

小児科学

1 構 成 員

	平成 24 年 3 月 31 日現在	
教授	1 人	
准教授	1 人	
講師（うち病院籍）	3 人	(3 人)
助教（うち病院籍）	6 人	(4 人)
助手（うち病院籍）	0 人	(0 人)
特任教員（特任教授、特任准教授、特任助教を含む）	0 人	
医員	11 人	
研修医	4 人	
特任研究員	2 人	
大学院学生（うち他講座から）	2 人	(0 人)
研究生	2 人	
外国人客員研究員	0 人	
技術職員（教務職員を含む）	0 人	
その他（技術補佐員等）	5 人	
合計	37 人	

2 教員の異動状況

- 緒方 勤（教授）（H23.5.16～現職）
 中川 祐一（准教授）（H18.8.1～H24.3.31）
 岡田 周一（講師）（H19.1.1～現職）
 岩島 覚（講師）（H21.2.1～周産母子センター現職）
 中西 俊樹（講師）（H24.2.1～現職）
 平野 浩一（助教）（H10.5.1～現職）
 古橋 協（助教）（H13.4.1～現職）
 石川 貴充（助教）（H21.2.1～周産母子センター現職）
 福家 辰樹（助教）（H22.9.1～現職）
 大石 彰（診療助教）（H23.5.1～周産母子センター現職）
 松林 朋子（助教）（H24.3.1～現職）

3 研究業績

数字は小数 2 位まで。

	平成 23 年度	
(1) 原著論文数（うち邦文のもの）	32 編	(6 編)
そのインパクトファクターの合計	81.53	
(2) 論文形式のプロシーディングズ数	1 編	
(3) 総説数（うち邦文のもの）	8 編	(6 編)
そのインパクトファクターの合計	0.73	

(4) 著書数 (うち邦文のもの)	10 編	(10 編)
(5) 症例報告数 (うち邦文のもの)	2 編	(1 編)
-----	-----	-----
そのインパクトファクターの合計	0.76	
(6) その他 (レター等)	0 編	
-----	-----	-----
そのインパクトファクターの合計	0.00	

(1) 原著論文 (当該教室所属の者に下線)

