

令和 5 年 4 月 20 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H00539

研究課題名(和文)多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害発症機序の解明

研究課題名(英文)Clarification of underlying factors for disorders of sex development and reproductive dysfunction as multifactorial disorders

研究代表者

緒方 勤(Ogata, Tsutomu)

浜松医科大学・医学部・特命研究教授

研究者番号：40169173

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：われわれは、本研究期間において、環境因子として、子宮内発育不全が、胎仔期精巣内ステロイド産生酵素遺伝子発現の低下を介して精巣内男性ホルモン産生低下を招くこと、ならびに生後にテストステロン低下に伴うアポトーシス亢進により精子数低下を生じることを明らかとした。また、遺伝的感受性因子として、感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示し、一人の創始者に由来するエストロゲン受容体 遺伝子(ESR1)の微細欠失( ESR1)がESR1発現増加を介して人種を超えた停留精巣・尿道下裂の発症に相関することを明らかとした。これは、多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害発症機序の解明に大きく貢献する成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義としては、多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害発症機序を子宮内栄養不全という環境因子とエストロゲン受容体 遺伝子(ESR1) 発現を亢進させる微細欠失( ESR1)という遺伝的感受性の観点から明らかとしたことが挙げられる。本研究の社会的意義には、わが国で大きな問題となっている妊婦の痩せによる子宮内発育不全が、DoHAD仮説で研究されている将来のメタボリック症候群だけでなく性分化疾患や生殖機能障害発症リスクであることを世界で初めて示したこと、ならびに、 ESR1が世界的に大きな問題となっている内分泌攪乱環境化学物質感受性にも関わることを明らかとしたことが挙げられる。

研究成果の概要(英文)：We have revealed that intrauterine hyponutrition causes significantly reduced intra-testicular testosterone production in association with significantly reduced expressions of steroidogenic genes during fetal life, and significantly decreased sperm count in association with significantly altered expressions of oxidation stress-related, apoptosis-related, and spermatogenesis-related genes in the postnatal life in the mouse. We have also showed that a 2,244 bp microdeletion at ESR1 intron 6 ( ESR1) functions as a susceptibility factor for cryptorchidism and hypospadias by facilitating the ESR1 expression. We have also clarified the underlying cause for the generation of the absolute linkage disequilibrium between ESR1 and the susceptibility haplotype. The results provide highly valuable information regarding the development of disorders of sex development and reproductive dysfunction as multifactorial disorders.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：性分化疾患 生殖機能障害 多因子疾患 子宮内発育不全 内分泌攪乱環境化学物質感受性 ESR1 微細欠失 絶対連鎖不平衡

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

性分化疾患・生殖機能障害は、単一遺伝子疾患としてのみならず、環境因子と遺伝的感受性に支配される多因子疾患としても発症する。環境因子としては、子宮内発育不全の影響が、ヒトにおいて尿道下裂を主とする比較的軽症の性分化疾患が子宮内発育不全出生児において高頻度で認められることから想定される。遺伝的感受性としては、われわれの先行研究において疾患感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示すことが示されたエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子 (*ESR1*) の微細欠失 ( $\Delta ESR1$ ) が注目される。本研究期間では、これらの影響を解析した。

### 2. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患・生殖機能障害を招く環境因子および遺伝的感受性、ならびにその協調作用に関する研究を行い、多因子疾患としての性分化疾患・生殖機能障害発症機序を解明することである。そのために、下記の3つの研究項目を設定した。

- (1) 子宮内発育不全が性分化疾患・生殖機能障害を招く機序の解明。
- (2) エストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子の微細欠失 ( $\Delta ESR1$ ) が遺伝的感受性を招く機序と $\Delta ESR1$ が感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示す機序の解明。
- (3) 環境因子と遺伝的感受性の協調作用。

### 3. 研究方法

野生型 C57BL/6 マウスを用いた子宮内栄養制限、ヒトサンプルを用いた分子遺伝学的解析、乳がん由来細胞を用いた発現解析、ヒト性分化疾患責任遺伝子 *Mam1d1* 変異マウスを用いた子宮内栄養制限などを行った。全ての実験は、関連する指針を遵守して行われ、ヒト遺伝子解析研究は、署名同意を取得した上で実施された。

### 4. 研究成果

#### <子宮内発育不全が性分化疾患を招く機序の解明>

##### ① 実験プロトコール

われわれは、野生型 C57BL/6 妊娠マウスを自由摂餌群 (C 群) と栄養制限群 (R 群: 胎生 6.5 日から総摂取カロリーを 50% に制限) に分けて飼育した (図 1)。そして妊娠 17.5 日に胎仔マウスを摘出し、解析を行った。

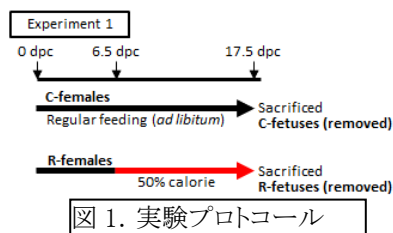


図 1. 実験プロトコール

##### ② 妊娠・分娩データ

R 群妊娠マウスは、C 群妊娠マウスに比し、有意に減少した妊娠率と胎仔数 (表 1)、ならびに優位に低下した血糖と脂肪パラメータを示した (データ割愛)。

Table 1. Data on pregnancy and delivery.

