

24. ダイバーシティ研究室

室長：松原 圭子

【ミッション・目標】

当研究室のミッションは下記の3つである。

1. 「生物学的性(sex)に着目したヒトの多様性を解明する」
2. 「ゲノム・エピゲノム解析による先天希少難病の遺伝学的背景探索し、明らかにする」
3. 「研究組織の多様性を推進し、研究支援環境を整備する」

われわれは、ダイバーシティを構成する属性について、性別や年齢などに加え、「病気であること」や「病気の原因となる遺伝子の変化を持つこと」も、重要な属性であると捉えている。当研究室では、科学的・医学的視点からヒトの生物学的多様性を深く理解するとともに、その知見を広く発信していくことを目指す。また、ダイバーシティ実現推進室と連携し、センター内の多様性を尊重する研究環境整備にも取り組むことで、すべての研究者が能力を最大限発揮できる職場を構築し、組織全体の持続可能な発展にも寄与したい。

【研究プロジェクト】

[生物学的性(sex)に着目したヒトの多様性の研究]

1. 機械学習を用いたシール貼りの性差特性解析
2. 性染色体の構造および機能の解明

[ゲノム・エピゲノム解析による先天性遺伝性疾患の分子遺伝学的研究]

1. 先天性遺伝性疾患症例の遺伝学的背景探索
2. 先天性遺伝性疾患の臨床的および分子遺伝学的特徴の解明

【研究体制】()

室 長：松原圭子

(R6 年 11 月～女性の健康総合センターオープンイノベーションセンター準備

室室長)

研 究 員：深見真紀(研究所副所長、分子内分泌研究部部長)

宮戸健二(細胞医療研究部 生殖細胞機能研究室室長)

黒木陽子(ゲノム医療研究部室長、共同研究管理室室長)

服部淳(分子内分泌研究部上級研究員)

辻敦美(システム発生・再生医学研究部研究員)

秋葉和壽(分子内分泌研究部研究員、～R6 年 3 月東京都立小児総合医療センター)

事 務：鈴木彩(R6 年 11 月～)

【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(～R6 年 3 月)、黒澤健司センター長(R6 年 4 月～)、堀川玲子診療部長(～R6 年 3 月)、鹿島田健一診療部長(R6 年 4 月～)、小崎里華診療部長、小須賀基通診療部長 ほか
2. 国立成育医療研究センター研究所：高田修治部長、中林一彦室長、岡村浩司室長 ほか
3. かずさ DNA 研究所：小原收副所長
4. 明治大学文学部心理社会学科：佐々木掌子准教授
5. 和洋女子大学人文学部こども発達学科：大神優子教授
6. 國學院大學人間開発学部子ども支援学科：島田由紀子教授
7. 獨協医科大学埼玉医療センター小児科：村上信行准教授、大戸祐二准教授

【研究の概要】

[生物学的性(sex)に着目したヒトの多様性の分子基盤研究]

- ・ 機械学習を用いたシール貼りの性差特性解析

本年の研究成果

シールを用いた簡易描画で小児の性差を予測する AI プログラムの開発を行った(Matsubara et al. 2024)。

- ・ 性染色体の構造および機能の解明

本年の研究成果

X染色体不活性化に伴う成長遺伝子 SHOX の発現量性差が成人身長性差に寄与する可能性を見出した (Hattori et al. 2024)。

PAR1 に複数の切断点を有する二動原体 Y 染色体のゲノム構造を明らかにした (Ogiwara et al. 2024)。

[ゲノム・エピゲノム解析による先天性遺伝性疾患の分子遺伝学的研究]

