

Title	Haplotype analysis of the estrogen receptor $\alpha$ gene in male genital and reproductive abnormalities.
Sub Title	男児外陰部異常症および精子形成障害におけるエストロゲン受容体1型遺伝子のハプロタイプ解析
Author	渡邊, 昌紀
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.24-
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=AN00069296-20070602-0024">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0024</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.

# Haplotype analysis of the estrogen receptor $\alpha$ gene in male genital and reproductive abnormalities.

(男児外陰部異常症および精子形成障害におけるエストロゲン受容体1型遺伝子のハプロタイプ解析)

渡 邊 昌 紀

## 内容の要旨

近年、男児外陰部異常症や精子形成障害の増加を示す疫学的データが日本や欧米諸国から報告されている。この現象は、遺伝因子では説明できず、内分泌攪乱物質 (EEDs) を含む多くの環境因子に起因すると考えられる。特に、多くのEEDsが有するエストロゲン様効果の暴露がヒトおよび実験動物において男性機能低下を招くことから、エストロゲン様EEDsが男性性機能障害の主因と推測される。このエストロゲン様EEDsの効果には、個体の遺伝的感受性が関与すると考えられる。そして、その効果が、通常エストロゲン受容体 (ER) を介して発揮されることから、ER遺伝子多型は遺伝的感受性に大きく寄与すると推測される。既に我々は、63例の日本人停留精巢 (CO) 患者を対象として、エストロゲン受容体1型遺伝子 (ESR1) 上の15個のSNPを用いてハプロタイプ解析を行い、SNP10-14で決定される同遺伝子の3'側約50kb領域に連鎖不平衡領域 (LD) が存在し、このLD内に存在するAGATAハプロタイプのホモ接合性がCO発症と強く関連することを見いだしている ( $P=0.0040$ , オッズ比 7.6)。

今回、エストロゲン様EEDsとの関連が示唆される尿道下裂 (HS) 患者43例、小陰茎 (MP) 患者70例、年齢適合小児対照群 (CB) 82例、精子形成障害 (SF) 患者80例、男性対照群 (CM) 135例において、ESR1遺伝子のハプロタイプ解析を行い、同様の成績の再現性について検討した。その結果、各々の患者群と対照群において、SNP10-14を包含するLD (連鎖不平衡係数 $|D'|$ , 0.8以上) が同定され、領域内に4つの主要ハプロタイプ (GAGCC, AGATA, GGGTA, AGGTA) が推定された。この主要ハプロタイプ頻度は、HS患者、SF患者の90%以上、MP患者、CM群の80%以上を占めた。この4つのハプロタイプのうち、AGATAハプロタイプのホモ接合体頻度は、HS患者においてCM群より顕著に高く ( $P=0.0000033$ , オッズ比 11.26)、MP患者においてCM群より軽度の高値であった ( $P=0.034$ , オッズ比 3.64)。これに一致して、AGATAハプロタイプは、劣性効果を仮定したときに、HSと密接に相関し ( $P=0.0000022$ , オッズ比 11.26)、MPと弱く相関した ( $P=0.040$ , オッズ比 3.64)。AGATAハプロタイプとSFの間には有意の関連性は認められなかった。残る3つのハプロタイプ頻度は、患者—対照群において同等であった。

以上の成績は、COのみならず、HSやMPにおいても、ESR1の特定ハプロタイプのホモ接合性が遺伝的感受性に関与することを示唆する。この特定ハプロタイプは、エストロゲン様作用効果を増強することで、アンドロゲン効果およびINS3効果を抑制し、男児外陰部異常発症感受性を亢進させると推測される。そして、HSにおける顕著な成績は、HSが性分化臨界時期におけるアンドロゲン効果減弱を反映する表現型であることから、EEDsが性分化臨界時期を含む全妊娠経過を通じて影響することに一致する。なお、この特定ハプロタイプとSFに関連性が認められなかったことは、生殖細胞で強く発現するESR2がSFの感受性に関与することを示唆する。現在、ESR2ハプロタイプ解析を実施中である。

## 論文審査の要旨

近年尿道下裂、停留精巢等、男児外陰部異常症や精子形成障害患者の増加を示す疫学的データが日本や欧米諸国から報告されている。原因に関して未だ明確なエビデンスは示されていないが、1つには内分泌攪乱物質 (EEDs) を含む多くの環境因子の関与が示唆されている。特にヒトおよび実験動物において、エストロゲン様効果をもつEEDsの曝露により、外陰部異常症や精子形成障害が引き起こされることがその理由である。このエストロゲン様EEDsの効果は、主に1型エストロゲン受容体 (ESR1) を介して発揮されることから、ESR1遺伝子多型が個体のエストロゲン様EEDsに対する感受性に関与し、また男児外陰部異常症や精子形成障害発症感受性に関与することが推測される。本研究は尿道下裂、ミクロペニス、精子形成障害患者及び対照群を対象に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尿道下裂、ミクロペニスの発症と強く相関する可能性について示唆した。

審査では、第一に、抽出した疾患群、対照群における、研究結果に影響を及ぼす潜在的な偏りの有無について質問された。解析対象者に対して、問診表の記載内容の確認及び面接による十分な問診を行ったこと、また完全に網羅することは困難であるが、居住地域による特定物質の曝露の有無や、就業状況、食習慣等について十分に確認したこと、かつ人類遺伝学的には対象者間で偏りはなく、遺伝的に均質であると回答された。

第二に、解析対象数の適否について質問された。本解析で用いたアルゴリズムの性質上、解析対象数は適していると解釈しているが、今後解析対象数を増やして結果の再現性が得られるか否かにつき検証する必要があると回答された。

第三に、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。理論上、発症リスクの高い症例のエストロゲン様EEDs曝露を可及的に回避することが疾患発症を予防する対策となる可能性があるとして回答された。

また、EEDsに関する研究はその性質上、社会的影響力が極めて大きいことが予想されるため、特にSNPs解析による疾患との相関解析結果の評価は厳格になされなければならないこと、かつ研究成果の社会への還元は極めて慎重になされなければならないとの指摘があった。

以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残しているものの、尿道下裂、ミクロペニスの発症におけるESR1遺伝子特定ハプロタイプの関連性を示した点で非常に有意義な研究であり、エストロゲン様EEDsの曝露による尿道下裂、ミクロペニスの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 産婦人科学 吉村 泰典  
産婦人科学 育木 大輔 小児科学 高橋 幸雄  
分子生物学 清水 伯義

学力確認担当者：  
審査委員長：育木 大輔

試問日：平成19年2月1日