

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

【 Q2で選んだ選択肢を表示 】のお子様についてお答えください

A:遊びに関する質問

下記に子どもの遊びや活動のリストがあります。  
お子様がよくその遊びや活動をする場合(年齢が小さかった場合も含めて)は「はい」、  
めったにしない・あるいは全くしない場合は「いいえ」を選んでください。(それぞれ1つずつ選択)

ヨコに回答→	はい	いいえ
★A6. かけっこ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★A7. ままごと遊び	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★A8. 人形や縫いぐるみ遊び	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★A9. テレビゲーム	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★A10. 屋外遊び	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

【 Q2で選んだ選択肢を表示 】のお子様についてお答えください

B:行動に関する質問

下記の質問はお子様の行動に関する質問です。  
最近1年間について答えてください。(それぞれ1つずつ選択)

ヨコに回答→	全くない	まれに一度くらい	たまに	頻繁に
★B1. 殴る、蹴る、ひっかく、など他人に痛みや不快感を与える行動をする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B2. かんしゃくを起こす、他人に対して感情を爆発させる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B3. 他人に物を投げつける	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B4. けんかする、口論する	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B5. 人に向けてではないが、物を投げたり、激しく打ったりする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B6. 親や目上の相手にはっきり、「いやだ」と言う	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B7. 他人から物を横取りする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B8. 男の子(男性)のまね(ふり)をする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B9. テレビやマンガの男性キャラクターのまねをする、 あるいは男性キャラクターの絵を描く	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B10. 男の子と遊びたがる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B11. 高い所から飛び降りたり、溝を飛び越える	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B12. 男の子のかっこうをする	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B13. 男の子(男性)になりたいと言ったことがある	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B14. 他人から“おてんば”と言われたことがある	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B15. 赤ちゃんに興味がある(世話をしたがる)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
★B16. 赤ちゃんを可愛がる	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

【 Q2で選んだ選択肢を表示 】のお子様についてお答えください

B: 行動に関する質問

---

★B17.  
お子様自身の髪の毛の好みについてお選びください。(1つ選択)

---

- 短いを好む  
 長いを好む  
 どちらともいえない

---

★B18.  
お子様が現在好む色を2つまで選んでください。(2つまで複数選択可)

---

- 赤系  
 ピンク系  
 ブルー系  
 橙(だいだい色)系  
 グリーン系  
 灰色系  
 その他 ⇒具体的に( )

---

★S1.  
今回、ご回答をいただいた方の中から、  
二次調査(今回のような選択形式の他に、ご意見や感想などの記述をしていただくアンケート)を、  
本年6～7月にお願ひすることは可能でしょうか。1つ選んでください。(1つ選択)

※ 詳細が決まりましたら、ご協力をお願いする方に再度ご案内をさせていただきますので、現在のご意向をお聞かせください。

---

- 二次アンケート調査に応じられる  
 応じられない

## 性分化異常症における外科的治療の長期予後の研究

研究分担者 北海道大学大学院医学研究科  
腎泌尿器外科学分野  
教授 野々村克也

性分化異常症患児では社会的性に沿い、乳幼児期に外陰形成術が行われる。その目的は成人期での性機能保持などにあるが、術後 10 年以上に亘る長期成績の報告は少ない。男性化形成術としての尿道下裂形成術における性機能・排尿機能および女性化形成術としての膣形成術後の膣口狭窄について長期予後を検討した。【対象と方法】1).1983 年以降、6 歳以下で尿道下裂手術を受け 18 歳以上となった 33 例(HS 群)および 18 歳以上の正常男性 50 例(C 群)に対して自己記入式質問票を用いて性機能・排尿状態につき質問・検討した。2).1985 年以降、膣形成術を受けて 5 年以上経過し、10 歳以上となり膣口径の評価が可能であった症例(女子副腎過形成 11 例、混合型性腺異形成/真性半陰陽、各 1 例)を対象とした。【成績】1).HS 群 41%で、C 群 34%で陰茎が小さいと思っていた。自慰・性交の経験数(HS 群 100%・52%、C 群 97%・55%)、その開始年齢(HS 群 13.4・16.6 歳・C 群 13・17.3 歳)に関し両群間に差がみられなかった。排尿に関し尿線方向・尿勢・頻尿・排尿姿勢などの事項で両群間に差はみられなかった。尿の切れに関しては C 群の 97%が困っていないのに対して HS 群では 68%と有意に低かった。2).膣形成術は平均 3.8 歳で行われており、評価は平均 13.6 歳で行われた。膣口径は狭窄(径 10mm 未満)2 例、狭小(径 10-16mm)7 例、適当 4 例であった。この内、全麻下に 2 例で膣口拡張術、3 例で再膣口形成術が行われ、全例良好な経過を辿っている。【結論】外陰形成術を受けた性分化異常症例では思春期以降の評価が重要である。

### 共同研究者

守屋 仁彦（北海道大学腎泌尿器外科学）  
三井 貴彦（北海道大学腎泌尿器外科学）  
田中 博（北海道大学腎泌尿器外科学）  
中村美智子（国立成育医療センター研究所、小児思春期発育研究部）

### A. 研究目的

性分化異常症患児では社会的性の決定に沿い、乳幼児期に外陰形成術が行われる。その目標は成人に達した時の性機能の獲得・保持などである。しかし、手術から思春期に至るまでの長期成績の報告は少なく、手術時期・術式の妥当性やその性に対する精神心理学的影響に関しては、未だ明らかでない。男性化形成術としての尿道下裂形成術における性機能・排尿機能及び女性化形成術としての膣形成術後の膣口狭窄があるか否かについて、思春期以降の長期予後について検討した。

