

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 赤水尚史 和歌山県立医科大学医学部 特別顧問

研究要旨:本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患の実態把握と診断基準や治療指針を策定、および、その指針にのっとり前向き調査を実施することを目的としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では(1)甲状腺クリーゼ、(2)甲状腺ホルモン不応症、副甲状腺部会では(3)副甲状腺機能低下症、(4)ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症、(5)低カルシウム性疾患、糖尿病部会では、(6)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型)、(7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(8)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げる。本年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』に基づく多施設合同前向き臨床研究を継続実施した。また、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患の全国一次、二次アンケート調査の解析を進め、現状把握、病態理解を深めた。さらには、インスリン抵抗症、Wolfram 症候群の診断基準案の策定、脂肪萎縮症のレジストリ構築に向けて議論を進めた。上記疾患の早期かつ的確な診断・治療、さらには予後改善に寄与するために、これらの疾患の実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の作成が着実に成果を上げつつある。

研究分担者(五十音順)

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

9. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

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

● 甲状腺部会

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

● 副甲状腺部会

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

● 糖尿病部会

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

B. 研究方法

ホルモン受容機構異常に起因する下記の8疾患について、日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、全国疫学調査や海外を含む最新の知見をもとにして、疾患の実態を把握する。更に、診断基準・治療指針を策定し、それを基にした前向き調査を実施する。

(調査・研究対象疾患)

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

● 甲状腺部会

- 1) 甲状腺クリーゼ

愛媛大学疫学予防医学講座および同大学医療情報学講座の協力を得て、多施設前向きレジストリ研究を行う。内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡機関は半年、研究期間は2年で500例を目標症例数としていたが、登録症例数の推移からは、当初計画していた目標症例数の達成は困難と考え、目標症例数を100例に下方修正した。50例の予後情報の登録が完了した時点で中間解析を行う。(以上、研究代表者の赤水と研究分担者の三宅が担当)

- 2) 甲状腺ホルモン不応症

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の

会員から診療指針作成委員を選定し委員会（委員長山田正信）を開催する。診療指針の策定にあたっては、Minds・GRADEが定める手法に基づいて行なう。（以上、研究分担者の山田が担当）

● 副甲状腺部会

- 3) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症
- 4) ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症
- 5) 低カルシウム性疾患

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（主任 中村好一）と共同で、低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodysostosis の患者の現況について、全国一次、二次アンケート調査の結果を基に、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。（以上、研究分担者の大藪、井上、福本が担当）

● 糖尿病部会

- 6) インスリン抵抗症

これまでに実施したインスリン抵抗症の全国診療実態調査で収集された症例及び、その後全国から研究班に遺伝子検索による確定診断の依頼があった症例について、遺伝子型や臨床的特徴などの検討を行なう。得られた情報を統合的に検討し、合理的な疾患分類と診断基準の作成を試みる。（以上、研究分担者の小川、片桐が担当）

- 7) Wolfram 症候群

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査

に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究」に基づいた調査および遺伝子解析から蓄積された疫学調査結果の再分析を行ない、診断基準、診療指針の改訂を行う。（以上、研究分担者の谷澤が担当）

- 8) 脂肪萎縮症

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

● 甲状腺部会

- 1) 甲状腺クリーゼ

甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、同疾患の予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的とし、前向きコホート試験実施している。令和 2 年年度末現在、85 例の登録を得た。71 例を対象とした中間解析にて、診断基準と診療ガイドラインの利用率は、それぞれ 99%、79%であった。また、甲状腺クリーゼによる死亡率は 3.5%であった。これは、過去の全国疫学調査での死亡率が 10.7%であったのに対して低下傾向であった(p=0.0625)。治療内容は全国疫学調査と比較してメチマゾール、副腎

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

2) 甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の治療ガイドラインの策定に向け、推奨文策定を行い、その検討が終了した。

● 副甲状腺部会

3) 副甲状腺機能低下症

4) ビタミン抵抗性くる病・骨軟化症

5) 低Ca血症性疾患

全国アンケート調査から推定される患者数は、副甲状腺機能低下症 2,304 名(95%信頼区間 1,189 名～3,419 名)、偽性副甲状腺機能低下症 1,484 名(1,143 名～1,825 名)であった。副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なっていた。

ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症に関しては、アンケート調査から 115 名のデータを収集し、指定難病の definite と除外診断を満たした症例は約 64%と、割合としては不十分であった。

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

● 糖尿病部会

6) インスリン抵抗症

遺伝的インスリン抵抗症の診断の主要兆

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

7) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

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

8) 脂肪萎縮症

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

D. 考察

● 甲状腺部会

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

● 副甲状腺部会

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の症状や合併症などの臨床像は遺伝子型によって異なることから原因遺伝子異常の解析が重要と考えられた。低Ca血症を鑑別する上での、現在の問題点が抽出された。今後、適切な項目設定を行った患者レジストリを構築し、診療ガイドラインを改訂・

再策定を進めていく必要がある。

● 糖尿病部会

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

Wolfram 症候群は、臨床的、遺伝的に多彩な疾患であり、非定型例および WFS1 遺伝子異常症とそれ以外の原因による Wolfram 症候群・類縁疾患を適切に診断するために除外基準を追加した診断基準と亜分類や検討を進める必要がある。また、遺伝子診断方法の改良とともにさらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究を行っていく必要がある

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

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

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

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

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

10月15～16日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3.その他

特記事項なし

H. 健康危険情報

該当なし