

# 原発性副甲状腺機能亢進症の術後 27 年目に二次性副甲状腺機能亢進症を発症した血液透析患者の 1 例

伊藤和子\* 田中元子 松下和孝 富永芳博\*\*

A hemodialysis patient with secondary hyperparathyroidism in whom primary parathyroid adenoma was resected 27 years previously

Kazuko ITOH\*, Motoko TANAKA, Kazutaka MATSUSHITA, and Yoshihiro TOMINAGA\*\*

\*Department of Nephrology, Akebono Clinic, Kumamoto,

\*\*Department of Surgery Renal Center, Nagoya Second Red Cross Hospital, Aichi, Japan

We report here a dialysis patient with secondary hyperparathyroidism who had a history of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism 27 years previously. The patient was a 48-year-old male. In 1974, he was diagnosed as having primary hyperparathyroidism and an adenoma was completely resected in the Department of Urology, Osaka University Hospital. In 1997, he started hemodialysis for chronic renal failure by diabetic nephropathy. Since his intact-PTH was high, we started intravenous vitamin-D pulse therapy, but intact-PTH did not decrease. We could not detect any parathyroid glands by ultrasonography and  $^{201}\text{TlCl}-^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$  scintigraphy around the thyroid gland. Finally, chest-CT and  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy revealed a ectopic parathyroid gland in the mediastine, and the ectopic parathyroid gland was successfully resected in July, 2001. In order to distinguish whether the resected ectopic parathyroid gland was due to primary adenoma or secondary hyperplasia, we used an immunohistochemical technique to examine the expression of PRAD1/cyclin D1, Ki67, and p27 and sequence analysis of the MEN1 gene. As a result, the labeling index (LI) of PRAD1/cyclin D1 was 4, LI of Ki67 was 36, and LI of p27 was 257. Moreover, germline-mutation and somatic-mutation of MEN1 gene was not detected. These findings suggested that the resected parathyroid gland was a nodular hyperplasia of secondary hyperparathyroidism.

In conclusion, immunohistochemical findings of parathyroid tissue and sequence analysis of MEN1 gene could be useful for the differential diagnosis of primary adenoma and secondary hyperplasia.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 706-712.

**Key words** : primary hyperparathyroidism (I HPT), secondary hyperparathyroidism (II HPT), hemodialysis, immunohistochemistry, MEN1 gene analysis

## 目 的

原発性副甲状腺機能亢進症(以下、I HPT)の発症頻度は 0.02%と低く<sup>1)</sup>、その病態は散発性・単発性の adenoma が大半を占めるため、外科的切除術後の再発率は 2%<sup>1)</sup>と低いことが報告されている。一方、透析患者にみられる副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の上昇の原因としては腎機能障害による二次性副甲状腺機能亢進症

(以下、II HPT)がほとんどであるが、透析導入後早期に PTH の上昇を認める例では I HPT の合併例と考えられる症例も報告されている<sup>2,3)</sup>。

今回われわれは、I HPT の術後 23 年目に糖尿病を原疾患とする慢性腎不全のため血液透析を導入し、導入後 4 年目と比較的早い時期に血中 PTH の上昇を認め、上部縦隔に存在した異所性副甲状腺を摘出し得た 1 例を経験した。本症例の臨床経過および従来の病理組織学的所見では、そ

\* 松下会あけぼのクリニック腎臓内科, \*\* 名古屋第二赤十字病院腎臓病総合医療センター外科

(平成 15 年 7 月 28 日受理)

の成因が I HPT によるものか II HPT によるものかの鑑別に難渋したため、摘出腺の免疫組織学的検討および遺伝子解析を行い、その鑑別診断を行ったので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：48 歳，男性，ホテル従業員

家族歴：副甲状腺機能亢進症の家族歴は存在しなかった。

既往歴：1971～1973 年多発性・再発性の両側尿路結石にて切石術施行。放射線療法の既往はなかった。

現病歴：1974 年熊本中央病院にて原発性副甲状腺機能亢進症と診断され、同年、大阪大学医学部附属病院泌尿器科にて副甲状腺摘出術を施行した (Fig. 1)。術中、左右各 1 個の甲状腺背側に normal size の parathyroid gland を確認後、温存され、胸腺組織左上端の腫大した副甲状腺 1 個が摘出された。摘出腺の重量 230 mg，組織診断は parathyroid adenoma であった。adenoma 摘出術後には、術前の血清カルシウム (Ca) 値 11.2 mg/dl から術後 17 日目に 9.0 mg/dl へ、術前の尿中 Ca 値 268 mg/day から術後 17 日目には 87 mg/day へと低下しており、病的副甲状腺は確実に切除されたことが確認された。また、1974 年に糖尿病性腎症のため血清クレアチニン (Cr) 1.3 mg/dl を指摘され、近医にてフォローされていたが徐々に腎機能が低下し、1997 年 11 月には糖尿病性腎症を原疾患とする慢性腎不全のため維持血液透析導入となった。

