

8. Conclusions

Current studies argue that AEXS is caused by overexpression of *CYP19A1* due to three different types of cryptic genomic rearrangements including duplications, deletions, and inversions. It seems that transcriptional activity and structural property of the fused promoter constitutes the underlying factor for the clinical variability in most features of AEXS except for FSH-dominant hypogonadotropic hypogonadism. Thus, AEXS represents a novel model for gain-of-function mutation leading to human genetic disorders.

References

- [1] S. Bhasin, "Testicular disorders," in *Williams Textbook of Endocrinology*, H. M. Kronenberg, M. Melmed, K. S. Polonsky, and P. R. Larsen, Eds., pp. 645–699, Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 11th edition, 2008.
- [2] M. Shozu, S. Sebastian, K. Takayama et al., "Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene," *New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 19, pp. 1855–1865, 2003.
- [3] M. Demura, R. M. Martin, M. Shozu et al., "Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene," *Human Molecular Genetics*, vol. 16, no. 21, pp. 2529–2541, 2007.
- [4] M. Fukami, M. Shozu, S. Soneda et al., "Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 96, no. 6, pp. E1035–E1043, 2011.
- [5] G. Binder, D. I. Iliev, A. Dufke et al., "Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: Hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 90, no. 1, pp. 484–492, 2005.
- [6] R. M. Martin, C. J. Lin, M. Y. Nishi et al., "Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 88, no. 7, pp. 3027–3034, 2003.
- [7] A. Tilpakov, N. Kalintchenko, T. Semitcheva et al., "A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 90, pp. 4184–4190, 2005.
- [8] C. A. Stratakis, A. Vottero, A. Brodie et al., "The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant p450 aromatase gene transcription," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 83, no. 4, pp. 1348–1357, 1998.
- [9] S. Sebastian and S. E. Bulun, "Genetics of endocrine disease: a highly complex organization of the regulatory region of the human CYP19 (Aromatase) gene revealed by the human genome project," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 86, no. 10, pp. 4600–4602, 2001.
- [10] S. E. Bulun, K. Takayama, T. Suzuki, H. Sasano, B. Yilmaz, and S. Sebastian, "Organization of the human aromatase P450 (CYP19) gene," *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 22, no. 1, pp. 5–9, 2004.
- [11] M. Demura, S. Reierstad, J. E. Innes, and S. E. Bulun, "Novel promoter I.8 and promoter usage in the CYP19 (aromatase) gene," *Reproductive Sciences*, vol. 15, no. 10, pp. 1044–1053, 2008.
- [12] N. Harada, T. Utsumi, and Y. Takagi, "Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P-450 gene by alternative use of multiple exons 1 and promoters, and switching of tissue-specific exons 1 in carcinogenesis," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 90, no. 23, pp. 11312–11316, 1993.
- [13] E. R. Simpson, "Aromatase: biologic relevance of tissue-specific expression," *Seminars in Reproductive Medicine*, vol. 22, no. 1, pp. 11–23, 2004.
- [14] E. E. Wallach and C. R. Garcia, "Familial gynecomastia without hypogonadism: a report of three cases in one family," *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 22, pp. 1201–1206, 1962.
- [15] G. D. Berkovitz, A. Guerami, T. R. Brown, P. C. MacDonald, and C. J. Migeon, "Familial gynecomastia with increased extraglandular aromatization of plasma carbon-19-steroids," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 75, no. 6, pp. 1763–1769, 1985.
- [16] W. Gu, F. Zhang, and J. R. Lupski, "Mechanisms for human genomic rearrangements," *Pathogenetics*, vol. 1, article 4, 2008.
- [17] M. B. Yilmaz, A. Wolfe, Y. H. Cheng, C. Glidewell-Kenney, J. L. Jameson, and S. E. Bulun, "Aromatase promoter I.f is regulated by estrogen receptor alpha (ESR1) in mouse hypothalamic neuronal cell lines," *Biology of Reproduction*, vol. 81, no. 5, pp. 956–965, 2009.
- [18] J. E. Mercer, D. J. Phillips, and I. J. Clarke, "Short-term regulation of gonadotropin subunit mRNA levels by estrogen: studies in the hypothalamo-pituitary intact and hypothalamo-pituitary disconnected ewe," *Journal of Neuroendocrinology*, vol. 5, no. 5, pp. 591–596, 1993.
- [19] D. C. Alexander and W. L. Miller, "Regulation of ovine follicle-stimulating hormone β -chain mRNA by 17 β -estradiol in vivo and in vitro," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 257, no. 5, pp. 2282–2286, 1982.
- [20] T. R. Kumar, Y. Wang, N. Lu, and M. M. Matzuk, "Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility," *Nature Genetics*, vol. 15, no. 2, pp. 201–204, 1997.

アロマターゼ過剰症 6 家系の分子遺伝学的 / 臨床的解析 : 新たな遺伝疾患発症機序とホルモン調節機構の解明

深見 真紀^{*1} 曾根田 瞬^{*1} 加藤 芙弥子^{*1} 花木 啓一^{*2}
 神崎 晋^{*2} 大山 建司^{*3} 佐野 友昭^{*3} 西垣 敏紀^{*4}
 稲垣 朱実^{*5} 高木 博史^{*5} Gerhard Binder^{*6} 横谷 進^{*1}
 堀川 玲子^{*1} 生水 真紀夫^{*7} 緒方 勤^{*1,8}

はじめに

アロマターゼは、アンドロゲンをエストロゲンへと変換する酵素である。アロマターゼ遺伝子 (*CYP19A1*) は、15 番染色体長腕に位置し、すくなくとも 11 個の非翻訳エクソン 1 と翻訳領域であるエクソン 2-10 から成る。各々のエクソン 1 は、組織特異的プロモーターとして機能している。個々の組織では 11 個のエクソン 1 のうちの一部が選択され、エクソン 2 の共通スプライスアクセプターサイトに結合する。これによって、当該組織における遺伝子発現量が決定される。通

常、*CYP19A1* の発現は、胎盤や卵巣など一部の組織を除いて低いレベルに制御されている。

CYP19A1 の過剰発現は、アロマターゼ過剰症 (AEXS) と呼ばれる病態を招く。AEXS は、男性患者における乳房腫大、骨年齢促進と最終身長低下、性腺機能低下を主徴とする常染色体性優性遺伝疾患である。本症は、遺伝性女性化乳房症とも称される。女性患者の多くは無症状であるが、一部の症例では月経異常や思春期早発などが認められる。

2003 年、Shozu らにより、AEXS 患者においてはじめて *CYP19A1* 遺伝子近傍の染色体逆位が同定された¹⁾。その後、これまでに合計 2 家系と 2 孤発例の患者において逆位が同定されている²⁾。これら逆位陽性患者では、*CYP19A1* と広範囲発現遺伝子のキメラ形成が *CYP19A1* 過剰発現の原因であることが明らかとなっている^{1,2)}。しかし、AEXS 患者の詳細な臨床像、および、逆位陰性患者における発症機序は解明されていない。今回われわれは、AEXS 患者 6 家系の分子遺伝学的 / 臨床的解析を行い、AEXS の分子遺伝学的発症機序およびエストロゲンフィードバックによるゴナドトロピン調節機構を明らかとした³⁾。

*1 国立成育医療研究センター, *2 鳥取大学, *3 山梨大学, *4 大阪警察病院, *5 名古屋第二赤十字病院, *6 Tübingen 大学, *7 千葉大学, *8 浜松医科大学

Maki Fukami¹, Shun Soneda¹, Fumiko Kato¹, Keiichi Hanaki², Susumu Kanzaki², Kenji Ohyama³, Tomoaki Sano³, Toshinori Nishigaki⁴, Akemi Inagaki⁵, Hiroshi Takagi⁵, Gerhard Binder⁶, Susumu Yokoya¹, Reiko Horikawa¹, Makio Shozu⁷, Tsutomu Ogata^{1,8}: Molecular and clinical analysis for 6 families with aromatase excess syndrome.

¹National Research Institute for Child Health and Development and National Medical Center for Children and Mothers, ²Tottori University, ³University of Yamanashi, ⁴Osaka Police Hospital, ⁵Nagoya Second Red Cross Hospital, ⁶University Children's Hospital, Tuebingen, ⁷Chiba University, ⁸Hamamatsu University School of Medicine.

1 対 象

臨床的に AEXS と診断された男性 6 家系 18 例 (家系 A-F). 家系 E はドイツ人, 他の家系は日本人である. 発端者は全例, 思春期前または思春期早期からの乳房腫大によって見出された. 乳房腫大の程度は, 家系 A と B においてやや軽度であった. 一部の症例では, 精巣容積低下および軽度の二次性徴進行不全を認めた. 骨年齢は正常または軽度促進していた. 成人患者の妊孕性 (精子形成) は保持されていた. 血中ホルモン検査では, 検査された全例において, estrone (E_1) 高値, estradiol (E_2) / testosterone (T) 比の高値が認められた. また, LH は, 基礎値正常またはやや低値で GnRH 負荷に対し比較的良好に反応したが, FSH は, 基礎値低値で GnRH に対しほぼ無反応であった. 皮膚線維芽細胞の解析では, *CYP19A1* mRNA 量増加とアロマターゼ酵素活性亢進が確認された.

2 方 法

1) *CYP19A1* 翻訳領域の塩基配列解析

本研究の遺伝子解析は, 国立成育医療研究センター倫理委員会において承認されている. インフォームドコンセントを得たのち, ゲノム DNA を採取し, *CYP19A1* 翻訳領域であるエクソン 2-10 を PCR で増幅した. その後直接塩基配列決定を行い, アミノ酸変化を伴う変異の有無について検討した.

