

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

congenital adrenal hyperplasia. Moriya K, Mitsui T, Tanaka H, Kitta T, Shichinohe T, Nonomura K. 29th World Congress of Endourology and SWL. 2011. Kyoto.

Mitsui T, Tanaka H, Kitta T, Shichinohe T, Nonomura K. 8th Annual Meeting of the East Asian Society of Endourology. 2011. Kyoto.

- ⑤ A case of laparoscopy assisted sigmoid colon vaginoplasty for a 46 XY patient with lipoid congenital adrenal hyperplasia. Moriya K,

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

性分化疾患の遺伝子診断と遺伝子型—表現型解析

研究分担者 国立成育医療研究センター研究所 部長 深見真紀

研究要旨

性分化疾患患者の遺伝子診断と遺伝子型—表現型関連について検討した。主たる成果は下記の3点である。(1) 既知遺伝子の変異解析では、AR, PORなどの遺伝子変異陽性患者が同定され、疾患重症度の症例間差異が明確となった。また、CYP19A1 過剰発現に起因するアロマターゼ過剰症の発症機序および表現型決定因子が解明された。(2) 候補遺伝子の解析では、Blepharophimosis を伴わない XX 性分化疾患患者において FOXL2 変異の関与はない、もしくはまれであることが明らかとなった。(3) 原因不明の性分化疾患患者 20 例のゲノムコピー数解析では、1 例において 7 番染色体微小欠失が同定され、この領域に新規性分化遺伝子が存在する可能性が見出された。

共同研究者

なし

A. 研究目的

性分化疾患は、遺伝的異質性を有する疾患であり、これまでに多数の性分化疾患原因遺伝子が同定されている。本症の遺伝子診断法の開発と遺伝子型—表現型解析は、予後予測と適切な治療法の選択のために重要である。本研究では、臨床的に性分化疾患と診断された患者検体を集積し、既知遺伝子変異解析と変異陽性患者の遺伝子型—表現型解析を行った。さらに既知遺伝子変異陰性患者を対象に、新規候補遺伝子解析および網羅的コピー数解析を行った。

B. 研究方法

1. 患者検体と臨床データの集積

全国の専門医と連携し、臨床的に性分化疾患と診断される患者検体の集積を行った。さらに、患者のホルモンデータ、画像データを含む詳細な臨床データを集積した。

2. 既知遺伝子解析

①直接塩基配列決定: 患者の末梢血からゲノム DNA を抽出し、各遺伝子の翻訳領域およびその周辺のイントロンの直接塩基配列決定を行った。ホモ接合性変異が同定された場合は、両親検体の解析または下記の Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)

などの方法により、遺伝子欠失の有無を検討した。

②遺伝子欠失解析:

既知遺伝子エクソンに対応する probe を含む MLPA を用いて、コピー数異常の有無を検討した。欠失が疑われた場合は、マイクロアレイを用いた comparative genome hybridization (CGH)、もしくは LA-PCR 産物を probe とした FISH 法で確認した。

③遺伝子型—表現型解析:

ミスセンス変異体が同定された場合は、その機能をルシフェラーゼアッセイなどの *in vitro* 解析およびバイオフィオマティックスの手法で解析し、残存活性の有無を検討した。さらに、予測された残存機能と疾患重症度の関連について検討した。

3. 新規候補遺伝子解析

既知遺伝子異常が否定された患者を対象として、新規候補遺伝子について、変異解析と欠失の同定を行った。候補遺伝子は、遺伝子機能や動物実験データなどに基づいて抽出した。今回対象とした遺伝子には、マウスで卵巣形成に関与することが見出された遺伝子 FOXL2 やゴナドトロピン分泌に関与する可能性が見出された GPR147 などが含まれる。

4. 網羅的コピー数解析:

上記の解析で異常が同定されなかった患者を対象として、CGH でコピー数異常を解析した。本研究では、アジレントカタログアレイを用いて全ゲノム領域の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究の遺伝子解析は、国立成育医療研究センター倫理委員会において承認されている。本研究は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）を遵守して施行した。すべての検体は、書面でインフォームドコンセントを得た後に採取され、各医療機関で匿名化された。

C. 研究結果

1. 患者検体と臨床データの集積

さまざまな表現型を呈する性分化疾患の患者 500 例の検体が集積された。

2. 既知遺伝子解析

多数の遺伝子変異が同定され、遺伝子型—表現型解析において新たな知見が得られた。代表的成果を下記に述べる。

①アンドロゲン受容体 (AR) 異常症: 46XY 患者において外性器男性化不全を招く AR サイレント変異 p. S889S (c. 2667 C>T) が 2 例において同定された。この変異は、エクソン—イントロン境界近傍に位置していた。この 2 例の外性器異常の程度には明確な差を認め、1 例が社会的男性、1 例が社会的女性であった。

