

資料2 症例デー

血液検査

Na	143 mEq/l	LH	0.76 mIU/ml
K	4.4 mEq/l	FSH	1.59 mIU/ml
Cl	113 mEq/l	PRL	35.58 ng/ml
ACTH	72.3 pg/ml	テストステロン	≤0.03 ng/ml
コルチゾール	14.1 µg/dl	AMH	65.0 ng/ml
DHEAS	4 µg/ml	E2	≤10 pg/ml
レニン活性	15 ng/ml/h		
アルドステロン	813 pg/ml		



負荷試験

迅速ACTH負荷試験				hCG負荷試験			
		前値	頂値			前値	頂値
コルチゾール	µg/dl	16.9	30.9	アンドロステンジオン	ng/ml	≤0.1	0.3
17OHP	ng/ml	0.7	1.5	テストステロン	ng/ml	≤0.03	4.90
				ジヒドロテストステロン	ng/ml	0.04	0.48
LHRH負荷試験				T/DHT			
		前値	頂値				
LH	mIU/ml	0.75	9.72				10.2
FSH	mIU/ml	1.79	6.01				



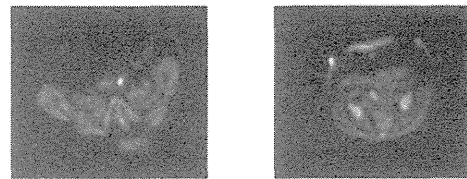
排尿時膀胱尿道造影



尿道 3.5-4.0 cm
 尿道背側に腔あり
 開口部から1 cmで
 尿道-腔が合流



腹部MRI



左鼠径部にDWI高信号の精巣様構造
 骨盤部右側にもDWI高信号
 明らかな子宮、腔様構造を認めない



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
（総括・分担）研究報告書

「性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成」
性分化疾患の長期予後の解明と性自認の実態把握
－ 性自認・性指向の形成に関する検討－

研究分担者 有阪 治 獨協医科大学医学部小児科学

研究要旨

先天性副腎過形成症（CAH）女性の40%に、思春期年齢以降に性指向の変化、揺らぎが認められる例が存在した。今回（平成25年度）の検討により、性指向の形成には、胎児期のみならず、出生後のアンドロゲン血中濃度も影響すると考えられた。性分化疾患では、とくに思春期年齢において、適切にアンドロゲンの濃度をコントロールする必要があることが示された。

分担研究者：

有阪 治（獨協医科大学小児科）

共同研究者：

佐藤（植田） 静（獨協医科大学子ども医療センター・臨床心理士）
岡田 幸（同臨床心理士）
島田由紀子（和洋女子大学人文学群心理社会学）
吉田彩子（同小児科）
市川 剛（同小児科）
小山さとみ（同小児科）
志村直人（同小児科）

[A. 研究目的]

ヒトの精神性発達には、性自認（性同一性）、性役割、および性指向の3つの成分に概念化されるが、性分化疾患（DSD）では、割り振られた社会的性への違和感や不満が認められることがある。また、性自認や性役割が出生後、一定しない例も報告されている。胎生期に脳に作用するアンドロゲンが精神性発達に一定の役割を果たすことは解明されているが、出生後のアンドロゲンの関与は不明である[1-4]。今回、出生前のアンドロゲンと出生後のアンドロゲンの性自認および性指向の形成への影響を、先天性副腎皮質過形成症（CAH）例において検討した。

[B. 研究方法]

対象：

対象は小児期から治療管理を行い、現在、青年期（21～30歳）となった21水酸化酵素欠損症（CYP21 異常）5例および11β水酸化酵素欠損症（CYP11B 異常）1例。全例、染色体核型は46,XXである。CYP21 異常の5例はCAHマスキング開始以前の症例であるが、生後2か月以前から副腎皮質ホルモン補充療法が開始され、4歳までに陰核腫形成術（出生時の外性器の男性化程度はPrader分類Ⅲ）を完了し、出生時より社会的に女性として養育されている。思春期発達は、全

例、乳房腫大開始は10歳前後、初経は12～13歳であり、思春期開始時期は正常範囲であった。

CYP11B 異常例は、出生時に外性器が完全男性化型（Prader 分類Ⅴ）であったために男子として養育されており、2歳7ヶ月時に遺伝的に女性（46,XX）であることが判明し内分泌検査でCYP11B 異常（46,XX）と診断された後も、社会的性の変更は行われず、男性として生活している。

方法：

1) 青年期の性自認、性指向の分析

精神性発達の分析は、性自認、性役割、性的指向を評価する目的でMurdoch小児専門病院倫理部門（オーストラリア）によって開発されたアンケート調査票（全355問）を、わが国の文化的背景・社会通念に合うように修正しアレンジしたものを使用し、2名の臨床心理士が分析にあたった。

2) 青年期の性行動の調査

上記1)の方法によった。

3) 幼児期の性役割

出生前アンドロゲンの幼児期の精神性発達への影響を、我々が開発した自由画を用いた男性化/女性化傾向をスコア化方法[5]により検討した。幼児の描く自由画には精神性発達の要素である性役割が反映されると考えられる。

4) 出生後のアンドロゲンの精神性発達への影響

血中テストステロン濃度および月経発来状況から推測した。

[C. 研究結果]

結果を表1にまとめた。

1) 青年期の性自認・性指向

社会的に女性として生活しているCAH5例の性自認は女性であった。性指向は、3名は異性愛（heterosexuality）であったが、他の2例は同性愛（homosexuality）と両性愛（bisexuality）であった。同性愛例では、自身の社会的性に対する性的違和感（gender dysphoria）を訴えていた。

社会的に男性として生活している CYP11B 異常例の性自認は、明確に男性であった。本症例は出生時に外性器が完全男性化型 (Prader stage V) であったために男子として養育されていたが、10歳時に卵巣・子宮を摘出し、男性として生活している。

2) 青年期の性行動の調査

CYP21 異常による CAH 女性は、性生活に関して以下のような問題や不満を抱えていることが明らかになった。

- ・ オルガスムスが不十分である。
- ・ 性行為に対する満足感が低く性に対しての自信のなさや不安感が感じられる。
- ・ 性的な事柄から距離を取っており、自身の性的な欲求や行動について考えたり客観的に語ったりすることをしない。
- ・ 外性器の状態に対する不満感がある。

CYP11B 異常による CAH 男性 (46, XX) は、性自認は男で性指向は女性であり、女性との sexual intercourse の経験があった。

3) 幼児期の性役割 (gender role)

自由画のスコア判定からは、全ての症例で男性化傾向が認められ、female-atypical な性役割を呈すると判断された。

4) 出生後のアンドロゲンレベル

CYP21 異常 5 例中 2 例は、12 歳以降は 1 年に 2 回の血液検査で血中テストステロン濃度が 100~350 ng/dl (成人女性<50ng/dl) と高値であった。月経回数は 1 年に 1~2 回であった。

