

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07445

研究課題名（和文）予後不良の甲状腺癌を識別する血清中癌特異的自己抗体検出法の開発

研究課題名（英文）New diagnostic methods for detecting autoantibodies against thyroid carcinoma with poor prognosis

研究代表者

伊澤 正一郎（IZAWA, Shoichiro）

鳥取大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：30572599

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）：本研究では血液中の自己抗体を検出することによる新たな甲状腺癌の診断法を開発するため、まず甲状腺癌患者およびコントロールとなる良性疾患、健康な人において臨床データとの対応性のある血清ライブラリーを作成し、評価体制を整備した。次に自己抗体のエピトープが存在する抗原蛋白質の精製が困難な状況を解決するため、合成ペプチドを代用する方法を開発し、国内特許（7011815）を取得した。さらに自己抗体が産生されるメカニズム、実用化に必要な測定法、抗原蛋白質の立体構造解明によるエピトープの決定を目指したが、本報告書提出時点において結論に至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、一般に予後良好で経過観察も選択肢となる甲状腺癌の診断を超音波検査所見に基づく細胞診やステージ、手術時の病理組織診断等により行う現状とは異なり、血液中の自己抗体を測定することによる簡便で非侵襲的に新たな診断方法の開発である。本研究が実用化されることにより、甲状腺癌の患者や診療に携わる医療関係者の負担軽減、医療費削減が期待される。同様の手法は他の悪性腫瘍の評価においても応用可能であり、特に稀少で診断方法が未確立のがんへの応用が期待される。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we created a biobank collecting serum accompanied by detailed clinical data from patients with thyroid carcinoma, benign thyroid diseases, and normal healthy controls. This biobank can be a basis for establishing candidate epitopes detecting autoantibodies against differentiating thyroid carcinoma with poor prognosis. Because of the difficulties in the purification of recombinant proteins including epitopes, we established a method using synthetic peptides detecting autoantibodies to candidate epitopes (patent number 7011815, Japan). Furthermore, we evaluated the mechanism associated with the generation of autoantibodies against synthetic peptides, the protocols suitable for clinical application, and crystal structures for detecting the epitopes. However, we have not reached in the conclusions.

研究分野：内分泌代謝内科学

キーワード：自己抗体 甲状腺癌 予後 ELISA 合成ペプチド 立体構造

1. 研究開始当初の背景

(1) 甲状腺腫瘍の診断において超音波検査 (US) と細胞診は必須の検査である。甲状腺腫瘍は健康診断の US で約 10~30%に認める高頻度な病態でもある。US には癌を疑う病変の抽出が求められるが、甲状腺乳頭癌 (PTC) の診断に関連した US 所見は特異度に比して感度が低い点が課題である。PTC の多くは予後良好で診断時にリンパ節転移や局所浸潤のリスクを伴わない微小 PTC では経過観察も選択肢となる。しかし一部に予後不良例が存在することから、診断時に予後の推定に役立つ悪性を反映したバイオマーカーの開発が求められる。

(2) 研究代表者は予後不良 PTC の診断を想定し、先行研究において癌組織に対する自己免疫反応の結果産生される患者血清中の自己抗体を利用して、細胞骨格の形成に関連する WD repeat domain 1 (WDR1) および Fibronectin 1 (FN1) をクローニングした。この方法は癌組織を採取した患者の血清を利用するため、癌組織に対する血清中抗体産生に關与する蛋白の同定に適していた。クローニングした WDR1 の C 末端領域をリコンビナント蛋白として精製し、患者血清の反応性を ELISA にて解析した結果、抗 WDR1 抗体価が PTC において良性甲状腺疾患や健康者と比較して有意に高く、甲状腺癌の検出に優れたバイオマーカーとなりうることを報告した。しかし血清中自己抗体による診断法を実用化するには、抗原蛋白の安定的な確保に課題があった。

(3) さらに WDR1 や FN1 のような正常細胞においても発現する蛋白に対する自己抗体産生機序は未解明であり、また対象疾患の治療効果モニターへの有用性に関する科学的裏付けにも課題があった。

2. 研究の目的

本研究では上記の背景をもとに以下の目的を達成するために実施した。

(1) 一般に予後良好で経過観察も選択肢となる PTC の診断を US に基づく細胞診と診断時の病状にて行う現状から、血清中の自己抗体を検出することで予後不良の PTC を識別する簡便で非侵襲的な新たな診断方法を開発すること。