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ogata T*, Matsubara K: Steroid 5 α -reductase-2 deficiency and fertility. Fertil Steril 95 (7): e46,2011. [3.958]
2. *Ishikawa T, Iwashima S, Ohishi A, Nakagawa Y, Ohzeki T: Prevalence of Congenital Heart Disease Assessed by Echocardiography in 2067 Consecutive Newborns. Acta Paediatr. 100(8) :e55-60,2011.[1.955]
3. *Iwashima S,Kimura M, Ishikawa T, Ohzeki T:Importance of C-reactive protein level in predicting non-response to additional intravenous immunoglobulin treatment in children with Kawasaki disease: a retrospective study. Clin Drug Investig. 31(3):191-9,2011. [1.622]
4. *Iwashima S, Nakagawa Y, Ishikawa T, Satake S, Nagata E, Ohzeki T:Abdominal obesity is associated with cardiovascular risk in Japanese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 24 (1-2): 51-4,2011. [0.738]
5. Fujisawa Y, Li W, Wu D, Wong P, Vogel CF, Dong B, Hsing-Jien K, Matsumura F:Ligand-independent Activation of the Arylhydrocarbon Receptor by ETK (Bmx) Tyrosine Kinase Helps MCF10AT1 Breast Cancer Cells to Survive under the Apoptosis-inducing Environment. Biol. Chemi. 392(10):897-908,2011. [3.6]
6. Sano S, Nakagawa Y, Yamaguchi R, Fujisawa Y, Satake E, Nagata E, Nakanishi T, Liu YJ, Ohzeki T : Carbenoxolone alters the morphology of adipose tissues and downregulates genes involved in adipogenesis glucose transport and lipid metabolism in high-fat diet-fed mice; Horm Metab Res 44:15-20,2012. [2.414]
7. Sai S, Nakagawa Y, Yamaguchi R, Suzuki M, Sakaguchi K, Okada S, Seckl JR, Ohzeki T, Chapman KE: Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 contributes to glucocorticoid resistance in lymphoblastic leukemia cells. Leuk Res 35: 1644-1648, 2011.[2.555]
8. Sai S, Nakagawa, Yamaguchi R, Sakaguchi K, Seckl JR, Ohzeki T, Chapman KE: The expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 in glucocorticoid resistant lymphoblastic leukemia. Hormone Research in Paediatrics 76: 53, 2011.[2.044]
9. Ishigaki H, Sai S, Shirai M, Hongo T : Critical findings of severe influenza A (H1N1) pneumonia in children .Pediatrics International 53 :669-671,2011. [0.755]
10. 松下理恵,中川祐一,橘田一輝,永田絵子,佐竹栄一郎,佐野伸一郎,藤澤泰子,中西俊樹,大関武彦:母子健康手帳の記録による小児メタボリックシンドロームのリスク因子の評価 日本小児科学会雑誌 115巻1号 44～49 (2011年)
インパクトファクターの小計 [19.641]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 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. [2.496]
2. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, 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. [1.952]
3. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011. [1.952]
4. 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 (10):129–31, 2011. [1.379]
5. 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, 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. [6.202]
6. 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. [4.411]
7. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011. [2.496]
8. Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (Ghsr) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011. [4.119]
9. Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 96 (5): 1170–1174, 2011. [3.958]
10. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T*: 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. [3.052]
11. 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, Ogata T, Sultan C: Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. J Pediatr Urol 7 (6): 585–591, 2011. [0.67]
12. 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 (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. Clin Endocrinol 74 (2): 223–233, 2011. [3.201]
 13. 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): E373–378, 2011. [6.202]
 14. Miyazaki O*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. Ped Radiol 41 (8): 1013–1019, 2011. [1.499]
 15. Nakabayashi K*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, 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. [8.058]
 16. 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 site. J Clin Endocrinol Metab 96 (11): E1881–1887, 2011. [6.202]
 17. Takahashi H, Nagatoshi Y, Kato M, Koh K, Kishimoto H, Kawai M, Fukuzawa R, Hanada : Multifocal skin lesions and melena with thrombocytopenia in an infant. J Pediatr. 160(3) :524,2012. [4.042]
 18. 深見真紀, 曾根田瞬, 加藤芙弥子, 花木啓一, 神埼晋, 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. 日本内分泌学会雑誌 87 (Supple): 94–97, 2011.
 19. 緒方勤, 位田忍, 堀川玲子 : 性分化疾患の分類と社会的性の決定について. 臨泌65 (12) (特集 : 専門医のための性分化疾患講座) : 897–902, 2011
 20. 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 62 (6): 546–551, 2011
 21. 緒方勤 : 性分化疾患における遺伝カウンセリング. 福嶋義光 (編) 遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック. メディカルドゥ pp 130–131, 2011.
 22. 松原圭子, 緒方勤 : 高齢出産に伴う Prader-Willi 症候群 (PWS) 病因の変化. PWS の最近のトピックス. 永井敏郎, 大野耕策, 緒方勤, 横谷進 (編) Prader-Willi 症候群. 診断と治療社 pp 133–138, 2011.
- インパクトファクターの小計 [61.891]

(2) 論文形式のプロシーディングズ

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. 美沙, 大矢幸弘, 森澤豊, 渡辺博子, 成田雅美, 二村昌樹, 益子育代, 野村伊知郎, 吉田幸一, 堀向健太, 萬木暁美, 萬木晋, 佐塚京子, 中谷夏織, 明石真幸, 大石拓, 福家辰樹, 須田友子, 竹中晃二. : 喘息患児を養育している保護者の服薬アドヒアランスに影響を与える要因. アレルギー60(5):593-603,2011.

