

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 大菌恵一 大阪大学 教授

研究要旨：内分泌代謝領域の甲状腺、副甲状腺・ビタミン D、糖尿病の 3 領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行った。PTH 不足性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/骨軟化症の診断基準の改訂、および低 Ca 血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂を進めた。患者レジストリを構築した。甲状腺ホルモン不応症の適切な診断及び治療指針の策定を行った。現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を検討し、多施設前向きレジストリ研究を実施した。インスリン抵抗症やその近縁の疾患について疾患分類・診断基準の作成を行い、疾患レジストリ構築の準備を行った。ウォルフラム症候群の疾患実態を再調査し、診断基準を検証した。脂肪萎縮症の遺伝学的解析を実施し、レジストリ構築の準備を進めた。

研究分担者

1. 山田正信
群馬大学 教授
2. 井上大輔
帝京大学 教授
3. 福本誠二
徳島大学 特任教授
4. 小川渉
神戸大学 教授
5. 谷澤幸生
山口大学 学長
6. 海老原健
自治医科大学 准教授
7. 三宅吉博
愛媛大学 教授
8. 古川安志
和歌山県立医科大学 講師
9. 難波範行
鳥取大学 教授

A. 研究目的

内分泌代謝領域の甲状腺、副甲状腺・ビタミン D、糖尿病の 3 領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行う。PTH 不足性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/骨軟化症の診断基準の改訂、および低 Ca 血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂を行う。患者レジストリを構築する。甲状腺ホルモン不応症の適切な診断及び治療指針の策定を行う。現行の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、甲状腺クリーゼ診療に関するエビデンス創出を目的として、多施設前向きレジストリ研究を実施する。A 型インスリン抵抗症やその近縁の疾患について難病指定に準拠し

た疾患分類・診断基準の作成と疾患レジストリ作成を行う。ウォルフラム症候群の疾患実態を再調査し、*WFS1* 遺伝子異常症とそれ以外の原因によるウォルフラム症候群を適切に診断するために診断基準を検証する。脂肪萎縮症の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および診断基準の策定を目指す。

B. 研究方法

PTH 不足性副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症、低 Ca 血症性疾患鑑別の文献的考察を行い、既に施行済みの副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の疫学調査結果をまとめて診断基準改定の基盤となるエビデンスを創出するとともに、これに基づく低 Ca 血症性疾患鑑別フローチャート案の作成を進めた。検索された原因疾患・遺伝子を PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに加えた。偽性副甲状腺機能低下症の関連遺伝子の検討可能状況の調査により、偽性副甲状腺機能低下症の新たな分類、診断法を提唱した。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査結果を解析した。遺伝学的解析を行った。

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から甲状腺ホルモン不応症診療指針作成委員会を作り、Minds・GRADE が定める手法に基づいて診療ガイドラインの作成を行った。データ集積管理システム REDCap を利用し、主に内分泌学会認定専門医施設を対象に甲状腺クリーゼに関する情報を収集し、無機ヨウ素投与と生存転帰との関連について解析した。

インスリン抵抗症の診療実態調査、患者の病態・遺伝子解析、既報の疾患情報の収集などを行

い、日本糖尿病学会内に設置された「インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準策定のためのWG」と連携して、インスリン抵抗症の新たな疾患分類・診断基準を作成した。ウォルフラム症候群の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、新規症例解析を行い臨床情報のアップデートを行った。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版の作成、先天性脂肪萎縮症の遺伝学的解析、レジストリ構築の準備を行った。

(倫理面への配慮)

大阪大学、千葉大学、和歌山県立医科大学、神戸大学、山口大学倫理審査委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い行った。

