

研究種目：特定領域研究

研究期間：2004～2008

課題番号：16086202

研究課題名（和文） 副腎・生殖腺の異常によって発症する性分化異常症の新たな成因の探求

研究課題名（英文） Search for the novel etiology in disorders of sex development (DSD) caused by abnormalities of adrenal glands and gonads.

研究代表者

藤枝 憲二 (FUJIEDA KENJI)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号：60173407

研究成果の概要：

性分化異常症(disorders of sex development; DSD)のなかで最も頻度が高いステロイドホルモン産生異常症についての新たな成因探索を目的に研究を行い、男女両性にDSDを来す疾患としてP450 oxidoreductase (POR) 遺伝子異常を同定し、全く新しい疾患単位であることを世界で初めて示した。さらに転写因子 Ad4BP/SF-1 の異常により副腎不全を伴わない46, XY DSD が起こることを報告し、病態に異質性があることを示した。また、先天性副腎低形成の原因である転写因子 DAX-1 異常により副腎異常のみならず精巣機能、精子形成能も障害されることを明らかにした。その他、性分化異常を呈する罹患者において SOX9 遺伝子、AR 遺伝子の新規遺伝子変異を同定した。

先天性リポイド過形成症の病因である StAR 蛋白と、X連鎖性先天性副腎低形成症の原因である DAX-1 についてヒト副腎 cDNA ライブラリーを用いた相互作用因子についてのスクリーニングを yeast two-hybrid システムを用いて行い、候補因子をそれぞれ3種、30種同定した。現在その病因的意義を検討している。

StAR 蛋白質と結合する StAR 結合蛋白質 (StAR Binding Protein (SBP)) の遺伝子多型について精子過少症患者において関連解析を行ない、SBP は精子形成に関与し、男性不妊に関連があることを明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	16,600,000	0	16,600,000
2005年度	16,600,000	0	16,600,000
2006年度	18,200,000	0	18,200,000
2007年度	14,900,000	0	14,900,000
2008年度	14,900,000	0	14,900,000
総計	81,200,000	0	81,200,000

研究分野：小児内分泌学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：性分化異常症 (DSD)、先天性副腎過形成症、先天性副腎低形成症、相互作用因子、Antley-Bixler 症候群、POR 異常症

1. 研究開始当初の背景

ヒトの性分化機構については不明な点が多く、下等生物やノックアウトマウスなどの

遺伝子改変動物をモデルにした研究や、ヒトの先天性疾患からの研究情報が有用であったが、性分化異常症を呈する患者数が少数に

限られていることなどの理由から、新たな知見が発表される機会は少ない状況であった。

2. 研究の目的

ヒトの性は遺伝的性（染色体の性）、性腺の性、外性器の性（社会的性）、脳の性と大きく4つに分けることができるが、性分化機構に関しては未だ断片的な知識の蓄積しか認められず、全体像の解明にはほど遠い現状にある。中でも外性器の性は臨床上特に重要な問題を含んでいる。外性器異常はその頻度こそ少ないものの、性別決定の判断の遅れや誤りはその個人の一生にとって、また家族にとっても重大な問題を残すことになるため、診断を早期にしかも確実に下さなくてはならないからである。また、性分化異常症のなかで最も頻度が高いステロイドホルモン産生異常症はステロイド合成に関わる種々の酵素やタンパクの遺伝子異常によって引き起こされることが明らかにされてきており、臨床的な診断に加え、遺伝子診断も現実のものとなってきている。さらに一部の疾患においては新生児マススクリーニングによる早期診断・治療や、出生前診断・治療が行われるようになってきた。しかし、性分化異常を伴ったステロイド産生異常症の成因が全て明らかにされたわけではない。特に、日本人に比較的多く発症しステロイド産生律速段階の異常として認識されている先天性リポイド過形成症では、病因の多様性が示唆されている。また、副腎不全、性分化異常症を合併した奇形症候群における成因も十分に明らかにされているとはいえない。

このため本研究では種々のステロイドホルモン産生異常症における性分化異常に関しての分子機構解明を目指すことを目的にする。なかでも日本人に比較的多い疾患である先天性リポイド過形成症の原因遺伝子である StAR のタンパク、ならびに低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する X連鎖性先天性副腎低形成症の原因遺伝子である DAX-1 のタンパクとそれぞれ相互作用する因子の同定を行い、リポイド過形成症もしくは先天性副腎低形成症の原因となる可能性について検討する。さらに、外性器異常を伴った奇形症候群の責任遺伝子の探索を行う。

