

201331014B

厚生労働科学研究費補助金

難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業

(難病関係研究分野)

全ゲノムエクソン配列解析法による
先天性内分泌疾患の分子基盤の解明
(H23-実用化(難病)-一般-014)

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 奉延

平成26年5月

平成 23 年度～25 年度研究班構成員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科学教室	教授
研究分担者	石井 智弘	慶應義塾大学医学部小児科学教室	専任講師
研究分担者	鳴海 覚志	慶應義塾大学医学部小児科学教室	特任助教
研究分担者	古川 徹	東京女子医科大学統合医科学研究所	教授
研究分担者	安達 昌功	神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科	部長
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
研究分担者	荒木 俊介	産業医科大学医学部小児科	助教

目次

I.	総合研究報告書	1
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授	
II.	分担研究報告書	
1.	先天性内分泌疾患ゲノム DNA 検体集積	9
	石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室・専任講師	
	荒木俊介 産業医科大学医学部小児科・助教	
	安達昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・部長	
	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	
2.	ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた高速・包括的な先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」の運用	16
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授	
3.	既知遺伝子変異陽性の先天性内分泌疾患の臨床像解析	19
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
	荒木俊介 産業医科大学医学部小児科・助教	
4.	器官別 RNA 発現データベースの構築	24
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
	石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室・専任講師	
5.	全ゲノムエクソン配列（エクソーム）解析による先天性内分泌疾患 5 種の新規責任遺伝子の探索：新規副腎低形成症候群の発見	26
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
	古川徹 東京女子医科大学統合医科学研究所・教授	
6.	ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた McCune-Albright 症候群の新規診断法の開発	30
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
7.	社会へ向けての研究成果の発信（ウェブサイト・プレスリリース）	33
	鳴海覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教	
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授	
8.	社会へ向けての研究成果の発信（サイエンススクール・公開市民講座・患者会での講演）	35
	長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室・教授	

III.	研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV.	研究成果の刊行物・別冊	43

I. 総合研究報告書

全ゲノムエクソン配列解析法による先天性内分泌疾患の分子基盤の解明

研究代表者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授

研究要旨

1. 先天性内分泌疾患ゲノム DNA 検体集積、2. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた高速・包括的な先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」の運用、3. 既知遺伝子変異陽性例の先天性内分泌疾患の臨床像解析、4. 器官別 RNA 発現データベースの構築、5. 全ゲノムエクソン配列（エクソーム）解析による先天性内分泌疾患 5 種の新規責任遺伝子の探索：新規副腎低形成症候群の発見、6. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた McCune-Albright 症候群の新規診断法の開発、について大きな成果が得られた。さらに、ウェブサイト・プレスリリース、およびサイエンススクール・公開市民講座・患者会での講演を通じて研究成果を社会へ向けて発信・還元した。

研究分担者

石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室・専任講師
鳴海 覚志 慶應義塾大学医学部小児科学教室・特任助教
古川 徹 東京女子医科大学統合医科学研究所・教授
安達 昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科・部長
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
荒木 俊介 産業医科大学医学部小児科・助教

サーを用いた高速・包括的な先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」の運用、3. 既知遺伝子変異陽性例の先天性内分泌疾患の臨床像解析、4. 器官別 RNA 発現データベースの構築、5. 全ゲノムエクソン配列（エクソーム）解析による先天性内分泌疾患 5 種の新規責任遺伝子の探索、6. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた McCune-Albright 症候群の新規診断法の開発、を行う。さらに研究成果を社会に向けて発信・還元する。

A. 研究目的

本研究の目的は、全ゲノムエクソン配列解析法を用いて先天性内分泌疾患の新規責任遺伝子を同定し、本疾患の分子病態を解明することである。その必要性は、本疾患が低身長、肥満、知能障害、不完全な性成熟、不妊などを介して生涯にわたる QOL 低下と後遺症を残す難治性疾患であり、患者数が少なく希少性の高い疾患であるためである。3年間を通して、1. 先天性内分泌疾患ゲノム DNA 検体集積、2. ベンチトップ型次世代シーケン

B. 研究方法

1. 日本小児内分泌学会の承認のもと全国規模での先天性内分泌疾患のゲノム DNA 検体収集を行った。
2. 先天性内分泌疾患の既知責任遺伝子 120 種を高速に解析する、ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」を開発・運用した。
3. 既知の先天性内分泌疾患の新規臨床知見を整理した。
4. Bodymap 2.0 および The Human Protein Atlas の RNA シーケンシングのデータにもとづき、内

分泌臓器を含む 29 器官の RNA 発現データベースを作成した。

5. 先天性内分泌疾患に対し、全ゲノムエクソン配列（エクソーム）解析を行い、新規責任遺伝子を同定した。

6. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いて、McCune-Albright 症候群における GNAS 遺伝子体細胞モザイクを高感度に検出する遺伝子診断方法を確立した。

7. 研究班のウェブサイトを立て上げ、またプレスリリースを用いて、一般市民に向けて成果を紹介した。

8. 中学校 3 年生を対象としたサイエンススクール、公開市民講座、患者会講演を通じて、研究成果を社会へ向けて発信・還元した。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た。また血液採取、遺伝子解析に関しては書面による同意を本人あるいは家族から得てから行った。

C. 研究結果

1. 先天性内分泌疾患のゲノム DNA およそ 1,230 検体を収集した。

2. 先天性内分泌疾患の既知責任遺伝子 120 種を高速に解析する、ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」を開発・運用し、640 検体を解析した。