C. 研究結果

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準および低Ca血症性疾患鑑別フローチャートの改訂案について検討した。偽性副甲状腺機能低下症の2型は病型分類から除くこととした。1c型は*GNAS*遺伝子病的バリエーションを有する1a型に含まれることが明らかとなった。Ellsworth-Howard試験を偽性副甲状腺機能低下症の診断上必須とはしないとした。Definite診断には遺伝子診断を加えた。本邦でも、*GNAS*遺伝子変異やインプリンティング異常の検討が、一部の検査機関で可能であることが判明した。PTH不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝性疾患の追加を検討し、新たにDiGeorge症候群2型(*NEBL?*)、Kenny-Caffey症候群2型(*FAM111A*)、Tubular aggregate myopathy 2(*ORAI1*)、CHARGE症候群(*CHD7*, *SEMA3E*)、Dubowitz症候群、常染色体顕性低カルシウム血症2(*GNAI1*)、X連鎖性副甲状腺機能低下症(*SOX3?*, *FHL1?*)が検索された。副甲状腺機能低下症以外の症状の有無によってsyndromicかnon-syndromicかに大別し、フローチャートに加えた。全国調査の解析よりPTH不足性と偽性副甲状腺機能低下症を鑑別するintact PTHのcut-off値として従来の30 pg/mlより高値の50 pg/mlもしくはそれ以上(特に乳幼児例)が妥当であると考えられた。低Ca血症の原因としてのビタミンD「欠乏症」のcut-off値としては20 ng/mlよりさらに低い10-15 ng/mlが妥当と考えられた。PTH不足性と偽性副甲状腺機能低下症の症例を有する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。ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症の検討で、指定難病のdefiniteと除外診断を満たした症例は64%であった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の解析では症状・徴候に関連性を認めた。データを患者レジストリに登録した。*PHEX*遺伝子3次元構造解析モデルより、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やcavityの保存が重要である可能性が考えられた。

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ウェブサイト上で公表済みである。診療ガイドラインの作成を行い、最終の微調整段階になった。甲状腺クリーゼの110例の登録を得た。先行解析時点での無機ヨウ素投与例の総数は101例であった。無機ヨウ素の投与タイミングと生存転帰との間に有意な関連性を認めた。

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を策定した。この疾患分ではインスリン抵抗症を1. 遺伝的インスリン抵抗症と2. B型インスリン抵抗症に大別した。遺伝的インスリン抵抗症は、1)インスリン受容体遺伝子異常、2)*PI3Kp85α*遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常(*AKT2*遺伝子異常や*TBC1D4*遺伝子異常などを含む)、4)原因遺伝子未同定の4つに分類した。遺伝的インスリン抵抗症の主要症状は、「肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症(空腹時血清インスリン値 $30\mu\text{l/ml}$ 以上)」とし、主要症状があり、鑑別すべき疾患である脂肪萎縮性糖尿病が除外されれば、probable(疑い)とし、遺伝子検査によって原因遺伝子が特定されればdefinite(確定)と定義した。疾患レジストリの作成を計画し、レジストリ概要や形式、収集情報などを決定した。遺伝的インスリン抵抗症の疾患情報をさらに収集した。ウォルフラム症候群では、研究期間内に新たに3家系4人を加え、これまでに臨床的にウォルフラム症候群と診断された42家系54人の解析を行っている。臨床症状の検討と遺伝学的解析(*WFS1*遺伝子)を行った。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版の作成、先天性脂肪萎縮症症例の遺伝学的解析を実施した。レジストリ構築の準備を進めた。

D. 考察

PTH不足性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、低Ca血症性疾患鑑別に関する文献整理や疫学データのさらなる解析に基づき診断基準および鑑別診断の手引きの策定、新規原因遺伝子の追加、遺伝学的検査の保険適用を進める必要がある。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。

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。診療ガイドライン等が書籍という形で公表することが決定し、研究成果を社会に還元できると考えられる。昨年度に実施した中間解析から、甲状腺クリーゼ診療ガイドライン普及により無機ヨウ素の投与率

