

02. 分子内分泌研究部

部長：深見 真紀

【ミッション・目標】

当研究部の第一のミッションは、成育疾患の新規発症機序を解明し、新規診断法および治療法の開発を行うことである。さらに、生殖や成長など基本的生命現象の理解につながる知見の獲得を目指している。主たる研究対象疾患は成長障害、先天性内分泌疾患、先天奇形症候群、生殖機能障害である。これらについて、単一遺伝子疾患、ゲノム疾患、インプリンティング疾患、および、多因子形質の観点から、臨床検体の分子遺伝学および臨床的解析を行っている。さらに、ヒトの情報をもとにモデル動物や培養細胞を用いた解析を実施し、分子レベルでの疾患成立機序解明に取り組んでいる。

第二のミッションは、ヒトの多様性の分子基盤解明である。一般集団における性のダイバーシティの発見や染色体構造多型の同定などにより、健常人の表現型バリエーションを明らかとし、これを形成する遺伝学的因子の解明を行っている。また、一般集団のビッグデータ解析によって、ヒトの成長や健康状態に影響する環境因子の同定に取り組んでいる。

さらに当研究部は、医学研究を介して社会に貢献することを目指している。このために、臨床検体のバンキングとデータベース構築を行っている。これまでに国内外の連携機関から 15,000 を超える検体を集積し、世界最大規模の成育疾患バンクを構築した。これらの検体の解析によって得られた情報を、論文、教育講演、テレビ放送などの形で社会に発信している。さらに、かずさ DNA 研究所と連携し、先天性疾患クリニカルシーケンスの社会実装化を進めている。

本研究部の最大の特徴は、当センターの研究部および病院診療科および他の研究者と臨床医との密接な連携である。また、次世代の医学研究を担う若手研究者の育成に取り組んでいる。多くの大学や専門学校から大学院生・インターン生を受け入れ、研究指導を行っている。さらに、国際誌の編集、AMED 研究班や学会活動などを介して、医学・医療の発展に貢献している。

【研究プロジェクト】

[単一遺伝子解析]

1. 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における疾患成立機序の解明
2. MIRAGE 症候群の表現型スペクトラムの解明
3. 先天性甲状腺機能低下症の病態解明

[染色体・ゲノム解析]

1. ゲノム再構成の発症メカニズムと意義の解明
2. ゲノム構造異常による発症メカニズムの解明

[インプリンティング/エピジェネティック解析]

1. SGA 性低身長 の病態解明
2. 14 番染色体インプリンティング異常症の病態解明
3. Silver-Russell 症候群 (SRS) の病態解明
4. 20 番染色体インプリンティング領域 (GNAS 領域) の病態解明
5. インプリンティング制御 DNA メチル化可変領域 (DMR) のメチル化維持機構の解明
6. X 染色体不活化の制御機構についての検討

[多因子形質]

1. ビッグデータ解析による女性の性周期と乳児の成長・発達の実態解明
2. 胆道閉鎖症の発症機序解明
3. モデル動物マウスを用いた妊娠中の栄養状態が及ぼす児の生殖機能評価
4. 正常小児の性成熟と思春期発来 のメカニズム解明

[医療・社会への貢献]

1. クリニカルシーケンスの社会実装化

2. 動物モデルの構築
3. 若手研究者の育成
4. 国際連携と情報発信

【研究体制】

部 長：深見真紀
 室 長：鏡雅代（臨床内分泌研究室）
 室 長：鳴海寛志（基礎内分泌研究室）
 特任研究員：福井由宇子
 上級研究員：松原圭子、宮戸真美（～R4年3月）
 研 究 員：服部淳、中尾佳奈子（R3年4月～）
 リサーチアソシエイト：勝又規行、秋葉和壽（東京都立小児総合医療センター）、吉田圭（日本大学～R4年3月）、成澤宏宗（山梨大学 R3年4月～R4年9月）
 大学院院生：原香織（慶応義塾大学～R4年3月）、荻原康子（東北大学）、玉岡哲（慶応義塾大学）、上原絵理香（東北大学 R4年4月～）、浦川立貴（長崎大学 R4年4月～）、村西雄貴（北海道大学 R4年4月～）
 共同研究員：中村明枝、島彦仁、山澤一樹、中島萌子、中川竜一、福家智子、井上毅信、五十嵐麻希、小田野（岩橋）めぐみ、牛嶋規久美、川嶋明香、吉田朋子（R3年4月～）、鳴海宏子（R3年5月～）、張若谷（～R4年3月）、末岡秀文（～R4年9月）、齋藤大輔（R4年10月～）
 技 師：神野智子（～R3年3月）、丹治玉江（～R4年3月）、鈴木江莉奈、影山郁子、宮迫さおり、植田亜季、金子晶子
 事 務：千葉聡子（～R4年3月）、秋山真由子、山崎久美（R4年4月～）
 客員部長：緒方勤（浜松医科大学医学部教授）

【国際共同研究】

1. スイス Bern 大学 (Dr. Christa Flueck)：性成熟異常症の遺伝子解析
 2. ドイツ Heidelberg 大学 (Dr. Gudrun Rappold)：SHOX 異常症の分子遺伝学的解析
 3. フランス Lapeyronie 病院 (Dr. Charles Sultan)：性分化疾患の解析
 4. ベトナム Hanoi 大学 (Dr. Vu Chi Dung)：性分化疾患の解析
 5. アメリカ Massachusetts general hospital (Dr. Jueppner, Harald W)：インプリンティング疾患の解析
 6. アメリカ Chicago 大学 (Prof. Samuel Refetoff)：インプリンティング疾患および甲状腺疾患解析
 7. ドイツ Berlin 大学 (Dr. Heiko Krude)：先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学的解析
 8. アメリカ Harvard Medical School (Prof. Harald Jueppner)：偽性副甲状腺機能低下症の分子遺伝学的解析
- その他、症例解析を米国、トルコ、韓国、ニュージーランド、ドイツなどの施設と共同で行っている。

【国内共同研究】

1. 国立成育医療研究センター病院：左合治彦センター長、奥山虎之統括部長、義岡孝子統括部長、窪田満統括部長、堀川玲子診療部長、関敦仁診療部長、仁科幸子診療部長、小崎里華診療部長、新井勝大診療部長、亀井宏一診療部長 ほか
2. 国立成育医療研究センター研究所：高田修治部長、秦健一郎部長、小野寺雅史部長、要匡部長、中林一彦室長、宮戸健二室長、岡村浩司室長、加藤元博室長 ほか
3. 慶應義塾大学医学部小児科：長谷川奉延教授、小崎健次郎教授
4. 慶應義塾大学医学部産婦人科：田中守教授、丸山哲夫講師
5. 獨協医科大学埼玉医療センターリプロダクションセンター：岡田弘特任教授
6. 獨協医科大学埼玉医療センター病理診断科：松岡健太郎准教授
7. 神奈川県立小児医療センター：室谷浩二医長、黒澤健司医長
8. 東京都立小児医療センター内分泌科：長谷川行洋医師
9. 北海道大学泌尿器科：守屋仁彦講師
10. 自治医科大学こども医療センター：田島敏広教授
11. 東京医科歯科大学難治疾患研究所：石野史敏教授
12. 横浜市立大学大学院医学研究科環境分子医科学：松本直通教授

13. 九州大学大学院医学研究科：諸橋憲一郎教授
 14. 和歌山県立医科大学先端医学研究所：山田源教授
 15. 千葉大学医学部産婦人科：生水真紀夫教授
 16. 国立遺伝学研究所ゲノム遺伝学講座：井ノ上逸郎教授
 17. 名古屋市立大学大学院医学研究科新生児・小児医学分野：齋藤伸治教授
 18. 北里大学理学部：関田洋一准教授
 19. 慶應義塾大学医学部電子顕微鏡研究室：芝田晋介講師
 20. 明治大学文学部：佐々木掌子准教授
 21. 明治大学農学部：河野菜摘子准教授、乾雅史准教授
 22. 桐蔭横浜大学医工学部：吉田薫教授
 23. 国立長寿医療研究センター：新飯田俊平研究所長、尾崎浩一部長
 24. かずさDNA研究所：小原収副所長
 25. 理化学研究所生命機能科学研究センター：白水美香子基盤ユニットリーダー
 26. 鳥取大学医学部生命科学科生体情報機能学講座生体情報学分野：竹内隆教授
 27. 伊藤病院内科：渡邊奈津子部長
 28. 防衛医科大学校小児科学講座：野々山恵章教授
 29. 福岡市立こども病院 内分泌・代謝科：都研一科長
 30. 兵庫県立こども病院 臨床遺伝科：森貞直哉科長
 31. SHOX 異常症研究会
 32. 小児インスリン治療研究会
- その他、100以上の病院・臨床医から検体供与

【研究の概要】

[単一遺伝子解析]

- 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における疾患成立機序の解明

これまでの研究成果

PROKR2 のフレームシフト変異が共存する野生型受容体の奇異性活性化を介して思春期早発症を招くこと (Fukami et al. J Cell Mol Med. 2017, Fukami et al. Clin Endocrinol. 2017)、STX2 が生殖機能障害原因遺伝子であることなどを明らかにした (Nakamura et al. Hum Mutat. 2018 Cover article)。

本年の研究成果

1. 中枢性思春期早発症の新規原因遺伝子 NDNF のバリエーション頻度を 61 名の疾患原因未同定患者で検討し、本邦における頻度が低いことを見出した (Tamaoka et al. Hum Genom Var. 2021)。
2. ヒト複合型下垂体機能低下症患者で報告された POU1F1 深部イントロンバリエーションが、下垂体組織におけるスプライシング異常を引き起こし疾患を発症することをマウスモデル、細胞モデルを用いて証明した (Akiba et al. Endocrinology. 2022)。

- MIRAGE 症候群の表現型スペクトラムの解明

これまでの研究成果

MIRAGE 症候群の原因遺伝子を発見し、疾患概念を確立した (Narumi et al. Nat Genet. 2016)。その後の研究から血液症状を欠く症例 (Shima et al. J Med Genet. 2018)、副腎不全を欠く症例 (Shima et al. PLoS ONE. 2018) などを報告し、当初想定より表現型スペクトラムが広い可能性を示した。