②アロマターゼ過剰症: 乳房腫大と性腺機能低下を呈する男性患者 7 家系 19 例において、アロマターゼ遺伝子周辺領域のゲノム異常を同定した。家系 A と B では *CYP19A1* プロモーターを含む 79,156 bp の重複、家系 C では *DMXL2* エクソン 2-43 と *GLDN* エクソン 5-10 を含む 211,631 bp の欠失、家系 D-F では *DMXL2* エクソン 2-43 を含む 165,901 bp の欠失が同定された。逆位陽性患者では、*DMXL2* エクソン 1-29 と *TMOD3* のエクソン 1 を含む 370,505 bp 領域の重複と逆位および *CYP19A1* 上流の 8,514 bp の欠失が確認された。切断点の解析から、重複と逆位が fork stalling and template switching によって生じ、家系 C と家系 D-F の欠失がそれぞれ non-homologous end joining と non-allelic recombination に起因することが示唆された。5'-RACE では、重複陽性患者における過剰プロモーターからの転写、欠失陽性患者における近接遺伝子 *DMXL2* プロモーターと *CYP19A1* 翻訳領域の fusion、逆位陽性患者における *TMOD3* プロモーターと *CYP19A1* 翻訳領域の fusion が見出された。

患者の遺伝子型—表現型解析から、微小欠失陽性患者が比較的重度の臨床症状を呈することが明らかとなった。

③POR 異常症: 過去に報告した患者を含めて、合計 42 例の日本人患者において POR 遺伝子変異を同定した。変異陽性患者の遺伝子型—表現型解析から下記の点が明確となった。1) 日本人特異的創始者変異 R457H をホモ接合性に有する患者は、比較的軽度の骨奇形とほぼ正常な男性外性器を呈する。2) 一方のアリルに無機能変異を有する患者は、重度の骨奇形と男性外性器異常を呈する。3) 女性外性器異常の重症度は、変異体残存活性と無関係である。4) 本症の成人例の一部では、高血圧、胆石症などの合併を認める。

3. 新規候補遺伝子解析

① FOXL2: 動物実験から Blepharophimosis の原因遺伝子 FOXL2 が卵巣機能の維持に必須であることが見出された。本研究班では Blepharophimosis を伴わない XX 性分化疾患患者における FOXL2 変異解析を行った。その結果、1 種類のミスセンス変異が同定された。これは、正常日本人 100 例中 2 例で認められたことから、正常多型の可能性が高いと推測される。

② GPR147: GPR147 は、動物実験からゴナドトロピン分泌に関与する可能性が見出された遺伝子である。今研究では、既知の遺伝子変異が否定されたゴナドトロピン分泌不全症患者 50 例における変異解析を行った。既報の SNP 以外の変位は同定されなかった。

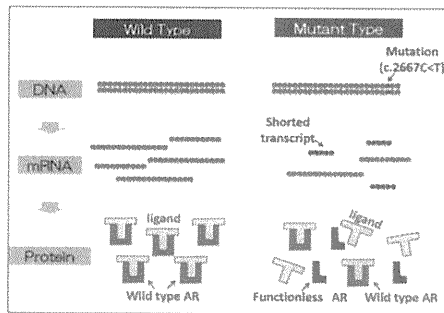
4. 網羅的コピー数解析: 既知遺伝子変異陰性患者 20 例を対象として、全ゲノムコピー数解析を行った。中枢性思春期早発症と発達遅滞、骨変形を呈する男性患者 1 例において 7 番染色体長腕 7q35-36 の微小欠失が同定された。

D. 考察

1. 既知遺伝子解析

①アンドロゲン受容体 (AR) 異常症: 患者 2 例において、サイレント変異 (c. 2667C>T) が同定された。この変異は、スプライスの異常を介して、AR 蛋白の機能不全を招くと推測される (図 1)。現在、外陰部皮膚から mRNA を採取し、スプライス異常の確認を行っている。この 2 例の解析は、同一変異陽性患者における疾患重症度の差異を招

く遺伝的要因・環境要因の解明につながると期待される。



②アロマトラーゼ過剰症: CYP19A1 周辺の微細ゲノム構造異常が、遺伝子過剰発現を招くことがはじめて明確となった。重複陽性患者では転写開始点の数の増加が、欠失・逆位陽性患者では広範囲発現性プロモーターの獲得と転写開始点の数の増加が、CYP19A1 過剰発現を招くと推測される。変異陽性患者の臨床症状から、エストロゲンフィードバックの主体が下垂体におけるゴナドトロピン分泌抑制であり、比較的軽度のエストロゲン量増加によってFSH 分泌が障害されることが示唆される。さらに、軽度エストロゲン過剰とそれに起因するFSH 分泌不全は男性妊孕性を阻害しないことが明らかとなった。なお、本症の臨床症状の改善には、アロマトラーゼインヒビターが有効であることが見出された。

③POR 異常症: 患者の遺伝子型—表現型解析から、変異体残存活性が一部の臨床症状の重症度には相関するが、他の症状の程度には関与しないことが見出された。これは、POR が触媒する酵素反応の複雑性によって説明される。なお、本症の長期予後は現在不明である。本研究により、POR 異常症成人には、小児期には認められない合併症が認められる可能性が見出された。これまでに本研究班で把握された患者のフォローアップによって、合併症や妊孕性の有無などが解明されると期待される。

2. 新規候補遺伝子解析

①FOXL2: Blepharophimosis を伴わないXX 性分化疾患患者においては、FOXL2 変異が認められなかった。一方、この遺伝子の軽度の機能低下は、卵巣機能不全を招く可能性がある。これに基づき、早発閉経患者における変異解析を開始した。

