

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。治療指針の策定にあたっては、Minds・GRADEが定める手法に基づいて行なう。(以上、研究分担者の山田が担当)

● 副甲状腺部会

3) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

4) ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症

5) 低カルシウム性疾患

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班(主任 中村好一)と共同で、低カルシウム血症性疾患の実態を明らかにするために、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、progressive osseous heteroplasia、および acrodysostosis の患者の現況について、全国一次、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, 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
- 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:バ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