(3) 総 説

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Ogata T*, 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.
2. 中村美智子, 深見真紀, 宮戸真美, 須川史啓, 緒方勤, 野々村克也 : Mam1d1 は、マウスライディック腫瘍細胞において、ステロイド合成酵素遺伝子 *Cyp17a1* の発現調節を介し、テストステロン産生に関わっている. 日小児泌会誌 20 (1): 33–37, 2011.
3. 緒方勤 : 外性器の異常 (性分化). 小児内科 43 (10) (ちょっと気になる症候のみかた考え方): 1795–1799, 2011.
4. 緒方勤 : エピジェネティクス・インプリンティングと胎児・胎盤・緒方勤・成長・発達. Fetal & Neonatal Medicine 3 (3): 101–102, 2011.
5. 福家辰樹, 大矢幸弘, 野村伊知郎 : アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法、日本小児皮膚科学会雑誌 30(2):99-106, 2011.
6. 杉江陽子 : 自閉症の原因診断に基づいた治療の可能性について.精神科 19(1):70-75,2011.
7. 高橋寛吉, 花田良二 : 神経芽腫の臨床像の概要、Pharma Medica29(5):27-19, 2011.

インパクトファクターの小計 [0.00]

C. 筆頭著者が浜松医科大学以外の教室に所属し、共著者が当該教室に所属していたもの

1. kami M*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. Int J Endocrinol (accepted). [0.727]

インパクトファクターの小計 [0.727]

(4) 著 書

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. 緒方勤: ヌーナン症候群における成長ホルモン治療. 成長障害診療 Q & A メディカルレビュー社. 2011
2. 緒方勤: ターナー症候群. 井村裕夫, 福井次矢, 辻省次 (編) 症候群ハンドブック. 中山書店 pp 682–683, 2011
3. 緒方勤: クラインフェルター症候群. 井村裕夫, 福井次矢, 辻省次 (編) 症候群ハンドブック. 中山書店 pp 684–685, 2011
4. 緒方勤: 性分化疾患. 森崇英, 柴原章裕, 島田昌之, 角田幸雄 (編) 卵子学. 京都大学出版会

pp 88–100, 2011

5. 緒方勤：多因子疾患の遺伝的解析：理解へのロードマップ？それとも莫大な資金消費？.
Pediatric Endocrinology Reviews 抄訳シリーズ. No. 3. ジャパンメディアアートパブリッシング pp 2–3, 2011
6. 緒方勤：減数分裂. 石塚文平, 鈴木秋悦 (編) 生殖卵総学：基礎知識と臨床の進展. 医歯薬出版株式会社 pp 17–25, 2011
7. 松原圭子, 緒方勤：Prader-Willi 症候群 (PWS) と生殖補助医療. PWS の最近のトピックス. 永井敏郎, 大野耕策, 緒方勤, 横谷進 (編) Prader-Willi 症候群. 診断と治療社 pp 139–143, 2011
8. 緒方勤：多様なヌクレオチド除去修復(NER)とその医学的意義. Pediatric Endocrinology Reviews 抄訳シリーズ. ジャパンメディアアートパブリッシング . No. 26: 4–5, 2011
9. 緒方勤:Lartge ring X chromosome を有する母娘例:卵巣機能と知能発達の観点から. 新川詔夫, 緒方勤 (監) ビジュアル疾患解説：遺伝病とターナー症候群. 日本ケミカルリサーチ No.7, pp 14–15, 2011
10. 松下理恵,大関武彦：ケースで学ぶ栄養管理の思考プロセス 医師・管理栄養士などチームで取り組んだ小児肥満の例.文光堂シリーズ4：91-101,2011

(5) 症例報告

A. 筆頭著者が浜松医科大学の当該教室に所属していたもの

1. Iwashima S, Akira O, Ishikawa T, Ohzeki:Continuous central venous oxygen saturation monitoring in a neonate. Pediatr Int. .54(1):144-7,2012. [0.755]
2. 内山弘基, 石川貴充, 岩島覚, 中川祐一:剖検肺免疫染色で診断し得たインフルエンザ肺炎. 小児科臨床. 65(3):423-7,2012.