本年の研究成果

1. 防衛医科大学校小児科学講座との共同研究として、MIRAGE 症候群の免疫異常が樹状細胞数の減少により特徴づけられることを明らかにした (Mitsui-Sekinaka, Narumi et al. J Clin Immunol. 2021)。
2. 家族性自律神経失調症と臨床診断されており、成長障害、副腎皮質機能低下症を合併した患者において SAMD9 変異の存在を証明し、自律神経失調を主症状とする MIRAGE 症候群患者が存在していることを示した (Kawashima-Sonoyama et al. Hum Genome Var. 2021)。
3. 7 番染色体の片親性ダイソミーにより SAMD9 変異アリルの頻度が低下していた MIRAGE 症候群患者を報告し、変異解析を行う上での注意点を喚起した (Tanase-Nakao et al. Clin Pediatr Endocrinol. 2021)。

2021)。

□ 先天性甲状腺機能低下症の病態の解明

これまでの研究成果

先天性甲状腺機能低下症の責任遺伝子PAX8 への系統的変異導入による重要残基のカタログ化 (Iwahashi and Narumi. J Mol Endocrinol. 2019)、短縮型 PAX8 変異の機能喪失機序の解明 (Iwahashi-Odano et al. J Clin Endocrinol Metab. 2020)などを行ってきた。

本年の研究成果

1. TSH 受容体に生じた機能喪失型変異として世界初となる C 末端のフレームシフト変異の詳細解析を行い、タンパク質不安定化を生じる配列の獲得がその分子病態の本質であることを明らかにした (Sugisawa et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021)。
2. ドイツベルリン大学との共同研究として、甲状腺形成異常患者を対象とした世界初のゲノムワイド関連解析を行い、2 番染色体にリスクローカスが存在することを発見した (Narumi et al. Hum Mol Genet. 2022)。

[染色体・ゲノム解析]

□ ゲノム再構成の発症メカニズムと意義の解明

これまでの研究成果

体細胞におけるモザイク Y 染色体喪失に、Y 染色体特異的パリンドローム構造を介した 2 動原体染色体形成が関与する可能性を見出した (Miyado et al. Cytogenet Genome Res. 2018)。

本年の研究成果

1. 高齢男性における Y 染色体のゲノム構造変化とモザイク Y 染色体喪失が、年齢や喫煙の有無と関連しないことを明らかにした (Ogiwara et al. J Hum Genet. 2021)。

□ ゲノム構造異常による発症メカニズムの解明

本年の研究成果

1. 母性片親性ダイソミーに起因するアルギニノコハク酸尿症と Silver-Russell 症候群の合併が重症な症状を引き起こすことを明らかにした (Hattori et al. Hum Genome Var. 2022)。

[インプリンティング/エピジェネティック解析]

□ SGA 性低身長病態の解明

これまでの研究成果

インプリンティング異常症 8 疾患 (Silver-Russell 症候群 (SRS)、Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS)、Temple 症候群 (TS14)、Kagami-Ogata 症候群 (KOS14)、Prader-Willi 症候群 (PWS)、Angelman 症候群 (AS)、新生児一過性糖尿病 (TNDM)、偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) に対する包括的メチル化解析法を整備した。この診断法を用いて多数の臨床検体の解析を行い、臨床診断と異なる遺伝学的原因を持った症例を同定した (Kagami et al. Genet Med. 2017, Inoue et al. J Med Genet. 2018, Kawashima et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018)。

本年の研究成果

SGA 性低身長症例でインプリンティング異常症、病的コピー数異常、既知成長障害原因遺伝子の変異解析を行い、その遺伝学的原因別頻度および臨床的特徴を明らかとした (Fuke et al. J Clin Endocrinol Metab. 2021, Hara-Isono et al. J Clin Endocrinol Metab. 2022)。

□ 14 番染色体インプリンティング異常症の病態解明

これまでの研究成果

UPD(14)pat の疾患概念を確立し、診断法と治療指針を提唱した (Kagami et al. Eur J Hum Genet. 2015, Ogata et al. J Hum Genet. 2016)。TS14 症例において MLID を初めて同定した (Kagami et al. Genet Med. 2017)。包括的インプリンティング異常症を用いて TS14 患者を同定し、TS14 の臨床診断基準を提唱した (Kagami et al. Genet Med. 2017)。

本年の研究成果

1. 知的障害を認めず、非常に軽症のエピ変異による KOS14 を 2 症例同定し報告した。エピ変異はメチル化異常がモザイク状に存在することから、これらの症例の脳では正常細胞の比率が多いと推測している (Higashiyama et al. Eur J Med Genet. 2022)。

□ Silver-Russell 症候群 (SRS) の病態解明

これまでの研究成果

原因不明 SRS 症例の網羅的ゲノムコピー数解析によって、SRS の臨床診断基準を満たす症例の中から、染色体構造異常による既知症候群患者を同定し、SRS の遺伝学的原因の多様性を示した (Inoue et al. Clin Epigenetics. 2017, Inoue et al. Clin Epigenetics. 2020)。また、IGF2 変異をもつ SRS 表現型患者の臨床像を明らかにした (Masunaga et al. J Clin Endocrinol Metab. 2019)。

本年の研究成果

1. SRS 臨床診断基準を満たした症例における(epi)genetic な遺伝学的原因別頻度を明らかにした (Fuke et al. J Hum Genet. 2022)。また、11 番染色体インプリンティング領域内の微小欠失をもつ SRS 症例の詳細な分子生物学的解析から CDKN1C 過剰発現による SRS 発症機構を明らかにした (Hara-Isono et al. J Med Genet. 2022)。

□ 20 番染色体インプリンティング領域 (GNAS 領域) の病態解明

これまでの研究成果

偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) と鏡像関係である 20 番染色体母性片親性ダイソミーを原因不明 SRS 症例、SGA 性低身長症例において同定し、その詳細な臨床像および内分泌学的特徴を明らかにした (Kawashima et al. J Clin Endocrinol Metab. 2018)。

本年の研究成果

1. 原因不明の家族性 PHP1b 症例の全ゲノムシーケンシングで、GNAS 領域へのレトロトランスポゾン挿入が疾患原因であることを同定した。加えて、患者 iPS 細胞の解析から、母アレルレトロトランスポゾン挿入が NESP55 転写を低下させ、母アレル GNAS A/B-DMR のメチル化を低下させ、結果として A/B transcript が増加して Gsα 産生が抑制され PHP1b が発症したことを明らかにした (Kawashima et al. J Bone Miner Res. 2022)。ハーバード大学 Jueppner 博士らとの共同研究で GNAS 領域の欠失症例の解析から PHP の発症機構を明らかにした (Campbell et al. Bone. 2022, Reyes et al. J Bone Miner Res. 2021)。

□ インプリンティング制御 DNA メチル化可変領域 (DMR) のメチル化維持機構の解明

本年の研究成果

1. 我々は 2019 年に 14 番染色体のメチル化可変領域において、非特異的なメチル化異常パターンを示す Multilocus imprinting disturbance (MLID) の症例を報告した。この症例において DNA メチル化維持因子 ZNF445 のナンセンス変異を同定し、ヒトにおける DMR メチル化維持に ZNF445 が重要な役割を果たすことを明確にした (Kagami et al. Clin Epigenetics. 2021)。

□ X 染色体不活化の制御機構についての検討

本年の研究成果

1. X 染色体上のエスケープ遺伝子および不活化遺伝子プロモーター領域の詳細なメチル化解析を X 染色体構造異常の 4 症例で行った。染色体構造異常にかかわらず大部分のエスケープ遺伝子プロモーター領域は低メチル化のままであることを明らかにした。不活化遺伝子に関しては欠失領域で低メチル化となり、欠失していない遺伝子が活性化していることを示した (Kawashima et al. Clin Epigenetics. 2021)。

[多因子形質]

□ ビッグデータ解析による女性の性周期と乳児の成長・発達の実態解明

これまでの研究成果

ヘルスケア情報管理アプリ「ルナルナ」のデータを解析し、20 代から 40 代にかけ月経周期の集団平均値が約 3 日間短縮することを明らかにした (Tatsumi et al. Obstet Gynecol. 2020)。また、育児支援アプリ「パ

「パッと育児」のデータを解析し、乳児の成長速度が冬季に比べ夏季に促進していることを明らかにした (Narumi et al. NPJ Digit Med. 2020)。

本年の研究成果

1. 育児支援アプリ「パッと育児」のビッグデータを用いて運動発達マイルストーンの獲得時期と出生季節が関連すること、人見知りやものまねなど、きわめて早期のコミュニケーション能力の獲得に性差があることを明らかにした (Matsubara et al. J Pediatr. 2022)。

□ 胆道閉鎖症の発症機序解明

本年の研究成果

1. 胆道閉鎖症患者と胆道閉鎖症ではない肝移植患者の母子間マイクロキメリズムの頻度と程度を検討し、胆道閉鎖症における母子間マイクロキメリズムの寄与は限定的であることを見出した (Tamaoka et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2021)。

□ モデル動物マウスを用いた妊娠中の栄養状態が及ぼす児の生殖機能評価

本年の研究成果

1. 浜松医科大学との共同研究により、モデル動物マウスを用いた妊娠中の栄養状態が及ぼす児の生殖機能評価を行った。栄養制限により児の性ホルモン低下と精子形成の低下が認められた (Fujisawa et al. J Endocr Soc. 2022)。

□ 正常小児の性成熟と思春期発来メカニズム解明

本年の研究成果

1. 健常な小児の思春期発来の最初の徴候が、末梢組織における女児特異的アロマターゼ活性化であることを見出した (Igarashi et al. Endocr Connect. 2021)。
2. 胎盤がアンドロゲン前駆体の供与体として男性胎児の性分化に関与している可能性を見出した (Yoshida et al. Eur J Endocrinol. 2021)。

〔医療・社会への貢献〕

□ クリニカルシークエンスの社会実装化

これまでの研究成果

臨床現場での遺伝子診断実装化について検討を重ねてきた。日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会、公益法人かずさDNA研究所との共同作業体制を確立した。

