, Ozono K, Ihara K.	A case of HDR syndrome coexisting with tetraploidy of Fallo, 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,	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 FGF23 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, Hoshi Y, Matsui H, Hatanano R, Fukuda T, Takeuchi T, Bouchi R, Takagi T, Hatanaka M, Takeda K, Okuya	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, Hotohimi 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	Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy Diabetes.	Diabetes Care	44(4)	1002-1011	2021

Matsumura T, Ohata Y, Taguchi A, Hiroshige S, Kajimura Y, Fukuda N, Yamamoto K, Nakabayashi H, Fujimoto R, Yanai A, Shinoda K,	Liver-specific dysregulation of clock-controlled output signal impairs energy metabolism in liver and muscle.	Biochem Biophys Res Commun	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, Shimida Y, Matsumoto S, Horiguchi K, Ishida E, Kondo Y, Okada K, Tak	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.	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, B	Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice.	Pituitary	In press	doi: 10.2337/dc20-0864	2021
「脂肪萎縮症診療ガイドライン」作成委員会 中尾一和、小川佳宏、海老原健、日下部徹、阿部恵、青谷大介、依藤亨、佐藤真理	脂肪萎縮症診療ガイドライン	日本内分泌学会雑誌	94(S.September)		2018
赤水尚史	甲状腺クリーゼ	医学のあゆみ	265(2)	124-127	2018
赤水尚史	自己免疫性甲状腺疾患 バセドウ病と橋本病のUpdate	最新医学	73(5)	651-656	2018
赤水尚史	内分泌アップデート 甲状腺クリーゼの診断と治療	診断と治療	106(9)	1117-1122	2018

大藪恵一、窪田拓生	小児とビタミンD	食と医療	5	36-44	2018
大藪恵一	FGF23	腎と透析	84増刊	192-194	2018
藤本留理子、谷澤幸生	Wolfram症候群と糖尿病	プラクティス	35(4)	395-398	2018
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
大藪恵一	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
大藪恵一	子どものビタミンD欠乏症	健康教室	70(7)	92-95	2019
大藪恵一	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
大藪恵一	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 Medical Journal	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
大藪恵一	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
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、平成 30 年度から令和 2 年度までの 3 年間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 特別顧問 赤水尚史