3. 研究の方法

(1) 先天性リポイド過形成症の新たな病因の探索：

①多様な病因を示す先天性リポイド過形成症の病因の一つとして StAR 蛋白との相互作用因子が想定される。この因子に関しては既にマウス精巣ライブラリーをスクリーニングした結果 StAR 蛋白結合性蛋白質 (SBP) と名付けた新規タンパクを同定しているため、その機能について検討する。

②また、相互作用因子同定のさらなるスクリーニングをヒト副腎由来の cDNA ライブラリーについて yeast two-hybrid システムを利用して実施する。それにより新規ないしは既知のタンパクが同定されてくることが予想されるが、SBP 以外のタンパクが同定されてきた場合には StAR タンパクとの相互作用の有無の確認と、生体内組織分布、細胞内局在などの発現プロフィールを検討する。新規タンパクの場合には同時に遺伝子配列を決定し、その構造から類似タンパクを検索し、発現・機能の情報を得て、比較検討を加える。

③以上の結果などから有望と思われる因子を候補にしてノックアウトマウスの作出を行い、その解析から候補因子の生体内における機能を評価することが可能となる。

(2) X連鎖性先天性副腎低形成症の新たな病因の探索：

さらに、多様な病因を示す先天性副腎低形成症の病因の一つとして DAX-1 蛋白と相互作用する因子が想定される。この因子の同定に向けて StAR 蛋白で行う実験系を流用して同様のスクリーニングを行う。

(3) StAR 蛋白質結合性蛋白質 (SBP) の機能：

精子形成における役割を明らかにするために、寡少精子症の患者の SBP 遺伝子多型を解析する。既に SBP 遺伝子のエクソン 4、6、9、10 に多型が存在し、アミノ酸が置換されることが報告されているため、これらについて寡少精子症患者で多型解析を行う。

(4) 外性器異常を伴った奇形症候群の責任遺伝子の探索：

外性器異常を伴う他の奇形症候群に関して遺伝子探索を行うが、原因が単一遺伝子とは限らず、むしろ多因子である可能性が高いため注意深く検討を進める必要がある。また、新たな遺伝子変異等が同定された場合には変異体の機能解析を行い、生理的・病的意義の解明をめざす。このため、創設した共同研究グループにより、対象患者の情報収集、血液採取、ゲノム DNA 抽出などを行い、候補遺伝子探索に備える。

4. 研究成果

(1) ヒト副腎 cDNA ライブラリーにおける StAR 蛋白相互作用因子についてのスクリーニングを計3回行ったところ、13個のポジティブコロニーを得た。これら候補コロニーについて塩基配列の同定、および cDNA から発現させたタンパクと StAR との結合を免疫沈降によって確認した結果、候補因子は最終的に3個に絞られた。しかし、これまでの報告からその発現やステロイド産生に関連する情報について検討した結果、いずれも有望な因子とは思えないものであった。

(2) DAX-1 との相互作用因子についてのスクリーニングを同様に行ったところ、候補因子

が30種に絞られた。現在それらの病因的意義について、さらにDAX-1の転写抑制効果に与える影響についての検討を行っている。

(3) SBPはユビキタスに発現するが、特に精巣における発現が高く、またエクソン4、6、9、10に遺伝子多型が存在し、SBPのアミノ酸が置換されることが報告されている。寡少精子症患者のSBP遺伝子多型を解析した結果、エクソン4のSer164アリル頻度は対照群に比べて有意に低かった(P<0.03)。また、エクソン10のヘテロ接合体(Arg/Trp)の頻度は対照群に比べて有意に高かった(P<0.02)。これらの結果からSBPは精子形成に関与し、男性不妊に関連があることが判明した。

(4) 外生殖器異常を伴った奇形症候群

① 先天性骨系統疾患の一つであるAntley-Bixler症候群(ABS)は外陰部異常を伴う群と伴わない群とに大別される。外陰部異常を伴わないABSは常染色体優性の疾患で、FGFR2遺伝子のヘテロ接合性変異が同定されている。他方、外陰部異常を伴うABSは常染色体劣性の疾患でしばしばステロイド合成障害を合併することがこれまで報告されているが、その原因は不明であった。

