

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08996

研究課題名(和文) Gタンパク質共役受容体シグナル異常を基盤とする疾患とその制御法の探求

研究課題名(英文) GPCR and diseases: mechanisms and therapeutic strategies

研究代表者

槇田 紀子 (Makita, Noriko)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60353455

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Gタンパク質共役受容体(GPCR)シグナル異常を原因とする内分泌疾患のメカニズム解析により、GPCRシグナルの特異的制御機構が明らかになってきた。後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症において、本来複数のGタンパク質と共役するGPCRを介して特異的なGタンパク質のみを活性化させる機構(バイアスシグナル)を作動させるユニークな自己抗体をみだし、その作用点とその作用を乗り越える治療薬の有効性を、基礎と臨床の両面から実証した。バイアスシグナルのメカニズムに迫るべく、Gタンパク質レベルでのシグナルバイアスの検討とモノクローナル抗体のクローニングを試みた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、われわれのゲノムで最大のファミリーを形成し、創薬ターゲットの中心となってきたGタンパク質共役受容体(GPCR)の特異的な制御機構の解明に寄与することが期待される。そして、生理的な恒常性維持機構にも関与している可能性、さらには新たな創薬の基盤となる可能性を示唆する。

研究成果の概要(英文)：Analysis of rare endocrine diseases caused by GPCR signaling disorder has revealed how GPCR signaling can be regulated specifically. In a patient diagnosed with acquired hypocalciuric hypercalcemia, we found unique autoantibodies working as biased allosteric modulators against CaSR and disclosed where they act. In vitro analysis, we found that cinacalcet can overcome the effect of the autoantibodies by working as a positive allosteric modulator, and succeeded in treating the patient with cinacalcet. To explore how biased signaling is constituted in this rare disease, we investigated mechanisms of G protein bias and tried cloning of unique monoclonal antibody against CaSR. These investigations may help us to reveal the unique structure of GPCR which activates a specific signaling and to create a novel drug which activates only a desired signaling.

研究分野：内分泌学

キーワード：GPCR biased agonism endocrine disease

1. 研究開始当初の背景

多様な GPCR シグナルの特異的制御機構 biased agonism は、疾患の解析・創薬において重要であるとともに、生理的制御機構として機能し、細胞/環境特異的シグナルを可能にしていることも想定され、その解析はきわめて重要である。

(1) Ca 感知受容体と機能選択的活性化

我々は biased agonism を支持する特殊な自己抗体を後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症(AHH)の患者で発見・解析してきた¹。機能選択的に作用する疾患関連自己抗体の世界初の例である。

(2) V2 受容体と protean agonism

部分型腎性尿崩症の原因となる V2 受容体変異体を発見・解析する中で、V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンが、作用する相手により自らの作用を変化させる protean agonist として作用することを発見した²。この事象は下流のシグナルを選択的に活性化・抑制する biased agonism の特殊型といえる。

(3) アドレナリン受容体とアレスチンバイアス

脱感作の主役としてのアレスチンが最も研究されてきたのは、アドレナリン受容体シグナルである。G タンパク質非依存的なアレスチンの活性化(アレスチンバイアス)の陰に、アレスチン本来の作用が見逃されている。

2. 研究の目的

本研究では、GPCR シグナル異常を基盤とする疾患・病態をモデルとして、脱感作の担い手としての arrestin の意義に立ち戻り、GPCR を特異的に制御する方法としての本来の biased agonism の可能性を検討し、新しい疾患治療をめざすことを目的とする。

(1)Ca 感知受容体に対する機能選択的な自己抗体の作用機構と、後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症(AHH)に対する特異的治療法の検討

AHH の原因となる自己抗体は、単なるブロッキング抗体ではなく、Ca 感知受容体に対しアロステリックに作用し、共役する G タンパク質のうち Gq/11 のみを活性化し Gi/o は活性化しないというモードで機能選択的に作用する。ユニークな自己抗体による G タンパク質バイアスのメカニズムを明らかにするとともに、バイアスシグナルを乗り越える特異的治療を検討する。

(2)V2 受容体変異体の機能解析と腎性尿崩症(NDI)の新しい治療戦略の検討

部分型 NDI の原因となる V2 受容体変異体をモデルとして得られた知見を、尿が全く濃縮されない完全型 NDI の原因となる V2 受容体変異体にも応用し、biased agonism を切り口に新たな治療戦略に迫る。