2) ゲノム構造異常解析

Comparative genomic hybridization (CGH) 法により, *CYP19A1* 近傍のゲノム構造異常の有無について検討した. 本研究では, 15q11.2-q26.3 領域に対応する 90,000 のプローブと他の染色体領域に対応する約 10,000 のリファレンスプローブを搭載したカスタムマイクロアレイを作成し, 解析に使用した (Agilent Technologies, Palo Alto, CA). 欠失や重複が同定された場合は, 確認のため long-PCR でプローブを作成し, FISH

を行った. また, 切断点周辺に設計したプライマーを用いた long-PCR 産物の直接塩基配列決定により, 切断点の位置と構造を決定した.

3) mRNA 解析

患者末梢血または皮膚線維芽細胞から mRNA を抽出し, 5'-rapid amplification of cDNA ends (5'-RACE) 法により, *CYP19A1* 翻訳領域に結合しているプロモーターを同定した.

3 結 果

1) *CYP19A1* 翻訳領域の塩基配列解析

CYP19A1 翻訳領域には変異が同定されなかった.

2) ゲノム構造異常解析

家系 A-F において, *CYP19A1* 遺伝子翻訳領域上流にヘテロ接合性ゲノム構造異常が同定された. これらの異常は, CGH によって見出され, FISH で確認された. さらに, Long PCR 産物の塩基配列決定により, 切断点が決定された.

家系 A と B では *CYP19A1* 翻訳領域から 10,983 bp 離れた領域に 79,156 bp の大きさのタンDEM重複が同定された (図 1A, B). この領域は, *CYP19A1* の 11 の非翻訳エクソン 1 のうちの 7 つ (エクソン IIa, 1.8, 1.4, 1.5, 1.7, 1f, 1.2) を包含していた. この重複の切断点は, 反復配列外にあり, 1 塩基の相同性を有していた.

家系 C では, *CYP19A1* スタートコドンから 141,758 bp 離れた領域に 211,631 bp の欠失が同定された (図 2A, B). この欠失は, 隣接遺伝子 *DMXL2* エクソン 2-43 と *GLDN* エクソン 5-10 を包含していた. この欠失の切断点は, 一方は LINE 1 配列内, 他方は反復配列外にあり, 33 塩基の由来不明の塩基配列の挿入を伴っていた.

家系 D-F では *CYP19A1* スタートコドンから 174,315 bp 離れた領域に 165,901 bp の欠失が同定された (図 3A, B). この欠失は, *DMXL2* エクソン 2-43 を包含していた. この欠失の 2 つの切断点はともに LINE 1 配列内にあり, 12 塩基の重複を伴っていた.

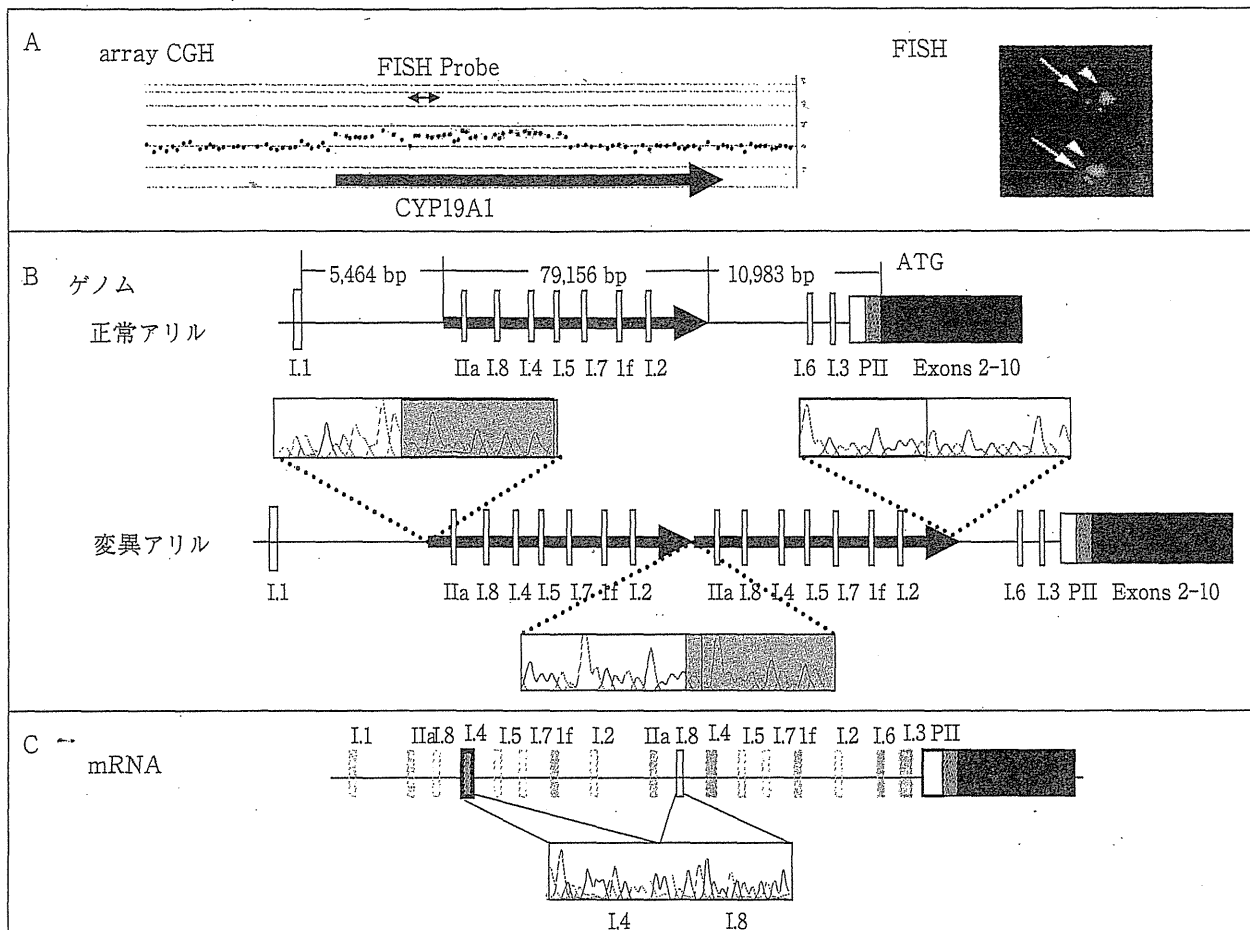


図1 家系 A と B における遺伝子異常

A: CGH アレイ解析 (左) と FISH 解析 (右). *CYP19A1* の一部のヘテロ接合性重複が同定された.

B: ゲノム構造異常. *CYP19A1* エクソン 1 のうち 7 つを包含するタンデム重複. 切断点は, 反復配列外にあり, 1 塩基の相同性を有する.

C: mRNA 解析. 5'側にエクソン 14, 3'側にエクソン 18 が結合した mRNA クローンが同定された.

3) mRNA 解析

5'-RACEにより, 患者の *CYP19A1* mRNA について検討した. 家系 A と B では, *CYP19A1* エクソン 1 のうちの 1 つを有する正常な mRNA クローンのみが検出された. 一方, 5'-RACE 産物をテンプレートとして, 各エクソン 1 に位置するプライマーを用いて行った PCR では, 5'側にエクソン 14, 3'側にエクソン 18 が結合したクローンが得られた (図 1C). このクローンはスプライスエラーによって生じた産物であると推測される. このクローンの存在は, 重複によって遠位に増えた 14 プロモーターから転写が生じている

ことを示すものである.

家系 C-F では, *CYP19A1* エクソン 1 のうちの 1 つを有する正常クローンのほか, *DMXL2* エクソン 1 を含む *DMXL2-CYP19A1* キメラクローンが得られた (図 2C, 3C). このキメラ mRNA は, 全 5'-RACE 産物の 2~5% を占めていた. このクローンの存在は, 欠失によって *DMXL2* エクソン 1 と *CYP19A1* エクソン 2 の間でスプライスが生じ, その結果 *CYP19A1* 翻訳領域が *DMXL2* プロモーターによる制御を受けるようになったことを示唆する.