本年の研究成果

1. かずさDNA研究所と連携協定を結び、臨床遺伝子診断の社会実装化を推進した。
2. 成育メディカルゲノムセンターに800以上の疾患関連遺伝子変異を登録した。また、AMED 病的バリエーションデータベースに変異情報を提供した。
3. ヨーロッパ、米国、我々などインプリンティング異常症の遺伝子解析を施行している世界の主要な施設が参加してMLIDの患者数、臨床像の調査を施行した。これによってMLID疾患概念を確立し、インプリンティング異常症別の頻度、遺伝子診断法の提唱を行った (Eggermann et al. Clin Epigenetics. 2022, Mackay et al. Clin Epigenetics. 2022)。

□ 動物モデルの構築

本年の研究成果

1. モデルマウス作成手法の改良において、近交系C57BL/6マウスの過排卵処置と卵子の回収について、より効率的な方法を開発した (Shindo and Miyado et al. MicroPubl Biol. 2021)。

□ 若手研究者の育成

本年の研究成果

1. 連携大学および他の大学から6名の大学院生を受け入れ指導を行った。また、東京テクニカルカレッジからインターン生を受け入れ学会などにおいて成果を発表した。日本小児内分泌学会学術集会で多数の教育講演を担当した。

□ 国際連携と情報発信

1. 国際共同研究、国際誌 editorial board への参画、症例登録推進などによって海外との連携を推進した。
NHK 番組、新聞、英文論文、教育講演、著書などによって成果を広く公開した。

【令和3年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3): 802-813
2. Tamaoka S, Suzuki E, Hattori A, Ogata T, Fukami M, Katoh-Fukui Y. NDNF variants are rare in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Genome Var*. 2021; 8(1): 5
3. Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, Muroya K, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S. Identification of the first promoter-specific gain-of-function SOX9 missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. *Am J Med Genet A*. 2021; 185(4): 1067-1075
4. Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, Ogata T. Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review. *Endocr J*. 2021; 68(1): 111-117
5. Shindo M, Tsumura H, Miyado K, Kang W, Kawano N, Yoshida T, Fukami M, Miyado M. Similar responsiveness between C57BL/6N and C57BL/6J mouse substrains to superovulation. *MicroPubl Biol*. 2021; 10.17912/micropub.biology.000375
6. Sugisawa C, Ono M, Kashimada K, Hasegawa T, Narumi S. Inactivation of a frameshift TSH receptor variant Val711Phefs*18 is due to acquisition of a hydrophobic degron. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(1): e265-e272
7. Reyes M, Kagami M, Kawashima S, Pallotta J, Schnabel D, Fukami M, Jüppner H. A novel GNAS duplication associated with loss-of-methylation restricted to exon A/B causes pseudohypoparathyroidism type 1b (PHP1B). *J Bone Miner Res*. 2021; 36(3): 546-552
8. Mitsui-Sekinaka K, Narumi S, Sekinaka Y, Uematsu K, Yoshida Y, Amano N, Shima H, Hasegawa T, Nonoyama S. Clinical and Immunological Analyses of Ten Patients with MIRAGE Syndrome. *J Clin Immunol*. 2021; 41: 709-711
9. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Kanie K, Fujita Y, Odake Y, Matsumoto R, Bando H, Ito H, Takahashi M, Chihara K, Nagai H, Narumi S, Hasegawa T, Ogawa W, Takahashi Y. A case of Luscan-Lumish syndrome: possible involvement of enhanced GH signaling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(3): 718-723
10. Yakou F, Suwanai H, Ishikawa T, Itou M, Shikuma J, Miwa T, Sakai H, Kanekura K, Narumi S, Suzuki R, Odawara M. A novel homozygous mutation of thyroid peroxidase gene abolishes a disulfide bond leading to congenital hypothyroidism. *Int J Endocrinol*. 2020; 2020: 9132372
11. Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T. ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance. *Clin Epigenetics*. 2021; 13(1): 119
12. Yamazawa K, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M. Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome. *J Med Genet*. 2021; 58(6): 427-432
13. Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yomemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto K, Saitsu H, Ogata T. Parthenogenic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia. *Clin Epigenetics*. 2021; 13(1): 73
14. Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3. *J Hum Genet*. 2021; 66(4): 439-443
15. Masunaga Y, Mochizuki M, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. Primary ovarian insufficiency in a female with PMM2 mutations for congenital disorder of glycosylation. *Endocr J*. 2021; 68(5): 605-611
16. Haque MN, Ohtsubo M, Nishina S, Nakao S, Yoshida K, Hosono K, Kurata K, Ohishi K, Fukami M, Sato M, Hotta Y, Azuma N, Minoshima S. Analysis of IKBKG/NEMO gene in five Japanese cases of incontinentia

- pigmenti with retinopathy: fine genomic assay of a rare male case with mosaicism. *J Hum Genet.* 2021; 66(2): 205-214
17. Hakamata M, Hokari S, Ohshima Y, Kagami M, Saito S, Motoike IN, Abe T, Aoki N, Hayashi M, Watanabe S, Koya T, Kikuchi T. Chronic hypercapnic respiratory failure in an adult patient with Silver-Russell Syndrome. *Intern Med.* 2021; 60(12): 1921-1926
 18. Izawa M, Hisamatsu E, Yoshino K, Yoshida M, Sato T, Narumi S, Hasegawa T, Hamajima T. Complete androgen insensitivity syndrome with accelerated onset of puberty due to a Sertoli cell tumor. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021; 30(2): 99-104
 19. Shima H, Tokuhiko E, Okamoto S, Nagamori M, Ogata T, Narumi S, Nakamura A, Izumi Y, Jinno T, Suzuki E, Fukami M. SOX10 mutation screening for 117 patients with Kallmann Syndrome. *J Endocr Soc.* 2021; 5(7): bvab056
 20. Kawashima S, Hattori A, Suzuki E, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Nakabayashi K, Fukami M, Kagami M. Methylation status of genes escaping from X-chromosome inactivation in patients with X-chromosome rearrangements. *Clin Epigenetics.* 2021; 13(1): 134
 21. Onuma S, Fukuoka T, Miyoshi Y, Fukui M, Satomura Y, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Kazuhiko Bessho I, Yamamoto T, Tanaka H, Katsumata N, Fukami M, Hasegawa T, Ozono K. Two girls with a neonatal screening-negative 21-hydroxylase deficiency who required treatment with hydrocortisone for virilization in late childhood. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021; 30(3): 143-148
 22. Kawashima-Sonoyama Y, Okuno K, Dohmoto T, Tanase-Nakao K, Narumi S, Namba N. A case of MIRAGE syndrome with familial dysautonomia-like symptoms. *Hum Genome Var.* 2021; 8(1): 27
 23. Nishina S, Hosono K, Ishitani S, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitu H, Ogata T, Ishitani T, Hotta Y, Azuma N. Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome. *J Hum Genet.* 2021; 66(10): 1021-1027
 24. Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Muroya K, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M. A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2. *J Hum Genet.* 2021; 66(11): 1121-1126
 25. Yoshida K, Mushimoto Y, Tanase-Nakao K, Akiba K, Ishii K, Urakami T, Sugihara S, Kikuchi T, Fukami M, Narumi S. The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). A case report with functional characterization of a HNF1B mutation (p.Leu168Pro) causing MODY5. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021; 30(4): 179-185
 26. Ogiwara Y, Miyado M, Suzuki E, Niida S, Ozaki K, Fukami M. Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Hum Genet.* 2021; 66(12): 1181-1184
 27. Yoshida T, Matsumoto K, Miyado M, Miyashiro Y, Sago H, Horikawa R, Fukami M. Quantification of androgens and their precursors in full-term human placenta. *Eur J Endocrinol.* 2021; 185(5): K7-K11
 28. Igarashi M, Ayabe T, Yamamoto-Hanada K, Matsubara K, Sasaki H, Saito-Abe M, Sato M, Mise N, Ikegami A, Shimono M, Suga R, Ohga S, Sanefuji M, Oda M, Mitsubuchi H, Michikawa T, Yamazaki S, Nakayama S, Ohya Y, Fukami M. Female-dominant estrogen production in healthy young children before adrenarche. *Endocr Connect.* 2021; 10(10): 1221-1226
 29. Tanase-Nakao K, Kawai M, Wada K, Kagami M, Narumi S. Acquired uniparental disomy of chromosome 7 in a patient with MIRAGE syndrome that veiled a pathogenic SAMD9 variant. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021; 30(4): 163-169
 30. Akiba K, Aso K, Hasegawa Y, Fukami M. Genome analyses and androgen quantification for infant with 5 α -reductase type 2 deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2021; 34(9): 1191-1195
 31. Eguchi S, Ono R, Sato T, Yada K, Umehara N, Narumi S, Ichihashi Y, Nozaki T, Kanomata N, Hasegawa T, Ozawa M, Hasegawa D. Hereditary paraganglioma presenting with atypical symptoms: Case report. *Medicine (Baltimore).* 2021; 100(46): e27888
 32. Miyagi T, Yamanaka Y, Harada Y, Narumi S, Hayamizu Y, Kuroda M, Kanekura K. An improved macromolecular crowding sensor CRONOS for detection of crowding changes in membrane-less organelles under stressed conditions. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 583: 29-34
 33. Chen C, Yamanaka Y, Ueda K, Li P, Miyagi T, Harada Y, Tezuka S, Narumi S, Sugimoto M, Kuroda M, Hayamizu Y, Kanekura K. Phase separation and toxicity of C9orf72 poly(PR) depends on alternate distribution of arginine. *J Cell Biol.* 2021; 220(11): e202103160
 34. Itonaga T, Akiba K, Hasegawa Y. Therapeutic needs from early childhood in four patients with 21-hydroxylase deficiency harboring the P30L mutation on one allele. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021; 30(4): 187-193

(2) 英文総説・著書

1. Akiba K, Katoh-Fukui Y, Yoshida K, Narumi S, Miyado M, Hasegawa Y, Fukami M. Role of Liquid-Liquid Separation in Endocrine and Living Cells. *J Endocr Soc.* 2021; 5(10): bvab126
2. Miyado M, Fukami M, Ogata T. MAMLD1 and differences/disorders of sex development: An update. *Sex Dev.* 2021; 25: 1-12