(3) アドレナリン受容体の脱感作を免れるリガンドの同定とその作用機構の解明

アドレナリン受容体をモデルとして、脱感作の主役としてのアレスチンの古典作用に立ち戻り、GPCR の脱感作を担うアレスチンシグナルを on にしないリガンドという観点から biased agonism の可能性を検討する。

3. 研究の方法

GPCR シグナル異常による疾患をモデルとして、シグナルの特異的制御機構を解析する。

(1) Ca 感知受容体に対する機能選択的な自己抗体の作用機構と、後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症(AHH)に対する特異的治療法の検討

Ca 感知受容体の一過性発現系/安定株、ヒト副甲状腺腫由来 primary culture を用いて、細胞免疫染色による自己抗体の存在確認、ペプチド ELISA/Ca 感知受容体変異体による作用部位の同定、PTH 分泌を含めた下流のシグナルとそれらに対する自己抗体/薬剤の効果を検討する。またユニークなモノクローナル抗体の抽出/作成を行う。

(2) V2 受容体変異体の機能解析と腎性尿崩症(NDI)の新しい治療戦略の検討

新規変異同定、変異体作成、細胞表面 ELISA、下流のシグナルの検討を行う。また、完全型 NDI 患者に対する特定臨床研究(P2015036-11X-(6))の土台となる in vitro での検討として、疾患の原因となる V2 受容体機能喪失性変異体に対する V2 受容体リガンドのシャペロン効果を検討する。

(3)Gs 共役受容体の脱感作を免れるリガンドの同定とその作用機構の解明

Gs 共役受容体の一過性過剰発現系/安定株を用いて、Gs シグナルの持続性 (sustainability) を指標とした脱感作と、そのメカニズムとしての受容体の膜発現量の変化 (細胞表面 ELISA)、活性化受容体のリン酸化、アレスチンのリクルートを検討する。

4. 研究成果

我々は GPCR と疾患をテーマに、まれな内分泌疾患であってもそのメカニズムを解析することによって普遍的なメカニズムを明らかにするという視点で研究を継続した。

(1) Ca 感知受容体に対する機能選択的な自己抗体の作用機構と、後天性低 Ca 尿性高 Ca 血症 (AHH) に対する特異的治療法の検討

全国の大学・病院と連携をとりながら、尿中 Ca 排泄との乖離を伴う高 Ca 血症をメルクマールとした新規 AHH 疑い症例、特異性副甲状腺機能低下症例における自己抗体の検討を継続した。日本で AHH の原因となる自己抗体は、バイアス性をはじめとしたいくつかの共通点がありそうなことがみえてきた。特異的治療として、Ca 感知受容体の positive allosteric modulator であるシナルセトが自己抗体の作用を乗り越えることを *in vitro* の系で示し (図 1)、実際治療が奏功した³。今後は、他のカルシミメティクスでも検討していく。

G タンパク質バイアスの立証として、下流シグナルではなく、G タンパク質の活性化そのものを検出することを目標に、発光の系を用いた新たなアッセイ法確立に取り組んだ。IgG などの高濃度のたんぱくが共存すると基礎値、最大反応幅などに大きな差異が生じることがわかった。最適な反応時間、濃度依存性の検討により、最大シグナルの 50% を発生させるアゴニスト濃度を同定することで、自己抗体による G タンパク質の共役性の変化を検出できないか、検討を重ねた。今後は、FRET を利用した cAMP 蓄積の変化を指標に Gi の活性化を検出する系も検討していく。

Ca 感知受容体のユニークな活性型を安定化させるモノクローナル抗体作成を目標とし、AHH 患者由来の B 細胞を用いたクローニングを継続した。目的の B 細胞の濃縮するために、「抗原に対する特異的な抗体を生成・分泌する B 細胞が、抗原を認識するとそれを貪食する現象」を利用した方法を試みたが、蛍光タンパクを融合させた Ca 感知受容体では形質膜への発現が実現できなかった。別の角度からのアクセスとして、CaSR 細胞外ドメインを HEK293 細胞で合成・精製したものを抗原としたマウス免疫を開始した。われわれが同定した AHH 患者におけるバイアスシグナルを再現するマウスモノクローナル抗体の獲得をめざしたい。

