

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成育疾患の新規発症機序を解明し、より良い診断法および治療法の開発を行うことである。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および数理的解析を実施し、分子レベルでの疾患成立機序解明に取り組んでいる。とくに、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。

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スペクトラムの発見やゲノム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。とくに、ヒトの性の再定義を目指している。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新たな因子の同定に取り組んでいる。

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。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 13,000 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学術的価値の高い情報を、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、先天性疾患のクリニカルシーケンスの社会実装化を進めている。また、エコチルメデイカルサポートセンター事業などを介して国内外の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。成育病院および国内外の多くの大学から大学院生・インターン生および JICA 留学生などを受け入れ、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、成育疾患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】

[単一遺伝子解析]

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. 先天性腎内分泌疾患における疾患成立機序の解明
3. MIRAGE 症候群の病態解明
4. 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. ヒト初期胚における染色体イベントの時期の解明

[インプリンティング・エピジェネティック解析]

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
5. 生殖補助医療におけるインプリンティング異常症発症リスクについての検討
6. 15 番染色体インプリンティング領域の遺伝子発現調節機構の解明

[多因子形質]

1. 小児期発症糖尿病の発症機序解明
2. 女性の健康に影響するホルモン動態の解明

3. ビッグデータ解析による月経周期、乳児成長の実態解明

[医療・社会への貢献]

1. 先天性疾患クリニカルシーケンスの社会実装化
2. 若手研究者の育成
3. 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（～R2年3月）、服部淳（R2年2月～）

リサーチアソシエイト：秋葉和壽（東京都立小児総合医療センター小児科）、吉田圭（日本大学病院小児科 R2年5月～）、中尾佳奈子（東北大学 R2年4月～ 学振特別研究員（PD））、吉田朋子（R2年10月～）、浅田礼光（～H31年3月）、金城健一（～R1年11月）、

大学院院生：川嶋明香（東北大学）、原香織（慶応義塾大学）、荻原康子（東北大学 R2年4月～）、玉岡哲（慶応義塾大学 R2年4月～）、牛嶋規久美（久留米大学～H31年3月）、大串健一郎（聖マリアンナ医科大学～H31年3月）、井上毅信（東京大学～R2年3月）、岩橋めぐみ（東京慈恵会医科大学～R2年3月）、服部淳（東北大学～R2年1月）、中尾佳奈子（東北大学～R2年3月）、吉田朋子（東北大学～R2年9月）

共同研究員：中村明枝、島彦仁、山澤一樹、中島萌子（H31年4月～）、中川竜一（R1年7月～）、張若谷（R2年10月～）、福家智子（R2年11月～）、高田理恵子（R2年11月～）、品川隆（～H31年3月）、松澤浩美（～H31年3月）、奥野美佐子（～R2年3月）、木下貴裕（～R2年3月）、Analia Gisela Yogi（H31年2月）

技 師：鈴木江莉奈、神野智子、宮迫さおり、影山郁子（R1年10月～）、植田亜季、丹治玉江、金子晶子、三代川温子（～H31年3月）、須恵香里（～H31年3月）、広田菊江（～R2年3月）

事 務：五十嵐暁子（～R1年7月）、千葉聡子、秋山真由子

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 Michigan 大学 (Dr. Mark C. Hannibal)：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、東範行診療部長、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. 自治医科大学子ども医療センター：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. 桐蔭横浜大学医用工学部：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：小原收副所長
 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. SHOX 異常症研究会
 28. 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

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)。また、*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 (Fukami et al. J Cell Mol Med 2017, Fukami et al. Clin Endocrinol 2017) さらに、*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 (Nakamura et al. Hum Mutat 2018 Cover article)。

本年の研究成果

1. 無鼻小眼球症候群や筋ジストロフィーの原因遺伝子である *SMCHD1* 遺伝子の機能喪失変異が下垂体機能低下症の原因になる可能性を見出した (Kinjo et al. Sci Rep 2020)。
2. ヒトで新規に発見された男性ホルモン 11-oxygenated C19 steroids の過剰産生が、胎児男性化の原因となることを世界ではじめて見出した (Nagasaki et al. Hum Reprod 2020)。
3. Nonsense associated altered splicing (NAS) 機構による *MAP3K1* スプライシング変異をもつ DSD 症例を見出した (Igarashi et al. Sci Rep 2020)。
4. 46,XY and 46,XX DSD に *MYRF* ヘテロ変異が関与することを国内研究施設の共同研究により見出した (Hamanaka et al. Hum Mol Genet 2019)。

5. マウスセルトリ細胞核内のスペckル構造に SOX9 の局在を見出した (Akiba et al. Mol Reprod Dev 2020)。

□ 先天性腎内分泌疾患における疾患成立機序の解明

本年の研究成果

1. 尿希釈障害を有する日本人 2 家系において *GNAS* 遺伝子の新たな異常を同定し、新たな遺伝性腎疾患の存在を明らかにした (Miyado et al. J Am Soc Nephrol 2019)。

□ 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)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。成人骨髄異形成症候群において *SAMD9/SAMD9L* 変異スクリーニングを行い、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)。

本年の研究成果

1. オーストリアの小児科医師との国際共同研究を通じて、MIRAGE 症候群におけるリバージョン変異機転のひとつとして 7 番染色体片親性ダイソミーを後天的に獲得する可能性があることを示した (Csillag et al. Pediatr Blood Cancer 2019)。
2. 全国共同研究としてモノソミー 7 を伴う小児血液疾患 (骨髄異形成症候群、白血病など) の日本人患者 25 名において *GATA2* および *SAMD9/SAMD9L* の変異スクリーニングを行い、患者の 40% がこれら 3 遺伝子のいずれかに病原性変異を有することを示した (Yoshida et al. Br J Haematol 2020)。
3. 晩期合併症としてネフローゼ症候群の臨床像を呈した MIRAGE 症候群患者 1 例について、腎組織など詳細な臨床像を報告した (Ishiwa et al. BMC Nephrol 2020)。長期生存例における腎合併症の重要性を示した。

□ 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

軽症型 TPO 異常症の疾患概念の提案 (Narumi et al. Endocr J 2017)、胎児甲状腺腫を呈した *DUOX2* 変異の報告 (Tanase-Nakao et al. Horm Res Paediatr 2018)、先天性甲状腺形成異常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の報告 (Narumi et al. Clin Pediatr Endocrinol 2018) などを行ってきた。

本年の研究成果

1. 常染色体優性遺伝性の先天性甲状腺機能低下症の最も高頻度な責任遺伝子である *PAX8* に対して系統的変異導入を行い、どの部位の変異が機能喪失を生じるかを 1 アミノ酸の解像度で明らかにした (Iwahashi & Narumi. J Mol Endocrinol 2019)。
2. 中枢性先天性甲状腺機能低下症患者コホートに対する世界初のシステマティックな変異解析を行い、*IGSF1* 変異の相対頻度が高いことを示した (Sugisawa et al. J Clin Endocrinol Metab 2019)。中枢性先天性甲状腺機能低下症の頻度には明確な男女差があることが知られるが、X 連鎖遺伝を呈する *IGSF1* 異常症の存在が主因であることを初めて証明した。
3. 短縮型 *PAX8* 変異においてその分子レベルでの機能喪失機序を明らかにすると同時に、長期観察において甲状腺機能が経時的改善を示す場合があることを世界で初めて示した (Iwahashi-Odano et al. J Clin Endocrinol Metab 2020)。

[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

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とした (Suzuki et al. Cytogenet Genome Res 2017)。また、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)。