が 80%から 98%に増加したと考えられた。今回の先行解析において、無機ヨウ素投与の遅延により転帰が悪化する可能性が示唆された。

27 年ぶりにインスリン抵抗症の疾患分類及び診断基準の改定に至った。高インスリン血症の定義としては、空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ 以上としたが、その後の検討で、本定義は高い特異度を持つものの、感度については十分でないことが明らかとなった。今後、空腹時の CPR/IRI 比率の検証を行ってゆく予定である。ウォルフラム症候群の遺伝学的解析、患者実態を検討した。現時点における我が国での診断基準の改定は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。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」について海外の研究者との情報交換を推進し、今後もレジストリの準備を進める予定である。

E. 結論

疫学調査の二次調査の解析に基づき、偽性副甲状腺機能低下症と PTH 不足性副甲状腺機能低下症の新たな intact PTH の cut-off 値が提案され、新たな診断基準と診断の手引きが検討された。偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法が提唱された。PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート、低 Ca 血症性疾患の鑑別診断を改訂している。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の診断基準の妥当性検討の必要性が示唆され、症例情報の継続的蓄積が必要であると考えられた。

甲状腺不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き、診療ガイドラインの策定を行い、書籍として公表し社会還元を行う準備段階に至った。甲状腺クリーゼの登録症例数は目標に達した。現行の診療ガイドライン普及の実態が明らかとなり、また、無機ヨウ素投与タイミングが予後に影響する可能性が示唆された。

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を発表し、これに基く疾患レジストリの作成に着手した。ウォルフラム症候群の診断基準の改定は現時点では必要ないと考える。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。脂肪萎縮症は近年においても新しい原因遺伝子や新しい病型の報告が続いており、海外の研究者との連携やレジストリによる継続的なデータ収集が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito N, Kubota T, Kitanaka S, Fujiwara I, Adachi M, Takeuchi Y, Yamagami H, Kimura T, Shinoda T, Minagawa M, Okazaki R, Ozono K, Seino Y, Fukumoto S. Clinical performance of a novel chemiluminescent enzyme immunoassay for FGF23. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(6) : 1066-1075, 2021.
- 2) Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Ing S, Insogna K, Ito N, Jan de Beur SM, Javaid MK, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Nixon A, Nixon M, Sun W, Williams A, Imel EA. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*, 7(3) : e001714, 2021.
- 3) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. *Bone*, 153, 116135, 2021.
- 4) Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. *Journal of the Endocrine Society*, 6(5), bvac021, 2022.
- 5) The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels. Kondo Y, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2022 Jan;32(1):105-114.
- 6) Free triiodothyronine /free thyroxine ratio as an index of deiodinase type 1 and 2 activities negatively correlates with casual serum insulin levels in patients