インパクトファクターの小計 [0.755]

4 特許等の出願状況

	平成 23 年度
特許取得数 (出願中含む)	0 件

5 医学研究費取得状況

	平成 23 年度	
(1) 文部科学省科学研究費	6 件	(4,730 万円)
(2) 厚生労働科学研究費	8 件	(4.868 万円)
(3) 他政府機関による研究助成	1 件	(244 万円)
(4) 財団助成金	0 件	(0 万円)
(5) 受託研究または共同研究	0 件	(0 万円)
(6) 奨学寄附金その他 (民間より)	0 件	(0 万円)

- (1) 文部科学省科学研究費
緒方勤 (代表者) 新学術領域研究

ヒト疾患解析にもとづく性差構築機序の解明 2,850万円（継続）
 緒方勤（分担者）新学術領域研究
 「性差構築の分子基盤」の領域運営と支援活動 10万（継続）
 緒方勤（代表者）基盤研究（A）インプリティング疾患発症機序の解明 1,070万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）基盤研究（S）
 生殖制御における新規脳内分子機構の解明 500万円（継続）
 福家辰樹（代表者）若手研究（B）
 プロアクティブ・マネージメントを用いたアトピー性皮膚炎の新規治療法
 開発と作用解析 160万円（新規）
 藤澤泰子（代表者）若手研究（B）母乳に含まれる抗肥満生理活性物質の探索 140万円（新規）

（2）厚生労働科学研究費

緒方勤（代表者）成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 小児先天性疾患および難治性疾患
 における臨床的遺伝子診断の基盤整備 2,668万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 生殖補助医療により生まれた
 児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の標準化に関する研究 200万
 円（継続）
 緒方勤（代表者）難治性疾患克服研究事業 性分化異常症における診断法の確立と治療指針の
 作成 1,300万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）難治性疾患克服研究事業 コステロ症候群・CFC 症候群類縁疾患の診断
 基準作成と治療法開発に関する研究 130万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）難治性疾患克服研究事業 分子診断に基づくヌーナン症候群の診断・治
 療ガイドライン作成と新規病因遺伝子探索 130万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）難治性疾患克服研究事業 Prader-Willi 症候群の診断・治療指針の作成
 300万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）難治性疾患克服研究事業
 Leri-Weill 症候群の実態把握と治療指針の作成 100万円（継続）
 緒方勤（分担研究者）難治性疾患克服研究事業
 致死性骨異形成症の診断と予後に関する研究 40万円（新規）

（3）他政府機関による研究助成

緒方勤 環境研究・技術開発推進費 小児先天奇形発症における環境リスク評価法の基盤整
 備 2,442,140円

7 学会活動

	国際学会	国内学会
（1）特別講演・招待講演回数	1件	9件
（2）シンポジウム発表数	7件	8件

(3) 学会座長回数	0 件	2 件
(4) 学会開催回数	0 件	0 件
(5) 学会役員等回数	0 件	9 件
(6) 一般演題発表数	0 件	

(1) 国際学会等開催・参加

2) 国際学会・会議等における基調講演・招待講演

1. Ogata T: Disorders of Sex Development: Recent Progress. Plenary Lecture. In: The 13th European Congress of Endocrinology (ECE 2011). April 30–May 4, 2011. Rotterdam Netherlands.

3) 国際学会・会議等でのシンポジウム発表

1. Ogata T: Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms. Plenary Lecture. In: 6th Copenhagen Workshop on Endocrine Disruptors (COW 2011). April 26–29, 2011. Copenhagen, Denmark.
2. Ogata T: Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms. In: Hamamatsu DOHaD Conference. July 8, 2011. Hamamatsu, Japan.
3. Ogata T: ART in reproductive disorders. FIGO Workshp. December 8, 2011, Tokyo, Japan.