- ・ 先天性遺伝性疾患症例の遺伝学的背景探索
本年の研究成果
- 1. 不随意運動を初発症状とする偽性副甲状腺機能低下症 1B 型症例を報告した (Naganuma et al. 2024)。
- 2. NKX2-1 バリアントと既報の DUOX2 バリアントを有する先天性甲状腺機能低下症例の遺伝学的背景を詳細な臨床症状とともに報告した (Uehara et al. 2024)。
- 3. ABCC8 ヘテロ接合性ナンセンスバリアントを持ち、母娘で異なる臨床症状を示した家系を報告した (Uehara et al. 2024)。
- 4. Xp22.2 のヘテロ接合性欠失により、線状皮膚欠損症候群、B 細胞前駆体急性リンパ性白血病、低身長をきたした女児例を報告した (Tsuge et al. 2024)。
- 5. ロングリードシーケンシングを用い、低リン血症くる病患者における重複の切断点を決定し、Replication Error が染色体構造異常の発生機序であることを明らかにした (Akiba et al. 2024)。
- ・ 先天性遺伝性疾患の臨床的および分子遺伝学的特徴の解明
- 1. 日本人 Prader-Willi 症候群患者の周産期と新生期における臨床的特徴を明らかにした (Oto et al. 2023)。
- 2. 複数のインプリンティング領域のメチル化異常を示す multilocus imprinting disturbance のメチル化異常パターン、遺伝学的原因、病像について本邦における 29 名について明らかにした (Urakawa et al. 2024)。
- 3. 60 例の Temple 症候群症例の臨床像の解析から、Temple 症候群の長期予後を明らかにし、効果的な治療法を提唱した (Ogawa et al. 2024)。
- 4. DUOX2 異常症による先天性甲状腺機能低下症では、遺伝子型・表現型相関がないこと、治療を中止できても再開を必要とすることを明らかにした (Uehara et al. 2024)。
- 5. 低ゴナドトロピン性性腺機能低下症患者に共通する DNA メチル化変化を探索した (Suzuki et al. 2024)。

【令和 5 年研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文原著
 1. Oto Y, Murakami N, Imatani K, Inoue T, Itabashi H, Shiraishi M, Nitta A, Matsubara K, Kobayashi S, Ihara H, Nagai T, Matsubara T: Perinatal and neonatal characteristics of Prader-Willi syndrome in Japan. *Pediatr Int* 2023;65(1):e15540.
 - (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.
 - (3) 和文総説
なし
2. 学会発表
 - (1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演
 1. Matsubara K: Genetic Causes for Fetal Growth Failure/Small for Gestational Age. Symposium “Facing to the clinical problems caused by fetal growth failure. ASPR2023 2023.11.12 (web)
 - (2) 国際学会一般演題発表
 1. Matsubara K, Negishi Y, Kurosawa K, Takano K, Nishiyama T, Saito S: Schaaf-Yang syndrome: Insights from a nationwide epidemiological study in Japan. *Human Genetics Asia*

2023.10.12(ポスター)

2. Uehara E, Hori N, Nakao K, Akiba K, Sueoka H, Matsubara K, Narumi S: A case of congenital hypothyroidism with NKX2-1 and DUOX2 variants. Human Genetics Asia, 2023.10.12 (ポスター)
3. Kuroki Y, Matsubara K, Ueda A, Kiyokawa N, Fukami M: Report on genetic testing activities at the section of genetic testing for congenital disorders in CLC at NCCHD. Human Genetics Asia 2023.10.14 (ポスター)

(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. 松原圭子: Prader-Willi 症候群と肥満, JES We Can2 肥満をめぐって～生来と環境の視点から 第 96 回日本内分泌学会学術集会 名古屋 2023. 6. 2 口頭
2. 松原圭子, 根岸豊, 黒澤健司, 高野亨子, 西山毅, 齋藤伸治: Schaaf-Yang 症候群は小児内分泌科医も知っておくべき疾患である～本邦の全国疫学調査から～ 第 56 回日本小児内分泌学会学術集会 大宮 2023. 10. 19 口頭
3. 松原圭子, 黒木陽子, 鏡雅代, 深見真紀: インプリンティング異常症解析の実際 シンポジウム 第 56 回日本小児内分泌学会学術集会 大宮 2023. 10. 21 口頭

(4) 国内学会一般演題
3 題

【令和 5 年研究費】

公的研究費 (研究代表者)

〔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) 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) 5,850 千円
2. 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) 2,470 千円
3. 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」(2023 年度～2024 年度) 1,560 千円

〔成育医療研究開発費〕

1. 2023B-3 松原圭子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム診断のためのターゲットロングリードシーケンシング法の開発および検証」(2023 年度～2025 年度) 2,250 千円; 研究班全体

公的研究費 (研究分担者)

〔文部科学省科学研究費〕

1. 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) 300 千円; 間接経費含む (2023 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 (2023 年度)