3. PAX8 異常症、DUOX2 異常症、NR5A1 異常症、LHX4 異常症に関して、新規の臨床知見を得た。

4. 29 器官について RNA 発現量に関するデータベースを作成した。

5. 先天性下垂体機能低下症においては 110 種、先天性甲状腺機能低下症においては 49 種、先天性カルシウム代謝異常においては 36 種、先天性副腎機能低下症においては 3 種、性分化疾患

においては 24 種の新規候補遺伝子を同定した。

このうち、先天性副腎機能低下症においては機能解析により候補遺伝子 S が真の新規責任遺伝子であることを確定した。

6. 開発した McCune-Albright 症候群における GNAS 遺伝子体細胞モザイク遺伝子診断方法の変異検出感度は、従来の方法に比して 100 倍であった。

7. 研究班のウェブサイトにて全国からのアクセスが確認された。慶應義塾大学からのプレスリリースは日経プレスリリースへ転載された。

8. サイエンススクール、公開市民講座、患者会講演に多くの参加者を得た。

D. 考察

1. 先天性内分泌疾患総ゲノム DNA 検体およそ 1,230 は世界的に見ても屈指の小児内分泌疾患ゲノム DNA 数である。

2. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」を用いることにより、既知責任遺伝子の高速かつ包括的な解析が可能である。

3. 既知の先天性内分泌疾患の新規臨床知見により、変異陽性患者のフォローアップ上の注意を喚起することができた。

4. 作成した発現データベースは、各内分泌器官の候補遺伝子の病因としての確からしさを判断する上で重要なリソースとなる。

5. 先天性副腎機能低下症において同定した S 遺伝子変異は機能獲得型変異である。

6. 開発した McCune-Albright 症候群における GNAS 遺伝子体細胞モザイク遺伝子診断方法により、変異アレル頻度の低いことが想定される McCune-Albright 症候群部分症の症例における遺伝子診断が実用化できる可能性がある。

7. 研究班ウェブサイトおよびプレスリリースにより、研究成果を幅広く国民に発信することができた。

8. サイエンススクール・公開市民講座・患者

会での講演により研究成果を幅広く国民に発信することができた。またサイエンススクールは次世代の研究者養成の端緒（知的資産への間接的な社会的波及効果）となる。

E. 結論

本研究により、1. 先天性内分泌疾患ゲノムDNA検体集積、2. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた高速・包括的な先天性内分泌疾患遺伝子解析系「Endocrinome システム」の運用、3. 既知遺伝子変異陽性例の先天性内分泌疾患の臨床像解析、4. 器官別 RNA 発現データベースの構築、5. 全ゲノムエクソン配列（エクソーム）解析による先天性内分泌疾患5種の新規責任遺伝子の探索、6. ベンチトップ型次世代シーケンサーを用いた McCune-Albright 症候群の新規診断法の開発、において大きな成果が得られた。さらに研究成果を社会に向けて発信・還元することができた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T, Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T. Identification and Functional Characterization of Two Novel *NPR2* Mutations in Japanese Patients with Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab* 94(4):E713-E718, 2014

Takagi M, Narumi S, Asakura Y, Muroya K, Hasegawa Y, Hasegawa T. A novel mutation in *SOX2* causes hypogonadotropic hypogonadism with mild ocular malformation. *Horm Res Paediatr* 81(2):133-138, 2014

Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M, Aida N, Tomiyasu M, Tajima G, Hasegawa T. A neonatal patient with classic MSUD: the usefulness of ¹HMRs on early diagnosis. *Pediatr Int* 56:112-115, 2014

Takagi M, Ishii T, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T. A novel mutation in *SOX3* polyalanine tract: A case of kabuki syndrome with combined pituitary hormone deficiency harboring double mutations in *MLL2* and *SOX3*. *Pituitary* (in press)

Takagi M, Sasaki G, Mitsui T, Honda M, Tanaka Y, Hasegawa T. A 2.0 Mb microdeletion in proximal chromosome 14q12, involving regulatory elements of *FOXG1*, with the coding region of *FOXG1* being unaffected, results in severe developmental delay, microcephaly, and hypoplasia of the corpus callosum. *Eur J Med Genet* 56(9):526-528, 2013

Takagi M, Sato S, Hara K, Tani C, Miyazaki O, Nishimura G, Hasegawa T. A recurrent mutation in the 5'-UTR of *IFITM5* causes osteogenesis imperfecta type V. *Am J Med Genet A* 161A(8):1980-1982, 2013

Matsumoto T, Miyakoshi K, Saisho Y, Ishii T, Ikenoue S, Kasuga Y, Kadohira I, Sato S, Momotani N, Minegishi K, Yoshimura Y. Antenatal management of recurrent fetal goitrous hyperthyroidism associated with fetal cardiac failure in a pregnant woman with persistent high levels of thyroid-stimulating hormone receptor antibody after ablative therapy. *Endocr J* 60:1281-1287, 2013

Adachi M. Assessment of user-friendliness of the Norditropin FlexPro for pediatric patients treated with recombinant human growth hormone: results of an open-label user survey. *J Pediatr Endocrinol Metab* 26:1105-1110, 2013

Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M, Takahashi E, Shiroyanagi Y, Yamazaki Y, Tanaka Y, Hasegawa T. Association between Graves' disease and renal coloboma syndrome: a case report. *Clin Pediatr*

Endocrinol 22:45-51, 2013

Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Takagi M, Hasegawa T, Inoue H, Itakura M. Novel compound heterozygous mutations of the growth hormone-releasing hormone receptor gene in a case of isolated growth hormone deficiency. *Growth Hormone and IGF Research* 23:89-97, 2013

Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Goto H, Kigasawa H. Abnormal adipose tissue distribution with unfavorable metabolic profile in five children following hematopoietic stem cell transplantation: A new etiology for acquired partial lipodystrophy. *Clin Pediatr Endocrinol* 22:53-64, 2013

