



Partial androgen insensitivity syndrome caused by a deep intronic mutation creating an alternative splice acceptor site of the AR gene

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2019-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小野, 裕之 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003556

論文審査の結果の要旨

部分型アンドロゲン不応症 (PAIS) は、部分的なアンドロゲン作用障害によって引き起こされ、出生時から曖昧外性器、思春期から女性化乳房を呈する 46,XY disorder of sex development (DSD)である。原因遺伝子と考えられる *AR* が検索されてきたが、病的変異が同定された症例は 25%に満たない。

申請者は PAIS が疑われる日本人家系例を経験したので、倫理的手続き後、遺伝子解析を遂行した。まず、*AR* および PAIS 様表現型の原因遺伝子である *NR5A1*, *MAMLD1*, *SRD5A2* を直接塩基配列決定によって解析したが、それらのエクソンとスプライス部位に病的バリエーションは同定されなかった。さらに、家系内の男性患者、女性保因者、正常者の全エクソーム解析を施行したが、候補となる遺伝子の翻訳領域と近傍イントロンに病的バリエーションは同定されなかった。しかし、*AR* エクソン 1 の CAG リピート数解析で、男性患者と女性保因者が共通アレルを有することが確認されたため、*AR* 非翻訳領域の変異を疑い全エクソーム解析結果の再解析を行ったところ、*AR* のイントロン 6 に新たな”AG”スプライス受容モチーフを供する c.2450-42G>A が同定された。*in silico* 解析でスプライシング異常の原因となる可能性が示唆されたため、患者のリンパ球セルラインを樹立し、抽出した mRNA を reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) によって解析し、予想通りの異常スプライシング産物を検出することができた。この異常な mRNA はシクロヘキシミド添加実験により nonsense-mediated mRNA decay を起こしていることが示され、また正常 mRNA 発現量を定量 RT-PCR で解析したところ、正常対照の 25~30%に低下していることも突きとめた。以上の実験結果から、深部イントロンの点変異によるスプライシング異常、および正常 *AR* mRNA の減少が本症例における PAIS の原因であると結論づけた。

審査委員会では、通常解析では同定困難な PAIS の原因遺伝子を詳細な解析で明らかにしたことを高く評価した。

以上により、本論文は博士（医学）の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 前川 真人

副査 星 詳子

副査 沖 隆