(3) 和文総説

1. 深見真紀. SHOX 異常症 小児疾患診療のための病態生理 2 第 6 版 2021
2. 深見真紀. SHOX (関連疾患: Turner 症候群) 小児遺伝子疾患事典 小児科診療特大号 2021
3. 中尾佳奈子. 論文紹介 (基礎) The structure of human thyroglobulin ヒトサイログロブリンの立体構造解明 日本甲状腺学会雑誌 日本甲状腺学会 2021; 12(1): 86
4. 中尾佳奈子, 鳴海寛志. SAMD9 (関連疾患: MIRAGE 症候群) 小児科診療 診断と治療社 2021; 84(11): 1683-1684 (2022 年 4,5,6 月追記)
5. 中尾佳奈子, 長谷川行洋. Turner 症候群、Klinefelter 症候群 *medicina* 医学書院 2021; 58(9) 1450-1453 (2022 年 4,5,6 月追記)
6. 宮戸真美, 緒方勤, 深見真紀. GNAS-Gsa 機能亢進型バリエーションに起因する新たな先天性腎疾患の発見 糖尿病・内分泌代謝科 科学評論社 2021; 53(1): 71-77
7. 深見真紀. SHOX 異常症 小児内科 53 巻 増刊号 2021

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

該当無し

(2) 国際学会一般演題発表

1. Kagami M, Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Isono Hara K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T. A Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum. European Human Genetics Conference Virtual Conference, 2021.8.28 (口頭)
2. Isono-Hara K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Assisted reproductive technology can be a risk for epimutation-mediated imprinting disorders for mothers over 30 years. European Human Genetics Conference Virtual Conference, 2021.8.28-31 (e-Poster)

(3)-1 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 深見真紀. ヒトの「性」の新知見. 特別講演 久留米大学小児科グランドラウンド (WEB (ライブ) 講演) 2021.1.8
2. 深見真紀. 性スペクトラム: ヒトの性の再定義. 特別講演 湯島性分化勉強会 (WEB (ライブ) 講演) 2021.1.14
3. 鳴海寛志. 甲状腺学を味わう 2 つの話題. 招待講演 東北小児成長フォーラム (WEB 講演会 (ライブ) 配信) 2021.1.21
4. 鳴海寛志. カピバラ室長は難問を解きたい (医学研究のすすめ). 招待講演 さいたま Endocrinologist Research Meeting Webmeeting (ライブ配信) 2021.2.3
5. 深見真紀. Turner 症候群の遺伝学. 教育講演 日本小児循環器学会第 12 回教育セミナーアドバンスコース (WEB (録画ライブ配信) 講演) 2021.2.8
6. 鳴海寛志. 新世代技術によるタンパク質相互作用解析. シンポジウム 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (オンライン開催) 2021.4.22
7. 深見真紀. 内分泌疾患を招く GNAS 異常症の新知見. 特別シンポジウム 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB (録画ライブ配信) 講演) 2021.4.23
8. 鳴海寛志. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝子学. ランチョンセミナー 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (オンライン開催) 2021.4.23
9. 深見真紀. Y 染色体と男性力. シンポジウム 「生きる源 男性力」 日本アンドロロジー学会第 40 回学術大会 (WEB (ライブ配信) 講演) 2021.6.12

10. 鏡雅代. SGA 性低身長とインプリンティング異常症. 東北小児成長フォーラム (WEB 開催) 2021.7.8
11. 深見真紀. 低身長を招く遺伝学的異常の新知見. 特別講演 山形内分泌・代謝研究会 (WEB (ライブ配信) 講演) 2021.7.9
12. 鏡雅代. Prader-Willi 症候群の基礎と臨床: 遺伝子診断の pitfall と鑑別疾患. PWS WEB セミナー (WEB 開催) 2021.7.14
13. 鏡雅代. インプリンティング異常症: 基本から新知見まで. 北海道大学小児科第 141 回特別集談会 (WEB 開催) 2021.8.23
14. 深見真紀. ヒト生殖と染色体のトピックス. 特別講演 第 5 回 ART Japan 生殖医療研究会 2021.9.26
15. 深見真紀. 低身長を招く遺伝学的異常. 特別講演 第 33 回奈良小児内分泌研究会 (オンライン (ライブ配信) 講演) 2021.10.7
16. 深見真紀. 先天性内分泌疾患と遺伝学的検査. シンポジウム 1 から学ぶシリーズ 第 31 回臨床内分泌 update (オンライン (ライブ配信) 講演) 2021.10.26
17. 鏡雅代. 遺伝学的解析技術の小児内分泌疾患への応用. スポンサー教育セミナー 第 54 回日本小児内分泌学会学術集会 (オンライン開催) 2021.10.28
18. 鳴海寛志. たぶん医学系学会で最も詳しい AlphaFold の解説. シンポジウム 第 54 回日本小児内分泌学会学術集会 (オンライン開催) 2021.10.28
19. 松原圭子. YEAR BOOK (遺伝・症候群). 第 54 回日本小児遺伝学会 (オンライン開催) 2021.10.29
20. 鳴海寛志. 成長障害をきたす全身性疾患 MIRAGE 症候群が教えてくれたこと. 企業共催セミナー 第 44 回日本小児遺伝学会・第 3 回日本ダウン症学会・第 3 回日本ダウン症会議 合同学術集会 (オンライン開催) 2021.11.12
21. 鳴海寛志. 甲状腺形成異常の遺伝的素因を紐解く. シンポジウム 第 64 回日本甲状腺学会 東京 2021.11.18
22. 深見真紀. 日常診療に役立つ分子遺伝学: 低身長をモデルとして. 特別講演 愛媛小児内分泌研究会 (オンライン (ライブ配信) 講演) 2021.12.10

(3)-2 テレビ出演

1. 深見真紀. NHK 総合 「あさイチ 話したくなる最新研究」 2021.4.22 放映
2. 深見真紀. NHK 総合 「ヒューマニエンス SP ”性とウイルス“人間を生んだ力とは」 2021.4.29 放映

(4) 国内学会一般演題

42 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

[国立研究開発法人日本医療研究開発機構]

1. 深見真紀 難治性疾患実用化研究事業 研究課題名「性分化疾患・性成熟疾患に対する医療最適化に向けてのエビデンス創出」(2020 年度～2022 年度)
12,870 千円; 間接経費含む (研究班全体) (2022 年度)

[文部省科学研究費]

1. 深見真紀 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 新学術領域研究 (研究領域提案型)
研究課題名「ヒト性スペクトラムの分子基盤」(2017 年度～2021 年度)
25,974 千円; 間接経費含む (研究班全体) (2021 年度)
2. 深見真紀 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「Functional and structural characterization of the human Y chromosome」(2021 年度～2023 年度)
4,550 千円; 間接経費含む (研究班全体) (2022 年度)
3. 深見真紀 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 挑戦的研究 (萌芽)

- 研究課題名「新たなアプローチによるヒト性分化の分子機構解明」(2021 年度～2023 年度)
2,210 千円；間接経費含む (2022 年度)
4. 鏡雅代 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「インプリンティング異常症エピ変異の病態および DNA メチル化維持機構の解明」
(2022 年度～2024 年度)
2,210 千円；間接経費含む (2022 年度)
 5. 鳴海覚志 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (B)
研究課題名「液—液相分離関連分子 SAMD9/SAMD9L の機能・構造・病態解析」(2019 年度～2022 年度)
3,640 千円；間接経費含む (研究班全体) (2022 年度)
 6. 宮戸真美 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「生後の精巣発育および機能獲得に関与する新たな分子機構の解明」(2019 年度～2021 年度)
1,170 千円；間接経費含む (2021 年度)
 7. 服部淳 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「全ゲノム解析と近接性標識による 46,XX 性分化疾患における新規遺伝学的病因の探索」
(2022 年度～2024 年度)
1,560 千円；間接経費含む (2022 年度)
 8. 中尾佳奈子 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「サイログロブリン異常症の長期臨床像解明と機能解析系構築」(2022 年度～2024 年度)
1,690 千円；間接経費含む (2022 年度)
 9. 秋葉和壽 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 若手研究
研究課題名「POU1F1 を用いた深部イントロン変異の病原性評価法の確立」(2019 年度～2021 年度)
1,300 千円；間接経費含む (2021 年度)
 10. 秋葉和壽 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「POU1F1 β アイソフォーム異常にもとづく先天性下垂体機能低下症の疾患概念確立」
(2022 年度～2024 年度)
1,430 千円；間接経費含む (2022 年度)
 11. 鈴木江莉奈 科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成金) 基盤研究 (C)
研究課題名「網羅的遺伝子・エピゲノム解析による性成熟疾患の病因の解明」(2020 年度～2021 年度)
1,300 千円；間接経費含む (研究班全体) (2021 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 2019A-1 深見真紀 研究課題名「大規模症例解析に基づく成育希少疾患の診断法と治療法の開発」
(2019 年度～2021 年度)
19,800 千円；研究班全体 (2021 年度)
2. 2022A-1 深見真紀 研究課題名「成育希少疾患の診療成績向上に向けた症例登録と臨床検体解析」
(2022 年度～2024 年度)
16,800 千円；研究班全体 (2022 年度)
3. 2019B-4 鏡雅代 研究課題名「低身長を伴った思春期早発症症例における遺伝学的原因および臨床像の検討」(2019 年度～2021 年度)
4,000 千円；研究班全体 (2021 年度)
4. 2022B-5 鏡雅代 研究課題名「新しいインプリンティング異常症の疾患概念の確立およびインプリンティング異常症の新規遺伝子診断法の開発」(2022 年度～2024 年度)
1,800 千円；研究班全体 (2022 年度)
5. 2020B-3 鳴海覚志 研究課題名「SAMD9 関連疾患の臨床像解明と分子標的療法の開発」(2020 年度～2022 年度)
4,227 千円；研究班全体 (2021 年度)

