

4-2-4 小児思春期発育研究部（成長障害研究室、小児代謝病態研究室）

1. 概要

小児思春期発育研究部（および成長障害研究室）の目的は、小児期、思春期さらには成人期において発症する内分泌関連疾患の分子遺伝学的解析を行い、その成果を医療のみならず社会全体に還元することである。特に、成長障害、性分化異常、生殖機能障害、およびこれらに関連する先天奇形症候群や染色体異常症を主たる研究対象とし、その病態を単一遺伝子疾患と多因子疾患の両者の観点から解析する。そして、単一遺伝子疾患の観点では、新規原因遺伝子の発見、疾患成立機序の解明、遺伝子型・表現型解析による臨床像の解明、迅速かつ正確な診断法の確立、原因療法の適正化、新規原因療法の開発を目指す。多因子疾患の観点では、疾患感受性遺伝子多型、環境反応性遺伝子多型、薬剤応答性遺伝子多型の同定と、それに基づく疾患発症機序の解明、社会環境の評価（内分泌攪乱物質など）、对症療法の適正化と重篤な副作用の回避を目指す。

2. 研究活動

2.1 成長障害

- 2.1.1. 擬常染色体領域の成長遺伝子 SHOX (short stature homeobox containing gene) SHOX の半量不全が、性腺エストロゲンの骨成熟作用および拡張リンパ管の骨圧迫作用のもとで、低身長のみならずターナー骨格徴候全般を招くことを見いだした。そして、性腺抑制療法が有効な治療法になりうることを示した。
- 2.1.2. SHOX 遺伝子発現調節領域を、SHOX 遺伝子から 3' 方向へ約 150 kb 離れた 39 kb 領域に局限した。
- 2.1.3. 本邦の遺伝性成長ホルモン欠損症 型の患者で GH-1 遺伝子の遺伝子を解析し、R183H 変異および K41X 変異を同定した。GH-1 minigene を作成し培養細胞で発現し、K41X 変異がスプライシング異常をきたして、優性遺伝形式の成長ホルモン欠損症を引き起こすことを明らかにした。

2.2 性分化異常症

- 2.2.1. X 連鎖性滑脳症・精巢形成障害症候群の責任遺伝子 ARX のクローニングを行い、新規ヒト遺伝子疾患を確立した。
- 2.2.2. XY 女性において SF1 遺伝子異常症を世界で始めて同定し、機能解析をおこなった。
- 2.2.3. 男女共通の外陰部異常症と骨系統疾患を生じる Antley-Bixler 症候群が、POR 遺伝子変異により発症することを見だし、新規ヒト遺伝子疾患概念を確立した。また、その発症機序がペルオキシゾーム内の P450 酵素群に関与する電子伝達系異常で説明されることを見いだした。
- 2.2.4. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全と嗅覚障害を伴う Kallmann 症候群 40 例において、KAL1 遺伝子変異が約 30%、KAL2 遺伝子変異が約 10%を占めることを見いだした。また、KAL1 遺伝子変異が腎構造異常を高率に合併すること、KAL2 遺伝子変異が骨の異常をしばしば伴うことを明らかとした。さらに、KAL2 遺伝子変異患者が、不妊治療に良好に反応し妊孕性を獲得し、その結果、変異遺伝子が次世代に伝達されうることを 4 家系において見いだした。
- 2.2.5. ミクロペニス患者においてアンドロゲン効果に関連する AR と SRD5A2 遺伝子の変異解析を行い、AR 遺伝子変異を 1 例に、SRD5A2 遺伝子変異を 3 例に認めた。そして、SRD5A2 遺伝子変異患者が原因療法となるジヒドロテストステロン軟膏塗布にのみ良好に反応したことから、単一遺伝子疾患の診断とそれに伴う原因療法の重要性を確認した。さらに、SRD5A2 異常症の診断が新鮮尿のステロイドプロファイル解析でほぼ 100%可能であることを示し、原因療法が可能な SRD5A2 異常症の簡便かつ信頼できるスクリーニング法を開発した。