(2) 先行研究において未解明であった自己抗体の産生メカニズムの解明に迫る検討を行う事。

3. 研究の方法

(1) 自己抗体の有用性確認に必要な血清ライブラリーの作成

甲状腺癌の予後を反映した自己抗体を用いた検査方法を開発するにあたり、抗体価の評価を行う患者血清が必要であった。そこで鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を経て、甲状腺癌 (進行甲状腺癌、非進行甲状腺癌)、甲状腺良性腫瘍、自己免疫性甲状腺疾患 (バセドウ病、慢性甲状腺炎) および甲状腺疾患を有さない健康な人 (コントロール) の血清ライブラリーを作成することで、開発中の自己抗体の評価を可能とする体制を整備した。甲状腺癌については、診断時のみではなく治療中の変化も重要であり、治療 3 か月後、6 か月後、12 か月後における血清もライブラリーへ登録した。また各評価時期において血清とともに患者の病状を反映する甲状腺機能検査、甲状腺自己抗体、サイログロブリンをはじめとする血液検査所見、画像検査所見、治療内容、病理組織診断に関する情報も収集した。

(2) 合成ペプチドを用いた実用化可能な ELISA 法の開発

WDR1 および FN1 のアミノ酸配列を反映した合成ペプチドによる自己抗体検出法の確立

先行研究における少数症例による検討で予後不良な甲状腺癌において抗体価が高いと考えられた 12 アミノ酸からなるペプチドについて、症例数を拡大した中で抗体価の評価を実施した。これにより甲状腺癌の中でも予後不良な進行性甲状腺癌と非進行甲状腺癌の比較が可能となるのみならず、良性腫瘍、バセドウ病、慢性甲状腺炎等の良性疾患との比較により疾患特異性が高いペプチドを確認可能となった。

合成ペプチドを用いた ELISA 法の実用化に適した固相化方法の開発

合成ペプチドは 12 アミノ酸からなるため、リコンビナント蛋白と異なり安定した固相化が困難であった。そのため Keyhole limpet hemocyanin (KLH) や Bovine serum albumin (BSA) をキャリア蛋白とする修飾をペプチドに加えるとともにペプチドなど低分子抗原の固相化に適したアミド基やカルボシル基を付加した特殊プレート、固相化試薬を比較することで最適な固相化方法を検討した。

(3) WDR1 および FN1 の立体構造解明や ELISA に資するリコンビナント蛋白の作成

自己抗体のエピトープを決定するにあたりヒトにおける WDR1 および FN1 の立体構造上のエピトープの位置を確認することが必要であった。またペプチドを用いた ELISA 法においては同一蛋白質内に複数のエピトープの存在が示唆されたため、全長 WDR1 の大量精製が望ましいと考えられた。先行研究において FN1 の立体構造は報告されていたため、WDR1 に限定して全長の WDR1 の精製方法を検討した。先行研究において大腸菌を用いて GST 結合蛋白として WDR1 C 末端側の領域を精製可能であったことから、His をはじめ複数のタグを用いて検証した。また大腸菌以外にもパン酵母を用いて精製を試みた。

(4) WDR1 の立体構造解明

(3) より得た全長 WDR1 を結晶化し、X 線構造解析を実施することで立体構造を証明することとした。しかし新型コロナウイルス感染症のパンデミックにて学外施設の利用が著しく困難となったこと、(3) の進捗状況を考慮し、Alfa-fold 2 (Nature 596, 583-9, 2021) を用いて立体構造を予測し、活用することとした。

(5) 抗 WDR1 抗体の産生メカニズムの解明

ELISpot 法による自己免疫活性化機序の証明

合成ペプチドを抗原として末梢血由来単核球 (PBMC) に認識させることにより、自己抗体産生に寄与する IFN- γ の活性化を検証した。WDR1 2-33 をはじめとするエピトープを有すると考えられる合成ペプチドにおいて IFN- γ の活性化がコントロールと比較して強く誘導されるか否かを検証した。

ELISpot に使用した末梢血由来単核球中の RNA 網羅的解析による自己免疫機序活性化の証明

(5) に使用した PBMC の total RNA を回収して網羅的な発現解析を行い、腫瘍免疫活性化に関わる複数の因子をコントロールと比較することで合成ペプチドによる自己抗体産生のメカニズムを検討した。