[D. 考察]

本研究において、性自認に関しては、CYP21 異常による CAH 女性の全 5 例が女性であったが、性指向に関しては、異性愛者が 3 名、同性愛者が 1 名、両性愛者が 1 名であった。すなわち、性自認は女性として確立されているものの、性指向の変化が 40% (5 例中 2 例) の頻度で認められた。胎児期アンドロゲンの幼児期の性役割へ影響を自由画で検討した結果は、CAH 5 例全例で、男子の自由画の特徴を示す female-atypical なパターンが認められた。これらの事より、CAH 女性の性自認や性指向の形成には、胎生期のアンドロゲンは決定的な役割を果たさないことが明らかである。しかし、CYP11B 異常例 (46, XX) では、胎生期のアンドロゲンの脳への作用に加えて、生後は一貫して男児として養育されたために、男性としての揺るぎない性自認が形成、確立されたものと考えられた。

性指向の変化を起こす原因として、2 つの機序が想定される。

1) CAH 女性の性自認や性指向の形成には、胎生期のアンドロゲンは決定的な役割は果たさないが、脳のアンドロゲンへの暴露により、性に関連した社会的環境の選択や解釈に変化が生じ、その結果、アンドロゲンにより行動が変化した患児と養育環境との相互作用が、出生後の性指向の形成に影響を与え、性自認の確立には影響はないものの、同性愛や両性愛などの性指向の変化が起ると推測された (図 1)。

2) 外性器の男性化が Prader 分類の比較で同程度であり、さらに自由画で検討した幼児期の性役割の男性化の程度も同程度であることから、胎児期における脳へのアンドロゲン暴露の程度は各症例で同等であったと想定される。一方、性指向の変化 (同性愛 1 例、両性愛 1 例) が起きた例と、性指向が異性愛 (女性として本来の性指向) であった 3 例との違いは、出生後とくに思春期発来以降の血中アンドロゲン濃度であった。すなわち、血中テストステロン濃度の高値が続き、月経周期が不規則である場合に性指向の変化が認められた。これらより、出生後のアンドロゲンの抑制が不十分な場合に、とくに思春期年齢でのアンドロゲンが高値の場合に、性指向の安定が得られない可能性が強く示唆された。CAH 女性で性的指向の変化が起こる頻度は少なくなく [6]、胎児期および出生後のアンドロゲンが影響していると考えられた。

今回の検討で、CAH 女性は性交に関して、不安や不満を抱えている実態が明らかになった。これらの問題に対しては、小児泌尿器科医や産婦人科医とも連携して対応策を考える必要がある。

表 1 先天性副腎皮質過形成症 9 例 (46, XX) の精神的発達と出生前と思春期のアンドロゲン暴露の影響

症例 年齢/性別	投与歴	幼児期の性役割 (自由画のスコア) (性別非定型)	性指向	性交経験 (Sexual intercourse)	出生後の性自認 (出生後のアンドロ ゲン暴露を反映)	思春期の アンドロゲン 濃度
1 21歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	なし?	Prader stage 3	なし (月経不調)
2 25歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	男性と性交渉あり	3	なし (月経不調)
3 25歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	異性愛	男性と性交渉あり	3	なし (月経不調)
4 26歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	両性愛	女性と性交渉あり	3	あり (テストステ ロン高値) (月経不調)
5 30歳 女性	女性	女性非典型 Female-atypical	両性愛	男性と性交渉あり	3	あり (テストステ ロン高値) (月経不調)
6 30歳 男性	男性	男性典型 Male typical	異性愛	女性と性交渉あり	5	あり (テストステ ロンは成人 男性基準)

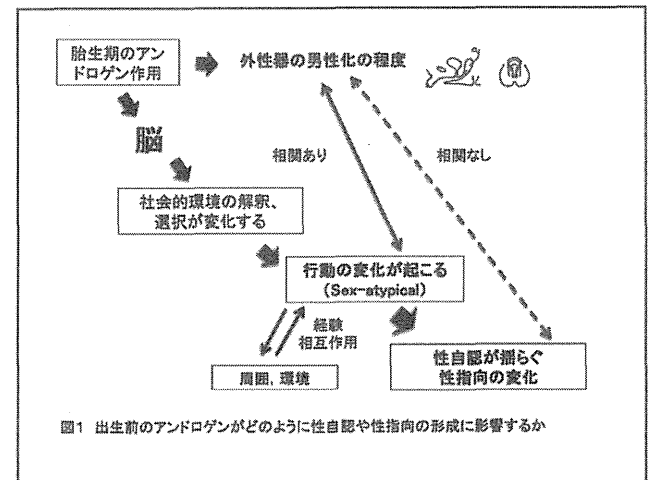


図 1 出生前のアンドロゲンがどのように性自認や性指向の形成に影響するか

[E. 結論]

CAH 女性の 40% に、思春期年齢以降に性指向の変化、揺らぎが認められる例が存在した。今回の検討により、性指向の形成には胎児期のみならず、出生後のアンドロゲンも影響すると考えられた。性分化疾患では、とくに思春期年齢において、適切

にアンドロゲンなどの性ホルモンのレベルをコントロールする必要があることが示された。今後、性分化疾患患者への長期管理に関するガイドラインを作成する際に反映されるべきことである。

参考文献

- 1) Cohen-Kettenis PT. Psychosocial and psychosexual aspects of disorders of sex development. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2010;24:325-34
- 2) Steensma TD, Kreukels BP, de Vries AL, Cohen-Kettenis PT. Gender identity development in adolescence. Horm Behav 2013;64:288-97
- 3) Furtado PS, Moraes F, Lago R, et al Gender dysphoria associated with disorders of sex development. Nat Rev Urol 2012;9:620-7
- 4) Ocal G, Berberoğlu M, Siklar Z, et al. Disorders of sexual development: an overview of 18 years experience in the pediatric Endocrinology Department of Ankara University. J Pediatr Endocrinol Metab 2010;23:1123-32
- 5) 飯島恵、有阪治、新井康允、他：脳の性分化に関する研究-幼児画にみる男女差のスコアリングの試み-ホルモンと臨床(第33集)：186-189, 1998
- 6) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 2005;34:389-97

[G. 研究発表]

