

ホルモン受容機構異常に関する調査研究
研究代表者 大藪恵一 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、インスリンの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を行った。ウォルフラム症候群の疾患実態・病的バリエーションを再調査し、診断基準を検証した。脂肪萎縮症の遺伝学的解析を行い、全国調査の準備を進めた。

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、インスリンの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、疾患レジストリデータを解析し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、診断法を作成した。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、疾患レジストリデータを解析した。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RED Capを利用し、主に内分泌学会認定専門医施設を対象に登録した甲状腺クリーゼ症例を解析した。

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。部分性脂肪萎縮症の遺伝学的解析、全国実態調査、レジストリ構築を行う。

(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った。

C. 研究結果

副甲状腺機能低下症の国際ワークショップからの提言とガイドラインを検討した結果、ミトコンドリア病と低Mg血症による低Ca血症についての詳細に記載されていることが判明したため、低Ca血症性疾患鑑別のフローチャートの改訂に反映させることを検討している。(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は次のような点についてほぼ同意が得られたが、一部はさらなる検討を要すると考えられた。偽性副甲状腺機能低下症の病型分類から、存在自体が不明確な2型を除く。1c型は1a型に含まれることが明らかとなった。類似疾患として、PRKAR1AやPDE4D遺伝子異常による先端骨形成不全症が存在することが明らかとなった。Ellsworth-Howar試験を偽性の診断上必須とはしない。偽性副甲状腺機能低下症の確定Definite診断には遺伝子診断を必須とする。PTH不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝子疾患を加える必要が生じた(国際ワークショップからの提言とガイドラインを活用。ミトコンドリア病と低Mg血症を含むことを検討)。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として従来の30pg/mlより高値の50pg/mlもしくはそれ以上を採用する。ビタミンD欠乏は25水酸化ビタミンDの血中濃度が20ng/ml未満と定義されているが、低Ca血症の原因としてのビタ

ミンD「欠乏症」のcut-off値としてはさらに低い10-15ng/mlを採用する。本邦でも、GNAS遺伝子変異やインプリンティング異常、PRKAR1A、PDE4D遺伝子変異の検討が一部検査機関で可能となった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の解析では下肢変形は骨折・骨痛・関節痛と負の相関がみられる一方で、骨・関節・脊柱症状、腱付着部症は互いに強い正の相関関係があった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の主要疾患のX連鎖性低リン血症性くる病/骨軟化症(XLH)と鑑別に重要な腫瘍性骨軟化症の症状の比較では、小児XLHに頭蓋骨早期癒合症や下肢変形、成人XLHに脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症、歯周炎、腫瘍性軟化症に骨折の既往、骨痛、関節痛、筋力低下がそれぞれ特徴的に高頻度であった。小児XLHに対する抗FGF23抗体であるプロスマブ治療効果の検討では、治療開始時に比べて血清リン値、くる病重症度スコア、X線所見改善度、下肢変形の改善を認めた。

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。診療ガイドラインが完成し、製本中である。甲状腺クリーゼ患者114名の情報が登録され、データベースを構築した。急性期重症度スコアは全国疫学調査と比較して高値の傾向であった。一方、死亡率は全国疫学調査より低い傾向であった。無機ヨウ素を抗甲状腺薬より1時間以上先行して投与された群では、その他の群よりも死亡率が高い傾向であった。診療ガイドラインを参照して診療された例は参照した群は参照しなかった群よりも死亡率が低い傾向であった。