### B. 研究方法

1)、男性化外陰形成術後の予後に関しては、1983 年以降に 6 歳以下で初回手術をうけ、18 歳以上に達

した症例で接触可能な 33 例を下裂症例群とし、外陰の手術既往のない 18 歳以上の男性 50 例を対照群と比較検討した。

両群に自己記入式質問表に記入の上、郵送にて回収した。質問紙が返却された 22 例（遠位型 9 例、近位型 11 例、不明 3 例）について、38 例の対照群と比較した。22 例中 16 例は我々が開発した外尿道口周囲の包皮を尿道形成に用いる一期的尿道下裂形成術が行われている。1) 排尿症状に関する検討質問内容は①尿線の方向、②尿勢、③頻尿、④排尿姿勢、⑤尿の切れの五項目とした。2) 性機能に関する検討では陰茎の外観として、①大きさ、②癒痕、③包茎、④屈曲、⑤外尿道口の位置、⑥全体の形、⑦亀頭の形などの項目について質問の上、①勃起能、②性欲、③勃起時陰茎の屈曲、④勃起時の問題の性行動に関する 4 項目を設定した。また、性行動の指標として、①自慰/性行為の初経験年齢、②射精/性交時についても問題とした。

2)、女性化外陰形成術に関しては、1988 年以来、陰核・陰唇形成術および外陰皮膚を用いた膣口形成を含む一期的女性化外陰形成術を行い、5 年以上経過した 10 歳以上の 16 例を対象とした。疾患の内訳は、

女子 21 水酸化酵素欠損症 13 例、真性半陰陽(卵精巢性 DSD)例、混合性性腺異形成症 1 例である。膣口径の計測は原則として思春期以降、全身麻酔下にヘガールにて計測を行い、1) Strictured (10mm 以下)、2) Stenosed (10-16mm)、3) Adequate (16mm 以上) に分類した。

#### (倫理面への配慮)

特になし。

### C. 研究結果

1)、男性化外陰形成術：a)、排尿に関し、①尿線の方向、②尿勢、③頻尿、④排尿姿勢については下裂例と対照例に有意な差異はみられず、大多数例で排尿に支障がないと判断される。唯一、高度尿道下裂例で尿の切れが悪く、下着の汚れを防ぐために排尿後に尿道をしごくなどの操作を必要としていた。高度尿道下裂では形成新尿道が長く、通常尿道を包んでいる尿道海綿体や球海綿体筋の欠損などが関与していると考えられる。b)、性機能/性行動に関しては、外観上の問題点や満足度は全体として両群に差はみられなかった(表1)。しかし、下裂群では70%以上が短小であると感じ、その全員が不満足としていた(表2)。両群の性的経験をみると、自慰の初経験年齢や頻度に差はみられず、初めての性経験年齢や性パートナーの有無に関しても全く差がみられなかった(表3)。実際の性行為では、射精後勃起能などは対照群と差がみられなかったが、陰茎が小さいということが一貫して性行為・性行動に影響を与えていた。

2)、女性化外陰形成術：年齢の別なく初回評価では、Strictured 2(15%)、Stenosed 5(39%)、Adequate 6(46%)であり約半数が十分な膣口径でないと判断された。しかし、思春期前の3例で、膣留血症を合併した1例の Strictured 例は拡張を要したが、2例の Stenosed 例では思春期以降の評価で Adequate となっていた(図4)。思春期後である14歳以上で狭いと判断された4例では、1例はヘガールブジーによる拡張のみで十分な口径が確保でき、他の3例には再度会陰皮膚を用いた膣形成術が施行された。

### D. 考察

男性化外陰形成術として、停留精巣に対する精巣固

定術と尿道下裂に対する形成術がある。その長期成績に関しては精巣固定術においては妊孕性、尿道下裂においては排尿機能・性機能に主たるエンドポイントがある。停留精巣は乳児期の組織像や成人に達した時の精液所見より、生後6ヶ月から2歳未満に手術を行うのが現在妥当とされている<sup>6)</sup>。また、尿下裂の形成術も乳幼児に対する麻酔技術の進歩や拡大鏡・マイクロサージャリー技術の導入により1-2歳での手術がルーチンに行われるようになってきた。

排尿機能に関しては、尿流量測定・残尿測定などの手法により客観的評価が行われている。手術術式により成績が異なるが、10-20%で閉塞パターンが示され、アンケートからもわかるように日常生活に支障はないものの長期の機能評価が必要である<sup>7)</sup>。従来の報告で多かった尿の飛散に関してはアンケート上問題となっておらず、1980年代に行われるようになってきた亀頭外尿道口形成術が結果に反映していると考えられる。高度尿道下裂で多い尿の切れの悪さは、尿道海綿体の支持の形成尿道に尿が残ることによるもので、現在の陰茎皮膚をもちいた尿道形成術では限界がある。

性機能・性行動に関しては、勃起能・性欲・性体験などは対照群と差がみられず、心理学的な面から幼児期手術が性活動に及ぼす影響を小さくすると従来の報告を支持する。しかし、尿の切れの悪さと同様のことが射精時に生じ、一定数で問題となっている。最も大きな問題点は、外観上あるいは実際の性交時に陰茎が小さいと感じていることである。外科的治療の範囲を超えてはいるが、明らかな矮小陰茎合併例では長期予後を見通した内分泌学的治療が模索されるべきである。ちなみに、我々の検討では尿道下裂症例において停留精巣合併例も含め、高率に下垂体-性腺機能の異常がみられる。結婚して子どもをもうける長いフォローが必要である。

女性化外陰形成術の手術施行時期に関しては、手術の容易性の観点から現在はホルモン産生が活発な生後2ヶ月、思春期以降に手術が勧められている。女性ホルモン分泌が外陰を中心とした組織の血流・弾力性に大きな影響を与えることから、泌尿生殖洞の剥離や外陰皮膚弁を用いた膣形成など、安全な剥離操作・緊

張の無い縫合が期待できる。今回の検討例の手術時年齢は主として2歳以降である。外性器の外観の矯正を目的とした陰核・陰唇形成術に関しては、外科的修正を要する例はみられずほぼ満足すべき結果が得られている。一方、陰形成に関しては、他の報告と同様に高頻度で思春期以降に外科的処置が必要であった。長期フォローで注目すべきは、思春期前の評価で陰腔が狭いと思われても、思春期後には改善する例がみられることである。正常排尿や月経血路の確保を確認するには思春期前に評価することが必要であるが、性行為に十分な陰口径であるかの確認には二次性徴が出現した後に評価することが大切である。加えて、乳幼児期に陰形成が行われ、思春期以後に陰狭窄と診断された症例では、ブジー拡張や陰腔の cutback などの簡易な外科的処置で修正可能なことが多い。手術術式・施行時期に改善すべき課題は多いが、従来から行われている乳幼児期の女性化外陰形成術は来るべき性体験・生活に備えて必要な治療と考えられる。

