

令和 6 年 5 月 7 日現在

機関番号：82612

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19283

研究課題名（和文）新たなアプローチによるヒト性分化の分子機構解明

研究課題名（英文）new approach to elucidate molecular mechanisms of sexual differentiation

研究代表者

深見 真紀（Fukami, Maki）

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、新たな観点からヒト性分化と生殖機能の分子機構を解明することである。新規疾患関連因子の探索および既知性分化疾患関連因子の機能解析によって、ヒト性分化や生殖機能に關与する因子やシグナルネットワークを解明することを目的として研究を行った。本研究の結果、単一遺伝子疾患および多因子疾患として生じる複数の性分化疾患・生殖機能障害の病態と新規疾患関連因子が明らかとなった。また、LLPSと新規男性ホルモンの病的意義が明確となった。これらの成果は英文論文として発表した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

性分化疾患は遺伝的異質性を有する疾患であり、その原因と病態には未解明な点が多い。本研究の成果は、ヒト性分化や生殖機能の分子基盤の理解につながるのみならず、性分化疾患患者・生殖機能障害患者の診断と治療に役立つ。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the molecular mechanisms of sexual differentiation and reproduction in humans from a new perspective. We investigated the etiologies of disorders of sex development (DSD) and reproductive dysfunctions, which occur as monogenic abnormalities or multifactorial disorders. This study clarified novel pathogenesis of DSD, ovarian failure, and spermatogenic failure. We also studied the pathological significance of liquid-liquid phase separation and novel androgens (11-oxygenated C19 steroids). These results were published in English papers.

研究分野：人類遺伝学

キーワード：ゲノム 遺伝子 ホルモン

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

ヒト性分化の分子基盤には未解明な点が多い。われわれは先行研究で新規性分化疾患原因遺伝子 MAMLD1 を同定した。また、性分化のマスター遺伝子 SOX9 が精巣で液-液相分離に関与することを見出した。しかし、性分化疾患患者・生殖機能障害患者の大部分で原因遺伝子変異が同定されていないことから、未知の遺伝学的因子もしくは環境因子の役割が大きいと推測される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新たな観点からヒト性分化の分子機構を解明することである。新規疾患関連因子の探索および既知性分化疾患関連因子の機能解析によって、ヒト性分化や生殖機能に関与する因子やシグナルネットワークを解明することを目的として研究を行った。

3. 研究の方法

(1) 単一遺伝子変異に起因する性分化疾患の病態の解明

原因不明の性分化疾患患者を対象に、次世代シーケンズパネル解析を行った。病的バリエーションが検出された患者について詳細な臨床解析を行い、当該遺伝子異常症の病態を解明した。

(2) 多因子疾患として生じる性分化疾患・生殖機能障害に関与する新規遺伝的因子の解明
第一に、卵巣機能不全と男性化徴候を伴う多因子疾患である多嚢胞性卵巣症候群女性患者 44 名のエクソーム解析を行った。患者の結果と対照群(非罹患日本人女性)301 例の結果を optimal sequence kernel association test (SKAT-O) を用いて解析し、患者群で有意にタンパク障害性バリエーションが集積している遺伝子の探索を行った。

第二に、非閉塞性性無精子症の分子基盤を探索するため、日本人患者 115 例のエクソーム解析を行った。正常核型で合併症の無い症例を対象とした。162 の既知疾患原因遺伝子/候補遺伝子について病的バリエーションを探索した。また、患者の結果と対照群(非罹患日本人)202 例の結果を SKAT-O を用いて解析し、疾患に関連する遺伝子を探索した。

(3) 性分化疾患発症における液-液相分離(LLPS)や新規男性ホルモンの意義の解明

近年、SOX9 変異が LLPS を介して性分化疾患を招くことが明らかとなった。また、11-oxygenated C19 steroids がヒトにおいて新規男性ホルモンとして機能していることが見いだされた。本研究では、自験例および論文のシステマテックレビューから LLPS と 11-oxygenated C19 steroids と性分化疾患の関連について検証した。