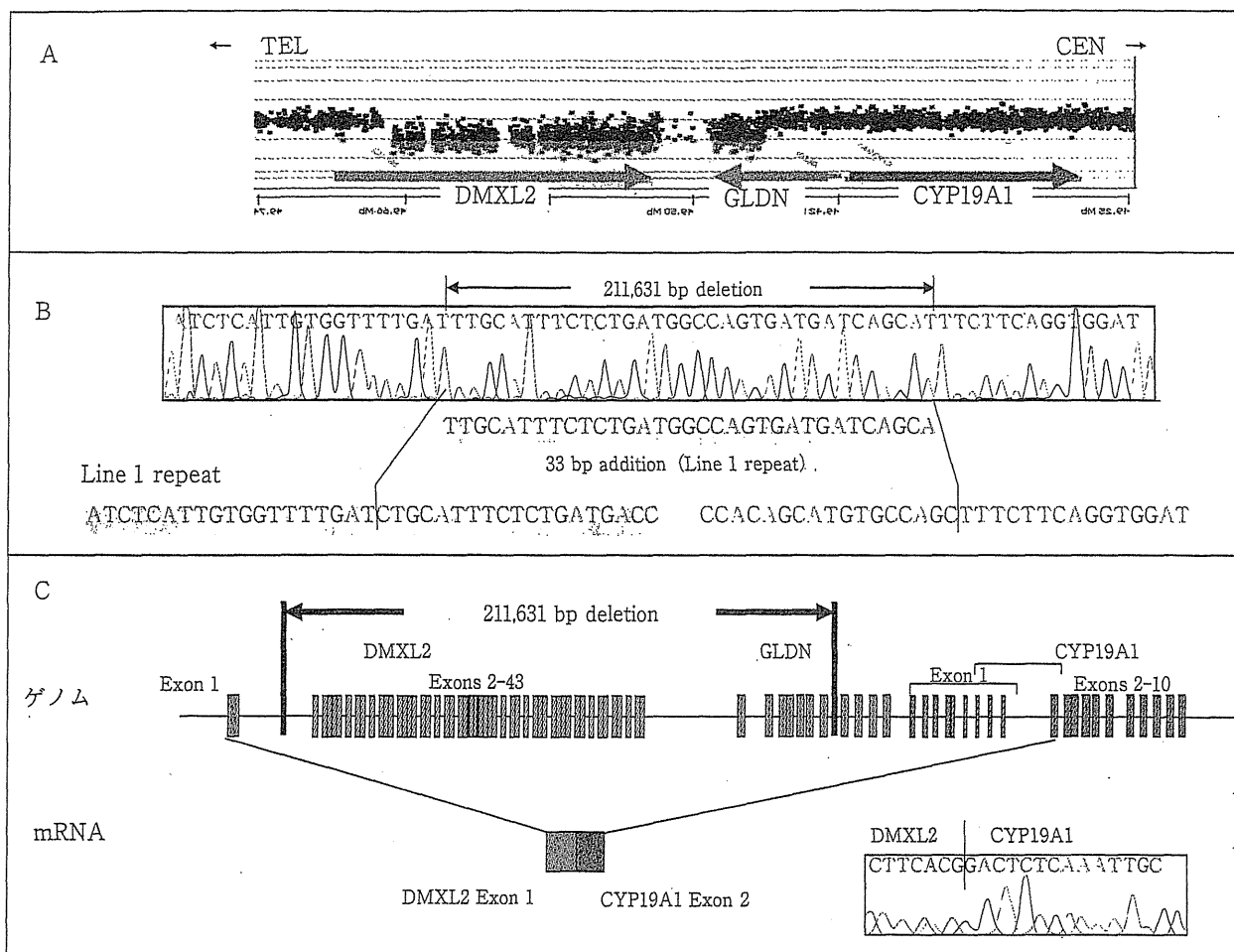


図2 家系Cにおける遺伝子異常

A: CGH アレイ解析. *CYP19A1* 上流領域のヘテロ接合性欠失が同定された.

B: ゲノム構造異常. *DMXL2* エクソン2-43と *GLDN* エクソン5-10を包含する欠失が同定された. 切断点は, 一方はLINE 1配列内, 他方は反復配列外にあり, 33塩基の由来不明の塩基配列の挿入を伴う.

C: mRNA解析. *DMXL2-CYP19A1* キメラ mRNA クローンが同定された.

4 考 察

AEXS 6家系の解析により, 2家系で *CYP19A1* プロモーター領域の重複, 4家系で *CYP19A1* 上流の微小欠失が同定された. 重複陽性患者では, *CYP19A1* プロモーター数増加に起因する転写効率増加によって, アロマターゼ過剰産生が生じたと推測される. 一方, 欠失陽性患者では, *DMXL2* プロモーターの獲得による *CYP19A1* の異所性発現とプロモーター数増加による転写効率増加がアロマターゼ過剰産生の原因であると推測される. この成績は, 生理的プロモーターの重複

および遺伝子上流の微小欠失が, 遺伝子過剰発現を招き; ヒトの遺伝病の原因となることを世界で初めて示すものである. このようなゲノム微細構造異常は, 他の遺伝疾患の発症にも関与している可能性がある.

さらにこの成績は, AEXSの発症にDNA複製エラーと組み換え異常に起因する多様な染色体微細構造異常が関与することを示唆する. すなわち, 家系AとBの重複はfork stalling and template switching (FoSTes)によって説明可能であり, 家系Cと家系D-Fの欠失はそれぞれ non-homologous end joiningと non-allelic homolo-

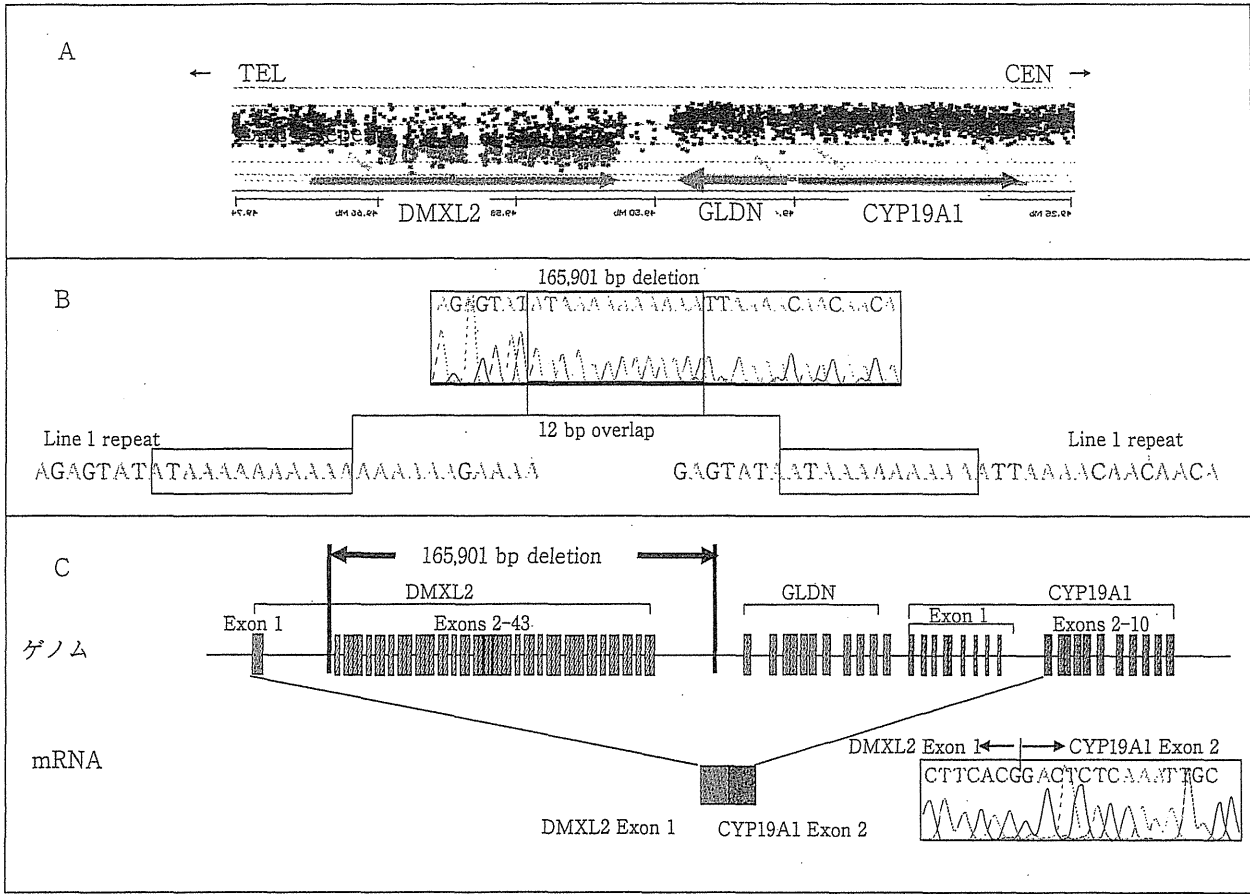


図3 家系 D-F における遺伝子異常

A : CGH アレイ解析. *CYP19A1* 上流領域のヘテロ接合性欠失が同定された.

B : ゲノム構造異常. *DMXL2* エクソン 2-43 を包含する欠失が同定された. 切断点はともに LINE1 配列内にあり, 12 塩基の重複を伴う.

C : mRNA 解析. *DMXL2-CYP19A1* キメラ mRNA が同定された.

gous recombination に一致する. このような多様な構造異常が *CYP19A1* 周辺領域に認められることから, この染色体領域にはゲノム微細構造異常を生じやすい特異的モチーフが存在すると推測される.

本研究および過去の 2 つの研究において, 合計 23 例の AEXS 患者が同定されている (表 1). これらの患者の解析から, 遺伝子変異パターンと臨床症状の重症度の間には, ある程度の相関があることが明らかとなった. すなわち, 重複陽性患者では比較的軽度の, 欠失陽性患者では中等度の症状が認められ, 逆位陽性患者では重度の乳房腫大や骨年齢促進が生じることが見出された. このこ

とは, 本症の重症度が *CYP19A1* に結合したプロモーターの機能と構造を反映することを示唆する. 生理的 *CYP19A1* プロモーターの重複は, 通常の *CYP19A1* 発現部位に局限した過剰発現を招くため, 比較的少量のアロマターゼ蛋白過剰産生を招くと推測される. 一方, 欠失例と逆位例のキメラ遺伝子では, 広範囲発現遺伝子のプロモーターによる制御が生じ, 比較的少量のアロマターゼ蛋白が産生されると予想される. さらに, *DMXL2* エクソン 1 に翻訳開始コドンをもつ *DMXL2-CYP19A1* キメラ遺伝子は, アロマターゼ蛋白のほかに *DMXL2* 翻訳開始コドンから読みとられる無機能蛋白をコードするが, エクソン 1

表1 これまでに報告されたアロマトラーゼ過剰症患者の遺伝子異常と臨床所見

遺伝子異常	微小重複	微小欠失	染色体逆位
症例数	2家系4例	4家系14例	4家系5例
獲得プロモーター ^a	<i>CYP19A1</i>	<i>DMXL2</i>	<i>MAPK6, CGNL1, TLN2, TMOD3</i>
臨床症状			
乳房腫大発症年齢(歳)	10-13	7-11	5-8
乳房腫大重症度(Tanner stage)	2-3	3-4	4-5
成人期身長	正常	正常	低身長
内分泌所見			
LH(基礎値)	正常	正常/低値	正常/低値
LH(GnRH負荷後 ^b)	正常/低値	さまざま	低値
FSH(基礎値)	低値	低値	低値
FSH(GnRH負荷後 ^b)	低値	低値	低値
T(基礎値)	正常/低値	正常/低値	正常/低値
T(hCG負荷後 ^c)	不明	正常	正常
E ₁ (基礎値)	高値	高値	高値
E ₂ (基礎値)	正常/高値	正常/高値	高値
E ₂ /T比	高値	高値	高値
文献	(3)	(3)	(1), (2)

T: testosterone; E₁: estrone; E₂: estradiol; GnRH: gonadotropin releasing hormone; hCG: human chorionic gonadotropin

^a *CYP19A1* に結合しているプロモーターが本来制御している遺伝子

^b GnRH 100 µg/m² (最大 100 µg) bolus i.v.; 血液採取 0, 30, 60, 90, 120 分後.