## E. 結論

性分化異常症の治療における外科手術の介入は決定した性に沿った排尿機能・性機能の確保するばかりでなく、欧米では健全な性意識や性行動の獲得に対する影響に目が向けられるようになってきている。男性化形成術に関しては手術施行年齢が高くなると性行為を躊躇する傾向があるとの報告があるが、1-2歳頃に形成術が行われた我々の症例においては性に対する意識については対照例と大差がみられなかった。現在国内外で提唱されている1歳前後の手術が適切と思われる。しかし、その中には相当数の下垂体-性腺系の内分泌異常や陰茎が小さいことに悩む症例があり、思春期以降まで長期にわたる経過観察と精神的問題も含めた支援が必要である。女性化外陰形成術においては、旧来の陰核切除や陰核形成術では性行為の際に外性器の知覚異常をもたらし、性的満足やオーガズムが得られないとの報告がある。最近の詳細な解剖学的検討に立脚した亀頭・神経血管束を温存した術式の長期成績は欧米にても未だ報告がみられない。手術時期に関しても乳幼児期や思春期以降の手術施行が患者の性感覚・意識に関してどのような影響があるの

かは不明な点が多い。欧米と比較し我国は性に関してまだまだ社会としては閉鎖的であり、患者の性生活・意識などの調査が難しい状況にある。複数の科からなる医療チームにより、この分野における科学的な精神心理面でのサポートができるような取り組みが期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① 尿道下裂「今日の治療指針 2009」843, 2009 日本書院、東京
- ② 尿道下裂術後の長期予後 Urology View, 7: 32-37, 2009
- ③ Long-term outcome of vaginoplasty with the bilateral labioscrotal flap. J Urol 182: 1876-1881, 2009

### 2. 学会発表

- ① 性分化異常症における外陰形成術の長期成績 第82回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー6 小児期発症内分泌疾患の生涯管理、2009、群馬
- ② 尿路発生から考える先天性尿路疾患 第18回日本小児泌尿器科学会総会 シンポジウム“尿路奇形のみかた、考え方” 2009、淡路
- ③ 尿道下裂症例における思春期の下垂体-性腺系 第9回日本内分泌学会北海道地方会、2009、札幌
- ④ Long-term outcome of pituitary-testis axis and gonadal growth in patients with hypospadias at puberty. 2009 National Conference and Exhibition AAP section on Urology, 2009, Washington DC
- ⑤ Long-term outcome of pituitary-testis axis and gonadal growth in patients with hypospadias at puberty. III World Congress on Hypospadias and Disorders of Sex Development 2009, 2009, Toronto

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 1. 特許取得

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 治療法の評価と治療指針の作成

研究分担者 藤枝憲二 旭川医科大学小児科 教授

### 研究要旨

多様な原因からなる性分化疾患において個々の疾患を特定することは重要であり、そのため  
の遺伝子診断は非常に有用な検査と言える。確定診断を目指した遺伝子診断を提供するため、  
比較的頻度の高い原因遺伝子についてはその解析系を確立しておく必要がある。今回、*AR*、*DAX1*、  
*WT1*、*SOX9*、*SRY*、*SF1*、*GPR54*、*KISS1*、*FGD1*、*StAR*、*POR* の各遺伝子について直接シーケンス  
法による解析系を再検証し、その有効性を確認すると同時に、いくつかの遺伝子変異を同定し  
た。

### A. 研究目的

性分化疾患(性分化異常症)の多様な原因を特定  
する手段として遺伝子診断は非常に有用な検査法  
である。しかしながら、その原因として判明している  
遺伝子は多岐にわたる一方、未だ原因遺伝子を特  
定できない性分化疾患症例が多数例存在することも  
事実である。つまり、性分化疾患の分子遺伝学的な  
背景については未だ不明な点が多いということにな  
る。網羅的な遺伝子解析が実施できることが理想で  
あるが、患者数が少なく、また上記の理由などから  
個別に遺伝子診断を行う必要があり、網羅的な解析  
を行う前に比較的頻度の高いことが判っている個々  
の遺伝子異常についてその解析法を確立し、確定  
診断を行うことは重要である。既に我々はいくつか  
の疾患原因遺伝子については解析のアッセイ系を  
準備していることから、その解析系を再検証し、確定  
診断法としての原因遺伝子解析法を確立する。

### B. 研究方法

性分化疾患のうち比較的頻度の高いことが判って  
いる遺伝子異常について患者血液などの生体試料

を用いた遺伝子解析のアッセイ系を確立するため、  
これまでの報告を参考にして直接シーケンス法に  
よる解析系を再検証する。対象となる解析遺伝子と  
してアンドロゲン受容体 (*AR*)、*DAX1(NROB1)*、*WT1*、  
*SOX9*、*SRY*、*GPR54*、*KISS1*、*FGD1* のほか、ステロ  
イド合成の異常を引きおこす先天性副腎疾患の原  
因である *StAR*、*POR* を候補とする。核酸配列の情報  
を基に PCR 用プライマーを作成し、PCR の最適条  
件を決定後、PCR 産物をオートシーケンサーを用い  
た直接シーケンス法により解析する。得られた核  
酸配列データをデータベースと照合して異常の有  
無を決定する。解析遺伝子と対象疾患は次の通りで  
ある。

- 1) *AR*: アンドロゲン不応症 (AIS)
- 2) *DAX1(NROB1)*: 先天性副腎低形成症、低ゴナ  
ドトロピン性性腺機能低下症(嗅覚異常なし)
- 3) *WT1*: Denys-Drash 症候群、Wilms 腫瘍
- 4) *SOX9*: campomelic dysplasia
- 5) *SRY*、*SF1(NR5A1)*: 46,XY 女性
- 6) *GPR54*、*KISS1*: 低ゴナドトロピン性性腺機能  
低下症(嗅覚異常なし)、思春期早発症