	C-females	R-females	P-value
Pregnancy rate	49/79 (62%)	44/99 (44%)	<b>0.024</b>
Litter size (n/dam)	6.75 ± 0.24	5.35 ± 0.41	<b>0.0026</b>
Sex ratio (M:F)	179:143	96:86	0.58

##### ③ 胎仔成長と出生時外性器計測値

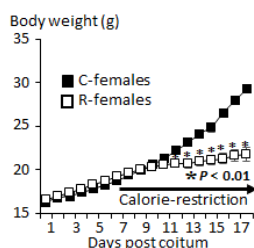


図 2. マウスの体重推移

Table 2. Body weight and AGD/AGDI of C- and R-fetuses at 17.5 dpc.

		C-fetuses	R-fetuses	P-value
AGD (mm)	Male	1.37 ± 0.03 (n = 73)	1.14 ± 0.33 (n = 33)	<b>0.00015</b>
	Female	0.74 ± 0.02 (n = 46)	0.61 ± 0.02 (n = 29)	<b>0.00034</b>
AGDI (mm/g <sup>3</sup> )	Male	1.46 ± 0.03 (n = 73)	1.34 ± 0.06 (n = 33)	<b>0.042</b>
	Female	0.78 ± 0.02 (n = 46)	0.73 ± 0.03 (n = 29)	0.20

R 群胎仔は、C 群胎仔に比し、有意な体重低下 (図 2)、ならびに男性化の指標である ano-genital distance (AGD) や体重補正後の AGD (AGDI) で有意の低下を呈した (表 2)。

##### ④ 組織学的所見

H-E 染色像、ライディッヒ細胞マーカー (HSD3B) 陽性細胞、セルトリ細胞マーカー (AMH) 陽性細胞、生殖細胞マーカー (DDX4) 陽性細胞、増殖細胞マーカー (PNCa) 陽性細胞、アポトーシスマーカー (Tunel) 陽性細胞は、全て R 群胎仔と C 群胎仔で同等であった (図 3)。

##### ⑤ 精巣内テストステロン濃度と男性ホルモン産生酵素コード遺伝子発現パターン

R 群胎仔は、C 群胎仔に比し、有意に減少した精巣内テストステロン濃度とテストステロン産生酵素コード遺伝子発現を示した (図 4)。

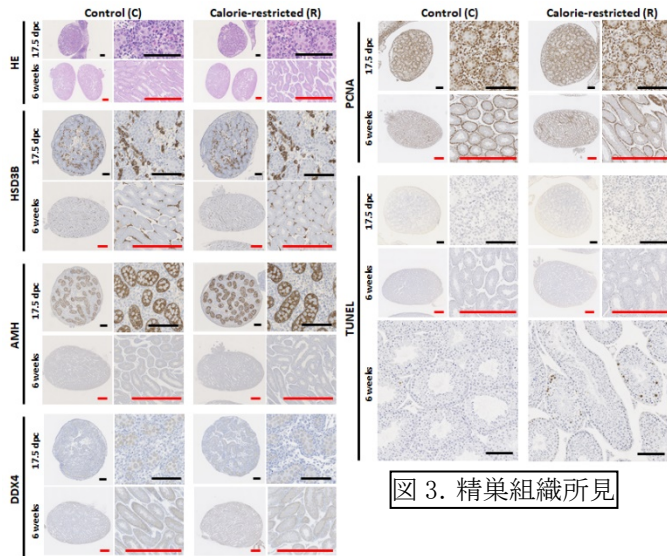


図 3. 精巣組織所見

<子宮内発育不全が生殖機能障害を招く機序の解明>

① 実験プロトコール

われわれは、野生型 C57BL/6 妊娠マウスを自由摂餌群 (C 群) と栄養制限群 (R 群: 胎生 6.5 日から総摂取カロリーを 50% に制限) に分けて飼育し、生後 6 週時にマウスを摘出し、解析を行った (図 5)。マウスは生後 2 週には成長の catch-up を示した。

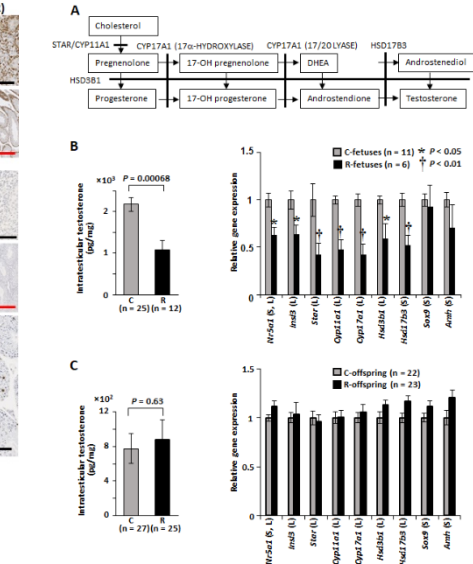


図 4. 精巣内テストステロン濃度と男性ホルモン産生酵素コード遺伝子の発現

② 組織学的所見

H-E 染色像、HSD3B 陽性細胞、AMH 陽性細胞、DDX4 陽性細胞、PNCA 陽性細胞は R 群出生マウスと C 群出生マウスで同等であったが、Tunel 陽性細胞は、全て R 群出生マウスにおいて C 群出生マウスより有意に高頻度で検出された (図 3)。