②GPR147: GPR147 は、近年鳥類や羊でゴナドトロピン分泌に関与することが証明された遺伝子である。本研究では、ゴナドトロピン分泌不全症患者 50 例の解析を行い、GPR147 変異が存在しないことを確認した。今後、さらに

多数の患者の解析を行うことにより、ヒトのゴナドトロピン分泌制御における GPR147 の関与の有無が明確となると期待される。一方、ゴナドトロピン分泌には、多数の未知遺伝子が関与すると推測されることから、今後、エクソーム解析などの検討が必要である。

4. 網羅的コピー数解析:

中枢性思春期早発症患者1例において、微細欠失が同定された。この欠失領域内には、性成熟に関与する新規遺伝子が存在する可能性がある。さらにこの成績は、既知変異陰性性分化疾患患者を対象としたアレイ CGH を用いたゲノムコピー数解析が、新規発症原因の解明に有用であることを示唆する。今後、この方法をターゲットリサーチエンスなどの塩基配列解析法と組み合わせることにより、新たな疾患遺伝子の発見、発症機序の解明がなされると期待される。

E. 結論

性分化の発症に関与する遺伝子異常やゲノム構造異常が見出された。また、疾患重症度決定因子や、これまで知られていない新たな合併症の可能性が見出された。これらの知見は、性分化疾患患者の診療に有用である。今後は、この成果に基づき、患者の臨床診断に役立つ効率的遺伝子診断システムを構築する計画である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Kato F, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr. J.* 58(2):117–121, 2011.
2. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T. Identification of chromosome 15q26 terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J.* 58(3):155–159, 2011.
3. Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A,

- Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase Excess Syndrome: Identification of Cryptic Duplications and Deletions Leading to Gain-of-Function of CYP19A1 and Assessment of Phenotypic Determinants. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(6):E1035–1043, 2011
4. Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T: *Mamld1* knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* 6(4):e19123, 2011
5. Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB. MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female. *Adv Exp Med Biol.* 707:129–131, 2011.
6. Soneda S, Yazawa T, Fukami M, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T. Proximal Promoter of the Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene: Identification of Microdeletions Involving the Untranslated Exon 1 and Critical Function of the SP1 Binding Sites. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(11):E1881–1887, 2011.
7. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Fukami M, Yoshida R, Uchida H, Yoshimura Y, Nagai T, Ogata T. Association of Primary Ovarian Insufficiency with a Specific Human Leukocyte Antigen Haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese Women. *Sex Dev.* 5 (5): 235–240, 2011.
8. Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Oulad Abdennabi I, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C. Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 7(6):585-91 2011
9. Fukami M, Shozu M, Ogata T. Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome. *Int J Endocrinol.* 2011 (in press)
10. 深見真紀、伊達木澄人、緒方勤. 目で見る生殖内分泌疾患の診断と治療. 中枢性性腺機能低下症. *Hormone Frontier in Gynecology.* 17(2): 100–104, 2010.
11. 深見真紀. 最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患. 性分化疾患. *ホルモンと臨床.* 58 (7): 31-36 2011.
12. 伊達木澄人, 深見真紀, 室谷浩二, 安達昌功, 小坂喜太郎, 長谷川高誠, 田中弘之, 田島敏広, 本村克明, 木下英一, 森内浩幸, 緒方勤. OTX2 遺伝子異常症の臨床的・分子遺伝学的解析. *ホルモンと臨床.* (印刷中)2011.
13. 深見真紀、緒方勤. 小児内分泌疾患とゲノムコピー数異常. *生体の科学* (印刷中)2011.
14. 深見真紀、曾根田瞬、加藤英弥子、花木啓一、神崎晋、大山建司、佐野友昭、西垣敏紀、稲垣朱実、高木博史、Gerhard binder、横谷進、堀川玲子、生水真紀夫、緒方勤. 遺伝性女性化乳房症 6 家系における疾患成立機序と臨床像の解明. *臨床内分泌 Update proceedings.* (印刷中)2011.
2. 講演・シンポジウム
1. 深見真紀. *PORD Update.* スプリングセミナー2011. 2011年5月27–29日、大阪
2. 深見真紀. 先天性内分泌異常症を招くゲノム微細構造異常:CGH 解析による新たな疾患成立機序の解明. *アジレントゲノミクスフォーラム* 2011年6月14日、東京
3. 深見真紀. 小児内分泌疾患診療に役立つ分子遺伝学の知識 第45回 小児内分泌学会学術集会教育セミナー 2011年10月6日、大宮
4. 深見真紀. 小児内分泌疾患の分子遺伝学:最近の進歩と今後の展望 静岡県小児内分泌学術講演会 2011年12月1日、浜松
5. 深見真紀. チトクロームP450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症の分子基盤: POR 遺伝子発現制御機構の解明 第16回生殖内分泌学会学術集会シンポジウム 2011年11月19日、東京
6. 深見真紀. SHOX の基礎と臨床 第29回 小児代

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

謝性骨疾患研究会 2011年12月3日、東京

7. Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase Excess Syndrome Caused by Cryptic Duplications and Deletions Leading to Gain-of-Function of CYP19A1. ENDO annual meeting, June 4-7, 2011, Boston
8. Soneda S, Fukami M, Ogata T. Identification of the Promoter Region for Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene. ENDO annual meeting, June 4-7, 2011, Boston
9. Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T. Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants. 50th annual ESPE meeting, 25-28 September, 2011, Glasgow
10. Ogata T, Soneda S, Fukami M. Identification and characterization of the promoter region for cytochrome P450 oxidoreductase gene. 50th annual ESPE meeting, 25-28 September, 2011, Glasgow

