

02. 分子内分泌研究部

部長:深見 真紀

【ミッション・目標】

当研究部のミッションは、成長障害、先天性内分泌疾患、先天奇形症候群、生殖機能障害に代表される難治性成育疾患の発症機序を解明し、より良い診断法の確立および新規治療法の開発を行うことである。本研究部では、単一遺伝子疾患、ゲノム疾患、インプリンティング/エピジェネティック疾患、および、多因子疾患の観点から、臨床検体の分子遺伝学的解析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および数理的を実施し、分子レベルでの疾患成立機序解明に取り組んでいる。また、ヒトの生殖や成長などの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。

さらに当研究部では、医学研究を介して社会に貢献することを目標としている。その第一は、臨床検体のバンキングと臨床情報のデータベース構築である。これまでに 10,000 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。第二は、遺伝子医療システムの整備である。かずさ DNA 研究所と連携し、先天性疾患の臨床シークエンスの社会実装化を進めている。第三は、情報発信である。学術的価値の高い情報を、論文、教育講演、マスコミ、著書などの形で社会に発信している。また、海外の研究者と連携し、国際的医学研究の発展と小児科医療レベルの向上に貢献している。第四は、成育医療への貢献である。患者を対象とするシンポジウムの運営やエコチルメディカルサポートセンター事業、成育メディカルゲノムセンター事業を介して成育のプレゼンス向上に貢献している。

また、当研究部は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。国内外の多くの大学から大学院生・研究生を受け入れ、研究指導を行っている。さらに、AMED 研究班や学会活動を介して、さまざまな疾患における診断システムの構築、診断基準の決定、治療ガイドラインの策定を進めている。

【研究プロジェクト】

[単一遺伝子疾患]

1. 性分化疾患・性成熟疾患・生殖機能障害の疾患成立機序解明
2. MIRAGE 症候群の病態解明
3. 先天性甲状腺機能低下症の病態解明

[ゲノム疾患]

1. 先天性疾患を招くゲノム再構成の同定と発症メカニズム解明

[インプリンティング・エピジェネティック疾患]

1. 包括的インプリンティング異常症診断法の開発
2. 第 14 染色体インプリンティング異常症の病態解明
3. Silver-Russell 症候群の病態解明
4. 新規インプリンティング疾患の発見

[多因子疾患]

1. 成長障害の疾患成立機序解明
2. 小児期発症糖尿病の発症機序解明
3. 卵巣機能不全に関与する新規性ホルモン代謝機構の解明

[医療・社会への貢献]

1. 臨床シークエンスの社会実装化
2. 小児難治性疾患における診断・治療指針の作成
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: 鳴海覚志 (基礎内分泌研究室)

特任研究員: 福井由宇子

上級研究員: 勝又規行、松原圭子、宮戸真美

研 究 員: 五十嵐麻希、綾部匡之

リサーチアソシエイト: 中村繁、浅田礼光

大学院院生: 服部淳 (東北大学)、齊藤和毅 (東京医科歯科大学)、島彦仁 (東北大学)、井上毅信 (東京大学)、牛嶋規久美 (久留米大学)、岩橋めぐみ (慈恵会医科大学)、川嶋明香 (東北大学)、中尾佳奈子 (東北大学)、吉田朋子 (東北大学)、原香織 (慶応義塾大学)、大串健一郎 (聖マリアンナ医科大学)

共同研究員: 奥野美佐子、勝見桃理、木下貴裕、佐野伸一朗、秋葉和壽、長崎啓祐、中村明枝、山澤一樹、品川隆、松澤浩美

技 師: 鈴木江莉奈、神野智子、三代川温子、宮迫さおり、須恵香里、植田亜季、丹治玉江、金子晶子

事 務: 五十嵐暁子、千葉聡子、山崎久美、秋山真由子、福田るみ子

客員部長: 緒方勤 (浜松医科大学教授)

【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. European Imprinting Disorder partners (EUCID.net): 国際診療基準の作成
 6. 香港 Clinical Genetic Service (Dr. Ho-Ming Luk): インプリンティング疾患の解析
 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
- 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、ノルウェー、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、齊藤英和副センター長、高山真一郎統括部長、奥山虎之統括部長、義岡孝子統括部長、窪田満統括部長、久保田雅也診療部長、堀川玲子診療部長、関敦仁診療部長、東範行診療部長、小崎里華診療部長、石倉健司診療部長、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、津村秀樹室長、中林一彦室長、宮戸健二室長、岡村浩司室長、ほか
3. 慶應大学医学部小児科: 長谷川奉延教授、小崎健次郎教授
4. 慶應大学医学部産婦人科: 田中守教授、丸山哲夫講師
5. 独協医科大学越谷病院泌尿器科: 岡田弘教授
6. 独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: 長谷川行洋科長
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、中井秀郎教授

11. 東京医科歯科大学難治疾患研究所:石野史敏教授、稲澤譲治教授
 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. 徳島大学産婦人科:苛原稔教授、松崎利也准教授
 14. 九州大学大学院医学研究科:諸橋憲一郎教授
 15. 和歌山医科大学:山田源教授
 16. 早稲田大学 先端生命医科学センター:筒井和義教授
 17. 千葉大学医学部産婦人科:生水真紀夫教授
 18. 国立遺伝学研究所ゲノム遺伝学講座:井ノ上逸郎教授
 19. 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
 20. 北里大学理学部:関田洋一准教授
 21. かずさ DNA 研究所:小原收副所長
 22. 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
 23. SHOX 異常症研究会
 24. 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】

[単一遺伝子疾患]

- 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

新規性分化異常症責任遺伝子 *MAMLD1* を発見し (Fukami et al. Nat Genet 2006)、生体内機能を解明した (Fukami et al. J Biol Chem 2008)。さらに、非症候性尿道下裂の発症における既知単一遺伝子変異の重要性を明らかにした (Kon et al. Hum Reprod 2015)。

本年の研究成果

1. NR5A1 遺伝子のミスセンス変異が遺伝的女性における精巣形成を招くことを見出した (Igarashi et al. Hum Mutat. 2017 Cover article)。
2. PROKR2 のヘテロ接合性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中枢性思春期早発症を招くことを明らかとした。これによって、G タンパク共役型受容体の新たな機能獲得メカニズムが解明された。(Fukami et al. J Cell Mol Med., 2017, Fukami et al. Clin Endocrinol 2017)
3. STX2 がヒト生殖機能障害原因遺伝子であることをはじめて明らかとした。STX2 機能喪失変異は、常染色体劣性遺伝病として無精子症を招くと推測される。(Nakamura et al., Hum Mutat. 2018 Cover article)。
4. 非閉塞性無精子症の 10%以上が、単一遺伝子変異または oligogenic 変異もしくは Y 染色体構造異常に起因することを見出した (Nakamura et al. Andrology 2017)。

- 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見出し、疾患概念を確立した (Narumi et al, Nat Genet 2016)。

本年の研究成果

1. 例外的に血液症状を欠いた MIRAGE 症候群患者の詳細な分子遺伝学的解析を行い、末梢血で後天的に獲得された無機能型体細胞変異により、血液症状が緩和された可能性を見出した (Shima et al., J Med Genet 2018)。MIRAGE 症候群において血液症状が必発ではないことを明確にした。
2. MIRAGE 症候群の部分症状に合致する疾患として、small-for-gestational age 児として出生した性分化疾患患者 49 名に対して *SAMD9* 遺伝子の変異スクリーニングを行い、1 名で変異を同定した (Shima et al., PLoS ONE 2018)。変異陽性患者は副腎機能正常であったことから、MIRAGE 症候群において副腎低形成症が必発ではないことが明らかになった。
3. 成人骨髄異形成症候群における *SAMD9/SAMD9L* 変異スクリーニングを行い、まれではあるが成人

骨髄異形成症候群においても *SAMD9/SAMD9L* 変異が同定されること、MIRAGE 症候群、小児 MDS とは変異の分布が異なることを報告した (Nagata*, Narumi* et al., Blood 2018 *同貢献)。

● 先天性甲状腺機能低下症の病態の解明

本年の研究成果

1. 典型的な TPO 異常症とは異なる軽症型 TPO 異常症の疾患概念を報告した (Narumi et al., Endocr J 2017)。軽症型はマスキング陰性、FT3/FT4 比高値という臨床的特徴を有し、細胞発現実験で変異型分子は 50% 程度の残存機能を有していた。
2. 胎児甲状腺腫を呈した *DUOXA2* 変異症例を報告した (Nakao et al., Horm Res Paediatr 2018)。*DUOXA2* が胎児期の甲状腺ホルモン合成に必要であることを示唆する初めての知見である。
3. 先天性甲状腺機能低下症の大規模ゲノム解析にもとづき、通常両アレル性変異で先天性甲状腺機能低下症を引き起こす遺伝子 *TSHR* の片アレル性変異を持つと、発症リスクが 12 倍上昇すること、その状態にさらに *DUOX2* の片アレル性変異が加わると発症リスクが 100 倍以上に上昇すること(相乗効果)を明らかにした (Abe et al., Eur J Endocrinol 2018)
4. 先天性甲状腺形成異常患者の末梢血由来ゲノム DNA を用いて包括的メチル化異常解析を行い、本疾患の発症においてメチル化異常が果たす役割が限定的であることを明らかにした(Narumi et al., Clin Pediatr Endocrinol 2018)。

[ゲノム疾患]

● 先天性疾患を招くゲノム再構成の同定と発症メカニズム解明

これまでの研究成果

アロマターゼ過剰症を招く 15 番染色体ゲノム再構成 (Fukami et al. J Clin Endocrinol Metab 2011,2013)、46,XY DSD を招く染色体微小欠失 (Igarashi et al. PlosOne 2013)、ホルモン異常と眼球形成異常を招く *SOX2* 微小欠失 (Shima et al. J Hum Genet 2014) を同定した。