^c hCG 3000 IU/m² (最大 5000 IU) i.m. 3 日連続投与; 血液採取 1 日目と 4 日目

に翻訳開始コドンを持たない逆位例のキメラ遺伝子ではアロマトラーゼ蛋白のみが産生される。このようなプロモーター構造の違いが、欠失陽性患者と逆位陽性患者の重症度の差に寄与している可能性がある。

AEXS 患者の内分泌学的検査からは、FSH 優位のゴナドトロピン分泌不全が本症に特徴的な所見であることが見出された(表1)。さらに、血中エストロゲン値は逆位陽性患者において他の患者より高値であるが、ゴナドトロピン分泌不全の程度は遺伝子異常の種類にかかわらず全患者でほぼ同程度であることが明らかとなった。このことは、エストロゲンフィードバックの主体が下垂体におけるゴナドトロピン分泌抑制であり、比較的軽度のエストロゲン量増加によってFSH分泌が著明に障害されることを明確にするものである。一方、患者で妊孕性が保持されていたことから、

FSHが男性妊孕性の獲得と維持に及ぼす効果はわずかであることが示唆される。

結 語

本研究によって、プロモーター領域の重複および遺伝子上流の微小欠失が遺伝子過剰発現を招き、ヒトの遺伝病の原因となることがはじめて明らかとなった。また、エストロゲンが、主として下垂体レベルでのFSH分泌抑制を介して、視床下部下垂体性腺系を制御することが見出された。

文 献

- 1) Shozu M et al: N Engl J Med 348: 1855, 2003.
- 2) Demura M et al: Hum Mol Genet 16: 2529, 2007.
- 3) Fukami M et al: J Clin Endocrinol Metab 96(6): E1035, 2011.

IV. その他資料

遺伝性女性化乳房症 診断の手引き案（2012 年度版）

遺伝性女性化乳房

遺伝性女性化乳房は、性腺外組織で過剰に産生されたエストロゲンにより男性に女性化乳房・低身長などの症状をもたらす常染色体優性の遺伝性疾患である。これまでに、アロマターゼ遺伝子に構造異常をもつ家系が知られている。アロマターゼ阻害剤投与により症状の発生を抑制できる可能性があることから、早期診断が望まれる。

診断基準

診断項目 1) ～ 4) の項目を満たすものを、臨床的に遺伝性女性化乳房と診断する。同意を得て、末梢血白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。1) ～ 3) を満たすが、4) を満たさないものは疑い例とし、細胞遺伝学的検査により診断を確定する。血中ホルモン値は、診断の参考にとどめ、診断基準には含めない。

A. 診断項目

- 1) タナー分類 2 度以上の両側性乳房発育^{注1)}
- 2) 発症年齢が 20 歳以下^{注2)}
- 3) 2 次性女性化乳房^{注3)} と思春期一過性女性化乳房症^{注4)} を除外できる
- 4) 家系内発症がある^{注5)}

B. 参考とする内分泌検査

- 血中エストラジオール(E2) :
高値例が多いが、高値を示さない症例も存在する。E2 値から本症の可能性を除外することはできない。
- E2/テストステロン比 :
T から E2 への転換率を反映する。遺伝性女性化乳房症では、 $E2[pg/ml]/T[ng/ml](T) > 10$ を示す例が多いが、その他の疾患（クラインフェルター症候群、肝疾患など）でも $E2/T > 10$ となることがある。
- 血中ゴナドトロピン :
FSH 低値、LH 基準値のことが多い。
- アロマターゼ活性
乳腺組織のアロマターゼ活性が、同年齢の健常者に比し高値を示す。乳腺以外の皮下脂肪や血中単核球のアロマターゼ活性も、高値を示す例が多い。

C. 細胞遺伝学的検査

末梢血白血球ゲノム DNA を用いてアロマターゼ遺伝子の変異を同定する^{注6)}。
乳腺もしくは皮膚より採取した組織から細胞を分離して、アロマターゼ活性を測定することもできる。末梢血単球で代用できることもある。

注記

注1)

乳房腫大は進行性である。腫大の程度は遺伝子型と相関しており、遺伝子変異型によっては、乳房腫大が軽度にとどまる家系もある。両側の腫大を示すが、腫大の程度に左右差がある例もある。女性例では、巨大乳房として認識される。

注2)

思春期、遅くとも 20 歳までに発症（乳房腫大を自覚または他覚）する。前思春期から、乳房腫大が始まる例がある。

注3)

二次性女性化乳房（付表）の可能性を除外する。二次性女性化乳房では、それぞれ原疾患の所見や兆候があるのに対し、遺伝性女性化乳房ではエストロゲン高値に基づく乳房腫大・低身長症状以外の症状を示さない。

注4)

思春期男児には、生理的な一過性両側性乳房腫大がしばしば見られる。発症時期が思春期である、症状（乳房の増大や疼痛）の進行がおおむね 1 年以内で止まりその後軽快に向かうなどの所見は、一過性乳房腫大を示唆する。

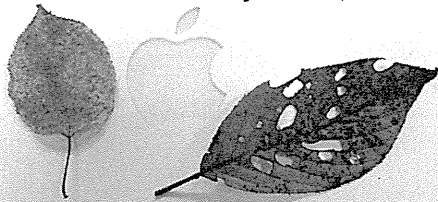
注5)

家系内発生があれば、本症である可能性が高い。父親に女性化乳房がみられる症例が多い。家系発生が確認できない場合でも、本症を確実に否定することはできない。母方の遺伝で巨大乳房が自覚されていない、*de novo* に発生した孤発例などの可能性がある。細胞遺伝学的検索、もしくは乳腺組織のアロマターゼ活性測定により診断を確定する。

注6)

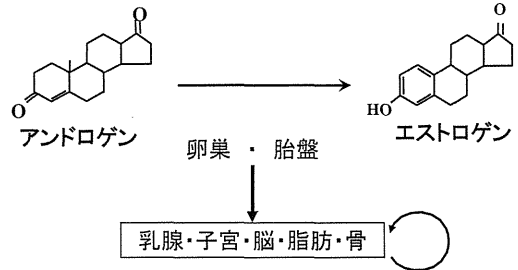
5'-rapid amplification of cDNA ends, 5'RACE (プロモーター逆位)、15 番染色体 comparative genomic hybridization (CGH)オリゴプローブアレイ(重複、欠失)、fluorescence in situ hybridization (FISH) 等により変異を検出し、シークエンス等により確定する。

第22回 臨床内分泌update クリニカルアワー3
Aromatase と
Aromatase Excess Syndrome, AEXS



千葉大学 生水真紀夫
国立生育医療センター 深見真紀
平成25年1月18日 大宮

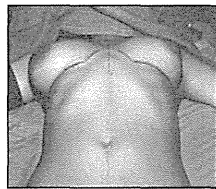
アロマトラーゼ



遺伝性女性化乳房症, アロマトラーゼ過剰症
Aromatase Excess Syndrome, AEXS

全身の細胞で
アロマトラーゼ発現

E1 > 221pg/ml
E2 > 560 pg/ml

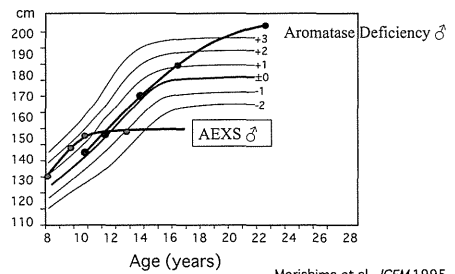


XY male, 15 y.o.