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

性分化疾患における診断法の確立と治療方針の作成に関する研究

研究分担者 長谷川 行洋 東京都立小児総合医療センター 内分泌代謝科 部長

研究要旨

性分化疾患の診療では多診療科、職種によるチーム医療が重要とされる。われわれの施設では小児外科、泌尿器科、内分泌代謝科、児童精神科、皮膚排泄ケア認定看護師を中心にチーム（フリージアチーム）を作り、2011年4月以降に活動をしている。我々が扱った性分化疾患14症例の経験を報告した。

共同研究者はいないものの、フリージアチームのメンバーに謝意を示したい。

A. 研究目的

（はじめに）性分化疾患の診療では多診療科、職種によるチーム医療が重要である。しかし、この実現は容易ではない施設が少なくない。我々は10年来こうした試みを清瀬小児病院にておこなってきたが、新組織にて児童精神科医師を含む家族支援部門といった新しいパートナーを得てより理想的な診療体制が引けるようになった。新チームは患者のさまざまな立場を理解し、意見交換、情報の共有をおこない、より望ましい診療を行うため検討会（フリージアの会；後述）を行っている。

（目的）長期経過観察されている性分化疾患の医学、社会的問題点が報告されることは少ないため、2011年4月以降、この会であつかった症例について紹介する。

B. 研究方法

フリージアの会で扱った症例のカルテ記載（会の内容報告部分を含む）を後視的に確認し症例のまとめを作成した。

（フリージアの会について）当院泌尿器科、外科、内分泌・代謝科、児童精神科、皮膚排泄ケア認定看護師、（必要時に心理療法士、ソーシャルワーカー）からなるチームである。月1回の症例検討会、および緊急性のある疾患では必要時にカンファランスを開いている。以下、3点が我々のルールである；1)情報の共有は医学的のみならず、社会背景、家族背景、精神的側面まで幅広く行う、2)様々な立場での意見交換、議論を行う、3)性に

関する事項をふくめた患者のあり方すべてを選択肢の一つとして認める。

（倫理面への配慮）

以下の諸例の報告では個人の特特定が行えないような記載をすることに留意した。また、遺伝子検査を行う場合は、当院の遺伝子検査倫理規定に準拠した。

C. 研究結果

（症例1）27歳、社会的男性

1) 46, XY 総排泄腔外反。

2) 乳児期；両親から「本来は男ですよね。」「精巣を取ったんですよ。」と言った言葉が聞かれた。

3) 小学校高学年；本人へは、「卵巣およびその周辺に腫瘍ができ、卵巣、子宮を摘出した。」と説明した。

4) 高校；女子校にいき、自分の性の志向が女性に向いていることに気がついた。気になる女性ができた（告白した）。

5) 専門学校；年2-3回、過喚起症候群を生じた。このとき、一部の医師はGIの障害がその背景にある可能性に気がついた。

6) 24歳；ストーマ外来で「自分が女でいいのかわからない。」と泣き出した。この時点からチームでの関与始まる。看護師、内分泌代謝科医師の2人が外来で話を聞き、その内容をチームで相談する方法をとった。「よく相談してくれた、我々から声をかけるのが遅くてごめんなさい。」「世の中は単純に男と、女ではない。」などと言葉をかけた。

最終的に染色体核型、精巣摘出を本人に説明した。7) 25歳；「自分が男性であることが心地よいのか、それとも女性か？」の答えが「男性」だったため、本人のGIが男性で

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

あることを完全に確認した。その後、「仲のいい友達、兄弟にこの話をしてみる」ことからスタートした。

8) 26歳;親にはまだ言えない、理解してもらえない状態である。最終的には世の中で男性として生活していきたいとは思っている。27歳になり、彼女と付き合い始めたことにより、性交渉のありかた、今後の治療について相談が始まる。現在、内分泌代謝科医師、看護師が主に外来での話相手である。

(症例2) 17歳社会的な女性

- 1) 46,XY 総排泄腔外反。
- 2) 高校1年;「卵巣およびその周辺に腫瘍ができ卵巣、子宮を摘出した」と説明した。
- 3) 高校2年;性交渉に備え、膣の検査を希望するかどうか聞いたところ「希望します。」と答えたため、この時点からチームでの関与が始まる。
- 4) 現在;本人のGIが女性で間違いがないかを児童精神科で評価、段階的に事実を説明していくこと、MRIなど必要な検査を始めることからスタートしようとしている。
- 5) 児童精神科女性医師、外科女性医師が主に対応している。

(症例3) 13歳男児

- 1) 46,XY, 総排泄腔外反、ストーマ管理中。外陰形成術が済んでいる。ペニスは数mmの長さで、痕跡的に残存している状態である。
- 2) 中学に入り、チームとして情報を共有した。
- 3) 母には「ペニスの状態が本人の関心事となる時期が必ずくる、もしかするとすでにその時期に入っている。」「泌尿器科、内分泌科医師ではなく、児童精神科医師もチームとしてサポートしたい。」と説明した。
- 4) 現在は外来では小児内分泌科医師が対応している。