5) 一般発表

口頭発表

省略

ポスター発表

省略

(2) 国内学会の開催・参加

2) 学会における特別講演・招待講演

1. 緒方勤: 性分化異常症（性分化疾患）の臨床. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update（日本内分泌学会主催）内分泌代謝領域：最新の進歩 6. 2012 年 1 月 28–29 日, 札幌.
2. 緒方勤: 性ホルモン産生異常と性分化. 第 84 回日本内分泌学会学術総会教育講演. 2011 年 4 月 21–23 日, 神戸.
3. 緒方勤: 中枢性性腺機能低下症の基礎と臨床. 静岡産科婦人科学会春季学術集会. 2011 年 6 月 5 日, 静岡.
4. 緒方勤: 小児成長発達とゲノムインプリンティング. 第 114 回日本小児科学会学術集会特別講演. 2011 年 8 月 12–14 日, 東京.
5. 緒方勤: 生殖補助医療における遺伝的安全性の検討：インプリンティング疾患を主として. 第 14 回日本 IVF 学会基礎教育講演. 2011 年 10 月 22–23 日, 東京.
6. 緒方勤: 胎児・胎盤発育とゲノムインプリンティング. 第 5 回新生児内分泌研究会学術集会. 2011 年 9 月 17 日, 東京.

7. 緒方勤: ターナー症候群を招く分子基盤. 日本人類遺伝学会第 56 回大会共催セミナー. 2011 年 11 月 10-12 日, 千葉.
8. 緒方勤: 性分化疾患の分子基盤と臨床的対応. 第 117 回日本小児科学会甲信地方会. 2011 年 11 月 20 日, 甲府
9. 福家辰樹: 教育セミナー「アトピー性皮膚炎におけるプロアクティブ療法の実際と TARC 検査」第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011 年 11 月, 東京

3) シンポジウム発表

1. 緒方勤: 性分化疾患の臨床像と新規遺伝子 MAMLD1 の同定. 第 28 回日本医学会総会シンポジウム: 内分泌疾患—病態解明と治療の進歩. 2011 年 4 月 8-10 日, 東京 (東日本大震災のため DVD 収録で配布).
2. 緒方勤: シルバーラッセル症候群の分子遺伝的メカニズム. 第 84 回日本内分泌学会学術総会ミニシンポジウム: SGA 性低身長をめぐる. 2011 年 4 月 21-23 日, 神戸.
3. 緒方勤: 脳の性分化に関する最近の知見. 第 84 回日本内分泌学会学術総会シンポジウム: 性分化疾患の診断・治療戦略. 2011 年 4 月 21-23 日, 神戸.
4. 緒方勤: 性分化疾患の発症機序. 第 56 回日本未熟児新生児学会学術集会: 性分化疾患の新生児期管理. 2011 年 11 月 13-15 日, 東京.
5. 緒方勤: 生殖補助医療におけるインプリンティング疾患発症リスクについて. 第 56 回日本生殖医学会総会: 生殖医療の新たな展開-最終成果について考える. 2011 年 12 月 8-9 日, 東京.
6. 福家辰樹、田口智英、緒方勤、野村伊知郎、大矢幸弘: 当科におけるアトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法への取り組み. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011 年 11 月, 東京

(3) 役職についている国際・国内学会名とその役割

- 緒方勤 日本小児科学会: 代議員、遺伝子診断員会、学会雑誌 (Pediatric International) 編集委員
- 緒方勤 日本小児内分泌学会: 副理事長、理事、評議員、渉外担当委員会委員長、性分化委員会副委員長、学会雑誌 (Clinical Pediatric Endocrinology) 副編集委員長、遺伝子診断予備委員会委員、希少疾患予備委員会委員
- 緒方勤 日本小児遺伝学会: 理事、評議員、英文論文発信推進委員会委員、遺伝子診療ガイドライン作成委員会委員
- 緒方勤 日本人類遺伝学会: 評議員、学会雑誌 (Journal of Human Genetics) 編集委員 Associate Editor
- 緒方勤 日本内分泌学会 (評議員、代議員)
- 現在、学会雑誌 (Endocrine Journal) 小児内分泌領域編集委員
- 緒方勤 日本生殖内分泌学会: 理事、評議員、日本生殖内分泌学会雑誌小児内分泌領域編集委員
- 緒方勤 日本アンドロロジー学会: 評議員
- 緒方勤 日本エピジェネティクス研究会: 監事
- 緒方勤 小児代謝性骨疾患研究会: 監事