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Tajima T. Classic Bartter syndrome complicated with profound growth hormone deficiency: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 7:283, 2013

Nishina-Uchida N, Fukuzawa R, Numakura C, Suwanai AS, Hasegawa T, Hasegawa Y. Characteristic Testicular Histology Is Useful for the Identification of NR5A1 Gene Mutations in Prepubertal 46,XY Patients. *Horm Res Paediatr.* 20:119- 128,2013

Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A. Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55(4):e103-6, 2013

Ariyasu D, Yoshida H, Yamada M, Hasegawa Y. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis contribute to the pathogenesis of dominantly inherited isolated GH deficiency due to GH1 gene splice-site mutations. *Endocrinology* 154(9):3228-39, 2013

Kasahara T, Narumi S, Hasegawa T et al. Delayed

onset congenital hypothyroidism in a patient with *DUOX2* mutations and maternal iodine excess. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:214-217.

Suwanai AS, Ishii T, Narumi S, Hasegawa T et al. A report of two novel *NR5A1* mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:957-965.

Narumi S, Matsuo K, Ishii T, Tanahashi Y, Hasegawa T. Quantitative and Sensitive Detection of *GNAS* Mutations Causing McCune-Albright Syndrome with Next Generation Sequencing. *PLoS One.* 2013;8:e60525.

Yoshizawa-Ogasawara A, Narumi S, Hasegawa T et al., Congenital hypothyroidism caused by a novel mutation of the dual oxidase 2 (*DUOX2*) gene. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2013;26:45-52.

Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyper- thyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 22:1069-75, 2012

Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous *SMAD4* mutation. *Am J Med Genet* 158A:1982-6, 2012

Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of bloodsamples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 166:829-38, 2012

Narumi S, Araki S, Hasegawa T *et al.* Functional characterization of four novel *PAX8* mutations causing congenital hypothyroidism: new evidence for haploinsufficiency as a disease mechanism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:625-632.

Takagi M, Ishii T, Narumi S, Hasegawa T *et al.* Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in *LHX4*: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism. *PLoS One.* 2012;7:e46008.

Takagi M, Ishii T, Barnes AM, Weis M, Amano N, Tanaka M, Fukuzawa R, Nishimura G, Eyre DR, Marini JC, Hasegawa T. A novel mutation in *LEPRE1* that eliminates only the KDEL ER- retrieval sequence causes non-lethal osteogenesis imperfecta. *PLoS One* 7(5):e36809, 2012

Ishii T, Mitsui T, Suzuki S, Matsuzaki Y, Hasegawa T. A genome-wide expression profile of adrenocortical cells in knockout mice lacking steroidogenic acute regulatory protein. *Endocrinology* 153:2714-2723, 2012

Tanaka R, Osumi T, Miharuru M, Ishii T, Hasegawa T, Takahashi T, Shimada S. Hypoglycemia associated with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: a case report. *Exp Hematol Oncol* 1:8, 2012

Igaki J, Yamada M, Yamazaki Y, Koto S, Izawa M, Ariyasu D, Suzuki E, Hasegawa H, Hasegawa Y. High iFGF23 level despite hypophosphatemia is one of the clinical indicators to make diagnosis of XLH. *Endocrine Journal* 58 (8):647-655, 2011

Narumi S, Nagasaki K, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Nonclassic TSH resistance:

TSHR mutation carriers with discrepantly high thyroidal iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1340-1345, 2011

Mitsui T, Nagasaki K, Takagi M, Narumi S, Ishii T, Hasegawa T. A family of pseudohypoparathyroidism type Ia with an 850-kb submicroscopic deletion encompassing the whole *GNAS* locus. *Am J Med Genet* 158A:261-264, 2011

曾根田明子、安達昌功. GHRH 受容体異常症. *ホルモンと臨床* 60:497-500, 2014

湊川真理、室谷浩二、花川純子、大戸佑二、朝倉由美、安達昌功. 生後7ヶ月に嘔吐と意識障害で発症したグルタル酸血症2型の一例. *特殊ミルク情報* 49:21-26, 2013

佐藤武志、室谷浩二、花川純子、朝倉由美、安達昌功、近藤脩. 訪問看護師による経静脈的ビタミンD補充でくる病の顕著な改善を得た進行性家族性胆汁鬱滞症1型 (Byler病) の1例. *小児科臨床* 66:2263-2267, 2013

河野香、安達昌功、朝倉由美、室谷浩二、鹿間芳明、赤城邦彦、田中祐吉、福田冬季子、杉江秀夫. 非進行性肝型と考えられる糖原病IV型の1例. *日本小児科学雑誌* 117(12):1883-1887, 2013

鳴海 覚志、長谷川 奉延. 次世代シーケンシングによる先天性内分泌疾患の分子基盤の解明. *医学のあゆみ* 2013:245(5):427-432.