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

7) *FGDI*: Aarskog 症候群

9) *StAR*: 先天性副腎リポイド過形成症

11) *POR*: 先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素  
遺伝子異常なし)

(倫理面の配慮)

患者検体を解析する際には十分な説明の上、保護者から(可能な場合には本人からも)同意を得た後に実施する。なお、本研究に関しては旭川医科大学倫理委員会の承認を既に得た上で行っている。

### C. 研究結果

各遺伝子の解析系については健常コントロール検体を用いて再検証を行い、PCR条件などを再確認したが、これまで行ってきた方法を利用することで特に問題点はなかった。

*AR* に関して、無月経を主訴として完全型 AIS と診断された同胞例 2 例と孤発例 1 例を対象に解析したところ、同胞例では c.1307\_1343del (p.F437Vfs29X) を、孤発例では c.1710C>A (p.H570Q) をそれぞれヘミ接合性に同定した。両変異はこれまでのところ報告のない新規変異であるが、同胞例での欠失変異では *AR* の DNA 結合領域を欠く異常蛋白となることが予想されること、また、孤発例でのミスセンス変異は DNA 結合領域内に存在することから、転写因子としての *AR* 機能が喪失されることが予想された。

*DAX1* に関して、既に遺伝子異常を確定している家族の保因者診断の依頼を受けて解析したが、遺伝子異常は認めなかった。

*SRY* と *SFI* に関して、46,XY 女性 1 例を対象に解析したが、両遺伝子に異常は認めなかった。

*WT1*、*SOX9*、*POR* に関しては解析対象となる症例

がなかった。

*GPR54*、*KISS1* に関して、50 例を対象に解析したが、*GPR54* の既知の多型である c.1091A>T (p.H364L) を 16 例に認めたものの、両遺伝子に異常は認めなかった。

*FGDI* に関して、Aarskog 症候群と診断した 1 例を解析したが、異常は認めなかった。

*StAR* に関して、リポイド過形成症 3 例を対象に解析し、日本人の common mutation として報告されている p.Q258X 変異を全例に同定し、診断を確定し得た。

### D. 考察

性分化疾患は新生児期の救急疾患の一つであると考えられることから、今後は確立した遺伝子解析系を効率良く短時間で実施するための工夫を考慮していく必要がある。また、実際に解析する原因遺伝子の候補を絞ることで、遺伝子診断の効率性が上がるため、候補遺伝子を限定できるように個々の症例における臨床診断の精度を上げる方策を検討する必要があると考えられた。また、目的とする遺伝子の解析を短時間で実施可能とするための人的、経済的な体制構築も今後の課題と考えられた。

### E. 結論

性分化疾患を引き起こすことが知られている主要な原因遺伝子である *AR*、*DAX1*、*WT1*、*SOX9*、*SRY*、*SFI*、*GPR54*、*KISS1*、*FGDI*、*StAR*、*POR* について直接シーケンス法による解析系を再検証し、その有効性を確認した。

*AR* 遺伝子については新規変異を 2 種類、*StAR* 遺伝子については既知の遺伝子変異を同定して診断



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

を確定することができた。*DAX1*、*SRY*、*SFI*、*GPR54*、*KISS1*、*FGDI* については患者検体を解析したものの遺伝子異常を同定することはできなかった。*WT1*、*SOX9*、*POR* については解析対象となる症例がなく、健常コントロール検体を用いた解析系の再検証を行うに留まった。

性分化疾患の遺伝子診断を効率的に行うためには単に解析系の確立に留まらず、人的、経済的な実施体制の構築が必要と考えられ、今後の検討課題と思われた。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. *Endocr J.* 56(4): 619-624, 2009
2. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(5): 1723-1731, 2009
3. 藤枝憲二:【小児泌尿器科診療の焦点】性分化

疾患に関するコンセンサス、*Urology View*、7(4): 22-31, 2009

4. 藤枝憲二:【小児の症候群】新生児 副腎性器症候群、小児科診療、72 巻増刊: 495, 2009

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

## 診断法の確立と治療指針の作成

研究代表者 緒方勤 国立成育医療センター研究所 部長

本研究の目的は、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である性分化異常症（性分化疾患）の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。本年度では、用語の提唱、コンサルタントドクターの選定、原因疾患診断法の確立、現在までの性分化疾患関連でのまとめ、診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ、ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>) を行った。この本年度の成果は性分化疾患の医療の向上に大きく貢献すると期待される。

### 共同研究者

深見真紀(国立成育医療センター研究所)

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化異常症の実態把握と、それに基づく治療指針の作成である。その必要性は、本症が、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であり、2006 年の性分化異常症国際会議で、本症における初期対応から長期にわたる管理戦略の構築と共に、遺伝子解析による原因疾患診断や発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。本研究班は、性分化異常症に従事する研究者、小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師から構成され、関連学会と連携して活動する。

この分担研究では、診断法の確立と治療指針（手引き）の作成を主眼とする。

### B. 研究方法

文献解析、遺伝子解析、遺伝子型-表現型解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済である。

### C. 研究結果

用語の提唱：性分化疾患の用語を患者の心理的側面に配慮して作成した（図1）。これを、現在、各学会の用語委員会や小児慢性特定疾患に反映すべく学会に働きかけている。

コンサルタントドクターの選定：初期対応においてコンサルトできる小児内分泌医師および小児泌尿器科医師をリストアップした。これを近く公表する予定である。

原因疾患診断法の確立：高速変異スクリーニング法を 20 以上の遺伝子において構築した。そして、アンドロゲン受容体 (AR) 異常症と 5 $\alpha$  還元酵素異常症を集中的に解析し、臨床的にアンドロゲン受容体異常症とされる患者における AR 遺伝子変異が半数以下に留まること (SF1 異常症が存在する)、5 $\alpha$  還元酵素異常症の遺伝子診断が脳の成分化を勘案した社会的性の決定に有用であることが判明した。さらに、尿ステロイドプロフィールの診断的有用性と、胎児副腎由来ステロイドの干渉を受ける新生児期における診断的限界が明確となった。

