

Title	Association of Cryptorchidism with a Specific Haplotype of the Estrogen Receptor $\alpha$ Gene : Implication for the Susceptibility to Estrogenic Environmental Endocrine Disruptors
Sub Title	停留精巣とエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子特定ハプロタイプの関連性 : 内分泌攪乱物質のエストロゲン作用に対する個体の遺伝的感受性の関与について
Author	吉田, 理恵(Yoshida, Rie)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2006
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.83, No.2 (2006. 6) ,p.18-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0018">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20060602-0018</a>

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.

# Association of Cryptorchidism with a Specific Haplotype of the Estrogen Receptor $\alpha$ Gene: Implication for the Susceptibility to Estrogenic Environmental Endocrine Disruptors

(停留精巣とエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子特定ハプロタイプの関連性：内分泌攪乱物質のエストロゲン作用に対する個体の遺伝的感受性の関与について)

吉田 理恵

## 内容の要旨

停留精巣を含む雄性性機能障害発症率は近年増加し、その原因として大部分の内分泌攪乱物質が有するエストロゲン様作用の関与が推測されている。そして、これらのエストロゲン様内分泌攪乱物質がエストロゲン受容体を介して効果を発揮することから、同受容体遺伝子多型は、内分泌攪乱物質に対する遺伝的感受性に関与すると推測される。本研究では、この作業仮説を検証する第一歩として、停留精巣患者と対照男児を用いてエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子 (*ESR1*) のハプロタイプ解析を行った。

患者 (停留精巣を有する日本人男児) 63例および対照 (正常外陰部を有する思春期前男児) 47例において、*ESR1* 遺伝子全長 (>300kb) にわたり6-38kb間隔に存在し、マイナーアレル頻度15%以上のSNP15個 (SNP1-SNP15) の遺伝子型を決定した。遺伝統計学的手法を用いて連鎖不平衡領域を同定し、この領域におけるハプロタイプ解析を行った。また、*ESR1* 遺伝子の全エクソンおよび近傍のイントロンの配列をPCR-直接シーケンシング法で決定した。

患者、対照ともに、SNP10から14を包含する約50kbの連鎖不平衡領域が同定された。この領域に存在するAGATAハプロタイプの推定頻度は、患者では34.0%、対照では21.3%と患者に多く認められた ( $P=0.037$ )。そして、このハプロタイプは、劣性効果を有すると仮定した場合、有意に停留精巣発症と関連した ( $P=0.006$ )。さらに、AGATAハプロタイプホモ接合体頻度は、患者では10/63、対照では0/47と患者に多く認められた ( $P=0.0042$ )。なお、AGATAハプロタイプホモ接合体患者10例において、*ESR1* 遺伝子全エクソンおよび近傍のイントロン配列に構造変化は認められなかった。

本研究の成績は、*ESR1* 遺伝子には連鎖不平衡領域が存在し、この領域内の特定ハプロタイプホモ接合体が停留精巣発症と相関することを示唆する。この特定ハプロタイプホモ接合体は、内分泌攪乱物質のエストロゲン様作用を増強することで停留精巣発症感受性を亢進すると推測される。文献的には、エストロゲン様作用が増強すると、ライディッヒ細胞における*INSL3* 遺伝子発現抑制により精巣導管形成が障害されること、また、同細胞におけるアンドロゲン分泌低下により頭側懸垂帯遺残および外陰部発達障害が生じることが報告されている。特定ハプロタイプがエストロゲン様作用を増強する機序として、*ESR1* 遺伝子翻訳領域の構造変化は否定的であり、その解明は、今後の研究課題である。また、現在、マイクロペニス、尿道下裂、精子形成障害などの雄性性機能障害において、*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプとの関連性が再現されるか否かを解析中である。

## 論文審査の要旨

停留精巣を含む雄性性機能障害発症率は近年増加し、その原因として大部分の内分泌攪乱物質が有するエストロゲン様作用の関与が推測されている。そして、エストロゲン様作用がエストロゲン受容体を介して発揮されることから、内分泌攪乱物質に対する個体の遺伝的感受性にはエストロゲン受容体 $\alpha$ 遺伝子 (*ESR1*) 多型が関与していると考えられる。本研究は、内分泌攪乱物質に対し高い遺伝的感受性を有する男児が雄性性機能障害を発症しやすいという作業仮説を検証する第一歩として、停留精巣患者および対照男児を用いて*ESR1* 遺伝子ハプロタイプ解析を行い、*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプホモ接合体が停留精巣発症と強く相関することを示した。

審査では、第一に、停留精巣患者と対照男児における環境因子の調査方法について質問された。停留精巣患者と対照男児両群において問診表への記載内容の確認および外来での十分な問診を行い、両群における環境因子をほぼ等しくしたと回答された。

第二に、内因性エストロゲンあるいはエストロゲン様作用を有する化学物質への暴露量の違いが停留精巣発症に関与している可能性について質問された。本研究結果からその可能性を完全に否定できないため、機能解析実験を行い、*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプホモ接合体がエストロゲン受容体を介する作用を増強することを確認する必要がある、と回答された。

第三に、男児または男性において、*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプホモ接合体を診断することの臨床的意義について質問された。*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプホモ接合体はエストロゲン様作用を有する化学物質への暴露による雄性性機能障害発症のリスクが高いと推測される。したがって、エストロゲン様作用を有する化学物質への暴露量を可能な限り少なくすることで雄性性機能障害発症を予防することが可能と考え、と回答された。

第四に、他の雄性性機能障害における*ESR1* 遺伝子ハプロタイプ解析結果について質問された。現在までに小陰茎を対象として同様の解析を終了し、停留精巣発症と関連した*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプホモ接合体が小陰茎発症にも関与していることが見出された、と回答された。

また、本研究結果から停留精巣発症におけるエストロゲン様作用の関与は示唆されたが、停留精巣発症と内分泌攪乱物質の関連性を述べるためには内分泌攪乱物質を用いた直接的な検討が必要である、との指摘があった。

以上、本研究は停留精巣とエストロゲン様作用を有する内分泌攪乱物質の関連性について今後さらに検討すべき課題を残しているものの、停留精巣発症における*ESR1* 遺伝子特定ハプロタイプの関連性を示した点で有意義な研究であり、エストロゲン様作用を有する内分泌攪乱物質への暴露による停留精巣発症機序の解明につながることを期待される、と評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄  
産婦人科学 青木 大輔 医化学 末松 誠  
産婦人科学 吉村 泰典  
学力確認担当者：  
審査委員長：青木 大輔

試問日：平成17年12月26日