4. 研究成果

(1) 単一遺伝子変異に起因する性分化疾患の病態の解明

第一に、SRD5A2 ホモ接合性バリエーションを有する中国人 46、XX 性分化疾患患者の内分泌学的解析から、5 α -レダクターゼ欠損症の新生児期の病態を明らかとした。また、この患者の詳細なゲノム解析により、SRD5A2 にアジア人特異的創始者変異が存在することを見出した。第二に、DHX37 のヘテロ接合性変異を有する患者 4 名の臨床解析を行った。DHX37 は最近見いだされた新規 46,XY 性分化疾患原因遺伝子である。4 名の解析の結果、DHX37 異常症の本態が、胎児期に一旦形成された精巣の退縮であることが明らかとなった。現在

DHX37 の細胞内局在を解析し、このタンパクがどのように精巢の維持に関与しているかの検討を開始している。

(2) 多因子疾患として生じる性分化疾患・生殖機能障害に関与する新規遺伝的因子の解明
第一に、多嚢胞性卵巣症候群患者のエクソーム解析の結果、患者群において有意に GSTO2 遺伝子の希少タンパク障害性バリエーションの頻度が高いことが見いだされた。GSTO2 は glutathione transferase をコードする遺伝子で、卵巣において強く発現している。過去の研究でこの遺伝子およびそのパラログである GSTO1 の common SNP が多嚢胞性卵巣症候群のリスクに関与する可能性が見いだされている。本研究の成績は、GSTO2 の希少病的バリエーションが多嚢胞性卵巣症候群のリスクに関与することを示唆する。

第二に、非閉塞性無精子症患者のエクソーム解析の結果、9 例(7.8%)で既知疾患原因遺伝子もしくは候補遺伝子の病的バリエーションが検出された。これには、DMRT1, PLK4, SYCP2, TEX11, USP26 のバリエーションが含まれる。一方、SKAT-O では全ゲノムに有意の疾患関連遺伝子は同定されなかった。以上の成績は、非閉塞性無精子症発症における既知疾患原因遺伝子変異の重要性と、本症の遺伝的異質性を示すものである。

(3) 性分化疾患発症における液-液相分離(LLPS)や新規男性ホルモンの意義の解明
性分化疾患の原因として LLPS と 11-oxygenated C19 steroids の重要性について検証した。LLPS は、性分化疾患を含むさまざまな内分泌学的異常を招く可能性が見出された。11-ケトテストステロンはアロマトラーゼによる変換を受けずに胎盤通過するという特質を有することかた、母体腫瘍による 11-ケトテストステロン過剰産生が 46,XX 性分化疾患の新規発症機序であることが明らかとなった。

5. まとめ

単一遺伝子疾患、多因子疾患として生じる性分化疾患の病態と新規疾患関連因子を解明した。また、LLPS と新規男性ホルモンの病的意義を明らかにした。これらの成果は英文論文として発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Tamaoka Satoshi, Saito Kazuki, Yoshida Tomoko, Nakabayashi Kazuhiko, Tatsumi Kenichi, Kawamura Toshihiro, Matsuzaki Toshiya, Matsubara Keiko, Ogata Kawata Hiroko, Hata Kenichiro, Kato Fukui Yuko, Fukami Maki	4. 巻 22
2. 論文標題 Exome based genome wide screening of rare variants associated with the risk of polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12504	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 Maki	4. 巻 31
2. 論文標題 11-Oxyandrogens from the viewpoint of pediatric endocrinology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Pediatric Endocrinology	6. 最初と最後の頁 110 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1297/cpe.2022-0029	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 Akiba Kazuhisa, Katoh-Fukui Yuko, Yoshida Kei, Narumi Satoshi, Miyado Mami, Hasegawa Yukihiro, Fukami Maki	4. 巻 5
2. 論文標題 Role of Liquid-Liquid Separation in Endocrine and Living Cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 bvab126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvab126	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 Miyado Mami, Fukami Maki, Ogata Tsutomu	4. 巻 16
2. 論文標題 MAMLD1 and Differences/Disorders of Sex Development: An Update	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Sexual Development	6. 最初と最後の頁 126 ~ 137
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 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 0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 性分化疾患の性ホルモン補充。 クリニカルアワー
3. 学会等名 日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 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 深見真紀
2. 発表標題 ヒト性研究の最前線
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 深見真紀
2. 発表標題 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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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