現在までの性分化疾患関連でのまとめ：計測データ（陰莖長、精巣容積、陰核長）（図2）、思春期発来年齢の基準値、内分泌データ基準値（診断ピットフォール）（表1）、脳の性分化 (gender role/gender identity) 不一致例の文献データ集積（表2）、性腺腫瘍発症率の文献データ集積（表3）、既知責任遺伝子の網羅的収集（表4）を行った。

診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ：臨床的診断フローチャートを作成し（図3）、また、現在もっとも妥当と考えられる治療法（表5）および時期と遺伝カウンセリングのあり方についてまとめた。

ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>)：指針などの情報発信のため設置し、関連学会や難病情報センターと相互リンクさせた。

### D. 考察

用語の提唱：患者の心理的側面に配慮した用語の使用を推進する契機となる。

コンサルタントドクターの選定：これはまさしく医療の均てん化に貢献すると共に、集学的医療を推進する。

診断法確立の基盤整備：遺伝子診断された患者における遺伝子型-表現型解析により、原因疾患毎の治療法評価がなされると共に、特徴的な合併症や長期予後が判明し、有用な臨床情報の還元が可能となる。事実、平成 21 年度の成果において、臨床的アンドロゲン受容体異常症の遺伝的異質性を示すデータは正確な遺伝相談 (X 染色体連鎖の有無) に貢献し、新生児期における 5 $\alpha$  還

元酵素異常症の遺伝子診断は脳の性分化を勘案した社会的性の決定を可能とする。さらに、尿ステロイドプロファイル解析の有用性と限界が明確となった。

現在までの性分化疾患関連でのまとめ:これは、まさしく医療現場ですぐに役立つ内容である。

診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ:これも、まさしく医療現場ですぐに役立つ内容である。

ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>): これを使うことで、上記全ての情報発信が可能となり、性分化疾患の医療に大きく貢献すると考えられる。

#### E. 結論

本年度では、用語の提唱、コンサルタントドクターの選定、原因疾患診断法の確立、現在までの性分化疾患関連でのまとめ、診断フローチャートおよび現在の治療方針およびカウンセリングのまとめ、ホームページの設置 (<http://www.seiiku-endo/seibunka>)を行った。この本年度の成果は当初の予想を大きく上回ると考えられ、性分化疾患の医療の向上に大きく貢献すると期待される。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sugawa F, Wada Y, Maruyama T, Uchida H, Ishizuka B, Ogata T. Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns. *Fertility and Sterility* 91 (2):649–652, 2009.
2. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. *CHD7* mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clinical Genetics* 75 (1): 65–71, 2009.
3. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide range of biotin (vitamin H) content in the foodstuffs and powdered milks as assessed by the high-performance affinity chromatography. *Clinical Pediatric Endocrinology* 18 (1): 41–49, 2009.
4. Kobayashi H, Yamada K, Morita S, Hiura H, Fukuda A, Kagami M, Ogata T, Hata K, Sotomaru Y, Kono T. Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene *Zdbf2* on chromosome 1 and its imprinted human homolog *ZDBF2* on chromosome 2. *Genomics* 93; (5): 461–472, 2009.
5. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Tlshii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94; (5): 1723–1731, 2009.
6. Sim SC, W Miller WL, Zhong X-B, Arlt W, Ogata T, Ding X, Wolf R, Fluck CE, Pandey AV, Henderson CJ, Porter TD, Daly AK, Nebert DW, Ingelman-Sundberg M. Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene. *Pharmacogenetics and Genomics* 19 (7): 565–566, 2009
7. Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, Ogata T, Saitoh S. Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype. *Journal of Pediatrics* 155 (6): 900–903, 2009.
8. Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yishikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, Ogata T. Mutation analysis of *SOX9* and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia. *American Journal of Medical Genetics A* 149A (12): 2882–2885, 2009.
9. Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, Ogata T. An immunologically anomalous but considerably bioactive growth hormone produced by a novel *GHI* mutation (p.D116E). *European Journal of Endocrinology* 161 (2): 301–306, 2009.
10. Ogata T, Laporte J, Fukami M. *MAMLD1 (CXorf6)*: a new gene involved in hypospadias. *Hormone Research* 71 (5): 245–252, 2009.
11. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95 (2): 756–764, 2010.
12. Muroya K, Mochizuki T, Fukami M, Iso M, Fujita K, Ogata T. Diabetes mellitus in a Japanese girl with HDR syndrome and *GATA3* mutation. *Endocrine Journal* 157 (2): 171–174, 2010.
13. Fukami M, Maruyama T, Yoshimura Y, Ogata T. Isolated hypogonadotropic hypogonadism in a female with tachykinin receptor 3 gene mutations. *Hormone Research* (in press).
14. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers. *PLoS Genetics* (in press).
15. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Aoi N, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K. Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as multiple lentiginos syndrome (LEOPARD syndrome). *International Journal of Dermatology* (in press).
16. Ashkenazi-Hoffnung L, Leberthal Y, Wyatt AW, Ragge NK, Dateki S, Fukami M, Ogata T, Phillip M, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in *OTX2* is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Human Genetics* (in press)
17. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E,

Hiroyuki Moriuchi H, Ogata T. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* (in press).