(6) 同一患者内に多発する腫瘍間の遺伝学的差異の検証

腫瘍免疫活性化機序に関連し、既報告で得た甲状腺癌組織と正常組織における抗原蛋白質産生量の差異を検証するため、マイクロサテライト解析による予備試験を行った。多数例での解析を前に本学の倫理審査委員会の承認を得て、複数の異なる腫瘍を遺伝的に発症するフォン・ヒッペルリンドウ病患者にて、腫瘍組織と正常組織における疾患関連遺伝子のマイクロサテライトマーカーを比較し、研究手法活用の可能性を検証した。

4. 研究成果

(1) 自己抗体の有用性確認に必要な血清ライブラリーの作成

鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認 (17B003) を得た方法にて患者本人より同意を得て、延べ 162 症例の登録を行い、うち 158 例を治療後の経過観察を含む研究対象症例とした。全症例に対して甲状腺機能、甲状腺自己抗体価、サイログロブリンなどの血液検査所見のほか、画像検査所見、治療内容、手術例における病理組織所見、予後に関する臨床情報をあわせて収集し、(2)以降の研究に活用できる体制を整備した。

またライブラリー作成時点で得られた特徴的な臨床情報に関しては、研究代表者および研究分担者 (福原隆宏) が中心となって解析を行い、論文発表ならびに学会発表にて報告した。

(2) 合成ペプチドを用いた実用化可能な ELISA 法の開発

WDR1 および FN1 のアミノ酸配列を反映した合成ペプチドによる自己抗体検出法の確立

先行研究で得た WDR1 と FN1 のアミノ酸配列をもとに作成したペプチドライブラリーについては、研究協力者 (古賀 敦朗) を中心と

図1. WDR1 2-33に対する血中自己抗体価

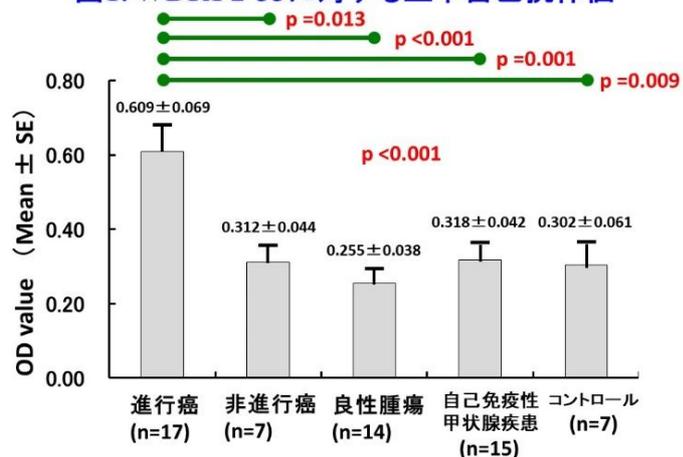
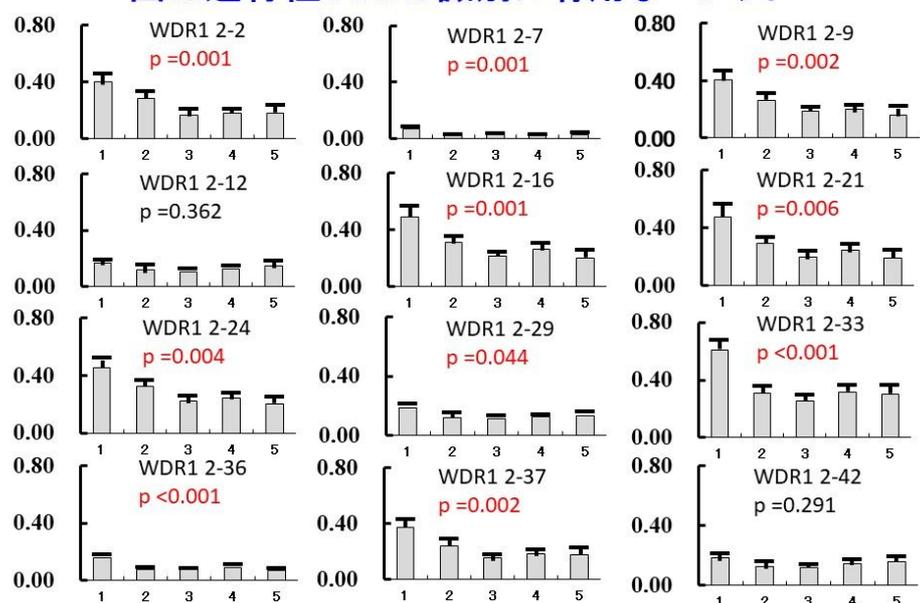