本年の研究成果

1. 偽性副甲状腺機能低下症を招く *GNAS* 遺伝子内微小欠失 (indel) の発症機序を明らかにした (Suzuki et al. Cytogenet Genome Res. 2017)。
2. 同腕染色体形成を伴う X 染色体複雑構造異常が X 不活化の異常を招くことを見出した (Suzuki et al. Cytogenet Genome Res. 2017; Fukami et al. Clin Genet 2017)。
3. 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)。この 2 動原体染色体形成に起因する早期モザイク Y 染色体喪失は、遺伝的男性における外性器男性化不全の原因となることが明らかとなった。

[インプリンティング/エピジェネティック疾患]

● 包括的インプリンティング異常症診断法の開発

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。これにより非典型的な臨床像を示す症例、複数のインプリンティング異常症責任メチル化可変領域 (DMR) のメチル化異常を示す症例の同定が可能となった。PHP と BWS の臨床像をともに示す Multiple imprinting disturbance (MLID) の症例を同定した (Sano et al. J Hum Genet 2016)。

本年の研究成果

1. 包括的インプリンティング異常症診断法を用いて、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さまざまな症例を同定した (Kagami et al. Genet Med 2017, Inoue et al. J Med Genet 2018, Kawashima et al. J Clin Endocrinol Metab 2018)。

● 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

14q32.2 インプリンティング異常症の病態を解明し (Kagami et al. Nat Genet. 2008, Kagami et al. PLoS Genet 2010)、本領域のインプリンティング遺伝子発現制御機構を明らかとしてきた (Kagami et al. Epigenetics 2012)。また、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)。本疾患の疾患名は Kagami-Ogata syndrome として OMIM に登録された。さらに KOS14 エピ変異症例の DMR における高メチル化が 5-methylcytosine (5mC) であることを見出した (Matsubara et al. Clin Epigenet 2015)。

本年の研究成果

1. KOS14 と鏡像関係にある TS14 エピ変異、KOS14 エピ変異症例において網羅的メチル化解析を行い、TS14 症例において MLID を初めて同定した (Kagami et al. Genet Med 2017)
2. 低身長、哺乳不良、筋緊張低下といった TS14 の臨床像は SRS、PWS、SGA 性低身長と一部症状がオーバーラップする。当研究室で開発した包括的メチル化解析法を用いて原因不明 SRS、PWS、SGA 性低身長症例において TS14 をスクリーニングし、19 名の TS14 患者を同定した。その後、既報の患者も含め 32 名の TS14 患者の詳細な臨床像を検討し、TS14 の臨床診断基準を提唱した (Kagami et al. Genet Med 2017)。

● Silver-Russell 症候群 (SRS) の病態解明

これまでの研究成果

126 例の解析に基づき、7 染色体母親性ダイソミーと H19-DMR のエピ変異の臨床像の違いを見出した (Fuke et al. PLoS One 2013)。さらに、SRS の臨床的多様性とインプリンティング異常症間の臨床像のオーバーラップを明らかとした (Kagami et al. Eur J Hum Genet 2015)。

本年の研究成果

1. 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 Epigenet 2017)。
2. SRS の臨床診断基準を満たす 16 番染色体母性片親性ダイソミーを同定し、これらの疾患の臨床症状の類似性を明らかとした。また、16 番染色体母性片親性ダイソミーの臨床的特徴を明確にした (Inoue et al. J Med Genet 2018)。

● 新規インプリンティング疾患の発見

これまでの研究成果

偽性副甲状腺機能低下症 (PHP) 患者の検体を集積し、家族性 PHP 症例において、20 番染色体インプリンティング領域を含む複雑ゲノム再構成を次世代シーケンサーによる全ゲノム解析から同定した (Nakamura et al. J Clin Endocrinol Metab 2016)。

本年の研究成果

1. 原因不明 SRS および SGA 性低身長 151 名の網羅的スクリーニングで 5 名の 20 番染色体母性片親性ダイソミー症例を同定し、その詳細な臨床像および内分沁学的特徴を明らかとした。20 番染色体母性片親性ダイソミーは、20 番染色体父性片親性ダイソミーと鏡像関係にある臨床像を示すことが明確となった。これによって新たなインプリンティング疾患の概念が確立された。(Kawashima et al. J Clin Endocrinol Metab 2018, F1000Prime 推薦論文)。
2. 7 番染色体父性片親性ダイソミーが、過成長を主徴とする新たなインプリンティング疾患の原因となることを明らかとした。(Nakamura et al. J Med Genet 2018)。

[多因子疾患]

● 成長障害における疾患成立機序の解明

これまでの研究成果

日本人特発性低身長の 4% 程度を SHOX 異常症が占めることを見出した。また性染色体擬常染色体領

域内 *SHOX* 周辺の微細重複が成長障害を招くことを明確とした (Fukami et al. J Hum Genet 2015; Shima et al. J Hum Genet 2016)。

本年の研究成果

1. 特発性低身長症 86 例に対する遺伝子変異スクリーニングを行い、既知遺伝子変異の寄与の程度を明らかとした。特に重要な点として、日本人患者の原因としての *ACAN* 遺伝子変異の臨床的意義を明確にした (Hattori et al. Endocrine J. 2017)。
2. モデルマウスの解析に基づき、骨形成におけるポリコム遺伝子 *Cbx2* の役割を明らかとした。Cbx2 が骨細胞と脂肪細胞系列の分化を制御していることが見いだされた (Katoh-Fukui et al Bone 2018)。

● 小児期発症糖尿病の発症機序の解明

これまでの研究成果

小児インスリン治療研究会と連携し、1,500 以上の小児期発症糖尿病患者と家族の DNA を集積した。この検体を対象に多型解析を行い、17q12-q21 のシス制御性ハプロタイプが 5 歳以下の小児における糖尿病発症リスクに関与する可能性を見出した (Ayabe et al. Diabet Med. 2016)。

本年の研究成果

1. 次世代シーケンサーを用いた変異スクリーニングによって、*CD101* と *PTPN2* がヒトの新規1型糖尿病感受性遺伝子であることを見出した (Okuno et al. J Diabetes Investig 2017, Okuno et al. Diabet Med.2018)。
2. 小児期発症自己抗体陰性1型糖尿病の 10% 以上が既知単一遺伝子変異に起因することを明らかとした。これによって1B型糖尿病と *MODY* の遺伝学的基盤のオーバーラップが明らかとなった (Ushijima et al. Pediatr Diabet 2017)。

● 卵巣機能不全に関与する新規性ホルモン代謝機構の解明

これまでの研究成果

正常月経女性および多嚢胞卵巣症候群 (PCOS) 女性において古典的および複数の非古典的男性ホルモン産生経路が機能していること、PCOS 群では主として古典的経路を介して男性ホルモン過剰産生が生じていることを明らかとした (Saito et al. Clin Endocrinol 2016; Saito et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2016)。

本年の研究成果

1. ヒト女性において近年見いだされた非古典的男性ホルモン(11-oxygenated C19 steroids) が産生されていることを明らかとし、この男性ホルモンの過剰産生が PCOS 患者における男性化の一因になっていることを見出した (Yoshida et al. Endocr J 2018)。

[医療・社会への貢献]

● クリニカルシーケンスの社会実装化

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、NPO 法人オーファンネットジャパン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 研究所と連携し、遺伝子診断がとくに重要な内分泌 7 疾患 (先天性副腎機能低下症、特発性低身長、性成熟疾患、46,XY 性分化疾患、複合型下垂体機能低下症、骨/カルシウム代謝異常症、小児期発症糖尿病) を対象とする次世代クリニカルシーケンスパネルを開発した。パネルの精度向上と効率化を推進し、2017 年より受託解析を開始した。現在、保険収載に向けての取り組みを開始している。
2. 成育メデイ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と ClinVar に変異情報を提供した。

● 小児難治性疾患における診断・治療指針の作成

これまでの研究成果

厚生労働科研究費難治性疾患研究事業および AMED 研究事業の採択を受け、第 14 染色体父性ダイソミー症候群、PWS、レリーワイル症候群、チトクローム P450 オキシドレダクターゼ欠損症、性分化疾患などにおける診断・治療指針の作成および全国実態調査を行った。

本年の研究成果

1. AMED 研究班として、日本人性分化疾患、性成熟疾患の効率的遺伝子診断システムを構築し、多数の患者の診断を行った。この情報は性分化疾患診断の手引きに活用された。
2. AMED 研究班として、インプリンティング疾患および MIRAGE 症候群の病態解明と診断法の開発を推進した。
3. 雑誌の commentary などを介して、性分化疾患の長期予後データ集積の重要性を提唱した (Fukami, Ebiomedicine 2018)。
4. 国際的合意にもとづく SRS の新しい臨床診断基準、遺伝子診断基準、治療指針を作成するための国際会議に参加し、その成果は Consensus statement として論文化された (Wakeling et al. Nat Rev Endocrinol. 2017)。

● 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 2 年間で 11 名の大学院生を受け入れ、学位論文指導を行った。島が東北大学総長賞、井上が東京大学小児科同窓会賞を受賞した。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た。
2. 国立成育医療研究センター病院の教育研修部と連携し、病院の若手医師を受け入れて短期研修を行った。うち一名が筆頭著者論文を発表した。

● 国際連携と情報発信

1. 国際共同研究、国際ワークショップ開催、国際誌編集への関与、国際症例登録推進などによって海外との連携を推進した。
2. 英文論文 (Blood, Genet Med, J Clin Endocrinol Metab, Ebiomedicine を含む)、教育講演、著書、マスコミなどによって成果を広く公開した。