権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

緒方勤. Estrogen receptor alpha gene, genomic DNA, and diagnosis marker. 米国特許出願 Patent No: US 7,601,828 B2, 2009年10月13日

2. 学会発表

省略

新しい用語の提唱

国際性分化疾患会議の指針に対応  
患者の心理的側面に配慮  
用語委員会と連携して全国統一の使用を提唱中  
小児慢性特定疾患病名にも反映

H. 知的財産

○ Disorders of Sex Development (DSD) 性分化疾患 染色体、性腺、または解剖学的性が未定型である先天的状態	性染色体性分化疾患 46,XY性分化疾患 46,XX性分化疾患 ターナー症候群 クラインフェルター症候群 卵精巢性分化疾患
× Pseudohermaphrodite (仮性半陰陽) × Hermaphrodite (真性半陰陽) × Intersex (間性) × Sex reversal (性転換) × 性分化異常症	性腺形成不全症 混合型性腺異形成症 精巢形成不全症 卵巢形成不全症

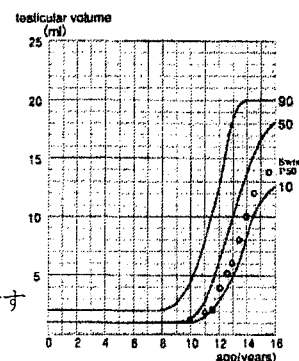
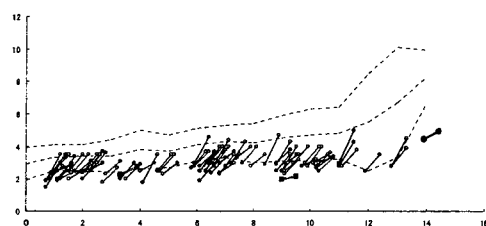


図2. 陰茎長基準値とマイクロペニスに対する治療効果および精巣基準値

表1. ECLIA 法（抽出操作なし）と LCMSMS 法（抽出操作あり）の比較

日齢	1	4	6	8	12
ECLIA 法 (ng/mL)	12.8	8.13	2.67	3.40	0.09
LCMSMS 法 (ng/mL)	0.01	0.03	0	0	0

表2: 性同一性障害の頻度（12歳以上）: 文献データを要約

疾患	核型	養育上の性	総患者数	性同一性障	頻度
副腎皮質過形成	46, XX	女性	217	10	4.6%
		男性	14	3	21.4%
不完全型アンドロゲン受容体不応症	46, XY	女性	46	5	10.9%
		男性	35	5	14.3%
完全型アンドロゲン受容体不応症	46, XY	女性	98	0	0%
		男性	0	...	...
5 $\alpha$ レダクターゼ欠損症	46, XY	女性	117	69	59.0%
		男性	26	0	0%
17 $\beta$ -HSD-3 欠損症	46, XY	女性	51	20	39.2%
		男性	2	0	0%
マイクロペニス	46, XY	女性	8	0	0%
		男性	64	2	3.1%
陰茎切断	46, XY	女性	6	3	50%
		男性	0	...	...
無陰茎	46, XY	女性	11	6	54.5%
		男性	10	0	0%
総排泄腔外反症	46, XY	女性	21	6	28.6%
		男性	5	0	0%
膀胱外反症	46, XY	女性	3	2	66.7%
		男性	161	2	1.2%

表3: 胚細胞腫瘍の発症リスク: 文献データを要約

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

リスク	疾患	悪性化リスク	推奨される治療	研究数	患者数
高リスク群	性線異形成 (+Y)、腹腔内	15-35	性線摘出	12	>350
	PAIS 陰嚢外	50	性線摘出	2	24
	Frasier 症候群	60	性線摘出	1	15
	Dennis-Drash 症候群 (+Y)	40	性線摘出	1	5
中間リスク群	ターナー症候群 (+Y)	12	性線摘出	11	43
	17beta-HSD	28	モニター	2	7
	性線異形成 (+Y)、陰嚢内	不明	生検と放射線？	0	0
低リスク群	PAIS 陰嚢内	不明	生検と放射線？	0	0
	CAIS	2	生検と？	2	55
	Ovotestis DSD	3	精巣成分除去？	3	426
無リスク群？	ターナー症候群 (-Y)	1	なし	11	557
	5alpha-reductase	0	未解明	1	3
	ライディッヒ細胞低形成	0	未解明	2	？

表4-1

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
<b>46,XY DSD</b>						
性腺形成異常：単一遺伝子異常						
WT1	11p13	AD	精巣異形成	+/-	F/A	Wilms 腫瘍、腎疾患、性腺腫瘍 (WAGR, Denys-Drash, Frasier 症候群) 重症型では原発性副腎不全
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	精巣異形成	+/-	F/A	
SRY	Yp11.3	Y	精巣異形成	+/-	F/A	
SOX9	17q24-25	AD	精巣異形成 /ovotestis	+/-	F/A	Campomelic dysplasia
DHH	12q13.1	AR	精巣異形成	+	F	神経障害
ATRX	Xq13.3	X	精巣異形成	-	F/A/M	αサラセミア、発達遅滞
ARX	Xp22.13	X	精巣異形成	-	A	頭蓋骨異常、てんかん、体温調節障害
性腺形成異常：染色体異常に伴う候補遺伝子異常						
DMRT 1	9p24.3	モノソミー	精巣異形成	+/-	F/A	発達遅滞
DAX1 (NROB1)	Xp21.3	dupXp21	精巣異形成/卵巣	+/-	F/A	
WNT4	1p35	dup1p35	精巣異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
LHGCR	2p21	AR	精巣	-	F/A/ 矮小陰 茎	Leydig 細胞低（無）形成
DHCR7	11q12-13	AR	精巣	-	様々	Smith-Lemli-Opitz 症候群
STAR	8p11.2	AR	精巣	-	F	先天性リポイド副腎過形成症
CYP11A1	15q23-24	AR	精巣	-	F/A	先天性副腎過形成症
HSD3B2	1p13.1	AR	精巣	-	A	先天性副腎過形成症
CYP17	10q24.3	AR	精巣	-	F/A/ 矮小陰 茎	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	精巣	-	M/A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症、 Antley-Bixler 症候群
HSD17β3	9q22	AR	精巣	-	F/A	思春期の部分男性化
SRD5A2	2p23	AR	精巣	-	A/矮小陰茎	思春期の部分男性化
AMH	19p13.3- 13.2	AR	精巣	+	正常男性	Müller 管遺残症候群、両側停留精巣
AMHR2	12q13	AR	精巣	+	正常男性	
AR	Xq11-12	X	精巣	-	F/A/ 矮小陰 茎/正常男性	完全型-部分型