(2) V2 受容体変異体の機能解析と腎性尿崩症 (NDI) の新しい治療戦略の検討

NDI の原因となる V2 受容体変異体の機能評価において、発光システムを用いた新しいアッセイ系の確立に着手した。

(3)Gs 共役受容体の脱感作を免れるリガンドの同定とその作用機構の解明

HEK293 細胞の系で確認した Gs シグナルの持続性につき、ラット胎児心筋細胞における内因性受容体で基礎検討を開始した。

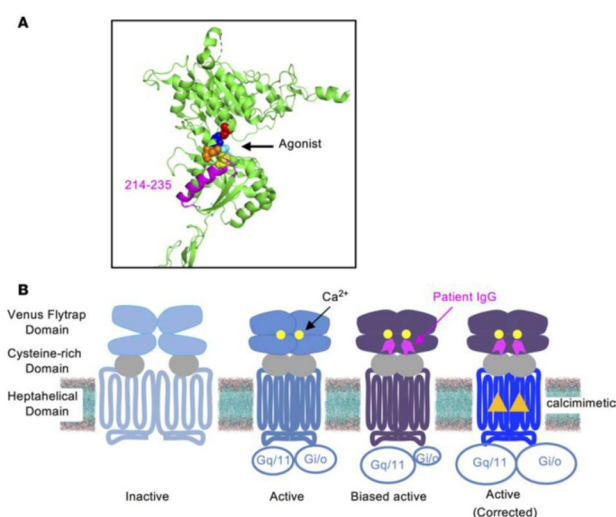


図 1. AHH 患者のユニークな自己抗体

A. AHH 自己抗体が認識するエピトープ

B. AHH 自己抗体は、Gq/11 を特異的に活性化する CaSR のユニークな高次構造を安定化させる。シナルセトは、AHH 自己抗体の作用を乗り越え、AHH の特異的治療薬となり得る。

1. **Makita N**, Sato J, Manaka K, et al. An acquired hypocalciuric hypercalcemia autoantibody induces allosteric transition among active human Ca-sensing receptor conformations. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(13):5443-5448.
2. Takahashi K, **Makita N**, Manaka K, et al. V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlight protean agonism of V2R antagonists. *J Biol Chem*. 2012;287(3):2099-2106.
3. **Makita N**, Ando T, Sato J, et al. Cinacalcet corrects biased allosteric modulation of CaSR by AHH autoantibody. *JCI Insight*. 2019;4(8).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 21件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 22件）