図2. 進行性PTCの識別に有用なペプチド



1: 進行癌、2: 非進行癌、3: 良性腫瘍、4: 自己免疫性、5: コントロール。縦軸はOD value (Mean ± SE)。

した鳥取大学研究基盤センターの支援により、国内特許の審査を受け、2022年に国内特許「がんの判定法」(7081815)を取得した。特許を有するペプチドのうち、特にWDR1 2-33については甲状腺癌の予後との関連性が示され(図1)、関連した成果により日本内分泌学会若手研究奨励賞を受賞した。また同様に複数のWDR1のアミノ酸配列に由来する複数のペプチドが進行甲状腺癌において高い抗体価を検出することを確認した(図2)。

合成ペプチドを用いたELISA法の実用化に適した固相化方法の開発

合成ペプチドを用いたELISAを実用化するためには、ペプチドを安定して固相化する必要がある、(2)において有用性が確認されたペプチドの固相化に最適な条件の設定を実施した。具体的にはプレート表面にアミド基やカルボキシル基を有するプレートとの化学反応により固相化する方法、ペプチドにキャリア蛋白質(KLHやBSA)を付加して荷電を得る方法、ペプチドコーティングキットを用いる方法の比較を行ったが、本研究終了時点で最適な固相化方法の確立には至らなかった。

(3) WDR1およびFN1の立体構造解明、ELISAに資するリコンビナント蛋白の作成

研究計画時点ではWDR1およびFN1の立体構造解明を計画していたが、FN1については他グループより報告があり、またWDR1由来のペプチドに有用性が見出されたため、ヒトWDR1の評価に必要なリコンビナント蛋白の精製を研究分担者(日野 智也)中心に実施した。当初は大腸菌の利用を中心とした方法にてWDR1全長の精製を試みたが極めて困難であり、植物や動物由来細胞を用いた方法を検討したが同様であった。次にパン酵母を用いた精製を試みた結果、精製効率は非常に低いものの少量の全長WDR1リコンビナント蛋白精製に成功した。しかしX線立体構造解析やELISAへ活用可能なスケールではないため、さらなる改良が必要と考えられた。

(4) WDR1の立体構造解明

研究申請当初は研究分担者(日野 智也)との共同研究により結晶化に用いる蛋白の至適条件設定を行った後、X線結晶構造解析は学外の大型放射光施設 SPring-8を利用して行う予定であった。しかしWDR1の精製に予想以上の時間を要したうえに、新型コロナウイルス感染症のパンデミックにて学外での研究活動が著しく制限されたことから研究期間を延長して実施の機会を検討したが、最終的に困難と判断した。

代替法として、精製が困難な全長WDR1の代わりに抗原蛋白質をsubunit単位での精製した場合の立体構造変化について、AIを用いた立体構造予測プログラムAlfa-fold 2を参照して検証し、全長と比較して自己抗体のエピトープと考えられるアミノ酸配列に関連する立体構造に変化が生じないことを確認した。これにより全長の大量精製が困難な場合、subunit単位での結晶化と解析の反復によりエピトープを決定することが可能であることを示した。

(5) 抗WDR1抗体の産生メカニズムの解明

ELISpot法による自己免疫活性化機序の証明

(2)の検討において進行甲状腺癌の検出に有用と考えられた合成ペプチドをPBMCとともに培養することによりIFN- γ の活性化を評価した結果、WDR1 2-33はコントロールやWDR1のアミノ酸配列を有する他の合成ペプチドと比較して、高いIFN- γ 活性を誘導することが証明された。

ELISpotに使用した末梢血由来単核球中のRNA網羅的解析による自己免疫機序活性化の証明

さらに(5)に用いたPBMCよりtotal RNAを回収し、RT-PCRを用いたアレイ解析を行った結果、WDR1 2-33とともに培養したPBMCにおいてコントロールと比較してヒトT細胞およびB細胞の活性化に関わるpathwayの活性化が確認された。