1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
- 1) 有阪 治：小児の副腎疾患について- 性分化異常症も含めて. 第1回ホルモン研究会、壬生、2012年6月26日
[小児科医、泌尿器科医、産婦人科医、内分泌代謝内科医、計30名に、性分化疾患への対応についてのレクチュアを行った。]
 - 2) 有阪 治：性分化疾患への初期対応- 脳性分化との関係について. 第77回沖繩小児科学会、那覇市、2013年9月15日
[小児科医約100名に、性分化疾患に対する新生児期の対応についてのレクチュアを行った。]
 - 3) 有阪 治、佐藤 静、岡田 幸、渡部弥栄子、小山さとみ、志村直人、堀川玲子、大山建司、緒方 勤：先天性副腎皮質過形成症の成人女性における精神性発達について. 第17回日本生殖内分泌学会、東京、2013年12月6日
[泌尿器科医、産婦人科医、小児科医、および基礎医学専門家、約200名に対して、性分化疾患と精神性発達の問題についてレクチュアを行った。]
- #### [H. 知的財産権の出願・登録状況]
- 該当なし

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

外科的初期対応ならびに長期ケアに関する研究

島田憲次 大阪府立母子保健総合医療センター

研究要旨：DSDに対する外科的初期対応では性腺の確認が診断の鍵となる症例では学会に公表した施設での対応が望ましくなる。DVDを用いた対応の手順を作成した。患者ならびに家族の会を立ち上げ、またセミナーを開き本疾患の理解に役立てた

研究分担者
島田憲次
大阪府立母子保健総合医療センター
泌尿器科
所属機関 同上
松本富美

指長期的なケアの問題点と今後の方向性を摘した。また DSD 患者の会を立ち上げ、その家族へのガイドブックを作成した。
（倫理面への配慮）
研究協力者会議への参加者、企画したセミナー講演者、家族の会には、研究目的と報告義務について説明し、了解を得た。

A. 研究目的

性分化疾患（DSD）の実態把握とそれに基づく治療指針作成研究のなかで、外科的初期対応の確立とその成果、患児とその家族の長期的なケアを分担研究の目的とした。まずは性分化疾患への対応を周知していただくため、全国の主要施設向けの教育的な資料を制作することとした。また長期ケアの方向性に向け、チーム医療の重要性を広く理解していただくための多職種によるセミナー開催、ならびに DSD の代表疾患である先天性副腎皮質過形成（CAH）の子どもを持つ家族へのガイドブック作成を試みた。

B. 研究方法

分担研究では先ず性別不詳児に対する医療者の対応に関する教育的な資料（DVD）を製作した。外科的対応としては、チームのなかに泌尿器科医、小児内分泌科医、子どものこころ科医、臨床心理士、専任看護師、セクシャリティーを受け持つカウンセラーなど多面的に取り組んだ。今回は研究協力者会議も通して外科的対応が可能な施設を選定するとともに、多職種によるセミナーを開催し、

C. 研究結果

1、外科的初期対応とその実施が可能な施設：外科的初期対応は主として基礎疾患の確定にある。なかでも性腺の確認が基礎疾患診断の鍵となる混合型性腺異型性、卵精巢性 DSD では、性腺生検を含めた早期の外科（泌尿器科）的検索が必要である。そのためには当該施設で全身麻酔下の内視鏡検査、腹腔鏡あるいは開腹による性腺の検索ならびに生検を加え得るとの条件が必要となる。日本小児泌尿器科学会では会員からの自薦・他薦により DSD 対応可能施設を選定し、小児内分泌学会、ならびに小児泌尿器科学会ホームページに公表した。これをもとに新生児期・乳児期早期の初期対応の重要性を関連学会に周知させた。

2、DSD 対応の専門家チーム：小児内分泌科、小児泌尿器科（小児外科）、子どものこころ科（小児精神科）、臨床心理士、MSW（medical social worker）、専任看護師、セクシャリティーを受け持つカウンセラーという専門家チームが機能している研究分担者施設では、院内研究会「思春期に達した DSD 症例」を

3年前から開始し、すでに15回を数え、これを基にDSD患者ならびに家族に対する長期ケアに取り組み成果を挙げている。

3、DVD「性別不詳新生児の取り扱い」：本補助金で制作したDVDをさらに増版し、関連学会で配布した。日本未熟児新生児学会、日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、日本内分泌学会、そして日本助産師学会で本DVDを宣伝のうえ配布し、いずれも好評を得た。英語版DVDは国際学会に発表、配布し、好評を得た。

4、DSD患者ならびに家族に対する多面的、長期的な取り組みに関しては、患者・家族の会（「母子センターCAHの会」、およびDSDセミナーを開催した。

5、DSDの代表的疾患であるCAH（先天性副腎過形成）の子どもをもつ家族へのガイドブックを作成した。

D. 考察

DSD新生児・乳児に対する基礎病態の診断には症例により外科的対応を必要とするが、これまでその対応方法と対応可能な施設についての情報が全国的に欠如していた。そのためこの研究班ではこの時期の外科的対応方法と、それが可能な施設を、小児泌尿器科学会を中心に選定した。DSDに対する外科的初期対応の確立に関しては、この疾患を扱う外科（泌尿器科）施設を全国から研究協力者会議に招き、問題点を検討して統一を図った。また、外科的初期対応が可能な施設を小児泌尿器科学会ならびに小児泌尿器科学会ホームページに公表した。これによりDSD患者ならびに家族の援助に大きく貢献できる体制を整えることができると期待している。

本疾患の初期対応を統一する目的でDVD「性別不詳新生児の取り扱い」を研究助成金で制作し、全国の関連施設ならびにDSDを扱う関連学会にて配布した。これは平成22年度の本研究補助金で初めて作成したものであるが、その後も本DVDを希望する施設が多く、増版が必要であった。

DSD患者ならびに家族に対する多面的、長期的な取り組みに関しては、患者・家族の会「母子センターCAHの会」、

および「DSDセミナー in Osaka」などの多面的な活動を通じて、今後も広く社会に周知する必要がある。

E. 評価

1) 達成度について

1、DSDの外科的初期対応の確立に関しては、代表的な外科施設を研究協力者会議に招き、問題点の検討と対応の統一を図った。外科的初期対応が可能な施設を小児泌尿器科学会ホームページに公表した。

2、初期対応を統一する目的で「性別不詳新生児の取り扱い」に関するDVDを制作し、全国の関連施設ならびに関連学会にて配布した。

3、患者ならびに家族に対する多面的、長期的な取り組みとして、患者家族の会、ならびにDSDセミナーを開催した。

4、DSD疾患の理解を得られるよう教育的資料「CAH（先天性副腎過形成）の子どもをもつ家族へのガイドブック」を作成した。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1、外科的初期対応が可能な施設を関連学会HPに公表した。