本年の研究成果

1. Y染色体喪失が高齢男性に特異的な現象ではなく、生涯の様々な段階で存在する可能性を見出した (Miyado et al. FASEB Bioadv 2019)。一方、生殖年齢の非閉塞性無精子症患者におけるモザイクY染色体喪失が稀であることを報告した (Suzuki et al. Reprod Med Biol 2020)。
2. *SHOX* 遺伝子の下流のコピー数変化が成長障害のまれな遺伝的原因となることを明らかにした (Ogushi et al. Am J Med Genet A 2019)。
3. 複雑な染色体構造異常クロモソリプシスを含む多焦点性ゲノムクライシスを見出した (Hattori et al. BMC Med Genomics 2019)。
4. 健常男性精子における微細欠失頻度の季節性を検討した (Kinoshita et al. Cytogenet Genome Res 2019)。

□ ヒト初期胚における染色体イベントの時期の解明

本年の研究成果

1. 片親性ダイソミー患者のX染色体不活化解析に基づき、胎児の出生を可能とする染色体数の自然修復が受精後数日に集中して起こることを見出した。これによって、ヒト胚における染色体の変化が時間によって厳密に制御されていることを明らかにした (Yoshida et al. Hum Reprod 2019)。
2. クラインフェルター患者におけるX不活化の比率に偏りが無いことを明らかにし、初期胚の性染色体過剰が細胞分裂の遅延を招かないことを明らかとした (Kinjo et al. Mol Cell Pediatr 2020)。

[インプリンティング/エピジェネティック解析]

□ 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

1. 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。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

1. 様々なインプリンティング異常症のうちエピ変異症例を疾患横断的に集積し、エピ変異発症における生殖補助医療のリスクを評価した (Hara-Isono et al. Clin Epigenetics 2020)。
2. インプリンティング異常症はSGA性低身長をきたすことが多いが、SGAを呈しない低身長を示す症例も認める。そこで、SGAを認めない特発性低身長におけるインプリンティング異常症の関与を検討するために58名の特発性低身長症例において、包括的インプリンティング異常症診断法を用いてスクリーニングを行ったが、インプリンティング異常症は同定されず、特発性低身長へのインプリンティング異常症の関与はあっても非常に少ないということを見出した (Kawashima et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2020)。

□ 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 Epigenetics 2015)。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)。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. 14 番染色体インプリンティング領域の遺伝子発現制御を行う 2 か所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した Multilocus imprinting disturbance の症例を同定し、報告した (Kagami et al. Clin Epigenetics 2019)。

□ 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)。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)。

本年の研究成果

1. メチル化異常、染色体構造異常を認めない SRS の臨床診断基準を満たす 92 症例に対し、次世代シーケンサーを用いた変異解析を行い様々な 9 例 (9.8%) で病的と考えられるバリエーションを同定した (Inoue et al. Clin Epigenetics 2020)。
2. IGF2 変異をもつ SRS 表現型患者の臨床像を明らかとした (Masunaga et al. J Clin Endocrinol Metab 2019)。

□ 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同定した (Nakamura et al. J Clin Endocrinol Metab 2016)。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とした (Kawashima et al. J Clin Endocrinol Metab 2018)。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)。

本年の研究成果

1. 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 2019)。加えて、16 番染色体上の ZNF597-DMR のエピ変異を示す SGA 出生児を同定し (Yamazawa et al. J Med Genet 2020)、新たに、16 番染色体インプリンティング異常症を提唱した。

□ 生殖補助医療におけるインプリンティング異常症発症リスクについての検討

これまでの研究成果

配偶子や受精卵に人工的な操作を加える生殖補助医療はインプリンティング異常症発症に対するリスク因子と考えられる。しかし、我々のこれまでの研究において生殖補助医療をうける両親の年齢が高いことなど、交絡因子についての検討が十分なされていないことが見出されていた (Matsubara et al. Clin Genet 2015)。

本年の研究成果

1. これまでに集積したさまざまなインプリンティング異常症エピ変異症例に対し、両親の年齢について、日本産婦人科学会の生殖補助医療に関するデータベース、人口動態調査データとの比較から、生殖補助医療をうける大部分の女性が30歳以上であることを明らかとし、30歳以上の妊婦において、生殖補助医療はエピ変異発症リスクとなりうるということを明らかにした (2020 Isono-Hara et al. Clin Epigenetics 2020)。

□ 15番染色体インプリンティング領域の遺伝子発現調節機構の解明

本年の研究成果

1. 15番染色体インプリンティングセンターを含む様々な微小欠失をもつ Prader-Willi 症候群患者、Angelman 症候群患者およびその親の解析から 15 番染色体インプリンティング領域の遺伝子発現制御機構を明らかとした (Matsubara et al. Clin Epigenetics 2019)。

[多因子形質]

□ 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

特発性低身長症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. Endocr J 2017)。

本年の研究成果

1. 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出された (Katoh-Fukui et al. Bone 2019)。

□ 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。この検体を対象に遺伝学的解析を行い、*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)。また、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 (Ushijima et al. Pediatr Diabet 2017)。

本年の研究成果

1. 1 型糖尿病患児と非罹患同胞の母子間マイクロキメリズムの頻度と程度を検討し、日本人 1 型糖尿病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 (Ushijima et al. Diabet Med 2020)。

□ 女性の健康に影響するホルモン動態の解明

これまでの研究成果

ヒト女性において近年見出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)。

本年の研究成果

1. ホルモン補充周期で胚移植を行うと妊娠高血圧症候群と癒着胎盤のリスクが上がり、妊娠糖尿病のリスクが下がることを明らかにした (Saito et al. Hum Reprod 2019)。
2. ホルモン補充周期凍結胚移植後妊娠の周産期リスクに関わる病態を明らかとした (Saito et al. Hum Reprod 2019)。
3. 特定の血中ステロイドの蓄積や欠乏が PCOS 患者の気分障害に影響を与える可能性が低いことを見出した (Yoshida et al. Steroids 2020)。

□ ビッグデータ解析による月経周期、乳児成長の実態解明

本年の研究成果

1. 女性ヘルスケア情報を管理できるスマートフォンアプリ「ルナルナ」に登録された月経周期ビッグデータを、開発・運営元の株式会社エムティーアイとの共同研究で解析し、従来は変化が乏しいと考えられていた20代後半から40代前半にかけ、月経周期の集団平均値が約3日間短縮することなどを明らかにした (Tatsumi et al. *Obstet Gynecol* 2020)。
2. 育児関連情報を管理できるスマートフォンアプリ「パパっと育児」に登録された育児関連ビッグデータを、開発・運営元の株式会社ファーストアセントとの共同研究で解析した。従来、幼児・学童の成長速度は冬季に比べ夏季に促進することが知られていたが、同様の傾向が乳児にも観察されることを明らかにした (Narumi et al. *NPJ Digit Med* 2020)。

[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8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、卵巣機能不全)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。多数の検体の遺伝子診断を行った。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。

□ 若手研究者の育成

本年の研究成果

連携大学および他の大学から2年間で延べ18名の大学院生を受け入れ、学位論文指導を行った。小田野(岩橋)めぐみは、第23回小児分子内分泌研究会において優秀演題賞、2019年東京慈恵会医科大学小児科学講座研究奨励賞、中尾佳奈子は、第53回日本小児内分泌学会学術集会において若手優秀演題賞、第63回日本甲状腺学会学術集会においてロシュ若手奨励賞、吉田朋子は、研究所研究発表会2020において優秀演題賞を受賞した。また、JICAによるアルゼンチンからの留学生と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。