【平成 29 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Fukami M, Suzuki E, Izumi Y, Torii T, Narumi S, Igarashi M, Miyado M, Katsumi M, Fujisawa Y, Nakabayashi K, Hata K, Umezawa A, Matsubara Y, Yamauchi J, Ogata T. Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein coupled receptor PROKR2 promotes early puberty. J Cell Mol Med. 2017; 21(10): 2623-2626
2. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuji T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. Genet Med. 2017; 19(12): 1356-1366
3. Hattori A, Zukeran H, Igarashi M, Toguchi S, Toubaru Y, Inoue T, Katoh-Fukui Y, Fukami M. A novel C-terminal truncating NR5A1 mutation in dizygotic twins. Hum Genome Variat. 2017; 4: 17008
4. Shima H, Ishii A, Wada Y, Kizawa J, Yokoi T, Azuma N, Matsubara Y, Suzuki E, Nakamura A, Narumi S, Fukami M. SOX2 nonsense mutation in a patient clinically diagnosed with non-syndromic hypogonadotropic hypogonadism. Endocr J. 2017; 64(8): 813-817
5. Inoue T, Nakamura A, Fuke T, Yamazawa K, Sano S, Matsubara K, Mizuno S, Matsukura Y, Harashima C, Hasegawa T, Nakajima H, Tsumura K, Kizaki Z, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects. Clin Epigenetics. 2017; 9:52

6. Miyado M, Yoshida K, Miyado K, Katsumi M, Saito K, Nakamura S, Ogata T, Fukami M. Knockout of murine *Maml1* impairs testicular growth and daily sperm production but permits normal postnatal androgen production and fertility. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(6): pii: E1300
7. Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Matsubara K, Kamimaki T, Tanaka H, Dateki S, Adachi M, Muroya K, Yoshida S, Ida S, Mitani M, Nagasaki K, Ogata T, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi, K, Matsubara Y, Narumi S, Tanaka T, Fukami M. Next-generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J*. 2017; 64(10): 947-954
8. Nakamura S, Miyado M, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Okada H, Hata K, Nakabayashi K, Okamura K, Ogata H, Matsubara Y, Ogata T, Nakai H, Fukami M. Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. *Andrology*. 2017; 5(4): 824-831
9. Ohtaka K, Fujisawa Y, Takada F, Hasegawa Y, Miyoshi T, Hasegawa T, Miyoshi H, Kameda H, Seo MK, Fukami M, Ogata T. FGFR1 analyses in four patients with hypogonadotropic hypogonadism with split-hand/foot malformation: implications for the promoter region. *Hum Mutat*. 2017; 38(5): 503-506
10. Saito K, Miyado K, Yamatoya K, Kuwahara A, Inoue E, Miyado M, Fukami M, Ishikawa T, Saito T, Kubota T, Saito H. Increased incidence of post-term delivery and Cesarean section after frozen-thawed embryo transfer during a hormone replacement cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34(4): 465-470
11. Ihara K, Fukano C, Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Kikuchi N, Yokota I, Takemoto K, Mukai T, Nishii A, Kikuchi T, Mori T, Shimura N, Sasaki G, Kizu R, Takubo N, Soneda S, Fujisawa T, Takaya R, Kizaki Z, Kanzaki S, Hanaki K, Matsuura N, Kasahara Y, Kosaka K, Takahashi T, Minamitani K, Matsuo S, Mochizuki H, Kobayashi K, Koike A, Horikawa R, Teno S, Tsubouchi K, Mochizuki T, Igarashi Y, Amemiya S, Sugihara S; Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). FUT2 non-secretor status is associated with type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med*. 2017; 34(4): 586-589
12. Takagi M, Dobashi K, Nagahara K, Kato M, Nishimura G, Fukuzawa R, Narumi S, Hasegawa T. A novel de novo germline mutation Glu40Lys in AKT3 causes megalencephaly with growth hormone deficiency. *Am J Med Genet A*. 2017; 173(4): 1071-1076
13. Yamatoya K, Saito K, Saito T, Kang W, Nakamura A, Miyado M, Kawano N, Miyamoto Y, Umezawa A, Miyado K, Saito H. Birth weights and Down syndrome in neonates that were delivered after frozen-thawed embryo transfer: The 2007-2012 Japan Society of Obstetrics and Gynecology National Registry data in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017; 16(2): 228-234
14. Miyado K, Kang W, Yamatoya K, Hanai M, Nakamura A, Mori T, Miyado M, Kawano N. Exosomes versus microexosomes: Shared components but distinct functions. *J Plant Res*. 2017; 130(3): 479-483
15. Katsumata N. Standardization of growth hormone and insulin-like growth factor-I measurements. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2017; 14(Suppl 1): 209-215
16. Itonaga T, Goto H, Toujigamori M, Ohno Y, Korematsu S, Izumi T, Narumi S, Hasegawa T, Ihara K. Three-quarters adrenalectomy for infantile-onset cushing syndrome due to bilateral adrenal hyperplasia in McCune-Albright syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(3-4): 285-290
17. Takagi M, Yagi H, Fukuzawa R, Narumi S, Hasegawa T. Syndromic disorder of sex development due to a novel hemizygous mutation in the carboxyl-terminal domain of ATRX. *Hum Genome Var*. 2017; 4: 17012
18. Dateki S, Kagami M, Matsubara K, Izumi K, Watanabe S, Nakatomi A, Kondoh T, Fukami M, Moriuchi H. Maternally derived 15q11.2-q13.1 duplication and H19-DMR hypomethylation in a patient with Silver-Russell syndrome. *J Hum Genet*. 2017; 62(10): 919-922
19. Yamoto K, Saitsu H, Nakagawa N, Nakajima H, Hasegawa T, Fujisawa Y, Kagami M, Fukami M, Ogata T. De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly. *Hum Mutat*. 2017; 38(8): 953-958
20. Amano N, Narumi S, Hayashi M, Takagi M, Imai K, Nakamura T, Hachiya R, Sasaki G, Homma K, Ishii T, Hasegawa T. Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(2): 187-194
21. Sugisawa C, Higuchi S, Takagi M, Hasegawa Y, Taniyama M, Abe K, Hasegawa T, Narumi S. Homozygous *DUOXA2* mutation (p.Tyr138*) in a girl with congenital hypothyroidism and her

- apparently unaffected brother: Case report and review of the literature. *Endocr J.* 2017; 64(8): 807-812
22. Nishioka J, Shima H, Fukami M, Yatsuga S, Matsumoto T, Ushijima K, Kitamura M, Koga Y. The first Japanese case of central precocious puberty with a novel *MKRN3* mutation. *Hum Genome Var.* 2017; 18; 4: 17017
 23. Inoue T, Nakamura A, Matsubara K, Nyuzuki H, Nagasaki K, Oka A, Fukami M, Kagami M. Continuous hypomethylation of the *KCNQ1OT1*:TSS-DMR in monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; 173(10): 2847-2850
 24. Suzuki E, Bo R, Sue K, Awano H, Ogata T, Narumi S, Kagami M, Sano S, Fukami M. A de novo 50-bp *GNAS* (Gs-alpha) intragenic duplication in a patient with pseudohypoparathyroidism type 1a. *Cytogenet Genome Res.* 2017; 153(3): 125-130
 25. Takeda R, Takagi M, Shinohara H, Futagawa H, Narumi S, Hasegawa T, Nishimura G, Yoshihashi H. Novel compound heterozygous mutations identified by whole exome sequencing in a Japanese patient with geroderma osteodysplastica. *Eur J Med Genet.* 2017; 60(12): 635-638
 26. Narumi S, Fox LA, Fukudome K, Sakaguchi Z, Sugisawa C, Abe K, Kameyama K, Hasegawa T. Mild thyroid peroxidase deficiency caused by TPO mutations with residual activity: Correlation between clinical phenotypes and enzymatic activity. *Endocr J.* 2017; 64(11): 1087-1097
 27. Saito K, Miyado M, Fukami M, Ono I, Sumori K. Case of heterotopic cervical pregnancy and total placenta accreta after artificial cycle frozen-thawed embryo transfer. *Reprod Med Biol.* 2017; 17(1): 89-92
 28. Yoshii K, Naiki Y, Terada Y, Fukami M, Horikawa R. Mismatch between fetal sexing and birth phenotype: a case of complete androgen insensitivity syndrome. *Endocr J.* 2018; 65(2): 221-225
 29. Takada Y, Sakai Y, Matsushita Y, Ohkubo K, Koga Y, Akamine S, Torio M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Chad A Shaw, Kagami M, Hara T, Ohga S. Sustained endocrine profiles of a girl with WAGR syndrome. *BMC Med Genet.* 2017; 18(1): 117
 30. Takasawa K, Gau M, Sutani A, Igarashi M, Ono M, Takemoto A, Takada S, Yamataka A, Ogata T, Morio T, Fukami M, Kashimada K. Phenotypic variation in 46,XX disorders of sex development due to the NR5A1 p.R92W variant: a sibling case report and literature review. *Sex Dev.* 2017; 11(5-6): 284-288
- (2) 英文総説・著書
1. Fukami M, Miyado M. Next-generation sequencing and array-based comparative genomic hybridization for molecular diagnosis of pediatric endocrine disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017; 22(2): 90-94
 2. Fukami M, Shima H, Suzuki E, Ogata T, Matsubara K, Kamimaki T, Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline. *Clin Genet* 91(5):653-660, 2017
 3. Fukami M, Kurahashi H. Clinical consequences of chromothripsis and other catastrophic cellular events. In Pellestor F ed. *Chromothripsis*. Springer. 2017
- (3) 和文総説
1. 深見真紀. XII. 内分泌・代謝検査 5.性腺機能検査 テストステロン・ジドロテストステロン 小児内科特集号 2017
 2. 深見真紀. ヒトゲノム事典 26.1 性決定にかかわる遺伝子 ヒトゲノム事典編集委員会編, 一式出版発行 悠書館出版 2017
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. Molecular analysis of patients with pediatric endocrine disorders. Plenary lecture. The 41st biannual meeting of the Korean Society of Pediatric Endocrinology, Namwon, 2017.5.19
 2. Fukami M. Molecular basis of disorders of sex development. Invited lecture Asian Sex Differentiation Network. 7th Gonad Biology Joint Meeting, Nagoya, 2017.10.6
 3. Narumi S. Monogenetic causes of primary adrenal insufficiency. 米国内分泌学会年次集会, Orlando, 2017.4.1
 4. Saito K, Matsuzaki T, Ogata T, Kubota T, Irahara M, Fukami M. Multiple androgen biosynthesis pathways are operating in women with polycystic ovary syndrome. 2017 ACOG Annual Clinical and