- 2.2.6. ミクロペニス患者 81 例および停留精巣患者 74 例においてダイオキシン受容体抑制因子遺伝子の P185A 多型が疾患発症に相関することを見いだした。これは、ダイオキシンの内分泌作用にたいして感受性が高い個体が存在することを世界で初めて示唆する所見である。
- 2.2.7. ミクロペニス患者 100 例においてエストロゲン 受容体のハプロタイプ解析を 16 個の SNPs を対象として行い、リガンド依存性転写活性化ドメインに連鎖不平衡領域が存在し、このハプロタイプ頻度が疾患発症に相関することを世界で初めて明らかとした。さらに、停留精巣患者 74 例と無精子症患者 123 例において、同様の解析を進行中であり、現在、上記連鎖不平衡領域の頻度が、患者群と正常群で有意に異なることを見出している。これは、内分泌攪乱物質の大部分がエストロゲン 受容体を介してエストロゲン様作用をもたらす、その結果、男性機能を低下させることから、種々の内分泌攪乱物質効果にたいして遺伝的に脆弱な個体が存在することを世界で初めて示すものである。
- 2.2.8. ミクロペニス患者においてアンドロゲン効果に関連する AR と SRD5A2 遺伝子の多型解析を行い、AR 遺伝子の CAG リピート数多型および SRD5A2 遺伝子の V89L 多型が疾患感受性に関与しないというデータを得た。
- 2.2.9. ミクロペニスにたいする男性ホルモン療法の効果を検討し、AR 遺伝子の CAG リピート数多型および SRD5A2 遺伝子の V89L 多型が薬剤応答性多型ではないことを見いだした。
- 2.2.10. 9p 末端欠失と精巣および卵巣機能障害を有する患者において遺伝子型・表現型解析を行い、この領域に性分化遺伝子が存在することを明確にした。

2.3 副腎皮質刺激ホルモン-副腎系

- 2.3.1. 先天性 11 水酸化酵素欠損症の患者で、CYP11B1 遺伝子の解析を行い、新規変異を同定した。変異酵素蛋白の機能解析を行い、変異酵素蛋白では 11 水酸化酵素活性が損なわれていることを明らかにした。

2.4 生殖機能障害

- 2.4.1. 乏精子症患者において、9p 欠失を有する男性を世界で始めて見だし、精子形成遺伝子を約 300 kb 領域に局限した。
- 2.4.2. 無精子症患者 123 例においてダイオキシン受容体抑制因子遺伝子の P185A 多型が疾患発症に相関することを見いだした。
- 2.4.3. 無精子症患者 123 例においてエストロゲン 受容体のハプロタイプ解析を開始した。

2.5 先天奇形症候群

- 2.5.1. ナーナン症候群 50 例において責任遺伝子である PTPN11 変異解析を行い、PTPN11 遺伝子変異が約 40% を占めること、および、変異陽性例と陰性例の臨床像がほぼ同等であるものの、心疾患と血液疾患の発症率が変異陽性群と陰性群で異なることを見いだした。そして、変異陽性のナーナン症候群における白血病が通常自然寛解することを見だし、治療法選択における遺伝子解析の重要性を明確にした。さらに、世界で初めて PTPN11 欠失変異を見いだした。
- 2.5.2. 人工授精によって出産した Silver-Russell 症候群患児において、ゲノムインプリンティング異常が存在し、これが病因となりえることを世界で初めて見いだした。
- 2.5.3. Silver-Russell 症候群において本邦初例の母性ダイソミーを有する患者を同定した。また、この患者が feeding difficulty や間脳症状を有することから、成長障害以外のインプリンティング遺伝子が第 7 染色体に存在することが示唆された。

2.6 ビタミン及びその代謝酵素の研究

- 2.6.1. 細菌のピオチニダーゼ、リポアミダーゼを、乳酸菌（ヤクルト菌）に見出した。
- 2.6.2. 酵素にたいする基礎知見を元に、病気の原因解明への応用を行った。

- 2.6.3. タンパク質のN-末端からのアミノ酸配列決定法を、組織、体液に応用した。
- 2.6.4. 肝臓癌14名の原発性(+HCV 12名、+HBV 2名)肝癌患者の、癌部と非癌部の比較から、癌部で有意にKi値が大きい(Wilcoxon検定にて危険率0.1%にて有意であること)ことを発見した。

3. 研修

3.1 大学院生研修

- 3.1.1. 慶應大学医学部小児科、慶應大学医学部産婦人科、聖マリアンナ医大小児科

3.2 実験技師研修

4. 社会的活動

- 4.1. 緒方勤：東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学講座非常勤講師；慶應義塾大学医学部小児科学非常勤講師；東京歯科大学市川総合病院小児科客員教授；第7回小児内分泌卒後教育セミナー講師
- 4.2. 勝又規行：帝京大学医学部非常勤講師