1. 著者名 Makita Noriko, Ando Takao, Sato Junichiro, Manaka Katsunori, Mitani Koji, Kikuchi Yasuko, Niwa Takayoshi, Ootaki Masanori, Takeba Yuko, Matsumoto Naoki, Kawakami Atsushi, Ogawa Toshihisa, Nangaku Masaomi, Iiri Taroh	4. 巻 4
2. 論文標題 Cinacalcet corrects biased allosteric modulation of CaSR by AHH autoantibody	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JCI Insight	6. 最初と最後の頁 e126449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/jci.insight.126449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Makita Noriko, Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Iiri Taroh	4. 巻 113
2. 論文標題 V2 vasopressin receptor mutations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Vitamins and Hormones	6. 最初と最後の頁 79 ~ 99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.vh.2019.08.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Takeuchi Maki, Watanabe Kousuke, Kage Hidenori, Kawai Taketo, Sato Yusuke, Miyagawa Takuya, Yamada Daisuke, Kume Haruki, Sato Shinichi, Nagase Takahide, Iiri Taroh, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 11
2. 論文標題 Immune checkpoint inhibitor combination therapies very frequently induce secondary adrenal insufficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-91032-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Makita Noriko	4. 巻 181
2. 論文標題 Neuroendocrine manifestations of Erdheim-Chester disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Handbook of Clinical Neurology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/B978-0-12-820683-6.00010-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horiguchi Kazuhiko, Yoshida Yusaku, Iwaku Kenji, Emoto Naoya, Kasahara Toshihiko, Sato Junichiro, Shimura Hiroki, Shindo Hisakazu, Suzuki Satoru, Nagano Hidekazu, Furuya Fumihiko, Makita Noriko, Matsumoto Fumihiko, Manaka Katsunori, Mitsutake Norisato, Miyakawa Megumi, Yokoya Susumu, Sugitani Iwao	4. 巻 68
2. 論文標題 Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 763 ~ 780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/encocrj.EJ20-0692	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakai Kazuki, Tsurutani Yuya, Inoue Kosuke, Matsui Seishi, Makita Kohzoh, Yamazaki Yuto, Sasano Hironobu, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Saito Jun, Omura Masao, Nishikawa Tetsuo	4. 巻 77
2. 論文標題 Steroidogenic Activity in Unresected Adrenals Associated With Surgical Outcomes in Primary Aldosteronism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension	6. 最初と最後の頁 1638 ~ 1646
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16335	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hajime, Koga Minae, Kinoshita Yuka, Taniguchi Yuki, Kobayashi Hiroshi, Fukumoto Seiji, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Ito Nobuaki	4. 巻 106
2. 論文標題 Incidence of Complications in 25 Adult Patients With X-linked Hypophosphatemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 e3682 ~ e3692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab282	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hidaka Naoko, Kato Hajime, Koga Minae, Katsura Masaki, Oyama Yuko, Kinoshita Yuka, Fukumoto Seiji, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Ito Nobuaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Induction of FGF23-related hypophosphatemic osteomalacia by alcohol consumption	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 101144 ~ 101144
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2021.101144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hajime, Hidaka Naoko, Koga Minae, Kinoshita Yuka, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Ito Nobuaki	4. 巻 2021
2. 論文標題 Altered Thyroid Function Tests Observed in Hypophosphatasia Patients Treated with Asfotase Alfa	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2021/5492267	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hajime, Ansh Ananya J, Lester Ethan R, Kinoshita Yuka, Hidaka Naoko, Hoshino Yoshitomo, Koga Minae, Taniguchi Yuki, Uchida Taisuke, Yamaguchi Hideki, Niida Yo, Nakazato Masamitsu, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Takamura Toshinari, Saito Taku, Braddock Demetrios T, Ito Nobuaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of ENPP1 Haploinsufficiency in Patients With Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis and Early-Onset Osteoporosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jbmr.4550	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Hajime, Ito Nobuaki, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Leung Angela M., Inoue Kosuke	4. 巻 28
2. 論文標題 Association of Serum Parathyroid Hormone Levels With All-Cause and Cause-Specific Mortality Among U.S. Adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocrine Practice	6. 最初と最後の頁 70~76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eprac.2021.09.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kato Hajime, Hidaka Naoko, Koga Minae, Ogawa Noriyuki, Takahashi Shichihiro, Miyazaki Hiromi, Nangaku Masaomi, Makita Noriko, Ito Nobuaki	4. 巻 40
2. 論文標題 Performance evaluation of the new chemiluminescent intact FGF23 assay relative to the existing assay system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Bone and Mineral Metabolism	6. 最初と最後の頁 101~108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00774-021-01258-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koga M., Kinoshita Y., Kato H., Kobayashi H., Shinoda Y., Nangaku M., Makita N., Dahir K. M., Ito N.	4. 巻 33
2. 論文標題 Massive calcification around large joints in a patient subsequently diagnosed with adult-onset hypophosphatasia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Osteoporosis International	6. 最初と最後の頁 505 ~ 509
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00198-021-06145-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Hajime, Hidaka Naoko, Koga Minae, Kinoshita Yuka, Makita Noriko, Nangaku Masaomi, Ito Nobuaki	4. 巻 16
2. 論文標題 Radiological evaluation of pseudofracture after the administration of asfotase alfa in an adult with benign prenatal hypophosphatasia: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bone Reports	6. 最初と最後の頁 101163 ~ 101163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bonr.2021.101163	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamada T, Morita A, Suga H, Boki H, Fujimura T, Hirai Y, Shimauchi T, Tateishi C, Kiyohara E, Muto I, Nakajima H, Abe R, Fujii K, Nishigori C, Nakano E, Yonekura K, Funakoshi T, Amano M, Miyagaki T, Makita N, Manaka K, Shimoyama Y, Sugaya M	4. 巻 49