(症例4) 35歳女性

- 1) 46,XY, 総排泄腔外反。社会的、経済的に自立して仕事をしている。
- 2) 長期に社会的な女児として観察している症例として経過共有している。
- 3) 32歳;本人は、46,XYであり、精巣を摘出していることを前任の医師から説明されている。現在の外来担当医師

によると「性に関することは超越しているイメージ」とのこと。

4) 現在の外来での担当は、内分泌代謝科、外科医師の2人(ともに女性医師)である。

(症例5) 19歳女性

- 1) 46, XX, 鎖肛・鎖膣。リュープリンで生理を止めている状態である。ストーマ管理中であり、尿失禁も医学的な問題である。本人は自分の体の状態について十分な説明をうけていない。
- 2) 18歳;「性交渉がしたい。」と性に限って要求が出てきた。このときからチームでの関与が始まる。本人への疾患全体についての説明を外科、内分泌の立場から行うことから開始した。父、母が当初は膣に関して治療に否定的であったが、児童精神科医師との話合いのなかで変化がみえてきた。
- 3) 本人・家族への対応で、この方の場合は児童精神科医師の関与、影響力が(他の方と比べて)きわめて大きい。

(症例6) 26歳 社会的な女性

- 1) 46, XY 5 α 還元酵素異常症。
- 2) 高校生;本人へは、「卵巣およびその周辺に腫瘍ができ、卵巣、子宮を摘出した。」と説明した。
- 3) 22歳;外来に同居中の『彼女』と来院し、この時点からチームでの関与が始まった。対応医師は小児内分泌科医師である。当初は自分のからだのことをすべて知りたいとの要望があったが、その後はこうした発言をすることはない。
- 4) 23歳;女性ホルモン治療を中止した。職場の一部の理解者、親、兄に「性的には女性に興味がある。」ことを理解して頂いた。
- 5) 現時点;彼女と同居して比較のおちついた精神状態である。家族の理解が得られていたことが大きかった。

(症例7) 21歳社会的な女性

- 1) 46, XY アンドレゲン受容体異常症(家系例)。
- 2) 乳児期;外陰形成術が済んでいる。
- 3) 高校生;本人へは、「卵巣およびその周辺に腫瘍ができ、卵巣、子宮を摘出した。」と説明した。

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

4) 20歳;結婚予定の彼氏と、性交渉がうまくいきにくいことから検査を希望された。臆については、ブジーをすることから、スタートした。

5) チームとしては46、XY、性腺について正確な説明をすべきと考えた。説明は小児内分泌代謝科医師がおこない、児童精神科医師も同席予定である。「染色体、XX、XY で性別が決まるわけではない。精巣と卵巣のもとにあたる性腺、男性なら精巣にあたるものを摘出した、外陰部の形を整える手術は乳児期に行っている。」と説明予定である。

(症例8) 19歳男性

1) 46, XY, アンドレゲン受容体遺伝子異常。女性化乳房で発見され、ペニスは 2.5 cm の長さである。診断前からつきあっていた彼女と同居している。

2) 18歳;診断確定し、このときからカンファランスなどで経過共有がはじまった。

3) 「ペニスが臆に入ることだけが性交渉ではない、様々な性交渉のあり方がある。」「必要なら、チームとしてサポートしたい。」などの声かけをした。

4) 診断前からつきあっている彼女の存在が彼の比較的安定した精神状態に関与している。

5) 現在、小児内分泌科男性医師が中心に対応している。

(症例9) 4歳女性

1) 46, XY アンドロゲン受容体遺伝子異常。

2) 本年6月;鼠径ヘルニアのため、某大学病院小児外科で手術された。

3) 手術時、ヘルニア脱出物が精巣様であることから脱出物には手をつけずに、当院内分泌・代謝科受診となる。

4) 8月;染色体結果、エコーにて子宮の非存在、精巣様の性腺の存在を確認した。LH/FSH 頂値 12.7/4.4 mIU/mL, T 頂値 4.76 ng/mL、よりAR 遺伝子異常を疑い解析し、遺伝子レベルで確定した。

5) 母への説明は内分泌代謝科医師、児童精神科医師、泌尿器科医師のチームでおこなった。「養育性はいまのまま、女子を続けて頂きたい。染色体、XX, XY で性別が決まるわけではない。精巣が存在するため、今後、男性

化の進行がないように摘出したい。外陰部の形を整える手術もいずれ必要である。」

(症例10) 14歳女性

1) 46, XX, CYP21A2 欠損症。

2) 1歳時;他院にて外陰形成術済んでいる。現在、初潮後、生理は順調である。

3) 母が「性交渉をできるような臆であるかを心配」したため、精査を開始した。検査にて臆入り口がきわめて狭く、いずれは拡大のための方策が必要であることを確認した。このときからチームとして診療が始まった。母には「年齢に応じて理解できる事実の説明が重要」、本人へは性的関心、精神的発達に応じて「性交渉を行うためにはおそらく手術が必要」を説明する方針である。