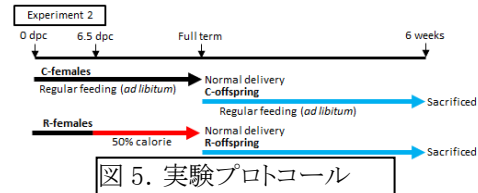


図 5. 実験プロトコール

③ 精巣内テストステロン濃度と男性ホルモン産生酵素コード遺伝子発現パターン

R 群出生マウスと C 群出生マウスで同等であった (図 4)。

④ 精子パラメータおよび精子形成関連遺伝子発現

R 群出生マウスは、C 群出生マウスに比し、有意に少ない精子数 (精巣上部に達するまでの時間から、おそらく生後間もなく産生された精子)、過剰発現が精子形成障害を招く遺伝子の発現亢進、発現減少が精子形成障害を招く遺伝子の発現低下、酸化ストレス亢進に合致する酸化ストレス関連遺伝子の変動、アポトーシス防止に働くアポトーシス関連遺伝子の変動が認められた (図 6)。

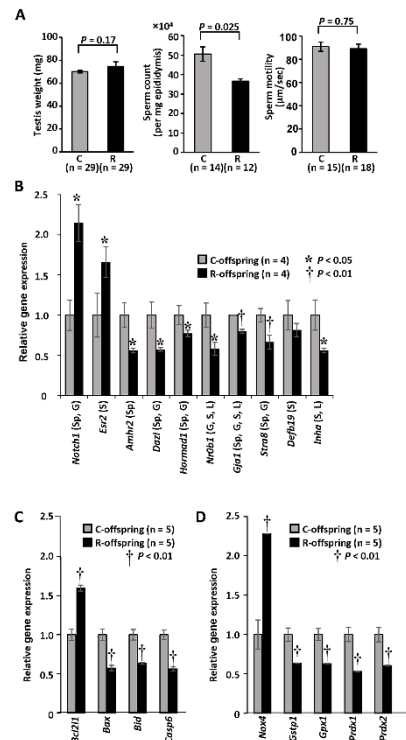


図 6. 精子パラメータおよび精子形成関連遺伝子発現

<エストロゲン受容体α遺伝子の微細欠失(ΔESR1)が遺伝的感受性を招く機序の解明>

① 日本人停留精巣・尿道下裂患者およびイタリア人停留精巣患者におけるハプロタイプ解析

われわれは、日本人とイタリア人において内分泌攪乱環境化学物質のエストロゲン様作用を介在する ESR1 に、同一の SNP10-14 を包含する約 35 kb の連鎖不平衡領域 (ハプロタイプブロック) が存在し (図 7)、同一の 4 つの主要ハプロタイプが存在し、AGATC ハプロタイプが停留精巣・尿道下裂発症の顕著な感受性因子であることを世界で初めて見出した (表 3)。特に 3 番目の "A" は、この特定ハプロタイプに特有の Tag-SNP と判明した。

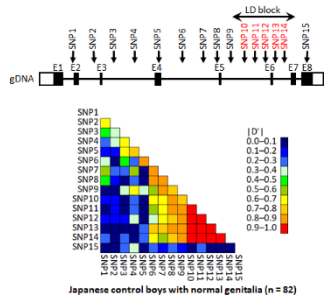


図 7. *ESRI* ハプロタイプブロック

② AGATCハプロタイプからの  
2,244 bp欠失 ( $\Delta$ ESR1)の同定

われわれは、全ゲノム解析により、日本人とイタリア人のAGATC感受性ハプロタイプから、同一の $\Delta$ ESR1を見出した(図8)。この $\Delta$ ESR1は、5 bpのmicrohomologyに介在されたもので、この欠失がある創始者に由来することが示唆された。

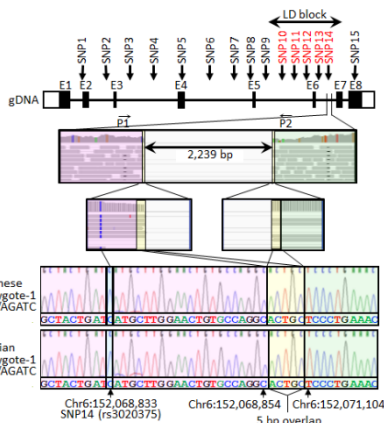


図 8.  $\Delta$ ESR1 とその切断点構造

③  $\Delta$ ESR1と留精巣・尿道下裂との連鎖

この $\Delta$ ESR1と停留精巣・尿道下裂との連鎖を解析したところ、日本人・イタリア人共に強い連鎖がCochran-Armitage trend testで示された(表4)。