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

表4-2

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
<b>46,XX DSD</b>						
性腺（卵巣）形成異常						
SRX	Yp11.3	転座	精巣 /ovotestis	-	M/A	
SOX9	17q24	dup17q24	検索なし	-	M/A	
アンドロゲン過剰						
HSD3B2	1p13	AR	卵巣	+	陰核肥大	先天性副腎過形成症
CYP21A2	6p21-23	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
CYP11B1	8q21-23	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	卵巣	+	A	複合型ステロイド合成酵素機能低下症、 Antley-Bixler 症候群
CYP19	15q21	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症
Glucocorticoid-R	5q31	AR	卵巣	+	A	先天性副腎過形成症

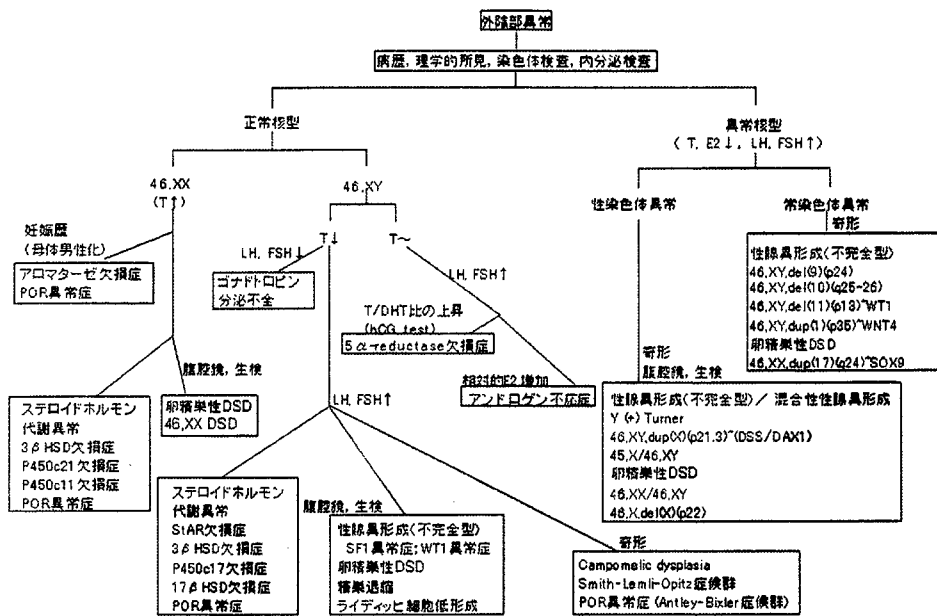


表5. 治療方針のまとめ

時期	泌尿器科的治療	内科的治療
~6~12ヶ月	外陰形成術(I期) 性腺生検・性腺摘出術(必要に応じて)	男児:テストステロン療法(エナルモンデポー®、T/DHT 軟膏)
~1歳半	外陰形成術(尿道形成II期・陰形成) 性腺生検・性腺摘出術(必要に応じて)	
小児期	男児 外陰形成術(尿道形成III期)	
思春期年齢	男児 ~15歳	性腺補充療法:テストステロン(エナルモンデポー®)、HCG・FSH(ゴナトロピン®,ゴナールエフ®)、塩酸メテロン(プリモボラン®)、T/DHT 軟膏
	女児 ~14歳	性腺補充療法:エストロジェン(プレマリン®,ジュリナ®,エストラーナ®など)、カウフマン療法
成人期*1	(必要に応じて)外陰形成術、泌尿器科的治療(漏尿等)	HRT 継続 挙児希望の場合の LHRH 療法(ヒポクライン®)、HCG-FSH 療法は産婦人科・泌尿器科にて行う*2。

## 研究成果の刊行一覧表

## 別紙4

雑誌					
発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
I. Sugawa F, Wada Y, Maruyama T, Uchida H, Ishizuka B, Ogata T	Premature ovarian failure and androgen receptor gene CAG repeat lengths weighted by X chromosome inactivation patterns.	Fertility and Sterilit	91 (2)	649-652,	2009.
Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, <u>Ogata T</u> , Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH.	<i>CHD7</i> mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome.	<i>Clinical Genetics</i>	75 (1)	): 65-71	2009
Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, <u>Ogata T</u> , Horikawa R, Nagamine T	C Wide range of biotin (vitamin H) content in the foodstuffs and powdered milks as assessed by the high-performance affinity chromatography.	<i>Clinical Pediatric Endocrinology</i>	18 (1)	41-49	2009
Kobayashi H, Yamada K, Morita S, Hiura H, Fukuda A, Kagami M, <u>Ogata T</u> , Hata K, Sotomaru Y, Kono T	Identification of the mouse paternally expressed imprinted gene <i>Zdbf2</i> on chromosome 1 and its imprinted human homolog <i>ZDBF2</i> on chromosome 2	<i>Genomics</i>	93; (5)	461-472	2009
Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Tishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, <u>Ogata T</u> .	Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients.	<i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>	94; (5)	1723-1731	2009
Sim SC, W Miller WL, Zhong X-B, Arlt W, <u>Ogata T</u> , Ding X, Wolf R, Fluck CE, Pandey AV, Henderson CJ, Porter TD, Daly AK, Nebert DW, Ingelman-Sundberg M.	Nomenclature for alleles of the cytochrome P450 oxidoreductase gene	<i>Pharmacogenetics and Genomics</i>	19 (7)	565-566	2009
Hosoki K, Kagami M, Tanaka T, Kubota M, Kurosawa K, Kato M, Uetake K, Tohyama J, <u>Ogata T</u> , Saitoh S	Maternal uniparental disomy 14 syndrome demonstrates Prader-Willi syndrome-like phenotype	<i>Journal of Pediatrics</i>	155 (6):	900-903	2009