8 学術雑誌の編集への貢献

	国内	外国
学術雑誌編集数（レフリー数は除く）	10件	4件

(1) 国内の英文雑誌の編集

1. Ogata T, Journal of Human Genetics 編集委員 Associate Editor、PubMed/Medline 登録あり。
インパクトファクター 2.5
2. Ogata T, Endocrine Journal 編集委員 Associate Editor、PubMed/Medline 登録あり。
インパクトファクター 1.8
3. Ogata T, Pediatric International 編集委員 Associate Editor、PubMed/Medline 登録あり。
インパクトファクター 1.0

(2) 外国の学術雑誌の編集

1. Ogata T, Sexual Development, Associate Editor、PubMed/Medline 登録あり。
インパクトファクター 3.1

(3) 国内外の英文雑誌のレフリー

1. 緒方勤 JCEM など種々の雑誌 10 回くらい。詳細略
2. Iwashima S Molecular Genetics and Metabolism 1 回(USA)
3. Iwashima S Yonsei Medical Journal 1 回 (Korea)
4. Iwashima S World Journal of Pediatrics 1 回(China)
5. Iwashima S The Anatolian Journal of Cardiology 1 回(Turkey)
6. Iwashima S BMC Cardiovascular Disorders 1 回(USA)
7. Iwashima S Endocrine 1 回(USA)
8. Iwashima S BMC Public health 2 回 (USA)
9. Iwashima S Hemodialysis International 1 回(USA)
10. Fuzisawa Y Endocrine Journal 2 回(Japan)

9 共同研究の実施状況

	平成 23 年度
(1) 国際共同研究	3 件
(2) 国内共同研究	3 件
(3) 学内共同研究	0 件

(1) 国際共同研究

1. 緒方勤 フランス：アロマターゼ過剰症の解析
2. 緒方勤 フランス：MAMLD1 変異タンパクの機能解析
3. 緒方勤 ブラジル：MAMLD1 変異タンパクの機能解析

(2) 国内共同研究

1. 緒方勤 種々の性分化疾患、インプリンティング異常症の解析
2. 福家辰樹 大矢幸弘 独立行政法人環境再生保全機構委託業務「ぜん息患者の自立を支援する長期管理に関する調査研究」
3. 福家辰樹 野村伊知郎 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「新生児食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究」

