

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

インプリンティング異常を主徴とする先天異常症候群
第 14 番染色体父親性ダイソミーおよびその類縁疾患、シルバーラッセル症候群

研究分担者 緒方 勤

浜松医科大学小児科 教授

研究要旨

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等の QOL 向上を目指すもので、我々はヒトインプリンティング疾患について検討を進めている。本研究期間の主たる成果は以下の通りである。

- Silver-Russell 症候群における国際診断・治療ガイドラインの作成
- Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定
- Silver-Russell 症候群における第 16 染色体母性ダイソミー (UPD(16)mat)の同定
- Temple 症候群患者における MEG3:TSS-DMR に限局するエピ変異の同定
- Silver-Russell 症候群の主原因の 1 つである UPD(7)mat の鏡像である UPD(7)pat の世界初例の同定
- 極めて稀な IGF2 変異症例における変異パターンと臨床像の特徴の解明

これらの成果は、Silver-Russell 症候群の遺伝的異質性や、原因毎の特徴的症状を理解するうえで重要な知見を与えるものである。

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名：鏡雅代・国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部 室長

A. 研究目的

本研究班の目的は、先天異常症候群領域の指定難病等の QOL 向上を目指すもので、我々はヒトインプリンティング疾患について検討を進めた。

B. 研究方法

Silver-Russell 症候群 (SRS)あるいは子宮内発育不全 (IUGR)表現を有する患者において、インプリンティング疾患発症関連 DMR のメチル化解析や全エクソーム解析を含む網羅的な分子遺伝学的解析、ならびに詳細なデータシートを用いた包括的臨床解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行にあたっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守して行い、検体は、書面によるインフォームド・コンセントを取得後に収集した。なお、下記の研究課題が、浜松医科大学倫理委員会で承認されていることを付記する。

- 成長障害における遺伝的原因の探索
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索
- 胎児・胎盤の成長・発達における遺伝および環境因子の検討

C. 研究結果

1. 国際診断・治療ガイドラインの作成：SRS の臨床診断は、症状の組み合わせでなされる。そして、各々の症状が非特異的であることから、Lai ら (1994 年)、Price ら (1999 年)、Nechine ら (2007 年)、Bartholdi ら (2009 年)、Dias ら (2013 年)、Azzi ら (2015 年)から、様々な診断基準が提唱されてきた。これらのうち、Azzi らが報告した Netchine-Harbisson clinical scoring system は、唯一の prospective study であり、発表されたスコアリングシステムの中で最も高い感受性と特異性を示すことが確認された。そして、上記国際会議において、若干の修正が加えられ、Netchine-Harbisson SRS clinical scoring system として承認された。
2. Kagami-Ogata 症候群におけるモザイク患者の同定：Kagami-Ogata 症候群は、極めて特徴的な臨床像を示す。我々は、曖昧な症状が認められる患者を紹介され、その解析を行ったところ第 14 染色体父性ダイソミーと正常細胞のモザイクが同定された。その発症機序として、体細胞分裂で生じた trisomy rescue と monosomy rescue が考えられ

る。

3. Silver-Russell 症候群における第 16 染色体母性ダイソミー (UPD(16)mat) の同定: 我々は原因不明の Silver-Russell 症候群患者 94 例において、網羅的メチル化解析ならびにマイクロサテライト解析を行い、UPD(16)mat を 2 例 (男児 1 例と女児 1 例) において同定した。この 2 例における UPD(16)mat は、trisomy rescue により形成されていた。2 名ともに、重度の成長障害と発達遅滞を呈し、男児例は尿道下裂を呈した。UPD(16)mat は、現在までにほとんど報告がない極めて稀なものであるが、原因不明の Silver-Russell 症候群においては、解析すべきものである。事実、Silver-Russell 症候群の国際コンセンサスガイドラインにおいても、解析を推奨されているものである。そして、今回のデータは、我々が昨年度報告した UPD(20)mat と共に、ほぼすべての染色体の母性ダイソミーが Silver-Russell 症候群を発症しうることを示すものである。
4. Temple 症候群患者における MEG3:TSS-DMR に限局するエピ変異の同定: Temple 症候群は、第 14 染色体インプリンティング領域の異常に起因する Silver-Russell 症候群ならびに Prader-Willi 症候群の類縁疾患である。現在までの知見では、第 14 染色体インプリンティング領域において体のインプリンティングセンターとして機能する MEG3:TSS-DMR は、胎盤においてインプリンティングセンターとして機能する MEG3/DLK1:IG-DMR が低メチル化であるときのみ、そのメチル化制御作用により、低メチル化状態で存在できるとされてきた。したがって、この 2 つの DMR は、エピ変異による Temple 症候群では、常に同時に低メチル化として存在している。
5. UPD(7)pat の同定: UPD(7)pat は、UPD(7)mat が Silver-Russell 症候群の原因として高頻度に同定されることと対照的に、現在まで、報告されていない。我々は、5 歳の高身長を呈する男児において、網羅的メチル化解析とマイクロサテライト解析により、世界初の UPD(7)pat を同定した。これは、UPD(7)mat が、成長障害を伴う Silver-Russell 症候群を生じることと併せて、UPD(7)pat が過成長を招くことを明らかとするものである。
6. 父由来染色体上に存在する IGF2 変異陽性患者の 5 例の同定と IGF2/H19:IG-DMR エピ変異症例との臨床像比較: 我々は今回同定された非モザイク患者 4 例および文献に報告された非モザイク患者 4 例と文献に報告