- with type 2 diabetes mellitus. Okada J, Yamada M, et al. *Endocr J.* 2021 Oct 28;68(10):1237-1240.
- 7) Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022 ;69(2):107-113.
 - 8) Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Diabetol Int.* 2022 ;13(2):337-343.
 - 9) インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告 小川渉、荒木栄一、石垣泰、廣田勇士、前川聡、山内敏正、依藤亨、片桐秀樹, *糖尿病* 64 (11) : 561-568, 2021
 - 10) Tatsuya Fukuda, Ryotaro Bouchi, Takato Takeuchi, Kikuko Amo-Shiinoki, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, Minoru Tanabe, Takumi Akashi, Kazuhiro Hirayama, Toshitaka Odamaki, Miki Igarashi, Ikuo Kimura, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Tetsuya Yamada, Yoshihiro Ogawa. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy. *Diabetes Care.* 44(4):1002-1011, 2021.
 - 11) Junki Kurimoto, Hiroshi Takagi, Takashi Miyata, Yuichi Hodai, Yohei Kawaguchi, Daisuke Hagiwara, Hidetaka Suga, Tomoko Kobayashi, Mariko Sugiyama, Takeshi Onoue, Yoshihiro Ito, Shintaro Iwama, Ryoichi Banno, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Hiroshi Arima. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. *Pituitary.* 24(4):582-588. 2021 2.
 - 12) Kohjiro Ueki, Yukio Tanizawa, Jiro Nakamura, Yuichiro Yamada, Nobuya Inagaki, Hirotaka Watada, Iichiro Shimomura, Rimei Nishimura, Hideaki Miyoshi, Atsuko Abiko, Hideki Katagiri, Michio Hayashi, Akira Shimada, Keiko Naruse, Shimpei Fujimoto, Masazumi Fujiwara, Kenichi Shikata, Yosuke Okada, Eiichi Araki, Tsutomu Yamazaki, Takashi Kadowaki, J-BRAND Registry Group. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 9(1): e001787. 2021
 - 13) Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Aotani D, Yorifuji T, Satoh M, Ogawa Y, Nakao K. Practice guideline for lipodystrophy syndromes—clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocr J.* 68: 1027-1042, 2021.
 - 14) Kishimoto S, Morita S, Kurimoto C, Kitahara C, Tsuji T, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Iwakura H, Furuta H, Nishi M, Matsuoka TA: Hypopituitarism and cranial nerve involvement mimicking Tolosa-Hunt syndrome as the initially presenting feature of diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 14;22(1):65. 2022.
 - 15) Kitahara C, Morita S, Kishimoto S, Matsuno S, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Early detection of euglycemic ketoacidosis during thoracic surgery associated with empagliflozin in a patient with type 2 diabetes: A case report. *J Diabetes Investig.* 12(4):664-667. 2021.
 - 16) Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 11;6(5):bvac021.
 - 17) Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. *Calcif Tissue Int.* 2021 May;108(5):622-633.
2. 学会発表
 - 1) 窪田拓生. 小児骨疾患の疾患モデルと新規治療法の開発 (シンポジウム) . 第94回日本内分泌学会学術総会 : 21.04.22-24, Web開催

- 2) 窪田拓生. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療薬の進歩. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 3) 高谷由依子, 福本誠二, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 大藪恵一. 副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 4) 窪田拓生. ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症のレジストリ. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 5) 窪田拓生. くる病診断と線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 測定の意義. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21. 11. 27-27, 大阪
- 6) 大幡泰久. 副甲状腺機能低下症の診断と治療. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21. 11. 27-27, 大阪
- 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. 低リン酸血症性ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の他施設研究と疾患レジストリ. 第 94 回 日本内分泌学会学術総会 : 21. 04. 22-24, (Web 開催)
- 8) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. 2021 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research : 21. 10. 1-4, Web 開催
- 9) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壯史, 山田知絵子, 武鐘真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. 全国アンケート調査による低リン血症性くる病・骨軟化症における臨床像の検討. 第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 21. 10. 28-3, Web 開催
- 10) 山田知絵子, 窪田拓生, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 香川尚己, 大藪恵一. 新規 PHEX 遺伝子病的バリエントを同定した頭蓋縫合早期癒合症を呈した X 連鎖性低リン血症性くる病の 1 例. 第 22 回 日本内分泌学会近畿支部学術集会 : 21. 11. 13, 兵庫
- 11) 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 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・53 頁・2021 年.
- 12) 齊藤千真, 山田正信ら : 胎児期母体甲状腺機能低下症は新生児期の網膜オプシン発達遅延を生じる. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・80 頁・2021 年.
- 13) Battsetseg Buyandalai, 山田正信ら : 非機能性下垂体腺腫による中枢性甲状腺機能低下症における TRH 試験の検討. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2021 年.
- 14) 植原良太, 山田正信ら : バセドウ病と 1 型糖尿病を併発し、抗甲状腺薬の副作用により甲状腺亜全摘に至った 1 例. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・96 頁・2021 年.
- 15) 平賀春菜, 山田正信ら : 絨毛癌に伴う hCG 高値により甲状腺中毒症を併発した 1 症例. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・99 頁・2021 年.
- 16) 石田恵美, 山田正信ら : 肺高血圧症治療薬プロスタグランジン I2 製剤の甲状腺濾胞細胞に及ぼす作用について. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・102 頁・2021 年.
- 17) 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視床下部、下垂体前葉の解析. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・257 頁・2021 年.
- 18) 齊藤千真, 山田正信ら : 母体甲状腺機能低下症の仔網膜オプシン発達への影響. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・265 頁・2021 年.
- 19) 山田早耶香, 山田正信ら : 難治性心房細動症例 3000 例の甲状腺機能の検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年.
- 20) 平賀春菜, 山田正信ら : 当院における 1 型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年.
- 21) 渡邊琢也, 山田正信ら : 橋本病合併 2 型糖尿病における DPP4 阻害剤の効果に関する検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開