□ 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。
2. NHK BSの科学番組「ヒューマニエンス」に出演し、ヒトの性の多様性に関する情報発信を行った。
3. 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。

【平成31年(令和元年)研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文原著
 1. 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.* 2019; 158(2): 56-62
 2. Yoshida T, Miyado M, Mikami M, Suzuki E, Kinjo K, Matsubara K, Ogata T, Akutsu H, Kagami M, Fukami M. Aneuploid rescue precedes X chromosome inactivation and increases the incidence of its

- skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod.* 2019; 34(9): 1762-1769
3. 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. *Hum Genome Var.* 2019; 6: 7
 4. Uehara E, Hattori A, Shima H, Ishiguro A, Abe Y, Ogata T, Ogawa E, Fukami M. Unbalanced Y;7 translocation between two low-similarity sequences leading to SRY-positive 45,X-testicular disorders of sex development. *Cytogenet Genome Res.* 2019; 158(3): 115-120
 5. Ogushi K, Muroya K, Shima H, Jinno T, Miyado M, Fukami M. *SHOX* far-downstream copy-number variations involving cis-regulatory nucleotide variants in two sisters with Leri-Weill dyschondrosteosis. *Am J Med Genet A.* 2019; 179(9): 1778-1782
 6. Hattori A, Okamura K, Terada Y, Tanaka R, Katoh-Fukui Y, Matsubara Y, Matsubara K, Kagami M, Horikawa R, Fukami M. Transient multifocal genomic crisis creating chromothriptic and non-chromothriptic rearrangements in prezygotic testicular germ cells. *BMC Med Genomics.* 2019; 12(1): 77
 7. Kinoshita T, Mikami M, Ayabe T, Matsubara K, Ono H, Ohki K, Fukami M, Katoh-fukui Y. Frequency of common copy-number variations at 15q11.2-q13 in sperm of healthy men. *Cytogenet Genome Res.* 2019; 159(2): 66-73
 8. Tanase-Nakao K, Mizuno K, Hayashi Y, Kojima Y, Hara M, Matsumoto K, Matsubara Y, Igarashi M, Miyado M, Fukami M. Dihydrotestosterone induces minor transcription alterations in genital skin fibroblasts of children with and without androgen insensitivity. *Endocr J.* 2019; 66(4): 387-393
 9. Kagami M, Yanagisawa A, Ota M, Matsuoka K, Nakamura A, Matsubara K, Nakabayashi K, Takada S, Fukami M, Ogata T. Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 42
 10. Matsubara K, Itoh M, Shimizu K, Saito S, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Kurosawa K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 36
 11. Miyado M, Fukami M, Takada S, Terao M, Nakabayashi K, Hata K, Matsubara Y, Tanaka Y, Sasaki G, Nagasaki K, Shiina M, Ogata K, Masunaga Y, Saito H, Ogata T. Germline-derived gain-of-function variants of *gsα*-coding *GNAS* gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30(5): 877-889
 12. Miyado M, Fukami M. Losing maleness: Somatic Y chromosome loss at every stage of a man's life. *FASEB Bioadv.* 2019; 1(6): 350-352
 13. Iwahashi M, Narumi S. Systematic alanine scanning of PAX8 paired domain reveals functional importance of the N-subdomain. *J Mol Endocrinol.* 2019; 62(3): 129-135
 14. Ushijima K, Narumi S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, Kaname T, Horikawa Y, Matsubara Y, Fukami M, Kawamura T, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). *KLF11* variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2019; 20(6): 712-719
 15. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2019; 34(8): 1567-1575
 16. Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Reply: Artificial cycle "per se" or the specific protocol of endometrial preparation as responsible for obstetric complications of frozen cycle? *Hum Reprod.* 2019; 34(12): 2554-2555
 17. Igarashi M, Nogawa S, Kawafune K, Hachiya T, Takahashi S, Jia H, Saito K, Kato H. Identification of the 12q24 locus associated with fish intake frequency by genome-wide meta-analysis in Japanese populations. *Genes Nutr.* 2019; 14: 21
 18. 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.* 2019; 104(6): 1926-1927

19. Yamoto K, Saitsu H, Nishimura G, Kosaki R, Takayama S, Haga N, Tonoki H, Okumura A, Horii E, Okamoto N, Suzumura H, Ikegawa S, Kato F, Fujisawa Y, Nagata E, Takada S, Fukami M, Ogata T. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet.* 2019; 27(12): 1845-1857
20. Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Ohsugi K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Daitsu T, Numakura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi S. Genetics of congenital isolated TSH deficiency: mutation screening of the known causative genes and a literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(12): 6229-6237
21. Saito-Hakoda A, Kanno J, Suzuki D, Kawashima S, Kamimura M, Hirano K, Sakai K, Igarashi M, Fukami M, Fujiwara I. A follow-up from infancy to puberty in a Japanese male with *SRY*-negative 46,XX testicular disorder of sex development carrying a p.Arg92Trp mutation in *NR5A1*. *Sex Dev.* 2019; 13(2): 60-66
22. Hamanaka K, Takata A, Uchiyama Y, Miyatake S, Miyake N, Mitsuhashi S, Iwama K, Fujita A, Imagawa E, Alkanaq AN, Koshimizu E, Azuma Y, Nakashima M, Mizuguchi T, Saitsu H, Wada Y, Minami S, Katoh-Fukui Y, Masunaga Y, Fukami M, Hasegawa T, Ogata T, Matsumoto N. MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development. *Hum Mol Genet.* 2019; 28(14): 2319-2329
23. Hattori H, Hiura H, Kitamura A, Miyuchi N, Kobayashi N, Takahashi S, Okae H, Kyono K, Kagami M, Ogata T, Arima T. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin Epigenetics.* 2019; 11(1): 21
24. Adachi M, Fukami M, Kagami M, Sho N, Yamazaki Y, Tanaka Y, Asakura Y, Hanakawa J, Muroya K. Severe in utero under-virilization in a 46,XY patient with Silver-Russell syndrome with 11p15 loss of methylation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(2): 191-196
25. 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
26. Umino S, Kitamura M, Katoh-fukui Y, Fukami M, Usui T, Yatsuga S, Koga Y. A rare case of combined 21-hydroxylase deficiency and CHARGE syndrome featuring micropenis and cryptorchidism. *Mol Genet Genom Med.* 2019; 7(6): e730
27. Yoshizaki K, Hachiya R, Tomobe Y, Kaku U, Akiba K, Shima H, Narumi S, Hasegawa Y. MIRAGE syndrome with recurrent pneumonia probably associated with gastroesophageal reflux and achalasia: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2019; 28(4): 147-153
28. Mitani M, Shima H, Sato T, Inoguchi T, Kamimaki T, Fukami M, Hasegawa T. A case report and literature review of monoallelic mutation of GHR. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 32(4): 415-419
29. Csillag B, Ilencikova D, Meissl M, Webersinke G, Laccone F, Narumi S, Haas O, Duba HC. Somatic mosaic monosomy 7 and UPD7q in a child with MIRAGE syndrome caused by a novel SAMD9 mutation. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66(4): e27589
30. Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and adult testicular functions in nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia: a case series and review. *J Endocr Soc.* 2019; 3(7): 1367-1374
31. Sasaki K, Shiba K, Nakamura A, Kawano N, Satouh Y, Yamaguchi H, Morikawa M, Shibata D, Yanase R, Jokura K, Nomura M, Miyado M, Takada S, Ueno H, Nonaka S, Baba T, Ikawa M, Kikkawa M, Miyado K, Inaba K. Calaxin is required for cilia-driven determination of vertebrate laterality. *Commun Biol.* 2019; 2: 226
32. Yoshii K, Matsumoto H, Hirasawa K, Sakauchi M, Hara H, Ito S, Osawa M, Fukami M, Horikawa R, Nagata S. Microdeletion in Xq28 with a polymorphic inversion in a patient with FLNA-associated progressive lung disease. *Respir Investig.* 2019; 57(4): 395-398
33. Aiba T, Saito T, Hayashi A, Sato S, Yunokawa H, Fukami M, Hayashi Y, Mizuno K, Sato Y, Kojima Y, Ohsako S. Exploring disease-specific methylated CpGs in human male genital abnormalities by using MSD-AFLP. *J Reprod Dev.* 2019; 65(6): 491-497
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.* 2019; 99(2): 200-209