1998 年 3 月より当院にて維持透析を行ったが、経口ビタミン D 製剤 (alfacalcidol) 0.5～1.0 μg/day 連日投与および CaCO<sub>3</sub> 製剤の投与により、血清補正 Ca 値は 8.0～10.6 mg/dl，血清リン (Pi) 値は 4.4～7.4 mg/dl で推移した。2000 年 1 月、C-PTH 8.9 ng/ml と上昇を認めたため、経口ビタミン D 製剤 (calcitriol) パルス療法を 4.0 μg/week にて開始した。経口パルス療法中も C-PTH は上昇し、2001 年 3 月には intact-PTH 1,151 pg/ml (IRMA 法：正常値 14～66 pg/ml) と高値となったため、経口パルス療法を中止し、同年 4 月より maxacalcitol 30 μg/week の静注パルス療法を開始した。その後も intact-PTH の上昇を認めたため (Fig. 2)，同年 7 月に腫大副甲状腺の部位診断を行った。

身体所見：身長 175 cm，体重 61.6 kg，血圧 158/87 mmHg，脈拍 66/分，整。意識清明，眼瞼血膜に貧血軽度あり，眼球結膜に黄疸なし。頸部リンパ節腫脹なし，口腔

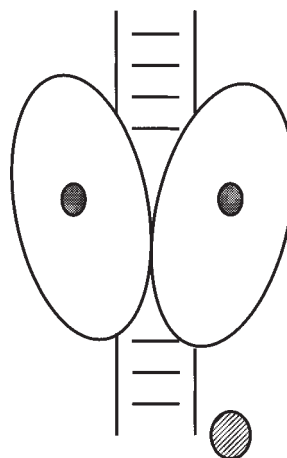


Fig. 1. Operation record of parathyroid excision in 1974

- Two normal size parathyroid glands remained *in situ*.
- ◐ Adenoma was resected in operation.

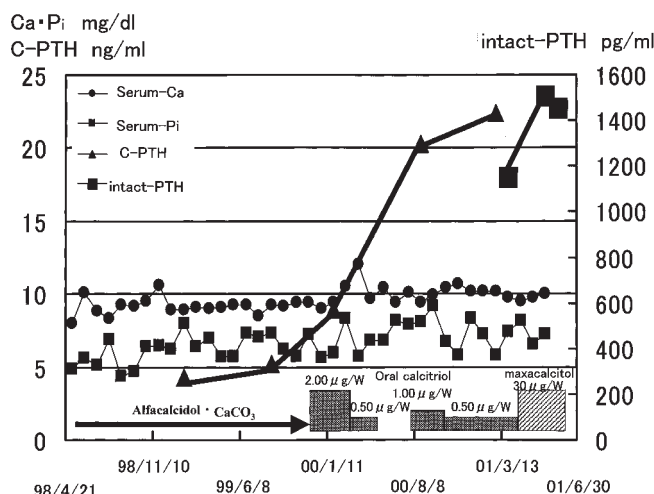


Fig. 2. Clinical course

粘膜正常。心雑音：なし，時々，透析中胸部痛がみられた。肺野：呼吸音清。腹部：平坦，軟，圧痛なし。四肢：浮腫はなし，関節痛の訴えはなかった。

検査所見：Table に示すように、2001 年 7 月の血清 Ca 値は 10.0 mg/dl，血清 Pi 値は 6.6 mg/dl と高値で、intact-PTH は 1,455 pg/ml と上昇しており、アルカリホスファターゼ (ALP) は 331 IU/l (JSCC 法：正常値 100～325 IU/l) と軽度上昇していた。乳酸脱水素酵素 (LDH) は 585 IU/l (UV 法：正常値 110～240 IU/l) と上昇がみられ、虚血性心疾患との関連が疑われた。また、朝食 2 時間後の血糖値は 212 mg/dl，HbA1c 7.3% と血糖コントロールは不良であった。頸部超音波検査および <sup>201</sup>TlCl<sub>4</sub>-<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub><sup>-</sup>シンチグラムでは、頸部には腫大副甲状腺は認めなかったため、胸部 CT および <sup>99m</sup>Tc-MIBI シンチグラムによる異所性副甲状腺の精査を行った。その結果、胸部 CT で、上縦隔の無名静脈と腕頭動脈の間に約 1.5×1.0 cm の腫瘤を認め (Fig. 3)，