④  $\Delta$ ESR1によるESR1発現亢進

この $\Delta$ ESR1領域は、乳がん細胞由来の野生型MCF-7 (MCF-7-WT)に存在し(マウスには存在しない)、CTCF-binding site (CTCF-BS)をほぼ唯一の機能因子として有することから、CRIPR-Cas9法により、この $\Delta$ ESR1領域を欠失させた細胞(MCF-7- $\Delta$ ESR1)とCTCF-BSを欠失させた細胞(MCF-7- $\Delta$ CTCF-BS)を作成し(図9A)、*ESRI*発現量を比較した。その結果、*ESRI*発現量は、通常の培養下で、MCF-7- $\Delta$ ESR1とMCF-7- $\Delta$ CTCF-BSで同等で、両者においてMCF-7-WTより亢進していること、エストロゲンフリーの培養下で、Estradiol, Diethylstilbesterol, Bisphenol-A添加後にMCF-7-WTではdown-regulationを示したが、MCF-7- $\Delta$ ESR1とMCF-7- $\Delta$ CTCF-BSではほとんどdown-regulationを示さないことが明らかとなった(図9B)。これは、 $\Delta$ ESR1が*ESRI*発現量増加を招くこと、そして、その効果が主にCTCF-BSに欠失によることを示すものである。

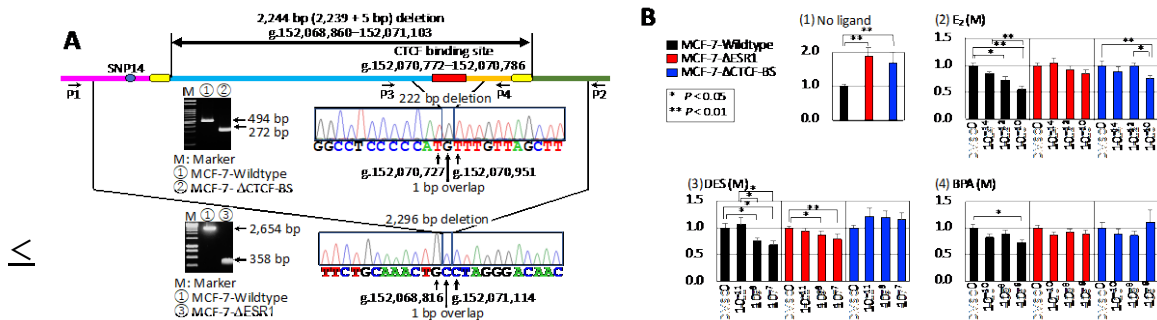


図 9. MCF-7- $\Delta$ ESR1 と MCF-7- $\Delta$ CTCF-BS の作成(A)と *ESRI* 発現量解析(B)。

Table 3. Summary of haplotype analysis

Major haplotype	HT-1	HT-2	HT-3	HT-4	
(SNP10-SNP14)	GAGCA	AGATC	GGGTC	AGGTC	
<b>&lt;Frequency of estimated haplotypes ~ Japanese&gt;</b>					
Cryptorchidism (n=63)	39.7%	34.0%	11.0%	10.3%	
Hypospadias (n=43)	43.0%	41.9%	8.1%	3.5%	
Control (CB) (n=82)	51.8%	22.6%	8.5%	9.8%	
<b>&lt;Comparison of estimated haplotype frequency~ Japanese &gt;</b>					
CO vs. CB	<i>P</i> -value	<b>0.044</b>	<b>0.034</b>	0.55	1.00
HS vs. CB	<i>P</i> -value	0.23	<b>0.0024</b>	1.00	0.084
<b>&lt;Frequency of estimated haplotypes ~ Italian&gt;</b>					
Cryptorchidism (n=80)	57.5%	17.5%	8.1%	15.6%	
Control (CB) (n=150)	66.3%	9.7%	4.3%	17.0%	
<b>&lt;Comparison of estimated haplotype frequency~ Italian &gt;</b>					
CO vs. CB	<i>P</i> -value	0.068	<b>0.018</b>	0.55	1.00

Table 4. Association analyses using  $\Delta$ ESR1

	<Japanese boys>			<Italian boys>	
	CO (n=149)	HS (n=141)	CB (n=125)	CO (n=80)	CB (n=150)
<b>&lt;Allele frequency&gt;</b>					
$\Delta$ ESR1	100	105	57	31	32
WT	198	177	193	129	268
<b>&lt;Genotype frequency&gt;</b>					
$\Delta$ ESR1/ $\Delta$ ESR1	22	21	4	3	1
$\Delta$ ESR1/WT	56	63	49	25	30
WT/WT	71	57	72	52	119
<b>&lt;Cochran-Armitage trend test&gt;</b>					
<i>P</i> -value	<b>0.0071</b>	<b>0.0003</b>		<b>0.0092</b>	



<ΔESR1が感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示す機序の解明>

① AGATCハプロタイプとΔESR1の間に存在する絶対連鎖不平衡の同定

AGATCハプロタイプとΔESR1は、ともに停留精巣・尿道下裂と強く連鎖することから、この両者の間には連鎖不平衡状態が存在すると推測される。そこでこれを645人で解析したところ、8人を除き、ΔESR1はAGATCハプロタイプと共存し、non-AGATCハプロタイプとは共存していなかった(表5)。これは遺伝学的に極めて珍しい絶対連鎖不平衡の存在をしめすものである。