1. Miyado M, Kang W, Kawano N, Miyado K. Microexosomes versus exosomes: Shared components but distinct structures. *Regen Ther.* 2019; 11: 31-33
- (3) 和文総説
1. 深見真紀. ヒトの性 田中実編集 遺伝子から解き明かす性の不思議な世界 一式出版 2019
 2. 深見真紀. 片親性ダイソミー 遺伝子医学 メディカルドウ社 2019
 3. 深見真紀. Turner 症候群の遺伝学 特集：小児循環器疾患の生涯包括遺伝医療 小児科診療 2019
 4. 勝又規行. Turner 症候群 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ No.3 内分泌症候群(第3版) 2019
 5. 勝又規行. Turner 症候群 日本臨床 別冊 領域別症候群シリーズ No.4 内分泌症候群(第3版) 2019
 6. 勝又規行. 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症 新薬と臨床 2019
 7. 宮戸真美, 深見真紀. Y染色体喪失とヒトの性スペクトラム. 実験医学 羊土社 2019
 8. 鏡雅代. 第14番染色体父親性ダイソミー症候群(鏡一緒方症候群) [指定難病200]. 指定難病ペディア 2019 日本医師会雑誌 第148巻・特別号(1) 2019
 9. 福岡智哉, 三善陽子, 大沼真輔, 和田珠希, 里村宜紀, 安田紀恵, 山本景子, 木村武司, 橘真紀子, 別所一彦, 山本威久, 勝又規行, 大藪恵一. 男性化徴候を契機に診断された非古典型21水酸化酵素欠損症の一例. 日本内分泌学会雑誌 95 (Suppl. 第28回臨床内分泌代謝 Update Proceeding) 2019
 10. 井上毅信. 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. 平成30年度研究年報 成長科学協会 2019
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 in human sex development. In: Topic symposium, Pediatric Academic Societies Meeting, Baltimore, 2019.4.27
 2. Narumi S. MIRAGE. 招待講演, SAMD9 and SAMD9L Syndromes Insight into Pathogenesis and Clinical Picture, Memphis, 2019.11.1
 3. Narumi S. The basic research on the SAMD9 protein: What, Where and With Whom? 招待講演, SAMD9 and SAMD9L Syndromes Insight into Pathogenesis and Clinical Picture, Memphis, 2019.11.1
- (2) 国際学会一般演題発表
1. Miyako K, Mushimoto Y, Katsumata N. Investigation of GNAS1 gene mutations and expression patterns of fibroblast growth factor 23 protein in McCune-Albright syndrome. ENDO 2019 (Annual Meeting of the Endocrine Society), New Orleans, 2019.3.25
 2. Hattori A, Okamura K, Terada Y, Tanaka R, Katoh-Fukui Y, Matsubara Y, Matsubara K, Kagami M, Horikawa R, Fukami M. Multifocal and multifaceted genomic crisis leading to highly complex chromosomal rearrangements in a boy with congenital disorders. Pediatric Academic Societies Meeting, Baltimore, 2019.4.27
 3. Ushijima K, Kikuchi N, Kikuchi T, Kawamura T, Urakami T, Amemiya S, Ogata T, Yokota I, Sugihara S, Fukami M, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. Low prevalence of maternal microchimerism in Japanese children with type 1 diabetes. The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, 2019.9.19
 4. Fukami M, Miyado M, Takada T, Sasaki G, Nagasaki K, Masunaga Y, Saitsu H, Ogata T. Germline-derived gain-of-function variants of Gs α -coding GNAS gene identified in nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: the first report. The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, 2019.9.19
 5. Kagami M, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara K, Fuke T, Matsubara K, Fukami M, Ogata T. Imprinting defects and copy number variations in short children born small for gestational age. The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, 2019.9.21

6. Kawashima S, Matsubara K, Toki M, Kosaki R, Hasegawa Y, Fukami M, Kagami M. Methylation status of X inactivation-escape genes in controls and females with X chromosome rearrangements. The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, 2019.9.19
 7. Masunaga T, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Ohata Y, Namba N, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. IGF2 mutations: report of six Japanese cases and phenotypic comparison with H19/IGF2:IG-DMR epimutations including literature cases. The 58th Annual ESPE Meeting, Vienna, 2019.9.21
- (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. 深見真紀. 低身長を招く遺伝学的異常のトピックス. 特別講演 第33回東北成長障害・成長因子研究会 2019.3.23
 2. 鏡雅代. インプリンティング異常症：基本から新発見まで. 特別講演 第67回成長ホルモン研究会 2019.3.9
 3. 鏡雅代. Prader-Willi 症候群：発症機構と類縁疾患. ランチョンセミナー 第41回日本小児遺伝学会学術集会 2019.1.11
 4. 鳴海覚志. MIRAGE 症候群の発見とその後の展開. 招待講演 名古屋新生児成長発達研究会 2019.2.2
 5. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の分子基盤. 招待講演 第35回甲状腺病態生理研究会 2019.2.9
 6. 深見真紀. 性成熟疾患の分子基盤. シンポジウム「思春期発来異常とそのメカニズム」 第92回日本内分泌学会学術集会 2019.5.9
 7. 深見真紀. 性腺形成異常を招く遺伝学的異常. シンポジウム「生殖機能異常 update」 第92回日本内分泌学会学術集会 2019.5.11
 8. 鳴海覚志. 新規先天性疾患 MIRAGE 症候群の発見. シンポジウム 第122回日本小児科学会学術集会 2019.4.21
 9. Narumi S, Nagasaki K, Abe K, Sugisawa C, Ishii T, Asakura Y, Adachi M, Muroya , Hasegawa T. Genome-wide association analysis of thyroid dysgenesis identifies a susceptibility e-QTL at 2q33.3. シンポジウム 第92回日本内分泌学会学術集会 2019.5.11
 10. 五十嵐 麻希. 食にまつわる GWAS 研究. 招待講演 イルミナセミナー「消費者向け遺伝子解析サービスを活用した研究最前線」多検体解析によるビッグデータ活用から見えてくる、複雑な疾患克服への展望 2019.6.13
 11. 深見真紀. ヒトの性成熟の分子基盤. シンポジウム「性と成熟の比較内分泌学」 第37回内分泌代謝学サマーセミナー 2019.7.5.
 12. 深見真紀. 日常診療に役立つ遺伝学の基礎知識：低身長をモデルとして. 特別講演 秋田内分泌懇話会 2019.7.24
 13. 深見真紀. 性分化疾患に関与する遺伝的因子と環境因子 update. シンポジウム「内外環境・遺伝子と性分化」 第8回日本 DOHaD 学会学術集会 2019.8.10.
 14. 深見真紀. 小児内分泌疾患遺伝子診断の現況. シンポジウム「小児内分泌疾患の遺伝子診断：現況と近未来」 第53回日本小児内分泌学会学術集会 2019.9.27
 15. 鳴海覚志. 英語論文を書こう. 特別講演 第1回臨床 DOHaD セミナー 2019.7.5
 16. 宮戸真美. ヒトで同定された変異導入マウスの解析. 招待講演 新しいゲノム編集技術によるヒト疾患モデルマウスの効率的作製（キックオフミーティング） 2019.7.12
 17. 鳴海覚志. ひとつの症例から始まる医学研究の世界. 招待講演 第24回小児内分泌専門セミナー 2019.8.25
 18. 鏡雅代. 中枢性思春期早発症の遺伝学的要因. 教育講演 Pfizer endocrinology forum 2019.9.7
 19. 宮戸真美, 宮戸健二. 日本で実験動物化された非げっ歯類スキンスの特徴と有用性. シンポジウム 第90回日本動物学会大阪大会 2019.9.13
 20. 鏡雅代. New imprinting disorders. シンポジウム 第53回日本小児内分泌学会学術集会 2019.9.27
 21. Kagami M. New imprinting disorders. シンポジウム (English session) 第53回日本小児内