Scientific Meeting, San Diego, 2017.5.7

(2) 国際学会一般演題発表

1. Hattori A, Shima H, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, Suzuki E, Matsubara K, Adachi M, Dateki S, Hamajima T, Horikawa R, Ida S, Kamimaki T, Mitani M, Muroya K, Ogata T, Tajima T, Tanaka H, Uetake K, Yagasaki H, Yoshida S, Tanaka T, Fukami M. Screening of monogenic mutations in patients with idiopathic short stature. 2017 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Washington D.C., 2017.9.16
2. Ushijima K, Yatsuga S, Nakamura A, Koga Y, Fukami M, Kagami M. A 3-year-old girl with 46,XX,upd(14)mat/47,XX,+14 mosaicism. 50th European Human Genetics Conference 2017, Copenhagen, 2017.5.29
3. Kagami M, Nagasaki K, Kosaki R, Horikawa R, Naiki Y, Saitoh S, Tajima T, Yorifuj T, Numakura C, Mizuno S, Nakamura A, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients. 50th European Human Genetics conference 2017, Copenhagen, 2017.5.29
4. Saito K, Kawai K, Tatsumi K, Miyado M, Katsumi M, Nakamura S, Ishikawa T, Miyasaka N, Fukami M. POR mutations as novel genetic causes of female infertility due to partial 17 alpha-hydroxylase deficiency. 33rd Annual Meeting ESHRE 2017, Geneva, 2017.7.5
5. Shima H, Noura Y, Sugimoto K, Sato A, Ogata T, Fukami M, Narumi S. A MIRAGE syndrome patient without hematological phenotypes: Inactivation of a germline activating SAMD9 mutation by a somatically acquired nonsense mutation in hematopoietic cells. 2017 10th International Meeting of Pediatric Endocrinology, Washington D.C., 2017.9.16
6. Katoh-Fukui Y, Igarashi M, Nakamura S, Hattori A, Fukami M. Exploring the genetic etiology of Disorders of Sex Development (DSD)-CBX2 Variation in DSD Patients. Asian Sex Differentiation Network (The 7th Gonad Biology Joint Meeting, 2017), Aichi, 2017.10.17
7. Okuno M, Ayabe T, Fukami M, Ogata T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Kikuchi T, Amemiya S, Sugihara S. Rare protein-altering variants of known disease-associated genes in children with type 1a diabetes. 43rd Annual Conference of the International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes, Innsbruck, 2017.10.18
8. Ayabe T, Okuno M, Fukami M, Ogata T, Urakami T, Kawamura T, Kikuchi N, Kikuchi T, Yokota I, Amemiya S, Sugihara S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). A low frequency variant in the SH2B3 gene is associated with the risk of Japanese early adolescent onset type 1 diabetes. 43rd Annual Conference of the International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes, Innsbruck, 2017.10.19
9. Ushijima K, Fukami M, Narumi S, Ogata T, Urakami T, Yokota I, Kikuchi N, Kikuchi T, Amemiya S, Sugihara S, Kawamura T, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Identification of a novel *KLF11* mutation in sibs with autoantibody-negative type 1 diabetes. 43rd Annual Conference of the International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes, Innsbruck, 2017.10.20

(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. 成育疾患 MIRAGE 症候群の分子病態. 第 39 回日本分子生物学会年会, シンポジウム 2016.11.30
2. 鳴海覚志. MIRAGE syndrome: a mystery of SAMD9 mutations and acquired monosomy 7. シンポジウム 第 94 回日本生理学会大会, 浜松, 2017.3.29
3. 深見真紀. 小児科診療に役立つ分子生物学的手法を学ぼう. モーニング実践講座. 第 120 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2017.4.15
4. 深見真紀. 成長障害の分子基盤:ゲノム疾患としての SHOX 異常症. シンポジウム 先天性内分泌疾患の新氏遺伝子異常. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017.4.20
5. 深見真紀. 思春期発来異常を招く新たな遺伝学的異常. クリニカルアワー 思春期発来異常の基礎と臨床. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017.4.21
6. 深見真紀. ヒト生殖と染色体のトピックス. 第 58 回日本卵子学会, 那覇, 2017.6.2
7. 深見真紀. ヒトの性の新知見. 第 25 回宮崎代謝内分泌研究会, 宮崎, 2017.6.7
8. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の成因:環境、遺伝、相互作用. 第 90 回日本内分泌学会

- 学術集会, 京都, 2017.4.20
9. 齊藤和毅, 宮戸真美, 齊藤英和, 深見真紀. ステロイド代謝の再評価による生殖医療の新展開. シンポジウム 第58回日本卵子学会, 沖縄, 2017.6.2
 10. 鏡雅代. Kagami-Ogata 症候群. nordiscience forum 2017, 教育講演 大津, 2017.6.3
 11. 深見真紀. 「遺伝子要因による成長制御」. 成長の比較内分泌学. シンポジウム 第35回内分泌代謝学サマーセミナー, 群馬, 2017.7.13
 12. 鳴海覚志. MIRAGE 症候群 (SAMD9 異常症)の発見. シンポジウム 第35回内分泌代謝学サマーセミナー, 群馬, 2017.7.13
 13. 深見真紀. 染色体構造異常・片親性ダイソミーと疾患 内分泌疾患をモデルとして. ワークショップ ヒト染色体:維持と進化と疾患の新知見 日本分子生物学会日本生化学会合同大会, 神戸, 2017.12.6
 14. 深見真紀. 先天性内分泌疾患診療における遺伝学的検査 Update. 第27回臨床内分泌 update, 神戸, 2017.11.24
 15. 深見真紀. 診療に役立つ分子遺伝学の基礎知識:骨成長障害をモデルとして. イブニングセミナー 第28回日本小児整形外科学会学術総会, 東京, 2017.12.7
 16. 鳴海覚志. 新生児期にも意外とわかる! 先天性甲状腺機能低下症の分子病態. 第11回新生児内分泌研究会学術集会, 東京, 2017.9.23
 17. Narumi S. Genetics of Congenital Hypothyroidism: Knowns and Unknowns. 第60回日本甲状腺学会学術集会, 別府, 2017.10.5
 18. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の分子基盤の解明. 受賞講演 第60回日本甲状腺学会学術集会, 別府, 2017.10.6
 19. 鳴海覚志. 先天性副腎皮質機能低下症の新しい展開:MIRAGE syndrome and beyond. 第86回静岡内分泌研究会, 静岡, 2017.10.19
 20. 鏡雅代. Kagami-Ogata 症候群 Kagami-Ogata syndrome. シンポジウム 第62回日本人類遺伝学会学術集会, 神戸, 2017.11.16
 21. 鳴海覚志. 新規先天性疾患 MIRAGE 症候群の発見と疾患概念確立. 受賞講演 第62回日本人類遺伝学会学術集会, 神戸, 2017.11.17
 22. 鏡雅代. 片親性ダイソミー:両親の年齢と生殖補助医療. ワークショップ ヒト染色体:維持と進化と疾患の新知見 日本分子生物学会日本生化学会合同大会, 神戸, 2017.12.6

(4) 国内学会一般演題

59題 (省略)

【研究費】

公的研究費(研究代表者)

1. 文部省科学研究費補助金、基盤研究 (B) 研究代表者 深見真紀 (3,640千円;研究班全体)「ゲノム解析に基づく性成熟疾患・性分化疾患の発症機序の解明」
2. 文部省科学研究費補助金、基盤研究 (B) 研究代表者 深見真紀 (5,970千円;研究班全体)「ヒト疾患を招く染色体ゲノム脆弱決定因子の解明」
3. 文部省科学研究費補助金、新学術領域研究 研究代表者 深見真紀 (21,300千円;研究班全体)「ヒト性スペクトラムの分子基盤」
4. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、挑戦的萌芽研究 研究代表者 深見真紀 (1,040千円;研究班全体)「ヒトゲノム脆弱性に関与する遺伝的および環境因子の解明」
5. 日本医療研究開発機構、「難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 深見真紀 (23,920千円;含む間接経費)「性分化・性成熟領域 38疾患の診療ガイドライン作成に向けた遺伝子診断法の確立」
6. 日本医療研究開発機構、「難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 深見真紀 (13,780千円;含む間接経費)「性分化・性成熟疾患の診療ガイドライン作成に向けてエビデンス創出」

7. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 鏡雅代 (11,240 千円;含む間接経費)「遺伝子診断に基づいたインプリンティング異常症3疾患の臨床像および治療法の評価に関する研究」
8. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、挑戦的萌芽研究 研究代表者 鏡雅代 (780 千円;研究班全体)「網羅的メチル化解析法を用いたヒトインプリンティング異常症発症機序の解明」
9. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 鳴海覚志 (9,880 千円;含む間接経費)「MIRAGE 症候群の治療法開発に向けた基礎的研究」
10. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 松原圭子 (9,750 千円;含む間接経費)「インプリンティング疾患の病因病態解明」
11. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 福井由宇子 (1,300 千円;含む間接経費)「性分化関連遺伝子におけるポリコム標的ゲノム領域の機能解明」
12. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究(C) 研究代表者 鳴海覚志 (1,760 千円;含む間接経費)「甲状腺形成異常におけるメチローム」
13. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究(C) 研究代表者 宮戸真美 (1,950 千円;含む間接経費)「新規アプローチによる1型糖尿病発症機序の解明」
14. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、若手研究 (B) 研究代表者 綾部匡之 (520 千円;含む間接経費)「プラダー・ウィリー症候群の行動異常の発症機序の解明と治療法の確立」
15. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 中村繁 (4,680 千円;含む間接経費)「網羅的遺伝・内分泌解析による尿道形成異常の発症機序の解明」
16. 文部科学研究費助成事業 (科学研究費補助金)、特別研究員奨励費 研究代表者 五十嵐麻希 (直接経費 1,430 千円;含む間接経費)「性分化疾患における包括的ゲノム解析」
17. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤(C) 研究代表者 五十嵐麻希 (1,560 千円;含む間接経費)「網羅的ゲノム解析に基づく性分化疾患の発症機序の解明」
18. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 勝又規行 (4,030 千円;含む間接経費)「先天性副腎低形成症および先天性 ACTH 不応症の新規原因遺伝子の解明」
19. 成育医療研究開発費 研究代表者 深見真紀 (8,500 千円;研究班全体)「成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に関する研究」
20. 成育医療研究開発費 研究代表者 鏡雅代 (9,180 千円;研究班全体)「SGA 性低身長に対する遺伝子診断システムの開発と遺伝学的原因に基づく身長予後および治療法の検討」
21. 成育医療研究開発費 研究代表者 福井由宇子 (1,000 千円;研究班全体)「クロマチン制御因子と希少疾患-新規原因遺伝子の探索と病的意義の解明-」
22. 成育医療研究開発費 研究代表者 鳴海覚志 (5,000 千円;研究班全体)「MIRAGE 症候群の自然歴と表現型スペクトラムの解明を目指した臨床研究」
23. 成育医療研究開発費 研究代表者 宮戸真美 (1,000 千円;研究班全体)「小児疾患発症に関する NR5A1 を介した分子機構の解明」

公的研究費 (研究分担者)

1. 文部省科学研究費補助金、新学術領域研究 (研究領域研究型) 研究分担者 深見真紀 (650 千円)「性スペクトラム総括班の運営」
2. 日本医療研究開発機構 オーダーメイド医療の実現プログラム 研究分担者 深見真紀 (代表者一括)「成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究」
3. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 研究分担者 深見真紀 (代表者一括)「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成」
4. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究分担者 深見真紀 (100 千円)「ips 細胞および AAV ベクターを用いた先天性副腎皮質過形成の遺伝子治療の開発」
5. 文部科学研究費助成事業 (科学研究費補助金)、基盤研究 (B) 研究分担者 深見真紀 (1,000 千円)「世界初の機能亢進型 GNAS 生殖細胞変異の同定と新規 GNAS 機能低下発症機序の解

明]

6. 文部科学研究費助成事業(科学研究費補助金) 基盤研究(B)研究分担者 鏡雅代 (400 千円)
「ヒドロキシメチル化に着目したインプリンティング異常症の病態解明と新規治療薬の開発」
7. 文部科学研究費助成事業(科学研究費補助金) 基盤研究(B)研究分担者 松原圭子 (400 千円)
「ヒドロキシメチル化に着目したインプリンティング異常症の病態解明と新規治療薬の開発」
8. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 研究分担者 深見真紀(200 千円)
「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及」

私的研究費 (研究代表者)

1. JCR ファーマ株式会社 使途特定寄付金 研究代表者 深見真紀 (5,000 千円)「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」
2. 武田科学振興財団研究助成金 ビジョンリサーチ継続助成(ホッフ) 研究代表者 鏡雅代 (5,000 千円)「14 番染色体インプリンティング確立機構の解明」
3. 成長科学協会 研究代表者 島彦仁 (600 千円)「SAND9 異常症の臨床スペクトラムの解明」
4. コストコ研究助成金 研究代表者 綾部匡之 (1,000 千円)「小児思春期1型糖尿病の発症および発症年齢と関連するレアバリエントの探索」
5. 小野医学研究助成金 研究代表者 深見真紀 (2,000 千円)「非古典的ステロイドホルモン代謝経路の生理的および病的意義の解明」
6. 鈴木万平糖尿病財団 調査研究助成 研究代表者 深見真紀 (2,500 千円)「新規アプローチ法による小児期発症1型糖尿病の発症機序の解明」
7. 武田科学振興財団研究助成金 研究代表者 鳴海覚志 (2,000 千円)「MIRAGE 症候群の治療法開発」
8. 第58回 日本卵子学会 寄付金 研究代表者 深見真紀 (300 千円)「卵巣機能不全の発症メカニズムの解明」
9. 未来開拓研究助成 (ノボ ノルディスク ファーマ(株)後援) 研究代表者 鏡雅代 (2,000 千円)
「SGA 性低身長を招く(エピ)遺伝学的原因の解明」

私的研究費 (研究分担者)

1. 上原記念生命科学財団研究助成金 研究分担者 深見真紀 (3,000 千円)「小児難治性肝疾患の発症機序の解明」

【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. 浜松医科大学非常勤講師

[社会貢献]

深見真紀

1. 日本小児内科学会理事
2. 日本小児内科学会評議員
3. 日本生殖内科学会理事
4. 日本生殖内科学会評議員
5. 日本人類遺伝学会評議員
6. 日本小児遺伝学会評議員
7. 日本内科学会評議員
8. 日本小児内科学会遺伝子診断委員会委員長、性分化委員会副委員長、渉外委員会委員、あり方委員会委員
9. 日本人類遺伝学会キャリアパス委員会委員

10. 環境省 環境研究総合推進事業 アドバイザリーボードメンバー
11. Molecular Cellular Pediatrics (International Journal) Editorial board member
12. Molecular Syndromology (International Journal) Associate editor

鏡雅代

1. 日本小児内分泌学会評議員

鳴海覚志

1. 日本小児内分泌学会評議員
2. 日本内分泌学会評議員
3. 日本甲状腺学会評議員
4. 日本小児内分泌学会あり方委員会委員、遺伝子診断委員会委員、Clinical Pediatric Endocrinology 編集委員
5. 日本甲状腺学会小児甲状腺疾患委員会委員

[受賞]

鈴木江莉奈

- 第 50 回日本小児内分泌学会学術集会 最高得点抄録演題賞

五十嵐麻希

- 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 優秀演題賞

島彦仁

- 第 39 回日本小児遺伝学会学術集会 優秀演題賞

服部淳

- 第 21 回小児分子内分泌研究会 優秀演題賞

鳴海覚志

- 第 13 回日本甲状腺学会 基礎医学研究助成受賞

鳴海覚志

- 第 27 回日本人類遺伝学会 奨励賞

[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

[倫理委員会承認研究課題]

1. 性分化疾患・性成熟疾患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要因の探索
3. 成長障害における遺伝的要因の探索
4. 先天性成長ホルモン欠損症および抵抗症における原因遺伝子の検索
5. 小児 1 型糖尿病における遺伝的素因の探索
6. 先天性副腎機能低下症における原因遺伝子の検索
7. 先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の検索
8. 『先天奇形症候群患者登録システム』の確立と推進に関する研究
9. 『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
10. 環境因子が精子染色体構造変化に及ぼす影響に関する研究

11. 国立成育医療研究センターにおける小児期発症 1 型糖尿病の遺伝的素因の探索
12. 胎児・胎盤の成長・発達における遺伝および環境因子の検討
13. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
14. 神経筋疾患および精神運動発達遅滞における遺伝的原因の探索
15. SHOX 異常症の病態解明
16. カルシウム異常症における遺伝的要因の探索
17. 小児期発症 1 型糖尿病感受性候補遺伝子の機能の解明
18. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
19. インプリンティング異常症 iPS 細胞を用いた疾患解析に関する研究
20. 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