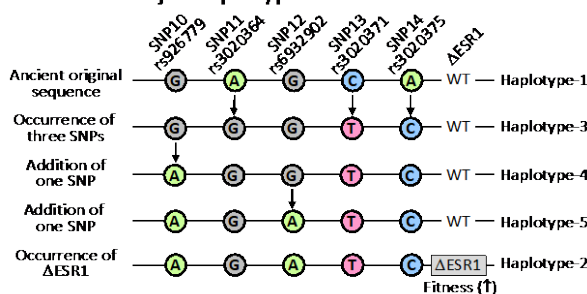
Table 5. SNP12 (haplotype)-ΔESR1 genotype combinations

SNP12-ΔESR1 genotype combinations	<Japanese boys>			<Italian boys>	
	CO (n=149)	HS (n=141)	CB (n=125)	CO (n=80)	CB (n=150)
A/A-ΔESR1/ΔESR1	22	21	4	3	1
A/A-ΔESR1/WT	0	0	0	0	0
A/A-WT/WT	0	0	0	0	0
A/G-ΔESR1/ΔESR1	0	0	0	0	0
A/G-ΔESR1/WT	56	61	49	22	27
A/G-WT/WT	0	0	0	0	0
G/G-ΔESR1/ΔESR1	0	0	0	0	0
G/G-ΔESR1/WT	0	2	0	3	3
G/G-WT/WT	71	57	72	52	119
<b>Estimated SNP12-ΔESR1 haplotype</b>					
A (AGATC)-ΔESR1	100	103	57	28	29
A (AGATC)-WT	0	0	0	0	0
G (non-AGATC)-ΔESR1	0	2	0	3	3
G (non-AGATC)-WT	198	177	193	129	268

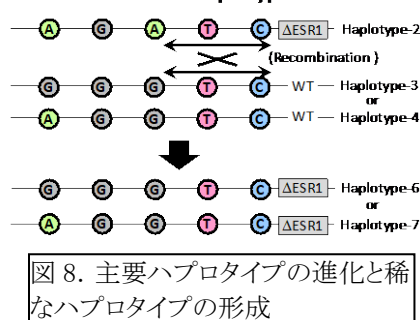
② ΔESR1が感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を示す機序の解明

ここでは、以下のことが重要である。(1) ΔESR1 が、その構造からある創始者に由来すると推測されること、(2) 感受性 AGATC ハプロタイプが全ての SNPs のマイナーアレルで構成されるにもかかわらず、高頻度で認められること、(3) ESR1 がエストロゲンがヒトの生命現象において必須の役割を果たしていることから、その増加は、ヒトにおいて fitness (自身のゲノムを次世代に伝える力) の向上を招くと推測されること、(4) エストロゲン効果は女性の生殖に有利であるが、男性では停留精巣・尿道下裂の増加など不利な面を有する。以上から、以下の進化過程が考えられる。(1) GAGCA というメジャーアレルで構成されるプロトタイプのハプロタイプから SNP が産生されることで、AGATC というマイナーアレルで構成されるハプロタイプが形成された。(2) AGATC を持つ一人に ΔESR1 が挿入された。(3) ΔESR1 によるエストロゲン効果増強により、この AGATC-ΔESR1 ハプロタイプは人類の中で増加し、一定の頻度で保持されることとなったと考えられる(図 8)。また、例外的な 8 人のパターンは、連鎖不平衡領域(ハプロタイプブロック)内で稀な組み替えが生じたことで説明される。そして、重要な点として、近年の内分泌攪乱環境化学物質の増加により、この ΔESR1 は停留精巣・尿道下裂の感受性因子として作用するようになったと推測される。

Evolution of major haplotypes



Generation of rare haplotypes



<環境因子と遺伝的感受性の協調作用>

現在 *Maml1d1* ノックアウトマウスに対する子宮内低栄養実験を行なっている。

<まとめ>

以上の成績は、世界で初めて以下のことを明らかとしたものである。(1)子宮内低栄養は精巣内テストステロン産生酵素の発現低下とテストステロン産生低下を招く。(2)子宮内低栄養は、テストステロン低下に伴う酸化ストレス亢進およびそれに起因するアポトーシス亢進により精子数減少をもたらす。(3) ΔESR1 は停留精巣・尿道下裂発症感受性因子である。(4) ΔESR1 は、感受性ハプロタイプと絶対連鎖不平衡を伴いながら一人の創始者から成果に広がっている。 *Journal of the Endocrine Society*, 2022 Feb 15;6(4):bvac022. doi: 10.1210/jendso/bvac022, *Journal of the Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2023 Apr 3;dgad187. doi: 10.1210/clinem/dgad187. Online ahead of print. で発表した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計52件（うち査読付論文 51件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 27件）