- 分泌学会学術集会 2019.9.27
22. 鳴海覚志. 先天性副腎低形成症における遺伝子変異. 招待講演 第23回日本臨床内分泌病理学会学術集会総会 2019.10.4
 23. 深見真紀. ヒトにおけるアンドロゲン産生の新知見. シンポジウム「先天性ステロイド代謝異常症」 第27回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2019.11.2
 24. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の包括的遺伝子解析: 14年の解析経験. シンポジウム 日本人類遺伝学会第64回大会 2019.11.7
 25. 鳴海覚志. 先天性甲状腺機能低下症の分子病態. 特別講演 第15回北関東遺伝診療フォーラム 2019.11.20
 26. 深見真紀. 性ステロイドの新知見. Meet the expert 第29回臨床内分泌代謝 Update 2019.11.29
 27. 鏡雅代. SGA 性低身長とインプリンティング異常症. Meet the expert 第29回臨床内分泌 Update 2019.11.30
 28. 鳴海覚志. UPDATE 小児内分泌. 招待講演 第29回臨床内分泌代謝 Update 2019.11.30
 29. 宮戸真美, 深見真紀. ヒトの性スペクトラム: Y染色体喪失をモデルとして. ワークショップ 第42回日本分子生物学会 2019.12.5

(4) 国内学会一般演題

56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・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」(2017年度~2020年度)
13,780千円; 間接経費含む(総額)(2019年度)
2. 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~2023年度)
13,585千円; 間接経費含む(総額)(2020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異常症および関連疾患の臨床像および治療法に関する研究」(2018年度~2020年度)
14,079千円; 間接経費含む(総額)(2020年度)
4. 松原圭子 「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病因病態解明」(2017年度~2019年度)
11,700千円; 間接経費含む(総額)(2019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) 基盤研究(B)
研究課題名「ヒト疾患を招く染色体ゲノム脆弱決定因子の解明」(2016年度~2019年度)
6,630千円; 間接経費含む(研究班全体)(2020年度)
2. 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)(2020年度)
3. 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「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」(2018年度~2020年度)
1,430千円; 間接経費含む(研究班全体)(2020年度)
4. 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~2021年度)
4,290千円; 間接経費含む(研究班全体)(2020年度)

5. 鳴海覚志 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「新発想の転写因子解析：機能亢進型変異／低下型変異のプロキシミティラベリング解析」（2019年度～2020年度）
2,470千円；間接経費含む（2020年度）
 6. 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「クロマチン因子による標的ゲノム領域構築-生殖腺分化マスタ-遺伝子の制御-」（2018年度～2020年度）
1,170千円；間接経費含む（研究班全体）（2020年度）
 7. 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）
1,430千円；間接経費含む（2020年度）
 8. 五十嵐麻希 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
研究課題名「性分化疾患における包括的ゲノム解析」（2017年度～2019年度）
1,430千円；間接経費含む（2019年度）
 9. 五十嵐麻希 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）
1,560千円；間接経費含む（研究班全体）（2019年度）
 10. 勝又規行 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「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」（2017年度～2019年度）
1,300千円；間接経費含む（2019年度）
 11. 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「POUIF1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）
1,430千円；間接経費含む（2020年度）
 12. 中尾佳奈子 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
研究課題名「プロテオミクス/ゲノミクススクリーニング法を用いたSAMD9分子機構の解明」（2018年度～2020年度）
1,040千円；間接経費含む（2020年度）
 13. 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） 若手研究
研究課題名「性成熟疾患におけるエピジェネティック以上の検証」（2018年度～2019年度）
2,080千円；間接経費含む（2019年度）
 14. 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～2022年度）
1,690千円；間接経費含む（研究班全体）（2020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）
17,820千円；研究班全体（2020年度）
 2. 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）
3,780千円；研究班全体（2020年度）
 3. 29-7B 鳴海覚志 研究課題名「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」（2017年度～2019年度）
5,062千円；研究班全体（2019年度）
 4. 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）

- 5,966 千円；研究班全体（2020 年度）
5. 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」（2020 年度～2021 年度）
1,680 千円；研究班全体（2020 年度）
 6. 29-17C 福井由宇子 研究課題名「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—」（2017 年度～2019 年度）
990 千円；研究班全体（2019 年度）
 7. 2020C-14 福井由宇子 研究課題名「multiplex genome editing による希少疾患変異の in vivo 高速解析」（2020 年度）1,540 千円；研究班全体
 8. 2020C-21 宮戸真美 研究課題名「胎児発育不全と子宮発育不全を発症する疾患モデル解析から成育医療への貢献」（2020 年度）
1,080 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. 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」
25,000 千円（2020 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 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「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」 研究代表者：松原洋一（成育医療研究センター）（2017 年度～2019 年度）
650 千円；間接経費含む（2019 年度）
2. 深見真紀 「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」 研究課題名「希少・難治性疾患領域における臨床ゲノムデータストレージの整備に関する研究」 研究代表者：小崎健次郎（慶応義塾大学）2016 年度～2020 年度）
650 千円；間接経費含む（2019 年度）
3. 鏡雅代 「難治性疾患実用化研究事業」 研究課題名「胎児発育不全で新規同定した遺伝子変異機能解析：エピゲノム脆弱性を背景とする新たな疾患概念の提唱と世界初のエピゲノム編集技術による治療法開発」（2017 年度～2019 年度） 研究代表者：河合智子（成育医療研究センター）
330 千円；間接経費含（2019 年度）
4. 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）
1,300 千円；間接経費含（2020 年度）
5. 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）
1,950 千円間接経費含（2020 年度）
6. 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）
1,950 千円間接経費含（2020 年度）

〔内閣府事業〕

1. 深見真紀 SIP「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者：五十嵐隆 第 1 期（2018 年度～2019 年度）
2. 鳴海覚志 SIP「AI（人工知能）ホスピタルによる高度診断・治療システム」 研究開発プロジェクト名「小児・周産期病院における AI ホスピタル機能の実装に基づく実証研究」 研究責任者：五十嵐隆（2018 年度～2022 年度）第 1 期・第 2 期 研究課題名「スマートデバ