【平成 30 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Miyado M, Muroya K, Katsumi M, Saito K, Kon M, Fukami M. Somatically acquired idic(Y) and mosaic loss of chromosome Y in a boy with hypospadias. *Cytogenet Genome Res.* 2018; 154(3): 122-125
2. Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, Narumi S, Okuno M, Nakamura A, Takahashi T, Ihara K, Ohkubo K, Tachikawa E, Nakayama S, Arai J, Kikuchi N, Kikuchi T, Kawamura T, Urakami T, Hata K, Nakabayashi K, Matsubara Y, Amemiya S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19(2): 243-250
3. Nakamura S, Kobori Y, Ueda Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito K, Nakamura A, Ogata T, Okada H, Nakai H, Miyado M, Fukami M. *STX2* is a causative gene for non-obstructive azoospermia. *Hum Mutat.* 2018; [in press]
4. Katoh-Fukui Y, Yatsuga S, Shima H, Hattori A, Nakamura A, Okamura K, Yanagi K, Iso M, Kaname T, Matsubara Y, Fukami M. An unclassified variant of *CHD7* activates a cryptic splice site in a patient with CHARGE syndrome. *Hum Genome Var.* 2018; 5: 18006
5. Kawasima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of five patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(6): 2083-2088
6. Suzuki E, Shima H, Kagami M, Soneda S, Tanaka T, Yatsuga S, Nishioka J, Oto Y, Kamiya T, Naiki Y, Ogata T, Fujisawa Y, Nakamura A, Kawashima S, Morikawa S, Horikawa R, Sano S, Fukami M. (Epi)genetic defects of *MKRN3* are rare in Asian patients with central precocious puberty. *Human Genome Variation.* 2018; [in press]
7. Ogushi K, Hattori A, Suzuki E, Shima H, Izawa M, Yagasaki H, Horikawa R, Uetake K, Umezawa A, Ishii T, Muroya K, Namba N, Tanaka T, Hirano Y, Yamamoto H, Soneda S, Matsubara K, Kagami M, Miyado M, Fukami M. DNA methylation status of *SHOX*-flanking CpG islands in healthy individuals and short stature patients with pseudoautosomal copy-number variations. *Cytogenet Genome Res.* 2018; [Epub ahead of print]
8. Ogata H, Ihara H, Gito M, Sayama M, Murakami N, Ayabe T, Oto Y, Nagai T, Shimoda K. Aberrant, autistic, and food-related behaviors in adults with Prader-Willi syndrome. The comparison between young adults and adults. *Res Dev Disabil.* 2018; 73: 126-134
9. Yoshida K, Kang W, Nakamura A, Kawano N, Hanai M, Miyado M, Miyamoto Y, Iwai M, Hamatani T, Saito H, Miyado K, Umezawa A. Ubiquitin-activating enzyme E1 inhibitor PYR-41 retards sperm enlargement after fusion to the egg. *Reprod Toxicol.* 2018; 76: 71-77
10. Yamoto K, Okamoto S, Fujisawa Y, Fukami M, Saito H, Ogata T. *FGFR1* disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet A.* 2018; 176(1): 139-143
11. Sano S, Nakamura A, Matsubara K, Nagasaki K, Fukami M, Kagami M, Ogata T. (Epi)genotype-phenotype analysis in 69 Japanese patients with pseudohypoparathyroidism Type I. *J Endocr Soc.* 2017; 2(1): 9-23
12. Shima H, Koehler K, Nomura Y, Sugimoto K, Satoh A, Ogata T, Fukami M, Jühlen R, Schuelke M, Mohnike K, Huebner A, Narumi S. Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematologic features: Role of somatic second-site reversion *SAMD9* mutations. *J Med Genet.* 2018; 55(2): 81-85
13. Ushijima K, Yatsuga S, Matsumoto T, Nakamura A, Fukami M, Kagami M. A severely short-statured girl with 47,XX,+14/46,XX,upd(14)mat, mosaicism. *J Hum Genet.* 2018; 63(3): 377-381
14. Yamazaki F, Shima H, Osumi T, Narumi S, Kuroda T, Shimada H. Nodular lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma in a 15-year-old boy with Li-Fraumeni syndrome having a germline *TP53* D49H mutation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018; 40(3): e195-e197
15. Horikawa Y, Enya M, Komagata M, Hashimoto KI, Kagami M, Fukami M, Takeda J. Effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor as an add-on drug to GLP-1 receptor agonists for glycemic control of a patient with Prader-Willi syndrome: a case report. *Diabetes Ther.* 2018; 9(1): 421-426

16. Ayabe T, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Konishi M, Ishitsuka K, Saito M, Fukami M, Michikawa T, Yamazaki S, Senju A, Kusahara K, Kawamoto T, Sanefuji M, Kato K, Oda M, Mitsubuchi H, Katoh T, Monden Y, Nathan Mise, Kayama F, Saito H, Ohya Y. Regional difference of infant 25OHD levels in pilot study of Japan Environment and Children's Study. *Pediatr Int.* [Epub ahead of print]
17. Wilson DB, Bessler M, Ferkol TW, Shenoy S, Amano N, Ishii T, Shima H, Narumi S. Comment on: Acquired monosomy 7 myelodysplastic syndrome in a child with clinical features of dyskeratosis congenita and IMAGE association. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(1)
18. Haug MG, Brendehaug A, Houge G, Kagami M, Ogata T. Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome. *Clin Case Rep.* 2017; 6(1): 91-95
19. Nakamura A, Muroya K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Matsubara K, Ogata T, Kurosawa K, Fukami M, Kagami M. A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth. *J Med Genet.* 2018; 55(8): 567-570
20. Jeffries L, Shima H, Ji W, Panisello-Manterola D, McGrath J, Bird LM, Konstantino M, Narumi S, Lakhani S. A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion and review of phenotype, dysmorphology, and natural history. *Am J Med Genet A.* 2018; 176: 415-420
21. Sarthy J, Zha J, Babushok D, Shenoy A, Fan JM, Wertheim G, Himebauch A, Munchel A, Taraseviciute A, Yang S, Shima H, Narumi S, Meshinchi S, Olson TS. Poor outcome with hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure and MDS with severe MIRAGE syndrome phenotype. *Blood Adv.* 2018; 2: 120-125
22. Mora JRH, Tayama C, Sánchez-Delgado M, Monteagudo-Sánchez A, Hata K, Ogata T, Medrano J, Eugenia Poo-Llanill M, Simón C, Moran S, Esteller M, Tenorio J, Lapunzina P, Kagami M, Monk D, Nakabayashi K. Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform. *Epigenomics.* 2018; 10(7): 941-954
23. Montalbano A, Juergensen L, Fukami M, Thiel CT, Hauer NH, Roeth R, Weiss B, Naiki Y, Ogata T, Hassel D, Rappold GA. Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26(8): 1113-1120
24. Hosono K, Nishina S, Yokoi T, Katagiri S, Saitsu H, Kurata K, Miyamichi D, Hikoya A, Mizobuchi K, Nakano T, Minoshima S, Fukami M, Kondo H, Sato M, Hayashi T, Azuma N, Hotta Y. Molecular diagnosis of 34 Japanese families with Leber Congenital Amaurosis using targeted Next-generation sequencing. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 8279
25. Igarashi M, Mizuno K, Kon M, Narumi S, Kojima Y, Hayashi Y, Ogata T, Fukami M. *GATA4* mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly. *Asian J Androl.* 2018; 20(6): 629-631
26. Tanase-Nakao K, Miyata I, Terauchi A, Saito M, Wada S, Hasegawa T, Narumi S. Fetal goitrous hypothyroidism and polyhydramnios in a patient with compound heterozygous DUOXA2 mutations. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90(2): 132-137
27. Yoshida T, Matsuzaki T, Miyado M, Saito K, Iwasa T, Matsubara Y, Ogata T, Irahara M, Fukami M. 11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2018; 65(10): 979-990
28. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology. *J Med Genet.* 2018; pii: jmedgenet-2018-105463
29. Takagi M, Shimomura S, Fukuzawa R, Narumi S, Nishimura G, Hasegawa T. A novel truncating mutation in MYH3 causes spondylocarpotarsal synostosis syndrome with basilar invagination. *J Hum Genet.* 2018; 63(12): 1277-1281
30. Sugisawa C, Abe K, Sunaga Y, Taniyama M, Hasegawa T, Narumi S. Identification of compound heterozygous TSHR mutations (R109Q and R450H) in a patient with nonclassic TSH resistance and functional characterization of the mutant receptors. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2018; 27(3): 123-130
31. Tomonaga K, Tahara K, Watanabe T, Ohno M, Ogawa K, Kutsukake M, Fujino A, Hishiki T, Kinjyo K, Horikawa R, Katsumata N, Kanamori Y. A case of congenital autonomous thyroid adenoma with a somatic activating gene mutation in the thyroid-stimulating hormone receptor. *J Pediatr Surg Case Rep.* 2018; 38: 50-52.
32. Ohsako S, Aiba T, Miyado M, Fukami M, Ogata T, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y. Expression of xenobiotic biomarkers CYP1 family in preputial tissue of patients with hypospadias and phimosis

- and its association with DNA methylation level of SRD5A2 minimal promoter. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018; 74(2): 240-247
33. Abe K, Narumi S, Suwanai AS, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Nagasaki K, Abe T, Hasegawa T. Association between monoallelic TSHR mutations and congenital hypothyroidism: a statistical approach. *Eur J Endocrinol*. 2018; 178(2): 137-144
 34. Iwai M, Hamatani T, Nakamura A, Kawano N, Kanai S, Kang W, Yoshii N, Odawara Y, Yamada M, Miyamoto Y, Saito T, Saito H, Miyado M, Umezawa A, Miyado K, Tanaka M. Membrane protein CD9 is repositioned and released to enhance uterine function. *Lab Invest*. 2018; [Epub ahead of print]
 35. Nakamura A, Kawano N, Motomura K, Kuroda A, Sekiguchi K, Miyado M, Kang W, Miyamoto Y, Hanai M, Iwai M, Yamada M, Hamatani T, Saito T, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K. Degradation of phosphate polymer polyP enhances lactic fermentation in mice. *Genes Cells*. 2018; 23(10): 904-914
 36. Kang W, Ishida E, Yamatoya K, Nakamura A, Miyado M, Miyamoto Y, Iwai M, Tatsumi K, Saito T, Saito K, Kawano N, Hamatani T, Umezawa A, Miyado K, Saito H. Autophagy-disrupted LC3 abundance leads to death of supporting cells of human oocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018; 15: 107-114
 37. Fukuhara Y, Cho SY, Miyazaki O, Hattori A, Seo JH, Mashima R, Kosuga M, Fukami M, Jin DK, Okuyama T, Nishimura G. The second report on spondyloepimetaphyseal dysplasia, aggrecan type: a milder phenotype than originally reported. *Clin Dysmorphol*. 2019; 28(1): 26-29
 38. Kimura T, Kagami M, Matsubara K, Yatsuga S, Mukasa R, Yatsuga C, Matsumoto T, Koga Y. Temple syndrome diagnosed in an adult patient with clinical autism spectrum disorder. *Clin Case Rep*. 2018; [accepted]
 39. Takagi M, Shimomura S, Fukuzawa R, Narumi S, Nishimura G, Hasegawa T. A novel truncating mutation in MYH3 causes spondylocarpotarsal synostosis syndrome with basilar invagination. *J Hum Genet*. 2018; 63: 1277-1281
 40. Nagata Y, Narumi S, Guan Y, Przychodzen BP, Hirsch CM, Makishima H, Shima H, Aly M, Pastor V, Kuzmanovic T, Radivoyevitch T, Adema V, Awada H, Yoshida K, Li S, Sole F, Hanna R, Jha BK, LaFramboise T, Ogawa S, Sekeres MA, Wlodarski MW, Cammenga J, Maciejewski JP. Germline loss-of-function SAMD9 and SAMD9L alterations in adult myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2018; 132: 2309-2313
 41. Narumi S, Matsubara K, Ishii T, Hasegawa T. Methylome analysis of thyroid ectopy shows no disease-specific DNA methylation signature. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27: 235-238
 42. Shima H, Hayashi M, Tachibana T, Oshiro M, Amano N, Ishii T, Haruna H, Igarashi M, Kon M, Fukuzawa R, Tanaka Y, Fukami M, Hasegawa T, Narumi S. MIRAGE syndrome is a rare cause of 46,XY DSD born SGA without adrenal insufficiency. *PLoS ONE*. 2018; 13: e0206184
 43. Katoh-Fukui Y, Baba T, Sato T, Otake H, Nagakui-Noguchi Y, Shindo M, Suyama M, Ohkawa Y, Tsumura H, Morohashi KI, Fukami M. Mouse polycomb group gene Cbx2 promotes osteoblastic but suppresses adipogenic differentiation in postnatal long bones. *Bone*. 2018; 120: 219-231
 44. Shimizu D, Iwashima S, Sato K, Hayano S, Fukami M, Saito H, Ogata T. *GATA4* variant identified by whole-exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: Implications for male sex development. *Clin Case Rep*. 2018; 6(11): 2229-2233
 45. Naiki Y, Fukami M. Letters to the Editor: "Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *J. Clin Endocrinol Metab*. 2018 [Epub ahead of print]
 46. Iwai M, Harada Y, Miyabayashi R, Kang W, Nakamura A, Kawano N, Miyamoto Y, Yamada M, Hamatani T, Miyado M, Yoshida K, Saito H, Tanaka M, Umezawa A, Miyado K. Chemotactic behavior of egg mitochondria in response to sperm fusion in mice. *Heliyon*. 2018; 4(11): e00944
- (2) 英文総説・著書
1. Fukami M. Long-term healthcare of people with disorders of sex development: Predictors of pubertal outcomes of partial androgen insensitivity syndrome (Commentary). *EbioMedicine*. 2018; 37: 29-30,
 2. Fukami M, Suzuki E, Igarashi M, Miyado M, Ogata T. Gain-of-function mutations in G-protein coupled receptor genes associated with human endocrine disorders. *Clin Endocrinol*. 2018; 88(3): 351-359