- 女性化乳房(~7歳)
- Growth spurt 早発(7歳)
- 早期の骨端閉鎖(149cm)

Shozu et al. *New Engl J Med.* 2003

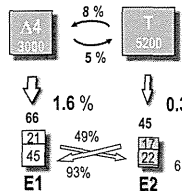
Growth Curve of AEXS



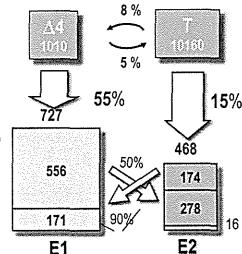
Morishima et al. *JCEM* 1995
Shozu et al. *NEJEM* 2003

Origin of Estrogen in AEXS male

Normal Subjects (n=4)



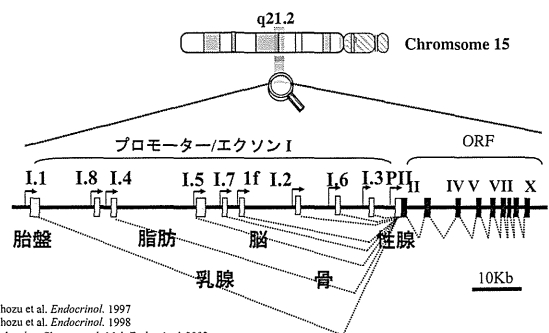
AEXS patient



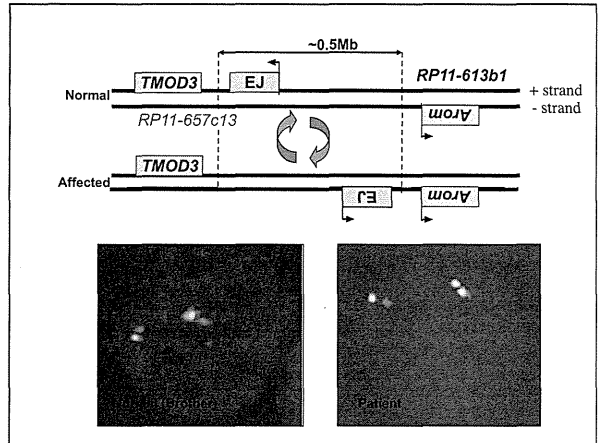
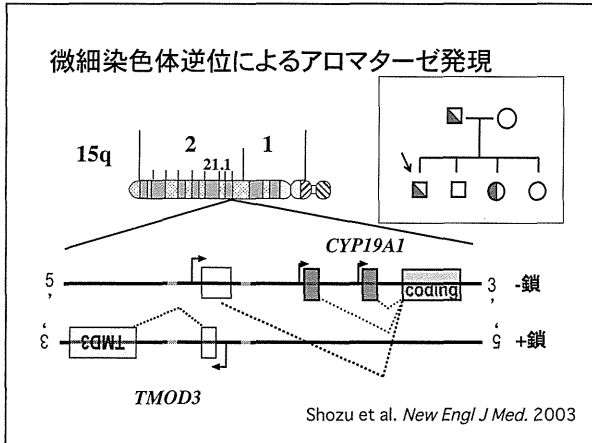
x 50
Aromatization

- Extra-glandular formation (µg/day)
- Testicular formation (µg/day)

アロマトラーゼ遺伝子 (CYP19A1)の多重エクソンI



Shozu et al. *Endocrinol.* 1997
Shozu et al. *Endocrinol.* 1998
Sebastian, Shozu, et al. *Mol. Endocrinol.* 2002
Bulun, ---, Shozu. *J Steroid Biochem Mo. Biol.* 2003



Androgen Excess Family #3

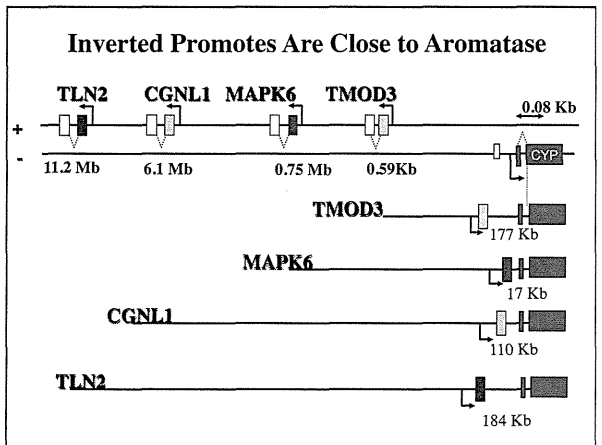
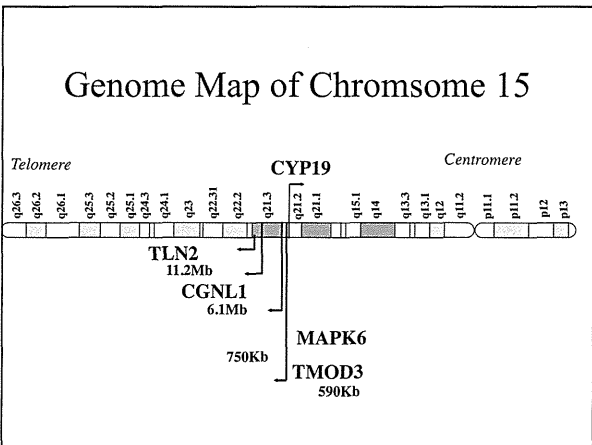
60 y.o.
Thelarche (8 y.o.)
Irregular menstruation (10 y.o. ~)

30 y.o. Macromastia Surgical reduction (22 y.o.)
29 y.o. Gynecomastia (8 y.o. ~) Mastectomy

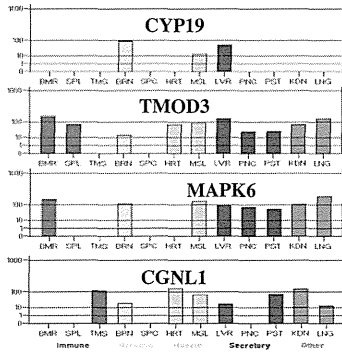
22 y.o. Female

アロマターゼ過剰症の遺伝子異常

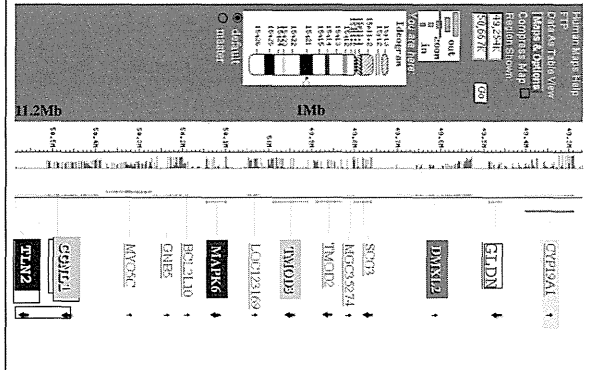
	患者	表現型	遺伝子異常
#1	1 男	女性化乳房・思春期早発・低身長	Inversion of TMOD3 promoter
#2	2 男	女性化乳房・思春期早発・低身長	Inversion of CGNL1 promoter
#3	1 男	女性化乳房・低身長	Inversion of MAPK6 promoter
	2 女	巨大乳房・早期の乳房発育・不規則月経、不正出血・低身長	
#4	1 男	女性化乳房・正常身長	Inversion of TLN2 promoter



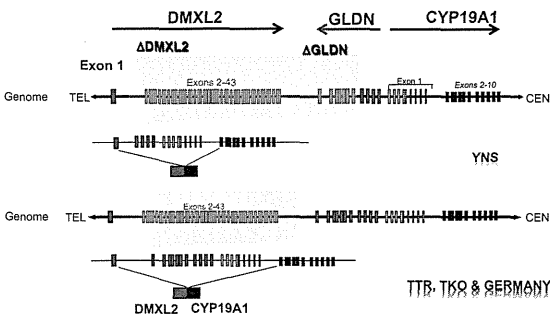
Unigene
Electronic
Northern



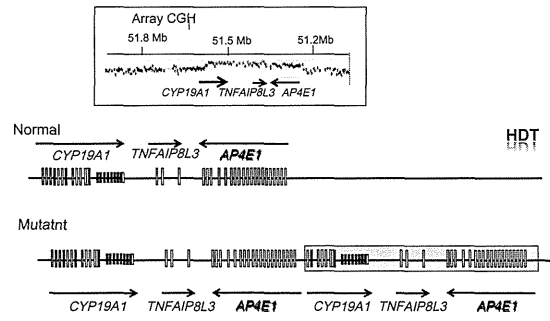
CYP19A1 neighbors and AEXS



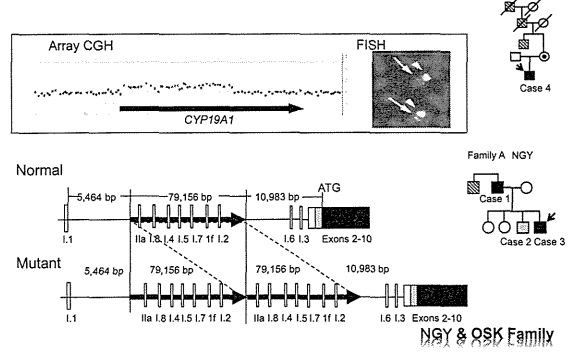
Deletions of *DMXL2*



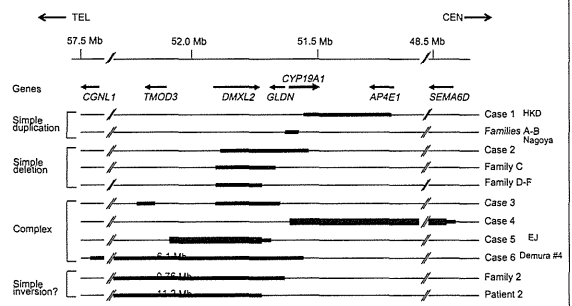
Duplication of *CYP19A1*



Duplication of *CYP19A1* promoter



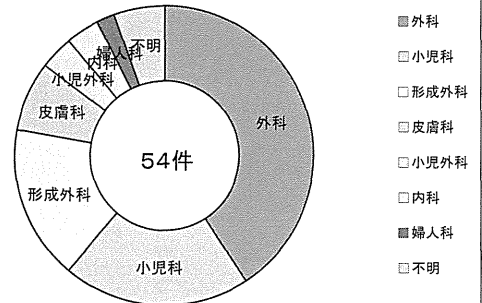
Genomic rearrangements identified in AEXS



遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成

- 疾患頻度の調査
- 診断・治療の現状把握
- 遺伝的診断法の確立とシステム化

特発性疑い例_診療科

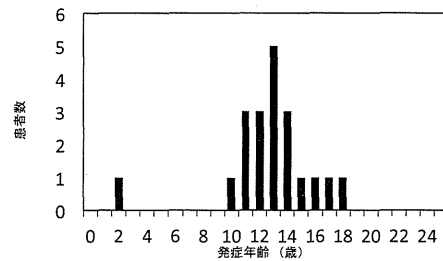


全国調査による結果のまとめ(患者数の把握)

カテゴリ	AEXSの可能性	発症年齢	家族歴	推定原疾患	数	
					2005以降	全期間
1	a 遺伝性AEXSの可能性がある	<25	あり	—	20	26
		記載なし	あり	—	0	0
	b AEXSの可能性がある(含孤発例)	<25	なし or 不明	—	120	146
2	AEXSの可能性が否定できない	≥25	Any	記載なし	78	84
3	ほぼ否定できる(2次性など)	Any	なし	肝硬変など	7	9
X	情報不十分	記載なし	家族歴なし or 記載なし		5	41
合計					230	304

一次および二次アンケート調査にもとづき、個別調査を実施して作成した。

遺伝性女性化乳房症の発症年齢(日本)



遺伝性女性化乳房症 診断の手引き (2012案)

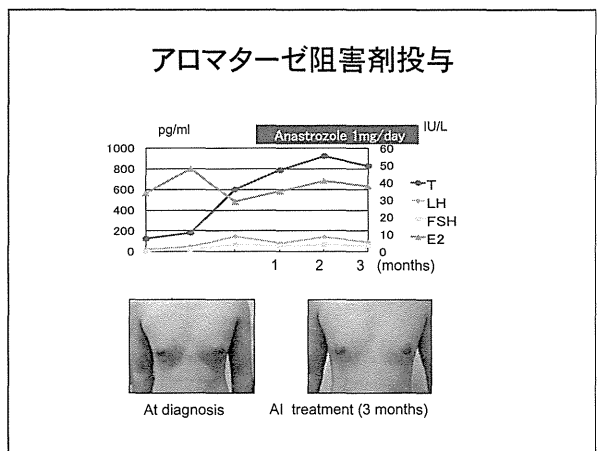
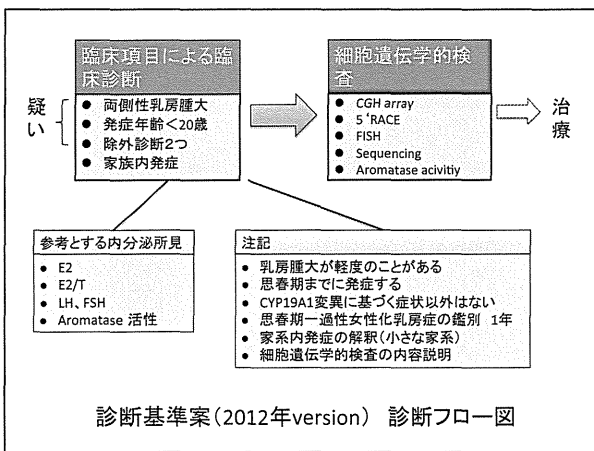
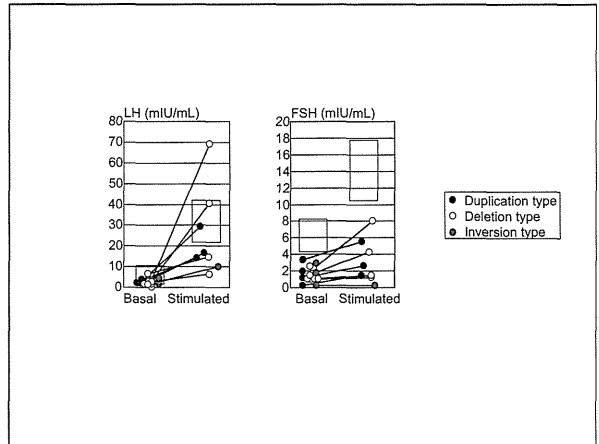
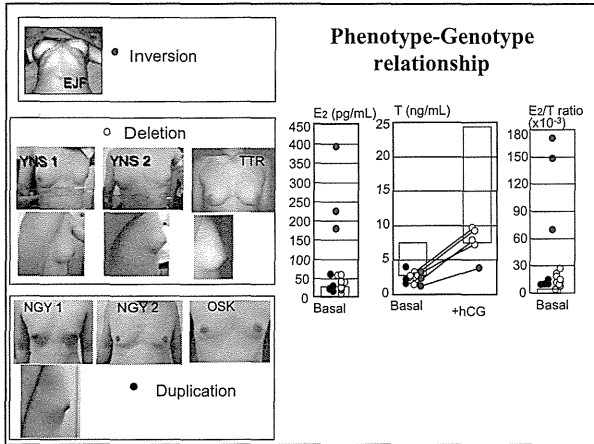
- 診断項目1)~4)の項目を満たすものを、臨床的に遺伝性女性化乳房と診断する。同意を得て、末梢白血球の細胞遺伝学的検査により診断を確定する。1)~3)を満たすが、4)を満たさないものは疑い例とし、細胞遺伝学的検査により診断を確定する。血中ホルモン値は、診断の参考にとどめ、診断基準には含めない。

A. 診断項目

- 1) タナー分類2度以上の両側性乳房発育¹⁾
- 2) 発症年齢が20歳以下²⁾
- 3) 2次性女性化乳房³⁾と思春期一過性女性化乳房症⁴⁾を除外できる
- 4) 家系内発症がある⁵⁾

B. 参考とする内分泌検査

- 血中エストロジオール(E2) :
 - 高値例が多いが、高値を示さない症例も存在する。E2値から本症の可能性を除外することはできない。
- E2/テストステロン比 :
 - TからE2への転換率を反映する。遺伝性女性化乳房症では、E2[pg/ml]/T[ng/ml](T)>10を示す例が多いが、その他の疾患(クラインフェルター症候群、肝疾患など)でもE2/T>10となることがある。
- 血中ゴナドトロピン :
 - FSH低値、LH基準値のことが多い。
- アロマトラーゼ活性
 - 乳腺組織のアロマトラーゼ活性が、同年齢の健常者に比し高値を示す。乳腺以外の皮下脂肪や血中単核球のアロマトラーゼ活性も、高値を示す例が多い。

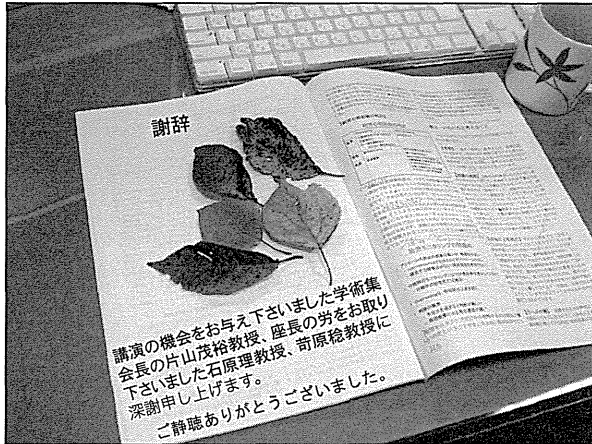


遺伝性女性化乳房症 Take home message

- CYP19A1のgain-of-function変異、常染色体優性
- アロマトラーゼ発現亢進、エストロゲン活性上昇
- 女性化乳房・低身長
- 20歳以下発症の両側性女性化乳房で、家系内発症があるときは本症を疑って、遺伝子検査で確定する
- エストロゲン値で、除外診断しない

Collaborators

- National Research Institute for Child health and Development, Tokyo
- Chiba University
- Nothwestern University
- Tohoku University
- Kanazawa University
- Fujita Health University
- Osaka University
- Josai University
- Tottori University
- Nagoya Daini Red Cross Hospital
- Osaka Police Hospital
- University-Childrens' Hospital
- University of Yamanashi
- Maki Fukami, Tsutomu Ogata, Reiko Horikawa
- Hirokazu Usui
- Serdar E. Bulun
- Siby Sebastian
- Kazuto Takayama
- Masashi Demura
- Nobuhiro Harada
- Shinzaburo Noguchi
- Chizuko Yokota
- Keiichi Hanaki
- Takagi H
- Nishigaki T
- Binder G
- Ohyama K