前年に発表したインスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、難病認定のための個票及びチェックリストを作成した。日本糖尿病学会の承認を受けた。電子レジストリ作成・運用法、収集情報や情報の取り扱いなどについて研究計画書を確定し、電子レジストリを構築した。電子レジストリのホームページを作成し、糖尿病学会の教育認定施設代表者宛に周知した。レジストリ全体では21施設から、遺伝的インスリン抵抗症については4施設から登録希望があった。ウォルフラム症候群、脂肪萎縮性糖尿病も対象とした。遺伝的インスリン抵抗症の診断基準について検討した結果、現在の診断基準に記されている空腹時血清インスリン値のカットオフ値 $30\mu\text{U/ml}$ 以上と比較して、Cペプチド/インスリン比が診断特異度、感受性共に優れていることを明らかとした。遺伝学的検査を行い、過去に報告のないインスリン受容体遺伝子異常を含め、3例のA型インスリン抵抗症を新たに診断した。ウォルフラム症候群の5家系を新たに診断した。WFS1遺伝子変異陽性例と陰性例で疾患発症年齢に差を認めなかった。臨床的には典型的と考えられる症例でも中枢性呼吸不全を来して初めて本症を気づかれる症例も存在した。臨床的には非定型例では遺伝子解析が診断に有用であった。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を日本内分泌学会と連携し実施準備を進めた。先天性が疑われる部分性脂肪萎縮症女性症例にPPAR γ 遺伝子病的バリエーションを同定した。

D. 考察

更なる文献情報の整理や疫学データなどに基づき、副甲状腺機能低下症の診断基準および低Ca血症鑑別診断の手引き、偽性副甲状腺機能低下症の診断基準、病型分類の改訂を進める必要がある。遺伝学的

検査の重要性が増している。衛生検査所と連携し、保険適用となっていない遺伝子については将来的には保険適用が望ましい。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ解析の結果から、XLHと腫瘍性骨軟化症の症状の相違は大きく、低リン血症の程度や暴露時期・期間、治療が症状に影響すると考えられる。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の原因の同定は重要であり、FGF23測定や遺伝子検査の重要性は高い。今後これらのデータよりガイドライン作成のためのCQを検討する。

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。今回、診療ガイドラインが完成した。また、診断基準、診療ガイドライン等をまとめて、書籍という形で公表するため製本作業中であり、研究成果を社会に還元できると考えられる。甲状腺クリーゼのレジストリ研究では、予後に影響する要因を解析することが第一の目的として多くの臨床情報を収集したが、登録医師の負担増加に考慮すべきと考えられた。全国疫学調査よりも重症度スコアが高い傾向であったにも関わらず、死亡率はむしろ低下傾向であった。多くの症例は診療ガイドラインに沿って診療されており、診療ガイドラインの普及が予後改善に寄与した可能性が推察された。する必要があった。一方で、登録情報が多くなると、登録医師の負担が増加することに考慮すべきである。

遺伝的インスリン抵抗症の疾患レジストリは世界的にも初めてのものと考えられ、有用性が明らかとなれば、国際的な展開も視野にいれることが重要と考えられる。本レジストリは、糖尿病学会内に組織された「Japan REGistry on rARe Diseases associated with Diabetes Mellitus (略称: J-REGARD-DM)」の一部として、構築・運営されている。関連学会と連携することにより、症例登録の促進が期待されるとともに、今後、継続的な運営にも寄与すると考えられる。J-REGARD-DMは、遺伝的インスリン抵抗症、B型インスリン抵抗症、Wolfram症候群、脂肪萎縮性糖尿病の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン部会が扱う疾患を網羅する電子レジストリである。ウォルフラム症候群には希少性に加え、臨床的・遺伝的多様性が見られる。疾患の多様性を考慮し、感度を優先した現行の診断基準からの変更は必要ないと考えるが、特異度を上げるための診断基準の精緻化が引き続き求められる。症例を蓄積し診断基準を見直していく必要がある。部分性脂肪萎縮症に関する周知が不十分であり、診断されていない症例が多数存在する可能性があり、今回わが国で部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を実施する意義は非常に大きいと考える。