された非モザイク患者 10 例型 14 例の臨床症状をまとめ、それを H19/IGF2:IG-DMR エピ変異症例の臨床所見を比較した。その結果、IGF2 変異群は、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異群に比し、全例 SRS 診断クライテリアを満足すること、摂食障害が強いこと、半身低形成を欠くこと、相対的頭圍拡大の程度が低いこと、血清 IGF-II が低いこと、四肢形成不全、性分化疾患、心血管奇形が多いことが判明した。そして、これらの表現型の差異は、(1) インプリンティングを受ける組織 (ほぼ全身) の IGF2 発現が、IGF2 変異群では消失し、一方、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異群では leaky に存在すること (したがって、IGF2 変異群が、より典型的な SRS を招く)、(2) IGF2 変異が全身に存在することに対し、H19/IGF2:IG-DMR エピ変異はモザイク状態で存在すること (したがって、半身低形成が出現する)、(3) インプリンティングを受けない組織 (脳の一部や肝臓) の IGF2 発現が、IGF2 変異群では半減し、一方、H19/IGF2-DMR エピ変異群では正常であることで説明される。

7. 第 20 染色体母性ダイソミー (UPD (20)mat) の内分泌学的特徴: UPD (20)mat は、極めて稀な病態であり、現在までに SRS/IUGR をしばしば招くことが知られている。我々は、5 例の UPD (20)mat 症例を同定し、全例が成長障害を呈すること、さらに 3 例が SRS の診断クライテリアを満足することが判明した。さらに、詳細な内分泌学的検査を行い、母由来 GNAS-Gs α に一致する血清 Ca 高値を 2 例で、iPTH 低値を 1 例で、甲状腺機能亢進を 1 例で見出した。これは、世界で初めて GNAS-Gs α 過剰が内分泌的異常所見を呈することを見出したものである。

D. 考察

これらの成果は、インプリンティング疾患 (特に Silver-Russell 症候群) の遺伝的異質性や、原因毎の特徴的症状を理解するうえで重要な知見を与えるものである。

E. 結論

種々のインプリンティング疾患 (特に Silver-Russell 症候群) において、新しい発症機序を同定し、詳細な表現型を明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hattori, Y. Katoh-Fukui, A. Nakamura, K. Matsubara, T. Kamimaki, H. Tanaka, S. Dateki, M. Adachi, K. Muroya, S. Yoshida, S. Ida, M. Mitani, K. Nagasaki, T. Ogata, E. Suzuki, K.

- Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Narumi, T. Tanaka, and M. Fukami, „Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature., *Endocr J*, vol. 64 no. 10, 947-954,2017
- 2) S. Nakamura, M. Miyado, K. Saito, M. Katsumi, A. Nakamura, Y. Kobori, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, H. Okada, K. Hata, K. Nakabayashi, K. Okamura, H. Ogata, Y. Matsubara, T. Ogata, H. Nakai, and M. Fukami, „Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations., *Andrology*, vol. 5 no. 4, 824-831,2017
 - 3) K. Ozono, T. Ogata, R. Horikawa, Y. Matsubara, Y. Ogawa, K. Nishijima, and S. Yokoya, „Efficacy and safety of two doses of Norditropin((R)) (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized. double-blind. multicenter trial in Japanese patients., *Endocr J*, vol. 65 no. 2, 159-174,2018
 - 4) K. Yamoto, H. Saitsu, N. Nakagawa, H. Nakajima, T. Hasegawa, Y. Fujisawa, M. Kagami, M. Fukami, and T. Ogata, „De novo IGF2 mutation on the paternal allele in a patient with Silver-Russell syndrome and ectrodactyly., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 8, 953-958,2017
 - 5) K. Yamoto, S. Okamoto, Y. Fujisawa, M. Fukami, H. Saitsu, and T. Ogata, „FGFR1 disruption identified by whole genome sequencing in a male with a complex chromosomal rearrangement and hypogonadotropic hypogonadism., *Am J Med Genet A*, vol. 176 no. 1, 139-143,2018
 - 6) E. L. Wakeling, F. Brioude, O. Lokulo-Sodipe, S. M. O'Connell, J. Salem, J. Blied, A. P. Canton, K. H. Chrzanowska, J. H. Davies, R. P. Dias, B. Dubern, M. Elbracht, E. Giabicani, A. Grimberg, K. Gronskov, A. C. Hokken-Koelega, A. A. Jorge, M. Kagami, A. Linglart, M. Maghnie, K. Mohnike, D. Monk, G. E. Moore, P. G. Murray, T. Ogata, I. O. Petit, S. Russo, E. Said, M. Toumba, Z. Tümer, G. Binder, T. Eggermann, M. D. Harbison, I. K. Temple, D. J. Mackay, and I. Netchine, „Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement., *Nat Rev Endocrinol*, vol. 13 no. 2, 105-124,2017
 - 7) K. Ushijima, M. Fukami, T. Ayabe, S. Narumi, M. Okuno, A. Nakamura, T. Takahashi, K. Ihara, K. Ohkubo, E. Tachikawa, S. Nakayama, J. Arai, N. Kikuchi, T. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, K. Hata, K. Nakabayashi, Y. Matsubara, S. Amemiya, T. Ogata, I. Yokota, and S. Sugihara, „Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes., *Pediatr Diabetes*, vol. 19 no. 2, 243-250,2018
 - 8) K. Takasawa, M. Igarashi, M. Ono, A. Takemoto, S. Takada, A. Yamataka, T. Ogata, T. Morio, M. Fukami, and K. Kashimada, „Phenotypic Variation in 46,XX Disorders of Sex Development due to the NR5A1 p.R92W Variant: A Sibling Case Report and Literature Review., *Sex Dev*, vol. 11 no. 5-6, 284-288,2017
 - 9) E. Suzuki, R. Bo, K. Sue, H. Awano, T. Ogata, S. Narumi, M. Kagami, S. Sano, and M. Fukami, „A de novo 50-bp GNAS Intragenic Duplication in a Patient with Pseudohypoparathyroidism Type 1a., *Cytogenet Genome Res*, vol. 153 no. 3, 125-130,2017
 - 10) M. Shozu, H. Ishikawa, R. Horikawa, H. Sakakibara, S. I. Izumi, T. Ohba, Y. Hirota, T. Ogata, Y. Osuga, and K. Kugu, „Nomenclature of primary amenorrhea: A proposal document of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology committee for the redefinition of primary amenorrhea., *J Obstet Gynaecol Res*, vol. 43 no. 11, 1738-1742,2017
 - 11) H. Shima, K. Koehler, Y. Nomura, K. Sugimoto, A. Satoh, T. Ogata, M. Fukami, R. Juhlen, M. Schuelke, K. Mohnike, A. Huebner, and S. Narumi, „Two patients with MIRAGE syndrome lacking haematological features: role of somatic second-site reversion SAMD9 mutations., *J Med Genet*, vol. 55 no. 2, 81-85,2018
 - 12) S. Sano, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nagasaki, M. Fukami, M. Kagami, and T. Ogata, „(Epi)genotype-Phenotype Analysis in 69 Japanese Patients With Pseudohypoparathyroidism Type I., *J Endocr Soc*, vol. 2 no. 1, 9-23,2018
 - 13) S. Sakata, S. Okada, K. Aoyama, K. Hara, C. Tani, R. Kagawa, A. Utsunomiya-Nakamura, S. Miyagawa, T. Ogata, H. Mizuno, and M. Kobayashi, „Individual Clinically Diagnosed with CHARGE Syndrome but with a Mutation in KMT2D. a Gene Associated with Kabuki Syndrome: A Case Report., *Front Genet*, vol. 8,210,2017
 - 14) H. Ono, H. Saitsu, R. Horikawa, S. Nakashima, Y. Ohkubo, K. Yanagi, K. Nakabayashi, M. Fukami, Y. Fujisawa, and T. Ogata, „Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene., *Sci Rep*, vol. 8 no. 1,2287,2018
 - 15) H. Ono, C. Numakura, K. Homma, T. Hasegawa, S. Tsutsumi, F. Kato, Y. Fujisawa, M. Fukami, and T. Ogata, „Longitudinal serum and urine steroid metabolite profiling in a 46,XY infant with prenatally identified POR deficiency., *J Steroid Biochem Mol Biol*, vol. 178,