2、CAHの会を開催し、家族支援を行った。

3、DSDセミナーを開催し、多職種による多面的な検討を行った。

3) 今後の展望について

DSDの外科的対応が可能な施設の更なる選定と公表。外科的対応の適応と方法の統一化。

DSDの多面的な対応を、関係する専門領域と継続協議する。家族支援の領域を拡大し、更なる充実を図る。

F. 結論

性分化疾患の実態把握とそれに基づく治療指針の作成研究のなかで、外科的初期対応と長期ケアを分担研究目的とした。初期対応には高度に専門化されたチームが必要であり、全国的に対応可能な施設を関連学会で公表した。長期ケアを目的とした患者・家族の会を開催し、また関係者に向けてのセミナーを開催した。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表 5件

原著論文による発表1件

それ以外（レビュー等）の発表0件

そのうち主なもの

論文発表

1. 松本富美、小林憲市、鬼武美幸、島田憲次. 陰嚢水腫、精巣捻転、停留精巣. 「小児内科」44巻増刊号, p664-665, 2012

学会発表

1. 松本富美、小林憲市、鬼塚千衣、島田憲次 Ascending testisを合併したDSD症例の検討. 第21回日本小児泌尿器科学会. 平成24年7月6日 岡山
2. 松本富美、小林憲市、鬼塚千衣、島田憲次、位田忍、中山雅弘. Y染色体を有する両側streak gonadのDSD症例における性腺腫瘍の発生について. 第46回日本小児内分泌学会, 平成24年9月29日 大阪
3. 島田憲次、松本富美、鬼武美幸: 外科的治療を加えられた性分化疾患の長期的なケア、第49回日本小児外科学会総会、2012年5月14日、横浜
4. 島田憲次: 性分化疾患の考え方、とらえ方の移り変わり、DSDセミナー in Osaka、2012年9月29日、大阪
5. 島田憲次: 性分化疾患と性腺組織、第32回日本小児病理研究会 2012年9月8日、大阪

2) 海外

口頭発表 2件

原著論文による発表1件

それ以外（レビュー等）の発表0件

そのうち主なもの

論文発表

1. Fumi Matsumoto, Katsuji Yamauchi, Futoshi Matsui, Kenji Shimada. Acquired cryptorchidism in a boy with disorder of sex development. ClinPediatrEndocrinol, 21(1), 1-3, 2012

学会発表

1. Fumi Matsumoto, Kenichi Kobayashi, Chie Onizuka, Kenji Shimada. Acquired cryptorchidism in boys with disorders of sex development. 14th Annual Congress of APAPU. 6 Oct. 2012, Busan
2. Fumi Matsumoto. Cryptorchidism: What should we consider in adults and adolescents who have been treated as children? 14th Annual Congress of APAPU. 7 Oct. 2012, Busan

H. 知的財産権の出願・登録状況
(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

性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成

研究分担者 中井 秀郎 自治医科大学とちぎ子ども医療センター 教授

研究要旨

性分化疾患における外科的対応について、現状把握のために31名の小児泌尿器科医師を対象として、①性腺・内性器に対する外科的検査（腹腔鏡検査・生検）、②性腺に対する外科的治療（腹腔鏡下摘出）、③内性器に対する外科的治療（前立腺小室切除、総排泄腔遺残に対する腔形成）、④外性器に対する外科的治療（停留精巣合併の尿道下裂形成術、外陰腔形成）についてアンケート調査を行った。その結果、各施設における実績や、地域偏在性を明確に把握できた。これを基に、小児泌尿器科学会において、よりよい性分化疾患の外科的管理について議論を進め、性分化疾患の診療について、小児内科、小児泌尿器科とともに、精神科学、社会心理学、看護学などの多面的な介入が必要であることを同疾患に関わる医療者の間で確認し、多職種間での相互理解を促進させた。

A. 研究目的

DSDの治療指針作成を目指す研究では、臨床現場における外科的対応のこれまでの実績を把握する必要がある。小児泌尿器科学会による専門的医師の選定は、自薦に基づいているため、これらの医師の実績を調査することが求められた。最終的には、近い将来に、認定基準を整備することが望まれる。

また、新生児、乳児期の性分化疾患では、医学的診断・治療に加えて両親の精神面へのサポートが必要である。また思春期の患児には、精神的成熟に配慮した個別の疾患説明が必要である。このような精神的サポートや病態告知のあり方に関して、欧米からの報告があるが、国民性や文化の違いを踏まえた最善の方法を確立することが重要である。このために、性分化疾患に関わる多くの医療関係者に現在行われている小児泌尿器科の診療内容を十分に説明する。

B. 研究方法

1. 性分化疾患外科診療の実態把握：表1に示す31名の相談窓口医に、以下に示す内容の手術の実績（症例数）を質問した。すなわち、①性腺・内性器に対する外科的検査（腹腔鏡検査・生検）、②性腺に対する外科的治療（腹腔鏡下摘出）、③内性器に対する外科的治療（前立腺小室切除、総排泄腔遺残に対する腔形成）、④外性器に対する外科的治療（停留精巣合併の尿道下裂形成術、外陰腔形成）を調査項目とした。

2. 一般への啓発：2013年12月14日、多職種による性分化疾患の診療のあり方を一堂に会して考えるセミナーが大阪千里ライフサイエンスセンターで行われ、このセミナーにおいて、小児泌尿器科診療の実際を講演した。

C. 研究結果

1. 性分化疾患外科診療の実態把握：31名の31

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

施設のうち19施設から回答を得た（表2）。実績の症例数は一部の施設で、過剰に多いものがあるが、診断基準の相違によるものと思われる。

19施設中、3年間にまったく実績を持たない施設が3施設認められた。また表に掲載された19施設を除く、残り12施設からは回答が得られず、その施設では実績が少ない可能性が示唆される。

国内の分布は、関東地方、関西地方に集中している傾向があり、九州、四国、中国、甲信越、東北地方には、回答した相談窓口医が過少であった（図1）。この集計結果を小児泌尿器科学会理事会、小児内分泌学会DSD委員会に公表した。今後の専門医認定方法や外科的治療の標準化の開発に向けて活用することになった。

2. 一般への啓発：大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 位田 忍先生より「性分化疾患初期対応の手引き解説」、大阪府立大学 人間社会学域 東 優子先生より「性の健康と権利」、こども心身研究所（野瀬クリニック） 仲野 由季子先生より「性自認」についての発表が行われ、社会心理学的な観点から適切な対応を考える契機となった。中井は「診断と治療の実際」と題する発表を行い、医療現場での診療内容の理解を得ることに努めた。

D. 考察

今回の調査により、はじめて、小児泌尿器の相談医の実態調査がなされた。この成果は、日本小児内分泌学会の性分化委員会が少数の専門家集団から構成されることを考慮し、今後、日本小児泌尿器科学会としても、より経験の豊富な医師に相談医として関与してもらえるように議論を整理することに結実すると考えられる。

また解り易い病態説明、両親の精神面での積極

的ケア、思春期以後の患児に対する積極的な告知を医学的技術として確立していくことが重要であり、これには社会心理学的、精神科学的、看護学的な見地からの助言が不可欠である。