〔成育医療研究開発費〕

1. 松原圭子, 深見真紀 2023A-1 左合治彦 研究課題名「小児・周産期ゲノム情報の集約化と利活用の基盤構築に関する研究」(2023 年度～2024 年度) 26,690 千円; 研究班全体 (2023 年度)

【その他】

〔教育活動〕

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 2023.6.18

〔研究所運営への貢献〕

松原圭子

1. 女性の健康ナショナルセンター「女性のライフコースと性差を踏まえた基礎研究・臨床研究の積極的な推進」ワーキンググループリーダー（R5年9月～）
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. ディープラーニングを用いた筆記文字の特性解析
2. 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6年研究業績】

1. 誌上発表
- (1) 英文原著
 1. Hijikata A, Suyama M, Matoba R, Kikugawa S, Naruto T, Enomoto Y, Kurosawa K, Harada N, Kaname T, Yanagi K, Miyako K, Takazawa M, Sasai H, Hosokawa J, Itoga S, Yamaguchi T, Kosho T, Matsubara K, Kuroki Y, Fukami M, Adachi K, Nanba E, Tsuchida N, Uchiyama Y, Matsumoto N, Nishimura K, Ohara O: Exome-wide benchmark of difficult-to-sequence regions using short-read next-generation DNA sequencing. *Nucleic Acids Res* 2024;52(1):114-124.
 2. Naganuma J, Suzumura H, Koyama S, Yaginuma M, Fujita Y, Watabe Y, Imataka G, Kagami M, Matsubara K, Yoshihara S: Pseudohypoparathyroidism type 1B with involuntary movements. A case report and literature review. *Clin Pediatr Endocrinol* 2024;33(3):151-156.
 3. Hattori A, Seki A, Inaba N, Nakabayashi K, Takeda K, Tatsusmi K, Naiki Y, Nakamura A, Ishiwata K, Matsumoto K, Nasu M, Okamura K, Michigami T, Katoh-Fukui Y, Umezawa A, Ogata T, Kagami M, Fukami M: Expression levels and DNA methylation profiles of the growth gene SHOX in cartilage tissues and chondrocytes. *Sci Rep* 2024;14(1):8069.
 4. Uehara E, Abe K, Tanase-Nakao K, Muroya K, Hattori A, Matsubara K, Fukami M, Narumi S: Molecular and clinical features of congenital hypothyroidism due to multiple DUOX2 variants. *Thyroid*. 2024;34(7):827-836.
 5. Uehara E, Hori N, Tanase-Nakao K, Akiba K, Sueoka H, Matsubara K, Narumi S: Congenital Hypothyroidism with thyroid in situ. A case report with NKX2-1 and DUOX2 hypomorphic variants. *Horm Res Paediatr* 2024;1-7.
 6. Matsubara K, Ohgami Y, Okamura K, Aoto S, Fukami M, Shimada Y: Machine learning trial to detect sex differences in simple sticker arts of 1606 preschool children. *Minerva Pediatr* (Torino) 2024;76(3):343-349.
 7. Suzuki E, Nakabayashi K, Aoto S, Ogata T, Kuroki Y, Miyado M, Fukami M, Matsubara K: DNA methylation changes in the genome of patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Heliyon* 2024;10(18):e37648.
 8. Zukeran H, Akiba K, Higuchi S, Mori J, Yorifuji T, Hasegawa Y: A case of diffuse congenital hyperinsulinism in which continuous glucose monitoring contributed to the choice of a treatment strategy following a subtotal pancreatectomy. *Clin Pediatr Endocrinol* 2024;33(3):174-180.
 9. Ogiwara Y, Kobori Y, Suzuki E, Hattori A, Tanase-Nakao K, Osaka A, Iwahata T, Okada H, Kuroki Y, Fukami M: Isodicentric Y chromosome with multiple breakpoints in the pseudoautosomal region 1. *Cytogenet Genome Res* 2024;164(3-4):133-138.
 10. Urakawa T, Soejima H, Yamoto K, Hara-Isono K, Nakamura A, Kawashima S, Narusawa H, Kosaki R, Nishimura Y, Yamazawa K, Hattori T, Muramatsu Y, Inoue T, Matsubara K, Fukami M, Saitoh S, Ogata T, Kagami M: Comprehensive molecular and clinical findings in 29 patients with multi-locus imprinting disturbance. *Clin Epigenetics* 2024;16(1):138.
 11. Uehara E, Shimura N, Matsubara K, Kageyama I, Yorifuji T, Fukami M: ABCC8