3. Matsubara K, Kagami M, Fukami M. Uniparental disomy as a cause of pediatric endocrine disorders. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2018; 27(3): 113-121
 4. Narumi S. Rare monogenic causes of primary adrenal insufficiency. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018; 25(3): 172-177
 5. Katsumata N. Standardization of growth hormone and insulin-like growth factor-I measurement. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2018; 16(Suppl 1): 28-32
- (3) 和文総説・著書
1. 深見真紀. ヒト染色体バリエーションの新知見 *Journal of Mammalian Ova Research* 2018; [in press]
 2. 深見真紀. 女性化乳房 見て学ぶ小児内分泌疾患. vol.12 2018
 3. 深見真紀, 緒方勤. 目で見える染色体異常症の診断と生殖内分泌関連疾患－Y染色体異常症－ *Hormone Frontier in Gynecology* 2018
 4. 深見真紀. 17βヒドロキシステロイド・デヒドロゲナーゼ3型欠損症 日本臨牀別冊 内分泌症候群 (第3版) 日本臨牀社 2018
 5. 深見真紀. 性分化疾患 (婦人科・小児科) 今日の臨床サポート エルゼピア・ジャパン 2018
 6. 服部淳, 深見真紀. 性分化疾患 (性腺分化異常症) の診断と治療 最新女性医療 2018; [in press]
 8. 宮戸真美, 深見真紀. 停留精巢の原因遺伝子と環境因子ーゲノム解析の現況と未来. 臨床泌尿器科 医学書院 2018; 72(10): 836-839
 9. 勝又規行. 男性化副腎皮質腫瘍 日本臨牀別冊 内分泌症候群 (第3版) 日本臨牀社 2018; (II): 191-193
 10. 勝又規行. 女性化副腎皮質腫瘍 日本臨牀別冊 内分泌症候群 (第3版) 日本臨牀社 2018; (II): 194-196
 11. 深見真紀 (編集) *SHOX 異常症-基礎から最新知見まで-* 緒方勤 (監修), 神崎晋・深見真紀 編集) 診断と治療社 2018
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. Molecular basis of disorders of sex development. International Workshop for Sex Development, Tokyo, 2018.7.23
 2. Fukami M. Delayed puberty. 16th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Yogyakarta, 2018.9.29
 3. Fukami M. Molecular basis of disorders of sex development. 16th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Yogyakarta, 2018.9.30
- (2) 国際学会一般演題発表
1. Inoue T, Yagasaki H, Nishioka J, Nakamura A, Matsubara K, Narumi S, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Molecular and clinical analyses of two UPD(16)mat patients detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome patients without known etiology. The 57th Annual ESPE Meeting, Athens, 2018.9.29
 2. Ushijima K, Kawamura T, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, Narumi S, Fukami M. The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Functional characterization of a novel *KLF11* mutation identified in a family with autoantibody-negative type 1 diabetes. 57th ESPE 2018 Meeting, Athens, 2018.9.27
 3. Igarashi M, Nogawa S, Kawafune K, Hachiya T, Takahashi S, Jia H, Saito K, Kato H. Identification of 12q24 locus associated with fish intake frequency by genome-wide meta-analysis in Japanese populations. Asia-Pacific Nutrigenomics and Nutrigenetics Organization (APNNO), Tokyo, 2018.12.03-04
 4. Hattori A, Saito K, Fukami M. Copy number polymorphism on Y chromosome and adult height: The gr/gr region does not contain the Y-specific growth gene. American Society of Human Genetics 2018 Annual Meeting, San Diego, 2018.10.18
 5. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Nagasaki K, Fukami M, Kagami M. Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics

of six patients. The 57th Annual European Society for Pediatric Endocrinology Meeting, Athens, 2018.9.29

(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 症候群の発見とその後の展開. 第 41 回神奈川県新生児医療研究会, 川崎, 2017.11.11
2. 鳴海覚志. 世代シーケンシングで解明する小児内分泌疾患の分子基盤. 西新宿糖尿病研究会 2018, 東京, 2018.2.19
3. 井上毅信. 成長障害を来すインプリンティング異常症. 第 31 回近畿小児科学会, 大阪, 2018.3.11
4. 宮戸真美. スンクスの外性器形成過程について. 第 12 回スンクス研究会, 東京, 2018.3.24
5. 深見真紀. ヒト染色体異常の新知見. 長崎大学大学院セミナー, 長崎, 2018.3.16
6. 鳴海覚志. MIRAGE 症候群の発見とその後の展開. 第 121 回東京新生児研究会, 東京, 2018.4.10
7. 深見真紀. ヒトの性の再定義. シンポジウム 性分化・性成熟疾患における新しい展開. 第 91 回日本内分泌学会学術集会, 宮崎, 2018.4.26
8. 鳴海覚志. Pathway burden 仮説: 遺伝因子と環境因子の交差点. 第 91 回日本内分泌学会学術集会, 宮崎, 2018.4.28
9. 鏡雅代. 成長障害を示すインプリンティング異常症. 教育講演 第 91 回日本内分泌学会学術集会, 宮崎, 2018.4.28
10. 深見真紀. SHOX 異常症の診断 update. PED フォーラム特別講演, 宮崎, 2018.4.27
11. 深見真紀. 次世代シーケンサーを用いた 1 型糖尿病感受性因子の探索. シンポジウム 小児思春期糖尿病をめぐる課題と展望 第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 2018.5.26
12. 深見真紀. NHK E テレ「又吉直樹のへウレーカ! "男はつらい"ってホント?」. 2018.6.13
13. 鳴海覚志. SAMD9/SAMD9L と血液系悪性腫瘍. 小児 MDS 治療研究会, 名古屋, 2018.5.27
14. 鳴海覚志. 次世代シーケンシングで解明する小児内分泌疾患の分子基盤. 第 110 回神戸甲状腺研究会, 神戸, 2018.9.8
15. 深見真紀. 遺伝子から見た Men's health. 特別講演 日本内分泌学会関東甲信支部学術集会 東京 2018.9.8
16. 鏡雅代. 新しいインプリンティング異常症: 臨床像および分子遺伝学的知見. シンポジウム 第 63 回日本人類遺伝学会 横浜, 2018.10.12
17. 鏡雅代. 新しいインプリンティング異常症: 臨床像および分子遺伝学的知見. シンポジウム 第 63 回日本人類遺伝学会 横浜 2018.10.12
18. 深見真紀. 研究の初めの一歩. 若手研究支援セミナー 日本小児内分泌学会学術集会 東京 2018.10.5
19. 鏡雅代. インプリンティング異常症: 基本から新知見まで. 第 6 回湯島臨床内分泌カンファレンス, 東京, 2018.11.16
20. 深見真紀. Y 染色体と Men's health. 特別講演 泌尿器抗加齢医学研究会第 10 回研究会 沖縄 2018.12.9
21. 鳴海覚志. Pathway burden 仮説: 遺伝因子と環境因子の交差点. 甲状腺疾患と妊娠の会 東京 2018.12.15

(4) 国内学会一般演題

68 題 (省略)

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 文部省科学研究費補助金、基盤研究 (B) 研究代表者 深見真紀 (4,940 千円; 研究班全体)「ヒト疾患を招く染色体ゲノム脆弱決定因子の解明」
2. 文部省科学研究費補助金、新学術領域研究 研究代表者 深見真紀 (25,940 千円; 研究班全体)「ヒト性スペクトラムの分子基盤」