E. 結論

性分化疾患における外科的対応について、現状把握のために31名の小児泌尿器科医師を対象として、①性腺・内性器に対する外科的検査（腹腔鏡検査・生検）、②性腺に対する外科的治療（腹腔鏡下摘出）、③内性器に対する外科的治療（前立腺小室切除、総排泄腔遺残に対する膣形成）、④外性器に対する外科的治療（停留精巣合併の尿道下裂形成術、外陰膣形成）についてアンケート調査を行った。その結果、各施設における実績や、地域偏在性を明確に把握できた。これを基に、小児泌尿器科学会において、よりよい性分化疾患の外科的管理について議論を進める予定である。

また、性分化疾患の患児、両親には、集学的診療の提供体制が整備されるべきである。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

2013年12月14日、性分化疾患セミナー in Osaka

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

性分化疾患の遺伝子解析による病態解明

研究分担者 深見真紀 国立成育医療研究センター分子内分泌研究部部长

研究要旨

性分化疾患患者の遺伝子解析を行い、下記の成果をあげた。①494例の臨床検体の遺伝子解析を行い、多数の既知遺伝子および候補遺伝子異常を同定した。②性分化疾患の新規発症機序の解明を行った。③性分化疾患を含む成育希少疾患の遺伝子解析データと臨床情報の総合データベースを構築し、症例の登録を行った。これによって多数の症例の追跡調査を開始した。

今後、本研究で構築した症例登録システムを活用し、多数の患者の情報を集積することによって、性分化疾患の病態が解明されると期待される。これには、疾患重症度決定因子や現行治療の効果、長期予後の解明が含まれる。このような情報は、よりよい治療法の選択に役立ち、患者のQOL向上に貢献する。また、本研究の成果を活用することによって、性分化疾患の診療に必須の継続的臨床遺伝子診断が可能となると期待される。

A. 研究目的

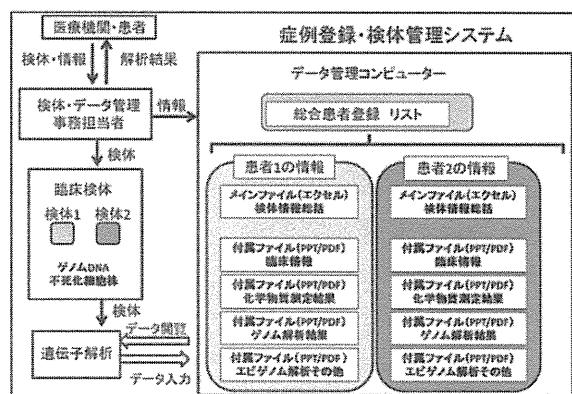
多数の性分化疾患患者の遺伝学的および臨床的解析によって、本症における既知発症責任遺伝子変異の寄与の程度と個々の遺伝子異常症の表現型スペクトラムを明らかにし、新規疾患成立機序を解明することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1) 検体集積および症例登録・検体管理データベースの構築

全国の臨床医および関連学会と連携し、性分化疾患患者の検体と臨床情報を集積した。全例から末梢血を採取し、さらに一部の症例では手術の際に得られた余剰組織の提供を受けた。これらのサンプルからゲノムDNAやmRNAを抽出し、遺伝子解析に使用した。また貴重なサンプルを将来の研究に活用するため、可能な限り不死化細胞株を樹立した。さらに、国立成育医療研究センター内にデータベースを構築し、個々の症例の臨床情報と遺伝子情報の総合データ管理を行

った。このデータベースは、パスワードのついたクローズドネットワークから形成さ

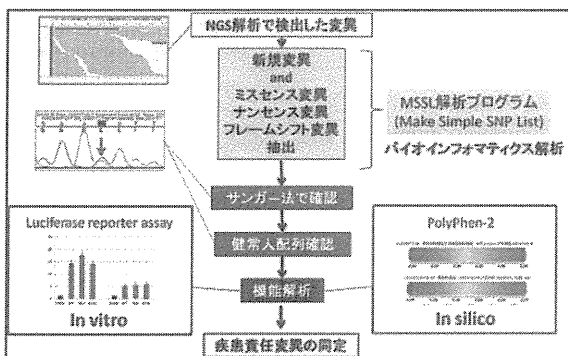


れるシステムであり、専任の担当者によって管理される。なお、国立成育医療研究センターでは、同一のシステムで他の先天性内分泌疾患や先天奇形症候群など成育希少疾患の登録を行っている。このシステムは、性分化疾患を1症状とする症候群患者の把握にとくに有用である。

2) 遺伝子変異解析

集積されたゲノムDNAを対象として、既知性分化発症責任遺伝子と候補遺伝子を対象

とする塩基配列決定を行った。出生時の外陰部異常を主徴とする症例では122 遺伝子、性成熟異常を主徴とする症例では59 遺伝子の塩基配列を検討した。本研究では第一に、次世代シーケンサーを用いてアンプリコンシーケンスもしくはターゲットエンリッチメント法で塩基置換の抽出を行った。ついで、得られたデータをもとにバイオインフォマティクス解析を行い、疾患に関連する可能性がある変異を選択した。これにはわれわれが独自に開発した解析プログラム MSSL を用いた。選択された変異についてサンガー法による確認を行い、*in vitro* 解析や *in silico* 解析、および正常人を対象とするシーケンス解析で病的意義の検討を行った。また、無精子症では3 遺伝子の直接塩基配列決定解析を行った。さらに、遺伝子変異陽性患者の解析およびモデル動物の解析を行い、これらの遺伝子変異による疾患発症機序について検討した。



3) ゲノムコピー数異常解析

ゲノム DNA を用いて、アレイ comparative genomic hybridization (CGH) 法によるゲノムコピー数異常の同定を行った。大部分の症例では全ゲノム解析を行い、アロマターゼ過剰症など染色体特定領域の異常が疑われる症例では当該領域のプローブを搭載したカスタムアレイ解析を行った。

4) 性分化疾患を伴う症候群の病態の解明

性分化疾患は、しばしば奇形症候群や複合型内分泌疾患の1 症状として発症する。本研究では、プラダーウィリー症候群や SOX9 異常症など主要な症候群の病態について遺伝学のおよび臨床的解析を行った。

5) 関連学会および研究グループとの連携
本研究の遺伝子解析は、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業：小児科・産科領域疾患の大規模遺伝子配列解析による病因解明とゲノム解析拠点整備」ならびに「新学術領域研究：性差構築の分子基盤」と連携して行った。また、患者試料の集積は、日本小児内分泌学会と連携して行った。検体管理に関しては、国立成育医療研究センターバイオバンクおよび国立成育医療研究センター成育研究開発事業と連携して管理体制を整備した。iPS 細胞作製は、国立成育医療研究センター再生医療センターと連携して行った。