## 別紙4

Wada Y, Nishimura G, Nagai T, Sawai H, Yishikata M, Miyagawa S, Hanita T, Sato S, Hasegawa T, Ishikawa S, <u>Ogata T</u>	Mutation analysis of <i>SOX9</i> and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia or acampomelic campomelic dysplasia.	<i>American Journal of Medical Genetics A</i>	49A (12)	2882-2885	2009
Dateki S, Hizukuri K, Tanaka T, Katsumata N, Katavetin P, <u>Ogata T</u>	An immunologically anomalous but considerably bioactive growth hormone produced by a novel <i>GHI</i> mutation (p.D116E).	<i>European Journal of Endocrinology</i>	161 (2)	301-306	2009
<u>Ogata T</u> , Laporte J, Fukami M	<i>MAMLD1 (CXorf6)</i> : a new gene involved in hypospadias	<i>Hormone Research</i>	71 (5)	245-252	2009
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, <u>Ogata T</u> .	Heterozygous <i>OTX2</i> mutations are associated with variable pituitary phenotype	<i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>	95 (2)	756-764	2010
Muroya K, Mochizuki T, Fukami M, Iso M, Fujita K, <u>Ogata T</u>	Diabetes mellitus in a Japanese girl with HDR syndrome and <i>GATA3</i> mutation.	<i>Endocrine Journal</i>	157 (2):	171-174	2010
Fukami M, Maruyama T, Yoshimura Y, <u>Ogata T</u> .	Isolated hypogonadotropic hypogonadism in a female with tachykinin receptor 3 gene mutations	<i>Hormone Research</i>			in press
Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, <u>Ogata T</u>	The IG-DMR and the <i>MEG3</i> -DMR at Human Chromosome 14q32.2: Hierarchical Interaction and Distinct Functional Properties as Imprinting Control Centers	<i>PLoS Genetics</i>			in press
Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Aoi N, Eto H, Higashino T, Araki J, <u>Ogata T</u> , Yoshimura K.	Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as multiple lentigines syndrome (LEOPARD syndrome)	<i>International Journal of Dermatology</i>			in press

## 別紙4

Ashkenazi-Hoffnung L, Leberthal Y, Wyatt AW, Ragge NK, Dateki S, Fukami M, <u>Ogata T</u> ,	PhillipM, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in <i>OTX2</i> is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency.	<i>Human Genetics</i>			in press
Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Hiroyuki Moriuchi H, <u>Ogata T</u>	Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with <i>LHX4</i> deletion.	<i>Journal of Clinical Endocrinology &amp; Metabolism</i>			in press
Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T.	Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Identification and Characterization of Biallelic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 35 Japanese Patients.	J Clin Endocrinol Metab	94(5)	1723-1731	2009
Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T.	New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome.	Pediatr Int.	51(5)	709-714	2009
Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T.	Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome.	Acta Paediatr	98(3)	513-8	2009
堀川玲子	早産児の二次性徴、生殖機能	周産期医学	39	609-614	2009
堀川玲子	思春期における身体成熟	小児科	50	1681-1689	2009
Fumi Matsumoto, Kenji Shimada, et al	Antenatally detected double prostatic utricle found in a neonate with ambiguous genitalia.	Pediatr Surg Int	25	297-299	2009
松本富美、井手迫俊彦、松井太、島田憲次	性分化異常	小児外科	41(10)	1102-1106	2009

別紙4

松本富美、井手迫俊彦、松井太、島田憲次	性分化異常症に対する外科治療	ホルモンと臨床	57(5):	479-484	2009
島田憲次、松本富美、松井太、井手迫俊彦	女性化外陰部形成術の新しいトレンド	Urology View	7(4)	99-103	2009
Matsui F, Shimada K, et al	Bladder function after total urogenital mobilization for persistent cloaca	J Urol	182	2455-9	2009
野々村克也	尿道下裂術後の長期予後	Urology View	7	32-37	2009
Nonomura K	Long-term outcome of vaginoplasty with the bilateral labioscrotal flap	J Urol	182	1876-1881	2009
Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K	A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure.	Endocr J	56(4)	619-624	2009
藤枝憲二	【小児泌尿器科診療の焦点】性分化疾患に関するコンセンサス	Urology View	7(4)	22-31	2009
藤枝憲二	【小児の症候群】 新生児 副腎性器症候群	小児科診療	72巻増刊:	495	2009

## 別紙4

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀川玲子	思春期と内分泌	「小児内科」 「小児外科」 編集委員会 共編	小児疾患診療 のための病態 生理	東京医学 社	東京	2009	22-31
志村直人, 市 川剛, 有阪 治	先天性副腎過形成症	山城雄一郎	小児の病態生 理辞典	へるす出 版	東京	2009	305-311
野々村克也	尿道下裂		今日治療指針 2009	日本書院	東京	2009	843
藤枝憲二	先天性副腎皮質過形 成症、先天性副腎酵 素異常症	高久史 麿、尾形 悦郎、黒 川清、矢 崎義雄	新臨床内科学 第9版	医学書院	東京	2009	815-819
藤枝憲二	性分化異常症	伊藤正 男、井村 裕夫、高 久史麿	医学大事典第 2版	医学書院	東京	2009	1560- 1561
藤枝憲二	第10章 内分泌疾 患、A. 内分泌疾患症 候論	森川昭廣 監修、内 山、原寿 郎、高橋 孝雄編	標準小児科学	医学書院	東京	2009	217
藤枝憲二	B. 視床下部（間 脳）・下垂体疾患	森川昭廣 監修、内 山、原寿 郎、高橋 孝雄編	標準小児科学	医学書院	東京	2009	218-231
藤枝憲二	E. 副腎疾患	森川昭廣 監修、内 山、原寿 郎、高橋 孝雄編	標準小児科学	医学書院	東京	2009	240-247
藤枝憲二	F. 性腺疾患	森川昭廣 監修、内 山、原寿 郎、高橋 孝雄編	標準小児科学	医学書院	東京	2009	248-254
藤枝憲二	G. 性分化異常症	森川昭廣 監修、内 山、原寿 郎、高橋 孝雄編	標準小児科学	医学書院	東京	2009	255-258
藤枝憲二	POMC症候群		小児科診療 2009年増刊号	診断と治 療社	東京	2009	332
藤枝憲二	Rieger症候群		小児科診療 2010年増刊号	診断と治 療社	東京	2009	336