- 催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・271頁・2021年。
- 22) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら：中枢性甲状腺機能低下症における異常TSH検出法開発のための抗TSH抗体の作製、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・292頁・2021年。
 - 23) 高見澤哲也、山田正信ら：非機能性下垂体腺腫による中枢性甲状腺機能低下症におけるTRH試験の意義、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・297頁・2021年。
 - 24) 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 THP-1 細胞における機能解析、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・307頁・2021年。
 - 25) 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰に伴う一過性高血糖の新規機序の解明、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・308頁・2021年。
 - 26) 石田恵美、山田正信ら：飼い鳥にヨウ素酵母を与えていた患者に生じた無痛性甲状腺炎の一例、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・315頁・2021年。
 - 27) 第94回日本内分泌学会学術総会（WEB開催（群馬）2021.4.23）教育講演21 副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症：全国疫学調査の結果を踏まえて。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。
 - 28) 第94回日本内分泌学会学術総会（WEB開催（群馬）2021.4.23）クリニカルアワー6。電解質異常と内分泌疾患。3. カルシウム・リン代謝異常。井上 大輔
 - 29) 第22回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（WEB開催、千葉、2021.9.24-25）Meet The Expert. 副甲状腺・骨代謝疾患診療の最新トピックス。井上 大輔
 - 30) 第23回骨粗鬆症学会/第39回日本骨代謝学会学術集会 合同学会（WEB開催、10/8-10/2021）. 日本骨代謝学会・日本小児科学会合同シンポジウム：小児の骨ミネラル代謝異常症 Update. 副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断。高谷里依子、福本誠二、皆川 真規、窪田 拓生、井上 大輔、大藪 恵一
 - 31) 第31回臨床内分泌代謝 UPDATE（11/26-27/2021、大阪ATC Hall Hybrid開催）指定講演8（じっくり学ぶシリーズ）：骨カルシウム代謝の最近の知見。井上大輔
 - 32) 「インスリン抵抗性もしくは成長障害から新規変異を含むPIK3R1 遺伝子変異の同定に至った3家系の報告」高吉倫史、廣田勇士、竹内健人、山本あかね、中川靖、浜口哲矢、三村由卯、川北理恵、依藤亨、小川涉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日
 - 33) 「反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症の1例」西影星二、廣田勇士、高吉倫史、竹内健人、浜口哲矢、稲葉惟子、芳野啓、山本雅昭、福岡秀規、小川 涉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日
 - 34) シンポジウム13—瞬β細胞の発生、分化と量の調節機構—糖尿病における膵島細胞の可塑性と脱分化。第64回日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月19日-5月22日 金沢市・WEB開催
 - 35) 海老原健：脂肪萎縮性糖尿病の診断と治療、第54回日本小児内分泌学会学術総会、Web開催、2021年10月28日
 - 36) 小畑 摩由子、木曾 奈津美、前西 佐映、阿部 諒、茂木 友菜、大山 真穂、東 佑美、田中 明紀子、小出 知史、望月 龍馬、丸山 杏奈、石橋 達也、古川 安志、森田 修平、古田 浩人、松岡 孝昭、西 理宏：ビタミンD欠乏による骨軟化症を生じた完全菜食主義の1例、第24回・第25回日本病態栄養学会年次学術集会、京都市、2022年1月28日-1月30日
 - 37) 栗本 千晶、西 理宏、浦木 進丞、岸本 祥平、竹島 健、山岡 博之、森田 修平、古川 安志、岩倉 浩、有安 宏之、古田 浩人：インフルエンザワクチン接種後に亜急性甲状腺炎をきたした1例、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日～20日
 - 38) 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、田中 景子、木村 映善、南谷 幹史、井口 守丈：甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 多施設前向きレジストリー研究の中間報告、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日～20日
 - 39) 辻 智也、浦木 進丞、竹島 健、古川 安志、森田 修平、岩倉 浩、古田 浩人、西 理宏、松岡 孝昭：MEN1型に対する手術加療後に多彩な合併症を呈した一例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日～24