(倫理面への配慮) 本研究に関しては、下記の課題が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：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 (受付番号 512、平成 23 年 9 月 23 日承認)、『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 (受付番号 637、平成 24 年 11 月 14 日承認)。また、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 25 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・臨床情報は、書面でインフォームドコンセントを得た後に提供され、各医療機関で匿名化された。

C. 研究結果

1) 検体集積と症例登録・検体管理データベース

ースの構築

本研究開始以前に（独）国立成育医療研究センター分子内分泌研究部に集積されていた検体および本研究期間に集積された症例、合計 587 の血液由来サンプル、190 の組織検体、および、臨床情報が集積された。これらは症例登録、検体管理データベースに登録された。

解析を行ったサンプル数		
変異解析		
外性器異常症	ターゲットエンリッチメント (Sureselect)	48
外性器異常症	アンブリコンシーケンス (Truseq)	96
外性器異常症	アンブリコンシーケンス (Haloplex)	97
性成熟疾患	アンブリコンシーケンス (Haloplex)	69
無精子症	ダイレクトシーケンス	32
コピー数解析		
外性器異常症	全ゲノム解析	55
性成熟疾患	全ゲノム解析	60
無精子症	全ゲノム解析	18
アロマターゼ過剰症	15 番染色体カスタムアレイ解析	19
計		494

2) 遺伝子変異解析：本研究期間に行った遺伝子解析の概要を表に示す。

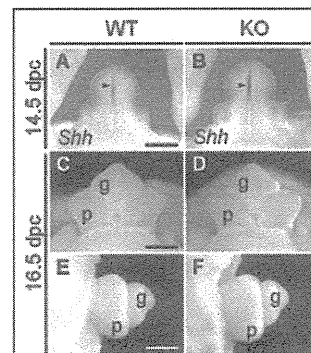
本研究の結果、多数の既知遺伝子および候補遺伝子変異が同定された。とくに重要な成果は下記のとおりである。

2-1) 性分化疾患の遺伝子解析：性分化疾患の遺伝子診断のパイロットスタディとして、下記の 3 グループの遺伝子解析を行った。重度の外性器異常を伴う 46, XX 性分化疾患と 46, XY 性分化疾患 (n=43, グループ 1)、軽度の外性器異常である尿道下裂を呈する 46, XY 症例 (n=26 例、グループ 2)、性成熟疾患 (n=50、グループ 3)、無精子症 (n=32、グループ 4)。グループ 1 では、43 例中 7 例において病的意義が明確な既知遺伝子変異 (*AR*, *SFI*, *SOX9*, *BNC2*) が、20 例で候補遺伝子の変異が同定された。重要な点として、同一 *AR* 変異を有する 2 例における疾患重症度の差異に重複 *ATRX* 変異の有無が関与する可能性が見出された。また *SOX9* 変異が campomelic dysplasia 以外の DSD を招く可

能性が見出された。グループ 2 では、26 例中 4 例において疾患に関与する可能性が高い塩基置換 (*AR*, *SFI*, *HSD3B2* など) が同定された。この解析によって、尿道下裂患者の数%に既知単一遺伝子異常が存在することが示唆され、*SFI* と *HSD3B2* の変異が合併症のない尿道下裂を招く可能性が見出された。一方、日本人患者の尿道下裂発症には、欧米から報告された既知感受性多型の寄与が少ないことが明らかとなった。グループ 3 では、50 例中 22 例において疾患と関与する可能性が高い塩基置換が同定された。重要な点として *FGF8* フレームシフト変異が Kallmann 症候群の病因の一部を占めることがはじめて明らかとなった。また、*FGF8* 変異が視床下部一下垂体系の異常のみならず原発性甲状腺機能低下症を招く可能性が見出された (Suzuki et al. 2013 in press)。グループ 3 では、1 例で候補遺伝子内微小欠失が同定された。現在病的意義の検討を開始している。

2-2) 既知遺伝子変異による尿道下裂発症機序の解明

尿道下裂患者 1 例において新規 *MAMLD1* インtron 変異が同定された。In Vitro 解析によって、この変異が選択的スプライシングパターンの異常と翻訳阻害による蛋白発現量低下を介して尿道下裂を招く可能性が見出された。以上の成績は、*MAMLD1* 異常による尿道下裂発症に、異常蛋白形成と mRNA 分解のみならず、細胞内翻訳障害が含まれる可能

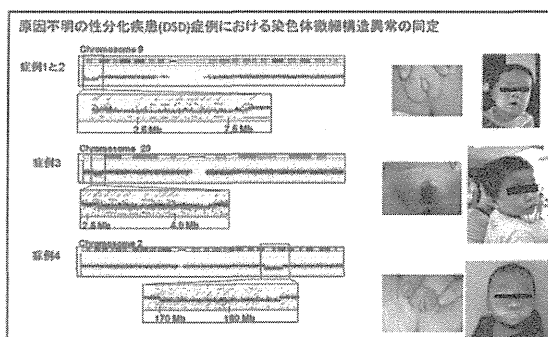


性を示唆する。さらに本研究班では、Maml1d1ノックアウトオスマウスの表現型解析から、以下のことを見いだした (Miyado et al, 2012)。(1) 雄ノックアウトマウスでは妊孕性は正常に保持される。(2) 雄ノックアウトマウス精巣におけるテストステロン濃度は野生型マウスと同等である。(3) 雄ノックアウトマウスは外性器異常を呈さない。(4) ノックアウトマウスの胎仔精巣では、ライディッヒ細胞特異的にテストステロン産生酵素遺伝子群の発現が低下する。

3) ゲノムコピー数解析

3-1) 性分化疾患の CGH 解析

下記の3グループの全ゲノムアレイ CGH 解析を行った。重度の外性器異常を伴う 46, XX 性分化疾患と 46, XY 性分化疾患 (n=43, グループ 1)、性成熟疾患 (n=50, グループ 2)、無精子症 (n=18, グループ 3)。グループ 1 では、1例で2番染色体微小欠失、1例で *DMRT1* を含む9番染色体欠失、1例で20番染色体欠失が同定された (Igarashi et al,

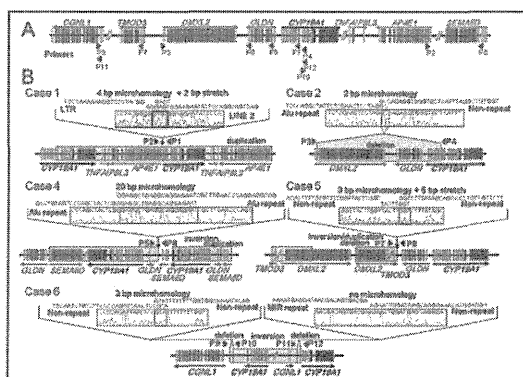


2013)。これによって性分化疾患発症における微細欠失の重要性が明確となり、さらに20p13領域に新規性分化発症責任遺伝子が存在する可能性が見出された。グループ2では、2例で *FGFR1* を包含する微小欠失が同定された (Fukami et al, 2013)。このことから、性成熟疾患の病因に既知責任遺伝子