**Table. Laboratory findings (July, 2001)**

|                  |                              |                  |             |
|------------------|------------------------------|------------------|-------------|
| Peripheral blood |                              | TP               | 6.2 g/dl    |
| WBC              | 6,800/ $\mu$ l               | Alb              | 3.6 g/dl    |
| RBC              | $354 \times 10^4$ / $\mu$ l  | GOT              | 16 IU/l     |
| Hb               | 9.9 g/dl                     | GPT              | 16 IU/l     |
| Ht               | 30.4 %                       | ALP              | 331 IU/l    |
| Plts             | $21.5 \times 10^4$ / $\mu$ l | LDH              | 585 IU/l    |
| Blood chemistry  |                              | T-Cho            | 191 mg/dl   |
| BUN              | 82.4 mg/dl                   | HDL-C            | 45 mg/dl    |
| Cr               | 15.3 mg/dl                   | TG               | 240 mg/dl   |
| UA               | 7.4 mg/dl                    | amylase          | 235 IU/l    |
| Na               | 134 mEq/l                    | glucose          | 212 mg/dl   |
| Cl               | 96 mEq/l                     | HbA1c            | 7.3 %       |
| K                | 5.2 mEq/l                    | Serological test |             |
| Ca               | 10.0 mg/dl                   | CRP              | <0.05       |
| Pi               | 6.6 mg/dl                    | Hormonal data    |             |
|                  |                              | intact-PTH       | 1,455 pg/ml |

$^{99m}\text{Tc}$ -MIBI シンチグラムにて胸部 CT の所見に一致して上縦隔に uptake の亢進を認めた (Fig. 4) ことより、異所性副甲状腺の腫大と診断した。

**臨床経過：**本症例では 2001 年 4 月頃から狭心症発作が出現していたため、同年 7 月熊本中央病院へ入院のうえ、冠動脈バイパス手術 (CABG) と同時に縦隔内異所性副甲状腺摘出術を施行した。術後の経過は順調で、2001 年 8 月の intact-PTH は 26 pg/ml へ低下した。

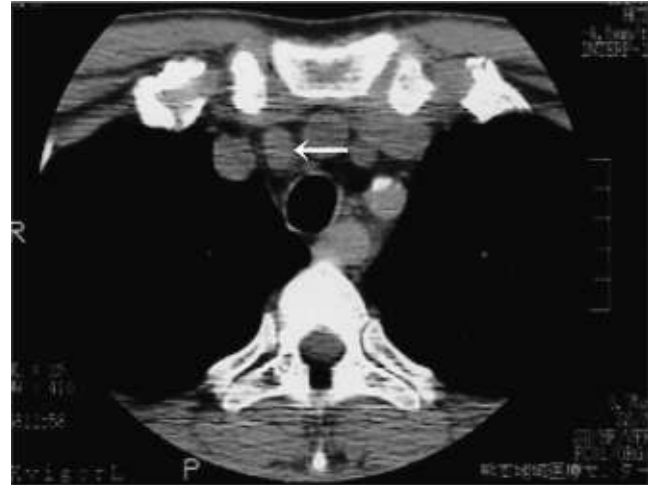
## 方 法

### 1. 病理組織学的所見

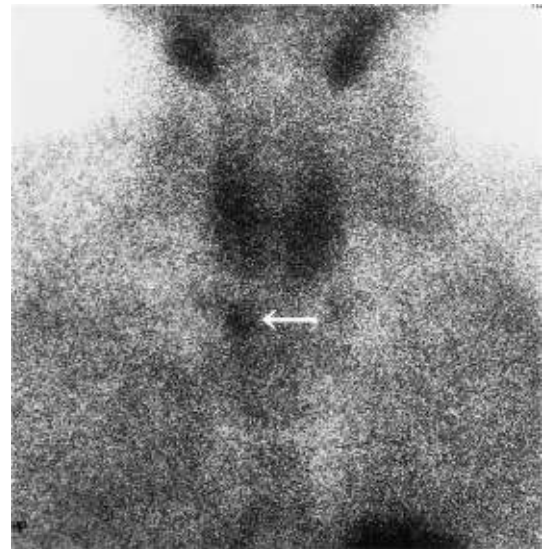
摘出した異所性副甲状腺の病理組織学的検討を HE 染色にて行った。光学顕微鏡にて弱拡大 ( $\times 10$ ) および強拡大 ( $\times 50$ ) で観察を行った。