E. 結論

副甲状腺機能低下症の疫学調査の二次調査の解析に基づき、PTH不足性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の新たなPTHcut-off値が提案され、新たな診断基準と診断の手引きに関する合意が形成された。偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法を作成した。今後関係諸学会での議論の後、広くパブコメを通じて完成に向けたプロセスを進める必要がある。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、レジストリの構築により、ガイドライン作成のエビデンスが蓄積されてきている。

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、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。

甲状腺クリーゼのデータベースの解析から現行の診療ガイドラインの有効性が示唆された。今後新たなエビデンスに基づいた質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定である。

遺伝的インスリン抵抗症の電子レジストリを構築した。本レジストリは、診断基準の改訂や治療ガイドラインの作成に資する情報の収集に寄与するものと考えられる。ウォルフラム症候群の日本での患者実態調査を進めた。広義のWFS1遺伝子異常症の実態を含め、明らかにすべき点が依然として多い。脂肪萎縮症の診断基準策定のために、部分性脂肪萎縮症の実態を把握する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpenter T, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing SW, Insogna K, Ito N, Javaid K, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Portale A, Ralston SH, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Sun W, Williams A, Nixon A, Takeuchi Y. Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif Tissue Int*, 111(4), 409-418, 2022.
- 2) Ohata Y, Kakimoto H, Seki Y, Ishihara Y, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Fujiwara M, Kitaoka T, Takakuwa S, Kubota T, Ozono K. Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the $\beta 6$ strand/ $\alpha 5$ helix of $Gs\alpha$, causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families. *Bone Reports*, 17 : 101637-101637, 2022.
- 3) Takatani R, Kubota T, Minagawa M, Inoue D, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y. Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*, DOI: 10.2188/jea.JE20220152. 2022.
- 4) Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphatemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1530-1545.
- 5) The Impact of Age- and Sex-specific Reference Ranges for Serum TSH and FT4 on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multi-center Study from Japan. Yamada S, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2023 In Press.
- 6) Role of Thyrotropin-Releasing Hormone in Regulating Fibroblast Growth Factor 21 in Mouse Pancreatic β Cells. Garay Guerrero J, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2023 Feb;33(2):251-260.
- 7) Maternal hypothyroidism is associated with M-opsin developmental delay. Saito K, Yamada M, et al. *J Mol Endocrinol*. 2022 Aug 11;69(3):391-399.
- 8) Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review. Yamada S, Yamada M, et al. *J Endocr Soc*. 2022 Apr 6;6(6):bvac054.
- 9) Osamu Horikawa, Satoshi Ugi, Tomofumi Takayoshi, Yasushi Omura, Maya Yonishi, Daisuke Sato, Yukihiro Fujita, Tomoya Fuke, Yushi Hirota, Wataru Ogawa, Hiroshi Maegawa. A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023(2):22-0362. doi: 10.1530/EDM-22-0362.
- 10) Gsk-3-Mediated Proteasomal Degradation of ATF4 Is a Proapoptotic Mechanism in Mouse Pancreatic β -Cells. Nagao Y, Amo-Shiinoki K, Nakabayashi H, Hatanaka M, Kondo M, Matsunaga K, Emoto M, Okuya S, Tanizawa Y, Tanabe K. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(21):13586.
- 11) A case of multiple glucagonomas with no clinical manifestations of excess glucagon despite hyperglucagonemia. Shogo Amano, Shigeyuki Suenaga, Kaori Hamamoto, Shoko Yada, Takanori Tsuyama, Shuhei Shinoda, Yuya Tanaka, Yoshihiro Takemoto, Eijiro Harada, Katsuya Tanabe, Shunichiro Asahara, Kazunobu Hoshii, Taro Takami. *DEN Open* 3(1) e230 2023
- 12) Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor γ gene mutation. *Endocr J*. 70, 69-76 (2023)
- 13) Morita S, Takagi T, Inaba H, Furukawa Y, Kishimoto S, Uraki S, Shimo N, Takeshima K, Uraki S, Doi K, Imagawa M, Kokawa M, Konomi T, Hara H, Hara Y, Sone E, Furuta H, Nishi M, Doi A, Tamura S, Mastuoka TA: Effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine on thyroid autoimmunity: A twelve-month follow