3. 文部省科学研究費補助金、挑戰的萌芽研究 研究代表者 深見真紀 (1,040 千円;研究班全体)「ヒトゲノム脆弱性に關する遺伝的および環境因子の解明」
4. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 深見真紀 (13,780 千円;含む間接経費)「性分化・性成熟疾患の診療ガイドライン作成に向けてエビデンス創出」
5. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 鏡雅代 (11,240 千円;含む間接経費)「遺伝子診断に基づいたインプリンティング異常症3疾患の臨床像および治療法の評価に關する研究」
6. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 鳴海覚志 (9,880 千円;含む間接経費)「MIRAGE 症候群の治療法開発に向けた基礎的研究」
7. 日本医療研究開発機構、難治性疾患実用化研究事業 研究代表者 松原圭子 (9,750 千円;含む間接経費)「インプリンティング疾患の病因病態解明」
8. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 福井由宇子 (1,300 千円;含む間接経費)「性分化関連遺伝子におけるポリコム標的ゲノム領域の機能解明」
9. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤研究(C) 研究代表者 鳴海覚志 (1,760 千円;含む間接経費)「甲状腺形成異常におけるメチローム」
10. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究(C) 研究代表者 宮戸真美 (1,950 千円;含む間接経費)「新規アプローチによる1型糖尿病発症機序の解明」
11. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、若手研究 (B) 研究代表者 綾部匡之 (520 千円;含む間接経費)「プラダー・ウィリー症候群の行動異常の発症機序の解明と治療法の確立」
12. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 中村繁 (4,680 千円;含む間接経費)「網羅的遺伝・内分泌解析による尿道形成異常の発症機序の解明」
13. 文部省科学研究費補助金、特別研究員奨励費 研究代表者 五十嵐麻希 (1,430 千円;含む間接経費)「性分化疾患における包括的ゲノム解析」
14. 文部科学研究費助成事業 (学術研究助成基金助成)、基盤(C) 研究代表者 五十嵐麻希 (1,460 千円;含む間接経費)「網羅的ゲノム解析に基づく性分化疾患の発症機序の解明」
15. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 鏡雅代 (4,420 千円;含む間接経費)「14 番染色体 miRNAs クラスターの機能の解明;胎盤発育、肝芽腫発症に注目して」
16. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究代表者 勝又規行 (4,030 千円;含む間接経費)「先天性副腎低形成症および先天性 ACTH 不応症の新規原因遺伝子の解明」
17. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成) 若手研究 研究代表 鈴木江莉奈 (4,160 千円;含む間接経費)「性成熟疾患におけるエピジェネティック以上の検証」
18. 成育医療研究開発費 研究代表者 深見真紀 (6,948 千円;研究班全体)「成育希少疾患の症例登録と遺伝学的診断に關する研究」
19. 成育医療研究開発費 研究代表者 鏡雅代(6,375 千円;研究班全体)「SGA 性低身長に対する遺伝子診断システムの開発と遺伝学的原因に基づく身長予後および治療法の検討」
20. 成育医療研究開発費 研究代表者 鳴海覚志 (4,631 千円;研究班全体)「MIRAGE 症候群の自然歴と表現型スペクトラムの解明を目指した臨床研究」
21. 成育医療研究開発費 研究代表者 宮戸真美 (956 千円;研究班全体)「小兒疾患発症に關する NR5A1 を介した分子機構の解明」
22. 成育医療研究開発費 研究代表者 福井由宇子 (456 千円;研究班全体)「クロマチン制御因子と希少疾患-新規原因遺伝子の探索と病的意義の解明-

公的研究費 (研究分担者)

1. 文部省科学研究費補助金、新学術領域研究 (研究領域研究型) 研究分担者 深見真紀 (650 千円)「性スペクトラム総括班の運営」
2. 日本医療研究開発機構 オーダーメイド医療の実現プログラム 研究分担者 深見真紀 (代表者一括)「成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究」

3. 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業 研究分担者 深見真紀 (代表者一括)
「小児・周産期領域における難治性疾患の統合オミックス解析拠点形成」
4. 文部省科学学術研究助成基金助成、基盤研究 (C) 研究分担者 深見真紀 (100 千円)「ips 細胞および AAV ベクターを用いた先天性副腎皮質過形成の遺伝子治療の開発」
5. 文部省科学学術研究助成基金助成、基盤研究 (C) 研究分担者 勝又規行 (100 千円)「ips 細胞および AAV ベクターを用いた先天性副腎皮質過形成の遺伝子治療の開発」
6. 文部省科学研究費補助金、基盤研究 (B) 研究分担者 深見真紀(1,500 千円)「世界初の機能亢進型 GNAS 生殖細胞変異の同定と新規 GNAS 機能低下発症機序の解明」
7. 文部科学研究費補助金 基盤研究(B)研究分担者 鏡雅代 (400 千円)「ヒドロキシメチル化に着目したインプリンティング異常症の病態解明と新規治療薬の開発」
8. 文部科学研究費補助金 基盤研究(B)研究分担者 松原圭子 (400 千円)「ヒドロキシメチル化に着目したインプリンティング異常症の病態解明と新規治療薬の開発」
9. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 研究分担者 深見真紀 (200 千円)
「性分化・性成熟疾患群における診療ガイドラインの作成と普及」
10. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 研究分担者 鏡雅代 (150 千円)「プラダー・ウィリ症候群における診療ガイドラインの作成」
11. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究分担者 宮戸真美 (200 千円)「網羅的遺伝・内分泌解析による尿道形成異常の発症機序の解明」
12. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究分担者 五十嵐麻希 (200 千円)「網羅的遺伝・内分泌解析による尿道形成異常の発症機序の解明」
13. 文部科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成)、基盤研究 (C) 研究分担者 鳴海覚志 (150 千円)「MIRAGE 症候群:ゲノム編集による疾患モデルマウスの作成と病態解明」

私的研究費 (研究代表者)

1. JCR ファーマ株式会社 共同研究 研究代表者 深見真紀 (直接経費 5,000 千円)「SHOX 異常症の病態解明」
2. 武田科学振興財団研究助成金 ビジョンナリサーチ継続助成(ホッフ) 研究代表者 鏡雅代(5,000 千円)「14 番染色体インプリンティング確立機構の解明」
3. 金原一郎記念医学医療振興財団 助成金 研究代表者 鳴海覚志 (700 千円)「ストレス顆粒に着目した新規ヒト先天性疾患関連分子 SAMD9 の機能と構造の解析」
4. 内藤記念科学奨励金・研究助成 研究代表者 鳴海覚志 (3,000 千円)「新規腫瘍抑制分子 SAMD9 の構造・機能解析」
5. サンド株式会社 研究助成 研究代表者 深見真紀 (1,000 千円)「中枢性性成熟疾患の分子基盤解明」
6. 未来開拓研究助成 (ノボ ノルディスク ファーマ(株)後援) 研究代表者 鳴海覚志 (2,000 千円)
「ゲノムワイド関連解析を用いた甲状腺形成異常発症に関与する遺伝因子の解明」
7. 成長科学協会 研究代表者 井上毅信 (500 千円)「シルバーラッセル症候群表現型における単一遺伝子変異の関与に関する研究」
8. 公益財団法人 先進医薬研究振興財団『血液医学分野研究助成』研究代表者 浅田礼光(1,000 千円)
9. 母子健康協会「平成 30 年度小児医学研究助成」研究代表 宮戸真美 (1,000 千円)「モデル動物解析・細胞実験に基づく性分化疾患発症機序の解明」
10. 武田科学振興財団 「医学系研究助成(基礎)」研究代表 宮戸真美 (2,000 千円)「NR5A1 変異に起因する性分化疾患発症機序の解明」

【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

[社会貢献]

深見真紀

1. 日本小児内分泌学会理事
2. 日本小児内分泌学会評議員
3. 日本生殖内分泌学会理事
4. 日本生殖内分泌学会評議員
5. 日本人類遺伝学会評議員
6. 日本内分泌学会評議員
7. 日本小児内分泌学会遺伝子診断委員会委員長、性分化委員会委員、渉外委員会委員、あり方委員会副委員長、疾患登録委員会委員
8. 日本人類遺伝学会キャリアパス委員会委員、国際化推進委員
9. Molecular Cellular Pediatrics (International Journal) Editorial board member
10. Molecular Syndromology (International Journal) Associate editor
11. Hormone Research in Pediatrics (International Journal), Editorial board member
12. Clinical Pediatric Endocrinology, Editorial board member

鏡雅代

1. 日本小児内分泌学会評議員

鳴海覚志

1. 日本小児内分泌学会評議員
2. 日本内分泌学会評議員
3. 日本甲状腺学会評議員
4. 日本小児内分泌学会あり方委員会委員、遺伝子診断委員会委員、Clinical Pediatric Endocrinology 編集委員
5. 日本甲状腺学会小児甲状腺疾患委員会委員

[受賞]

深見真紀

第18回小児医学川野賞

鏡雅代

日本小児科学会学術研究賞

島彦仁

東北大学総長賞

岩橋めぐみ

第34回甲状腺病態生理研究会研究奨励賞

第23回小児内分泌専門セミナーベストプレゼンテーション賞

第61回日本甲状腺学会学術集会 若手奨励賞

井上毅信

平成30年度東京大学小児科同窓会研究奨励賞

牛嶋 規久美

第52回日本小児内分泌学会学術集会 若手優秀演題賞

中尾佳奈子

第52回日本小児内分泌学会学術集会 若手優秀演題賞

[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 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

鳴海覚志

1. 研究所評価委員会委員

[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要因の探索
3. 成長障害における遺伝的要因の探索
4. 小児1型糖尿病における遺伝的素因の探索
5. 先天性副腎機能低下症における原因遺伝子の検索
6. 先天性甲状腺機能低下症における遺伝的要因の検索
7. 『先天奇形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. 環境因子が精子染色体構造変化に及ぼす影響に関する研究
10. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
11. 小児期発症1型糖尿病感受性候補遺伝子の機能の解明
12. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
13. インプリンティング異常症 iPS 細胞を用いた疾患解析に関する研究
14. 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
15. SHOX 異常症の病態解明
16. 骨・軟骨の成長の分子基盤探索
17. 世代間ゲノム変化の探索