### 2. 免疫組織染色

標本は 10%ホルマリン溶液で固定後にパラフィンブロックを作製した。パラフィンブロックを  $3\mu\text{m}$  にスライスし、aminopropyltriethoxysilane-coated glass slide に固定した。これらの標本をキシレン中でパラフィン除去し、アルコール系列によって水酸化処理した。次にリン緩衝生理食塩水中で振とう後、一次抗体前に 10 分間、オートクレーブ中 ( $121^\circ\text{C}$ , two atoms) で熱し、一次抗体の非特異的結合を阻止するために 10% ヒツジ血清にて 10 分間の前処理をした後、一次抗体中で  $4^\circ\text{C}$ 、1 夜インキュベーションした。一次抗体として、anti-parathyroid adenomatosis-1 (anti-PRAD1)/cyclin D1 遺伝子産物 (clone 5D4)、抗 Ki67 抗体 (MIB-1; dilution 1:100; Immunotech S.A., Marseille, France) および抗 p27 抗体 (Santa Cruz Biotech-

**Fig. 3. Chest CT**

An elastic-soft mass (arrow) was found between innominate artery and innominate vein.

**Fig. 4.  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy**

Hot spot was detected in the upper mediastinum (arrow) in the early phase.

nology) の 3 種類の抗体を用いた。免疫染色は、色原体として biotin-streptavidin 結合体 (ABC; Nichirei, Tokyo, Japan), diaminobenzidine を用い、核染色としてはヘマトキシリンを使用した<sup>8)</sup>。

Labeling index (以下、LI) は、1,000 個の細胞中、明確な核陽性の細胞数を 2 人の検者が測定し、その平均値を用いた。

### 3. MEN1 遺伝子解析

患者血清および摘出された副甲状腺組織を用いて MEN1 遺伝子解析を行った。DNA は自動核酸抽出機



(TOYOBO)を用いて末梢血より抽出し、MEN1 遺伝子の exon 2 から exon 10 までを 11 カ所に区切りプライマーを設定した<sup>20)</sup>。PCR 反応液(50  $\mu$ l)は、MgC 12 1.2 mM, dNTP 0.2 mM, プライマー各 5 pmol(もしくは 10 pmol), Ampli Taq Gold DNA Polymerase(Applied Biosystems) 1 unit の終濃度で調整し、抽出したテンプレート DNA は 100 ng 使用した。PCR 反応は 55°C から 62°C までのそれぞれのアニーリング温度で 45 サイクル行った。アガロースゲル電気泳動で PCR 産物を確認後、QIA quick PCR Purification Kit(QIAGEN)を用い精製した。次にダイターミネーター法でサイクルシーケンス反応を 25 サイクル行い、Centri-sep Spin Columns(Applied Biosystems)を用い精製した。配列の決定には、ABI PRISM 310 Genetic Analyzer(Applied Biosystems)を用いた。

## 結 果

### 1. 病理組織学的所見

摘出された異所性副甲状腺の HE 染色の所見を Fig. 5 に示す。小型で均一な核、好酸性から淡好酸性胞体を持つ transitional oxyphilic cell の髄様、結節状増生が見られ、一部 trabecular または glandular pattern の増生像も認められた。大部分が transitional oxyphilic cell の単調な増生で占められ、核および細胞の大きさは比較的均一で、核分裂像なども見られず、腺腫様増生と考えられた。明らかな正常副甲状腺組織(normal rim)は認められなかった。以上より、HE 染色による I HPT と II HPT との鑑別診断は困難と考えられた。

