

201128059A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

性分化疾患における診断法の確立と  
治療<sub>指</sub>針の作成に関する研究  
(H22-難治-一般-098)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 緒 方 勤

平成 24 年 (2012) 3 月

# 目次

---

## I. 総括研究報告

性分化疾患における診断法の確立と治療方針の作成に関する研究

緒方 勤 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. 性分化疾患における診断法の確立と治療方針の作成に関する研究

緒方 勤 ----- 9

2. 性分化疾患の性自認に関する研究

大山 建司 ----- 15

3. 性分化異常症の実態把握と治療指針作成に関する研究

堀川 玲子 ----- 19

4. 初期対応の確立に関する研究

島田 憲次 ----- 27

5. 性分化疾患の長期予後-とくに精神的性発達の分析について-ホモセクシュアリティである先天性副腎皮質過形成女性の分析, およびアンドロゲンの性自認・性指向形成への影響に関する考察

有阪 治 ----- 31

6. 尿道下裂症例における重症度と術前性腺容積の検討に関する研究

野々村 克也 ----- 37

7. 性分化疾患の遺伝子診断と遺伝型-表現型解析に関する研究

深見 真紀 ----- 41

8. 性分化疾患における診断法の確立と治療方針の作成に関する研究

長谷川 行広 ----- 47

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 53

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 61

# I. 総括研究報告

## 性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成に関する研究

研究代表者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

本研究の目的は、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成である。本研究期間において得られた代表的な成果は以下の通りである。(1) 多数の性分化疾患患者における遺伝子解析により、臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、純粋型 XY 性線異形成における新規発症機序、POR 異常症におけるプロモーター欠失を含む発症機序と重症度決定因子、アロマターゼ過剰症における疾患成立機序が同定され、さらに、原因不明の性分化疾患を対象とする次世代シーケンサー解析や高密度 CGH アレイプローブ解析方法がデザインされた。(2) 尿道下裂患者の臨床的評価により、精巣機能や内分泌的長期予後データが得られた。(3) 性自認に関する小児期実態調査を行い、46,XX 21 水酸化酵素欠損症において「高度に重症の男性化（Prader 分類で 5 度）を示す患者では男性を選択することが望ましい場合がある」という考えを支持するデータが得られた。(4) 集学的医療体制の構築や相談医師の選定を行った。(5) 小児期対応の手引きを作成した。(6) これらの成果を学会雑誌に掲載し、また、日本小児内分泌学会や本研究班のホームページから発信した。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

### 共同研究者

大山建司（山梨大学大学院医学工学総合研究部）  
堀川玲子（国立成育医療研究センター）  
島田憲次（大阪府立母子保健総合医療センター）  
有阪治（獨協医科大学）  
野々村克也（北海道大学大学院医学研究科）  
深見真紀（国立成育医療研究センター）  
長谷川行洋（東京都立小児総合医療センター）

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成である。これにより、性分化疾患における医療の均てん化に貢献する。なお、本研究班の対象疾患は多岐に亘り、多くの性分化疾患を伴う先天奇形症候群も含む。

その必要性は、本症が、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であり、2006 年の性分化異常症国際会議で、本症における初期対応から長期にわたる管理戦略の構築と共に、遺伝子解析による原因疾患診断や発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。本研究班は、性分化疾患に従事する研究者、小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師から構成され、関連学会と連携して活動する。

### B. 研究方法

本研究班メンバーは、日本小児内分泌学会、日本

小児泌尿器科学会と密接に連携し、以下の研究を行った。

（倫理面への配慮）

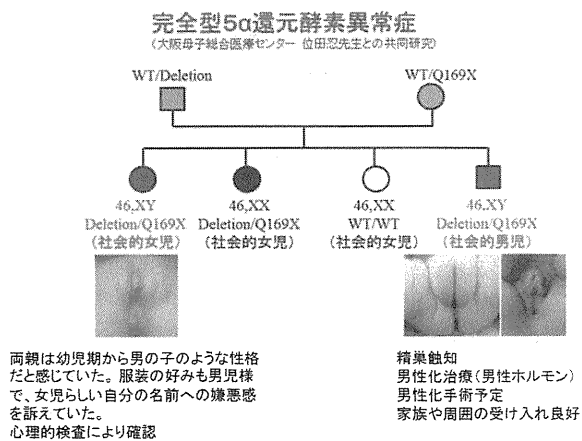
ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済である。

### C. 研究結果

#### 原因疾患診断法の確立：

臨床的アンドロゲン受容体異常症：完全型の患者では、約 70%において AR 遺伝子変異が同定されたが、不完全型の患者では 10%以下の患者においてのみ AR 遺伝子変異が見いだされた。さらに、臨床的に不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者の中で、SF1 のヘテロレフレームシフト変異が同定された。また、SF1 胎児ライディッシュ細胞特異的エンハンサーおよび胎児副腎エンハンサー異常が理論的に臨床的アンドロゲン受容

体異常症を生じると考えられることを見出した。**5α還元酵素欠損症**：第1子（遺伝的男性で、社会的な女性）が軽度外陰部男性化のために検査され、臨床的に5α還元酵素欠損症と診断された家系を解析した。この児は、生後間もなくから男児的な行動を取り、様々な心理的検査から性自認の障害が疑われていた。その後、第4子（遺伝的男性）が同様の外陰部異常症を呈したため、SRD5A2解析を行った結果、父親がこの遺伝子欠失の保因者であり、母親がこの遺伝子欠失のナンセンス変異の保因者であり、第1子と第4子（および遺伝的女児である第2子）がSRD5A2の複合ヘテロ変異患者であり、理論的に5α還元酵素の完全欠損症と判明した。その後、両親を交えた話し合いで、第4子を社会的男児として養育することとなった（図1）。現在、家族・周辺の受け入れは良好であり、本疾患患者では、男児を選択すべきという最近の考えが支持された。



**図1. 完全型5α還元酵素欠損症家系における社会的性の決定。**第1子(46,XY)は外性器の形態から女性として養育されたが、男児的行動が顕著であった。そのため、遺伝子解析が施行され、5α還元酵素をコードするSRD5A2遺伝子のナンセンス変異と欠失が見出された。第4子(46,XY)は、1子と同じ変異を持ち、本疾患における性同一性障害のデータをもとに両親と十分な話し合いの結果、男児として養育されることとなり、現在、家族・周囲の受け入れは良好である。

**純粋型XY性線異形成**：既知責任遺伝子SF1変異が同定されたことに加え、SOX9上流の微小欠失が同定された。これは世界初の成果であり、SOX9遺伝子の性線特異的エンハンサーの同定に繋がるものである。

**チトクロームP450オキシドレダクターゼ(POR)異常症**：世界で報告された患者の半数以上に相当する40例の患者を同定し、その分子遺伝学的/臨床的解析を行った。主たる成果は下記のとおりである。(1)日本人患者の遺伝子変異パターンを明らかにした。これに基づき、直接塩基配列決定とカスタムCGHアレイを用いた変異/欠失同定法および日本人特異的創始者変異の同定による迅速スクリーニング法を確立した。(2)女性性分化疾患の重症度が

POR変異体残存活性に依存しないことを見出し、本症の男性化が主としてbackdoor pathway由来のジヒドロテストステロンによって生じることを明確とした。(3)本症の外性器異常の発症には、ホルモン産生障害のほかにCYP26酵素活性低下に起因するビタミンA代謝異常が関与することを世界で初めて明らかとし、妊娠中母体のビタミンA摂取制限が外性器異常の重症化予防に有効である可能性を見出した。(4)SP1結合領域がPOR遺伝子の近位プロモーターを構成することを見出した。