後藤正博、仁科範子、長谷川行洋. 長期の静脈栄養をおこなっている腸管不全患者4例における内分泌学的検討. *日本小児科学会雑誌* 117(3):587-595, 2013

石井玲、有安大典、大竹明、望月弘、佐藤 詩子、

北中幸子、佐藤 真理、長谷川行洋. アンドロゲン受容体異常症の精神的性発達と親の受容. 日本小児科学会雑誌 117(1):59-65, 2013

佐藤武志、室谷浩二、花川純子、朝倉由美、松井克之、丸尾良浩、安達昌功. 新生児マス・スクリーニングでの17OHP高値を機に見出されたアンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍の1男児例. 日本マス・スクリーニング学会誌 22(3):244-9, 2012

齊藤友康、井澤雅子、武田良淳、山田誠、後藤正博、長谷川行洋. X連鎖性低リン血症性くる病による低身長に対して成長ホルモン治療が有効であった4症例. 日本小児科学会雑誌 116(10):1544-1548, 2012

曾根田明子、安達昌功、室谷浩二、朝倉由美、住吉好雄、春木英一、山上祐次. 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症の疫学的調査第一報. 日本マス・スクリーニング学会誌 21(1):23-28, 2011

2. 学会発表

三井俊賢、鳴海覚志、長崎啓祐、井ノ口美香子、佐々木悟郎、中澤美絵、岩崎泰正、長谷川奉延. 原発性副甲状腺機能低下症の包括的遺伝子解析. 第23回臨床内分泌代謝 Update 2014年1月24日-25日（名古屋）

石津桂、森川俊太郎、鳴海覚志、長谷川奉延、田島敏広. 新生児マス・スクリーニング検査で見つかったTPO異常症の2例. 第23回臨床内分泌代謝 Update 2014年1月24日-25日（名古屋）

高木優樹、鳴海覚志、室谷浩二、朝倉由美、長谷川行洋、安達昌功、長谷川奉延. 中枢性性腺機能低下症の網膜剥離を合併した、SOX2異常症の一例. 第23回臨床内分泌代謝 Update 2014年1月24日-25日（名古屋）

後藤元秀、荒木俊介、山本幸代ら. 「サイログロブリン著明高値、甲状腺腫大を契機に診断したDUOX2異常症の2例」 日本小児科学会福岡地方会 2013年12月14日（福岡）

高木優樹、藤田秀樹、小崎里華、内木康博、鳴海覚志、三宅紀子、鶴崎美德、才津浩智、中島光子、松本直通、西村玄、長谷川奉延. SERPINH1遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例. 第31回小児代謝性骨疾患研究会 2013年12月7日（東京）

新堀哲也、青木洋子、番匠俊博、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、緒方勤、高田史男、長谷川奉延、舟山亮、長嶋剛史、中山啓子、井上晋一、渡邊裕介、小椋利彦、松原洋一. エクソームシーケンシングによるNoonan症候群新規原因遺伝子RIT1の同定. 日本人類遺伝学会第58回大会 2013年11月20日-23日（仙台）

山科なおみ、白井晴己、阿部清美、鳴海覚志、上牧務、長谷川奉延. NKX2-1遺伝子異常による遅発発症先天性甲状腺機能低下症の1例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

田邊裕子、黒柳裕一、高屋淳二、金子一成、長谷川奉延、鳴海覚志、林美恵、本間桂子. 新規SF-1遺伝子変異を認めた46,XY性分化疾患の1男児例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

河口亜津彩、本庄紗帆、母坪智行、星野恵美子、黒岩由紀、布施茂登、森俊彦、横田美紀、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延. 橋本病母体より出生し、新生児マススクリーニングは正常判定であったDUOX2異常症の1例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

上村美季、鳴海覚志、梅木郁美、箱田明子、菅野潤子、長谷川奉延、藤原幾磨. 新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症の3例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

林美恵、石井智弘、鳴海覚志、天野直子、本間桂子、長谷川奉延. 出生時に逡巡なく法律上の性を女性と決定された46,XY性分化疾患の分子遺伝学のおよび臨床的検討. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

濱田淳平、平井洋生、勢井友香、竹本幸司、岡澤朋子、三井俊賢、鳴海覚志、長谷川奉延、石井榮一. CHD7遺伝子に変異を認めたKallmann症候群女児例. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

朝倉由美、花川純子、大戸佑二、室谷浩二、安達昌功、鳴海覚志、佐藤武志、高木優樹、長谷川奉延. 特異な下垂体形成異常・朝顔症候群を伴う複合型下垂体機能低下症におけるPROKR2ヘテロ接合性変異. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

花川純子、室谷浩二、林美恵、深見真紀、大戸佑二、朝倉由美、白柳慶之、山崎雄一郎、長谷川奉延、安達昌功. 高度尿道下裂患者39例における臨床および分子遺伝学的検討. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

三井俊賢、鳴海覚志、長崎啓祐、井ノ口美香子、佐々木悟郎、中澤美絵、岩崎泰正、長谷川奉延. 原発性副甲状腺機能低下症の包括的遺伝子解析とそれにより同定し得た本邦初のGCM2異常症. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

鳴海覚志、阿部清美、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、長谷川奉延. 従来法 vs 次世代法：先天性甲状腺機能低下症における遺伝子診断アプローチの精度比較. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

天野直子、林美恵、鳴海覚志、山田思郎、今井一秀、玉田泉、佐々木敦子、室谷浩二、木津りか、望月弘、谷口祐子、松浦宏樹、鈴木敦詞、小野敦史、高野洋子、石井智弘、本間桂子、長谷川奉延. 臨床症状および生化学的評価で原因特定が困難な原発性副腎機能低下症における包括的遺伝子解析. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

阿部清美、鳴海覚志、天野直子、石井智弘、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、長崎啓祐、阿部貴行、長谷川奉延. 遺伝性甲状腺ホルモン合成障害を初診時に予測できる：ROC解析によるカットオフ値の提唱. 第47回日本小児内分泌学会学術集会 2013年10月10日-12日（東京）

鈴木美華子、村野弥生、五十嵐鮎子、森真理、松永展明、池野充、久田研、東海林宏道、清水敏明、本間桂子、長谷川奉延. 修正2か月時に著名な高カルシウム血症を呈した超低出生体重児の1例. 第603回日本小児科学会東京都地方会講和会 2013年9月14日（東京）