4) 外来での本人診察、説明には泌尿器科女性医師が中心となる予定である。

(症例11) 12歳男性

1) 46, XY 尿道下裂術後に加え、小陰茎(伸展陰茎長 20 mm;現時点までの検索で内分泌学的異常なし)を認める。

2) 小陰茎に対してエナルモンデポ治療などの選択肢が議論となった時期があった。「Micropenis will not change even after treatment」(A.Prader; personal communication.)との先達の言葉、「しょうがない。自分は治療しなくていいよ。」との本人の発言から、現在まで(今後)も無治療で経過観察し、必要ならチームで支援の予定である。

3) 現在までの中心的医師は内分泌代謝科男性医師である。

(症例12) 17歳社会的な女性

1) 46, XY SF1 遺伝子異常(第42回小児内分泌学会発表症例)。

2) 交通事故後の手術時に尿道がみつけれないことから、XY gonadal dysgenesis と臨床診断される。その後、当院で遺伝子診断した。

3) 現在、本人には、染色体結果、精巣を摘出していることの説明していない。「腫瘍があったので、卵巣と子宮を

取っています。」と行った説明が現在までされている（母は事実を理解している）。

4) 本人は来年度、薬学部入学予定で知的レベルが高い。現時点で主治医は、会話から「GIは女性」と判断している。本人の大学入学を待って、染色体、性腺を含めた病態について内分泌代謝科医師、児童精神科医師から説明する予定である。

(症例13) 7歳社会的女性

- 1) 46, XY SF1 遺伝子異常。
- 2) 新生児期に外性器異常が指摘された。外陰部形成術、精巣摘出術施行は乳幼児期にされた。
- 3) 現在、両親は、染色体、精巣を摘出していることを理解している。
- 4) 本年、本人がテレビにて「女性の様に見えても、染色体を調べると、実は男性」ということを知り、「あたしも調べてみたら？」と発言した。その後、外来で経過観察するも、現時点ではそれ以降の発言はない。今後、継続的に、このカンファで情報共有の予定である。

(症例14) 5歳男性

- 1) 46, XY 尿道下裂術後。小陰茎はなく、hCG 試験、LHRH 試験を含めた内分泌学的検討についても異常はない。
- 2) スカートをはきたがる、遊びはままごとが多い、髪の毛を伸ばしたいなどがみられている。
- 3) 『お父さんは男だね、お母さんは女だね、一一君はどっちかなあ？』との問いに『わかんない』と答える。
- 4) GID の専門の外来に紹介；その後の経過観察を家族が希望しなかった。

D. 考察

我々の症例、対応から学べることは以下の通りである。こうしたことはきちんとした事例の提示とともに報告されたことはない。

- 1) こうした多職種、専門科のチームは視点を広げ、お互いの得意な点、情報を共有するのに有効である。
- 2) 「ペニスが入ることだけが性交渉ではない、様々な性交渉のあり方がある。」「重たいものは、チームとしてサポートしたい。」というような言葉の共有も大切である。

3) 症例によって、チーム内で誰が主に関与する立場になるべきかは異なる。

- 4) 家族も多くの場合、支援することが重要である。
- 5) 精神的社会的支援は有効、かつ不可欠である。
- 6) こうした症例では長期に医療面、社会面、精神面まで責任をもってみれるチームをつくることは重要である。

小児内分泌領域のみならず、小児外科領域でも長期的QOLを視野に入れた治療の構築、手術以外の医療要素の理解が求められている。チームを組むことで患者・保護者の希望を掬い上げ、こうした理解がはじめて可能となる。たとえば、腸管をもちいた臍増設術は、その後の本人の満足度とともに評価されるべきである。

泌尿器科領域でも上記と同様のことが重要となる。たとえば、出生直後の決定に基づく手術的治療（男性化・女性化手術を含む）を行った場合、小児科年齢だけではなく、成人年齢まで経過みてはじめて真の評価となりうる。また、こうした成人年齢での問題点は泌尿器科の定期的診察で明らかになるものとは限らず、長期的かつ多方面からのアプローチでの患児のフォローアップと情報の共有が必要であることは論をまたない。

児童精神科のなかで、異性関係・性行動・生殖の問題は、通常、患者との面接の中で取り上げられることが多いテーマのひとつである。通常と我々の会での違いは、性分化疾患を合併していることであるが、染色体や内性器・外性器の問題と、gender identity は全く別の問題である。

児童精神科の立場からは、患者の「気づき」を援助する、という視点、別の表現でいえば、医師が患者の生き方について選択・決定をすることはタブーであるという文化の認識は重要である。実際、この観点から、児童精神科の先生がたが、我々の活動で心がけていることとして以下をあげて頂いている。1) 性のことをオープンに語れる医療者間の信頼関係を築く。2) 患者の言動の裏にある真意や心理社会的背景を医療スタッフに上手く伝える。3) 「疾患」「障害」だけを見ない。患者や家族の健康的な精神性を見つけ、伸ばす視点を提供する。4) 患者・医療者ともに、自己破壊的、差別的でない限り、あらゆる考え方・生き方が尊重されるべきである。5) 親のような視点にならない。あくまで主体は患者本人であると意識する（周りの大人が良いと思う選択が本人にとっても幸せな選択であると

