

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	林 美 恵
論文審査担当者 主 査 小児科学 長谷川 奉 延 分子生物学 塩 見 春 彦 産婦人科学 田 中 守 外科学 藤 野 明 浩 学力確認担当者：金井 隆典 審査委員長：塩見 春彦 試問日：2025年 2月12日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Genetic and Clinical Characteristics of 185 Japanese Children With 46,XY Differences of Sex Development (46,XY 性分化疾患を有する日本人小児185名の分子遺伝学のおよび臨床的特徴)				
46,XY性分化疾患（Differences of Sex Development, DSD）は、46,XY核型を有し、性腺、内性器、外性器のいずれかが非定型的である先天性の疾患群である。多数の責任遺伝子が関与することが知られている。本研究では、外性器の異常が中等度から重症の日本人小児46,XY DSD 185例を対象に、25個の既知責任遺伝子を解析した。本邦の単一遺伝子疾患の割合は26%であり、外性器または内性器の重度な男性化不全は単一遺伝子疾患の存在を示唆する所見であることが報告された。				
審査では、まず46,XY DSDの発生頻度について問われ、1/20,000人と推定されると回答された。本疾患に興味をもった理由を問われ、疾患機序解明への興味と実臨床経験からであると回答された。研究を担当した部分を問われ、次世代シーケンサー解析以外のすべてを担当したと回答された。対象者のミュー管構造同定ありとなしの比は正しいかと質問され、既報がないため比較は難しいが、微細なミュー管構造の同定が難しい点を考慮すると同定なしは過大評価されている可能性があるという回答された。合併する先天性疾患についての質問に対し、心疾患が最も多く、二分脊椎、肺低形成などがあると回答された。				
25個の遺伝子から、現在さらに責任遺伝子が増えていると確認された後、個々の責任遺伝子による臨床症状の特徴の有無について質問を受け、明確な特徴はないと回答された。翻訳領域外の原因の可能性について問われ、遺伝子発現調節領域の異常や、エピジェネティックな異常が疾患の病因として役割を果たしている可能性もあると回答された。本研究の遺伝子バリエーション陰性例に対し、エクソーム解析、全ゲノム解析で新規責任遺伝子を探索すべきであったと助言された。さらに、人工知能や機械学習を用いて性分化に関わる分子経路を解明することを提案された。				
NR5A1機能解析の中でWestern Blottingにおける蛋白質発現量と細胞内局在実験における蛋白質発現の背景の不一致についてさらに検討すべきであったと指摘された。NR5A1バリエーション細胞内局在についてさらに詳細な検討をすべきであると提案された。また、常染色体上に存在する遺伝子のバリエーションが男性外性器の発生異常を引き起こすメカニズムについて質問された。性分化過程で、常染色体上に存在する遺伝子のバリエーションによる未分化性腺発生障害、あるいは精巢分化障害の結果、男性ホルモン産生が障害されるためと回答された。				
本研究の臨床への応用について問われ、重症の外性器異常を有する症例には次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を優先し、重症でない症例には臨床症状を詳細に検討してから個別に遺伝子解析の適応を考えるとよいと回答された。				
以上、本研究は今後さらに検討すべき課題を残すものの、46,XY DSDの多数の患者を対象に、単一遺伝子疾患の割合を本邦で初めて明らかにし、外性器または内性器の重度な男性化不全は単一遺伝子疾患の存在を示唆する所見であることを示した点で有意義な研究と評価された。				