177-184,2018

- 16) Y. Onda, S. Sugihara, T. Ogata, S. Yokoya, T. Yokoyama, and N. Tajima, „Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study., *Diabet Med*, vol. 34 no. 7, 909-915,2017
- 17) M. Okuno, T. Ayabe, I. Yokota, I. Musha, K. Shiga, T. Kikuchi, N. Kikuchi, A. Ohtake, A. Nakamura, K. Nakabayashi, K. Okamura, Y. Momozawa, M. Kubo, J. Suzuki, T. Urakami, T. Kawamura, S. Amemiya, T. Ogata, S. Sugihara, and M. Fukami, „Protein-altering variants of PTPN2 in childhood-onset Type 1A diabetes., *Diabet Med*, vol. 35 no. 3, 376-380,2018
- 18) K. Ohtaka, Y. Fujisawa, F. Takada, Y. Hasegawa, T. Miyoshi, T. Hasegawa, H. Miyoshi, H. Kameda, M. Kurokawa-Seo, M. Fukami, and T. Ogata, „FGFR1 Analyses in Four Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism with Split-Hand/Foot Malformation: Implications for the Promoter Region., *Hum Mutat*, vol. 38 no. 5, 503-506,2017
- 19) S. Ohsako, T. Aiba, M. Miyado, M. Fukami, T. Ogata, Y. Hayashi, K. Mizuno, and Y. Kojima, „Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter., *Arch Environ Contam Toxicol*, vol. 74 no. 2, 240-247,2018
- 20) S. Nakamura, Y. Kobori, Y. Ueda, Y. Tanaka, H. Ishikawa, A. Yoshida, M. Katsumi, K. Saito, A. Nakamura, T. Ogata, H. Okada, H. Nakai, M. Miyado, and M. Fukami, „STX2 is a causative gene for nonobstructive azoospermia., *Hum Mutat*, Mar 23, ,2018
- 21) S. Kawashima, A. Nakamura, T. Inoue, K. Matsubara, R. Horikawa, K. Wakui, K. Takano, Y. Fukushima, T. Tatematsu, S. Mizuno, J. Tsubaki, S. Kure, Y. Matsubara, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, “Maternal Uniparental Disomy for Chromosome 20: Physical and Endocrinological Characteristics of Five Patients,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 6, pp. 2083-2088, Jun 1, 2018.
- 22) A. Montalbano, L. Juergensen, M. Fukami, C. T. Thiel, N. H. Hauer, R. Roeth, B. Weiss, Y. Naiki, T. Ogata, D. Hassel, and G. A. Rappold, „Functional missense and splicing variants in the retinoic acid catabolizing enzyme CYP26C1 in idiopathic short stature., *Eur J Hum Genet*, Apr 30, ,2018
- 23) Y. Miyoshi, T. Yorifuji, R. Horikawa, I. Takahashi, K. Nagasaki, H. Ishiguro, I. Fujiwara, J. Ito, M. Oba, H. Fujisaki, M. Kato, C. Shimizu, T. Kato, K. Matsumoto, H. Sago, T. Takimoto, H. Okada, N. Suzuki, S. Yokoya, T. Ogata, and K. Ozono, „Childbirth and fertility preservation in childhood and adolescent cancer patients: a second national survey of Japanese pediatric endocrinologists., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 2, 81-88,2017
- 24) N. Miyake, N. I. Wolf, F. K. Cayami, J. Crawford, A. Bley, D. Bulas, A. Conant, S. J. Bent, K. W. Gripp, A. Hahn, S. Humphray, S. Kimura-Ohba, Z. Kingsbury, B. R. Lajoie, D. Lal, D. Micha, A. Pizzino, R. J. Sinke, D. Sival, I. Stolte-Dijkstra, A. Superti-Furga, N. Ulrick, R. J. Taft, T. Ogata, K. Ozono, N. Matsumoto, B. A. Neubauer, C. Simons, and A. Vanderver, „X-linked hypomyelination with spondylometaphyseal dysplasia (H-SMD) associated with mutations in AIFM1., *Neurogenetics*, vol. 18 no. 4, 185-194,2017
- 25) M. Miyado, K. Yoshida, K. Miyado, M. Katsumi, K. Saito, S. Nakamura, T. Ogata, and M. Fukami, „Knockout of Murine Mamld1 Impairs Testicular Growth and Daily Sperm Production but Permits Normal Postnatal Androgen Production and Fertility., *Int J Mol Sci*, vol. 18 no. 6, ,2017
- 26) T. Kitaoka, T. Tajima, K. Nagasaki, T. Kikuchi, K. Yamamoto, T. Michigami, S. Okada, I. Fujiwara, M. Kokaji, H. Mochizuki, T. Ogata, K. Tatebayashi, A. Watanabe, S. Yatsuga, T. Kubota, and K. Ozono, „Safety and efficacy of treatment with asfotase alfa in patients with hypophosphatasia: Results from a Japanese clinical trial., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 87 no. 1, 10-19,2017
- 27) M. Kagami, K. Nagasaki, R. Kosaki, R. Horikawa, Y. Naiki, S. Saitoh, T. Tajima, T. Yorifuji, C. Numakura, S. Mizuno, A. Nakamura, K. Matsubara, M. Fukami, and T. Ogata, „Temple syndrome: comprehensive molecular and clinical findings in 32 Japanese patients., *Genet Med*, vol. 19 no. 12, 1356-1366,2017
- 28) T. Isojima, S. Sakazume, T. Hasegawa, T. Ogata, T. Nakanishi, T. Nagai, and S. Yokoya, „Validation of auxological reference values for Japanese children with Noonan syndrome and comparison with growth in children with Turner syndrome., *Clin Pediatr Endocrinol*, vol. 26 no. 3, 153-164,2017
- 29) T. Inoue, A. Nakamura, T. Fuke, K. Yamazawa, S. Sano, K. Matsubara, S. Mizuno, Y. Matsukura, C. Harashima, T. Hasegawa, H. Nakajima, K. Tsumura, Z. Kizaki, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, „Genetic heterogeneity of patients with suspected Silver-Russell syndrome: genome-wide copy number analysis in 82 patients without imprinting defects., *Clin Epigenetics*, vol. 9,52,2017