(6) 同一患者内に多発する腫瘍間の遺伝学的差異の検証

マイクロサテライト解析により同一患者内の腫瘍間の遺伝的差異の検証が可能かどうか予備試験を行った。複数の異なる臓器に腫瘍を発生するフォン・ヒッペルリンドウ病患者において、通常報告の少ない腫瘍の発生が同疾患の疾患関連遺伝子に起因して発生するものであることを証明することにより、同法にてWDR1やFN1に関連して甲状腺癌の遺伝的背景と自己抗体産生性を評価する体制を整備した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|-----------------------------|
| 1. 著者名 Anno Mari, Izawa Shoichiro, Fujioka Yohei, Matsuzawa Kazuhiko, Saito Kohei, Hikita Katsuya, Makishima Karen, Nosaka Kanae, Takenaka Atsushi, Usui Takeshi, Yamamoto Kazuhiro | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 Retroperitoneal paraganglioma with loss of heterozygosity of the von Hippel-Lindau gene: a case report and review of the literature | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Journal | 6. 最初と最後の頁 1137 ~ 1147 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1507/endocrj.EJ21-0611 | 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 伊澤 正一郎, 松本 和久, 松澤 和彦 | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 甲状腺結節 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hospitalist | 6. 最初と最後の頁 353-360 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Takamori Toshihiro, Izawa Shoichiro, Fukuhara Takahiro, Sato Akemi, Ichikawa Hitomi, Motokura Toru, Yamamoto Kazuhiro, Fukuda Tetsuya | 4. 巻 61 |
| 2. 論文標題 Clinical Characteristics and Predictors Related to the Progression of Multinodular Goiter Causing Tracheal Compression and Deviation: A Report of Two Cases and Review of the Literature | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Internal Medicine | 6. 最初と最後の頁 1375 ~ 1381 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.7989-21 | 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 Matsumoto Kazuhisa, Izawa Shoichiro, Fukaya Kenji, Matsuda Eriko, Fujiyama Misato, Matsuzawa Kazuhiko, Okura Tsuyoshi, Kato Masahiko, Taniguchi Shin-ichi, Yamamoto Kazuhiro | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Hyperthyroidism in Graves Disease Causes Sleep Disorders Related to Sympathetic Hypertonia | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | 6. 最初と最後の頁 e1938 ~ e1945 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1210/clinem/dgac013 | 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 Izawa Shoichiro, Matsumoto Kazuhisa, Matsuzawa Kazuhiko, Katabami Takuyuki, Yoshimoto Takanobu, Otsuki Michio, Sone Masakatsu, Takeda Yoshiyu, Okamura Shintaro, Ichijo Takamasa, Tsuiki Mika, Suzuki Tomoko, Naruse Mitsuhide, Tanabe Akiyo | 4. 巻 2022 |
| 2. 論文標題 Sex Difference in the Association of Osteoporosis and Osteopenia Prevalence in Patients with Adrenal Adenoma and Different Degrees of Cortisol Excess | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Endocrinology | 6. 最初と最後の頁 1~9 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2022/5009395 | 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 阿武 茉利、伊澤 正一郎、藤岡 洋平、松澤 和彦、齋藤 洗平、引田 克弥、牧島 かれん、野坂 香苗、堀江 靖、武中 篤、臼井 健、山本 一博 | 4. 巻 97 |
| 2. 論文標題 VHL遺伝子の体細胞変異を基盤に発症した腹部paragangliomaの1例 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Folia Endocrinologica Japonica | 6. 最初と最後の頁 81~83 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.97.S.Update_81 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 Izawa Shoichiro, Matsuzawa Kazuhiko, Matsumoto Kazuhisa, Fukaya Kenji, Fukuhara Takahiro, Wakahara Makoto, Koga Atsuro, Hino Tomoya, Yamamoto Kazuhiro | 4. 巻 70 |
| 2. 論文標題 A novel method for detecting autoantibody to wd repeat domain 1: Clinical application for differentiating papillary thyroid carcinoma with poor clinical outcome | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Endocrine Abstracts | 6. 最初と最後の頁 AEP957 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/endoabs.70.AEP957 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 伊澤 正一郎、深谷 健二、松本 和久、松澤 和彦、石井 有季子、伊藤 祐一、中村 理沙、角 啓佑、大倉 毅、小谷 昌広、谷口 晋一、山本 一博 | 4. 巻 96 Suppl |
| 2. 論文標題 病勢進行にLenvatinibの再増量が有用であった甲状腺乳頭癌の1例 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Folia Endocrinologica Japonica | 6. 最初と最後の頁 51~54 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrine.96.S.Update_40 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 伊澤 正一郎 | 4. 巻 132 |
| 2. 論文標題 ホルモン応答性の異常 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 臨床雑誌「内科」 | 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) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 FUKUHARA Takahiro | 4. 巻 49 |
| 2. 論文標題 Ultrasonographic evaluation of cervical lymph nodes: From basics to application | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Choonpa Igaku | 6. 最初と最後の頁 371 ~ 379 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3179/jjmu.JJMU.R.208 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 伊澤 正一郎 | 4. 巻 21 |
| 2. 論文標題 【検査を病棟で上手にしよう!ルーチン検査を使った症候ごとの確定診断の進め方】内分泌疾患を見逃さないための検査のコツ 動悸・頻脈 甲状腺関連検査の使い方・選び方 | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 レジデントノート | 6. 最初と最後の頁 92 ~ 96 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Fukuhara Takahiro, Matsuda Eriko, Donishi Ryohei, Koyama Satoshi, Miyake Naritomo, Fujiwara Kazunori, Takeuchi Hiromi | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Clinical efficacy of novel elastography using acoustic radiation force impulse (ARFI) for diagnosis of malignant thyroid nodules | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Laryngoscope Investigative Otolaryngology | 6. 最初と最後の頁 319 ~ 325 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lio2.165 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Fujiwara Kazunori, Yazama Hiroaki, Donishi Ryohei, Koyama Satoshi, Fukuhara Takahiro, Kitatani Kazuyuki, Kataoka Hideyuki, Takeuchi Hiromi | 4. 巻 63 |
| 2. 論文標題 C(6)-ceramide Inhibits the Motility of Anaplastic Thyroid Carcinoma Cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Yonago Acta Medica | 6. 最初と最後の頁 95 ~ 98 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33160/yam.2020.05.001 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Koyama Satoshi, Miyake Naritomo, Fujiwara Kazunori, Morisaki Tsuyoshi, Fukuhara Takahiro, Kitano Hiroya, Takeuchi Hiromi | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer and Lenvatinib-Induced Thyroid Dysfunction | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 European Thyroid Journal | 6. 最初と最後の頁 139 ~ 144 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000485972 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Fukuhara Takahiro, Matsuda Eriko, Ogawa Ayame, Donishi Ryohei, Koyama Satoshi, Fujiwara Kazunori | 4. 巻 64 |
| 2. 論文標題 Use of Cervical Ultrasonography in Globus Sensation Investigation: A Retrospective Cohort Study | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Yonago Acta Medica | 6. 最初と最後の頁 360 ~ 363 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.33160/yam.2021.11.007 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件)