を包含する染色体微小欠失が含まれることが明確となった。また、*FGFR1* 欠失が明らかな合併症を伴わないゴナドトロピン単独欠損症の表現型を招くことが見出された。グループ3では、Y染色体以外の欠失は同定されず、本症発症における常染色体構造異常の関与は比較的少ないことが示唆された。

3-2) アロマターゼ過剰症を招くゲノム微細構造異常の同定

女性化乳房と性腺機能不全を主徴とするアロマターゼ過剰症が15番染色体のさまざまなゲノム微細構造異常によって生じることを明らかとした (Fukami et al, 2013)。15番染色体ゲノム再構成には、非対立遺伝子間相同組換えと複製エラーの両者が関与することが示唆された。さらに、*CYP19A1* の上流領域にヘテロ接合性微小欠失を有する女性化乳房症1家系の解析により、本症の女性化乳房発症に副腎由来アンドロゲンが関与する可能性を見出した (Shihara et al, 2013)。なお、乳がん組織42例では *CYP19A1* 周辺領域コピー数異常は同定されず、乳がん組織におけるアロマターゼ過剰発現にはゲノム構造異常の関与が少ないことが明ら



かとなった (Fukami et al, 2013)。

4) 性分化疾患を伴う症候群の病態の解明

多数の症候群について遺伝学的、臨床的解

析を行った。プラダーウィリー症候群患者 381 例の解析では、微小欠失陽性患者に出生季節性があり、秋生まれが多く春生まれが少ないことが明らかとなった。この成績は、精子形成時期の環境因子の暴露が精子染色体の微小欠失の発症リスク因子であり、その環境因子に季節性が存在する可能性を示唆する (Ayebe et al, 2013)。このほか、*SHOX* 発現異常を招く新規性染色体欠失の同定 (Tsuchiya et al, 2013)、下垂体ホルモン産生障害を招く *PRKARIA* 変異の同定

(Nagasaki et al, 2013) などの成果が得られた。また、性成熟異常を呈する 14 番染色体ダイソミー症候群エピソードの原因を解明するため、患者組織由来 iPS 細胞を樹立し、メチル化パターンの解析を開始した。

D. 考察

1) 性分化疾患患者の症例登録と検体集積
本研究班では、全国の医療機関および関連学会と連携し、多数の性分化疾患患者の検体と臨床情報を集積した。さらにこれらを一つの登録システムで管理する体制を構築した。これは、我が国におけるはじめての性分化疾患登録システムである。性分化疾患は稀な病態であるため、これまで病態が充分把握されていなかった。このシステムは、本研究期間内における研究に役立つのみならず、我が国の将来の性分化疾患研究の基盤となると期待される。本研究では、この症例登録・検体管理システムを継続可能なものとするため、国立成育医療研究センターバイオバンク事業、成育研究開発事業と連携して体制を構築している。

2) 性分化疾患の遺伝子診断

本研究によって、次世代シーケンサーとアレイ CGH を用いた変異解析が性分化疾患

の遺伝子診断にきわめて有用であることが明らかとなった。次世代シーケンサーは、低コストで多数の遺伝子の同時解析を可能とし、多数のサンプルに対応可能であることが明確となった。本研究期間の約 500 例の解析により、性分化疾患における既知遺伝子変異および欠失の寄与の程度が明確となり、性分化疾患発症における

oligogenecity の可能性および既知遺伝子変異による表現型の多様性が見出された。性分化疾患の遺伝子診断は、個々の患者の治療法の選択、予後予測、遺伝カウンセリングに役立つ。とくに表に示す疾患は遺伝子診断以外に確定診断法が無く、遺伝子診断が予後の改善にきわめて有用である。さらに次世代シーケンサーを用いた網羅的解析は、新規発症機序の解明や治療法の開発につながる可能性がある。確実な遺伝子解析技術を提供する体制の整備は、我が国の医療レベルの向上に必須である。

3) 性分化疾患の発症機序の解明

本研究期間では、*MAMLD1* 異常症とアロマターゼ過剰症の疾患成立機序を明確とした。さらに、*SOX9* の発現を規定する遠位エンハンサーの限局化やプラダーウィリー症候群の原因となる精子ゲノム再構成の発症メカニズムの検討を行った。また、性分化疾患に関与する可能性がある新たな 2 番染色体微細欠失を同定した。このような性分化疾患の新規発症機序に関する知見は、従来原因不明であった患者の診断を可能とする。なお、性分化疾患患者の中で既知遺伝子変異が同定された症例は半数以下であることから、本症の発症には多くの未同定の因子が関与することが明確となった。今後、本研究班で集積された検体の解析によって、

さらに新たな発症メカニズムが解明されると期待される。これに関し本研究班では、新規性分化疾患責任遺伝子発見に向けて候補遺伝子の解析、および、家系例のエクソーム解析を開始していることを付記する。

E. 結論

494例の性分化疾患患者検体の遺伝子解析を行い、多数の既知遺伝子および候補遺伝子異常を同定した。さらに、性分化疾患を含む成育希少疾患の遺伝子解析データと臨床情報の総合データベースを構築し、症例の登録を行った。本研究で構築した症例登録システムを活用し、多数の患者の情報を集積することによって、性分化疾患の病態が解明されると期待される。これには、疾患重症度決定因子や現行治療の効果、長期予後の解明が含まれる。このような情報は、よりよい治療法の選択に役立ち、患者のQOL向上に貢献する。また、日本人患者の変異データの集積は、効率的変異スクリーニング法の開発につながる。今後、本研究の成果を活用することによって、性分化疾患の診療に必須の継続的臨床遺伝子診断が可能となると期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Ogata T, Nagasaki K, Fukami M. Aromatase Excess Syndrome in a Family with Upstream Deletion of *CYP19A1*. Clin Endocrinol. 2013 [Epub ahead of print]
2. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M. Compound Heterozygous Deletions in Pseudoautosomal Region 1 in an Infant with Mild Manifestations of Langer Mesomelic Dysplasia. Am J Med Genet 2013 [Epub ahead of print]
3. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunasima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S. Lack of Genomic Rearrangements Involving the Aromatase Gene *CYP19A1* in Breast Cancer. Breast Cancer. 2013 [Epub ahead of print]
4. Nagasaki K, Asami T, Sato H, Ogawa Y, Kikuchi T, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. Long Term Follow Up Study for a Patient with Floating-Harbor Syndrome Due to a Hotspot SRCAP Mutation. Am J Med Genet 2013 [Epub ahead of print]
5. Suzuki E, Yatsuga S, Igarashi M, Miyado M, Nakabayashi K, Hayashi K, Hata K, Umezawa A, Yamada G, Ogata T, Fukami M. De Novo Frameshift Mutation in Fibroblast Growth Factor 8 in a Male Patient with Gonadotropin Deficiency. Horm Res Paediatr 2013 [Epub ahead of print]
6. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Burger H, Simpson ER, Umezawa A, Shihara D, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T. Genomic Basis of Aromatase Excess Syndrome: Recombination- and Replication-Mediated Rearrangements Leading to *CYP19A1* Overexpression. J Clin Endocrinol Metab. 2013 [Epub ahead of print]