- 30) Y. Hosokawa, R. Kawakita, S. Yokoya, T. Ogata, K. Ozono, O. Arisaka, Y. Hasegawa, S. Kusuda, M. Masue, H. Nishibori, T. Sairenchi, and T. Yorifuji, „Efficacy and safety of octreotide for the treatment of congenital hyperinsulinism: a prospective, open-label clinical trial and an observational study in Japan using a nationwide registry., *Endocr J*, vol. 64 no. 9, 867-880, 2017
- 31) T. Hiraide, M. Nakashima, K. Yamoto, T. Fukuda, M. Kato, H. Ikeda, Y. Sugie, K. Aoto, T. Kaname, K. Nakabayashi, T. Ogata, N. Matsumoto, and H. Saitsu, „De novo variants in SETD1B are associated with intellectual disability, epilepsy and autism., *Hum Genet*, vol. 137 no. 1, 95-104, 2018
- 32) M. G. Haug, A. Brendehaug, G. Houge, M. Kagami, and T. Ogata, „Mosaic upd(14)pat in a patient with mild features of Kagami-Ogata syndrome., *Clin Case Rep*, vol. 6 no. 1, 91-95, 2018
- 33) M. Fukami, E. Suzuki, Y. Izumi, T. Torii, S. Narumi, M. Igarashi, M. Miyado, M. Katsumi, Y. Fujisawa, K. Nakabayashi, K. Hata, A. Umezawa, Y. Matsubara, J. Yamauchi, and T. Ogata, „Paradoxical gain-of-function mutant of the G-protein-coupled receptor PROKR2 promotes early puberty., *J Cell Mol Med*, vol. 21 no. 10, 2623-2626, 2017
- 34) M. Fukami, E. Suzuki, M. Igarashi, M. Miyado, and T. Ogata, „Gain-of-function mutations in G-protein-coupled receptor genes associated with human endocrine disorders., *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 88 no. 3, 351-359, 2018
- 35) M. Fukami, H. Shima, E. Suzuki, T. Ogata, K. Matsubara, and T. Kamimaki, „Catastrophic cellular events leading to complex chromosomal rearrangements in the germline., *Clin Genet*, vol. 91 no. 5, 653-660, 2017
- 36) M. Igarashi, K. Mizuno, M. Kon, S. Narumi, Y. Kojima, Y. Hayashi, T. Ogata, and M. Fukami, „GATA4 mutations are uncommon in patients with 46,XY disorders of sex development without heart anomaly., *Asian J Androl*, vol. 20, no. 6, pp. 629-631, Nov-Dec, 2018.
- 37) H. Mano, S. Fujiwara, K. Takamura, H. Kitoh, S. Takayama, T. Ogata, S. Hashimoto, and N. Haga, „Congenital limb deficiency in Japan: a cross-sectional nationwide survey on its epidemiology., *BMC Musculoskelet Disord*, vol. 19, no. 1, pp. 262, Jul 27, 2018.
- 38) T. Hiraide, T. Ogata, S. Watanabe, M. Nakashima, T. Fukuda, and H. Saitsu, „Coexistence of a CAV3 mutation and a DMD deletion in a family with complex muscular diseases., *Brain Dev*, vol. 41, no. 5, pp. 474-479, May, 2019.