**アロマトーゼ過剰症**：女性化乳房を特徴とするアロマトーゼ過剰症6家系18例の解析を行った。その結果、家系AとBではアロマトーゼ遺伝子(CYP19A1)の非翻訳エクソン1のうちの7つを包含する重複が、家系CではCYP19A1の隣接遺伝子DMXL2エクソン2-43とGLDNエクソン5-10を包含する欠失が、家系D-FではDMXL2エクソン2-43を包含する欠失が同定された。mRNA解析により、家系AとBでは、重複によって遠位に増えたプロモーターから転写が生じていることを示すクローンが得られた。家系C-Fでは、DMXL2エクソン1を含むDMXL2-CYP19A1キメラクローンが得られた。

**原因不明症例の解析**：次世代シーケンサーを用いた解析のために、既知・候補122遺伝子の全エクソンを網羅したtarget enrichment systemを設計・作製した。また、SOX9、SF1などの性分化疾患の鍵因子の臓器特異的エンハンサーを同定し、その領域の高密度CGHアレイプローブを作製した。今後、この解析を進め、遺伝的異質性や臨床的多様性の解明を進める予定である。

### 尿道下裂患者の臨床的評価

**重症度と精巣サイズ**：尿道下裂の術前に精巣サイズをエコーで測定した19例のうち、停留精巣を伴っていなかった17例を対象とし、尿道下裂の程度と性腺容積の関係を検討した。尿道下裂の重症度は近位型10例・遠位型7例で、超音波検査施行時年齢は7.2ヶ月から16か月(平均10か月)であり、総性腺容積は0.44から1.25ml(平均0.83±0.25ml)であった。近位型と遠位型を比較してみると、総性腺容積は近位型：平均0.75±0.26ml・遠位型：平均0.95±0.22mlであり、遠位型で容量が大きかったものの有意な差は見られなかった。いずれのエコー所見においても性腺内微小石灰化を認めた症例はなかった。以上から、症例数が少なく統計学的有意差は見られなかったが、近位型尿道下裂症例では遠位型尿道下裂症例に比べて精巣容積は小さく、近位型尿道下裂においては遠位型と比べて性腺機能異常が強い可能性が示唆された。

**思春期下垂体-性腺系機能**：尿道下裂手術を行い、15歳以上で評価を行った43例を対象とし、尿道下裂の程度・合併する精巣疾患と、LH・FSH・テストステロン及び精巣容積の関係を検討した。43例

った。近位型と遠位型を比較してみると、総性腺容積は近位型：平均 0.75±0.26ml・遠位型：平均 0.95±0.22ml であり、遠位型で容量が大きかったものの有意な差は見られなかった。いずれのエコー所見においても性腺内微小石灰化を認めた症例はなかった。以上から、症例数が少なく統計学的有意差は見られなかったが、近位型尿道下裂症例では遠位型尿道下裂症例に比べて精巣容積は小さく、近位型尿道下裂においては遠位型と比べて性腺機能異常が強い可能性が示唆された。

**思春期下垂体・性腺系機能：**尿道下裂手術を行い、15歳以上で評価を行った43例を対象とし、尿道下裂の程度・合併する精巣疾患と、LH・FSH・テストステロン及び精巣容積の関係を検討した。43例中14例が遠位型尿道下裂であり、29例が近位型であった。近位型のうち8例に停留精巣の既往歴があった。これらの症例を遠位型（14例）・停留精巣既往のない近位型（21例）、停留精巣既往のある近位型（8例）に分けて検討を行った。遠位型では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症が3例に、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が1例に認められた。停留精巣既往のない近位型では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が3例に見いだされた。停留精巣既往のある近位型では高ゴナドトロピン性性腺機能低下症が3例に認められた。また、萎縮精巣（10ml未満）は遠位型1例、停留精巣既往のない近位型2例、停留精巣既往のある近位型4例において認められた。

#### 性自認に関する小児期実態調査

性自認に関するアンケート調査用紙を思春期前の小児に用いられている性同一性障害の診断基準（DSM-IV-TR）を質問形式に修正して作成し、性分化疾患のうち胎児期のアンドロゲン暴露効果が異なると考えられる疾患において担当医を対象とする実態調査を行った。アンケートの回収は197症例で、回収率は35%であった。その結果は以下の通りであった。

**46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症：**社会的女性では26例の回答があり、性自認に関しては1例1項目（反対の性の遊び友達になることを強く好む）のみ該当したが、これ以外の男性傾向に該当する所見は見られなかった。

**46,XY 5α還元酵素欠損症：**社会的女性では、8歳と10歳の2例の回答があり、共に性自認の調査における男性傾向に該当すると回答した。社会的男性では、5例（小陰茎4例、尿道下裂1例）全例において、性自認の問題はなかった。

**46,XX 21水酸化酵素欠損症：**社会的女性では148例の回答があり、性自認に1項目以上男性化傾向ありと回答した症例は27例（18%）存在した。さらに、3項目から9項目に該当ありと回答した例は5例（3.4%）存在した（表1）。5例全てで、「男性になりたいという欲求、または自分は男性である

という強く持続的な主張」が認められた。外性器の男性化の程度（ブラダー分類1-5度の平均）は、回答のあった112例の平均2.79度、上記27例の平均2.63度と差を認めなかった。上述5症例の男性化はブラダー分類2, 2, 3, 3, 4度であった。

表 1. 46,XX-21 水酸化酵素欠損症 5 症例（養育性女性）の該当項目

#### A. 反対の性に対する強く持続的な同一感

問1 反対の性になりたいという欲求、または自分の性が反対であるという主張を繰り返し述べる：5例中5例

問2 女子の場合、定型的な男性の服装のみを身につけたいと主張する：5例中5例

問3 ごっこ遊びで、反対の性の役割をとりたいという気持ちが強く持続する、または反対の性であるという空想を続ける：5例中4例

問4 反対の性の典型的なゲームや娯楽に加わりたいたいという強い欲求：5例中4例

問5 反対の性の遊び友達になるのを強く好む：5例中4例

#### B. 自分の性に対する持続的な不快感、またはその性の役割についての不適切感

問6 座って排尿するのを拒絶する：5例中0例

問7 陰茎を持っている、または出てくると主張する：5例中4例

問8 乳房が膨らんでほしくないと主張する：5例中4例

問9 月経が始まってほしくないと主張する：5例中4例

問10 普通の女性の服装を強く嫌悪する：5例中5例

**46,XX POR 異常症：**社会的な女性5例から回答があり、いずれも性自認障害に該当する項目は認められなかった。

**46,XY StAR 異常症：**社会的な女性11例から回答があり、いずれも性自認障害に該当する項目は認められなかった。

#### 性指向成人患者アンケート調査

昨年度作成した性指向調査表（335問）を用いて実施した。同意を得られた46,XX 先天性副腎過形成症3名、46,XY 完全型アンドロゲン不応症1名を対象としたが、調査表を回収できたのは46,XX 先天性副腎過形成症2名であった。アンケート調査表の作成に携わった臨床心理士2名が調査表を分析した結果、(1) 性自認および性的指向に関しては、2名ともに女性と確信しており、異性愛であること、(2) 2名とも性交経験はあるが、性行為への意識は低いこと、(3) 外性器の状態に対しては満足しているとはいえないこと、が判明した。外性器形成手術の結果起こりうる外性器のコスメティックな問題や性交障害に関する情報提供が不十分であることが明らかであった。

様、本研究班および日本小児内分泌学会ホームページから発信される予定である。

### 集学的管理体制の実現化

われわれは、既に「集学的管理体制の試案」を日本小児内分泌学会ホームページから発信している。本年度は、この実現に向けて、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、東京都立小児総合医療センターにおいて、小児内分泌科、小児泌尿器科（小児外科）、発達小児科（小児精神科）、臨床心理、専任看護師を含むチームによる症例検討を行った。約 30 例の検討から、以下の内容が明らかとなってきた。(1) このような集学的チームによる管理は、お互いの得意な点を補完しあい、また、情報を共有するのに有効である。(2) 「ペニスが入ることだけが性交渉ではない、様々な性交渉のあり方がある」というような言葉の共有も大切である。(3) チーム内で誰が主に関与する立場になるかについては症例毎に検討することが必要である。(4) 多くの場合、家族の支援も重要である。(5) 精神社会的支援は有効、かつ不可欠である。