6. 2020B-3 鳴海覚志 研究課題名「SAMD9 関連疾患の臨床像解明と分子標的療法の開発」(2020 年度～2022 年度)
3,623 千円；研究班全体 (2022 年度)
7. 2021C-9 福井由宇子 研究課題名「CRISPR/Cas9 を用いた multiplex genome editing-希少疾患変異の in vivo 高速解析-」(2021 年度)
1,120 千円；研究班全体
8. 2022C-22 福井由宇子 研究課題名「ゲノム編集技術を用いた multiplex genome editing-希少疾患変異の in vivo 高速解析」(2022 年度～2024 年度)
960 千円；研究班全体 (2022 年度)
9. 2021C-21 宮戸真美 研究課題名「胎児発育不全を呈するモデルマウスの胎盤機能と母体環境に関する研究」(2021 年度)
1,120 千円；研究班全体
10. 2020B-17 松原圭子 研究課題名「先天性疾患のクリニカルシーケンス社会実装化」(2021 年度)
540 千円；研究班全体
11. 2022C-21 中尾佳奈子 研究課題名「ろ紙血検体を用いた 46,XY 性分化疾患の遺伝学的迅速診断系の開発」(2022 年度)
960 千円；研究班全体

〔国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究推進費〕

1. JH2022-若手-05 中尾佳奈子 研究課題「褐色細胞腫/パラガングリオーマに対するリキッドバイオペシー系の構築」
850 千円 (2022 年度)

公的研究費 (研究分担者)

〔国立研究開発法人日本医療研究開発機構〕

1. 深見真紀 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム) 研究課題名「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」 研究代表者：阿久津英憲 (成育医療研究センター) (2020 年度～2022 年度)
1,000 千円；間接経費含む (2022 年度)
2. 鏡雅代 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム) 研究課題名「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」 研究代表者：阿久津英憲 (成育医療研究センター) (2020 年度～2022 年度)
800 千円；間接経費含む (2022 年度)
3. 鏡雅代 難治性疾患実用化研究事業 研究課題名「インプリンティング疾患の診療ガイドライン作成に向けたエビデンス創出研究」(2022 年度～2024 年度) 研究代表者：緒方勤 (浜松医科大学)
2,000 千円；間接経費含む (2022 年度)
4. 鳴海覚志 再生医療実現拠点ネットワークプログラム (疾患特異的 iPS 細胞の利活用促進・難病研究加速プログラム) 研究課題名「成育期疾患 iPS 細胞樹立と新規病態モデルの開発」 研究代表者：阿久津英憲 (成育医療研究センター) (2020 年度～2022 年度)
800 千円；間接経費含む (2022 年度)

〔文部科学省科学研究費〕

1. 深見真紀 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (A)
研究課題名「多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害機序の解明」 研究代表者：緒方勤 (浜松医科大学) (2020 年度～2022 年度)
3,250 千円；間接経費含む (2022 年度)
2. 深見真紀 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 基盤研究 (A)
研究課題名「生命発動と器官発生・制御に関わるヒト受精胚分子機序の解明」 研究代表者：阿久津英憲 (成育医療研究センター) (2020 年度～2023 年度)
260 千円；間接経費含む (2022 年度)

3. 深見真紀 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「AAV ベクターおよび iPS 細胞による副腎皮質過形成症の遺伝子治療の開発」 研究代表者：内木康博（成育医療研究センター）（2019 年度～2021 年度）
130 千円；間接経費含む（2021 年度）
4. 深見真紀 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「先天性副腎皮質過形成に対する in vivo 遺伝子治療のための AAV ベクター開発」 研究代表者：内木康博（成育医療研究センター）（2022 年度～2024 年度）
130 千円；間接経費含む（2022 年度）
5. 深見真紀 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成）基盤研究（C）
研究課題名「三次元組織化胎盤発生モデルを基盤とした分化誘導最適化 AI モデルの開発」 研究代表者：川崎友之（成育医療研究センター）（2022 年度～2024 年度）
260 千円；間接経費含む（2022 年度）
6. 鏡雅代 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（B）
研究課題名「メチル化異常によるインプリンティング疾患においてヒドロキシメチル化の果たす役割」 研究代表者：山澤一樹（東京医療センター）（2019 年度～2021 年度）
260 千円；間接経費含む（2021 年度）
7. 鏡雅代 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（B）
研究課題名「ヒドロキシメチル化プロファイリングによるインプリンティング異常症治療戦略の創出」 研究代表者：山澤一樹（東京医療センター）（2022 年度～2024 年度）
520 千円；間接経費含む（2022 年度）
8. 鳴海寛志 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「小児・AYA 世代における MDS の発生機序と治療戦略の解明」（2021 年度～2023 年度）
研究代表者：平林真介（北海道大学）
390 千円；間接経費含む（2022 年度）
9. 鳴海寛志 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「遺伝子改変マウスを用いた MIRAGE 症候群における副腎機能低下症の病態解明」（2021 年度～2023 年度） 研究代表者：長谷川奉延（慶應義塾大学）
130 千円；間接経費含む（2022 年度）
10. 福井由宇子 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金） 基盤研究（C）
研究課題名「テラーメイド栄養を目指した分子基盤研究」（2019 年度～2021 年度） 研究代表者：五十嵐麻希（東京大学）
130 千円；間接経費含む（2021 年度）
11. 松原圭子 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（B）
研究課題名「メチル化異常によるインプリンティング疾患においてヒドロキシメチル化の果たす役割」 研究代表者：山澤一樹（東京医療センター）（2019 年度～2021 年度）
260 千円；間接経費含む（2021 年度）
12. 松原圭子 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）基盤研究（B）
研究課題名「ヒドロキシメチル化プロファイリングによるインプリンティング異常症治療戦略の創出」 研究代表者：山澤一樹（東京医療センター）（2022 年度～2024 年度）
520 千円；間接経費含む（2022 年度）

〔厚労科学研究費〕

1. 松原圭子 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
研究課題名「Schaaf-Yang 症候群の診断基準策定と疫学に関する研究」（2020 年度～2021 年度） 研究代表者：齋藤伸治（名古屋市立大学）
200 千円（2021 年度）
2. 松原圭子 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
研究課題名「Schaaf-Yang 症候群の診療および遺伝学的診断ガイドラインの作成とレジストリー作成と自然歴に関する研究」（2022 年度～2023 年度） 研究代表者：齋藤伸治（名古屋市立大学）
200 千円（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 深見真紀 2020E-2 石黒精 研究課題名「成育医療分野における研究教育・人材育成のための基盤構築プロジェクトの研究」(2020 年度～2022 年度)
500 千円

〔国立高度専門医療研究センター医療研究連携推進本部横断的研究推進費〕

1. JH2022-B-03 深見真紀 研究課題「疾患脂質代謝物ライブラリー構築提案」
1,000 千円 (2022 年度)
2. JH2020-B-03 鳴海覚志 研究課題「組織 1 細胞解析による Spatial Pathogenomics の基盤構築」
300 千円 (2022 年度)

私的研究費 (研究代表者)

1. 深見真紀 JCR ファーマ株式会社 使途特定寄付金 研究課題名「SHOX 異常症の病態解明および成長障害における遺伝的要因の探索」
5,000 千円 ; 総額
2. 深見真紀 武田科学振興財団 2019 年度特定研究助成 研究課題名「集学的アプローチによる人の性の多様性の解明」
50,000 千円 ; 総額
3. 深見真紀 鈴木万平糖尿病財団 令和 3 年度調査研究助成 研究課題名「小児期発症糖尿病患者の遺伝子診断システム確立と診療バイオマーカー開発」
7,500 千円 ; 総額
4. 深見真紀 サンド株式会社 2020 年度研究助成 研究課題名「Y 染色体バリエーションの発症機序と健康への影響の解明」
1,000 千円 ; 総額
5. 鏡雅代 武田科学振興財団研究助成金 2017 ビジヨナリーリサーチ継続助成 (ステップ) 研究課題名「14 番染色体インプリンティング確立機構の解明」
10,000 千円 ; 総額
6. 鏡雅代 成長科学協会 2022 年度 FGHR 臨床研究助成 研究課題名「中枢性思春期早発症 (CPP) 既知原因遺伝子機能解析系および血清 DLK1 測定による CPP スクリーニング系の開発」
600 千円 ; 総額
7. 鏡雅代 内藤記念科学奨励金 2021 年度研究助成 研究課題名「ZNF445 関連疾患の病態解明と共役因子の同定」
3,000 千円 ; 総額
8. 鳴海覚志 武田科学振興財団研究助成金 2017 ビジヨナリーリサーチ継続助成 (スタート) 研究課題名「MIRAGE 症候群の治療法開発」
2,000 千円 ; 総額
9. 鳴海覚志 武田科学振興財団研究助成金 2019 ビジヨナリーリサーチ継続助成 (ホップ) 研究課題名「MIRAGE 症候群の治療法開発」
5,000 千円 ; 総額
10. 宮戸真美 武田科学振興財団研究助成金 2018 年度医学系研究助成 (基礎) 研究課題名「NR5A1 変異に起因する性分化疾患」
2,000 千円 ; 総額
15. 中尾佳奈子 難病医学研究財団 令和 2 年度医学研究奨励助成 研究課題名「SAM ドメインを標的とした SAMD9 分子標的療法の開発」
2,000 千円 ; 総額
16. 中尾佳奈子 日本甲状腺学会 コスミック研究創成賞 研究課題名「近接性標識による甲状腺ホルモン受容体転写制御機構の網羅的解析」
1,000 千円 ; 総額

17. 成澤宏宗 日本小児内分泌学会 2021 年度未来開拓研究助成 研究課題名「中枢性思春期早発症におけるインプリンティング異常症、インプリンティング遺伝子病的バリエーションの関与の解明」
120 千円；総額

【その他】

〔教育活動〕

深見真紀

1. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 連携大学院教授
2. 東北大学 連携大学院教授
3. 浜松医科大学非常勤講師

宮戸真美

1. 文教大学健康栄養学部非常勤講師

松原圭子

1. 早稲田大学 先進理工学部 外部講師 英語学位プログラム Major in BioScience 「Developmental Biology and Genetics」講義担当 2021.6.18