### 2. 免疫組織染色

本症例で摘出した異所性副甲状腺および典型的な I HPT の腺腫の PRAD1/cyclin D1, Ki67, p27 の 3 種の免疫組織学的所見を Fig. 6, 7, 8 に示す。腺腫(Fig. 6a)ではほとんどの核が PRAD1/cyclin D1 陽性で、特徴的な過剰発現(overexpression)が認められるのに対し、摘出腺(Fig. 6b)では LI は 4 と低く陽性細胞はほとんど見られなかった。また、腺腫(Fig. 7a)では結合織の右側に p27 陽性細胞を含む正常副甲状腺組織(normal rim)を認め、結合織の左側の腺腫部は脂肪組織を欠き、p27 陽性細胞はほとんど認めないが、摘出腺(Fig. 7b)では LI は 257 と p27 発現の減弱を認めなかった。Fig. 8 に示すごとく、摘出腺の Ki67 の LI は 36 と非常に高く、cell growth cycle にある細胞数が非常に多いことが示唆された。以上より、今回の摘出腺は腺腫ではなく結節性過形成の可能性が高いと考えられた。

### 3. MEN1 遺伝子解析

患者血清、副甲状腺組織のいずれにおいても MEN1 遺伝子変異を認めず、胚細胞変異(germ line mutation)、体細胞変異(somatic mutation)ともに認めなかった。以上より、今回の病態に MEN1 遺伝子の関与はないと考えられた。

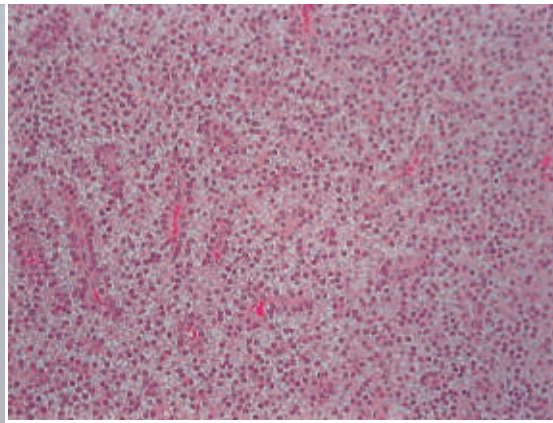
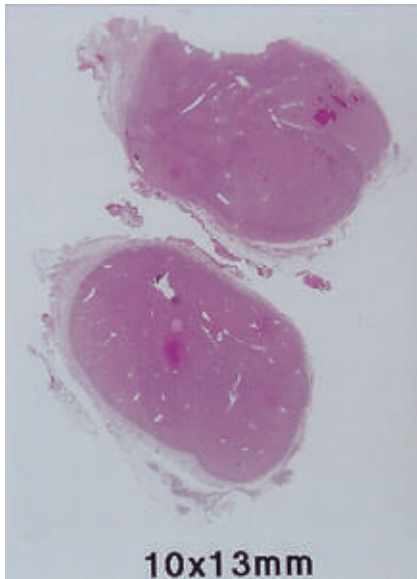
これらの結果から、今回の摘出腺は二次性副甲状腺機能亢進症による結節性過形成が最も可能性が高いと考えられた。

## 考 察

今回われわれは、I HPT の術後 27 年目に副甲状腺機能亢進症の再発を認め、上部縦隔の異所性副甲状腺を摘出し得た透析患者の 1 例を経験した。糖尿病を原疾患とする透析患者では、有意に II HPT の合併率が低いことが知られている<sup>4~6)</sup>。また、透析患者にみられる PTH の上昇は II HPT を原因とする場合がほとんどであるが、透析導入後早期に PTH の上昇を認める例では、I HPT の合併例と考えられる症例も報告されている<sup>2,3)</sup>。しかしながら、透析患者における血中 PTH 上昇が、I HPT によるものか II HPT によるものかを鑑別するための診断基準は明確に示されていない。また、I HPT と II HPT の病理組織学的鑑別診断は大変困難であり、今回の病理組織学的所見でも、I HPT に近似した所見と II HPT に近似した所見が混在しており確定診断には至らなかった。

本症例で摘出し得た副甲状腺は、血清 Ca 濃度も経過を通じて 10 mg/dl 前後と高くなく、臨床経過より II HPT が原因であると考えるのが一般的であるが、27 年前に I HPT を発症していること、両側腎結石があること、原疾患が糖尿病であること、透析導入後 4 年目と透析導入後比較的早い時期に血中 PTH の上昇を認めたことなどより、I HPT である可能性も否定できないと考えられた。また、基本的に腎不全による副甲状腺過形成では 4 腺すべてが非対称的に腫大することが知られている<sup>7)</sup>が、本症例において 27 年前の I HPT 摘出術時に温存された 2 個の頸部副甲状腺は、画像診断上腫大を示唆する所見は得られなかった。以上の点より、臨床的にも I HPT と II HPT との鑑別が困難であったため、摘出組織の免疫組織学および遺伝子学的解析を行うことにより両者の鑑別診断を試みた。