イスによる成長・発達の持続的記録システムの開発」

440千円（2020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） 新学術領域研究
研究課題名「性スペクトラム総括班の運営」 研究代表者：立花誠（大阪大学）（2017年度～2021年度）
130千円；間接経費含む（2020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「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」（2017年度～2019年度） 研究代表者：緒方勤（浜松医科大学）
1,320千円；間接経費含（2019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「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」 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（2020年度）
4. 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）
3,900千円；間接経費（2020年度）
5. 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）
715千円；間接経費含（2020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）
520千円；間接経費含（2020年度）
7. 鳴海覚志 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「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」 研究代表者：長谷川奉延（慶応義塾大学）（2018年度～2020年度）
195千円；間接経費含（2020年度）
8. 勝又規行 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「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」 研究代表者：内木康博（成育医療研究センター）（2019年度～2020年度）
130千円；間接経費含（2020年度）
9. 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「テー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）
260千円；間接経費含（2020年度）
10. 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）
520千円；間接経費含（2020年度）
11. 松原圭子 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「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～2022年度） 研究代表者：鈴木江莉奈（成育医療研究センター）
390千円；間接経費含（2020年度）
12. 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「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」（2018年度～2019年度） 研究代表者：中村繁（自治医科大学病院）

260 千円；間接経費含（2019 年度）

13. 五十嵐麻希 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・内分泌解析による尿道形成異常の発症機序の解明」（2018 年度～2019 年度）
研究代表者：中村繁（自治医科大学病院）
260 千円；間接経費含（2019 年度）

〔厚労科学研究費〕

1. 勝又規行 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「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」 研究代表者：長谷川奉延（慶応義塾大学）（2020 年度～2022 年度）
400 千円（2020 年度）
2. 勝又規行 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「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」 研究代表者：長谷川奉延（慶応義塾大学）（2017 年度～2019 年度）
430 千円（2019 年度）
3. 鏡雅代 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「プラダー・ウィリ症候群における診察ガイドラインの作成」（2017 年度～2019 年度）
研究代表者：緒方勤（浜松医科大学）
300 千円（2019 年度）
4. 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（2020 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 深見真紀 2020B-19 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
2. 深見真紀 2019B-11 内木康博 研究課題名「副腎皮質過形成症患者の線維芽細胞由来ステロイド産生細胞対する遺伝子治療効果の検討」（2019 年度～2021 年度）
100 千円
3. 深見真紀 2020C-14 福井由宇子 研究課題名「multiplex genome editing による希少疾患変異の in vivo 高速解析」（2020 年度）
400 千円

私的研究費（研究代表者）

1. 深見真紀 JCR ファーマ株式会社 用途特定寄付金 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（2017 年度獲得）
2. 深見真紀 公益財団法人三菱財団 2019 年度助成金 研究課題名「ヒトの心の性の多様性とその修飾因子の解明」
9,000 千円；総額
3. 深見真紀 公益財団法人武田科学振興財団 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
4. 深見真紀 鈴木万平糖尿病財団 調査研究助成 研究課題名「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」
5,000 千円
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 公益財団法人成長科学協会 2020 年度研究助成 研究課題名「思春期早発症症例

- における遺伝学的原因、臨床像の検討および SGA 性低身長児における思春期発来年齢の検討」
500 千円
7. 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
 8. 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
 9. 鳴海覚志 公益財団法人内藤記念科学振興財団 2018 年度内藤記念科学奨励金・研究助成
研究課題名「遺伝医学・遺伝子工学・構造生物学を駆使した新規腫瘍抑制分子 SAMD9 の構造・機能の解析」
3,000 千円
 10. 鳴海覚志 公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団 第 33 回基礎医学医療研究助成金
研究課題名「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」
700 千円
 11. 鳴海覚志 一般社団法人日本小児内分泌 2018 年度日本小児科学会未来開拓研究助成 (ノボノルディクスファーマ株式会社後援) 研究課題名「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」
2,000 千円
 12. 鳴海覚志 公益信託加藤記念難病研究助成基金 2020 年度研究助成金 研究課題名「エンジニア抗体を用いた希少難治性疾患 MIRAGE 症候群の治療法開発」
2,000 千円
 13. 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
 14. 宮戸真美 公益財団法人母子健康協会 平成 30 年度小児医学研究助成 研究課題名「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」
1,000 千円
 15. 井上毅信 公益財団法人成長科学協会 2018 年度研究助成 研究課題名「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」
500 千円
 16. 浅田礼光 公益財団法人先進医薬研究振興財団 平成 30 年度『血液医学分野研究助成』 研究課題名「副腎皮質ホルモンが腎 EPO 産生細胞の成熟と血管新生に与える影響の解明」
1,000 千円
 15. 深見真紀 ファイザー株式会社 2019 年度「アカデミック・コントリビューション」
250 千円
 16. 深見真紀 ファイザー株式会社 2018 年度「アカデミック・コントリビューション」
500 千円
 17. 深見真紀 サンド株式会社 2018 年度研究助成 研究課題名「中枢性性成熟疾患の分子基盤解明」
1,000 千円
 18. 深見真紀 サンド株式会社 2019 年度研究助成 研究課題名「性分化疾患の発症機序の解明」
1,000 千円
 19. 深見真紀 田辺三菱製薬株式会社 2019 年度研究助成 研究課題名「小児期発症 1 型糖尿病の発症機序解明」
200 千円
 20. 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

21. 中尾佳奈子 公益財団法人難病医学研究財団 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

【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常務理事
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、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、国際化推進委員
9. 日本生殖内分泌学会誌編集委員長
10. 日本小児科学会和文誌編集委員
11. 小児インスリン治療研究会世話人
12. Molecular Cellular Pediatrics (International Journal), Editorial board member
13. Molecular Syndromology (International Journal), Associate editor
14. Hormone Research in Pediatrics (International Journal), Editorial board member
15. Clinical Pediatric Endocrinology, Vice editor-in-chief

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

福井由宇子

1. 内閣府・日本学術会議事務局上級学術調査員

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

[受賞]

深見真紀

日本小児内分泌学会藤枝賞 (Kenji Fujieda Prize)

鳴海覚志

第1回 慶應医学賞 ライジング・スター賞

鳴海覚志

第53回 日本小児内分泌学会学術集会 最優秀演題賞

小田野(岩橋)めぐみ

第23回 小児分子内分泌研究会 優秀演題賞

小田野(岩橋)めぐみ

2019年 東京慈恵会医科大学小児科学講座研究奨励賞

中尾佳奈子

第53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・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型糖尿病における遺伝的素因の探索
7. 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
8. 『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
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. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
11. 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
12. 卵巣ステロイドが精神状態に与える効果の解明
13. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
14. 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
15. 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
16. 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)
17. 骨・軟骨の成長の分子基盤探索
18. SHOX 異常症の病態解明
19. 世代間ゲノム変化の探索
20. 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
21. 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

22. こころの性の多様性の分子基盤探索
23. 「ルナルナ」の情報を用いた女性ヘルスケアに関するビッグデータ解析
24. 「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
25. 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
26. 加齢性ゲノム変化の分子基盤解明
27. 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