また、児童精神科が心がけるべきこととして以下が浮かび上がってきた。(1) 性のことをオープンに語れる医療者間の信頼関係を築く。(2) 患者の言動の裏にある真意や心理社会的背景を医療スタッフに上手く伝える。(3) 「疾患」「障害」に注目するのではなく、患者や家族の健康的な精神性を見つけ、伸ばす視点を提供する。(4) 患者・医療者ともに、自己破壊的、差別的でない限り、あらゆる考え方や生き方が尊重されるべきである。(5) 親のような視点に立つのではなく、あくまで主体は患者本人であると意識する(周りの大人が良いと思う選択が本人にとっても幸せな選択であるとは限らない)。(6) 患者がどのような選択をしても尊重し、「寄り添い続ける」姿勢を提示する。

### 相談医師の選定

性分化疾患の初期対応を円滑に進めるには、各病院の主治医が相談医師を見つけられることが重要である。このようなシステムを構築するため、われわれは、日本小児内分泌学会「性分化委員会委員」9名と日本小児泌尿器科学会「性分化疾患相談窓口委員会」から推薦された約 30 名の医師の名簿を作成し、日本小児内分泌学会ホームページ会員専用欄に掲載した。ここで、泌尿器科医師の参画が多い理由は、本研究により、泌尿器科（外科系関連科）への紹介時期が遅いこと(すでに社会的性を決定した後、紹介されることが多く、白紙の状態で社会的性を決めるのが困難である)や他の診療科との連携が不十分であることが判明したことに関連する。

### 性分化疾患小児期対応の手引きの作成

日本小児内分泌学会性分化委員会と合同で「性分化疾患小児期対応の手引」を作成した(次ページの表 2)。現在、日本小児内分泌学会ガイドライン委員会で審査中であり、まもなく、一般会員からの意見聴取を行い、「性分化疾患初期対応の手引」と同

### 情報発信

上記の成果を、日本小児科学会雑誌に掲載(大山建司. 日本の性分化疾患の実情 I. 性分化疾患の実態調査結果. 日小誌 115: 1-4, 2011. 堀川玲子. 日本の性分化疾患の実情 II. 性分化疾患の初期対応. 日小誌 115: 5-12, 2011)すると共に、性分化疾患初期対応の手引きを日本小児内分泌学会ホームページ(<http://jspe.umin.jp/>)および本研究班ホームページ(<http://111.89.135.117/endocrinology/seibunka/index.html>)から発信した。また、国際比較のために英訳し、海外の研究者に送付した。さらに、DVD「性別不詳新生児の取り扱い」を制作し、日本未熟児新生児学会総会、日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、日本助産師学会で配布すると共に、英語版 DVD を国際学会に発表・配布し、好評を得た。

### D. 考察

本研究の成果は、以下のように要約される。第 1 に、多数の性分化疾患患者における遺伝子解析は、(1) 臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性の確認、(2) 5 $\alpha$ 還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、(3) 純粋型 XY 性線異形成における新規発症機序の同定、(4) POR 異常症におけるプロモーター欠失を含む発症機序の解明と重症度決定因子の同定、(5) アロマターゼ過剰症における疾患成立機序の同定、として結実した。さらに、原因不明の性分化疾患を対象とする次世代シーケンサー解析や高密度 CGH アレイプローブ解析をデザインし、臨床的多様性や遺伝的異質性の解明の基盤を確立した。これは、性分化疾患における診断法の確立に大きく貢献すると考えられる。第 2 に、尿道下裂患者の臨床的評価により、精巣機能や内分泌的長期予後データが得られた。これは、性分化疾患における長期予後の解明に極めて有用と考えられる。第 3 に、性自認に関する小児期実態調査と性指向成人患者アンケート調査を行い、現在、社会的性の決定において勘案すべき必須因子である脳の性分化を評価するデータが得られた。特に、46,XX 21 水酸化酵素欠損症のデータは、現在本疾患患者を社会的女性として養育すべきというコンセンサスにたいして警鐘を鳴らすものであり、「高度に重症の男性化(Prader 分類で 5 度)を示す患者では男性を選択することが望ましい場合がある」という最近の考えを支持するものである。第 4 に、集学的医療体制の構築や相談医師の選定を行った。これは、適切な社会的性の決定を要する新生児救急疾患としての性分化疾患患者の管理・治療において目指すべき方向を示すと共に、医療の均てん化に貢献する試みである。第 5 に小児期対応の手引きを作成した。これは、われわれがすでに公表した「性分化疾患初期対応の手引き」と「集学的管

理体制指針」と共に、性分化疾患管理・治療の原点を構成するものと期待される。最後に、われわれは、これらの成果を学会雑誌に掲載し、また、日本小児内分泌学会や本研究班のホームページから発信した。これは、情報発信の面から極めて有効であると考えられる。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

## E. 結論

性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成を目的として研究を遂行し、以下の成果を得た。

(1) 多数の性分化疾患患者における遺伝子解析による臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、純粋型 XY 性線異形成における新規発症機序、POR 異常症におけ

るプロモーター欠失を含む発症機序と重症度決定因子、アロマターゼ過剰症における疾患成立機序の同定、ならびに、原因不明の性分化疾患を対象とする次世代シーケンサー解析や高密度 CGH アレイブローブ解析方法のデザイン。(2) 尿道下裂患者の臨床的評価による精巣機能や内分泌的長期予後データの集積。(3) 性自認に関する小児期実態調査と性指向成人患者アンケート調査による脳の性分化を評価するデータの集積。(4) 集学的医療体制の構築や相談医師の選定。(5) 小児期対応の手引きの作成。(6)学会雑誌や日本小児内分泌学会や本研究班のホームページからの成果発信。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

表 2. 性分化疾患小児期対応の手引き (抜粋)

日齢	説明項目	保護者	本人
幼児期 (2 歳以降)	長期的診療計画 予後	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断・病態理解の確認</li> <li>予後の説明</li> <li>外陰形成術の予定</li> <li>二次性徴：症例により性腺補充療法、性腺摘出術と必要性</li> <li>成人性機能（女児選択の場合）：膣形成、性交、妊孕性についても可能なかぎり説明。（必要に応じ）産婦人科医を紹介</li> <li>成人性機能（男児選択の場合）：尿道形成、性交、妊孕性についても可能な限り説明。小児泌尿器科医併診の継続。</li> <li>不確定なことは「不確定である」ときちんと説明するが、希望的側面も話せるとよい。</li> <li>心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>保護者への説明の場に、本人も同席するとよい。病名がさりげなく伝わると良い。</li> <li>外科的処置に関してはできるだけアセントをとる。</li> <li>外科的処置に際してはプレパレーションを行う。</li> <li>心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含め行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。</li> </ul>
小児期 (6 歳以降)	診療計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>診断・病態理解の確認</li> <li>本人への疾患の説明を徐々に行うよう促す</li> <li>本人に対し、近々に行う治療（今後 1～2 年）について説明するよう促す。</li> <li>心理カウンセリング：保護者側からの要望の有無にかかわらず勧める。隠れたニーズを拾い上げることも必要。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>保護者への説明の場に、本人も同席するとよい。基本的に、病名を伝える。</li> <li>保護者からの説明に合わせて医療者からも近々の治療について説明する。</li> <li>外科的処置に関してはアセントをとる。</li> <li>外科的処置に際してはプレパレーションを行う。</li> <li>心理カウンセリング：できるだけ介入を開始する。性自認の評価も含め行い、本人の混乱を避けるよう対処を始める。</li> </ul>