- up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1058007. 2023
- 14) Hidaka N, Koga M, Kimura S, Hoshino Y, Kato H, Kinoshita Y, Makita N, Nangaku M, Horiguchi K, Furukawa Y, Ohnaka K, Inagaki K, Nakagawa A, Suzuki A, Takeuchi Y, Fukumoto S, Nakatani F, Ito N: Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance. *J Bone Miner Res*. 37(8):1479-1488. 2022
 - 15) Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253
2. 学会発表
 - 1) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鑑真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. Burosumab で加療中の McCune-Albright 症候群の 1 例. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
 - 2) 大幡 泰久, 柿本令奈, 関祐子, 石原康貴, 中野由佳子, 山本賢一, 武鑑真司, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 高桑聖, 大藪恵一. $Gs\alpha$ の PTH1R 隣接部位に異常アミノ酸が付加される GNAS 遺伝子新規病的バリエーションは偽性副甲状腺機能低下症をもたらす -AlphaFold2 を用いた非血縁 2 家系の検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
 - 3) Ohata Y. Phenotype of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *ESMED General Assembly* : 22.08.04-06, オンライン開催.
 - 4) 岩佐真実, 石井玲, 小原敏生, 木原美奈子, 石原舞, 鎌崎穂高, 村橋靖崇, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藪恵一, 右上腕骨に嚢胞性骨変化を認めた FGF23 関連低リン血症性くる病の 8 歳女児例. 第 55 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催
 - 5) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鑑真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 藤原誠, 北岡太一, 香川尚己, 大藪恵一. PHEX 遺伝子の重複を有する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55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催
 - 6) 石井角保, 山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の手引きの作成, 第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・57 頁・2022 年.
 - 7) 堀口和彦, 山田正信ら: 潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成, 第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・60 頁・2022 年.
 - 8) 山田早耶香, 山田正信ら: 甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・70 頁・2022 年.
 - 9) 倉林理紗, 山田正信ら: 妊娠初期に Basedow 病を発症し、新生児仮死・新生児 Basedow 病を引き起こした一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・76 頁・2022 年.
 - 10) 山田英二郎, 山田正信ら: 30 年弱の 1 型糖尿病の経過中にバセドウ病を発症した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
 - 11) 松本俊一, 山田正信ら: インスリンノーマに合併した未治療バセドウ病の一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
 - 12) 須江麻衣, 山田正信ら: 尋常性乾癬の既往歴のある患者がバセドウ病およびチアマゾールによる無顆粒球症を発症し HLA の検討を行った一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2022 年.
 - 13) Buyandalai Battsetseg, 山田正信ら: 下垂体・傍鞍部主要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 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・87 頁・2022 年.
 - 14) 植原良太, 山田正信ら: 甲状腺機能低下症に不適切 TSH 分泌症候群を合併し、診断と治療判断に難渋した一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・90 頁・2022 年.
 - 15) 吉野聡, 山田正信ら: バセドウ病治療中に stiff-person 症候群を発症し横紋筋融解症と鑑別に難渋した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・91 頁・2022 年.
 - 16) 大崎綾, 山田正信ら: 妊娠中期に顕在化したバセドウ病に合併した双胎間輸血症候群の 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・93 頁・2022 年.
 - 17) 山田早耶香, 山田正信ら: 甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.