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎 |
| 2. 発表標題 甲状腺疾患と関連する緊急症のハンドリング |
| 3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 深谷 健二, 松本 和久, 松澤 和彦, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 妊娠初期に指摘された甲状腺機能異常における超音波像の特徴と臨床的意義 |
| 3. 学会等名 日本超音波医学会第94回学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 松本 和久, 深谷 健二, 松澤 和彦, 經遠 孝子, 原田 崇, 原田 省, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 内科医と産婦人科医の連携による甲状腺疾患のプレコンセプションケア |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 松本 和久, 深谷 健二, 松澤 和彦, 谷口 晋一, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 進行甲状腺乳頭癌において検出される癌特異的自己抗体の産生機序解明 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Shoichiro Izawa, Kazuhiko Matsuzawa, Kazuhisa Matsumoto, Kenji Fukaya, Takahiro Fukuhara, Makoto Wakahara, Atsuro Koga, Tomoya Hino, Kazuhiro Yamamoto |
| 2. 発表標題 A novel method for detecting autoantibody to wd repeat domain 1: Clinical application for differentiating papillary thyroid carcinoma with poor clinical outcome |
| 3. 学会等名 22nd European Congress of Endocrinology (eECE 2020) (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 松本 和久, 松澤 和彦, 福原 隆宏, 三宅 成智, 藤原 和典, 若原 誠, 高木 雄三, 古賀 敦朗, 日野 智也, 大倉 毅, 谷口 晋一, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 合成ペプチドを用いた癌特異的自己抗体検出による進行甲状腺癌の血清学的診断法 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 深谷 健二, 松本 和久, 松澤 和彦, 石井 有李子, 伊藤 祐一, 中村 理沙, 角 啓佑, 大倉 毅, 小谷 昌広, 谷口 晋一, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 病勢進行にLenvatinibの再増量が有用であった甲状腺乳頭癌の1例 |
| 3. 学会等名 日本内分泌学会第29回臨床内分泌代謝Update (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊澤 正一郎, 深谷 健二, 松本 和久, 松澤 和彦, 大倉 毅, 山本 一博 |
| 2. 発表標題 シンポジウム 甲状腺頭頸部 2 日常診療に活かす甲状腺・頭頸部超音波「院内コンサルトにおける甲状腺・頸部超音波の活用」 |
| 3. 学会等名 日本超音波医学会第95回学術集会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 池田 泰輝, 伊澤 正一郎, 佐藤 裕介, 永野 真吾, 日野 智也 |
| 2. 発表標題 予後不良な甲状腺癌におけるバイオマーカー検出法開発に関する研究 |
| 3. 学会等名 第48回生体分子科学討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 遠藤 鴻志郎, 都築 成晃, 佐藤 裕介, 村上 裕, 永野 真吾, 日野 智也 |
| 2. 発表標題 人工低分子に特異的かつ高親和性で結合する人工抗体モノボディの分子認識機構解明に向けたX線結晶構造解析 |
| 3. 学会等名 第48回生体分子科学討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 遠藤 鴻志郎, 梅本 駿, 都築 成晃, 吉井 達之, 築地 真也, 佐藤 裕介, 村上 裕, 永野 真吾, 日野 智也 |
| 2. 発表標題 人工抗体モノボディによる低分子化合物認識機構の解明 |
| 3. 学会等名 日本結晶学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 福原 隆宏, 堂西 亮平, 遠藤 由香利, 森崎 剛史, 小山 哲史, 藤原 和典 |
| 2. 発表標題 甲状腺結節における選択的低压式穿刺吸引細胞診の有用性の検討 |
| 3. 学会等名 第34回日本内分泌外科学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 福原 隆宏, 森崎 剛史, 堂西 亮平, 小山 哲史, 藤原 和典 |
| 2. 発表標題 超音波で広がる頭頸部癌診療(治療効果判定、超音波像と病理との対比など) 放射性ヨウ素内用療法が著効した甲状腺乳頭癌転移リンパ節の超音波像変化 |
| 3. 学会等名 第46回日本頭頸部癌学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 伊澤 正一郎 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 診断と治療社 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン100 改訂第2版 Q93 代表的な遺伝性内分泌代謝疾患の遺伝子異常と病態は？ | |