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T\*. Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (2): 756–764, 2010. (IF = 6.202)
2. Fukami M, Maruyama T, Dateki S, Sato N, Yoshimura Y, Ogata T\*. Hypothalamic dysfunction in a female with isolated hypogonadotropic hypogonadism and compound heterozygous TACR3 mutations and clinical manifestation in her heterozygous mother. *Horm Res Peediatr* 73 (6): 477–481, 2010. (IF = 1.730)
3. Muroya K, Mochizuki T, Fukami M, Iso M, Fujita K, Ogata T\*. Diabetes mellitus in a Japanese girl with HDR syndrome and *GATA3* mutation. *Endocr J* 157 (2): 171–174, 2010. (IF = 1.806)
4. Fukami M\*, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency. *Mol Genet Metab* 100 (3): 269–273, 2010. (IF = 2.897)
5. Ashkenazi-Hoffnung L, Leberthal Y, Wyatt AW, Ragge NK, Dateki S, Fukami M, Ogata T, Phillip M\*, Gat-Yablonski G. A novel loss of function mutation in *OTX2* is associated with phenotypically variable anophthalmia and isolated growth hormone deficiency. *Hum Genet* 127 (6): 721–729, 2010. (IF = 4.523)
6. Iijima K\*, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Mastuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X;1)(q22.3;p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 25 (10): 2165–2170, 2010. (IF = 2.425)
7. Dateki S, Fukami M, Uematsu A, Kaji M, Iso M, Ono M, Mizota M, Yokoya S, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Ogata T\*. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (8): 4043–4047, 2010. (IF = 6.202)
8. Kagami M, O'Sullivan MJ, Green AJ, Watabe Y, Arisaka O, Masawa N, Matsuoka K, Fukami M, Matsubara K, Kato F, Ferguson-Smith AC, Ogata T\*. The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers. *PLoS Genet* 6 (6): e1000992, 2010. (IF = 9.532)
9. Yamazawa K, Nakabayashi K, Kagami M, Sato T, Saitoh S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T\*. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype. *J Med Genet* 47 (11): 782–785, 2010. (IF = 5.751)
10. Kato H, Yoshida R, Tsukamoto K, Suga H, Eto H, Higashino T, Araki J, Ogata T, Yoshimura K\*: Familial cases of atypical clinical features genetically diagnosed as LEOPARD syndrome (multiple lentiginos syndrome). *Int J Dermatol* 49 (10): 1146–1151, 2010. (IF = 1.177)
11. Hiraoka M\*, Takahashi H, Orimo H, Hiraoka M, Ogata T, Azuma N: Genetic screening of Wnt signaling factors in advanced retinopathy of prematurity. *Mol Vis* 16 (12): 2572–2577, 2010. (IF = 2.541)
12. Matsubara K, Iwamoto H, Yoshida A, Ogata T\*: Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency. *Fertil Steril* 94 (7): 2770.e7–2770.e10, 2010. (IF = 3.970)
13. Suzumori N\*, Ogata T, Mizutani E, Hattori Y, Matsubara K, Kagami M, Suguhara-Ogasawara M: Prenatal diagnosis of paternal uniparental disomy 14: delineation of further patient. *Am J Med Genet A* 152A (12): 3189–3192, 2010. (IF = 2.404)
14. Yamazawa K, Ogata T, Ferguson-Smith AC\*: Uniparental disomy and human disease: an overview. *Am J Med Genet C (Seminars in Medical Genetics)* 154C (3): 329–334, 2010. (IF = 2.404)
15. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* 74 (2): 223–233, 2011 (IF = 3.201)
16. Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T\*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
17. Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2): E373–378, 2011. (IF = 6.202)
18. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T\*: *GATA3* abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 58 (2): 117–121, 2011.
19. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T\*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011

- Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-class II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* (in press).
21. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
  22. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).
  23. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL\*: 46, XY gonadal dysgenesis: new *SRY* point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* (in press).
  24. Abe Y, Aoki Y\*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan. *Am J Med Genet A* (accepted).
  25. Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C\*: Exonic polymorphisms of *MAMLD1* (*CXorf6*) are associated with hypospadias. *J Urol* (accepted).
  26. Koyama Y\*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnenetriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 $\beta$ -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* (accepted).
  27. Sekii K\*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Association between fetal myocardial tissue Doppler indices before birth and gestational age-specific birth weight in low-risk term pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (accepted).
  28. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C\*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations. *PLoS ONE* (accepted).
  29. Fukami M\*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* (accepted).
  30. Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H\*: AHR, ARNT2, CYP1A2, CYP17A1 and NR1I2 gene polymorphisms as risk factors for male genital malformations. *J Hum Genet* (accepted).
  31. Ogata T\*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure: Implications for genetic susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *Int J Androl* (accepted).
  32. Fukami M\*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* (accepted).
  33. Ogata T\*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Seminars in Reproductive Medicine* (accepted).
  34. Kobayashi K, Goto Y, Kise H, Kanai H, Kodera K, Ohyama K, Sugita K, Komai T. A case report of dysosteosclerosis observed from the prenatal period.
  35. Kamio T, Asano A, Hosaka Y, Khalid AM, Yokota S, Ohta M, Ohyama K, Yamano Y. *Biosci Biotech Biochem* 74(7): 100044-1-4, 2010
  36. Nishimura A, Kobayashi K, Yagasaki H, Saito T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Satoh K, Kobayashi K, Sano T, Ohta M, Ohyama K. Role of counterregulatory hormones for glucose metabolism in children and adolescents with type I diabetes.
  37. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int* 2011 Nov 24. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x. [Epub ahead of print]
  38. Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S; The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes* 2011 Nov 29. doi:10.1111/j.1399-5448.2011.00833.x. [Epub ahead of print]
  39. Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, Horikawa R. Living donor liver

- transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg*. 2011; 46 (6): 1288-91.
40. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)/CD25(+)/CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol* 2011; 141 (1): 111-20.
  41. Kamei K, Ito S, Shigeta T, Sakamoto S, Fukuda A, Horikawa R, Saito O, Murguruma T, Nakagawa S, Iijima K, Kasahara M. Preoperative dialysis for liver transplantation in methylmalonic acidemia. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (5): 488-92.
  42. Sakamoto S, Kasahara M, Shigeta T, Fukuda A, Kakiuchi T, Miyasaka M, Nosaka S, Nakano N, Nakagawa A, Horikawa R. Living donor liver transplantation for multiple intrahepatic portosystemic shunts after involution of infantile hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg* 2011; 46 (6): 1288-91.
  43. Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, Shimada K. Acquired undescended testes in boys with hypospadias. *J Urol* 2011; 185 (6 Suppl): 2440-3.
  44. Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, Itesako T, Nara K, Ida S, Nakayama M. Long-term outcome of ovotesticular disorder of sex development: a single center experience. *Int J Urol* 2011; 18 (3): 231-6.
  45. Matsumoto F, Shimada K, Matsui F, Itesako T. Positioning the instillation of contrast at the ureteral orifice cystography can be useful to predict postoperative contralateral reflux in children with unilateral vesicoureteral reflux. *Int J Urol* 2011; 18 (1): 80-2
  46. Itesako T, Nara K, Matsui F, Matsumoto F, Shimada K. Clinical experience of the VQZ plasty for catheterizable urinary stomas. *J Pediatr Urol* 2011; 7 (4): 433-7.
  47. Hagiwara S, Shimura N, Arisaka O. Effect of excess estrogen on breast and external genitalia development in growth hormone deficiency. *J Pediatr Adolesc Gynecol* (in press)
  48. Arisaka O, Kariya K, Ichikawa G. Fasting non-high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein particle size. *J Pediatr* (in press)
  49. Nitta A, Hisamatsu S, Fukuda H, Kurosawa H, Arisaka O. Cardiopulmonary Arrest on Arrival in an Infant due to Ruptured Hepatoblastoma. *J Pediatr*. 2011 Oct 11. [Epub ahead of print]
  50. Imataka G, Arisaka O. Chromosome Analysis Using Spectral Karyotyping (SKY). *Cell Biochem Biophys*. 2011 Sep 27. [Epub ahead of print]
  51. Yoshihara S, Kanno N, Fukuda H, Yamada Y, Fukuda N, Tsuchiya T, Arisaka O. Development and validation of a nighttime sleep diary in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 667-70.
  52. Yoshihara S, Fukuda H, Arisaka O. Usefulness of supatastosil, a Th2 cytokine inhibitor based on the Th1/Th2 ratio for allergic disease in children: a retrospective study. *Azneimittelforschung* 2011; 61: 421-4.
  53. Imataka G, Nakagawa E, Yamanouchi H, Arisaka O. Drug-induced aseptic meningitis: development of subacute sclerosing panencephalitis following repeated intraventricular infusion therapy with interferon alpha/beta. *Cell Biochem Biophys* 2011; 61: 699-701.
  54. Sato Y, Okuya M, Hagiwara S, Matsushita T, Fukushima K, Kurosawa H, Sugita K, Arisaka O. Viridans streptococcal bacteremia-related encephalopathy in childhood with malignancy. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28: 24-30.
  55. Suzumura H, Nitta A, Tsuboi Y, Watabe Y, Kuribayashi R, Arisaka O. Thyroxine for transient hypothyroxinemia and cerebral palsy in extremely preterm infants. *Pediatr Int* 2011; 53: 463-7.
2. 学会発表  
省略
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## II. 分担研究報告