〔社会貢献〕

深見真紀

1. 内閣府 総合科学・イノベーション会議専門委員
2. 日本小児内分泌学会理事
3. 日本小児内分泌学会評議員
4. 日本生殖内分泌学会常務理事
5. 日本生殖内分泌学会評議員
6. 日本人類遺伝学会評議員
7. 日本内分泌学会評議員
8. 日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会委員長、あり方委員、疾患登録委員会委員
9. 日本人類遺伝学会国際化推進委員
10. 日本生殖内分泌学会誌編集委員長
11. 日本小児科学会学術委員会委員
12. Clinical Pediatric Endocrinology, Vice Editor-in-Chief
13. Cytogenetic Genome Research, Associate Editor
14. Molecular Syndromology, Associate editor
15. Molecular Cellular Pediatrics, Editorial board member
16. Hormone Research in Pediatrics, Editorial board member
17. Fronter in Endocrinology/pediatrics, Associate editor
18. Endocrine Journal, Editor

鏡雅代

1. 日本小児内分泌学会評議員
2. 日本人類遺伝学会評議員
3. Clinical Epigenetics, Editorial Board
4. BMC Medical Genomics, Associate editor

鳴海覚志

1. 日本内分泌学会評議員
2. 日本甲状腺学会評議員
3. 日本人類遺伝学会評議員
4. 日本小児内分泌学会あり方委員会委員長、Clinical Pediatric Endocrinology 編集委員
5. 日本小児科学会、学術委員会委員
6. 日本人類遺伝学会、将来構想委員会委員

福井由宇子

1. 内閣府・日本学術会議事務局上席学術調査員

勝又規行

1. 日本小児内分泌学会評議員

宮戸真美

1. 日本アンドロロジー学会評議員
2. 日本小児内分泌学会評議員
3. 日本生殖内分泌学会幹事
4. 日本生殖内分泌学会評議員

[受賞]

原香織

第43回 日本小児遺伝学会学術集会 大会長賞（信濃国賞）

吉田朋子

令和2年度東北大学総長賞

秋葉和壽

第54回 日本小児内分泌学会学術集会 若手優秀演題賞

小田野めぐみ

第54回 日本小児内分泌学会学術集会 若手優秀演題賞

鈴木江莉奈

2021年度RMB 優秀論文賞

成澤宏宗

第44回 日本小児遺伝学会学術集会 つながる2021 合同学術集会賞

原香織

杉山記念財団 第3回SMF 論文表彰制度奨励賞

中尾佳奈子

第64回 日本甲状腺学会学術集会 第13回コスミック研究創成賞 最優秀賞

[研究所運営への貢献]

深見真紀

1. エコチルメデイカルセンター内分泌プロジェクトリーダー、質問紙作成委員会委員、遺伝子解析プロジェクト委員
2. 研究所評価委員会委員
3. 研究所教育研修委員会委員

鏡雅代

1. 研究所遺伝子組換え実験安全委員会委員

鳴海覚志

1. 研究所評価委員会委員
2. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー

[倫理委員会承認研究課題]

1. 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における遺伝的原因の探索
2. 先天奇形症候群における遺伝的原因の探索
3. 成長障害における遺伝的要因の探索
4. 先天奇形症候群および成長障害疾患関連遺伝子の肝芽腫発生への関与の検討
5. 先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の探索
6. 小児期発症1型糖尿病に関与する遺伝的因子の探索
7. 『先天異常・先天性症候群患者登録システム』の確立と推進に関する研究
8. 『小児内分泌疾患患者登録システム』の確立と推進に関する研究
9. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
10. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
11. スマートフォンアプリを用いた小児の成長、発達、生活習慣に関する観察研究
12. MIRAGE 症候群および関連疾患の自然歴と表現型スペクトラムに関する臨床研究
13. 小児期発症1型糖尿病の治療・予後改善のための多施設共同研究（第5コホート）

14. 骨・軟骨の成長の分子基盤探索
15. SHOX 異常症の病態解明
16. 世代間ゲノム変化の探索
17. 双胎間輸血症候群による DNA メチル化の変化と出生後の成長に関する研究
18. NICU 共通データベースを利用した SGA (Small-for-Gestational Age) 児における唾液 DNA メチル化と生活習慣病の関連に関する研究
19. こころの性の多様性の分子基盤探索
20. 「ルナルナ」を用いた女性のリプロダクティブヘルスとこころの健康及び社会的リスク要因に関する研究
21. 小児消化管疾患の病態形成における SAMD9 の役割に関する検討
22. 小児難治性消化器疾患の分子病態に関する研究
23. 加齢性ゲノム変化の分子基盤解明
24. 小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムの構築
25. Noonan 症候群類縁疾患患児と主な養育者に関する実態調査
26. 小児期発症糖尿病のバイオマーカーとしての cell free 非メチル化インスリン DNA の意義の解明
27. ディープラーニングを用いた筆記文字の特性解析
28. 機械学習を用いた筆記文字、描画、工作、シール貼りの特性解析

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Matsubara K, Hattori T, Narumi S. Achievement of developmental milestones recorded in real time: A mobile app-based study. *J Pediatr*. 2022; 245: 201-207
2. Fukami M, Shindo J, Ogata T, Kageyama I, Kamimaki T. SHOX far-downstream deletion in a patient with non-syndromic short stature. *Am J Med Genet*. 2022; 188(7): 2173-2177
3. Fujisawa Y, Ono H, Konno A, Yao I, Itoh H, Baba T, Morohashi K, Katoh-Fukui Y, Miyado M, Fukami M, Ogata T. Intrauterine hyponutrition reduces fetal testosterone production and postnatal sperm count in the mouse. *J Endocr Soc*. 2022; 6(4): bvac022
4. Aoto S, Hangai M, Ueno-Yokohata H, Ueda A, Igarashi M, Ito Y, Tsukamoto M, Jinno T, Sakamoto M, Okazaki Y, Hasegawa F, Ogata-Kawata H, Namura S, Kojima K, Kikuya M, Matsubara K, Taniguchi K, Okamura K. Collection of 2429 constrained headshots of 277 volunteers for deep learning. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 3730
5. Eggermann T, Yapici E, Bliet J, Pereda A, Begemann M, Russo S, Tannorella P, Calzari L, de Nancrales GP, Lombardi P, Temple IK, Mackay D, Riccio A, Kagami M, Ogata T, Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tümer Z. Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences. *Clin Epigenetics*. 2022; 14(1): 41
6. Campbell D, Reyes M, Kaygusuz SB, Abali S, Guran T, Bereket A, Kagami M, Turan S, Jüppner H. A novel deletion involving the first GNAS exon encoding Gsα causes PHP1A without methylation changes at exon A/B. *Bone*. 2022; 157: 116344
7. Sato B, Kanai S, Sakaguchi D, Yajima K, Matsumoto Y, Morohoshi K, Kagaya S, Izumo N, Ichinose M, Kang W, Miyado M, Miyado K, Kawano N. Suppressive role of lactoferrin in overweight-related female fertility problems. *Nutrients*. 2022; 14(5): 938
8. Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harbisson clinical scoring system. *J Hum Genet*. 2022; 67(10): 607-611
9. Narusawa H, Sasaki S, Hara-Isono K, Matsubara K, Fukami M, Nagasaki K, Kagami M. A boy with overgrowth caused by multi-locus imprinting disturbance including hypomethylation of MEST:alt-TSS-DMR. *Eur J Med Genet*. 2022; 65(6): 104502
10. Tamaoka S, Fukuda A, Katoh-Fukui Y, Hattori A, Uchida H, Shimizu S, Yanagi Y, Kanaan SB, Sakamoto S, Kasahara M, Yoshioka T, Fukami M. Quantification of maternal microchimeric cells in the liver of children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022; 74(4): e83-e86
11. Fukami M, Shindo J, Ogata T, Kageyama I, Kamimaki T. SHOX far-downstream deletion in a patient with non-syndromic short stature. *Am J Med Genet A*. 2022; 188(7): 2173-2177
12. Matsubara K, Hattori T, Narumi S. Achievement of developmental milestones recorded in real time: A mobile app-based study. *J Pediatr*. 2022; 245: 201-207
13. Tanase-Nakao K, Muroya K, Adachi M, Abe K, Hasegawa T, Narumi S. A patient with congenital hypothyroidism due to a PAX8 frameshift variant accompanying a urogenital malformation. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022; 31(4): 250-255
14. Narumi S, Opitz R, Nagasaki K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Abe K, Sugisawa C, Kühnen P, Ishii T, Nöthen MM, Krude H, Hasegawa T. GWAS of thyroid dysgenesis identifies a risk locus at 2q33.3 linked to regulation of Wnt signaling. *Hum Mol Genet*. 2022; 31(23): 3967-3974
15. Sato T, Ishii T, Fukami M, Ogata T, Hasegawa T. The first adult case of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency with sufficient semen volume and sperm concentration. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2022; 62(3): 136-137
16. Okamoto M, Hamada J, Ochi F, Fukami M, Eguchi M. Short stature in a child with a novel AggreCan gene variant: A case report. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e15116
17. Kyodo R, Takeuchi I, Narumi S, Shimizu H, Hata K, Yoshioka T, Tanase-Nakao K, Shimizu T, Arai K. Novel biallelic mutations in the DUOX2 gene underlying very early-onset inflammatory bowel disease: A case report. *Clin Immunol*. 2022; 238: 109015
18. Kawasaki Y, Sato T, Nakano S, Usui T, Narumi S, Ishii T, Hasegawa T. High-dose fludrocortisone therapy was transiently required in a female neonate with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022; 31(2): 93-97
19. Kang W, Ishida E, Amita M, Tatsumi K, Yonezawa H, Yohtsu M, Katano D, Onozawa K, Kaneko E, Iwasaki W, Naito N, Yamada M, Kawano N, Miyado M, Sato B, Saito H, Saito T, Miyado K. Trehalose suppresses