- 39) D. Shimizu, S. Iwashima, K. Sato, S. Hayano, M. Fukami, H. Saitsu, and T. Ogata, „GATA4 variant identified by whole-exome sequencing in a Japanese family with atrial septal defect: Implications for male sex development., *Clin Case Rep*, vol. 6, no. 11, pp. 2229-2233, Nov, 2018.
- 40) H. Hattori, H. Hiura, A. Kitamura, N. Miyauchi, N. Kobayashi, S. Takahashi, H. Okae, K. Kyono, M. Kagami, T. Ogata, and T. Arima, „Association of four imprinting disorders and ART., *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 21, Feb 7, 2019.
- 41) K. Matsubara, M. Itoh, K. Shimizu, S. Saito, K. Enomoto, K. Nakabayashi, K. Hata, K. Kurosawa, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, „Exploring the unique function of imprinting control centers in the PWS/AS-responsible region: finding from array-based methylation analysis in cases with variously sized microdeletions., *Clin Epigenetics*, vol. 11, no. 1, pp. 36, Feb 28, 2019.
- 42) T. Yoshida, T. Matsuzaki, M. Miyado, K. Saito, T. Iwasa, Y. Matsubara, T. Ogata, M. Irahara, and M. Fukami, „11-oxygenated C19 steroids as circulating androgens in women with polycystic ovary syndrome., *Endocr J*, vol. 65, no. 10, pp. 979-990, Oct 29, 2018.
- 43) J. R. Hernandez Mora, C. Tayama, M. Sanchez-Delgado, A. Monteagudo-Sanchez, K. Hata, T. Ogata, J. Medrano, M. E. Poo-Llanillo, C. Simon, S. Moran, M. Esteller, J. Tenorio, P. Lapunzina, M. Kagami, D. Monk, and K. Nakabayashi, „Characterization of parent-of-origin methylation using the Illumina Infinium MethylationEPIC array platform., *Epigenomics*, vol. 10, no. 7, pp. 941-954, Jul, 2018.
- 44) E. Suzuki, H. Shima, M. Kagami, S. Soneda, T. Tanaka, S. Yatsuga, J. Nishioka, Y. Oto, T. Kamiya, Y. Naiki, T. Ogata, Y. Fujisawa, A. Nakamura, S. Kawashima, S. Morikawa, R. Horikawa, S. Sano, and M. Fukami, „(Epi)genetic defects of MKRN3 are rare in Asian patients with central precocious puberty., *Hum Genome Var*, vol. 6, pp. 7, 2019.
- 45) M. Miyado, M. Fukami, S. Takada, M. Terao, K. Nakabayashi, K. Hata, Y. Matsubara, Y. Tanaka, G. Sasaki, K. Nagasaki, M. Shiina, K. Ogata, Y. Masunaga, H. Saitsu, and T. Ogata, „Germline-Derived Gain-of-Function Variants of Galpha-Coding GNAS Gene Identified in Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis., *J Am Soc Nephrol*, vol. 30, no. 5, 877-889, May, 2019.
- 46) M. Nakashima, J. Tohyama, E. Nakagawa, Y. Watanabe, C. G. Siew, C. S. Kwong, K. Yamoto,