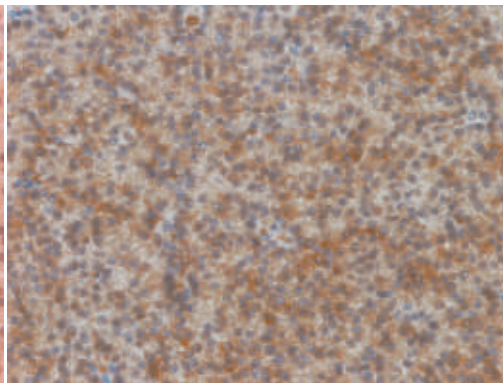
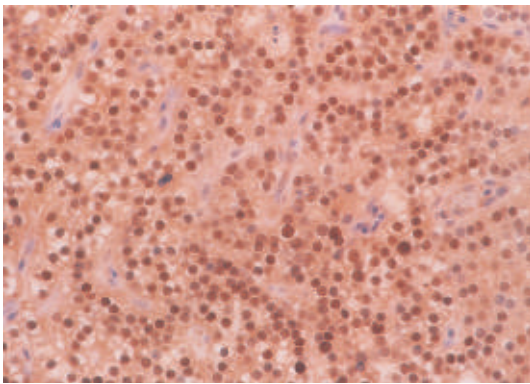
近年の分子生物学的研究によって、細胞周期を制御する機構が徐々に解明され、各種の腫瘍組織などの免疫染色によって細胞増殖能や腫瘍の特性を特定することが可能にな



**Fig. 5. Light microscopy of the resected parathyroid gland (HE stain)**

An adenomatous proliferative pattern (monoclonal) and an hyperplasia proliferative pattern (trabecular and glandular). a :  $\times 10$ , b :  $\times 50$

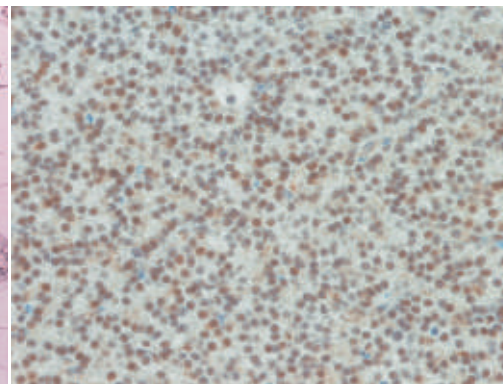
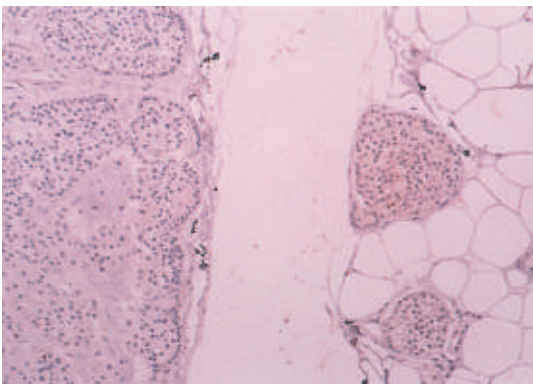
a|b



**Fig. 6. Immunohistochemical findings of PRAD/cyclin D1 protein expression in primary adenoma (a) and in this case (b).**

a : Overexpression of PRAD/cyclin D1 was found in primary adenoma.

b : A few nuclei showed positive staining for PRAD/cyclin D1 in this case.

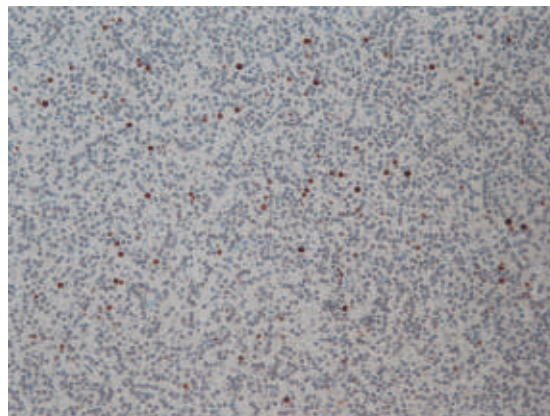


**Fig. 7. Immunohistochemical findings of p27 protein expression in primary adenoma (a) and in this case (b).**

a : Normal rim was found to the right of the fibrous space. In the primary adenoma, p27 protein expression was decreased rather than that of the normal parathyroid gland.

b : In this case, some nuclei showed positive staining for p27. (LI ; 257)

a|b



**Fig. 8. Immunohistochemical findings of Ki67 protein expression**

Some nuclei showed positive staining for Ki 67.



