

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	林 美 恵
主 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)				
(内 容 の 要 旨)				
46,XY性分化疾患 (Differences of Sex Development : DSD) は発症要因が多様な疾患群の総称である。本疾患群は、性分化過程における多様な分子遺伝学的機序により、複雑な病態を呈する。とくに単一遺伝子疾患による46,XY DSDの詳細な臨床像は十分に解明されておらず、患児を対象とした大規模な遺伝学的解析の報告はない。 本研究では、日本人46,XY DSD患児185例 (178家系) を対象に、単一遺伝子疾患の頻度を推定し、それらを有する患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。対象は16歳以下で初診となった、外性器の男性化障害の程度が中等度から重度 (Quigley分類 grade3-7) に該当する症例とした。46,XY DSDに関連する25遺伝子について、PCRダイレクトシークエンス法および次世代シークエンサーを用いて段階的に解析を行い、アメリカ臨床遺伝・ゲノム学会ガイドラインに基づいて同定されたバリエントの病的意義を評価した。また、外性器や内性器の表現型、家族歴の有無、随伴症状の有無に特に注目して臨床的特徴を分析した。 その結果、全体の26% (51例、47家系) において単一遺伝子による病的バリエントが同定され、その内訳はAR (11%)、SRD5A2 (4.5%)、NR5A1 (4.0%)、SRY (2.8%)、WT1 (1.1%)、STAR (1.1%)、CYP17A1 (0.56%)、HSD3B2 (0.56%)、MAP3K1 (0.56%) であった。外性器の重症度との関連では、単一遺伝子疾患の割合は、完全女性型外性器 (Quigley 分類 grade 6/7) の症例で91%、不完全な男性化 (Quigley 分類 grade 3-5) の症例で19%と有意な差が認められた ($P < .001$)。また、内性器の表現型との関連では、単一遺伝子疾患の割合は、ミューラー管遺残を伴う症例で57%、伴わない症例で26%と有意な差が確認された ($P = .029$)。これら完全女性型外性器を示す症例ではARおよびSRY病的バリエントが主な原因であった。一方、不完全な男性化を示す症例ではAR、NR5A1、SRD5A2など、より多様な遺伝子が関与していた。また、家族歴の有無による原因遺伝子同定率に有意差は認められず、性分化疾患以外の先天異常を伴う症例においても、STAR病的バリエントによる原発性副腎不全を伴う2例を除き、原因遺伝子は同定されなかった。 本研究により、日本人46,XY DSD患児において、外性器の女性化が強いほど、またはミューラー管遺残を伴う場合ほど、単一遺伝子疾患である可能性が高いことを明らかにした。これらの知見は、46,XY DSD患児の診断精度向上に貢献し、個別化医療の実現に向けた重要な指標を提供するものである。				