## 性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成に関する研究

研究代表者 緒方勤 浜松医科大学小児科 教授

本研究の目的は、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病である性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成である。本年度において得られた代表的な成果は以下の通りである。(1) 多数の性分化疾患患者における遺伝子解析による臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性、5 $\alpha$ 還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、純粋型 XY 性線異形成における新規発症機序、POR 異常症におけるプロモーター欠失を含む発症機序と重症度決定因子の同定。(2) 集学的医療体制の構築や相談医師の選定。(5) 小児期対応の手引きの作成。(6)学会雑誌や日本小児内分泌学会や本研究班のホームページからの成果発信。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患（性分化異常症）における診断法の確立と治療指針の作成である。これにより、性分化疾患における医療の均てん化に貢献することである。なお、本研究班の対象疾患は多岐に亘り、多くの性分化疾患を伴う先天奇形症候群も含む。

本研究の必要性は、本症が、適切な社会的性の決定を必要とする新生児期の医学的救急疾患であるのみならず、思春期発来障害、性腺腫瘍易発症性、性同一性障害、不妊症など、生涯にわたり QOL の低下を招く難病であり、2006 年の性分化異常症国際会議で、本症における初期対応から長期にわたる管理戦略の構築と共に、遺伝子解析による原因疾患診断や発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。本研究班は、性分化異常症に従事する研究者、小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師から構成され、関連学会と連携して活動している。

この分担研究では、診断法の確立と治療指針（手引き）の作成を主眼とする。そして、治療指針については、昨年度に作成した「性分化疾患初期対応の手引」（日本小児科学会雑誌掲載、本研究班および日本小児内分泌学会ホームページ掲載）に引き続き、研究分担者である堀川玲子が「性分化疾患小児期対応の手引」の作成に従事したため、われわれは、診断法の確立、特に、遺伝子診断法の確立を目指した研究を行った。具体的には、最も頻度が高く、かつ、臨床診断と遺伝子診断に不一致がみられる「臨床的アンドロゲン受容体異常症」、外性器の状態に関わらず遺伝的男児を社会的男児として養育すべきと考えられるようになった「5 $\alpha$ 還元酵素欠損症」、そして、最も原因不明例が多い「XY 性線異形

成」を重点的に解析した。

### B. 研究方法

- 臨床的アンドロゲン受容体異常症：完全型 7 名例、不完全型約 70 例において、責任遺伝子 AR 解析を行った。さらに、変異陰性例において、SF1 や MAMLD1 などの候補遺伝子解析、ならびに SF1 胎児ライディッシュ細胞特異的エンハンサー解析を行った。
- 5 $\alpha$ 還元酵素欠損症：家系例を対象として、責任遺伝子 SRD5A2 解析を行った。このデータを社会的性の決定に活用した。
- 純粋型 XY 性線異形成：性分化疾患以外に症状のない約 30 例の患者を対象として、既知責任遺伝子 SF1 や SOX9、ならびに候補遺伝子 LHX9, DMRT1 の解析を行った。さらに、SOX9 周辺の欠失解析や全ゲノムの CGH 解析を行った。

（倫理面への配慮）

ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済である。

(倫理面への配慮)

ヒト検体を使用する際には、文部科学・厚生労働・経済産業省「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して研究を実施する。ヒト検体を採取する際には、試料等提供者のプライバシーの保護、検体提供の任意性、研究参加者の利益および不利益、提供を受けた検体の取り扱い方、得られる研究成果の医学的貢献度等について、試料等提供者ないしはその保護者に充分説明したうえで、文書により同意を得る。また、試料等の提供を求める際に、説明文書を用いて分かりやすく、かつ十分に説明し、必要に応じて遺伝カウンセリングを行う。なお、本研究に関連する内容は、全て倫理委員会の承認済である。

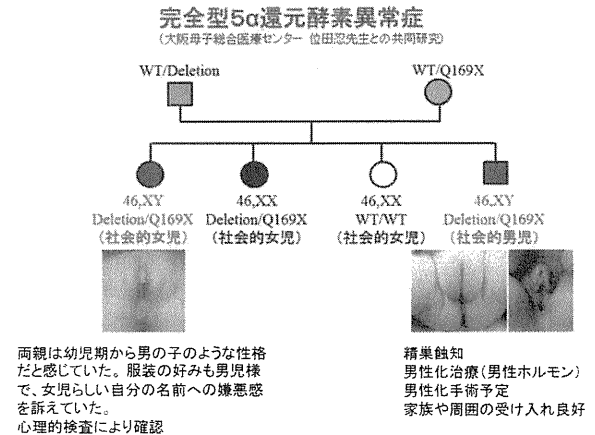
### C. 研究結果

#### 原因疾患診断法の確立：

**臨床的アンドロゲン受容体異常症：**完全型の患者では、約 70%において AR 遺伝子変異が同定されたが、不完全型の患者では 10%以下の患者においてのみ AR 遺伝子変異が見いだされた。さらに、臨床的に不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者の中で、SF1 のヘテロレフレームシフト変異が同定された。この家系では、発端者 (3 女：遺伝的男性で、社会的女性) が臨床的アンドロゲン受容体異常症を呈し、同じ変異を有する二女 (遺伝的男性で、社会的女性) が臨床的に性染色体異形成と診断されていた。さらに、母親にも同じ変異があり、この母親は、生理不順などの軽度卵巣機能不全を示していた。また、長女 (遺伝的女性で、社会的女性) も同じ変異を有することから、将来の本人の卵巣機能不全や子供の性分化疾患発症が危惧された。また、SF1 胎児ライディッシュ細胞特異的エンハンサーおよび胎児副腎エンハンサー異常が理論的に臨床的アンドロゲン受容体異常症を生じると考えられることを見出した。

**5α還元酵素欠損症：**第1子 (遺伝的男性で、社会的女性) が軽度外陰部男性化のために検査され、臨床的に 5α還元酵素欠損症と診断された家系を解析した。この児は、生後間もなくから男児的な行動をとり、様々な心理的検査から性自認の障害が疑われていた。その後、第4子 (遺伝的男性) が同様の外陰部異常症を呈したため、SRD5A2 解析を行った結果、父親がこの遺伝子欠失の保因者であり、母親がこの遺伝子欠失のナンセンス変異の保因者であり、第1子と第4子 (および遺伝的女性である第2子) が SRD5A2 の複合ヘテロ変異患者であり、理論的に 5α還元酵素の完全欠損症と判明した。その後、両親を交えた話し合いで、第4子を社会的男児として