2. 論文標題 Safety and efficacy of bexarotene for Japanese patients with cutaneous T cell lymphoma: Real world experience from post marketing surveillance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 253 ~ 262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa H, Shin M, Makita N, Shinya Y, Kondo K, Saito N.	4. 巻 12
2. 論文標題 Delayed Postoperative Hyponatremia Following Endoscopic Transsphenoidal Surgery for Non-Adenomatous Parasellar Tumors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers (Basel).	6. 最初と最後の頁 3849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12123849.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kishi H, Jojima T, Kogai T, Iijima T, Ohira E, Tanuma D, Konno S, Kato K, Kezuka A, Akimoto K, Sakumoto J, Hishinuma A, Tomaru T, Makita N, Usui I, Aso Y.	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia (HDR) syndrome with a novel frameshift variant in GATA3, p.W10Cfs40, lacks kidney malformation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Case Rep	6. 最初と最後の頁 2619-2624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ccr3.3186.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Aoe Mari, Okada Akira, Usui Tomoko, Manaka Katsunori, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 -
2. 論文標題 Comparison between the clinical characteristics of patients with adrenal incidentalomas and those with hypertension-associated adrenal tumors in a single center in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Makita Noriko, Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Mitani Koji, Nangaku Masaomi, Iiri Taroh	4. 巻 91
2. 論文標題 Bexarotene induced hypothyroidism: Characteristics and therapeutic strategies	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 195 ~ 200
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.13975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Manaka Katsunori, Sato Junichiro, Kinoshita Yuka, Ito Nobuaki, Fujita Megumi, Iiri Taroh, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 66
2. 論文標題 Effectiveness and safety of cinacalcet for primary hyperparathyroidism: a single center experience	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 683 ~ 689
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi Maki, Sato Junichiro, Manaka Katsunori, Tanaka Mariko, Matsui Hotaka, Sato Yusuke, Kume Haruki, Fukayama Masahisa, Iiri Taroh, Nangaku Masaomi, Makita Noriko	4. 巻 66
2. 論文標題 Molecular analysis and literature-based hypothesis of an immunonegative prostate small cell carcinoma causing ectopic ACTH syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 547 ~ 554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorcj.EJ18-0563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arima Hiroshi, Iwama Shintaro, Inaba Hidefumi, Ariyasu Hiroyuki, Makita Noriko, Otsuki Michio, Kageyama Kazunori, Imagawa Akihisa, Akamizu Takashi	4. 巻 66
2. 論文標題 Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 581 ~ 586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endorcj.EJ19-0163	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 楨田 紀子、間中 勝則、佐藤 潤一郎、竹内 牧、南学 正臣、飯利 太郎
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌irAE
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 教育講演19 2021年4月22日 ~ 5月30日 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 楨田 紀子
2. 発表標題 患者さんからいただいた「目からうろこ」
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 目から鱗の専門医セミナー 4/24, 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 槇田 紀子
2. 発表標題 PHPT非手術症例に対する薬物治療
3. 学会等名 第54回日本内分泌外科学会学術総会 10/28, 2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 槇田 紀子
2. 発表標題 内分泌irAEをヒントに医薬連携を考える
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会学術大会JASPO2022 3/13, 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、竹内 牧、佐藤潤一郎、飯利太朗
2. 発表標題 チロシンキナーゼ阻害薬 (TKI) による甲状腺機能異常
3. 学会等名 第63回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム21 薬剤性甲状腺機能障害 7/20 ~ 8/31, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 Acromegalyに潜む遺伝子異常 AIP、Carney Complex、GPR101、MEN1
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム20 Genetic backgroundをもつ機能性下垂体腺腫の診断と治療 7/20 ~ 8/31, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 1型糖尿病とまれな内分泌疾患 症例を出発点として
3. 学会等名 第20回 日本内分泌学会九州支部学術集会 10/3, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 高リン血症の原因疾患と病態
3. 学会等名 第38回日本骨代謝学会学術集会 シンポジウム6 ミネラル代謝異常症 骨をとりまくミネラル代謝 10/9~11, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 臨床と研究を結ぶ内分泌疾患
3. 学会等名 第21回日本内分泌学会近畿支部学術集会 JES We Can企画 11/7, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 Update3 副甲状腺
3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update 11/13~14, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌irAE
3. 学会等名 第63回日本甲状腺学会学術集会 専門医教育セミナー 11/19~12/15, 2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、南学正臣、飯利太郎、
2. 発表標題 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌irAE
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 教育講演19 2021年4/22~5/30 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 患者さんからいただいた「目からうるこ」
3. 学会等名 第49回日本内分泌学会学術総会 目から鱗の専門医セミナー 4/24, 2021 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田 紀子, 間中 勝則, 佐藤 潤一郎, 中井 一貴, 竹内 牧, 三谷 康二, 南学 正臣, 飯利 太郎
2. 発表標題 先天性腎性尿崩症の原因となる変異V2受容体をターゲットとした特異的治療法の開発
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 7/20-8/31, 2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 まれな疾患からみえてくる新しい世界
3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update 11/29, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 薬剤性甲状腺機能障害
3. 学会等名 第62回日本甲状腺学会学術集会 10/11, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 Ca、P、Mg異常を考える
3. 学会等名 第20回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 これでわかる内分泌臨床の新たな知見：The JCEM 2018-2019から
3. 学会等名 第19回日本内分泌学会九州支部学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 わたしが何ものでもなかったころのこと
3. 学会等名 第1回九州内分泌・代謝「若手の会」9/6, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子
2. 発表標題 まれな内分泌疾患の解析から生まれる新しいコンセプト
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー 7/5, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、間中勝則、佐藤潤一郎、竹内牧、飯利太朗、南学正臣
2. 発表標題 内科医の考える甲状腺の手術適応
3. 学会等名 第31回日本内分泌外科学会総会 6/14, 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuki Nakai, Yuya Tsurutani, Tomoko Takiguchi, Seishi Matsui, Kouzou Makita, Jun Inoue, Maki Nagata, Noriko Makita, Masaomi Nangaku, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa
2. 発表標題 The Influence of Aldosterone Values in the Tributary Veins of Unresected Adrenal Gland on Primary Aldosteronism Surgical Outcomes.
3. 学会等名 ENDO 2019, New Orleans, 3/23-26, 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 槇田紀子、佐藤潤一郎、間中勝則、江田真紀子、安藤隆雄、山崎肇、矢島隆寛、伊藤崇浩、赤羽貴美子、中井一貴、三谷康二、大石篤郎、南学正臣、飯利太郎
2. 発表標題 後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症（AHH）で見出されたカルシウム感知受容体抗体の機能解析
3. 学会等名 第92日本内分泌学会学術総会 仙台国際センター 5/9, 2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計13件

