

令和 6 年 9 月 9 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H02464

研究課題名(和文) Functional and structural characterization of the human Y chromosome

研究課題名(英文) Functional and structural characterization of the human Y chromosome

研究代表者

深見 真紀 (Maki, Fukami)

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

研究者番号：40265872

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、最新のゲノム解析技術を用いたヒト検体解析により、Y染色体の機能と構造の解析を行った。特記すべき成果として、日本人男性の半数以上にY染色体AZF領域の構造多型があることを見出し、Y染色体の構造多様性を明らかにした。また、非閉塞性無精子症発症におけるY染色体構造多型の重要性を明らかとした。さらに、Y染色体AZF領域の欠失多型が、高齢男性の体細胞におけるモザイクY染色体喪失のリスク因子とならないことを見出した。一方、Y染色体に男性特異的成長遺伝子は検出されず、身長性差には他の因子が関与する可能性が高いことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Y染色体はヒトゲノムのなかで難読領域であり、その構造や遺伝子はいまだ完全に解明されていない。Y染色体が男性の表現型を支配するメカニズムには不明な点が多い。本研究によって、Y染色体AZF領域の構造多様性と生殖機能障害におけるこの領域の構造多型の重要性が明確となった。これは、基礎研究のみならず、不妊症の診療にも役立つ成果である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the function and structure of the Y chromosome by analyzing human samples using new genome analysis technologies. As a result, we found that more than 50% of Japanese men carry structural polymorphisms in the AZF region of the Y chromosome. In addition, our data highlighted the importance of Y chromosome structural polymorphisms as a genetic cause of non-obstructive azoospermia. Furthermore, we found that structural polymorphisms of the Y chromosome AZF region do not increase the risk for mosaic Y chromosome loss in the somatic cells. On the other hand, we identified no male-specific growth genes on the Y chromosome, suggesting that other factors are likely involved in sex differences in height.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：ゲノム 性染色体 不妊症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

Y 染色体は繰り返し配列や構造多型に富み、ヒトゲノムの中で最も解析が進んでいない領域である。この染色体上の正確な遺伝子数はいまだ把握されていない。そのため、Y 染色体が男性の成長、生殖、寿命を支配するメカニズムはほとんど解明されていない。また Y 染色体は、減数分裂や体細胞分裂の際にしばしば構造変化や数的変化を生じるという特徴を有するが、このような変化の頻度や成因および表現型への影響は不明である。とくに近年、高齢者の体細胞でしばしばモザイク Y 染色体喪失 (mLOY) が生じることが報告されたが、その発生機序は解明されていない。

## 2. 研究の目的

本研究は、ヒト Y 染色体の生体内機能、および、多彩な構造変化を獲得する機構を解明することを目的として行った。本研究では、最新のゲノム解析技術を用いたヒト検体解析やモデル動物解析によって Y 染色体の解析を行った。本研究の核心をなす問いは、「ヒト Y 染色体は、いかにして男性の健康に貢献しているか」である。この問いには、「なぜ男性は女性より平均身長が高いのか」、「精子形成障害発症における Y 染色体の多型の役割は何か」などの疑問が含まれる。

## 3. 研究の方法

### 研究課題 : Y 染色体の構造/数的変化の把握およびその関連性の検討

日本人高齢男性 (75-90 歳) 160 例を対象に、Multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) と droplet digital PCR を用いた解析によって Y 染色体のゲノムコピー数変化 (CNV) と mLOY の有無を評価した。とくに CNV が集積している長腕 Azoospermia factor (AZF) 領域を中心に解析した。これにより、日本人男性における mLOY と AZF 領域 CNV の頻度を明らかとした。また、MLPA と droplet digital PCR の結果を比較した。さらに、生殖細胞系列の AZF 領域 CNV が mLOY のリスクとなるか否かを検討した。

### 研究課題 : Y 染色体の構造/変化の病的意義の解明

MLPA と Sequence tagged site (STS)-PCR を用いて、正常核型を有する非閉塞性無精子症患者 115 名の Y 染色体構造解析を行った。解析結果は既報の一般集団および精子形成障害患者のデータと比較した。これにより AZF 領域の構造変化と精子形成障害との関連の有無を検討した。

### 研究課題 : 成長に関与する Y 染色体遺伝子の探索

バイオインフォマティクス解析による Y 染色体上の新規タンパクコード遺伝子の探索、および、Y 染色体部分欠失患者の臨床解析による Y 染色体上に位置する成長遺伝子の探索を行った。

## 4. 研究成果

### 研究課題 : Y 染色体の構造/数的変化の把握およびその関連性の検討

160 例の日本人高齢男性のうち、48%で AZF 領域の CNV が、23%で mLOY が同定された。10%が CNV と mLOY の両者を有していた。mLOY 陽性者において、MLPA によって推定された染色体喪失細胞の割合は、droplet digital PCR によって決定された割合とほぼ一致し

た。AZF 領域 CNV と mLOY の頻度やレベルとの間に関連性は認められなかった。この結果は、日本人男性における AZF 領域 CNV と mLOY の重要性と、これらの検出に MLPA が有用であることを示唆する。さらに重要な点として、AZF 領域 CNV が加齢性 mLOY のリスクを増加させないことが明らかとなった。

#### 研究課題 : Y 染色体の構造/変化の病的意義の解明

正常 46,XY 核型無精子症患者 115 例における Y 染色体長腕の構造多型のスクリーニングを行った。解析の結果、115 名中 63 名に AZF 領域 CNV を同定した。このコピー数変化は 13 種類であり、gr/gr 三重重複と AZFb 領域部分欠失などこれまで報告がない構造変化が含まれていた。日本人特異的ゲノム多型である gr/gr 欠失を除くと、AZF 領域 CNV の陽性率は 23/75 (30.7%)であった。この値は、過去に報告された日本人と中国人の一般集団における陽性率 (11.1% と 14.7%) より高値であった。以上の成績は、日本人男性における Y 染色体構造多型の多様性、および、非閉塞性無精子症の遺伝的原因としての Y 染色体構造多型の重要性を示唆する。

#### 研究課題 : 成長に関する Y 染色体遺伝子の探索

本研究では、Y 染色体上に成長に関与すると考えられる新規遺伝子は同定されなかった。なお最近の研究で、擬常染色体領域内の遺伝子 SHOX の発現性差が男女の身長差に寄与するとの知見が得られている。これは、擬常染色体領域内に X 染色体不活性化が波及するとの研究成果に基づく。本研究の結果は、身長性差が Y 染色体上の男性特異的成長遺伝子ではなく、男女に共通する遺伝子の発現性差によるものであるという仮説に合致する。

#### まとめ

本研究では Y 染色体の機能と構造の解析を行った。特記すべき成果として、日本人男性の半数以上に Y 染色体 AZF 領域 CNV があることを見出し、Y 染色体の構造多様性を明らかにした。また、非閉塞性無精子症発症における Y 染色体構造多型の重要性を明らかとした。さらに、Y 染色体 AZF 領域の欠失多型が高齢男性の体細胞におけるモザイク Y 染色体喪失のリスク因子とならないことを見出した。一方、Y 染色体に男性特異的成長遺伝子は検出されず、身長性差には他の因子が関与する可能性が高いことが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogiwara Yasuko, Miyado Mami, Suzuki Erina, Niida Sumpei, Ozaki Kouichi, Fukami Maki	4. 巻 66
2. 論文標題 Structural and numerical Y chromosomal variations in elderly men identified through multiplex ligation-dependent probe amplification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 1181 ~ 1184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-021-00943-9	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 Maki, Miyado Mami	4. 巻 21
2. 論文標題 Mosaic loss of the Y chromosome and men's health	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12445	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 Muranishi Yuki, Kobori Yoshitomo, Katoh-Fukui Yuko, Tamaoka Satoshi, Hattori Atsushi, Osaka Akiyoshi, Okada Hiroshi, Nakabayashi Kazuhiko, Hata Kenichiro, Kawai Tomoko, Ogata-Kawata Hiroko, Iwahata Toshiyuki, Saito Kazuki, Kon Masafumi, Shinohara Nobuo, Fukami Maki	4. 巻 39
2. 論文標題 Systematic molecular analyses for 115 karyotypically normal men with isolated non-obstructive azoospermia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 1131 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/humrep/deae057	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 Kuroki Yoko, Fukami Maki	4. 巻 163
2. 論文標題 Y Chromosome Genomic Variations and Biological Significance in Human Diseases and Health	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cytogenetic and Genome Research	6. 最初と最後の頁 5 ~ 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000531933	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒト性の新知見
3. 学会等名 第40回受精着床学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒト染色体の新知見
3. 学会等名 第18回北関東遺伝診療フォーラム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒト性染色体の新知見
3. 学会等名 第5回Chube Cytogenetics Conference（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 Y染色体と男性力
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第40回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒト生殖と染色体のトピックス
3. 学会等名 第5回ART Japan生殖医療研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒトの性の多様性
3. 学会等名 GD&DSDセミナーin関西（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 性の新知見：性スペクトラム
3. 学会等名 NIHS特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fukami M
2. 発表標題 Chromosomal abnormalities leading to congenital disorders
3. 学会等名 28th Annual Meeting of Chinese Pediatric Society（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 Human Sex Chromosomes and Environmental Conditions
3. 学会等名 第50回日本毒性学会学術年会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 ヒトの性と性染色体の新知見
3. 学会等名 第37回秋田県排尿・生殖研究会（招待講演）
4. 発表年 2024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	小堀 善友  (Kobori Yoshitomo)  (50566560)	獨協医科大学・医学部・非常勤講師    (32203)	
研究分担者	淺原 弘嗣  (Asahara Hiroshi)  (70294460)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授    (12602)	

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
---------	---------