養育することとなった (図 1)。現在、家族・周辺の受け入れは良好であり、本疾患患者では、男児を選択すべきという最近の考えが支持された。



**図 1. 完全型 5α還元酵素欠損症家系における社会的性の決定。**第1子(46,XY)は外性器の形態から女性として養育されたが、男児的行動が顕著であった。そのため、遺伝子解析が施行され、5α還元酵素をコードする SRD5A2 遺伝子のナンセンス変異と欠失が見出された。第4子(46,XY)は、1子と同じ変異を持ち、本疾患における性同一性障害のデータをもとに両親と十分な話し合いの結果、男児として養育されることとなり、現在、家族・周囲の受け入れは良好である。

**純粋型 XY 性線異形成：**既知責任遺伝子 SF1 変異が同定されたことに加え、SOX9 上流の微小欠失が同定された。これは世界初の成果であり、SOX9 遺伝子の性線特異的エンハンサーの同定に繋がるものである。

**チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症：**世界で報告された患者の半数以上に相当する 40 例の患者を同定し、その分子遺伝学的/臨床的解析を行った。主たる成果は下記のとおりである。(1) 日本人患者の遺伝子変異パターンを明らかにした。これに基づき、直接塩基配列決定とカスタム CGH アレイを用いた変異/欠失同定法および日本人特異的創始者変異の同定による迅速スクリーニング法を確立した。(2) 女性性分化疾患の重症度が POR 変異体残存活性に依存しないことを見出し、本症の男性化が主として backdoor pathway 由来のジヒドロテストステロンによって生じることを明確とした (図 2)。(3) 本症の外性器異常の発症には、ホルモン産生障害のほかに CYP26 酵素活性低下に起因するビタミン A 代謝異常が関与することを世界で初めて明らかとし、妊娠中母体のビタミン A 摂取制限が外性器異常の重症化予防に有効である可能性を見出した。(4) SP1 結合領域が POR 遺伝子の近位プロモーターを構成することを見出した。

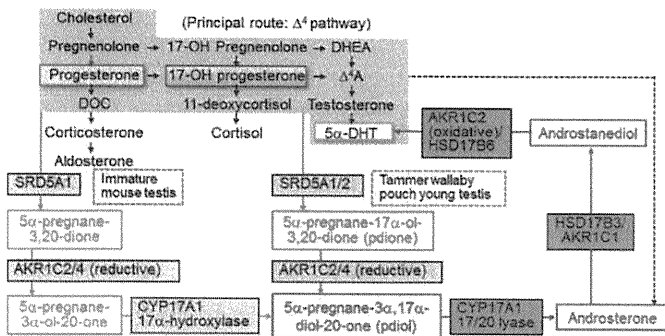


図1. 完全型5α還元酵素欠損症家系における社会的性の決定。第1子(46,XY)は外性器の形態から女性として養育されたが、男儿的行動が顕著であった。そのため、遺伝子解析が施行され、5α還元酵素をコードするSRD5A2遺伝子のナンセンス変異と欠失が見出された。第4子(46,XY)は、1子と同じ変異を持ち、本疾患における性同一性障害のデータをもとに両親と十分な話し合いの結果、男児として養育されることとなり、現在、家族・周囲の受け入れは良好である。

### 集学的管理体制の実現化

われわれは、既に「集学的管理体制の試案」を日本小児内分泌学会ホームページから発信している。本年度は、この実現に向けて、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、東京都立小児総合医療センターにおいて、小児内分泌科、小児泌尿器科（小児外科）、発達小児科（小児精神科）、臨床心理、専任看護師を含むチームによる症例検討を行った。

### 相談医師の選定

性分化疾患の初期対応を円滑に進めるには、各病院の主治医が相談医師を見つけれることが重要である。このようなシステムを構築するため、われわれは、日本小児内分泌学会「性分化委員会委員」9名と日本小児泌尿器科学会「性分化疾患相談窓口医委員会」から推薦された約30名の医師の名簿を作成し、日本小児内分泌学会ホームページ会員専用欄に掲載した。ここで、泌尿器科医師の参画が多い理由は、本研究により、泌尿器科（外科系関連科）への紹介時期が遅いこと（すでに社会的性を決定した後、紹介されることが多く、白紙の状態での社会的性を決めるのが困難である）や他の診療科との連携が不十分であることが判明したことに関連する。

### D. 考察

本研究の成果は、以下のように要約される。第1に、多数の性分化疾患患者における遺伝子解析は、(1) 臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性の確認、(2) 5α還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、(3) 純粋型XY性線異形成における新規発

症機序の同定、(4) POR異常症におけるプロモーター欠失を含む発症機序の解明と重症度決定因子の同定（特にbackdoor pathwayの同定）として結実した。第2に、集学的医療体制の構築や相談医師の選定を行った。これは、適切な社会的性の決定を要する新生児救急疾患としての性分化疾患患者の管理・治療において目指すべき方向を示すと共に、医療の均てん化に貢献する試みである。これは、われわれがすでに公表した「性分化疾患初期対応の手引き」と「集学的管理体制指針」と共に、性分化疾患管理・治療の原点を構成するものと期待される。最後に、われわれは、これらの成果を学会雑誌に掲載し、また、日本小児内分泌学会や本研究班のホームページから発信した。これは、情報発信の面から極めて有効であると考えられる。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

### E. 結論

性分化疾患における診断法の確立と治療指針の作成を目的として研究を遂行し、以下の成果を得た。(1) 多数の性分化疾患患者における遺伝子解析による臨床的アンドロゲン受容体異常症における遺伝的異質性、5α還元酵素欠損症患者の社会的性の決定における遺伝子診断の有用性、純粋型XY性線異形成における新規発症機序、POR異常症におけるプロモーター欠失を含む発症機序と重症度決定因子の同定。(2) 集学的医療体制の構築や相談医師の選定。(5) 小児期対応の手引きの作成。(6) 学会雑誌や日本小児内分泌学会や本研究班のホームページからの成果発信。以上、本研究の成果は、性分化疾患における診断法の確立と管理・治療指針の作成に直結するものである。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (*GHRHR*) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol* 74 (2): 223–233, 2011 (IF = 3.201)
- Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsuoka K, Matsubara K, Hata K, Horikawa R, Ogata T\*: Androgenetic/biparental mosaicism in a girl with Beckwith-Wiedemann syndrome-like and upd(14)pat-like phenotypes. *J Hum Genet* 56 (1): 91–93, 2011. (IF = 2.547)
- Inoue H\*, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K: Identification and functional analysis of novel human growth hormone

- secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (2): E373–378, 2011. (IF = 6.202)
4. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T\*: *GATA3* abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J* 58 (2): 117–121, 2011.
  5. Dateki S, Fukami M, Tanaka Y, Sasaki G, Moriuchi H, Ogata T\*: Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis. *Endocr J* 58 (3): 155–159, 2011
  6. Brandão MP, Costa EM, Fukami M, Gerdulo M, Pereira NP, Domenice S, Ogata T, Mendonca BB. MAMLD1 (Mastermind-Like Domain Containing 1) Homozygous Gain-of-Function Missense Mutation Causing 46,XX Disorder of Sex Development in a Virilized Female. *Adv Exp Med Biol* 707 (10):129–31, 2011.
  7. Miyazaki O\*, Nishimura G, Kagami M, Ogata T: Radiological evaluation of dysmorphic thorax in paternal uniparental disomy for chromosome 14. *Ped Radiol* 41 (8): 1013–1019, 2011.
  8. Fukami, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T\*: Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (6): E1035–1043, 2011.
  9. Ogata T\*, Matsubara K: Steroid 5 $\alpha$ -reductase-2 deficiency and fertility. *Fertil Steril* 95 (7): e46.
  10. Nakamura M, Fukami M, Sugawa F, Miyado M, Nonomura K, Ogata T\*: *Mamld1* knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells. *PLoS ONE* 6 (4): e19123, 2011.
  11. Matsubara K, Murakami N, Nagai T, Ogata T\*: Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors. *J Hum Genet* 56 (8): 566–71, 2011.
  12. Nakabayashi K\*, Trujillo AM, Tayama C, Camprubi C, Yoshida W, Lapunzina P, Sanchez A, Soejima H, Aburatani H, Nagae G, Ogata T, Hata K, David Monk D: Methylation screening of reciprocal genome-wide UPDs identifies novel human specific imprinted genes. *Hum Mol Genet* 20 (16): 3188–97, 2011.
  13. Inoue H, Sakamoto Y, Kangawa N, Kimura C, Ogata T, Fujieda K, Qian, ZR, Sano T, Itakura M. Analysis of expression and structure of the rat GH secretagogue/ghrelin receptor (*Ghsr*) gene: roles of epigenetic modifications in transcriptional regulation. *Mol Cell Endocrinol* 345: 1–15, 2011.
  14. Soneda S, Yazawa T, Fukami M\*, Adachi M, Mizota M, Fujieda K, Miyamoto K, Ogata T: Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): E1881–1887, 2011.
  15. Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril* 96 (5): 1170–1174, 2011.
  16. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Uchida H, Yoshimura Y, Yoshida R, Fukami M, Nagai T, Ogata T\*: Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A\*24:02-C\*03:03-B\*35:01) in Japanese patients. *Sex Dev* 5 (5): 235–240, 2011.
  17. Kalfa N, Cassorla F, Audran F, Abdennabi OI, Philibert P, Bérout C, Guys JM, Reynaud R, Alessandrini P, Wagner K, Bréaud J, Valla JS, Morisson Lacombe G, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C: Polymorphisms of MAMLD1 gene in hypospadias. *J Pediatr Urol* 7 (6): 585–591, 2011.
  18. Ogata T\*, Matsubara K, Nagata E, Sano S, Murakami N, Nagai T: Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis 1. *J Mamm Ova Res* 28 (3): 96–102, 2011.
  19. Inoue H, Mukai T, Sakamoto Y, Kimura C, Kangawa N, Itakura M, Ogata T, Ito Y, Fujieda K: Identification of a novel mutation in the exon 2 splice donor site of the POU1F1/PIT-1 gene in Japanese identical twins with mild combined pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 76 (1): 78–87, 2012.
  20. Sugihara S\*, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Y, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Genetic characteristics on HLA-cass II and class I among Japanese type 1A and type 1B diabetic children and their families. *Pediatr Diabetes* (in press).
  21. Kagami M, Kato F, Matsubara K, Sato T, Nishimura G, Ogata T\*: Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype. *Eur J Hum Genet* (accepted).
  22. Fuke-Sato T, Yamazawa K, Nakabayashi K, Matsubara K, Matsuoka K, Hasegawa T, Dobashi K, Ogata T\*: Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between



- phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta. *Am J Med Genet A* (accepted).
23. Stoppa-Vaucher S, Ayabe T, Paquette J, Patey N, Francoeur D, Vuissoz J-M, Deladoëy J, Samuels ME, Ogata T, Deal CL\*: 46, XY gonadal dysgenesis: new *SRY* point mutation in two siblings with paternal germ line mosaicism. *Clin Genet* (in press).
  24. Abe Y, Aoki Y\*, Kuriyama S, Kawame H, Okamoto N, Kurosawa K, Ohashi H, Mizuno S, Ogata T, Kure S, Niihori T, Matsubara Y: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan. *Am J Med Genet A* (accepted).
  25. Kalfa N, Cassorla F, Abdennabi IO, Audran F, Philibert P, Daures JP, Baskin L, Fukami M, Ogata T, Sultan C\*: Exonic polymorphisms of *MAMLD1* (*CXorf6*) are associated with hypospadias. *J Urol* (accepted).
  26. Koyama Y\*, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M: Two-step biochemical differential diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants using uUrinary Pregnatriolone / Tetrahydrocortisone Ratio and 11 $\beta$ -hydroxyandrosterone by Gas chromatography - mass spectrometry. *Clin Chem* (accepted).
  27. Sekii K\*, Ishikawa T, Ogata T, Itoh H, Iwashima S: Association between fetal myocardial tissue Doppler indices before birth and gestational age-specific birth weight in low-risk term pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* (accepted).
  28. Kalfa N, Fukami M, Philibert P, Audran F, Pienkowski C, Weill G, Pinto C, Manouvrier S, Polak M, Ogata T, C Sultan C\*: Screening of *MAMLD1* mutations in 70 children with 46,XY DSD: Identification and functional analysis of 2 new mutations. *PLoS ONE* (accepted).
  29. Fukami M\*, Tsuchiya T, Takada S, Kanbara A, Asahara H, Igarashi A, Kamiyama Y, Nishimura G, Ogata T: Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula. *Am J Med Genet A* (accepted).
  30. Qin X-Y, Kojima Y, Mizuno K, Ueoka K, Massart F, Spinelli C, Zaha H, Okura M, Yoshinaga J, Yonemoto J, Kohri K, Hayashi Y, Ogata T, Sone H\*: AHR, ARNT2, CYP1A2, CYP17A1 and NR1H2 gene polymorphisms as risk factors for male genital malformations. *J Hum Genet* (accepted).
  31. Ogata T\*, Fukami M, Yoshida R, Nagata E, Fujisawa Y, Yoshida A, Yoshimura Y: Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure: Implications for genetic susceptibility to estrogenic environmental endocrine disruptors. *Int J Androl* (accepted).
  32. Fukami M\*, Shozu M, Ogata T: Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome. *Int J Endocrinol* (accepted).
  33. Ogata T\*, Sano S, Nagata E, kato F, Fumaki M: *MAMLD1* and 46,XY disorders of sex development. *Seminars in Reproductive Medicine* (accepted).
2. 学会発表  
省略
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## 性分化疾患の性自認に関する研究

研究分担者 大山 建司 山梨大学大学院医学工学総合研究部 名誉教授  
(医学研究員)

### 研究要旨

2009年度に性分化疾患の実態調査を我が国で初めて実施し、その結果、日本の性分化疾患患者は、人口比10000人あたり約1.3人と推定された。しかし、性分化疾患の最も重要な問題である性自認(脳の性分化)に関しては、その実態が全く不明であった。そこで、2010年度は、性自認に関するアンケート調査用紙を、思春期前の小児に用いられている性同一性障害の診断基準(DSM-IV-TR)を質問形式に修正して作成し、2011年度にかけて、実態調査を行った。すなわち、性分化疾患のうち胎児期のアンドロゲン暴露量が異なる考えられる6疾患を選択し、思春期前の患児の性自認の問題(養育性と性同一性の矛盾の有無)を、担当医を対象として調査した。その結果、46,XX-21水酸化酵素欠損症例(養育性女性)148例のうち、性自認男性を示唆する症例が27例(18%)、そのうち性自認男性を強く疑わせる症例が5例(3.4%)存在した。46,XX-21水酸化酵素欠損症例は出生時の性決定を女性とすべきである、という従来考え方に疑問を呈する結果である。本疾患の、性決定および外性器形成手術の時期を再検討する必要もあると考える。46,XY-5 $\alpha$ 還元酵素欠損症(養育性女性)2例の性自認も男性を強く疑わせた。46,XY-完全型アンドロゲン受容体異常症(養育性女性)26例には性自認の問題を認めなかった。養育性女性の46,XX-POR異常症および46,XX-POR異常症は、少数例ではあるが性自認の問題を認めなかった。

