

〈8〉性分化異常症を招く遺伝的機序の解明—性逆転患者(XX男性およびXY女性)における候補遺伝子の変異解析—

室谷 浩二

慶應義塾大学医学部附属病院小児科

本研究では性分化異常症を招く遺伝的機序の一端を解明する目的で、核型と性腺構造が不一致である性逆転患者(XX男性およびXY女性)を対象に、性腺形成に関与すると想定される候補遺伝子の変異解析を行った。

対象はXX男性15例、XY女性5例である。全例において、性腺形成過程に関与している(あるいは関与すると想定されている)4個の遺伝子(SRY遺伝子、DAX-1遺伝子、DMRT1遺伝子、SOX9遺伝子)をFISH法およびDNAシーケンス法により解析した。

本研究の結果、1) DNAシーケンス方法では、XY女性1例において、DAX-1遺伝子の変異(Val126Met)が見いだされた。この変異は、正常コントロール女性100名には認められなかった。また、XX男性の2例においてSOX9遺伝子とDMRT1遺伝子の多型が見いだされた。2) FISH法では、全例において、4つの遺伝子の欠失や重複は見いだされなかった。以上の成績は、XX男性およびXY女性において、現在知られている性決定遺伝子の関与が低いことを示唆する。

ここで、XY女性の1例においてDAX-1遺伝子変異が見いだされたことは注目に値する。DAX-1遺伝子は、正常男性では1個で存在し、これが2個存在するとSRY遺伝子の存在下でXY女性を招くDSS(dosage sensitive sex-reversal)の有力な候補である。今回見いだされた変異が機能亢進型であれば、DAX-1がDSSであることを直接的に証明する世界で初めての成績となる。現在、この変異がDAX-1遺伝子の機能亢進を招くかどうか、in vitroでの検討を行っている。

参考文献

1. 山本敬一, 室谷浩二ほか. SRY(-)XX maleとSRY(+)XY female: 候補遺伝子の変異解析. 第45会日本人類遺伝学会大会抄録集, Supple., 119(0-89), 2000.