

Title	ヒトダイオキシン受容体抑制因子の同定およびそのPro185A1a多型と矮小陰茎との相関研究
Sub Title	
Author	藤田, 秀樹(Fujita, Hideki)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.29-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0029

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ヒトダイオキシン受容体抑制因子の同定および そのPro185Ala多型と矮小陰茎との関連研究

藤 田 秀 樹

内容の要旨

比較的低用量のダイオキシン類を母体ラットに投与することにより、オス胎仔精囊・前立腺の重量が減少、妊孕性低下という不完全男性化徴候が生じる。このようなダイオキシン類の生体への作用は、ダイオキシン受容体であるAryl hydrocarbon receptor (Ahr) を介して伝達される。最近、Ahrを抑制する蛋白Aryl hydrocarbon receptor repressor (Ahrr) がマウス種において同定された。本研究では、まずヒトAHRR遺伝子を同定した。次に「胎児が子宮内で催奇形因子に曝露した場合の奇形発症は、胎児の遺伝的背景に依存する」という作業仮説に基づき、不完全男性化徴候である矮小陰茎とAHRR蛋白の多型に遺伝疫学的な関連が存在するか否かを検討した。

GenBank遺伝子データベースに登録されたヒト無名cDNA配列群とマウスAhrr遺伝子のcDNA配列を逐次比較し、アミノ酸レベルで55%の同一性・81%の相同性を有する無名cDNA配列KIAA1234を同定した。KIAA1234のヒト染色体上の位置を放射線照射ヒト・げっ歯類ハイブリッド細胞パネルを用いて決定したところ、第5染色体短腕末端にマップした。この位置はマウスAhrrのマップする第13番染色体とシンテニーの位置関係にある。以上の成績からKIAA1234がマウスAhrrのヒトオルソログであると結論した。ヒト無名ゲノム配列群とKIAA1234cDNA配列を逐次比較しエキソン・イントロン構造を決定した。正常日本人由来ゲノムDNA等量混和物を鋳型として、全エキソンの塩基配列をPCR-シーケンシング法により解析し、第6エキソン内にPro185Ala多型を同定した。

同定したAHRR-Pro185Ala多型と矮小陰茎（陰茎長＝平均-2.5SD未満）の発症について関連解析を行った。インフォームドコンセントを得た59人の日本人患者と80人の日本人正常男性の全血からゲノムDNAを抽出し、PCR-シーケンシング法または熱変性高速液体クロマトグラフィー法によりジェノタイプングを行った。患者群における185Proアレル・ホモ接合体の割合は46% (27/59) であり、正常対照群における27% (22/80) に比して有意に高値であった ($p=0.03$)。

今回の研究により、ダイオキシン受容体の抑制物質であるAHRRの遺伝子多型と不完全男性化徴候である矮小陰茎に統計的な相関が存在することが示された。ダイオキシン曝露と矮小陰茎の因果関係を証明するものではないが、両者が関連すること、さらに、矮小陰茎の発症に胎児の遺伝的背景が関与している可能性を示唆する結果である。

論文審査の要旨

本研究では、GenBank遺伝子データベースに登録されたヒト無名cDNA配列群とマウスArylhydrocarbon receptor repressor遺伝子（以下AHRR）のcDNA配列を逐次比較し、マウスAhrrと高い相同性（アミノ酸レベルで81%）を有する無名cDNA完全長配列KIAA1234を同定し、マウスAhrrのオルソログであると結論した。ヒトAHRR第6エキソン内にPro185Ala多型を同定し、矮小陰茎（陰茎長-2.5SD未満）との関連解析を行った。59名の患者群におけるPro185アレル・ホモ接合体の割合（27/59）と正常対照群における同アレル・ホモ接合体の割合（22/80）を比較したところ有意な差を認めた。

審査では、まずKIAA1234がマウスAhrrのオルソログであるとする結論の妥当性について質問された。両者の染色体座位がsyntenicな位置関係にあること、KIAA1234が放射線照射ハイブリッド細胞パネルによっても第5染色体短腕末端にマップし、他の重複遺伝子を認めなかったことが根拠として提示された。つづいてヒトAHRRの組織特異的発現について、内分泌臓器や生殖器における発現が評価されていない点について説明を求められた。精巣においてAHRRが高発現しているとの報告が提示され、AHRR多型と矮小陰茎の相関に生物学的意義があるとする本研究の結論に矛盾しないことが説明された。AHRRのPro185アレルとAla185アレルの機能に差があるか否かについて未検討である点が指摘され、今後、蛋白レベル、活性レベルで両アレルの機能解析を行うようにとの助言がなされた。Pro185アレルとAla185アレルがHardy-Weinberg平衡にあったことの意義について質問された。本多型が分子進化的に中立で、reproductive fitnessに負の影響を与えることがなかった可能性が高いことが説明された。本研究は、患者群・対照群におけるAHRRと矮小陰茎の関連について評価したのであって、ダイオキシン曝露と矮小陰茎の直接的関連を評価していないことについて質疑がなされた。本研究が患者群、対照群でダイオキシン曝露量に差はないとの仮定にたって実施されたことに関連して、母乳、食物中のダイオキシン量と土壤汚染が主たる交絡要因と考えられる事、旧厚生省による調査によれば、これらの要因に大きな地域差を認めない事が説明された。今後は、母乳栄養に着目した検討、同胞間での検討が重要課題である、との助言がなされた。

矮小陰茎患者と矮小陰茎のない同胞対を対象とした解析、食物内容や居住地などの交絡要因を調整する事、Pro185アレルとAla185アレルの機能について蛋白レベル・発生レベルでの比較をする事、Ahrrのノックアウトマウスを作成しダイオキシン類の影響を評価する事が今後の課題であるが、AHRR多型と矮小陰茎の発症が関連する可能性を初めて示唆した点において意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄
分子生物学 清水 信義 産婦人科学 吉村 泰典
泌尿器科学 村井 勝
学術確認担当者：
審査委員長：清水 信義

試問日：平成16年2月19日