- 18) 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰状態における消化管での糖吸収メカニズムの解析、第95回日本内分泌学会学術集会、大分、2022年6月2日-4日、日本内分泌学会雑誌98巻1号・358頁・2022年。
- 19) 植原正也、山田正信ら：パセドウ病と2型糖尿病の通院自己中断後に甲状腺クリーゼと高浸透圧性高血糖状態(HHS)を併発した1例、第95回日本内分泌学会学術集会、大分、2022年6月2日-4日、日本内分泌学会雑誌98巻1号・305頁・2022年。
- 20) 第95回日本内分泌学会学術総会(6/2-4/2022、別府)教育講演22 ビタミンD欠乏の臨床的意義、井上大輔
- 21) 1) 芳村魁、廣田勇士、西影星二、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、中川靖、浜口哲矢、菅原健二、小川渉。耐糖能の変遷を長期間観察し得た反応性低血糖を呈するA型インスリン抵抗症の1例。第65回糖尿病学会年次学術集会2022年5月、神戸
- 22) 2) 西影星二、廣田勇士、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、中川靖、竹内健人、浜口哲矢、坂口一彦、小川渉。75gOGTTを用いたA型インスリン抵抗症の判別指標の検討。第65回糖尿病学会年次学術集会2022年5月、神戸
- 23) 3) 西垣智子、西影星二、影山智子、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、芳野啓、廣田勇士、小川渉。妊娠期間中メトホルミン単剤で良好な血糖管理が得られたA型インスリン抵抗症の一例。第59回日本糖尿病学会近畿地方会2022年11月、神戸
- 24) 4) 人見直樹、堀川修、夜西麻椰、福家智也、佐藤大介、卯木智、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、前川聡、藤田征弘。高インスリン血症を契機に診断した新規遺伝子変異のインスリン受容体異常症A型の1家系。第59回日本糖尿病学会近畿地方会2022年11月、神戸
- 25) 5) 猪狩翔吾、田辺隼人、滝口善規、山口瑞希、齋藤悠、鴻野央征、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、島袋充生。A型インスリン抵抗症合併妊娠の一例。第60回日本糖尿病学会東北地方会2022年11月、仙台
- 26) 6) 竹内幸、田中達之、山守育雄、竹内健人、廣田勇士、小川渉。ヘテロ接合性INSR遺伝子新規変異が同定された新生児期発症インスリン抵抗症の一例。第96回日本糖尿病学会中部地方会2022年11月、富山
- 27) 榊原泰史、廣田湧、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、田部勝也、谷澤幸生、関谷倫子、飯島浩一。ウォルフラム症候群の原因遺伝子WFS1の欠損が加齢性脳病理に及ぼす影響の解析。老年精神医学雑誌33(増刊II)256-257 2022年11月
- 28) 藤岡侑香、秋山優、田部勝也、竹田孔明、谷澤幸生。高度肥満を伴うコントロール不良の糖尿病患者に発症した偽性Cushing症候群の1例。糖尿病65(11)632-632 2022年11月
- 29) 松隈雅史、豊重充広、山本薫、田部勝也、谷澤幸生。p:Gly44Ser変異によるMODY2患者6例の検討。糖尿病65(6)327-327 2022年6月
- 30) シンポジウム—臨床・基礎におけるグルカゴン研究の進歩—グルカゴン需要増大に対する α 細胞の挙動と細胞量調節機構。田部勝也、椎木幾久子、谷澤幸生、奥屋茂。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日-5月14日。糖尿病65(Suppl.1)S-63 2022年4月
- 31) シンポジウム— 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。椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、奥屋茂、谷澤幸生。第64回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月19日-5月22日。糖尿病65(Suppl.1)S-12 2022年4月
- 32) Txnip preserves brown fat innate thermogenic activity. Zou Meng, 田部勝也, 椎木幾久子, 田口昭彦, 河野大輔, 北村忠弘, 奥屋茂, 増谷弘, 谷澤幸生。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日-5月14日。糖尿病65(Suppl.1)S-157 2022年4月
- 33) 古田浩人, 浦木進丞, 土井麻子, 森田修平, 石橋達也, 古川安志, 岩倉浩, 西理宏, 松岡孝昭: 非典型的な臨床像を呈したMODY3の1家系。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 34) 石橋達也, 古川安志, 森田修平, 岩倉浩, 西理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 正常アルブミン尿2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬とARB/ACEIの腎保護効果についての検討。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 35) 上野山仁美, 森田修平, 岸本祥平, 森美穂, 丸山杏奈, 西伸幸, 北原千愛, 辻智也, 浦木進丞, 竹島健, 古川安志, 古田浩人, 西理宏, 松岡孝昭: 糖尿病を伴う褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者の臨床的特徴についての検討—2型糖尿病患者との比較—。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 36) 森美穂, 浦木進丞, 丸山杏奈, 西伸幸, 上野山仁美, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 栗本千晶, 竹島健, 古川安志, 石橋達也, 森田修平, 岩倉浩, 西理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 持続血糖モニタリングにより低血糖を回避し得たnon-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)の2例。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 37) 丸山杏奈, 竹島健, 上野山仁美, 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: 副腎性クッシング症候群の局在診断に副腎静脈サンプリングを施行した2例。第95回日本内分泌学会学術総会2022年6月2日-4日 (Web配信)