- ahead of print]
7. Saito R, Yamamoto Y, Goto M, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K, Igarashi M, Fukami M. Tamoxifen Treatment for Pubertal Gynecomastia in Two Siblings with Partial Androgen Insensitivity Syndrome. *Horm Res Pediatr.* 2013 (in press)
 8. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M. Cryptic Genomic Rearrangements in Three Patients with 46,XY Disorders of Sex Development. *Plos One* 8(7):e68194, 2013
 9. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T. Submicroscopic deletion involving the *fibroblast growth factor receptor 1* gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J.* 60(8):1013–1020, 2013
 10. Ayabe T, Matsubara K, Ogata T, Ayabe A, Murakami N, Nagai T, Fukami M. Birth Seasonality in Prader-Willi Syndrome Resulting from Chromosome 15 Microdeletion. *Am J Med Genet A.* 161(6):1495–1497, 2013
 11. Matsumura T, Imamichi Y, Mizutani T, Ju Y, Yazawa T, Kawabe S, Kanno M, Ayabe T, Katsumata N, Fukami M, Inatani M, Akagi Y, Umezawa A, Ogata T, Miyamoto K. Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis. *FASEB J.* 227(8):3198–3208, 2013
 12. Hayashi M, Kataoka Y, Sugimura Y, Kato F, Fukami M, Ogata T, Homma K, Hasegawa T, Oiso Y, Sasano H, Tanaka H. A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol. *Tohoku J Exp Med.* 231(2):75–84, 2013
 13. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T. Critical role of Yp inversion in PRKX/PRKY-mediated Xp:Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J.* 2013 [Epub ahead of print]
 14. Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M. Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A.* 2013
 15. Nagasaki K, Tsuchiya S, Saitoh A, Ogata T, Fukami M. Neuromuscular Symptoms in a Patient with Familial Pseudohypoparathyroidism Type Ib Diagnosed by Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification. *Endocr J.* 60(2):231–236, 2013

総説

1. Fukami M, Homma K, Hasegawa T, Ogata T. Backdoor pathway for Dihydrotestosterone Biosynthesis: Implications for normal and abnormal human sex development. *Dev Dyn.* 2013 ;242(4):320-9.

2. Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T. Aromatase Excess Syndrome: A Rare Autosomal Dominant Disorder Leading to Pre- or Peri-pubertal Onset Gynecomastia. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2013 (in press)

2. 学会発表

招待講演 (海外)

1. Fukami M. Molecular diagnosis and management of hereditary gynecomastia. In: Meet-the-expert session. The 9th Joint meeting of pediatric endocrinology, September 19-22 2013 Milan

招待講演 (国内)

1. 深見真紀. 内分泌疾患のゲノムコピー数解析. 第86回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 2013年4月25-27日、仙台

2. 緒方勤、深見真紀. 新規男性ホルモン産生経路 backdoor pathway. 第86回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 2013年4月25-27日、仙台

3. 深見真紀. 新規遺伝子解析技術を用いたヒト性分化疾患・性成熟疾患の病因解析. 日本アンドロロジー学会第32回学術大会. 教育講演. 2013年7月26-27日、大阪

4. 深見真紀. 小児内分泌疾患の遺伝子解析: 新規解析技術を用いた疾患成立機序の解明. 第22回小児内分泌代謝フォーラム in九州. 特別講演. 2013年7月27日、福岡

学会発表 (海外)

1. Igarashi M, Vu Chi Dung, Suzuki E, Ida S, Mizuno K, Kojima Y, Muroya K, Takakuwa S, Oto Y, Takazawa K, Stuji Y, Hasegawa Y, Horikawa R, Ogata T, Fukami M: Molecular analyses using next-generation technologies for 141 patients with disorders of sex development. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.20

2. Katoh-Fukui Y, Fukami M: Mouse Polycomb Regulates Infantile Long Bone Growth and Development. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.19

3. Matsubara K, Shiraishi M, Murakami N, Tsuchiya T, Oto Y, Kagami M, Fukami M, Ogata T, Nagai T: Assessment of adrenal function in patients with Prader-Willi syndrome. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.19

4. Vu Chi Dung, Khanh Van Tran, Phuong Thi Le, Ha Thi Nguyen, Fukami M, Liem Thanh Nguyen, Van Thanh Ta: Mutation analysis of CYP21A2 and correlation between genotype-phenotype in Vietnamese patients with congenital adrenal hyperplasia due to

- 21-hydroxylase deficiency. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.21
5. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Hasegawa T: Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.21
6. Nakashima S, Nagata E, Yamaguchi R, Ohishi A, Sano S, Satake E, Takada F, Fukami M, Ogata T: Molecular studies in four patients with SRY-positive 46,XXdisorders of sex development: Implications for the development of normal and abnormal male external genitalia. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.20
7. Saito R, Yamamoto Y, Gotoh M, Araki S, Kubo K, Kawagoe R, Kawada Y, Kusuhara K, Igarashi M, Kato F, Fukami M: A rare case of siblings with partial androgen insensitivity syndrome diagnosed following gynecomastia and the successful management of gynecomastia using tamoxifen. 9th Joint Meeting of Paediatric Endocrinology, Milan, Italy, 2013.9.21
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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 (参考)

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

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
大山建司, 深見真紀, 緒方勤	性分化疾患の性自認に関する調査研究.	日小児会誌	117 (9)	1403-1409	2013
Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Ogata T, et al.	Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre- or peri-pubertal onset gynecomastia.	Pediatr Endocr Rev		(in press)	
Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Ogata T, et al.	IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients.	Clin Endocrinol		(in press)	
Kitsuda K, Yamaguchi R, Ogata T, Nakanishi T, et al.	Hypertrophic cells in hypophagic intrauterine growth retarded rats without catch-up growth.	Kitasato Med J		(in press)	
Higashimoto K, Jozaki K, Ogata T, Soejima H, et al.	A novel de novo point mutation of OCT-binding site in the IGF2/H19-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome.	Clin Genet		(in press)	