りつつある。I HPTにおける副甲状腺腫の腫瘍化機序として、11番染色体上に存在するPTH geneの転写調節elementが長腕上に転位することで過剰発現するPRAD1が発見され、その後PRAD1はcell cycle regulatorとして重要な働きをするcyclin D1と同一であることが報告された<sup>8)</sup>。PRAD1/cyclin D1の過剰発現は、細胞周期をG1期よりS期へと誘導し、細胞増殖を促進すると考えられている。

筆者らは、I HPTとII HPTの副甲状腺組織および周辺組織において、PRAD1/cyclin D1、pRB、Ki67の3種の免疫染色の半定量化を行い比較検討した結果について報告した<sup>9)</sup>。その結果、PRAD1/cyclin D1はI HPTの腺腫の40%で過剰発現が認められるのに対して、II HPTではびまん性過形成から結節性過形成へと進行するに従って強い発現がみられるが、I HPTの腺腫と比較すると発現の程度は弱かった<sup>9)</sup>。p27についての検討では、I HPTの腺腫の一部ではp27の発現は著しく低下しているが、II HPTではびまん性過形成と結節性過形成では発現の低下は認めず、その発現に差は認めなかった<sup>10)</sup>。また、正常副甲状腺の平均Ki67陽性率LIは0.6と低く、I HPTの腺腫では11.1、びまん性過形成の平均は5.1、結節性過形成では16.5であり、Ki67についてはI HPTの腺腫に特徴的な所見はないことを示している<sup>9)</sup>。

以上の報告に従い、本症例の異所性副甲状腺についてI HPTとII HPTの鑑別を行うため、PRAD1/cyclin D1、p27、Ki67につき免疫組織学的検討を行った。その結果、本症例の腫瘍細胞で、PRAD1/cyclin D1の発現は低くI HPTの腺腫に特徴的な過剰発現は認められず、p27の発現の減弱を認めなかったことより、I HPTであることは否定的であると考えられた。また、Ki67の発現は非常に高く、cell growth cycleにある細胞数が多いことが示唆された。以上の結果より、今回のPTH上昇の病態はII HPTの結節性過形成によるものであることが示唆され、さらにI HPTの腺腫に特徴的な正常副甲状腺組織(normal rim)を認めなかったこともこれを裏付ける結果となった。

I HPTではadenomaの約12~17%にMEN1遺伝子<sup>11-13)</sup>の体細胞突然変異と対立遺伝子の欠失が認められ、MEN1遺伝子のloss of heterozygosityによってそれらの副甲状腺腫が発症すると考えられている。II HPTではMEN1遺伝子の不活化を示す症例は非常に少なく、MEN1遺伝子の体細胞突然変異も稀であると報告されている<sup>14,15)</sup>が、本症例では27年前にI HPTを発症した既往があり、慢性腎不全という環境的促進因子はあったもの

の、同一個体にI HPTとII HPTを発症していると考えられることから、副甲状腺腫の発症にMEN1遺伝子レベルでの異常が存在する可能性があると考えられたため、MEN1遺伝子の解析を行った。その結果、MEN1遺伝子の胚細胞変異は認められず、本症例はMEN1であることは否定的であった。さらに今回摘出した副甲状腺組織での体細胞変異は認められず、MEN1遺伝子の関与は否定的であり、この結果からも、今回の病態はII HPTである可能性が強く示唆された。

透析患者の増加に伴い、II HPTは重大な合併症の一つとして注目されているが、慢性腎不全に合併したI HPTの報告は少なく、見逃されている症例が存在している可能性は否定できない。透析患者における血中PTH上昇を認めた場合には、必ずしもII HPTであるとは限らず、I HPTの可能性もあることを念頭におき、精査を行う必要があると思われる。本症例は27年という長い期間を経て同一個体の同一臓器にI HPT(腺腫)とII HPT(過形成)の両者が発生した貴重な症例であり、異所性副甲状腺についての臨床経過およびHE染色による病理組織診断ではI HPTとII HPTの確定診断に至らなかったものの、摘出標本の免疫組織学的検討および遺伝子解析によりII HPTである可能性が強く示唆された。以上より、慢性腎不全症例におけるI HPTとII HPTの鑑別診断には、免疫染色を用いた組織学的診断およびMEN1遺伝子解析が重要であると考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるに当たり、ご尽力を賜りました大阪大学医学部泌尿器科 松宮清美先生、熊本中央病院腎臓内科 有菌健二先生、熊本中央病院病理部 北岡光彦先生、熊本地域医療センター病理部 蔵野良一先生に心より御礼を申し上げます。またMEN1遺伝子解析を施行していただいた野口病院外科 内野眞也先生に心より御礼を申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第14回腎とビタミンD研究会(2003年2月、東京)において発表した。