複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴うABS症例において、ミクロゾームに存在するP450酵素の活性化に必須とされるP450 oxidoreductase (POR)に着目し、その遺伝子解析を行った結果、intron 6において731+1 G→Aの1塩基変異と、exon 11においてコドン457のアルギニンがヒスチジンに変換するミスセンス変異(R457H)をそれぞれヘテロ接合性に認めた。両親の解析からintron 6の変異は父由来で、exon 11の変異は母由来であることが判明した。intron 6の異常によりC端側が欠損する異常タンパクが生成されると予想され、また、exon 11のR457H変異体の機能解析からはPORとしての活性が低下していることが明らかとなった。

このように複合型ステロイド合成障害と外陰部異常を伴うABS症例において、POR遺伝子異常を世界で初めて同定した。機能解析の結果からは、機能喪失型の遺伝子変異と予想されたことから新たな病因と考えられた。

明らかな骨病変がなく、外陰部異常を有し、新生児マススクリーニングにてステロイド合成障害が発見された症例において、P450 oxidoreductase(POR)遺伝子変異(R457HとE580Q)を同定した。このことから、POR異常症には骨病変を伴わずにステロイド合成障害を呈する患者群が存在すると考えられた。

② Denys-Drash症候群と診断された症例においてWT1遺伝子に既知のミスセンス変異を同定した。

③ アンドロゲン不応症と診断された同胞例においてアンドロゲン受容体(AR)遺伝子に37塩基の新規欠失を、孤発例においてDNA

結合に重要な領域であるZnフィンガーモチーフに新規ミスセンス変異を同定した。

④ 屈曲肢異形成症と診断された症例においてSOX9遺伝子に新規変異を2種類同定した。

⑤ 副腎不全を示した女児2例、精巣形成不全のみで副腎不全のない患者1例、卵巣形成不全の2例においてAd4BP/SF1遺伝子を解析した結果、精巣形成不全の患者においてエクソン2にTからGへの1塩基置換をヘテロ接合性に同定した。この結果ミスセンス変異Val141Glyを来すこととなる。このアミノ酸はDNA結合に重要なP-Box近傍に位置し、マウス、ラットで保存されていることから変異により機能低下を来すことが推測される。このようにAd4BP/SF-1の異常により副腎不全を伴わない46,XY DSDが起こることを報告し、病態に異質性があること示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計30件)

1) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab. (有) 2009 in press

2) Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1 (SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. Endocr J (有) 2009 in press

3) Okuhara K, Abe S, Kondo T, Fujita K, Koda N, Mochizuki H, Fujieda K, Tajima T: Four Japanese patients with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by DAX-1 gene mutations: mutant DAX-1 failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and luteinizing hormone beta-subunit gene promoter activity. Endocr J. (有) 55; 2008; 97-103

