

#### 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しう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）、対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) 遺伝子発現調節領域を、患者における遺伝子近傍欠失解析により SHOX 遺伝子から 3 方向へ約 150 kb 離れた 39 kb 領域に限局した。その後、異種間における保存配列の解析とルシフェラーゼ解析により、75 bp までに限局した。現在、チッキンエンブリオを用いた発現培養系を使った解析を行っている。
- 2.1.2. 子宮内発育不全患者においてインプリンティング遺伝子の関与をメチル化感受性 PCR 法で解析し、2例において第7染色体の父親性ダイソミー関連遺伝子の異常メチル化を見いだした。
- 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、第3エクソンのナンセンス 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。
- 2.1.4. 低身長罹患同胞対を全国から集積し、成長ホルモン関連遺伝子のヘテロ変異解析を行っている。

###### 2.2 性分化異常症

- 2.2.1. 新規性分化遺伝子を、X 染色体長腕遠位部から候補遺伝子アプローチにより、世界で初めて同定した。そして、この遺伝子の発現パターンをマウスで検討し、精巣セルトリ細胞とライディッヒ細胞特異的発現を見いだした。現在、ノックアウトマウス作成中である。
- 2.2.2. XY 女性において SF1 遺伝子異常症を、昨年度世界で始めて同定し、機能解析をおこなった。さらに、本年度では2例のXY女性において SF1 遺伝子変異を同定した。
- 2.2.3. ペルオキシゾーム内の P450 酵素群に関する電子伝達系を支配する遺伝子 POR 変異を 16 例において同定し、男女共通の外陰部異常症と骨系統疾患を生じる発症機序を解明した。また、本疾患が 21 水酸化酵素欠損症と同様、新生児マススクリーニングで陽性となること、したがって、両疾患を鑑別する必要があ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. 停留精巣患者とマイクロペニス患者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、両疾

患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、および、SF1 遺伝子の G146A 多型が疾患感受性に関与することを見いだした。

### 2.3 副腎皮質刺激ホルモン-副腎系

- 2.3.1. 本邦の PECEd 症候群の新たな家系を報告し、AIRE 遺伝子の新規の変異を同定した。
- 2.3.2. 本邦の Allgrove 症候群の新たな 2 家系を報告し、AAAS 遺伝子の新規の変異を同定した。

### 2.4 生殖機能障害

- 2.4.1. 新規精子形成遺伝子を 9p の約 250 kb 領域に局限し、候補遺伝子アプローチを開始した。
- 2.4.2. 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終了した。

### 2.5 先天奇形症候群

- 2.5.1. ヌーナン症候群責任遺伝子である PTPN11 変異解析を腫瘍陽性ヌーナン症候群において行い、変異陽性のヌーナン症候群における白血病および肝芽種が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。
- 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. 第 14 染色体父親性ダイソミーの表現型を招く責任領域を 14q34 に局限した。さらに、同様の表現型を有する同胞例を世界で初めて同定し、この患者において 14q34 の約 85 kb 領域の欠失とメチル化異常を見いだした。これにより、インプリンティングセンターを世界で初めて同領域にマップし、さらに、CTCH 配列を有する differential methylated region がメチル化パターンを制御していることを見いだした。

### 2.6 ビタミン及びその代謝酵素の研究

## 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
- 4.2. 勝又規行：帝京大学医学部非常勤講師