1. 著者名 槇田紀子（ホルモンの生合成・分泌・代謝/ホルモンの作用機序/内分泌疾患の診断/ホルモン受容体異常症）（総編集 矢崎 義雄、小室 一成）	4. 発行年 2022年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 12
3. 書名 内科学 第12版	

1. 著者名 槇田紀子（甲状腺機能亢進症を見逃さない/甲状腺腫を発見したら）（編集 高橋重人、村川裕二）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 7
3. 書名 むかしの頭で診ていませんか？総合内科診療をスッキリまとめました	

1. 著者名 槇田紀子（副腎クリーゼ）（編集 一般社団法人 内科系学会社会保険連合）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 標準的医療説明	

1. 著者名 槇田紀子 (副甲状腺機能低下症) (編集 門脇 孝、下村伊一郎)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 総合医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 最新ガイドラインに基づく 代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-' 22	

1. 著者名 槇田紀子 (原発性副甲状腺機能亢進症) (編集 福井 次矢、高木 誠、小室 一成)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2
3. 書名 今日の治療指針 2022年版 [ポケット判]	

1. 著者名 三谷康二、槇田紀子 (チラーゼンS) (編集 村川裕二、高山和郎)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 なんで使うの? そのくすり	

1. 著者名 間中勝則、槇田紀子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 プロフェッショナル腎臓病学	

1. 著者名 槇田紀子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 プレジジョン	5. 総ページ数 -
3. 書名 今日の疾患辞典（デジタル版）	

1. 著者名 槇田紀子（企画編集）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 76
3. 書名 内分泌・糖尿病・代謝内科	

1. 著者名 槇田紀子（永井 良三 総編集）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 4
3. 書名 低カルシウム血症（今日の診断指針 ポケット判 第8版）	

1. 著者名 槇田紀子、飯利太朗（秋葉隆、秋澤忠男 編集）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学図書出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 CaSRの歴史：GPCR研究の古典的常識への挑戦の歴史（透析療法ネクストXXVI）	

1. 著者名 槇田紀子、飯利太郎（平田結喜緒 監修）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 5
3. 書名 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症（FHH）と後天性低カルシウム尿性高カルシウム血症（AHH） （副甲状腺・骨代謝疾患診療マニュアル 改訂第2版）	

1. 著者名 槇田紀子（企画編集）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 146
3. 書名 内分泌Up To Date（臨床雑誌 内科）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究 分担者	佐藤 潤一郎 (Sato Junichiro) (50552890)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------