4) 藤枝憲二: 先天性副腎低形成、日本内科学会誌、(無) 97; 2008; 736-742

5) 緒方勤、堀川玲子、長谷川奉延、位田忍、向井徳男、安達昌功、有坂治、藤枝憲二: 性分化異常症の管理に関する合意見解、日

- 本小児内分泌学会性分化委員会報告、日本小児科学会雑誌、(無) 112; 2008; 565-578
- 6) Sugawara T, Nomura E, Hoshi N: Cholesterol sulphate affects production of steroid hormones by reducing steroidogenic acute regulatory protein level in adrenocortical cells. *J Endocrinol.* (有) 195; 2007; 451-458
- 7) 藤枝憲二: DAX-1 異常症、最新医学、(無) 62; 2007; 1241-1247
- 8) 藤枝憲二: 性分化異常症の診断と治療—特に先天性副腎過形成症を中心に、日本小児泌尿器科学会雑誌、(無) 16; 2007; 125-129
- 9) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES/ESPE Consensus Group (Fujieda K, et al): Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child.* (有) 91; 2006; 554-563
- 10) Sugawara T, Sakuragi N, Minakami H: CREM confers cAMP responsiveness in human steroidogenic acute regulatory protein expression in NCI-H295R cells rather than SF-1/Ad4BP. *J Endocrinol.* (有) 191; 2006; 339-348
- 11) 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症、新領域別症候群シリーズ No. 1、内分泌症候群(第2版)、別冊日本臨床、(無) 2006; pp673-676
- 12) 藤枝憲二: リポイド過形成症、新領域別症候群シリーズ No. 1、内分泌症候群(第2版)、別冊日本臨床、(無) 2006; pp692-695
- 13) 藤枝憲二: 20, 22 デスマラーゼ欠損症、新領域別症候群シリーズ No. 1、内分泌症候群(第2版)、別冊日本臨床、(無) 2006; pp696-698
- 14) 藤枝憲二: 副腎性器症候群、新領域別症候群シリーズ No. 2、内分泌症候群(第2版)、別冊日本臨床、(無) 2006; pp643-646
- 15) Fujieda K, Tajima T: Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res.* (有) 57; 2005; 62R-69R
- 16) Franzese A, Brunetti-Pierri N, Spadaro R, Mukai T, Valerio G: Inappropriate tall stature and renal ectopy in a male patient with X-linked congenital adrenal hypoplasia due to a novel missense mutation in the DAX-1 gene. *Am J Med Genet.* (有) 135A; 2005; 72-74
- 17) 藤枝憲二, 田島敏広, 向井徳男: 先天性副腎皮質ステロイド合成異常症の分子基盤、医学の歩み、(無) 213; 2005; 401-407
- 18) 藤枝憲二, 向井徳男: 先天性副腎過形成症、周産期医学、(無) 35; 2005; 1245-1248
- 19) 藤枝憲二: 副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度、内科、(無) 95; 2005; 1835-1839
- 20) Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonca BB, Fujieda K, Miller WL: Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet.* (有) 36; 2004; 228-230, 2004
- 21) Pandey AV, Fluck CE, Huang N, Tajima T, Fujieda K, Miller WL: P450 oxidoreductase deficiency: a new disorder of steroidogenesis affecting all microsomal P450 enzymes. *Endocr Res.* (有) 30; 2004; 881-888
- 22) Sugawara T: Role of StAR binding protein in steroidogenic cells. *Endocr Res.* (有) 30; 2004; 695
- 23) 藤枝憲二, 向井徳男: 先天性リポイド過形成症及び先天性副腎低形成症の分子病態、ホルモンと臨床、(無) 52 冬季増刊号; 2004; 120-125
- 24) 岡本年男、長屋建、竹田津原野、林時仲、向井徳男、藤枝憲二: SOX9 遺伝子に新規変異を同定したcampomelic dysplasiaの1例、ホルモンと臨床、(無) 52 増刊; 2004; 140-143
- 25) 藤枝憲二: 性を決定するメカニズム、医学の歩み、(無) 208; 2004; 955-961
- 26) 藤枝憲二, 向井徳男: 先天性副腎過形成症、日本臨床、(無) 62; 2004; 361-367
- 27) 田島敏広, 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症、小児内分泌・代謝疾患の分子基盤、小児科診療、(無) 67; 2004; 1617-1622
- 28) 向井徳男, 藤枝憲二: 先天性副腎低形成症、小児内分泌・代謝疾患の分子基盤、小児科診療、(無) 67; 2004; 1623-1629
- 29) 藤枝憲二: 性腺機能低下症、小児内分泌・代謝疾患の分子基盤、小児科診療、(無) 67; 2004; 1651-1659
- 30) 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症の出生前診断・治療、産婦人科治療、(無) 89; 2004; 682-686
- [学会発表] (計 35 件)
- 1) Sugawara T, Kudo M, Fujieda K, Sakuragi N: Congenital lipoid adrenal hyperplasia with bilateral ovarian endometrioma. 41st Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction, May 27-30, 2008, Kailua-Kona, USA
- 2) Fujieda K: Disorders of steroidogenesis, other than 21-hydroxylase. ENDO 2007 Meet-the-Professor Session, June 2-5, 2007, Toronto, Canada
- 3) Sugawara T, Hoshi N, Fujieda K: Steroidogenic acute regulatory protein-binding protein is associated with apoptosis and controls