鳴海覚志、長谷川奉延. 次世代シーケンシングで内分泌を切り拓く. 第31回内分泌代謝学サマーセミナー 2013年7月11日（由布）

藤井小弥太、久保暢大、仁藤美子、田中雅人、楡井惇、星名潤、斎藤なか、吉田宏、伊藤末志、長崎啓祐、三井俊賢、長谷川奉延. GCM2遺伝子変異を同定した特発性副甲状腺機能低下症の1例. 第213回日本小児科学会新潟地方会 2013年5月11日（新潟）

3. その他

三井俊賢、湯野暁子、臼井健、中村明枝、田島敏
広、長谷川奉延、偽性副甲状腺機能低下症 I 型の
包括的分子遺伝学的解析. 第 86 回日本内分泌学
会学術集会 2013 年 4 月 25 日-27 日（仙台）

該当なし

高木優樹、藤田秀樹、小崎里華、内木康博、鳴海
覚志、三宅紀子、鶴崎美穂、才津浩智、中島光子、
松本直道、西村玄、長谷川奉延、SERPINH1 遺伝子
変異による骨形成不全症の本邦初発例. 第 36 回
日本小児遺伝学会学術集会 2013 年 4 月 18 日（広
島）

鳴海覚志、石井智弘、長谷川奉延ら、「次世代シー
ケンシングによる先天性甲状腺機能低下症の包
括的遺伝子解析」日本甲状腺学会学術集会 2012
年 11 月 30 日（福岡）

鳴海 覚志、石井 智弘、長谷川 奉延ら。「次世代
シーケンシングによる体細胞 GNAS 変異の定量的
検出」日本人類遺伝学会学術集会 2012 年 10 月
25 日（東京）

鳴海 覚志、石井 智弘、長谷川 奉延ら。「次世代
シーケンシングによる体細胞 GNAS 変異の定量的
検出」日本小児内分泌学会学術集会 2012 年 9
月 29 日（大阪）

鳴海 覚志、石井 智弘、長谷川 奉延ら。「次世代
シーケンシングによる先天性内分泌疾患の包括
的遺伝子解析」日本小児内分泌学会学術集会
2012 年 9 月 27 日（大阪）

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

II. 分担研究報告書

先天性内分泌疾患ゲノム DNA 検体集積

研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 専任講師
研究分担者 荒木 俊介 産業医科大学医学部小児科 助教
研究分担者 安達 昌功 神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科 部長
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

稀少疾患である先天性内分泌疾患の分子遺伝学的基盤の解明に多数のゲノム DNA 検体を収集することが必要条件である。我々は、日本小児内分泌学会の承認のもと全国規模での検体収集を試み、3年間で総数 1,230 以上の先天性内分泌疾患ゲノム DNA 検体を確保した。

A. 研究目的

先天性内分泌疾患は下垂体、甲状腺、性腺など内分泌器官の先天異常の総称である。先天性内分泌疾患患者に由来するゲノム DNA 検体を全国規模で収集する。

（倫理面への配慮）

検体収集は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に準拠して行われた。研究参加への同意は書面を用いて全ての患者（もしくは患者の親権者）から得た。本研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会で承認されている（承認期間：平成 23 年 11 月 28 日～平成 28 年 3 月 31 日）。

B. 研究方法

（1）研究協力の依頼

2011 年 12 月初旬に、日本小児内分泌学会（理事長 横谷 進）の承認のもと、全国の日本小児内分泌学会評議員宛に『「全ゲノムエクソン配列解析法による先天性内分泌疾患の分子基盤の解明研究」参加のお願い』の書面を郵送した。

多数の先天性内分泌疾患患者を継続診療中と考えられる全国 20 施設の部門責任医師に対し、2011 年 12 月中旬に E-mail での研究参加依頼を行った。

2013 年 10 月に行われた第 47 回日本小児内分泌学会学術集会において、「従来法 vs 次世代法：先天性甲状腺機能低下症における遺伝子診断アプローチの精度比較」を発表し、その際に研究協力を呼びかけた。

研究協力施設と研究班との役割分担について、図 1 に示す。

C. 研究結果

平成 23 年度、24 年度、25 年度の検体送付は 7 検体、およそ 450 検体、およそ 280 検体であった。

D. 考察

稀少疾患である先天性内分泌疾患は下垂体、甲状腺、性腺など内分泌器官の先天異常の総称である。本研究は、先天性内分泌疾患に関わる未知責任遺伝子の同定を通じて疾病成立機序解明を目指すものであり、この目的の達成には多数の患者由来ゲノム DNA 検体の収集が必要条件である。

本研究開始時点において、慶應義塾大学小児科では 500 名以上の先天性内分泌疾患患者のゲノム DNA 検体を保有していた。本研究により全国規模で積極的な検体収集を継続した結果、3年間でおよそ 737 検体を収集可能であった。総検体数およ

そ 1,230 検体は、国際的に屈指の小児内分泌疾患
ゲノム DNA 数である。

E. 結論

小児内分泌疾患総数およそ 1,230 検体のゲノム
DNA を確保した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amano N, Mukai T, Ito Y, Narumi S, Tanaka T,
Yokoya S, Ogata T, Hasegawa T. Identification and
Functional Characterization of Two Novel *NPR2*
Mutations in Japanese Patients with Short Stature. *J*
Clin Endocrinol Metab 94(4) :E713-E718, 2014

Takagi M, Narumi S, Asakura Y, Muroya K,
Hasegawa Y, Hasegawa T. A novel mutation in
SOX2 causes hypogonadotropic hypogonadism with
mild ocular malformation. *Horm Res Paediatr*
81(2):133- 138, 2014

Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M,
Aida N, Tomiyasu M, Tajima G, Hasegawa T. A
neonatal patient with classic MSUD: the usefulness of
¹HMRS on early diagnosis. *Pediatr Int* 56:112-115,
2014

Takagi M, Ishii T, Torii C, Kosaki K, Hasegawa T. A
novel mutation in *SOX3* polyalanine tract: A case of
kabuki syndrome with combined pituitary hormone
deficiency harboring double mutations in *MLL2* and
SOX3. *Pituitary* (in press)

Takagi M, Sasaki G, Mitsui T, Honda M, Tanaka Y,
Hasegawa T. A 2.0 Mb microdeletion in proximal
chromosome 14q12, involving regulatory elements of
FOXP1, with the coding region of *FOXP1* being
unaffected, results in severe developmental delay,
microcephaly, and hypoplasia of the corpus callosum.

Eur J Med Genet 56(9):526- 528, 2013

Takagi M, Sato S, Hara K, Tani C, Miyazaki O,
Nishimura G, Hasegawa T. A recurrent mutation in the
5'-UTR of *IFITM5* causes osteogenesis imperfecta
type V. *Am J Med Genet A* 161A(8):1980-1982,
2013

Matsumoto T, Miyakoshi K, Saisho Y, Ishii T, Ikenoue
S, Kasuga Y, Kadohira I, Sato S, Momotani N,
Minegishi K, Yoshimura Y. Antenatal management of
recurrent fetal goitrous hyperthyroidism associated
with fetal cardiac failure in a pregnant woman with
persistent high levels of thyroid-stimulating hormone
receptor antibody after ablative therapy. *Endocr J*
60:1281-1287, 2013

Adachi M. Assessment of user-friendliness of the
Norditropin FlexPro for pediatric patients treated with
recombinant human growth hormone: results of an
open-label user survey. *J Pediatr Endocrinol Metab*
26:1105-1110, 2013

Sato T, Muroya K, Hanakawa J, Asakura Y, Adachi M,
Takahashi E, Shiroyanagi Y, Yamazaki Y, Tanaka Y,
Hasegawa T. Association between Graves' disease and
renal coloboma syndrome: a case report. *Clin Pediatr*
Endocrinol 22:45-51, 2013

Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Takagi
M, Hasegawa T, Inoue H, Itakura M. Novel
compound heterozygous mutations of the growth
hormone-releasing hormone receptor gene in a case of
isolated growth hormone deficiency. *Growth Hormone*
and *IGF Research* 23:89-97, 2013

Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Goto H, Kigasawa
H. Abnormal adipose tissue distribution with
unfavorable metabolic profile in five children

following hematopoietic stem cell transplantation: A new etiology for acquired partial lipodystrophy. *Clin Pediatr Endocrinol* 22:53-64, 2013

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Tajima T. Classic Bartter syndrome complicated with profound growth hormone deficiency: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 7:283, 2013

Nishina-Uchida N, Fukuzawa R, Numakura C, Suwanai AS, Hasegawa T, Hasegawa Y. Characteristic Testicular Histology Is Useful for the Identification of NR5A1 Gene Mutations in Prepubertal 46,XY Patients. *Horm Res Paediatr.* 20:119- 128,2013

Enkai S, Koinuma S, Ito R, Igaki J, Hasegawa Y, Murayama K, Ohtake A. Case of an infant with hepatic cirrhosis caused by mitochondrial respiratory chain disorder. *Pediatr Int* 55(4):e103-6, 2013

Ariyasu D, Yoshida H, Yamada M, Hasegawa Y. Endoplasmic reticulum stress and apoptosis contribute to the pathogenesis of dominantly inherited isolated GH deficiency due to GH1 gene splice-site mutations. *Endocrinology* 154(9):3228-39, 2013

Kasahara T, Narumi S, Hasegawa T et al. Delayed onset congenital hypothyroidism in a patient with *DUOX2* mutations and maternal iodine excess. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:214-217.

Suwanai AS, Ishii T, Narumi S, Hasegawa T et al. A report of two novel *NR5A1* mutation families: possible clinical phenotype of psychiatric symptoms of anxiety and/or depression. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:957-965.

Narumi S, Matsuo K, Ishii T, Tanahashi Y, Hasegawa T. Quantitative and Sensitive Detection of *GNAS*

Mutations Causing McCune-Albright Syndrome with Next Generation Sequencing. *PLoS One.* 2013;8:e60525.

Yoshizawa-Ogasawara A, Narumi S, Hasegawa T et al., Congenital hypothyroidism caused by a novel mutation of the dual oxidase 2 (*DUOX2*) gene. *J Pediatric Endocrinol Metab.* 2013;26;45-52.

Anzai R, Adachi M, Sho N, Muroya K, Asakura Y, Onigata K. Long-term 3,5,3'-triiodothyroacetic acid therapy in a child with hyper- thyroidism caused by thyroid hormone resistance: pharmacological study and therapeutic recommendations. *Thyroid* 22:1069-75, 2012

Asakura Y, Muroya K, Sato T, Kurosawa K, Nishimura G, Adachi M. First case of a Japanese girl with Myhre syndrome due to a heterozygous SMAD4 mutation. *Am J Med Genet* 158A:1982-6, 2012

Adachi M, Soneda A, Asakura Y, Muroya K, Yamagami Y, Hirahara F. Mass screening of newborns for congenital hypothyroidism of central origin by free thyroxine measurement of bloodsamples on filter paper. *Eur J Endocrinol* 166:829-38, 2012

Narumi S, Araki S, Hasegawa T et al. Functional characterization of four novel *PAX8* mutations causing congenital hypothyroidism: new evidence for haploinsufficiency as a disease mechanism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:625-632.