は限らない)。6)患者がどのような選択をしても尊重し、「寄り添い続ける」姿勢を提示する。

本来、性分化疾患での説明でも、他の疾患単位と同様に病態に関して事実を可能な限り説明する態度が要求される。どのように、あるいはいつ説明がされるかは症例ごとに個別かされる必要がある。実際、我々のチームではこうしたあるべき説明方法を可能な限りとるべきと考えるに至ったのは数年前である。それまでは、社会的な女性で46、XYの核型を持つ症例では、核型、精巣の存在については説明しないという選択肢があり得る、場合によっては終生、説明しないほうが良いと考えていた。こうした考えのため、症例1、2、6、7、12、13では診断時点(症例1以外では現時点まで)では、核型、精巣の存在は説明していなかったが、今後、他の疾患単位での説明の原則と同様に、病態に関して時期、言葉、説明方法を選びながら、説明予定である。

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

E. 結論

我々のような性分化疾患におけるチーム医療が具体的に、報告されたことはきわめてまれである。国内では我々が知る限り、こうした報告はないと思われる。また、国内、国内でのガイドラインなどでも、こうしたチーム医療の重用性は指摘されるものの、今回のような詳細が提示されたことはない。今回の報告が、国内の性分化疾患の診療に役立つことを期待したい。なお、我々の会の連絡先は当病院HP、内分泌・代謝科のページに記載した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

今回の内容を更に発展させたものを日本小児科学会誌に発表予定である。

2. 学会発表

2011年10月8日 大宮

日本小児内分泌学会ポスター発表 (P088)

H. 知的財産権の出願・登録状況

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

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
有阪治	先天性副腎皮質過 形成症	佐地勉、竹内 義博、原寿郎	ナーズの 小児科学	中外医学社	東京	2011	283-283
有阪治	性分化疾患	佐地勉、竹内 義博、原寿郎	ナーズの 小児科学	中外医学社	東京	2011	283-284

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K	Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (<i>GHRHR</i>) gene mutations in Japanese subjects with short stature.	Clin Endocrinol	74 (2)	223-233	2011
Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T*	Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes.	J Hum Genet	56 (1)	91-93	2011
Inoue H*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K	Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature.	J Clin Endocrinol Metab	96 (2)	96 (2)	2011
Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N,	GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome.	Endocr J	58 (2)	117-121	2011

Horikawa R, <u>Ogata T*</u>					
Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, <u>Ogata T*</u>	Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis.	Endocr J	58 (3)	155–159	2011
Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB.	<u>MAMLDI (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female.</u>	Adv Exp Med Biol	707 (10)	129–31	2011
Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, <u>Ogata T</u>	Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14.	Ped Radiol	41 (8)	1013–1019	2011
Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, <u>Ogata T*</u>	Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants.	J Clin Endocrinol Metab	96 (6)	E1035–1043	2011
<u>Ogata T*</u>	Matsubara K: Steroid 5 α -reductase-2 deficiency and fertility.	Fertil Steril	95 (7)	e46	2011
Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, <u>Ogata T*</u>	Maml1 knockdown reduces testosterone production and Cyp17a1 expression in mouse Leydig tumor cells.	PLoS ONE	6 (4)	e19123	2011
Matsubara K, Murakami N, Nagai T, <u>Ogata T</u>	Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis I errors.	J Hum Genet	56 (8)	566–71	2011
Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, <u>Ogata T</u> , Hata K, David Monk D	Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes.	Hum Mol Genet	20 (16)	3188–97	2011
Inoue H, Sakamoto Y,	Analysis of expression and structure of the rat GH	Mol Cell Endocrinol	345	1–15	2011

Kangawa N, Kimura C, <u>Ogata T</u> , Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M.	secretagogue/ghrelin receptor (Ghr) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation.				
Soneda S, Yazawa T, Fukami M*, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, <u>Ogata T</u>	Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.	J Clin Endocrinol Metab	96 (11)	E1881-1887	2011
Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, <u>Ogata T</u> , Itoh MT	<u>Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency.</u>	Fertil Steril	96 (5)	1170-1174	2011
Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, <u>Ogata T*</u>	Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients.	Sex Dev	5 (5)	235-240	2011
Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Abdennabi OI, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Sultan C	<u>Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias.</u>	J Pediatr Urol	7 (6)	585-591	2011
<u>Ogata T*</u> , Matsubara K, Nagata E, Sano S, Murakami N, Nagai T	Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis 1.	J Mamm Ova Res	28 (3)	96-102	2011
Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, <u>Ogata T</u> , Ito Y, Fujieda K	Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency.	Clin Endocrinol	76 (1)	78-87	2012
Sugihara S*,	Genetic characteristics on			(in press).	

Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT)	HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. <i>Pediatr Diabetes</i>				
Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T*	Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.	<i>Eur J Hum Genet</i>		(accepted).	
Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T*:	Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.	<i>Am J Med Genet A</i>		(accepted).	
Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M,	46, XY gonadal dysgenesis: new SRY point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism.	<i>Clin Genet</i>		(in press).	