- lysosomal anomalies in supporting cells of oocytes and maintains female fertility. *Nutrients*. 2022; 14(10): 2156
20. Kang W, Katano D, Kawano N, Miyado M, Miyado K. Extra-mitochondrial citrate synthase controls cAMP-dependent pathway during sperm acrosome reaction in mice. *MicroPubl Biol*. 2022; 10:17912
21. Ikegawa K, Hachiya R, Akiba K, Hasegawa Y. Oral disintegrating desmopressin tablet is effective for partial congenital nephrogenic diabetes insipidus with AVPR2 mutation: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022; 31(2): 87-92
22. Hara-Isono K, Nakamura A, Fuke T, Inoue T, Kawashima S, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M. Pathogenic copy number and sequence variants in children born SGA with short stature without imprinting disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(8): e3121-e3133
23. Kawashima S, Yuno A, Sano S, Nakamura A, Ishiwata K, Kawasaki T, Hosomichi K, Nakabayashi K, Akutsu H, Saitsu H, Fukami M, Usui T, Ogata T, Kagami M. Familial pseudohypoparathyroidism type 1B caused by an SVA retrotransposon insertion on the GNAS locus. *J Bone Miner Res*. 2022; 37(10): 1850-1859
24. Hara-Isono K, Yamazawa K, Tanaka S, Nishi E, Fukami M, Kagami M. CDKN1C hyperexpression in two patients with severe growth failure and microdeletions affecting the paternally inherited KCNQ1OT1:TSS-DMR. *J Med Genet*. 2022; 59(12): 1241-1246
25. Hattori A, Okuyama T, So T, Kosuga M, Ichimoto K, Murayama K, Kagami M, Fukami M, Fukuhara Y. Maternal uniparental disomy of chromosome 7 underlying argininosuccinic aciduria and Silver-Russell syndrome. *Hum Genome Var*. 2022; 9(1): 32
26. Masunaga Y, Ohkubo Y, Nishimura G, Ueno T, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. ACAN biallelic variants in a girl with severe idiopathic short stature. *J Hum Genet*. 2022; 67(8): 481-486
27. Naiki Y, Miyado M, Shindo M, Horikawa R, Hasegawa Y, Katsumata N, Takada S, Akutsu H, Onodera M, Fukami M. Adeno-associated virus-mediated gene therapy for patients' fibroblasts, induced pluripotent stem cells and a mouse model of congenital adrenal hyperplasia. *Hum Gene Ther*. 2022; 33(15-16): 801-809
28. Shindo M, Miyado K, Kang W, Fukami M, Miyado M. Efficient superovulation and egg collection from mice. *Bio Protoc*. 2022; 12(11): e4439
29. Higashiyama H, Ohsone Y, Takatani R, Futatani T, Kosaki R, Kagami M. Two infants with mild, atypical clinical features of Kagami-Ogata syndrome caused by epimutation. *Eur J Med Genet*. 2022; 65(10): 104580
30. Sugisawa C, Taniyama M, Sato T, Takahashi Y, Hasegawa T, Narumi S. Biallelic PROKR2 variants and congenital hypogonadotropic hypogonadism: a case report and a literature review. *Endocr J*. 2022; 69(7): 831-838
31. Nakagawa R, Takasawa K, Gau M, Tsuji-Hosokawa A, Kawaji H, Murakawa Y, Takada S, Mikami M, Narumi S, Fukami M, Sreenivasan R, Maruyama T, Tucker E, Zhao L, Bowles J, Sinclair A, Koopman P, Hayashizaki Y, Morio T, Kashimada K. Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency. *Hum Mol Genet*. 2022; 31(13): 2223-2235
32. Kuriki A, Hosoya S, Ozawa K, Wada S, Kosugi Y, Wada YS, Sekizawa A, Miyazaki O, Kagami M, Sago H. Quantitative assessment of coat-hanger ribs detected on three-dimensional ultrasound for prenatal diagnosis of Kagami-Ogata syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022; 48(12): 3314-3318
33. Fujii S, Mochizuki K, Usui H, Kitagawa N, Umemoto S, Tanaka M, Tanaka Y, Otani M, Nozawa K, Kurosawa K, Kagami M, Shinkai M. Infantile hepatic hemangioma and hepatic mesenchymal hamartoma in an infant associated with placental mesenchymal dysplasia: a case report. *Surg Case Rep*. 2022; 8(1): 161
34. Miyagi T, Yamazaki R, Ueda K, Narumi S, Hayamizu Y, Uji-I H, Kuroda M, Kanekura K. The patterning and proportion of charged residues in the arginine-rich mixed-charge domain determine the membrane-less organelle targeted by the protein. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(14): 7658
35. Narita K, Muramatsu H, Narumi S, Nakamura Y, Okuno Y, Suzuki K, Hamada M, Yamaguchi N, Suzuki A, Nishio Y, Shiraki A, Yamamori A, Tsumura Y, Sawamura F, Kawaguchi M, Wakamatsu M, Kataoka S, Kato K, Asada H, Kubota T, Muramatsu Y, Kidokoro H, Natsume J, Mizuno S, Nakata T, Inagaki H, Ishihara N, Yonekawa T, Okumura A, Ogi T, Kojima S, Kaname T, Hasegawa T, Saitoh S, Takahashi Y. Whole-exome analysis of 177 pediatric patients with undiagnosed diseases. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 14589
36. Ota T, Katsumata N, Naiki Y, Horikawa R. Novel non-stop variant of the NR0B1 gene in two siblings with adrenal hypoplasia congenital. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(9): 1189-1193
37. Masunaga Y, Nishimura G, Takahashi K, Hishiyama T, Imamura M, Kashimada K, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Oba D, Ohashi H, Ikeno M, Sakamoto Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. Clinical and molecular findings in three Japanese patients with N-acetylneuraminic acid synthetase-congenital disorder of glycosylation (NANS-CDG). *Sci Rep*. 2022; 12(1): 17079
38. Akiba K, Hasegawa Y, Katoh-Fukui Y, Terao M, Takada S, Hasegawa T, Fukami M, Narumi S. POU1F1/Pou1f1 c.143-83A>G variant disrupts the branch site in pre-mRNA and leads dwarfism. *Endocrinology*. 2022 in press

39. Ariyasu D, Nagamatsu F, Aso K, Akiba K, Hasegawa Y. Longitudinal clinical course in patients with 5 α -reductase type 2 deficiency treated with testosterone and dihydrotestosterone during infancy and puberty. *Endocr J*. 2022 in press
 40. Negishi Y, Kurosawa K, Takano K, Matsubara K, Nishiyama T, Saitoh S. A nationwide survey of Schaaf-Yang syndrome in Japan. *J Hum Genet*. 2022; 67(12): 735-738
 41. Urakawa T, Ozawa J, Tanaka M, Narusawa H, Matsuoka K, Fukami M, Nagasaki K, Kagami M. Beckwith-Wiedemann syndrome with long QT caused by a deletion involving KCNQ1 but not KCNQ1OT1:TSS-DMR. *Eur J Med Genet*. 2022 in press
- (2) 英文総説・著書
1. Fukami M, Ogata T. Congenital disorders of estrogen biosynthesis and action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022; 36(1): 101580
 2. Fukami M, Miyado M. Mosaic loss of the Y chromosome and men's health. *Reprod Med Biol*. 2022; 21(1): e12445
 3. Fukami M. 11-Oxyandrogens from the viewpoint of pediatric endocrinology. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2022; 31(3): 110-115
 4. Narumi S. Discovery of MIRAGE syndrome. *Pediatr Int*. 2022; 64(1): e15283
 5. Takezawa Y, Iwai M, Fujiki Y, Yokomizo R, Kishigami H, Miyado M, Kawano N, Yamada M, Shindo M, Suzuki M, Sato B, Katano D, Kamijo S, Hamatani T, Tanaka M, Umezawa A, Kang W, Miyado K. Embryonic β -catenin is required for priming of the uterus to implantation. *Lab Invest*. 2022 in press
- (3) 和文総説・著書
1. 鏡雅代. 小児内分泌疾患の遺伝学的解析. *小児科* 2022; 63(7): 705-712
 2. 中尾佳奈子, 長谷川行洋. 小児内分泌疾患の移行期医療. *小児科* 2022; 63(7): 761-767
 3. 小池研太郎, 早川格, 阿部裕一, 石黒精, 小崎里華, 鏡雅代, 久保田雅也. 半球間抑制低下が暗算で軽快した DYT11 に伴う局所性ジストニアの 1 例. *脳と発達* 2022; 54(4): 256-261
2. 学会発表
- (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
1. Fukami M. New aspects of numerical and structural alterations in human chromosomes. In: ASHG-ESHG-JSHG Joint Symposium on Recent Advances in Chromosome Research. The 67th annual meeting of the Japanese Society of Human Genetics, Yokohama, 2022.12.16
- (2) 国際学会一般演題発表
該当無し
- (3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演
1. 鳴海覚志. MIRAGE 症候群と SAMD9 変異. 招待講演 埼玉県立小児医療センター講演会 2022.1.7
 2. 深見真紀. ヒトの性の多様性. 特別講演 JCR GD&DSD セミナー in 関西, (WEB (ライブ配信) 講演) 2022.01.15
 3. 深見真紀. 性の新知見: 性スペクトラム. 国立医薬品食品衛生研究所(NIHS)特別講演会, (ハイブリッド講演 (ライブ配信)) 2022.01.17
 4. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学. 招待講演 東北大学小児科イブニングカンファレンス 2022.1.18
 5. 深見真紀. 性スペクトラム: ヒトの性の新知見. 招待講演 九州大学ダイバーシティ推進トップセミナー (WEB (ライブ配信) 講演) 2022.01.31
 6. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の分子遺伝学. 特別講演 東京医科歯科大学大学院特別講義 2022.1.31
 7. 鳴海覚志. 成長障害をきたす全身性疾患 MIRAGE 症候群の“発見”と“その後の学び”. 招待講演 東海小児内分泌講演会 2022.2.5
 8. 鏡雅代. 小児におけるインプリンティング異常症. 第 22 回川野賞基礎医学分野受賞講演 2022.3.12
 9. 鳴海覚志. 分子の目で見える SGA 性低身長症. 特別講演 SGA インターネットシンポジウム 2022,