Takagi M, Ishii T, Narumi S, Hasegawa T et al. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in *LHX4*: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism. *PLoS One.* 2012;7:e46008.

Takagi M, Ishii T, Barnes AM, Weis M, Amano N, Tanaka M, Fukuzawa R, Nishimura G, Eyre DR, Marini JC, Hasegawa T. A novel mutation in LEPRE1 that eliminates only the KDEL ER- retrieval sequence causes non-lethal osteogenesis imperfecta. PLoS One 7(5):e36809, 2012

Ishii T, Mitsui T, Suzuki S, Matsuzaki Y, Hasegawa T. A genome-wide expression profile of adrenocortical cells in knockout mice lacking steroidogenic acute regulatory protein. Endocrinology 153:2714-2723, 2012

Tanaka R, Osumi T, Miharu M, Ishii T, Hasegawa T, Takahashi T, Shimada S. Hypoglycemia associated with L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia treatment: a case report. Exp Hematol Oncol 1:8, 2012

Igaki J, Yamada M, Yamazaki Y, Koto S, Izawa M, Ariyasu D, Suzuki E, Hasegawa H, Hasegawa Y. High iFGF23 level despite hypophosphatemia is one of the clinical indicators to make diagnosis of XLH. Endocrine Journal 58 (8):647-655, 2011

Narumi S, Nagasaki K, Ishii T, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Hasegawa T. Nonclassic TSH resistance: TSHR mutation carriers with discrepantly high thyroidal iodine uptake. J Clin Endocrinol Metab 96:E1340-1345, 2011

Mitsui T, Nagasaki K, Takagi M, Narumi S, Ishii T, Hasegawa T. A family of pseudohypoparathyroidism type Ia with an 850-kb submicroscopic deletion encompassing the whole GNAS locus. Am J Med Genet 158A:261-264, 2011

曾根田明子, 安達昌功. GHRH 受容体異常症. ホルモンと臨床 60:497-500, 2014

湊川真理、室谷浩二、花川純子、大戸佑二、朝倉由美、安達昌功. 生後7ヶ月に嘔吐と意識障害で発症したグルタル酸血症2型の一例. 特殊ミルク情報 49:21-26, 2013

佐藤武志、室谷浩二、花川純子、朝倉由美、安達昌功、近藤脩. 訪問看護師による経静脈的ビタミンD補充でくる病の顕著な改善を得た進行性家族性胆汁鬱滞症1型（Byler病）の1例. 小児科臨床 66:2263-2267, 2013

河野香、安達昌功、朝倉由美、室谷浩二、鹿間芳明、赤城邦彦、田中祐吉、福田冬季子、杉江秀夫. 非進行性肝型と考えられる糖原病IV型の1例. 日本小児科学雑誌 117(12):1883-1887, 2013

鳴海 覚志、長谷川 奉延. 次世代シーケンシングによる先天性内分泌疾患の分子基盤の解明. 医学のあゆみ 2013:245(5);427-432.

後藤正博、仁科範子、長谷川行洋. 長期の静脈栄養をおこなっている腸管不全患者4例における内分泌学的検討. 日本小児科学会雑誌 117(3):587-595, 2013

石井玲、有安大典、大竹明、望月弘、佐藤 詩子、北中幸子、佐藤 真理、長谷川行洋. アンドロゲン受容体異常症の精神的性発達と親の受容. 日本小児科学会雑誌 117(1):59-65, 2013

佐藤武志、室谷浩二、花川純子、朝倉由美、松井克之、丸尾良浩、安達昌功. 新生児マス・スクリーニングでの17OHP高値を機に見出されたアンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍の1男児例. 日本マス・スクリーニング学会誌 22(3):244-9, 2012

齊藤友康、井澤雅子、武田良淳、山田誠、後藤正博、長谷川行洋. X連鎖性低リン血症性くる病による低身長に対して成長ホルモン治療が有効で

あった 4 症例. 日本小児科学会雑誌
116(10):1544-1548, 2012

曾根田明子、安達昌功、室谷浩二、朝倉由美、住吉好雄、春木英一、山上祐次. 神奈川県における先天性中枢性甲状腺機能低下症の疫学的調査第一報. 日本マス・スクリーニング学会誌
21(1):23-28, 2011

2. 学会発表

三井俊賢、鳴海覚志、長崎啓祐、井ノ口美香子、佐々木悟郎、中澤美絵、岩崎泰正、長谷川奉延. 原発性副甲状腺機能低下症の包括的遺伝子解析. 第 23 回臨床内分泌代謝 Update 2014 年 1 月 24 日 - 25 日（名古屋）

石津桂、森川俊太郎、鳴海覚志、長谷川奉延、田島敏広. 新生児マス・スクリーニング検査で見つかった TPO 異常症の 2 例. 第 23 回臨床内分泌代謝 Update 2014 年 1 月 24 日 - 25 日（名古屋）

高木優樹、鳴海覚志、室谷浩二、朝倉由美、長谷川行洋、安達昌功、長谷川奉延. 中枢性性腺機能低下症の網膜剥離を合併した、SOX2 異常症の一例. 第 23 回臨床内分泌代謝 Update 2014 年 1 月 24 日 - 25 日（名古屋）

後藤元秀、荒木俊介、山本幸代ら. 「サイログロブリン著明高値、甲状腺腫大を契機に診断した DUOX2 異常症の 2 例」 日本小児科学会福岡地方会 2013 年 12 月 14 日（福岡）