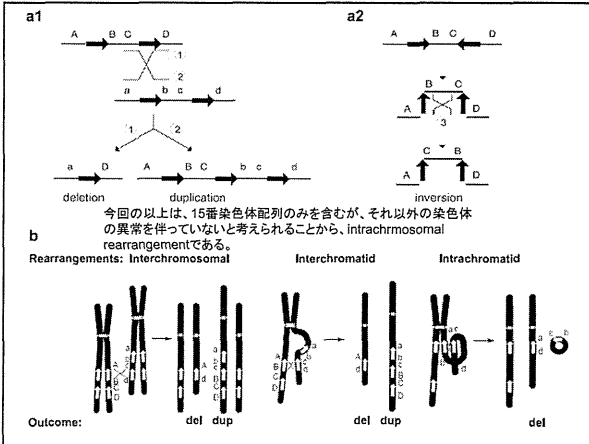
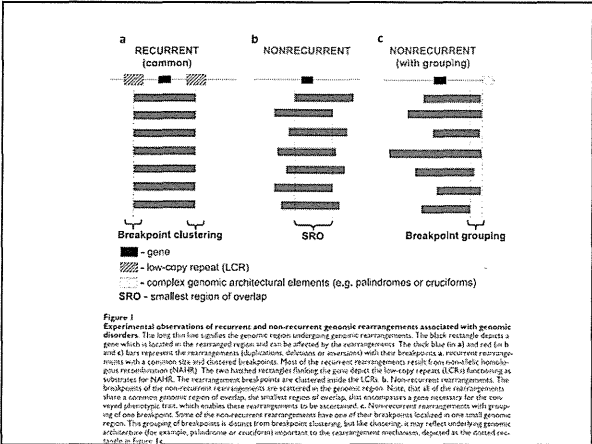
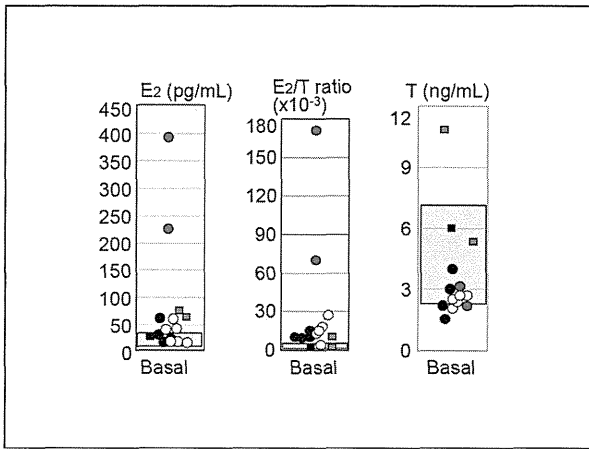


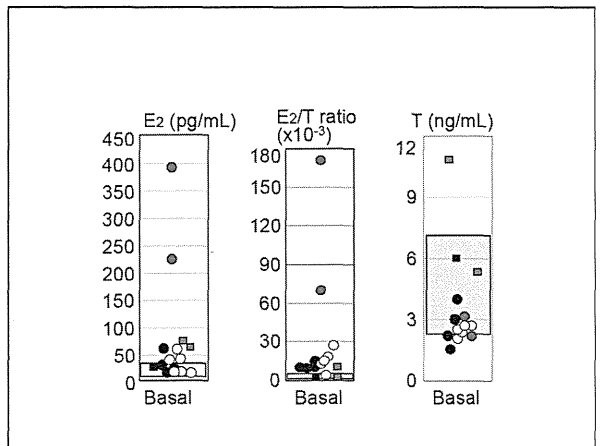
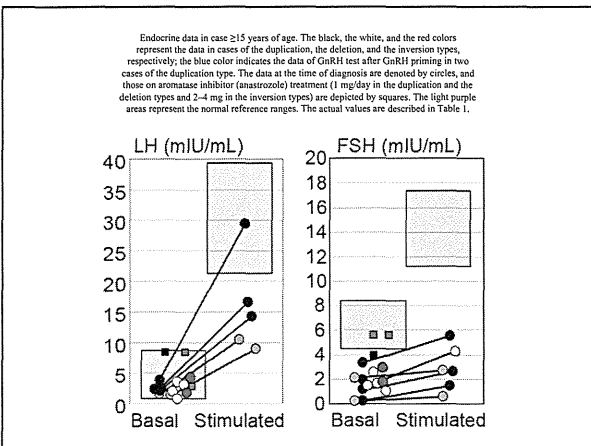
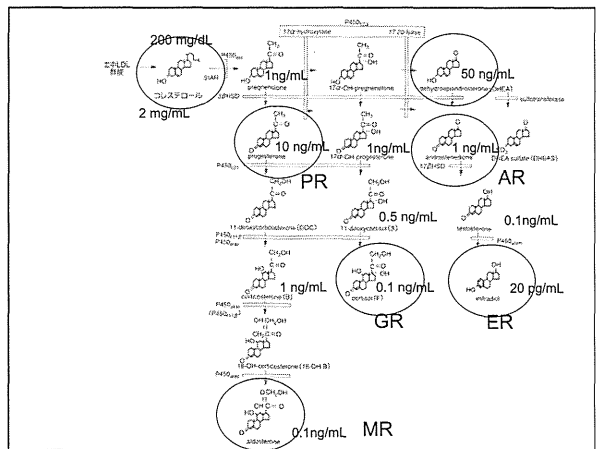
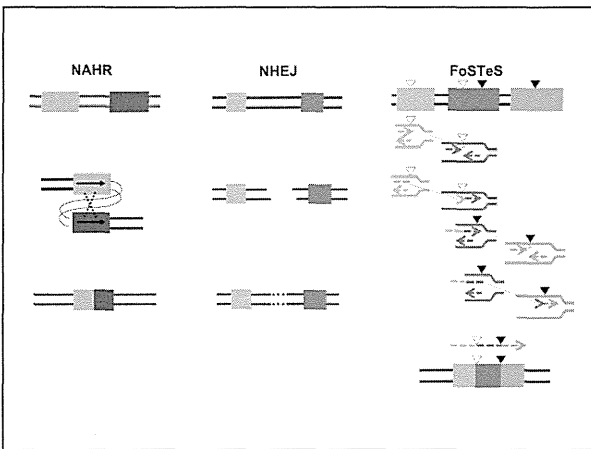
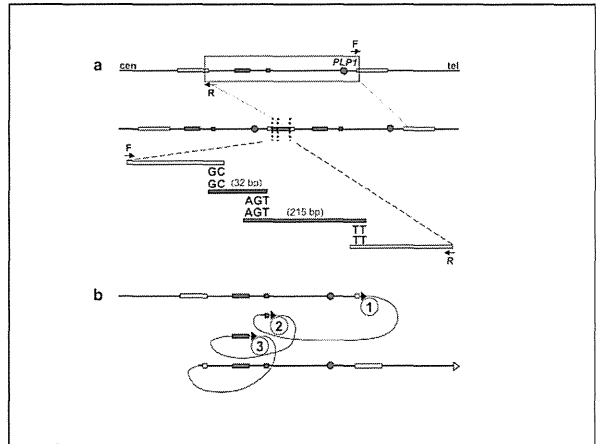
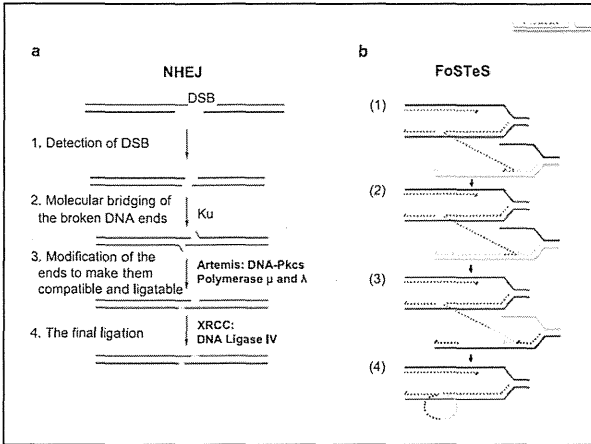
Summary of CYP19A1 Mutations

Genotype	Heredity	Symptom	Detection	No. of subtypes	Activity/whole body	Proposed Mechanism
Normal		-		-	1	
Point mutation	AR	Deficiency	Sequencing	~20	0-0.2	Replication error
Inversion	AD	Excess	5' -RACE	4	10-50	NAHR (FoSTeS)
Deletion	AD	Excess	CGH array	2	5-10	NAHR (LINE 1)
Duplication	AD	Excess	CGH array	1	1.5	NAHR

遺伝性女性化乳房症 Aromatase Excess Syndrome 診断基準の策定 (暫定)

- 明らかな2次性女性化乳房を除く、思春期発症の女性化乳房症
- 遺伝性がある
- E1 >30pg/mlのことが多い
- Tは正常下限か低値
- E2/TもしくはE1/T > 10(5)