【令和2年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients. *Clin Epigenet.* 2020; 12(1): 86
2. Kinjo K, Yoshida T, Kobori Y, Okada H, Suzuki E, Ogata T, Miyado M, Fukami M. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr.* 2020; 7(1): 1
3. Kinjo K, Nagasaki K, Muroya K, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa R-S, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M, Miyado M. Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 10985
4. Igarashi M, Masunaga Y, Hasegawa Y, Kinjo K, Miyado M, Saitsu H, Kato-Fukui Y, Horikawa R, Okubo Y, Ogata T, Fukami M. Nonsense-associated altered splicing of MAP3K1 in two siblings with 46,XY disorders of sex development. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 17375
5. Suzuki E, Kobori Y, Katsumi M, Ushijima K, Uchiyama T, Okada H, Miyado M, Fukami M. Copy-number analysis of Y-linked loci in young men with non-obstructive azoospermia: Implications for the rarity of early onset mosaic loss of chromosome Y. *Reprod Med Biol.* 2020; 19(2): 178-181
6. Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged ≥ 30 years. *Clin Epigenet.* 2020; 12(1): 111
7. Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M. Genome-wide methylation analysis in Silver–Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader–Willi syndrome. *Clin Epigenetics.* 2020; 12(1): 159
8. Akiba K, Narumi S, Nishimura R, Kato-Fukui Y, Takada S, Hasegawa Y, Fukami M. SOX9 is co-localized with paraspeckle protein NONO in cultured murine sertoli cells and features structural characteristics of intrinsically disordered proteins. *Mol Repod Dev.* 2020 [Epub ahead of print]
9. Yoshida T, Saito K, Kawamura T, Ishikawa T, Kato T, Matsubara K, Miyasaka N, Miyado M, Fukami M. Circulating steroids and mood disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Steroids.* 2020; 165: 108748
10. Fukami M, Fujisawa Y, Ono H, Jinno T, Ogata T. Human spermatogenesis tolerates massive size reduction of the pseudoautosomal region. *Genome Biol Evol.* 2020 [Epub ahead of print]
11. Matsubara K, Yanagida K, Nagai T, Kagami M, Fukami M. De novo small supernumerary marker chromosomes arising from partial trisomy rescue. *Front Genet.* 2020; 11: 132
12. Ushijima K, Okuno M, Ayabe T, Kikuchi N, Kawamura T, Urakami T, Yokota I, Amemiya S, Uchiyama T, Kikuchi T, Ogata T, Sugihara S, Fukami M, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2020; 37(12): 2131-2135
13. Kawashima S, Yagi H, Hirano Y, Toki M, Izumi K, Dateki S, Namba N, Kamimaki T, Muroya K, Tanaka T, Fukami M, Kagami M; Japanese SHOX study group. Screening for imprinting disorders in 58 patients with clinically diagnosed idiopathic short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020; 33(10): 1335-1339
14. Iwahashi-Odano M, Nagasaki K, Fukami M, Nishioka J, Yatsuga S, Asakura Y, Adachi M, Muroya K, Hasegawa T, Narumi S. Congenital hypothyroidism due to truncating PAX8 mutations: a case series and molecular function studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(11): dgaa584
15. Iwahashi-Odano M, Fujisawa Y, Ogata T, Nakashima S, Muramatsu M, Narumi S. Identification and functional characterization of a novel PAX8 mutation (p.His39Pro) causing familial thyroid hypoplasia. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020; 29(4): 173-178
16. 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.* 2020 accepted

17. Akiba K, Ushijima K, Fukami M, Hasegawa Y. A heterozygous protein-truncating *RFX6* variant in a family with childhood-onset, pregnancy-associated, and adult-onset diabetes. *Diabet Med.* 2020; 37(10): 1772-1776
18. Narumi S, Ohnuma T, Takehara K, Morisaki N, Urayama KY, Hattori T. Evaluating the seasonality of growth in infants using a mobile phone application. *NPJ Digit Med.* 2020; 3: 138
19. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
20. Yoshida M, Tanase-Nakao K (co-first author), Shima H, Shirai R, Yoshida K, Osumi T, Deguchi T, Mori M, Arakawa Y, Takagi M, Miyamura T, Sakaguchi K, Toyoda H, Ishida H, Sakata N, Imamura T, Kawahara Y, Morimoto A, Koike T, Yagasaki H, Ito S, Tomizawa D, Kiyokawa N, Narumi S, Kato M. Prevalence of germline *GATA2* and *SAMD9/9L* variants in paediatric haematological disorders with monosomy 7. *Br J Haematol.* 2020 [Epub ahead of print]
21. Masunaga Y, Inoue T, Yamoto K, Fujisawa Y, Sato Y, Kawashima-Sonoyama Y, Morisada N, Iijima K, Ohata Y, Namba N, Suzumura H, Kuribayashi R, Yamaguchi Y, Yoshihashi H, Fukami M, Saitsu H, Kagami M, Ogata T. *IGF2* mutations: report of five cases, review of the literature, and comparison with *H19/IGF2:IG-DMR* epimutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(1): 116-125
22. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
23. Yamoto K, Saitsu H, Fujisawa Y, Kato F, Matsubara K, Fukami M, Kagami M, Ogata T. Coffin-Lowry syndrome in a girl with 46,XX,t(X;11)(p22;p15)dn: Identification of *RPS6KA3* disruption by whole genome sequencing. *Clin Case Rep.* 2020; 8(6): 1076-1080
24. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
25. Omar 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.* 2020 [Epub ahead of print]
26. Uchiyama H, Masunaga Y, Ishikawa T, Fukuoka T, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. *TSC1* intragenic deletion transmitted from a mosaic father to two siblings with cardiac rhabdomyomas: Identification of two aberrant transcripts. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(11): 104060
27. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
28. Ohishi A, Masunaga Y, Iijima S, Yamoto K, Kato F, Fukami M, Saitsu H, Ogata T. De novo *ZBTB7A* variant in a patient with macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet.* 2020; 65(2): 181-186
29. Ishiwa S, Kamei K, Tanase-Nakao K, Shibata S, Matsunami K, Takeuchi I, Sato M, Ishikura K, Narumi S. A girl with *MIRAGE* syndrome who developed steroid-resistant nephrotic syndrome: A case report. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1): 340
30. Nagasaki K, Takase K, Numakura C, Homma K, Hasegawa T, Fukami M. Foetal virilisation caused by overproduction of non-aromatisable 11-oxygenated C19 steroids in maternal adrenal tumour. *Hum Reprod.* 2020; 35(11): 2609-2612
31. Tatsumi T, Sampei M, Saito K, Honda Y, Okazaki Y, Arata N, Narumi K, Morisaki N, Ishikawa T, Narumi S. Age-dependent and seasonal changes in menstrual cycle length and body temperature based on big data. *Obstet Gynecol.* 2020; 136(4): 666-674
32. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
33. Sutani A, Shima H, Hijikata A, Hosokawa S, Katoh-Fukui Y, Takasawa K, Suzuki E, Doi S, Shirai T, Morio T, Fukami M, Kashimada K. *WDR11* is another causative gene for coloboma, cardiac anomaly and growth retardation in 10q26 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020; 63(1): 103626
34. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
35. Kawabe Y, Yamaguchi M, Miyagaki S, Ota T, Morimoto H, Hattori A, Fukami M, Mori J. 45,X/46,X,psu idic(Y)(q11.2) in a phenotypically normal male with short stature: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020; 29(4): 189-193
 36. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
 37. Saito-Abe M, Yamamoto-Hanada K, Nakayama SF, Hashimoto Y, Natsume O, Fukami M, Hasegawa T, Ohya Y. Reference values for salivary cortisol in healthy young infants by LC-MS/MS. *Pediatr Int.* 2020; 62(7): 785-788
 38. Uchida N, Ohnishi T, Kojima T, Takahashi T, Makita Y, Fukami M, Shibata H, Hasegawa T, Ishii T. Relapsing 6q24-related transient neonatal diabetes mellitus with insulin resistance: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020; 29(4): 179-182
 39. Matsumoto R, Suga H, Aoi T, Bando H, Fukuoka H, Iguchi G, Narumi S, Hasegawa T, Muguruma K, Ogawa W, Takahashi Y. Congenital pituitary hypoplasia model demonstrates hypothalamic OTX2 regulation of pituitary progenitor cells. *J Clin Invest.* 2020; 130(2): 641-654
 40. Amano N, Kitoh H, Narumi S, Nishimura G, Hasegawa T. A novel NPR2 mutation (p.Arg388Gln) in a patient with acromesomelic dysplasia, type Maroteaux. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2020; 29(3): 99-103
 41. 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
 42. 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.* 2020 [Epub ahead of print]
 43. Ishii T, Tajima T, Kashimada K, Mukai T, Tanahashi Y, Katsumata N, Kanno J, Hamajima T, Miyako K, Ida S, Hasegawa T. Clinical characteristics of 57 patients with lipoid congenital adrenal hyperplasia in Japan: criteria of nonclassic form revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(11): dgaa557
 44. Kang W, Harada Y, Yamatoya K, Kawano N, Kanai S, Miyamoto Y, Nakamura A, Miyado M, Hayashi Y, Kuroki Y, Saito H, Iwao Y, Umezawa A, Miyado K. Extra-mitochondrial citrate synthase initiates calcium oscillation and suppresses age-dependent sperm dysfunction. *Lab Invest.* 2020; 100(4): 583-595
 45. Kamiya J, Kang W, Yoshida K, Takagi R, Kanai S, Hanai M, Nakamura A, Yamada M, Miyamoto Y, Miyado M, Kuroki Y, Hayashi Y, Umezawa A, Kawano N, Miyado K. Suppression of Non-Random Fertilization by MHC Class I Antigens. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22): E8731
 46. Kang W, Yamatoya K, Miyado K, Miyado M, Miyamoto Y. Neuronal expression of Ca²⁺ oscillation initiator is linked to rapid neonatal growth in mice. *MicroPubl Biol.* 2020 [Epub ahead of print]