(WEB 配信) 2022.4.19

10. 深見真紀. ヒトの性の発見. 特別講演 聖心女子学院 東京 2022.5.25、6.24
11. 鳴海寛志. 先天性内分泌疾患の包括的遺伝子診断. 教育講演 第95回日本内分泌学会学術総会 別府 2022.6.1
12. 深見真紀. 性分化疾患の性ホルモン補充. クリニカルアワー, 第95回日本内分泌学会学術総会, (ハイブリッド講演 (ライブ配信)) 別府 2022.6.2
13. 深見真紀. 内分泌学研究のすすめ: 症例の解析から教科書を書き換える知見の獲得を目指す. エキスパートによる内分泌セミナー 第95回日本内分泌学会学術総会 (ハイブリッド講演 (ライブ配信)) 別府 2022.6.3
14. 深見真紀. 先天性内分泌疾患の遺伝学的検査 update. 教育講演 第95回日本内分泌学会学術総会 (オンデマンド配信) 2022.6.20-7.31
15. 鳴海寛志. 成長障害をきたす全身性疾患 MIRAGE 症候群の発見と見えてきた課題. 教育講演 広島県小児内分泌講演会 (ハイブリッド配信) 広島 2022.9.2
16. 中尾佳奈子. 先天性内分泌疾患の遺伝子解析: 病的意義不明バリエーションの解釈を中心に. 招待講演 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 横浜 2022.9.10
17. 中尾佳奈子. 先天性甲状腺機能低下症における遺伝学的診断のいろは. 招待講演 Kanagawa Medical seminar for Pediatric Endocrinology 横浜 2022.10.13
18. 松原圭子. 「ゲノムインプリンティング」の正しい理解のために〜 PWS のエピゲノム診断の現場から〜. シンポジウム New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders (オンライン開催) 2022.10.22
19. 鳴海寛志. 先天性甲状腺機能低下症の遺伝学. 教育講演 第55回日本小児内分泌学会学術集会 (ハイブリッド配信) 横浜 2022.11.1
20. 鳴海寛志. 概説: ゼロから始める分子内分泌学: イントロダクション. 教育講演 第55回日本小児内分泌学会学術集会 (ハイブリッド配信) 横浜 2022.11.1
21. 服部淳. ゼロから始める染色体構造異常解析. 教育講演 第55回日本小児内分泌学会学術集会 (オンデマンド配信) 2022.11.1-2022.12.15
22. 中尾佳奈子. ゼロから始める立体構造予測. 教育講演 第55回日本小児内分泌学会学術集会 (オンデマンド配信) 2022.11.1-2022.12.15
23. 秋葉和壽. ゼロから始める細胞培養実験. 教育講演 第55回日本小児内分泌学会学術集会 (オンデマンド配信) 2022.11.1-2022.12.15
24. 中尾佳奈子. 近接性標識による甲状腺ホルモン受容体転写制御機構の網羅的解析. コスミック研究創成賞 2021 年度最優秀賞受賞者講演 第65回日本甲状腺学会学術集会 大阪 2022.11.2
25. 中尾佳奈子. 17年間のキャリアを振り返って. 女性甲状腺ワークショップ特別講演 第65回日本甲状腺学会学術集会 大阪 2022.11.2
26. 服部淳. 成人身長性の性差と SHOX 発現. AΩ の会 2022 秋 (WEB 開催) 2022.11.14
27. 深見真紀. ヒト染色体の新知見. 特別講演 第18回北関東遺伝診療フォーラム 大宮 (ハイブリッド講演 (ライブ配信)) 2022.11.28

(4) 国内学会一般演題
57 題 (省略)

【その他】

[教育活動]

深見真紀

1. 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 連携大学院教授
2. 東北大学 連携大学院教授
3. 浜松医科大学非常勤講師

鳴海寛志

1. 日本医科大学 非常勤講師

宮戸真美

1. 別府大学食物栄養科学部教授
2. 別府大学大学院食物栄養科学研究科研究指導教員
3. 文教大学健康栄養学部非常勤講師

松原圭子

1. 早稲田大学 先進理工学部 外部講師

英語学位プログラム Major in BioScience 「Developmental Biology and Genetics」 講義担当 2022.6.24

[社会貢献]

深見真紀

1. 内閣府 総合科学・イノベーション会議専門委員
2. 日本小児内分泌学会理事
3. 日本小児内分泌学会評議員
4. 日本生殖内分泌学会常務理事
5. 日本生殖内分泌学会評議員
6. 日本人類遺伝学会評議員
7. 日本内分泌学会評議員
8. 日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会委員長、あり方委員、疾患登録委員会委員
9. 日本人類遺伝学会国際化推進委員
10. 日本生殖内分泌学会誌編集委員長
11. 日本小児科学会学術委員会委員
12. Clinical Pediatric Endocrinology, Vice Editor-in-Chief
13. Cytogenetic Genome Research, Associate editor
14. Molecular Syndromology, Associate editor
15. Molecular Cellular Pediatrics, Editorial board member
16. Hormone Research in Pediatrics, Editorial board member
17. Fronter in Endocrinology/pediatrics, Associate editor
18. Endocrine Journal, Editor

鏡雅代

1. 日本小児内分泌学会評議員
2. 日本人類遺伝学会評議員
3. 日本小児遺伝学会評議員
4. 日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会委員、倫理委員会委員、用語委員会委員
5. Clinical Epigenetics, Editorial Board
6. BMC Medical Genomics, Associate editor

鳴海寛志

1. 日本小児内分泌学会理事
2. 日本内分泌学会評議員
3. 日本甲状腺学会評議員
4. 日本人類遺伝学会評議員
5. 日本小児内分泌学会あり方委員会委員長、Clinical Pediatric Endocrinology 編集委員
6. 日本甲状腺学会小児甲状腺疾患委員会委員、臨床重要課題「甲状腺ホルモン合成障害」委員
7. 日本小児科学会、学術委員会委員
8. 日本人類遺伝学会、将来構想委員会委員

福井由宇子

1. 内閣府・日本学術会議事務局上席学術調査員
2. 文部科学省・振興局ライフサイエンス科生命倫理技術参与

勝又規行

1. 日本小児内分泌学会評議員

宮戸真美

1. 日本アンドロロジー学会評議員
2. 日本小児内分泌学会評議員
3. 日本生殖内分泌学会幹事
4. 日本生殖内分泌学会評議員

中尾佳奈子

1. 日本甲状腺学会臨床重要課題「甲状腺ホルモン合成障害」委員

[受賞]

鏡雅代

第22回川野賞基礎医学分野 「小児におけるインプリンティング異常症」

張若谷

滋慶教育科学研究所（略称 JESC） 奨励賞 卒業研究「下垂体性巨人症の新規発症機序の解明」

鳴海寛志

日本小児科学会 学術研究賞 「新規単一遺伝子疾患 MIRAGE 症候群の発見」

成澤宏宗

第25回小児分子内分泌研究会 優秀演題賞 「中枢性思春期早発症患者 76 症例の遺伝学的解析と臨床像の検討」

秋葉和壽

日本人類遺伝学会第67回大会 大会最優秀ポスター賞 「深部イントロン POU1F1 バリエーションの多段階機能解析系の構築: c.143-83A>G は分枝部位破壊によるスプライス異常を起こす」

[研究所運営への貢献]

深見真紀

1. エコチルメデイカルセンター内分泌プロジェクトリーダー、質問紙作成 WG 委員、遺伝子解析 WG 委員
2. 研究所評価委員会委員
3. 研究所教育研修委員会委員

鏡雅代

1. 研究所遺伝子組換え実験安全委員会委員
2. エコチルメデイカルセンター内分泌プロジェクトリーダー、質問紙作成委員会委員、遺伝子解析プロジェクト委員
3. 倫理審査委員会基礎部会委員
4. 細胞提供予備審査委員会委員

鳴海寛志

1. 研究所評価委員会委員
2. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー

[倫理委員会承認研究課題]

1. 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害における遺伝的原因の探索
2. 先天奇形症候群における遺伝的原因の探索
3. 成長障害における遺伝的要因の探索
4. 先天奇形症候群および成長障害疾患関連遺伝子の肝芽腫発生への関与の検討
5. 先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の探索
6. 小児期発症 1 型糖尿病に関与する遺伝的因子の探索
7. 『先天異常・先天性症候群患者登録システム』の確立と推進に関する研究
8. 『小児内分泌疾患患者登録システム』の確立と推進に関する研究
9. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
10. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
11. スマートフォンアプリを用いた小児の成長、発達、生活習慣に関する観察研究

12. MIRAGE 症候群および関連疾患の自然歴と表現型スペクトラムに関する臨床研究
13. 小児期発症 1 型糖尿病の治療・予後改善のための多施設共同研究（第 5 コホート）
14. 骨・軟骨の成長の分子基盤探索
15. SHOX 異常症の病態解明
16. 世代間ゲノム変化の探索
17. 双胎間輸血症候群による DNA メチル化の変化と出生後の成長に関する研究
18. NICU 共通データベースを利用した SGA（Small-for-Gestational Age）児における唾液 DNA メチル化と生活習慣病の関連に関する研究
19. こころの性の多様性の分子基盤探索
20. 「ルナルナ」を用いた女性のリプロダクティブヘルスとこころの健康及び社会的リスク要因に関する研究
21. 小児消化管疾患の病態形成における SAMD9 の役割に関する検討
22. 小児難治性消化器疾患の分子病態に関する研究
23. 加齢性ゲノム変化の分子基盤解明
24. 小児内分泌疾患患者臨床情報の全国登録システムの構築
25. Noonan 症候群類縁疾患患児と主な養育者に関する実態調査
26. 小児期発症糖尿病のバイオマーカーとしての cell free 非メチル化インスリン DNA の意義の解明
27. ディープラーニングを用いた筆記文字の特性解析
28. 機械学習を用いた筆記文字、描画、工作、シール貼りの特性解析
29. 先天性疾患臨床診断のための遺伝学的検査提供体制の整備
30. 褐色細胞腫・パラガングリオーマにおける遺伝学的要因の探索