- T. Hiraide, T. Fukuda, T. Kaname, K. Nakabayashi, K. Hata, T. Ogata, H. Saitsu, and N. Matsumoto, "Identification of de novo CSNK2A1 and CSNK2B variants in cases of global developmental delay with seizures," *J Hum Genet*, vol. 64, no. 4, pp. 313-322, Apr, 2019.
- 47) T. Inoue, H. Yagasaki, J. Nishioka, A. Nakamura, K. Matsubara, S. Narumi, K. Nakabayashi, K. Yamazawa, T. Fuke, A. Oka, T. Ogata, M. Fukami, and M. Kagami, "Molecular and clinical analyses of two patients with UPD(16)mat detected by screening 94 patients with Silver-Russell syndrome phenotype of unknown aetiology," *J Med Genet*, Sep 21, 2018.
- 48) Nakamura, K. Muroya, H. Ogata-Kawata, K. Nakabayashi, K. Matsubara, T. Ogata, K. Kurosawa, M. Fukami, and M. Kagami, "A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth," *J Med Genet*, vol. 55, no. 8, pp. 567-570, Aug, 2018.
- 49) R. Matsushita, K. Nagasaki, T. Ayabe, Y. Miyoshi, S. Kinjo, H. Haruna, K. Ihara, T. Hasegawa, S. Ida, K. Ozono, K. Minamitani and E. Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric. Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2: a nationwide survey in Japan 1997-2017. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 32(6) 585-595. 2019
- 50) K. Kurata, K. Hosono, A. Hikoya, A. Kato, H. Saitsu, S. Minoshima, T. Ogata, and Y. Hotta, "Clinical characteristics of a Japanese patient with Bardet-Biedl syndrome caused by BBS10 mutations," *Jpn J Ophthalmol*, vol. 62, no. 4, pp. 458-466, Jul, 2018.
- 51) K. Ushijima, S. Narumi, T. Ogata, I. Yokota, S. Sugihara, T. Kaname, Y. Horikawa, Y. Matsubara, M. Fukami, T. Kawamura, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. KLF11 variant in a family clinically diagnosed with early childhood-onset type 1B diabetes. *Pediatr Diabetes*;20.712-719.2019
- 52) K. Yamoto, H. Saitsu, G. Nishimura, R. Kosaki, S. Takayama, N. Haga, H. Tonoki, A. Okumura, E. Horii, N. Okamoto, H. Suzumura, S. Ikegawa, F. Kato, Y. Fujisawa, E. Nagata, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Comprehensive clinical and molecular studies in split-hand/foot malformation: identification of two plausible candidate genes (LRP6 and UBA2). *Eur J Hum Genet*;27.1845-1857.2019
- 53) M. Kagami, A. Yanagisawa, M. Ota, K. Matsuoka, A. Nakamura, K. Matsubara, K. Nakabayashi, S. Takada, M. Fukami and T. Ogata. Temple syndrome in a patient with variably methylated CpGs at the primary MEG3/DLK1:IG-DMR and severely hypomethylated CpGs at the secondary MEG3:TSS-DMR. *Clin Epigenetics*;11.42.2019
- 54) N. K. Matsushita R, Ayabe T, Kinjo S, Haruna H, Ihara K, Hasegawa T, Ogata T, Ozono K, Minamitani K, Thyroid Committee of the Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Early Calcitonin Level-Based Thyroidectomy May Reduce Postoperative Complications and Improve Prognosis in MEN2. *J Pediatr Endocrinol Metab*;32accepted.2020
- 55) K. Hamanaka, A. Takata, Y. Uchiyama, S. Miyatake, N. Miyake, S. Mitsushashi, K. Iwama, A. Fujita, E. Imagawa, A. N. Alkanaq, E. Koshimizu, Y. Azuma, M. Nakashima, T. Mizuguchi, H. Saitsu, Y. Wada, S. Minami, Y. Katoh-Fukui, Y. Masunaga, M. Fukami, T. Hasegawa, T. Ogata and N. Matsumoto. MYRF haploinsufficiency causes 46,XY and 46,XX disorders of sex development: bioinformatics consideration. *Hum Mol Genet*;28.2319-2329.2019
- 56) E. Uehara, A. Hattori, H. Shima, A. Ishiguro, Y. Abe, T. Ogata, E. Ogawa and M. Fukami. Unbalanced Y;7 Translocation between Two Low-Similarity Sequences Leading to SRY-Positive 45,X Testicular Disorders of Sex Development. *Cytogenet Genome Res*;158.115-120.2019
- 57) T. Yoshida, M. Miyado, M. Mikami, E. Suzuki, K. Kinjo, K. Matsubara, T. Ogata, H. Akutsu, M. Kagami and M. Fukami. Aneuploid rescue precedes X-chromosome inactivation and increases the incidence of its skewness by reducing the size of the embryonic progenitor cell pool. *Hum Reprod*;34.1762-1769.2019
- 58) D. Shimizu, R. Sakamoto, K. Yamoto, H. Saitsu, M. Fukami, G. Nishimura and T. Ogata. De novo AFF3 variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. *J Hum Genet*;64.1041-1044.2019
- 59) Y. Masunaga, T. Inoue, K. Yamoto, Y. Fujisawa, Y. Sato, Y. Kawashima-Sonoyama, N. Morisada, K. Iijima, Y. Ohata, N. Namba, H. Suzumura, R. Kuribayashi, Y. Yamaguchi, H. Yoshihashi, M. Fukami, H. Saitsu, M. Kagami and T. Ogata. IGF2 Mutations: Report of Five Cases, Review of the Literature, and Comparison with H19/IGF2:IG-DMR Epimutations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*;105.116-125.2020
- 60) A. Ohishi, Y. Masunaga, S. Iijima, K. Yamoto, F. Kato, M. Fukami, H. Saitsu and T. Ogata. De novo ZBTB7A variant in a patient with