- 日
- 40) 北原 千愛, 山岡 博之, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 竹島 健, 石橋 達也, 古川 安志, 森田 修平, 岩倉 浩, 古田 浩人, 西理宏, 松岡 孝昭: 褐色細胞腫摘出後著明な耐糖能改善を認めたインスリン依存糖尿病の一例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 41) 森 美穂, 古川 安志, 北原 千愛, 竹島 健, 西 伸幸, 辻 智也, 上田 陽子, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 山岡 博之, 石橋 達也, 森田 修平, 岩倉 浩, 古田 浩人, 西理宏, 赤水 尚史, 松岡 孝昭: 根治的治療を実施しえず甲状腺クリーゼを繰り返した高齢パセドウ病の一例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 42) 竹島 健(和歌山県立医科大学 内科学第一講座), 北原 千愛, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 古川 安志, 森田 修平, 岩倉 浩, 西理宏, 松岡 孝昭: ホルモン補充療法後に下垂体機能が改善した視床下部性副腎皮質機能低下症疑いの若年女性 2 症例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 43) Noriyuki Namba. Hereditary hypophosphataemia through childhood and adult: a continuous spectrum. Asian Federation of Osteoporosis Society (AFOS) 2022. January 20-23, 2022, Singapore / Online
- 44) Noriyuki Namba. Update on disorders of bone and mineral metabolism. The 16th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR2021). December 11-12, 2021, Beijing, China / Online
- 45) Noriyuki Namba. Recent advances in the management of skeletal dysplasias. The 48th Korean Society of Pediatric Endocrinology (KSPE) Annual Congress. May 21, 2021, Seoul, Korea / Online
- 46) 難波 範行. 成長ホルモン/インスリン様成長因子-1 と骨代謝 -これからの展望-. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p35.
- 47) 難波 範行. 遺伝性骨疾患の病態解析と治療応用. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p33.
- 48) 難波 範行. カルシウム・リン代謝 update. 第 56 回 日本小児腎臓病学会学術集会. 7/10/2021, 高知, 日本小児腎臓病学会雑誌 34(Suppl1):28.
- 49) Yasuhisa Ohata, Yasuki Ishihara, Shinji Takeyari, Taichi Kitaoka, Makoto Fujiwara, Yukako Nakano, Kenichi Yamamoto, Chieko Yamada, Katsusuke Yamamoto, Toshimi Michigami, Hiroyo Mabe, Takeshi Yamaguchi, Katsuyuki Matsui, Izumi Tamada, Noriyuki Namba, Akiko Yamamoto, Junya Etoh, Azusa Kawaguchi, Rieko Kosugi, Keiichi Ozono, Takuo Kubota. Genotype-phenotype analysis and the importance of the zinc binding site of PHEX using 3D structure modeling in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The American Society for Bone and Mineral Research 2021 Annual Meeting. October 1~4, 2021, San Diego, CA, USA and Virtually

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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