10 産学共同研究

	平成 23 年度
産学共同研究	0 件

12 研究プロジェクト及びこの期間中の研究成果概要

新学術領域研究

主たる成果は以下の通りである。

- **MAMLD1** のノックダウン実験とノックアウトマウス解析：**MAMLD1** は、2006 年にわれわれが同定した性分化疾患（尿道下裂）責任遺伝子である。本年度、マウスライディッチ細胞腫瘍株を用いたノックダウン実験により、**MAMLD1** が **CYP17A1** 発現低下を介して男性ホルモン産生を傷害し、尿道下裂を招くことが判明した。また、ノックアウトマウスにおいて、外性器形態、ホルモン産生動態、遺伝子発現定量、組織評価を終了し、マウスにおいても男性ホルモン産生酵素の活性低下は存在するが、性分化臨界期の種差などのため、マウスでは性分化疾患が生じないことを見出した。これは、男児のみの性分化疾患を生じる **MAMLD1** 異常症の発症機序の解明に有用なデータである。
- **POR** 遺伝子プロモーターの同定：**POR** は全てのミクロゾーム酵素の電子伝達を担う分子である。われわれは、2009 年、35 例の **POR** 異常症患者を集積し、女兒における男性化を招く **backdoor pathway** という新たな男性ホルモン産生経路の同定など、その詳細な遺伝子型－表現型解析を報告した。本年度、この解析過程で判明した転写障害を有する患者 3 例において、非翻訳エクソン周辺のみ欠失を同定し、この領域に存在する 3 つの **SP1** タンパク結合部位がプロモーター活性に必須であることを見出した。これは、性分化疾患の重症度や頻度に性差がみられる **POR** 異常症の原因解明に大きく貢献する。
- アロマターゼ過剰症の発症原因解明：アロマターゼ過剰症は、**CYP19A1** の活性高診に起因する稀な疾患で、現在までに **CYP19A1** を含む染色体逆位が原因として同定されていた。本年度、われわれは、**CYP19A1** プロモーターの重複や **CYP19A1** 上流の欠失もアロマターゼ過剰症を招くこと、そして、融合したエクソンの構造や異常遺伝子の発現パターンが重症度決定因子であることを見出した。これは、男性における女性化乳房を特徴とする本疾患の理解を大きく促進するデータである。
- **MAMLD1** のノックダウン実験とノックアウトマウス解析：**MAMLD1** は、2006 年にわれわれが同定した性分化疾患（尿道下裂）責任遺伝子である。本年度、マウスライディッチ細胞腫瘍株を用いたノックダウン実験により、**MAMLD1** が **CYP17A1** 発現低下を介して男性ホルモン

産生を傷害し、尿道下裂を招くことが判明した。また、ノックアウトマウスにおいて、男性ホルモン産生酵素の活性低下は存在するが、性分化臨界期の種差などのため、マウスでは性分化疾患が生じないことを見出した。これは、男児のみの性分化疾患を生じる MAMLD1 異常症の発症機序の解明に有用なデータである。

- SOX9 の精巣特異的エンハンサー領域の同定：46,XY 性線異形成患者における高密度アレイ CGH 解析により、SOX9 上流の約 500 kb 内分泌攪乱化学物質感受性の同定：われわれは、既に ESR1 の特定ハプロタイプが尿道下裂・停留精巣発症感受性因子であることを報告している。本年度、ESR2 の特定ハプロタイプが精子形成障害発症感受性因子であることを見出した。
- 新規尿道下裂発症責任遺伝子の同定：われわれは、裂手・裂足症患者の高密度アレイ CGH 解析により、裂手・裂足症に尿道下裂を合併する患者において第 17 染色体の拷贝数異常を同定し、その領域の裂手・裂足症発症候補遺伝子が、胎児期マウスの尿道においても発現していることを見出した。
- 新規ゴナドトロピン分泌不全責任遺伝子の同定：われわれは、上記と同様の裂手・裂足症患者の高密度アレイ CGH 解析により、裂手・裂足症に完全型ゴナドトロピン分泌不全を合併する患者において第 9 染色体の拷贝数異常を同定し、その領域の候補遺伝子が、下垂体において発現していることを見出した。
- 次世代シーケンサーを用いた網羅的ゲノム・エピゲノム解析：これを開始した。