## 文 献

1. 藤本吉秀. 原発性副甲状腺機能亢進症. いろはにほへと一甲状腺・副甲状腺疾患診療の真髄を求めて. 東京: 株式会社インターメルク, 1997: 229-273.
2. Mizumoto D, Watanabe Y, Fukuzawa Y, Aoi N, Yamazaki C. Clinical profile and outcome of primary hyperparathyroidism accompanied by chronic renal failure. Clin Nephrol 1994; 42: 315-321.

3. 青木周一, 政岡陽文, 白田里香, 中林智之, 高橋 徹, 飯田博行, 能登啓文, 三輪淳夫: 原発性副甲状腺機能亢進症を合併した維持透析患者の一例. 透析会誌 1995 ; 28 (Suppl) : 770.
4. McNair P, Christensen MS, Madsbad S, Christiansen C, Transbol I. Hypoparathyroidism in diabetes mellitus. *Acta Endocrinol* 1981 ; 96 : 81-86.
5. Inaba M, Okuno S, Nagasue K, Otoshi T, Kurioka Y, Maekawa K, Kumeda Y, Imanishi Y, Ishimura E, Ohta T, Morii H, Kim M, Nishizawa Y. Impaired secretion of parathyroid hormone is coherent to diabetic hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 139-142.
6. Inaba M, Nagasue K, Okuno S, Ueda M, Kumeda Y, Imanishi Y, Shoji T, Ishimura E, Ohta T, Nakatani T, Kim M, Nishizawa Y. Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1261-1269.
7. Tominaga Y. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14(Suppl 1) : 63-65
8. 富永芳博. 副甲状腺過形成の分子生物学: 透析骨病変—新しい考え方. 東京: 日本メディカルセンター, 1999 : 53-62.
9. Tominaga Y, Tsuzuki T, Uchida K, Haba T, Otsuka S, Ichimori T, Yamada K, Numano M, Tanaka Y, Takagi H. Expression of PRAD 1/cyclin D1, retinoblastoma gene products, and Ki67 in parathyroid hyperplasia caused by chronic renal failure versus primary adenoma. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1375-1383.
10. Tominaga Y, Yamada K, Sato T, Hibi Y, Katayama A, Haba T, Uchida K, Takagi H. Mechanism of parathyroid tumorigenesis in hyperparathyroidism—the role of cell cycle regulator—. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9(Suppl) : A2924-S734.
11. Imanishi Y. Molecular pathogenesis of tumorigenesis in sporadic parathyroid adenoma. *J Bone Min Metab* 2002 ; 20 : 190-195.
12. Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, Schipani E, Mallya S, Papanikolaou A, Kifor O, Tokura T, Sablosky M, Ledgard F, Gronowicz G, Wang TC, Schmidt EV, Hall C, Brown EM, Bronson R, Arnold A. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice. *J Clin Invest* 2002 ; 107 : 1093-1102.
13. Carling T, Imanishi Y, Gaz RD, Arnold A. RAD51 as a candidate parathyroid tumour suppressor gene on chromosome 15q : absence of somatic mutations. *Clin Endocrinol* 1999 ; 51 : 403-407.
14. Tahara H, Imanishi Y, Yamada T, Tsujimoto Y, Tabata T, Inoue T, Inaba M, Morii H, Nishizawa Y. Rare somatic inactivation of the multiple endocrine neoplasia type I gene in secondary hyperparathyroidism of uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4113-4117.
15. Imanishi Y, Tahara H, Palanisamy N, Spitalny S, Salusky IB, Goodman W, Brandi ML, Drueke TB, Sarfati E, Urena P, Chaganti RS, Arnold A. Clonal chromosomal defects in the molecular pathogenesis of refractory hyperparathyroidism of uremia. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1490-1498.