- 38) 竹島 健, 古川安志, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 松岡孝昭: ミトタンとメチラポンの併用によりコルチゾール管理が行えた進行副腎皮質癌の1例. 第95回日本内分泌学会学術総会 2022年6月2日 - 4日 (Web配信)
- 39) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 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: 若手研究奨励賞審査講演「甲状腺クリーゼモデルマウスの作成とグレリンによる生存率の改善」. 第72回日本体質医学学会総会 2022年10月1 - 2日 和歌山市
- 40) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 有安宏之, 古田浩人, 西 理宏, 赤水尚史, 松岡孝昭: 甲状腺クリーゼモデルの作製とグレリンの治療応用への研究. 第65回日本甲状腺学会学術集会 2022年11月1 - 3日 大阪市
- 41) Noriyuki Namba. Hypophosphatemic Rickets - Newer Treatment Strategies -. The 51st Annual Conference of Endocrine society of India, ESICON 2022. 22-24 December 2022, Jaipur, India.
- 42) 難波範行. RASopathyの新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.
- 43) 難波範行. 低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療~小児科の立場から~. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:216.
- 44) 難波範行. 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患. 第32回臨床内分泌代謝Update. 11/11~12/2022, 東京, 日本内分泌学会雑誌 98:526.
- 45) 難波範行. くる病と診断と治療 -Updates and Perspectives-. 第74回中国四国小児科学会 in KOCHI. 10/29~30/2022, 高知.
- 46) 難波範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会. 2/11/2022, 福岡.
- 47) 難波範行. 小児くる病診療の実際. 山梨県小児科医会学術講演会. 10/12/2022, web開催.
- 48) 難波範行. くる病 -診断と治療の実際-. 第40回東京小児科医会セミナー. 11/20/2022, web開催.
- 49) Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-reported outcomes from a randomized open-label phase 3 trial comparing burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: results from the 24-week treatment extension period. The 60th European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) Annual Meeting, 15-17 Sep 2022, Rome, Italy.
- 50) Hiroyuki Tanaka, Noriyuki Namba, Takuo Kubota, Koji Muroya, Masanori Kanematsu, Masahiro Kojima, Shunichiro Orihara, Hironori Kanda, Yoshiki Seino, Keiichi Ozono. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
- 51) Toshimi Michigami, Hee Gyung Kang, Noriyuki Namba, Nobuaki Ito, Takuo Kubota, Ayumi Shintani, Daijiro Kabata, Masanori Kanematsu, Yayoi Nishida, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono. The background of XLH patients with burosumab treatment and its short-term effectiveness and safety: Interim analysis of the SUNFLOWER study. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
- 52) Fujimoto M, Senoo S, Kurosawa K, Yamaguchi Y, Hanaki K, Namba N. Effects of burosumab on two siblings with mild X-linked hypophosphatemia. The 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology (IMPE). 4-7 March 2023, Buenos Aires, Argentina. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし