

令和元年9月13日現在

機関番号：82686

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09817

研究課題名(和文)46,XY性分化疾患新規遺伝子の同定

研究課題名(英文)Identification of a new gene for 46,XY disorders of sex development

研究代表者

長谷川 行洋 (Hasegawa, Yukihiro)

東京都立小児総合医療センター(臨床研究部)・なし・その他

研究者番号：70172898

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：現在まで報告のないヒト46,XYの性分化疾患、精巣成分を認めず、卵巣成分(卵胞)が存在する家系症例の原因遺伝子同定を目的とする研究である。この症例では、はじめに、既知の主要な性分化疾患の責任遺伝子変異が次世代シーケンサーを用いた包括的変異解析から否定された。家系では2名の罹患者、4名に非罹患者が存在し、46,XYでは発症、46,XXでは発症しない常染色体劣性遺伝が想定される。この想定をもとに、家系でのエクソーム解析を行い、In Silicoでの解析を更に行うと、可能性が特に高い遺伝子は3遺伝子存在した。いずれもマウス胎児性腺で発生していることを確認し、ノックアウトマウスを作成中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児期の精巣発達に重要な遺伝子として、SRY, SOX9が知られているが、胎児期卵巣の発達は、精巣分化が進まない状況下でのデフォルトパスウェイともいわれ、卵巣発生の初期にSRY, SOX9と同様に重要な意味を持つ遺伝子が存在するかどうかは、現時点で不明である。我々の研究はヒト46,XYの核型をもち、組織学的に精巣成分を認めず、卵巣成分(卵胞)が存在する現在まで報告のない家系症例に関するものである。この家系での遺伝子変異の同定は、胎児卵巣の初期発生の遺伝学的理解の一助になると期待される。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to identify the responsible gene for our human family cases with disorders of sex development, which is presumably a new entity with 46,XY and ovarian tissue. Known genes for disorders of sex development were denied as a responsible gene by using next generation sequencing technique. There are two 46,XY patients, and two non-affected 46,XY adults and two non-affected 46,XX adults. Assuming that persons with a mutation develop or do not develop this DSD disorder in 46,XY or 46,XX, respectively, three genes were candidate for the responsible gene based on the whole Exome sequencing of all the six family members and on the results of In-Silico analysis. We confirmed the expression of the three genes in mouse fetal gonads and knock-out /variant knock-in mouse are being created.

研究分野：小児内分泌学

キーワード：性分化

## 1. 研究開始当初の背景

46,XY 性分化疾患は、病態として精巣発生段階の異常、男性ホルモン分泌・作用不全の2つに大別しうる。このいずれでも、卵巣組織が発生してくることは想定しにくく、報告も存在しない。われわれは、ヒト症例で 46,XY 核型をもち、卵巣成分をもつ性分化疾患家系例の2症例に遭遇した。

## 2. 研究の目的

上述の症例の責任遺伝子を同定することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(簡条書き版)

- 1) 既知の性分化疾患の遺伝子異常を次世代シーケンサーを用いて否定する
- 2) 発症患者および非発症家族の2名ずつからホールゲノム解析を行い、発症の有無、in silico 解析により候補遺伝子を特定する
- 3) 2) で得られた候補遺伝子について、マウス胎児性腺での発現を確認する
- 4) 3) で発現が確認された遺伝子については、ノックアウトマウス、および家系と同一の変異をもつノックインマウスを作成する

## 4. 研究成果

(簡条書き版)

- 1) 性分化疾患パネルの遺伝子については次世代シーケンサーでの解析で変異が否定された
- 2) 3) 家系4名、うち2名の女兒が発症から、46,XY では発症、46,XX では発症しない常染色体劣性遺伝が想定された。この仮定をもとに、ホールゲノムの解析を行い、in silico の解析およびマウス胎児性腺の解析から2つの遺伝子が候補と考えられた
- 4) 現在、ノックアウトマウス、および家系と同一の変異をもつノックインマウスの表現型を解析中である

(文書版;日本語)

現在まで報告のないヒト 46,XY の性分化疾患、精巣成分を認めず、卵巣成分(卵胞)が存在する家系症例の原因遺伝子同定を目的とする研究である。この症例では、はじめに、既知の主要な性分化疾患の責任遺伝子変異が次世代シーケンサーを用いた包括的変異解析から否定された。家系では2名の罹患者、2名に非罹患者が存在し、46,XY では発症、46,XX では発症しない常染色体劣性遺伝が想定される。この想定をもとに、家系でのエクソーム解析を行い、In Silico での解析を更に行うと、可能性が特に高い遺伝子は3遺伝子存在した。いずれもマウス胎児性腺で発生していることを確認し、ノックアウトマウスを作成中である。

(文書版;英語)

The purpose of this study is to identify the responsible gene for our human family cases with disorders of sex development, which is presumably a new entity with 46,XY and ovarian tissue. Known genes for disorders of sex development were denied as a responsible gene by using next generation sequencing technique. There are two 46,XY patients, and two non-affected 46,XY adults and two non-affected 46,XX adults. Assuming that persons with a mutation develop or do not develop this DSD disorder in 46,XY or 46,XX, respectively, three genes were candidate for the responsible gene based on the whole Exome sequencing of all the six family members and on the results of In-Silico analysis. We confirmed the expression of the three genes in mouse fetal gonads and knock-out /variant knock-in mouse are being created.

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計3件)

[The Mosaicism Ratio of 45,X May Explain the Phenotype in a Case of Mixed Gonadal Dysgenesis.](#)  
Hatano M, Fukuzawa R, Hasegawa Y.  
Sex Dev. 2018;12(4):175-179. doi: 10.1159/000489451.

[SF-1 deficiency causes lipid accumulation in Leydig cells via suppression of STAR and CYP11A1.](#)

Hatano M, Migita T, Ohishi T, Shima Y, Ogawa Y, Morohashi KI, Hasegawa Y, Shibasaki F.  
Endocrine. 2016 Nov;54(2):484-496. Epub 2016 Jul 25.  
PMID: 27455990

[The Distribution and Cellular Lineages of XX and XY Cells in Gonads Associated with Ovotesticular Disorder of Sexual Development.](#)

Nishina-Uchida N, Fukuzawa R, Ishii T, Anaka MR, Hasegawa T, Hasegawa Y.  
Sex Dev. 2016;10(4):185-190. Epub 2016 Sep 21.  
PMID: 27649576

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：高田 修治

ローマ字氏名：

所属研究機関名：国立成育医療研究センター

部局名：システム発生・再生医学研究部

職名：部長

研究者番号（8桁）：2038856

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。