- steroidogenesis. ENDO 2007, June 2-5, 2007, Toronto, Canada
- 4) 田島敏広、藤枝憲二 : P450 oxidoreductase (POR) 欠損症の遺伝子診断、第 17 回臨床内分泌 Update、平成 19 年 3 月 10 日、東京
 - 5) 藤枝憲二 : 性分化異常症の診断と治療—特に先天性副腎過形成症を中心に—、第 16 回日本小児泌尿器科学会総会、平成 19 年 7 月 14 日、神戸
 - 6) 田島敏広、石津桂、藤枝憲二 : NR5A1 遺伝子異常 (Ad4/BP) による精巣形成不全の 1 例、第 15 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、平成 19 年 11 月 24 日、仙台
 - 7) Fujieda K: Congenital adrenal disorders: From newborn screening to molecular mechanism. LWPES Trans-Pacific Lecture, Pediatric Academic Societies' 2006 Annual Meeting, April 29-May 2, 2006, San Francisco, USA
 - 8) Fujieda K: Disorders of steroidogenesis, other than 21-hydroxylase. ENDO 2006 Meet-the-Professor Session, June 24-27, 2006, Boston, USA
 - 9) Sugawara T, Makita Y, Fujieda K: Association of spermatogenesis with Ser164Arg and Arg417Trp polymorphism in the gene of steroidogenic acute regulatory protein-binding protein. ENDO 2006, June 24-27, 2006, Boston, USA
 - 10) Sugawara T, Sakuragi N, Hoshi N: Immunohistochemical study of steroidogenic acute regulatory (StAR) protein in ovarian tumors. 6th Sapporo International Symposium on Ovarian Function. August 4-6, 2006, Otaru, Japan
 - 11) Sugawara T: Steroid sulfatase increases steroidogenic acute regulatory protein level and stimulates steroid production. Sep 13-16, 2006, Athens, Greece.
 - 12) Fujieda K, Pang S: International newborn screening (NBS) collaborative study on 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia (CAH). Workshop 5, 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Sep 16-19, 2006, Awaji, Japan
 - 13) Tajima T, Fujieda K: New disease in CAH screening. Workshop 5, 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, Sep 16-19, 2006, Awaji, Japan
 - 14) Fujieda K, Tajima T, Mukai T: The genetic mutations of adrenal insufficiency. Symposium IV, Adrenal, 4th Biennial Scientific Meeting Asia Pacific Paediatric Endocrine Society 2006, Nov 1-4, 2006, Pattaya, Thailand
 - 15) 藤枝憲二 : 性分化異常症の診断と治療—特に先天性副腎過形成症を中心に—、シンポジウム 5 「小児泌尿器科：半陰陽の診断と治療」、第 94 回日本泌尿器科学会総会、平成 18 年 4 月 12-15 日、福岡
 - 16) 藤枝憲二 : 先天性副腎疾患 Update、第 97 回日本内分泌学会学術総会 教育講演、平成 18 年 5 月 19-21 日、神戸
 - 17) 田島敏広 : 副腎疾患のマススクリーニング、今後の展望、第 40 回日本小児内分泌学会学術集会、平成 18 年 9 月 26 日、浜松
 - 18) Sugawara T: Steroid sulfatase increases steroidogenic acute regulatory protein expression level and stimulates steroid production. ASBMB 2005 April 2-6, San Diego, USA
 - 19) Sugawara T, Sakuragi N, Minakami H: Cholesterol sulfate inhibits production of steroid hormones by reducing StAR protein level in cells. ENDO 2005 June 4-7, 2005, San Diego, USA
 - 20) Fujieda K, Mukai T, Okuhara K, Tajima T: Transcription factors and adrenal development, ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Sep 21-24, 2005, Lyon, France
 - 21) Mukai T, Okamoto T, Suzuki S, Matsuo K, Ueda O, Ito Y, Fujieda K: Two novel mutations in SOX9 gene in the patients with campomelic dysplasia. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Sep 21-24, 2005, Lyon, France
 - 22) Tajima T, Tsubaki J, Okuhara K, Ogawa E, Fujieda K: Two Japanese patients caused by P450 oxidoreductase (POR) deficiency. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Sep 21-24, 2005, Lyon, France
 - 23) 田島敏広、藤枝憲二 : P450 と内分泌疾患—先天性副腎皮質過形成症を中心に—、第 15 回臨床内分泌代謝 Update、平成 17 年 3 月 12-13 日、札幌
 - 24) 田島敏広、藤枝憲二 : 先天性副腎過形成症の遺伝子診断と出生前診断・治療、第 108 回日本小児科学会総会、平成 17 年 4 月 22-24 日、東京
 - 25) 向井徳男、藤枝憲二 : シンポジウム「性成熟異常症の最近の進歩」AHC (DAX-1) 異常症、第 78 回日本内分泌学会学術総会、平成 17 年 7 月 1-3 日、東京
 - 26) 向井徳男、鈴木滋、松尾公美浩、上田修、安達かおり、藤枝憲二 : アンドロゲン受容体遺伝子に新規部分欠失を同定したアンドロゲン不応症の同胞例、第 39 回日本小児内分泌学会学術集会 平成 17 年 10 月 20-22 日、東京
 - 27) 藤枝憲二 : ヒト副腎・生殖腺の発生分化・