Deladoëy J, Samuels ME, <u>Ogata T</u> , Deal CL*					
Abe Y, Aoki Y*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, <u>Ogata T</u> , Kure S, Niihori T, Matsubara Y	Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan.	<i>Am J Med Genet A</i>		(accepted).	
Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, <u>Ogata T</u> , Sultan C*:	Exonic polymorphisms of <i>MAMLD1 (CXorf6)</i> are associated with hypospadias.	<i>J Urol</i>		(accepted)	
Koyama Y*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, <u>Ogata T</u> , Hasegawa T, Murata M	Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnanetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 β -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry.	<i>Clin Chem</i>		(accepted).	
Sekii K*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S	Association between fetal myocardial tissue Doppler indices before birth and gestational age-specific birth weight in low-risk term pregnancies.	<i>Ultrasound Obstet Gynecol</i>		(accepted)	
Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, <u>Ogata T</u> , C Sultan C*	Screening of MAMLD1 mutations in 70 children with 46.XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations.	<i>PLoS ONE</i>		(accepted)	
Fukami M*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, <u>Ogata T</u>	Complex genomic rearrangements in the <i>SOX9</i> 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.	<i>Am J Med Genet A</i>		(accepted)	
Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F,	AHR, ARNT2, CYP1A2, CYP17A1 and NR112 gene polymorphisms as risk factors for male genital malformations.	<i>J Hum Genet</i>		(accepted).	

Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H*					
Ogata T*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y	Haplotype analysis of <i>ESR2</i> in Japanese patients with spermatogenic failure: Implications for genetic susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors.	<i>Int J Androl</i>		(accepted)	
Fukami M*, Shozu M, Ogata T	Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome.	<i>Int J Endocrinol</i>		(accepted)	
Ogata T*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M	<i>MAMLD1</i> and 46,XY disorders of sex development. Seminars in Reproductive Medicine			(accepted).	
Nishimura A, Kobayashi K, Yagasaki H, Saito T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Satoh K, Kobayashi K, Sano T, Ohta M, <u>Ohyama K</u>	Role of counterregulatory hormones for glucose metabolism in children and adolescents with type I diabetes.	Clin Pediatr	20 (4)	73-80	2011
Kawai M, Kusuda S, Cho K, <u>Horikawa R</u> , Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M	National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan.	Pediatr Int		[Epub ahead of print]	2011 Nov 24
Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent	HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families.	Pediatr Diabetes		[Epub ahead of print]	2011 Nov 29

Diabetes (JSGIT).					
Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, <u>Horikawa R</u>	Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas.	J Pediatr Surg	46 (6)	1288-91	2011
Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, <u>Horikawa R</u> , Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T	Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)/CD25(+)/CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome.	Clin Immunol	141 (1)	111-20	2011
Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, <u>Horikawa R</u> , Saito O, Muguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M.	Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia.	Ther Apher Dial	15 (5)	488-92	2011
Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, <u>Horikawa R</u> .	Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas.	J Pediatr Surg	46 (6)	1288-91	2011
Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, Uemoto S, Noda M, Naiki Y, <u>Horikawa R</u> .	Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase I deficiency.	Pediatr Transplant	14 (8)	1036-40	2010
Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, <u>Shimada K</u> .	Acquired undescended testes in boys with hypospadias.	J Urol	185 (6 Suppl)	2440-3	2011
Matsui F, <u>Shimada K</u> .	Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex	Int J Urol	18 (3)	231-6	2011

Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M.	development: a single center experience.				
Matsumoto F, Shimada K, Matsui F, Itesako T.	Positioning the instillation of contrast at the ureteral orifice cystography can be useful to predict postoperative contralateral reflux in children with unilateral vesicoureteral reflux.	Int J Urol	18 (1)	80-2	2011
Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, Shimada K.	Clinical experience of the VQZ plasty for catheterizable urinary stomas.	J Pediatr Urol	7 (4)	433-7	2011
Hagisawa S, Shimura N, Arisaka O.	Effect of excess estrogen on breast and external genitalia development in growth hormone deficiency.	Pediatr Adolesc Gynecol		[Epub ahead of print]	2011 Dec 27.
Imataka G, Arisaka O.	Chromosome Analysis Using Spectral Karyotyping (SKY). Cell Biochem Biophys.	Cell Biochem Biophys.	62	13-17	2011
小山さとみ, 神原亜紀子, 中村繁, 加藤美弥子, 緒方勤, 中井秀郎, 有阪治	新規 SF-1 遺伝子変異を認めた副腎不全を伴わない 46,XY DSD の一例	日本内分泌学会雑誌	87(Suppl)	88-91	2011
Nakamura M, Fukami M, ほか	Mamld1 knockdown reduces testosterone production and Cyp17a1 expression in mouse Leydig tumor cells.	PLoS ONE	6(4)	e19123,	2011
Brandão MP, Costa EM, Fukami M, ほか	MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female.	Adv Exp Med Biol.	707	129-131,	2011
Soneda S, Yazawa T, Fukami M, ほか	Proximal Promoter of the Cytochrome P450 Oxidoreductase Gene: Identification of Microdeletions Involving the Untranslated Exon 1 and Critical Function of the SP1 Binding Sites.	J Clin Endocrinol Metab.	96(11)	E1881-1887	2011
Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Fukami M, ほか	Association of Primary Ovarian Insufficiency with a Specific Human Leukocyte Antigen Haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese Women.	Sex Dev.	5 (5)	235-240,	2011
Kalfa N, Fukami M, Ogata T, ほか	Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias.	J Pediatr Urol	7(6)	585-91	2011
Fukami M, Shozu M, Ogata T.	Molecular Bases and Phenotypic Determinants of Aromatase Excess Syndrome.	Int J Endocrinol.	印刷中	印刷中	2012