- haploinsufficiency in a mother-daughter pair with young-onset diabetes with and without neonatal hypoglycemia. Clin Pediatr Endocrinol 2024 Accepted.
12. Tsuge T, Naiki Y, Osumi T, Maekawa T, Matsubara K, Kato M, Ishiguro. A: B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a girl with microphthalmia with linear skin defects syndrome. Pediatrics International 2024 Accepted.
 13. Ogawa T, Narusawa H, Nagasaki K, Kosaki R, Naiki Y, Aramaki M, Matsubara K, Nakamura A, Fukami M, Ogata T, Kagami M: Temple syndrome: comprehensive clinical study in genetically confirmed 60 Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 2024 Accepted.
 14. Akiba K, Matsubara K, Hattori A, Fukami M: Intragenic duplication of PHEX in a girl with X-linked hypophosphatemia: a case report with review of literature. Endocrine J 2024 Accepted.

(2) 英文総説・著書

1. Kuroki Y, Hattori A, Fukami M: Long-read next-generation sequencing for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders. Annal Pediatr Endocr Metab 2024 in press
2. Hattori A, Fukami M: Multifocal genomic reconstruction leading to germline structural variants. Methods Mol Biol 2024 in press.
3. Ogata T, Hattori A, Fukami M: SHOX and sex difference in height: a hypothesis. Endocr J. 2024 in press.
4. Fukuoka M, Kang W, Horiike S, Yamada M, Miyado K. Calcium oscillations and mitochondrial enzymes in stem cells. Regenerative Therapy. 2024; 26: 811-818
5. Hattori A, Fukami M: Precocious puberty in boys with NR0B1 variants. Endocrines. 2024; 5(4): 529-537

(3) 和文総説・著書

1. 辻敦美、鹿島田健一，最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針改訂第3版 10章「性分化疾患」，2024.4.10

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Hattori A: Genetics of differences/disorders of sex development. Symposium APPES-ISPAAE Joint Meeting 2024 Delhi, India 2024.10.4

(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

該当なし

(4) 国内学会一般演題

3題（省略）

【令和6年研究費】

公的研究費（研究代表者）

〔文部省科学研究費〕

1. 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）1,040千円

〔成育医療研究開発費〕

1. 2023B-3 松原圭子 研究課題名「ゲノム・エピゲノム診断のためのターゲットロングリードシーケンス法の開発および検証」（2023年度～2025年度）1,299千円（研究班全体）

公的研究費（研究分担者）

〔文部科学省科学研究費〕

1. 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）200千円

〔成育医療研究開発費〕

1. 松原圭子、深見真紀 2023A-1 黒澤健二 研究課題名「小児・周産期ゲノム情報の集約化と利活用の基盤構築に関する研究」（2023年度～2024年度）9,070千円（研究班全体）

私的研究費（研究代表者）

1. 深見真紀 キャノン財団 第14回研究助成「善き未来をひらく科学技術」 研究課題名「インクルーシブ社会の実現のための「性」の揺らぎの解明」（2023年度～2025年度）6,000千円

【その他】

〔教育活動〕

松原圭子

1. 早稲田大学 先進理工学部 外部講師 Major in BioScience 「Developmental Biology and Genetics」講義担当 2024.6.24
2. 群馬大学大学院医学系研究科 分子病態学実習 外部非常勤講師 2024年4～9月

〔社会貢献〕

松原圭子

1. 日本人類遺伝学会評議員

〔研究所運営への貢献〕

松原圭子

1. 女性の健康ナショナルセンター「女性のライフコースと性差を踏まえた基礎研究・臨床研究の積極的な推進」ワーキンググループリーダー（～R6年9月）
2. 研究所リサーチコンシェルジュ メンバー
3. 文部科学省「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ（女性リーダー育成型）」成育女性リーダー育増（いくぞう）プロジェクト研究所事務局
4. 実験ノート電子化ストレージシステム作成運用 WG
5. 成育医療研究センターHP検討 WG（R6年11月～）

〔倫理委員会承認研究課題〕

1. ディープラーニングを用いた筆記文字の特性解析
2. 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