機能の異常による性分化異常症、第10回日本生殖内分泌学会シンポジウム「性分化異常の基礎と臨床」、平成17年11月3日、東京

- 28) Fujieda K: Molecular genetics on adrenal insufficiency. 5th Asia Pacific Regional Meeting of International Society for Neonatal Screening, Sep 14-17, 2004, Shanghai, China
- 29) Sugawara T, Noriaki S, Minakami H: SF-1 and CREM support human steroidogenic acute regulatory protein expression in NCI-H295 cells. ENDO 2004, June 16-19, 2004, New Orleans, USA
- 30) Sugawara T: Role of steroidogenic acute regulatory protein binding protein (SBP) in steroidogenic cells. Adrenal 2004, June 12-15, 2004, New Orleans, USA
- 31) 藤枝憲二: オーバービュー、先天性副腎皮質ステロイド合成異常症の臨床、クリニカルアワー、第77回日本内分泌学会学術総会、平成16年6月24-26日、京都
- 32) 田島敏広、奥原宏治、椿淳子、藤枝憲二: Microsomal-P450 oxidoreductase遺伝子異常によって発症したCYP21, CYP17複合欠損症、第77回日本内分泌学会学術総会、平成16年6月24-26日、京都
- 33) 藤枝憲二: 副腎不全の分子基盤、日本小児内分泌学会ランチョンセミナー、平成16年9月23日、神戸
- 34) 向井徳男、岡本年男、石井玲、鈴木滋、松尾公美浩、藤根美穂、上田修、伊藤善也、藤枝憲二: campomelic dysplasia 3症例におけるSOX9遺伝子の解析、第38回日本小児内分泌学会、平成16年9月22-24日、神戸
- 35) 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症-スクリーニング、出生前診断・治療、分子遺伝学、日本マススクリーニング学会ランチョンセミナー、平成16年10月9日、仙台

[図書] (計4件)

- 1) 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症、小児疾患診療のための病態生理、東京医学社、小児内科 40増刊号、2008、pp752-759
- 2) 藤枝憲二: 内分泌 臨床分野での進歩 性成熟異常症 最近の進歩、Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2007、金原出版、2007、pp215-221
- 3) 藤枝憲二、向井徳男、田島敏広: 先天性副腎過形成症、先端医療シリーズ、34、小児科の新しい流れ、柳澤正義、衛藤義勝、五十嵐隆編集、先端医療技術研究所、2005、pp51-56
- 4) Fujieda K, Nakae J, Mukai T: 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. Encyclopedia of Endocrine Disease.

Academic Press (Martini L eds) Vol. 2, 2004, pp498-503

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

1) 名称: ステロイドスルファターゼ変異体、及び該変異体を用いたステロイドスルファターゼ酵素活性の抑制

発明者: 菅原照夫

権利者: 科学技術振興事業団

種類: 特願

番号: 2004-97157

出願年月日: 2004年3月29日

国内外の別: 国内

2) 名称: アリルハイドロカーボン受容体のリガンド定性法 Transformed yeast for detecting and measuring dioxins and methods for detecting, measuring and screening for dioxins employing the same.

発明者: 菅原照夫

権利者: 同上

種類: 特願

番号: 2004-81843, PCT/JP2004/004344

出願年月日: 2004年3月26日

国内外の別: 国内・国際

3) 名称: StAR結合蛋白質 (SBP) 遺伝子の発現を制御するオリゴヌクレオチド及び方法

発明者: 菅原照夫

権利者: 科学技術振興事業団

種類: 特願

番号: PCT/JP2004/003449

出願年月日: 2004年3月15日

国内外の別: 国際

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ

<http://www.pediatric-world.com/asahikawa/gel/kenkyu.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤枝 憲二 (FUJIEDA KENJI)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号: 60173407

(2) 研究分担者

向井 徳男 (MUKAI TOKUO)

旭川医科大学・医学部・助教

研究者番号: 50374799

田島 敏広 (TAJIMA TOSHIHIRO)

北海道大学大学院・医学研究科・講師

研究者番号: 50333597

菅原 照夫 (SUGAWARA TERUO)

小樽商科大学・商学部・教授

研究者番号: 40250451