| | |
|--|-----------------|
| 1. 著者名 伊澤 正一郎 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 診断と治療社 | 5. 総ページ数 3 |
| 3. 書名 内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン100 改訂第2版 主な遺伝性内分泌代謝疾患の病態 | |

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

| | | |
|---------------------------|---------------|-------------------|
| 産業財産権の名称 がんの判定方法 | 発明者 伊澤 正一郎 | 権利者 国立大学法人鳥取大学 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、7011815 | 取得年 2022年 | 国内・外国の別 国内 |

〔その他〕

| |
|--|
| <p>鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野 研究紹介 https://www2.hosp.med.tottori-u.ac.jp/medicine1/1448/ 伊澤 正一郎. 血液中の自己抗体に着目した難治性内分泌腫瘍の診断法開発. Tottori Basic Research Forum, 2023年1月23日、米子</p> |
|--|

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 | 日野 智也 (HINO Tomoya) (40373360) | 鳥取大学・工学研究科・准教授 (15101) | |
| 研究分担者 | 福原 隆宏 (FUKUHARA Takahiro) (80403418) | 鳥取大学・医学部・准教授 (15101) | |

| | 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 |
|-------|---------------------------|---|----|
| 研究協力者 | 古賀 敦朗 (KOGA Aturo) | 鳥取大学・医学部附属病院・准教授 (15101) | |

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 |
|---------|---------|
| | |