macrocephaly, intellectual disability, and sleep apnea: implications for the phenotypic development in 19p13.3 microdeletions. *J Hum Genet*;65.181-186.2020

なし

3. その他

なし

61) T. Fukuda, T. Hiraide, K. Yamoto, M. Nakashima, T. Kawai, K. Yanagi, T. Ogata and H. Saitsu. Exome reports A de novo GNB2 variant associated with global developmental delay, intellectual disability, and dysmorphic features. *Eur J Med Genet*;63.103804.2020

62) K. Ushijima, M. Okuno, T. Ayabe, N. Kikuchi, T. Kawamura, T. Urakami, I. Yokota, S. Amemiya, T. Uchiyama, T. Kikuchi, T. Ogata, S. Sugihara, M. Fukami, C. Japanese Study Group of Insulin Therapy For and D. Adolescent. Low prevalence of maternal microchimerism in peripheral blood of Japanese children with type 1 diabetes. *Diabet Med*;20.712-719.2019

63) K. Imura, S. Ikeya, T. Ogata and Y. Tokura. Erythrokeratoderma variabilis et progressiva with a rare GJB3 mutation. *J Dermatol*;47.e111-e113.2020

64) T. Hiraide, K. Kubota, Y. Kono, S. Watanabe, T. Matsubayashi, M. Nakashima, T. Kaname, T. Fukao, N. Shimozawa, T. Ogata and H. Saitsu. POLR3A variants in striatal involvement without diffuse hypomyelination. *Brain Dev*;42.363-368.2020

65) K. Kinjo, T. Yoshida, Y. Kobori, H. Okada, E. Suzuki, T. Ogata, M. Miyado and M. Fukami. Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome. *Mol Cell Pediatr*;7.1.2020

66) T. Hiraide, S. Watanabe, T. Matsubayashi, K. Yanagi, M. Nakashima, T. Ogata and H. Saitsu. A de novo TOP2B variant associated with global developmental delay and autism spectrum disorder. *Mol Genet Genomic Med*;8.e1145.2020

67) T. Hayashi, K. Hosono, A. Kubo, K. Kurata, S. Katagiri, K. Mizobuchi, M. Kurai, N. Mamiya, M. Kondo, T. Tachibana, H. Saitsu, T. Ogata, T. Nakano and Y. Hotta. Long-term observation of a Japanese mucopolipidosis IV patient with a novel homozygous p.F313del variant of MCOLN1. *Am J Med Genet A*;2020

2. 学会発表
省略

G. 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