(2) 英文総説・著書

1. Fukami M. Puberty in patients with aromatase disorders. *Curr Op Endocrine Metab Res.* 2020 in press
2. Hattori A, Fukami M. Established and novel mechanisms leading to de novo genomic rearrangements in the human germline. *Cytogenet Genome Res.* 2020; 160(4): 167-176
3. Tanase-Nakao K, Olson TS, Narumi S. MIRAGE Syndrome. *GeneReviews*®[Internet]. 2020

(3) 和文総説・著書

1. 鳴海覚志. 医者は死して何を残す? 小児科診療 2020; 83(7) in press
2. 宮戸真美, 福井由宇子, 深見真紀. 性スペクトラム 月刊泌尿器 科学評論社 2020; 12(2): 184-190

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. Kagami M. Emerging imprinting disorders with overgrowth. Invited lecture, Genomic Imprinting – from Biology to Disease (Virtual Conference), WEB 開催, 2020.9.29

(2) 国際学会一般演題発表

1. Kawashima S, Nakamura A, Inoue T, Matsubara K, Horikawa R, Wakui K, Takano K, Fukushima Y, Tatematsu T, Mizuno S, Tsubaki J, Ogata T, Nagasaki K, Nii M, Tomotaki H, Muroya K, Tanaka T, Kure S, Matsubara Y, Fukami M, Kagami M. Maternal uniparental disomy for chromosome 20: physical and endocrinological characteristics of eight patients. Genomic Imprinting – from Biology to Disease (Virtual Conference), WEB 開催, 2020.9.29

(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 第41回北海道小児内分泌研究会, 札幌, 2020.1.25
2. 深見真紀. 性分化疾患の分子メカニズム. シンポジウム「性分化疾患」 第93回日本内分泌学会学術総会, WEB 開催, 2020.7.20~8.31
3. 深見真紀. ヒトの性分化. 人類遺伝学会専門医セミナー, WEB 開催, 2020.9.15
4. 深見真紀. 浦島太郎はなぜ年をとったのか. シンポジウム「おとぎ話、昔話に学ぶアンチエイジング」 抗加齢学会学術集会, 東京, 2020.9.27
5. 深見真紀. 小児内分泌疾患における遺伝子解析研究と臨床的遺伝子診断. Nordiscience WEB seminar, WEB (ライブ) 講演, 2020.7.12
6. 深見真紀. 保険適応となった遺伝学的検査. シンポジウム 日本小児内分泌学会特別学術集会, WEB 開催, 2020.10.1~10.31 (オンデマンド配信)
7. 鏡雅代. インプリンティングと成長・成熟. 教育講演 第93回日本内分泌学会学術集会, WEB 開催, 2020.7.20~8.31
8. 鏡雅代. 成長障害にかかわるインプリンティング異常症. 共催セミナー 第93回日本内分泌学会学術集会, WEB 開催, 2020.8.11
9. 鳴海覚志. 遺伝子・ゲノム解析研究と内分泌疾患. 教育講演 第93回日本内分泌学会学術集会, WEB 開催, 2020.7.20~8.31
10. 中尾佳奈子, 岩橋めぐみ, 秋葉和壽, 鳴海覚志. TurboIDによるPAX8近接タンパク質の網羅的解析. ロシュ若手奨励賞(YIA)候補者講演 第63回日本甲状腺学会学術集会, ライブ配信, 2020.11.20

(3)-2 テレビ出演

1. 深見真紀. NHK BS プレミアム「ヒューマニエンス 40億年のたくらみ、オトコとオンナ“性”の揺らぎのミステリー」 2020.10.1 初回放映

(4) 国内学会一般演題

12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

宮戸真美

1. 文教大学健康栄養学部非常勤講師

[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常務理事
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、あり方委員会副委員長、疾患登録委員会委員
8. 日本人類遺伝学会国際化推進委員
9. 日本生殖内分泌学会誌編集委員長
10. 日本小児科学会和文誌編集委員
11. 日本小児科学会学術委員会委員
12. 小児インスリン治療研究会世話人
13. Molecular Cellular Pediatrics (International Journal), Editorial board member
14. Molecular Syndromology (International Journal), Associate editor
15. Hormone Research in Pediatrics (International Journal), Editorial board member
16. Clinical Pediatric Endocrinology (International Journal), Vice editor-in-chief
17. Cytogenet Genome Res (International Journal) Associate 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、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
6. 日本人類遺伝学会評議員
7. 日本人類遺伝学会将来構想委員会委員
8. 日本小児科学会学術委員会委員

福井由宇子

1. 内閣府・日本学術会議事務局上級学術調査員
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

[受賞]

宮戸真美, 深見真紀, 緒方勤

第30回 バゾプレシン研究会 研究奨励賞

中尾佳奈子

第63回 日本甲状腺学会学術集会 ロシュ若手奨励賞

吉田朋子

研究所研究発表会 2020 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
2. 研究所リサーチコンシェルジュ

[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 型糖尿病における遺伝的素因の探索
7. 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
8. 『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
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. 卵巣機能不全の分子基盤の探索
11. 小児肝疾患における遺伝的要因の探索
12. 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
13. 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
14. 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）
15. 骨・軟骨の成長の分子基盤探索
16. SHOX 異常症の病態解明
17. 世代間ゲノム変化の探索
18. 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
19. 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
20. こころの性の多様性の分子基盤探索
21. 「ルナルナ」の情報を用いた女性ヘルスケアに関するビッグデータ解析
22. 「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
23. 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
24. 加齢性ゲノム変化の分子基盤解明
25. 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
26. 小児期発症 1 型糖尿病に関与する遺伝的因子の探索
27. Noonan 症候群類縁疾患患児と主な養育者に関する実態調査