高木優樹、藤田秀樹、小崎里華、内木康博、鳴海覚志、三宅紀子、鶴崎美徳、才津浩智、中島光子、松本直通、西村玄、長谷川奉延. SERPINH1 遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例. 第 31 回小児代謝性骨疾患研究会 2013 年 12 月 7 日（東京）

新堀哲也、青木洋子、番匠俊博、岡本伸彦、水野誠司、黒澤健司、緒方勤、高田史男、長谷川奉延、舟山亮、長嶋剛史、中山啓子、井上晋一、渡邊裕介、小椋利彦、松原洋一. エクソームシーケンズによる Noonan 症候群新規原因遺伝子 RIT1 の同定. 日本人類遺伝学会第 58 回大会 2013 年 11 月 20 日 - 23 日（仙台）

山科なおみ、白井晴己、阿部清美、鳴海覚志、上牧務、長谷川奉延. NKX2-1 遺伝子異常による遅発発症先天性甲状腺機能低下症の 1 例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日 - 12 日（東京）

田邊裕子、黒柳裕一、高屋淳二、金子一成、長谷川奉延、鳴海覚志、林美恵、本間桂子. 新規 SF-1 遺伝子変異を認めた 46,XY 性分化疾患の 1 男児例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日 - 12 日（東京）

河口亜津彩、本庄紗帆、母坪智行、星野恵美子、黒岩由紀、布施茂登、森俊彦、横田美紀、阿部清美、鳴海覚志、長谷川奉延. 橋本病母体より出生し、新生児マススクリーニングは正常判定であった DUOX2 異常症の 1 例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日 - 12 日（東京）

上村美季、鳴海覚志、梅木郁美、箱田明子、菅野潤子、長谷川奉延、藤原幾磨. 新生児マススクリーニングで発見されなかった先天性甲状腺機能低下症の 3 例. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日 - 12 日（東京）

林美恵、石井智弘、鳴海覚志、天野直子、本間桂子、長谷川奉延. 出生時に逡巡なく法律上の性を女性と決定された 46,XY 性分化疾患の分子遺伝学および臨床的検討. 第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日 - 12 日（東京）

濱田淳平、平井洋生、勢井友香、竹本幸司、岡澤朋子、三井俊賢、鳴海覚志、長谷川奉延、石井榮一。CHD7 遺伝子に変異を認めた Kallmann 症候群 女児例。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

朝倉由美、花川純子、大戸佑二、室谷浩二、安達昌功、鳴海覚志、佐藤武志、高木優樹、長谷川奉延。特異な下垂体形成異常・朝顔症候群を伴う複合型下垂体機能低下症における PROKR2 ヘテロ接合性変異。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

花川純子、室谷浩二、林美恵、深見真紀、大戸佑二、朝倉由美、白柳慶之、山崎雄一郎、長谷川奉延、安達昌功。高度尿道下裂患者 39 例における臨床および分子遺伝学的検討。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

三井俊賢、鳴海覚志、長崎啓祐、井ノ口美香子、佐々木悟郎、中澤美絵、岩崎泰正、長谷川奉延。原発性副甲状腺機能低下症の包括的遺伝子解析とそれにより同定し得た本邦初の GCM2 異常症。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

鳴海覚志、阿部清美、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、長谷川奉延。従来法 vs 次世代法：先天性甲状腺機能低下症における遺伝子診断アプローチの精度比較。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

天野直子、林美恵、鳴海覚志、山田思郎、今井一秀、玉田泉、佐々木敦子、室谷浩二、木津りか、望月弘、谷口祐子、松浦宏樹、鈴木敦詞、小野敦史、高野洋子、石井智弘、本間桂子、長谷川奉延。臨床症状および生化学的評価で原因特定が困難な原発性副腎機能低下症における包括的遺伝子

解析。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

阿部清美、鳴海覚志、天野直子、石井智弘、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、長崎啓祐、阿部貴行、長谷川奉延。遺伝性甲状腺ホルモン合成障害を初診時に予測できる：ROC 解析によるカットオフ値の提唱。第 47 回日本小児内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 10 日－12 日（東京）

鈴木美華子、村野弥生、五十嵐鮎子、森真理、松永展明、池野充、久田研、東海林宏道、清水敏明、本間桂子、長谷川奉延。修正 2 か月時に著名な高カルシウム血症を呈した超低出生体重児の 1 例。第 603 回日本小児科学会東京都地方会講和会 2013 年 9 月 14 日（東京）

鳴海覚志、長谷川奉延。次世代シーケンシングで内分泌を切り拓く。第 31 回内分泌代謝学サマーセミナー 2013 年 7 月 11 日（由布）

藤井小弥太、久保暢大、仁藤美子、田中雅人、楡井惇、星名潤、斎藤なか、吉田宏、伊藤末志、長崎啓祐、三井俊賢、長谷川奉延。GCM2 遺伝子変異を同定した特発性副甲状腺機能低下症の 1 例。第 213 回日本小児科学会新潟地方会 2013 年 5 月 11 日（新潟）

三井俊賢、湯野暁子、臼井健、中村明枝、田島敏広、長谷川奉延。偽性副甲状腺機能低下症 I 型の包括的分子遺伝学的解析。第 86 回日本内分泌学会学術集会 2013 年 4 月 25 日－27 日（仙台）

高木優樹、藤田秀樹、小崎里華、内木康博、鳴海覚志、三宅紀子、鶴崎美穂、才津浩智、中島光子、松本直道、西村玄、長谷川奉延。SERPINH1 遺伝子変異による骨形成不全症の本邦初発例。第 36 回日本小児遺伝学会学術集会 2013 年 4 月 18 日（広島）