1. 著者名 Yamazawa K*, Inoue, T Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M	4. 巻 58
2. 論文標題 Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 427-432
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-107019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 68
2. 論文標題 Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 111-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Omark J, Masunaga Y, Hannibal M, Shaw B, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Kagami M, Ogata T	4. 巻 66
2. 論文標題 Kagami-Ogata syndrome in a patient with 46,XX,t(2;14)(q11.2;q32.2)mat disrupting MEG3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 439-443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-00858-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M	4. 巻 106
2. 論文標題 Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 802-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Mochizuki M, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Fukami M, Kato F, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 68
2. 論文標題 Primary ovarian insufficiency in a female with PMM2 mutations for congenital disorder of glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 605-611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamaoka S, Suzuki E, Hattori A, Ogata T, Fukami M*, Katoh-Fukui Y	4. 巻 8
2. 論文標題 NDNF variants are rare in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00137-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Binder G*, Nakamura A, Schweizer, Ogata T, Fukami M, Nagasaki K	4. 巻 106
2. 論文標題 Long-term effect of aromatase inhibition in aromatase excess syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 1491-1500
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Saida K, Fukuda T, Sengoku T, Ogata K, Takeshi Mizuguchi T, Miyatake S, Asahina M, Ogata T, Miyake N, Matsumoto N	4. 巻 -
2. 論文標題 OTUD5 variants associated with X-linked intellectual disability and congenital malformation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Cell Dev Biol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fcell.2021.631428	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishina S*, Hosono K, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y, Azuma N	4. 巻 66
2. 論文標題 Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 1021-1027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00909-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraide T, Yamoto K, Masunaga Y, Asahina M, Endoh Y, Ohkubo Y, Matsubayashi T, Tsurui S, Yamada H, Yanagi K, Nakashima M, Hirano K, Sugimura H, Fukuda T, Ogata T, Saistu T	4. 巻 100
2. 論文標題 Genetic and phenotypic analysis of 101 patients with developmental delay or intellectual disability using whole-exome sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Genet	6. 最初と最後の頁 40-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cge.13951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto, K, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 13
2. 論文標題 Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01062-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shima H, Tokuhiko E, Okamoto S, Nagamori M, Ogata T, Narumi S, Nakamura A, Izumi Y, Jinno T, Suzuki E, Fukami M	4. 巻 5
2. 論文標題 SOX10 Mutation Screening for 117 Patients with Kallmann Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvab056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Mano H, Fujiwara S, Takamura K, Kitoh H, Takayama S, Ogata T, Haga N	4. 巻 26
2. 論文標題 Treatment approaches for congenital transverse limb deficiency: Data analysis from an epidemiological national survey in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Orthop Sci	6. 最初と最後の頁 650-654
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jos.2020.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hara-Isono K, Matsubara K, Hamada R, Shimada S, Yamaguchi T, Wakui K, Miyazaki O, Kurosawa K, Fukami M, Ogata T, Kosho T, Kagami M	4. 巻 -
2. 論文標題 A patient with Silver-Russell syndrome with multilocus imprinting disturbance, and Schimke immuno-osseous dysplasia unmasked by uniparental isodisomy of chromosome 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00937-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kagami M, Hara-Isono K, Matsubara K, Nakabayashi K, Narumi S, Fukami M, Ohkubo Y, Saitsu H, Takada S, Ogata T	4. 巻 13
2. 論文標題 ZNF445: a homozygous truncating variant in a patient with Temple syndrome and multilocus imprinting disturbance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01106-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiraide T, Wada Y, Matsubayashi T, Kadoya M, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Okamoto N, Ogata T, Saitsu H	4. 巻 -
2. 論文標題 Novel ALG12 variants and hydronephrosis in siblings with impaired N-glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain Dev	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraide T, Tanaka T, Masunaga Y, Ohkubo Y, Nakashima M, Fukuda T, Ogata T, Saitzu H	4. 巻 -
2. 論文標題 Global developmental delay, systemic dysmorphism and epilepsy in a patient with a de novo U2AF2 variant.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00948-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraide T, Masunaga Y, Honda A, Kato F, Fukuda T, Fukami M, Nakashima M, Saitzu H, Ogata T	4. 巻 -
2. 論文標題 Retrotransposition disrupting EBP in a girl and her mother with X-linked dominant chondrodysplasia punctata	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-01000-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamoto K, Okada S, Kato F, Fujisawa Y, Fukami M, Saitzu H, Ogata T	4. 巻 -
2. 論文標題 A novel intronic PORCN variant creating an alternative splice acceptor site in a mother and her daughter with focal dermal hypoplasia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62649	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hiraide T, Shimizu K, Miyamoto S, Aoto K, Nakashima M, Kosho T, Ogata T, Saitzu H	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome sequencing and RNA sequencing of urinary cells reveal an intronic FBN1 variant causing aberrant splicing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01016-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujisawa Y, Ono H, Konno A, Yao I, Itoh H, Baba T, Morohashi K, Katoh-Fukui Y, Miyado M, Fukami M, Ogata T	4. 巻 6
2. 論文標題 Intrauterine hyponutrition reduces fetal testosterone production and postnatal sperm count in the mouse	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvac022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurata K, Hosono K, Takayama M, Tatsuno M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Retinitis pigmentosa with optic neuropathy and COQ2 mutations: A case report	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Ophthalmol Case Rep	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2022.101298.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Ohkubo Y, Nishimura G, Ueno T, Fujisawa Y, Fukami M, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 -
2. 論文標題 ACAN biallelic variants in a girl with severe idiopathic short stature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-022-01030-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana N, Hosono K, Nomura S, Arai S, Torii K, Kurata K, Sato M, Shimakawa S, Azuma N, Ogata T, Wada Y, Okamoto N, Saitsu H, Nishina S, Hotta Y	4. 巻 13
2. 論文標題 Maternal Uniparental Isodisomy of Chromosome 4 and 8 in Patients with Retinal Dystrophy: SRD5A3-Congenital Disorders of Glycosylation and RP1-Related Retinitis Pigmentosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Genes (Basel)	6. 最初と最後の頁 359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/genes13020359	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukami M, Shindo J, Ogata T, Kageyama I, Kamimaki T	4. 巻 -
2. 論文標題 SHOX far-downstream deletion in a patient with non-syndromic short stature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am J Med Genet A	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajmg.a.62734	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara-Isono K, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M	4. 巻 -
2. 論文標題 Frequency and clinical characteristics of distinct etiologies in patients with Silver-Russell syndrome diagnosed based on the Netchine-Harbison clinical scoring system	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Eggermann T, Yapici E, Bliiek J, Pereda A, Begemann M, Russo S, Tannorella P, Calzari L, de Nanclares GP, Lombardi P, Temple IK, Mackay D, Riccio A, Kagami M, Ogata T, Lapunzina P, Monk D, Maher ER, Tuemer Z	4. 巻 14
2. 論文標題 Trans-acting genetic variants causing multilocus imprinting disturbance (MLID): common mechanisms and consequences	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-022-01259-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sato T, Ishii T, Fukami M, Ogata T, Hasegawa T	4. 巻 -
2. 論文標題 The first adult case of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency with sufficient semen volume and sperm concentration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Congenit Anom (Kyoto)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cga.12464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shinichiro Sano1,2, Yohei Masunaga2, Fumiko Kato3, Yasuko Fujisawa2, Hiroto Saito4, Tsutomu Ogata	4. 巻 -
2. 論文標題 Combined pituitary hormone deficiency in a patient with an FGFR1 missense variant: case report and literature review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Pediatr Endocrinol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukami M*, Miyado M, Ogata T	4. 巻 1
2. 論文標題 MAMLD1 and differences/disorders of sex development: an update	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sex Dev	6. 最初と最後の頁 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000519298	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fukami M*, Ogata T	4. 巻 -
2. 論文標題 Congenital disorders of estrogen biosynthesis and action	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Best Pract Res Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.beem.2021.101580	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山本拓也、村松真由美、小野裕之、大高幸之助、坂口公祥、緒方勤、藤澤泰子	4. 巻 125
2. 論文標題 思春期早発症が先行した松果体胚細胞腫瘍	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日小児会誌	6. 最初と最後の頁 1316-1322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -



1. 著者名 緒方勤	4. 巻 1
2. 論文標題 新規ヒトインプリンティング疾患「Kagami-Ogata症候群」の樹立	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 浜松医科大学小児科学雑誌	6. 最初と最後の頁 3-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 緒方勤、村上文之、永井敏郎	4. 巻 53
2. 論文標題 ブラダーウイリ症候群とGH治療. 特集: 成長ホルモン (GH) 治療を考える	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝内科	6. 最初と最後の頁 178-186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮戸真美、緒方勤、深見真紀	4. 巻 53
2. 論文標題 GNAS-Gs 機能亢進型バリエーションに起因する新たな先天性腎疾患の発見	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 糖尿病・内分泌代謝内科	6. 最初と最後の頁 71-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 緒方勤	4. 巻 -
2. 論文標題 性分化分野で多用する遺伝学的検査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床遺伝専門医テキスト: 各論I 臨床遺伝学生殖・周産期領域	6. 最初と最後の頁 38-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kinjo K, Yoshida T, Kobori Y, Okada H, Suzuki E, Ogata T, Miyado M, Fukami M	4. 巻 7
2. 論文標題 Random X chromosome inactivation in patients with Klinefelter syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell Pediatr	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40348-020-0093-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Inoue T, Nakamura A, Iwahashi-Odano M, Tanase-Nakao K, Matsubara K, Nishioka J, Maruo Y, Hasegawa Y, Suzumura H, Sato S, Kobayashi Y, Murakami N, Nakabayashi K, Yamazawa K, Fuke T, Narumi S, Oka A, Ogata T, Fukami M, Kagami M	4. 巻 12
2. 論文標題 Contribution of gene mutations to Silver-Russell syndrome phenotype: multigene sequencing analysis in 92 etiology-unknown patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-020-00865-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamazawa K*, Inoue T, Sakemi Y, Nakashima T, Yamashita H, Khono K, Fujita H, Enomoto K, Nakabayashi K, Hata K, Nakashima M, Matsunaga T, Nakamura A, Matsubara K, Ogata T, Kagami M	4. 巻 0
2. 論文標題 Loss of imprinting of the human-specific imprinted gene ZNF597 causes prenatal growth retardation and dysmorphic features: implications for phenotypic overlap with Silver-Russell syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2020-107019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kinjo K, Nagasaki K, Muroya K, Suzuki E, Ishiwata K, Nakabayashi K, Hattori A, Nagao K, Nozawa RS, Obuse C, Miyado K, Ogata T, Fukami M*, Miyado M	4. 巻 10
2. 論文標題 Rare variant of the epigenetic regulator SMCHD1 in a patient with pituitary hormone deficiency	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10985
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-67715-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara-Isono K, Matsubara K, Mikami M, Arima T, Ogata T, Fukami M, Kagami M	4. 巻 12
2. 論文標題 Assisted reproductive technology represents a possible risk factor for development of epimutation-mediated imprinting disorders for mothers aged > 30 years	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-020-00900-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Fujisawa Y, Muramatsu M, Ono H, Inoue T, Fukami M, Kagami M, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 68
2. 論文標題 Insulin resistant diabetes mellitus in SHORT syndrome: case report and literature review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 111-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukami M, Fujisawa Y, Ono H, Jinno T, Ogata T	4. 巻 12
2. 論文標題 Human Spermatogenesis Tolerates Massive Size Reduction of the Pseudoautosomal Region	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genome Biol Evol	6. 最初と最後の頁 1961-1964
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/gbe/evaa168	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Igarashi M, Masunaga Y, Hasegawa Y, Kinjo L, Miyado M, Saitsu H, Kato-Fukui Y, Horikawa R, Okubo Y, Ogata T, Fukami M	4. 巻 10
2. 論文標題 Nonsense-associated altered splicing of MAP3K1 in two siblings with 46,XY disorders of sex development	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 17375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-74405-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hara-Isono K, Matsubara K, Fuke T, Yamazawa K, Satou K, Murakami N, Saitoh S, Nakabayashi K, Hata K, Ogata T, Fukami M, Kagami M	4. 巻 12
2. 論文標題 Genome-wide methylation analysis in Silver-Russell syndrome, Temple syndrome, and Prader-Willi syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-020-00949-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fuke T, Nakamura A, Inoue T, Kawashima S, Hara KI, Matsubara K, Sano S, Yamazawa K, Fukami M, Ogata T, Kagami M	4. 巻 106
2. 論文標題 Role of imprinting disorders in short children born SGA and Silver-Russell syndrome spectrum	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 802-813
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgaa856	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Mochizuki M, Kadoya M, Wada Y, Okamoto N, Fukami M, Kato F, Saitou H, Ogata T	4. 巻 69
2. 論文標題 Primary ovarian insufficiency in a female with PMM2 mutations for congenital disorder of glycosylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr J	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0706	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamaoka S, Suzuki E, Hattori A, Ogata T, Fukami M*, Katoh-Fukui Y	4. 巻 8
2. 論文標題 NDNF variants are rare in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hum Genome Var	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41439-021-00137-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Binder G*, Nakamura A, Schweizer, Ogata T, Fukami M, Nagasaki K	4. 巻 -
2. 論文標題 Long-term effect of aromatase inhibition in aromatase excess syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/clinem/dgab054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishina S*, Hosono K, Kosaki K, Yokoi T, Yoshida T, Tomita K, Fukami M, Saitsu H, Ogata T, Hotta Y, Azuma N	4. 巻 -
2. 論文標題 Biallelic CDK9 variants as a cause of a new multiple-malformation syndrome with retinal dystrophy mimicking the CHARGE syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00909-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masunaga Y, Kagami M, Kato F, Usui T, Yonemoto T, Mishima K, Fukami M, Aoto, K, Saitsu H, Ogata T	4. 巻 13
2. 論文標題 Parthenogenetic mosaicism: generation via second polar body retention and unmasking of a likely causative PER2 variant for hypersomnia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-021-01062-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shima H, Tokuhiko E, Okamoto S, Nagamori M, Ogata T, Narumi S, Nakamura A, Izumi Y, Jinno T, Suzuki E, Fukami M	4. 巻 -
2. 論文標題 SOX10 Mutation Screening for 117 Patients with Kallmann Syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Endocr Soc	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvab056	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 ヌーナン症候群：診断と治療のupdate
3. 学会等名 第43回日本小児遺伝学会学術集会企業共催セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 IRUD拠点病院としての工夫：検体処理、NGS解析データマイニング、機能解析を主に
3. 学会等名 IRUDワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 SGAをめぐる
3. 学会等名 Next Generation Meeting Current and future management in growth disorders（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 SGA：思春期・性分化を主に
3. 学会等名 Next Generation Meeting Current and future management in growth disorders（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 SGA: 遺伝的機序と思春期・性分化
3. 学会等名 Next Generation Meeting Current and future management in growth disorders (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 性染色体異常症と成長
3. 学会等名 第40回 小児内分泌・代謝研究会信濃町フォーラム (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 緒方勤
2. 発表標題 多因子疾患としての性分化疾患発症機序
3. 学会等名 令和3年度第4回周産期医療研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsutomu Ogata
2. 発表標題 Microdeletion at ESR1 Intron 6 (DEL_6_75504) Is a Susceptibility Factor for Cryptorchidism and Hypospadias.
3. 学会等名 International Meeting of Pediatric Endocrinology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tsutomu Ogata
2. 発表標題 Plenary Lecture: Genomic imprinting and its clinical relevance: lesson from Kagami-Ogata syndrome and Temple syndrome.
3. 学会等名 International Meeting of Pediatric Endocrinology (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	深見 真紀 (Fukami Maki) (40265872)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・分子内分泌研究部・部長  (82612)	
研究分担者	小野 裕之 (Ono Hiroyuki) (40868866)	浜松医科大学・医学部附属病院・助教  (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
イタリア	Pisa University		