

ID No.	2106
研究課題名	ゲノムワイド関連解析による尿道下裂、停留精巣発症関連遺伝子の探索
研究代表者	小島 祥敬 (福島県立医科大学・教授)
研究組織	
受入教員	谷川 千津 (東京大学医科学研究所・助教)
研究分担者	胡口 智之 (福島県立医科大学・病院助手) 松田 浩一 (東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授)
研究報告書	
<p>【目的】尿道下裂は手術手技の開発が進む一方、その原因は明らかではない。これまで、内分泌攪乱物質など環境因子や遺伝因子による影響が報告されるもののその病態は未知な部分が多い。一方、近年ゲノム上の一塩基の差異(一塩基遺伝子多型:Single Nucleotide Polymorphism; SNP)が個人の特徴や疾患の発症に影響すると報告されている。そこで私達は、尿道下裂症例のSNP解析が病態解明の一助になると考えた。今回、日本人尿道下裂のSNP解析を行い、発症リスク関連遺伝子を検討した。更に、マウス胎子を用いて発現機能解析を行い、外生殖器形成への影響を検討した。</p> <p>【対象及び方法】日本人尿道下裂患児169症例(遠位型94例、近位型75例)と健常男性1,148名を対象に、Invader assayによるgenotypingを行い、Cochrane-Armitage傾向検定でSNP頻度を算出し、発症リスク関連遺伝子を同定した。また、外生殖器形成期のマウス胎子陰茎を用いて発症リスク関連遺伝子の発現をin situ ハイブリダイゼーション法により検討した。</p> <p>【結果】日本人尿道下裂発症リスク関連SNPとして、rs3816183に強い相関(<math>p=0.0019</math>)を認めた。このSNPは、キヌレン経路の酵素遺伝子である3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase(HAAO)にミスセンス変異を起こすものであった。また、遠位型尿道下裂では、DNA結合タンパクであるIroquois homeobox 6(IRX6)の上流に存在するrs6499755(<math>p=0.0472</math>)と相関を認めた。発症リスク関連遺伝子のマウス胎子陰茎におけるRNA発現解析を行ったところ、HaaOは発現していなかった。また、Irx6及び共通するIrxBクラスターのIrx3、Irx5について同様に評価したところ、Irx6は陰茎背側上皮に局在を認めた。一方、Irx3及びIrx5は胎生14.5日に尿道両側間葉細胞に強い発現を示した。</p> <p>【考察】これまで、HAAOの上流にあるキヌレン酸がダイオキシン受容体リガンドとして働くほか、代謝物のキノリン酸が性ホルモン分泌を刺激すると報告されている。今回の解析でHAAOは胎子陰茎において発現しておらず、HAAOが代謝を介し全身性に影響する</p>	

ためと推察された。また、尿道両側間葉細胞は尿道形成に重要であり、この部位に発現したIRXBクラスターは尿道板癒合に影響し、この阻害が遠位型尿道下裂の発症に関わると推察された。

【結論】日本人尿道下裂の発症リスク関連遺伝子を2つ同定し、マウス胎仔の外性器を用いてIRXBクラスターの発現パターンを明らかとした。これら発症リスク関連遺伝子の継続した機能解析が尿道下裂の病態解明の一助になると考えられた。