基盤研究 A

主たる成果は以下の通りである。

- 第 14 染色体インプリンティングドメインの発現調節機構の解明：われわれは、第 14 染色体父性・母性ダイソミー様表現型を呈する患者の解析を介して、この領域から IG-DMR および MEG3-DMR という 2 つの親由来特異的メチル化を受ける DMR (メチル化可変領域) を同定していた。本年度、IG-DMR あるいは MEG3-DMR のみを欠失する患者を見出し、その詳細な解析を行った。その結果、下記のことが判明した。(1) IG-DMR は、配偶子形成過程においてメチル化パターンが決定される primary DMR であり、個体と胎盤の両者において DMR としてふるまう。(2) MEG3-DMR は、受精後の発生過程においてメチル化パターンが決定される secondary DMR であり、個体では DMR としてふるまうが、胎盤では親由来にかかわらず比較的 low methylation 状態にある。(3) IG-DMR は、直接的に胎盤における全てのインプリンティング遺伝子の発現制御を担う。(4) MEG3-DMR は、直接的に個体における全てのインプリンティング遺伝子の発現制御を担う。(5) IG-DMR は、MEG3-DMR のメチル化パターンを決定することで、間接的に個体におけるインプリンティング遺伝子の発現制御を担う。これは、primary DMR と secondary DMR の機能分担と相互作用を示す世界で初めてのデータであり、インプリンティング遺伝子の発現調節機構の解明に大きく貢献すると考えられる。
- 全染色体母性および父性片親性ダイソミーモザイク・キメラ患者の同定：全染色体母性および父性片親性ダイソミー患者は、インプリンティング遺伝子発現異常のために致死的であるが、両親由来ゲノム陽性細胞が共存するときには生存しうる。われわれは、世界で初めてとなる全染色体母性片親性ダイソミー細胞と両親由来ゲノム陽性の 45,X 細胞を有する患者、および、

世界で6例めとなる全染色体父性片親性ダイソミー細胞と正常細胞を有する患者を同定し、その発症機序および表現型決定因子を明確とした。この2例を用いた網羅的インプリンティング遺伝子やDMR同定を進めている。

- 第14染色体父性ダイソミー (upd(14)pat) 表現型を招く遺伝的機序：われわれは、昨年度、第14染色体インプリンティング領域において、IG-DMR (メチル化可変領域) およびMEG3-DMRが各々胎盤および個体のインプリンティングセンターとして機能すること、また、IG-DMRが個体においてMEG3-DMRのメチル化パターンを決定することを世界で初めて報告した。本年度では、正常核型でupd(14)pat症候群患者26例を対象とし、その発症機序を解析した。その結果、26例中、IG-DMRとMEG3-DMRを含む微小欠失が3例、IG-DMRのみの欠失が1例、MEG3-DMRのみの欠失が1例、trisomy rescue (TR)あるいはgamete complementation (GC) type-upd(14) pat が5例、monosomy rescue (MR)あるいはpost-zygotic mitotic error (PE) type-upd(14)pat が11例、PE特異的部分的ホモダイソミーが1例、エピ変異が4例において同定された。これにより、世界で初めて、upd(14)pat表現型を招く発症機序の双胎頻度が明確となった。
- 高齢出産と片親性ダイソミー発症：高齢出産は、第一減数分裂時の不分離(M1)によるダイソミー卵子とトリソミー卵子形成のリスク因子であり、TR/GCによる母性ダイソミー発症リスクとなりうる。われわれは、まずPrader-Willi症候群138例において、欠失を99例、TR/GC[M1]を19例、TR/GC[M2]を9例、MR/PEを3例、エピ変異を2例において同定し(残る6例ではFISHのみ行い、欠失は認められなかった)、母親の出産年齢が、TR/GC[M1]群で、欠失患者群(およびその他の群)に比し、有意に上昇していることを見出した($P=1.0 \times 10^{-7}$)。これは世界で初めて、高齢出産が、主にTRを介する母性ダイソミーの発症リスクであることを世界で初めて示すデータである。
- シルバーラッセル症候群発症機序の解析：本症候群患者150例を集積し、既知の第7染色体母性ダイソミーやH19-DMRのエピ変異解析を終了した。そして、原因不明の訳100例においてアレイCGHや次世代シーケンサーを用いた網羅的ゲノム・エピゲノム配列解析を開始した。
- その他：新規インプリンティング領域の同定、種々のインプリンティング疾患患者における網羅的DMR解析を開始した。

15 新聞, 雑誌等による報道

1. 緒方勤：性分化疾患。産経新聞 2012年2月27日
2. 緒方勤：生殖補助医療に関するコメント。毎日新聞 2011年7月2日