### 共同研究者

深見 真紀(国立成育医療センター研究所、小児思春期発育研究部)

### 緒言

性分化疾患において、性自認(性同一性)のゆらぎ(性同一性と養育性の不一致による葛藤)は、出生時外性器形態異常、二次性徴発来不全、生殖機能低下など従来治療の対象となっていた問題以上に大きな問題となる可能性がある。実際、性分化疾患患者の中には、養育性に対して

不満を持つ人が一般集団より多く存在すると言われており、疾患によっては性変更への強い希望を訴える患者や、実際に性を変更している患者も報告されている。性同一性は胎児期に決定されている可能性が強いことから、この問題は、出生時の社会的性の決定において考慮すべき重要な課題である。

性自認のゆらぎは、遺伝的男児における男性ホルモン効果の低下と遺伝的女児における男性ホルモンの過剰が主因と推測されている。しかし、代表的男性ホルモンであるテストステロン(T)と

ジヒドロテストステロン (DHT)の相対的効果は明らかにされていない。

性自認を判断する上でモデルとなる疾患を選び、その疾患患者の性自認を調査することは、脳の性分化に関する理解を深め、出生時の適切な社会的性の決定に貢献すると考えられる。

## 目的

昨年度の実態調査結果から約 5000 人の性分化疾患患者が存在すると推定されるが、我が国では、性自認に関する実態は全く明らかにされていない。本研究は、2010 年度に作成した性自認に関する調査用紙を用いて、患者の性別への認識に関する調査を実施し、性分化疾患患者の性自認の問題点を明らかにすることを目的とした。

## 調査対象

今回の調査では、性自認に関して、アンドロゲン暴露量、T と DHT の相対的効果を解明するという観点から、1) 46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症、2) 46,XY-5 $\alpha$ 還元酵素欠損症、3) 46,XX-21 水酸化酵素欠損症、4) 46,XX, 46,XY-POR 異常症、5) 46,XY- StAR 異常症を対象疾患とした。今回の調査対象は担当医とし、患者の思春期前の性自認、外性器の形状、治療の既往に関して調査を行った。

154 施設 159 名の医師に対し、562 症例分の調査用紙を発送した。

## 方法

アンケート調査の性自認に関する内容は、思春期前の小児に用いられている性同一性障害の診断基準 (DSM-IV-TR) を質問形式に修正して作成した。アンケートの内容は表 1 に示す。調査対象となった担当医は、2009 年度の実態調査で今回の対象疾患を担当していると返事をいただいた医師である。

## 結果

アンケートの回収は 197 症例で、回収率は 35% であった。

### 1、46,XY-完全型アンドロゲン受容体異常症

46,XY-完全型アンドロゲン受容体異常症 (養育性女性) は 26 例の回答があり、性自認に関しては 1 例 1 項目 (反対の性の遊び友達になることを強く好む) のみ該当あり、で他は全て該当なしであった。

### 2、46,XY-5 $\alpha$ 還元酵素欠損症

養育性女性は、8 歳と 10 歳の 2 例のみの回答であったが、2 例は共通して性自認の調査 A-2,3,4,5 (表 1) に該当すると回答した。

養育性男性は 5 例あり (小陰茎 4 例、尿道下裂 1 例)、5 例とも性自認調査に問題はなかった。

### 3、46,XX-21 水酸化酵素欠損症

養育性女性の 46,XX-21 水酸化酵素欠損症は 148 例の回答があった。性自認に 1 項目以上該当ありと回答した症例は 27 例 (18 %) 存在した。そのうち 3 項目から 9 項目に該当ありと回答した例は 5 例存在した。これら 5 例の性自認に関する回答内容を表 2 に示す。5 例全てで、「男性になりたいという欲求、または自分は男性であるという強く持続的な主張」が認められた。

外性器の男性化の程度は、回答のあった 112 例平均 2.79 度 (プラダー分類 1-5 度の平均)、上記 27 例の平均は 2.63 度で差を認めなかった。上述 5 症例の男性化はプラダー分類 2、2、3、3、4 度であった。

### 4、46,XX-POR 異常症

POR 異常症は、養育性女性 46,XX-POR 異常症 5 例から回答があった。いずれも性自認に該当する項目はなかった。

### 5、46,XY- StAR 異常症

養育性女性の 46,XY- StAR 異常症は 11 例か

ら回答があり、性自認の調査には、全例該当する項目はなかった。

## 考察

性同一性とは、「心の性と身体の性が同一」という一致・不一致の問題ではなく、自己がどちらの性に属するかという感覚で、環境・時間に関わらず等しく変わらない一貫した、持続的な自己の性に関する認識である。性同一性障害とは、性同一性(性自認、性の自己意識)と生物学的性が一致しないために自己の生物学的性に違和感を持ち、自己意識に一致する性を求め、時に性の自己意識に近づけるために性の適合を望むことさえある状態、と定義されている。性同一性障害は、原則として性分化疾患を基礎疾患として持っていない疾患であり、脳の性分化に限局した疾患と考えられる。しかし、性分化疾患の中に性同一性障害を発症する疾患が存在することは事実であり、性分化疾患の初期対応における性の判定に重要な問題を提起している。

基礎に性分化疾患を有する性同一性障害は、性分化疾患のない性同一性障害と異なる視点が必要と考える。性分化疾患のない性同一性障害では、出生後の介入による性同一性の変更の試みは全て失敗に終わっており、性同一性を修正することはできないとされている。性同一性は人格の基礎を成すものであり、身体の形状よりはるかに強く意識されているためと考えられている。しかし、性分化疾患を有する場合は、曖昧な外性器と同様に脳の性分化も曖昧となっている可能性は否定できない。この場合性同一性がゆらぐ可能性がある。この点を明らかにする検査法の開発は今後の重要な課題であろう。

今回の調査結果から、養育性女性の 46,XY-5 $\alpha$ 還元酵素欠損症は例数は少ないが、従来の報告同様、性同一性は男性に傾いている可能性

が強い。本疾患は、脳の男性への性分化が DHT ではなく主として T に依存していることを強く示唆している。一方、養育性女性の 46,XY-完全型アンドロゲン受容体異常症は、性同一性の問題はないので、新生児期の両疾患の鑑別は性の判定上重要である。また、今回調査対象としていない 46,XY-不完全型アンドロゲン受容体異常症は、胎児期の T/DHT 暴露量の減少が一定ではなく、性の判定はさらに難渋する可能性がある。機能解析が行われている 46,XY-不完全型アンドロゲン受容体異常症の性同一性の調査は、脳のアンドロゲン暴露と脳の性分化の関連を検討する上で重要と考える。

養育性女性の 46,XX-21 水酸化酵素欠損症の中に、性同一性の問題を疑わせる症例が 18%存在し、その中には性同一性男性に強く傾いている症例が 3.4%存在した。これらの症例の外性器の男性化は、それ以外の症例と差がなく、外性器の性状から脳の性分化を類推することはできないと考えられる。外性器の男性化は DHT に依存し、脳の性分化は主として T に依存しているためと考えられる。

今回の調査で明らかのように性同一性の問題は思春期前から顕在化しており、乳児期に行われている 46,XX-21 水酸化酵素欠損症の外性器の形成術の時期に関しては、再検討も必要と考える。前述した 46,XY-不完全型アンドロゲン受容体異常症の性判定に関しても、外性器の性状が脳の性分化を反映していない可能性があり、今後検討していく必要がある。

養育性女性の 46,XX-POR 異常症と 46,XY-StAR 異常症では、今回の調査では性同一性の問題は認めなかった。しかし、POR 異常症に関しては 46,XX と 46,XY の両方で性同一性の問題の有無を追跡していく必要がある。

今後、性分化疾患成人例を対象として、本人に