

# 研究室紹介

慶應義塾大学医学部小児科学教室

## 内分泌代謝グループ

准教授 長谷川奉延



1984年、松尾宣武（当時助教授）が佐藤清二（当時助手）とともに慶應義塾大学医学部小児科学教室に内分泌代謝グループ（通称代謝班）を立ち上げた。以来、われわれの研究グループに席をおいたものは40名以上を数え、現在大学内で活動しているメンバーは10名である。われわれの研究グループの目標は、①国際的水準の研究をすること、②世界最先端の医療を提供すること、および③上述の①と②をなしうる人材を育成すること、の3点である。このうち、研究に関するモットーは①臨床医の着眼点に基づいた研究を行うこと、②臨床研究・展開研究（translational research）・基礎研究のすべてを推し進めること、である。すでに200編を超える英文論文を発表している。

以下われわれの研究グループが展開しているプロジェクトについて、2008年以降の主要な論文とともに紹介する。

### 1. 性分化疾患の臨床的および分子遺伝学的検討、性腺発生分化のメカニズム解明

研究室立ち上げの当時から、脈々と受け継がれている重要なプロジェクトである。現在は数多くの性分化疾患患者を対象として、性分化に関わる責任遺伝子の包括的解析とともに、新規責任遺伝子の同定を目指している。

The effect of intramuscular testosterone enanthate treatment on stretched penile length in prepubertal boys with hypospadias. J Urol 76: 97-100, 2010

### 2. ステロイドホルモン産生異常症の臨床的および分子遺伝学的検討、副腎発生分化のメカニズム解明

このプロジェクトも研究室立ち上げの当時から受け継がれている。事実上わが国唯一といってよい、ガスクロマトグラフ質量分析法による尿中ステロイドホルモン代謝産物の一括測定（いわゆる尿ステロイドプロファイル）により、さまざまなステロイドホルモン産生異常症の生化学的診断方法を発表してきた。最近では、共同研究により LC-MS/MS 法による血中ステロイドホルモンの測定も取り入れ、本プロジェクトは新たな展開期にある。また *Star* ノックアウトマウスを用いて、*Star* タンパクの *in vivo* における機能に関する研究も継続している。

Complex role of the mitochondrial targeting signal in the function of steroidogenic acute regulatory protein revealed by bacterial artificial chromosome transgenesis in vivo. Mol Endocrinol 22: 951-964, 2008

The measurement of serum 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in newborn infants by stable isotope dilution-gas chro-

matography/mass spectrometry. Clin Pediatr Endocrinol 18: 77-80, 2009

Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 94: 1723-1731, 2009

A case of pediatric virilizing adrenocortical tumor resulting in hypothalamic-pituitary activation and central precocious puberty following surgical removal. Endocr J 56: 975-982, 2009

Unilateral adrenalectomy can be an alternative therapy for infantile onset Cushing's syndrome caused by ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia with McCune-Albright syndrome. Endocrine J 57: 819-824, 2010

### 3. 先天性甲状腺機能低下症の臨床的および分子遺伝学的検討, 甲状腺の発生分化のメカニズム解明

この5年間取り組み始めた比較的新しいプロジェクトである。すでに、わが国における本分野における最も active な研究室となり、先天性甲状腺機能低下症の新規責任遺伝子の同定にも取り組んでいる。

Mutation of a gene for thyroid transcription factor-1 (*TTF1*) in a patient with clinical features of resistance to thyrotropin. Endocrine J 55: 875-878, 2008

*TSHR* mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic study. J Clin Endocrinol Metab 94: 1317-1323, 2009

Transcription-factor mutations and congenital hypothyroidism: Systematic genetic screening of a population-based cohort of Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab 95: 1981-1985, 2010

Progression of goiter in Pendred syndrome is associated with increase of thyroidal iodine uptake but not with iodine organification defect: Report of a patient with *SLC26A4* mutations. Am J Med Genet 152A: 1793-1997, 2010

One novel and two recurrent *THRB* mutations associated with resistance to thyroid hormone: Structure-based computational mutation prediction. Clin Pediatr Endocrinol 19: 91-99, 2010

### 4. 先天性骨系統疾患および先天性奇形症候群の臨床的および分子遺伝学的検討

臨床で経験した比較的稀な先天性骨系統疾患および先

天性奇形症候群を対象とした臨床的および分子遺伝学的検討を継続している。現在は骨形成不全症を中心に分子遺伝学的検討を行っている。

Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for a positive role of IGF2 in growth determination and differential imprinting regulation of the IGF2-H19 domain in bodies and placentas. J Mol Med 86: 1171-1181, 2008

Radiological evolution in IMAGE association; a case report. Am J Med Genet 146A: 2130-2133, 2008

Mutation analysis of *SOX9* and single copy number variant analysis of the upstream region in eight patients with campomelic dysplasia and acampomelic campomelic dysplasia. Am J Med Genet Part A 149A: 2882-2885, 2009

Various types of *LRP5* mutations in four patients with osteoporosis-pseudoglioma syndrome: Identification of a 7.2-kb microdeletion using oligonucleotide tiling microarray. Am J Med Genet 152A: 133-140, 2010

Late manifestations of Tricho-Rhino-Pharyngeal syndrome in a patient: Expanded skeletal phenotype in adulthood. Am J Med Genet 152 (A) 2115-2119, 2010

Ruvalcaba syndrome revisited. Am J Med Genet 152A: 1854-1857, 2010

### 5. 臨床成長学 (clinical auxology)

日本人小児の身長、体重、頭囲、腹囲、BMIなどの身体計測学上の成長曲線を作成してきた。現在はBMIを用いた日本人小児過体重および肥満の診断方法を確立することを目指している。

Official Japanese reports significantly underestimate prevalence of overweight in school children: Inappropriate definition of standard weight and calculation of excess weight. Ann Hum Biol 36: 139-145, 2009

Tracking of BMI in Japanese children from 6 to 18 years of age: Reference values for annual BMI incremental change and proposal for size of increment indicative of risk for obesity. Ann Hum Biol 38: 146-149, 2011

### 6. 新しいプロジェクト

特発性低身長症、先天性複合型下垂体ホルモン分泌不全症、原発性および偽性副甲状腺機能低下症の臨床的・

分子遺伝学的検討についてもプロジェクトを立ち上げ、研究を開始している。すでにいくつかの研究成果を上げており、近日中に論文発表予定である。

Ectopic calcification as discernible manifestation in neonates with pseudohypoparathyroidism type 1a. International J Endocrinol 931057 (Epub), 2009

最後になるが、慶應義塾大学医学部小児科学教室内分泌代謝グループの研究は国内外の多くの研究者との共同研究の上に成り立っていることを付記する。特に右の諸先生にはこの場を借りて深謝する。

Department of Internal Medicine, University of Texas  
Southwestern Medical Center

故 Keith L. Parker 教授

東京都立小児総合医療センター放射線科

西村 玄先生

東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科

長谷川行洋先生

浜松医科大学小児科学教室

緒方 勤教授

国立成育医療研究センター分子内分泌研究室

深見真紀先生

神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科

安達昌功先生・室谷浩二先生・朝倉由美先生

慶應義塾大学病院中央臨床検査部マニュアル分析

本間桂子先生