アロマターゼ欠損症との対比

女性化乳房の原因

① 原因性 (病名)	A. 染色体異常	XO Klinefelter 症候群 A2 XX男性、XXYY 症候群 45,X 欠損症 47,XXY 症候群 (Klinefelter 症候群)
	B. 胸腺欠損症	胸腺 3β-Hydroxysteroid 欠損症 胸腺 17α-Hydroxysteroid 欠損症 胸腺 17β 欠損症
	C. アンドロゲン欠損症	C1 アンドロゲン不足症 C2 欠損症
	D. 神経症候群	先天性低成長症候群 (Growth-Hormone 欠損症) GH/IGF1 欠損症 (Growth-Hormone 欠損症)
	E. 男性器病	先天性低成長症候群 C1 欠損症 C2 欠損症 C3 欠損症 C4 欠損症 C5 欠損症 C6 欠損症 C7 欠損症 C8 欠損症 C9 欠損症 C10 欠損症 C11 欠損症 C12 欠損症 C13 欠損症 C14 欠損症 C15 欠損症 C16 欠損症 C17 欠損症 C18 欠損症 C19 欠損症 C20 欠損症 C21 欠損症 C22 欠損症 C23 欠損症 C24 欠損症 C25 欠損症 C26 欠損症 C27 欠損症 C28 欠損症 C29 欠損症 C30 欠損症 C31 欠損症 C32 欠損症 C33 欠損症 C34 欠損症 C35 欠損症 C36 欠損症 C37 欠損症 C38 欠損症 C39 欠損症 C40 欠損症 C41 欠損症 C42 欠損症 C43 欠損症 C44 欠損症 C45 欠損症 C46 欠損症 C47 欠損症 C48 欠損症 C49 欠損症 C50 欠損症 C51 欠損症 C52 欠損症 C53 欠損症 C54 欠損症 C55 欠損症 C56 欠損症 C57 欠損症 C58 欠損症 C59 欠損症 C60 欠損症 C61 欠損症 C62 欠損症 C63 欠損症 C64 欠損症 C65 欠損症 C66 欠損症 C67 欠損症 C68 欠損症 C69 欠損症 C70 欠損症 C71 欠損症 C72 欠損症 C73 欠損症 C74 欠損症 C75 欠損症 C76 欠損症 C77 欠損症 C78 欠損症 C79 欠損症 C80 欠損症 C81 欠損症 C82 欠損症 C83 欠損症 C84 欠損症 C85 欠損症 C86 欠損症 C87 欠損症 C88 欠損症 C89 欠損症 C90 欠損症 C91 欠損症 C92 欠損症 C93 欠損症 C94 欠損症 C95 欠損症 C96 欠損症 C97 欠損症 C98 欠損症 C99 欠損症 C100 欠損症
	F. 内分泌疾患	F1 甲状腺機能亢進症 F2 甲状腺機能低下症 F3 甲状腺機能正常症 F4 甲状腺機能亢進症 F5 甲状腺機能低下症 F6 甲状腺機能正常症 F7 甲状腺機能亢進症 F8 甲状腺機能低下症 F9 甲状腺機能正常症 F10 甲状腺機能亢進症 F11 甲状腺機能低下症 F12 甲状腺機能正常症 F13 甲状腺機能亢進症 F14 甲状腺機能低下症 F15 甲状腺機能正常症 F16 甲状腺機能亢進症 F17 甲状腺機能低下症 F18 甲状腺機能正常症 F19 甲状腺機能亢進症 F20 甲状腺機能低下症 F21 甲状腺機能正常症 F22 甲状腺機能亢進症 F23 甲状腺機能低下症 F24 甲状腺機能正常症 F25 甲状腺機能亢進症 F26 甲状腺機能低下症 F27 甲状腺機能正常症 F28 甲状腺機能亢進症 F29 甲状腺機能低下症 F30 甲状腺機能正常症 F31 甲状腺機能亢進症 F32 甲状腺機能低下症 F33 甲状腺機能正常症 F34 甲状腺機能亢進症 F35 甲状腺機能低下症 F36 甲状腺機能正常症 F37 甲状腺機能亢進症 F38 甲状腺機能低下症 F39 甲状腺機能正常症 F40 甲状腺機能亢進症 F41 甲状腺機能低下症 F42 甲状腺機能正常症 F43 甲状腺機能亢進症 F44 甲状腺機能低下症 F45 甲状腺機能正常症 F46 甲状腺機能亢進症 F47 甲状腺機能低下症 F48 甲状腺機能正常症 F49 甲状腺機能亢進症 F50 甲状腺機能低下症 F51 甲状腺機能正常症 F52 甲状腺機能亢進症 F53 甲状腺機能低下症 F54 甲状腺機能正常症 F55 甲状腺機能亢進症 F56 甲状腺機能低下症 F57 甲状腺機能正常症 F58 甲状腺機能亢進症 F59 甲状腺機能低下症 F60 甲状腺機能正常症 F61 甲状腺機能亢進症 F62 甲状腺機能低下症 F63 甲状腺機能正常症 F64 甲状腺機能亢進症 F65 甲状腺機能低下症 F66 甲状腺機能正常症 F67 甲状腺機能亢進症 F68 甲状腺機能低下症 F69 甲状腺機能正常症 F70 甲状腺機能亢進症 F71 甲状腺機能低下症 F72 甲状腺機能正常症 F73 甲状腺機能亢進症 F74 甲状腺機能低下症 F75 甲状腺機能正常症 F76 甲状腺機能亢進症 F77 甲状腺機能低下症 F78 甲状腺機能正常症 F79 甲状腺機能亢進症 F80 甲状腺機能低下症 F81 甲状腺機能正常症 F82 甲状腺機能亢進症 F83 甲状腺機能低下症 F84 甲状腺機能正常症 F85 甲状腺機能亢進症 F86 甲状腺機能低下症 F87 甲状腺機能正常症 F88 甲状腺機能亢進症 F89 甲状腺機能低下症 F90 甲状腺機能正常症 F91 甲状腺機能亢進症 F92 甲状腺機能低下症 F93 甲状腺機能正常症 F94 甲状腺機能亢進症 F95 甲状腺機能低下症 F96 甲状腺機能正常症 F97 甲状腺機能亢進症 F98 甲状腺機能低下症 F99 甲状腺機能正常症 F100 甲状腺機能亢進症
	G. 肝疾患	G1 肝機能亢進症 G2 肝機能低下症 G3 肝機能正常症 G4 肝機能亢進症 G5 肝機能低下症 G6 肝機能正常症 G7 肝機能亢進症 G8 肝機能低下症 G9 肝機能正常症 G10 肝機能亢進症 G11 肝機能低下症 G12 肝機能正常症 G13 肝機能亢進症 G14 肝機能低下症 G15 肝機能正常症 G16 肝機能亢進症 G17 肝機能低下症 G18 肝機能正常症 G19 肝機能亢進症 G20 肝機能低下症 G21 肝機能正常症 G22 肝機能亢進症 G23 肝機能低下症 G24 肝機能正常症 G25 肝機能亢進症 G26 肝機能低下症 G27 肝機能正常症 G28 肝機能亢進症 G29 肝機能低下症 G30 肝機能正常症 G31 肝機能亢進症 G32 肝機能低下症 G33 肝機能正常症 G34 肝機能亢進症 G35 肝機能低下症 G36 肝機能正常症 G37 肝機能亢進症 G38 肝機能低下症 G39 肝機能正常症 G40 肝機能亢進症 G41 肝機能低下症 G42 肝機能正常症 G43 肝機能亢進症 G44 肝機能低下症 G45 肝機能正常症 G46 肝機能亢進症 G47 肝機能低下症 G48 肝機能正常症 G49 肝機能亢進症 G50 肝機能低下症 G51 肝機能正常症 G52 肝機能亢進症 G53 肝機能低下症 G54 肝機能正常症 G55 肝機能亢進症 G56 肝機能低下症 G57 肝機能正常症 G58 肝機能亢進症 G59 肝機能低下症 G60 肝機能正常症 G61 肝機能亢進症 G62 肝機能低下症 G63 肝機能正常症 G64 肝機能亢進症 G65 肝機能低下症 G66 肝機能正常症 G67 肝機能亢進症 G68 肝機能低下症 G69 肝機能正常症 G70 肝機能亢進症 G71 肝機能低下症 G72 肝機能正常症 G73 肝機能亢進症 G74 肝機能低下症 G75 肝機能正常症 G76 肝機能亢進症 G77 肝機能低下症 G78 肝機能正常症 G79 肝機能亢進症 G80 肝機能低下症 G81 肝機能正常症 G82 肝機能亢進症 G83 肝機能低下症 G84 肝機能正常症 G85 肝機能亢進症 G86 肝機能低下症 G87 肝機能正常症 G88 肝機能亢進症 G89 肝機能低下症 G90 肝機能正常症 G91 肝機能亢進症 G92 肝機能低下症 G93 肝機能正常症 G94 肝機能亢進症 G95 肝機能低下症 G96 肝機能正常症 G97 肝機能亢進症 G98 肝機能低下症 G99 肝機能正常症 G100 肝機能亢進症
	H. 腎疾患	H1 腎機能亢進症 H2 腎機能低下症 H3 腎機能正常症 H4 腎機能亢進症 H5 腎機能低下症 H6 腎機能正常症 H7 腎機能亢進症 H8 腎機能低下症 H9 腎機能正常症 H10 腎機能亢進症 H11 腎機能低下症 H12 腎機能正常症 H13 腎機能亢進症 H14 腎機能低下症 H15 腎機能正常症 H16 腎機能亢進症 H17 腎機能低下症 H18 腎機能正常症 H19 腎機能亢進症 H20 腎機能低下症 H21 腎機能正常症 H22 腎機能亢進症 H23 腎機能低下症 H24 腎機能正常症 H25 腎機能亢進症 H26 腎機能低下症 H27 腎機能正常症 H28 腎機能亢進症 H29 腎機能低下症 H30 腎機能正常症 H31 腎機能亢進症 H32 腎機能低下症 H33 腎機能正常症 H34 腎機能亢進症 H35 腎機能低下症 H36 腎機能正常症 H37 腎機能亢進症 H38 腎機能低下症 H39 腎機能正常症 H40 腎機能亢進症 H41 腎機能低下症 H42 腎機能正常症 H43 腎機能亢進症 H44 腎機能低下症 H45 腎機能正常症 H46 腎機能亢進症 H47 腎機能低下症 H48 腎機能正常症 H49 腎機能亢進症 H50 腎機能低下症 H51 腎機能正常症 H52 腎機能亢進症 H53 腎機能低下症 H54 腎機能正常症 H55 腎機能亢進症 H56 腎機能低下症 H57 腎機能正常症 H58 腎機能亢進症 H59 腎機能低下症 H60 腎機能正常症 H61 腎機能亢進症 H62 腎機能低下症 H63 腎機能正常症 H64 腎機能亢進症 H65 腎機能低下症 H66 腎機能正常症 H67 腎機能亢進症 H68 腎機能低下症 H69 腎機能正常症 H70 腎機能亢進症 H71 腎機能低下症 H72 腎機能正常症 H73 腎機能亢進症 H74 腎機能低下症 H75 腎機能正常症 H76 腎機能亢進症 H77 腎機能低下症 H78 腎機能正常症 H79 腎機能亢進症 H80 腎機能低下症 H81 腎機能正常症 H82 腎機能亢進症 H83 腎機能低下症 H84 腎機能正常症 H85 腎機能亢進症 H86 腎機能低下症 H87 腎機能正常症 H88 腎機能亢進症 H89 腎機能低下症 H90 腎機能正常症 H91 腎機能亢進症 H92 腎機能低下症 H93 腎機能正常症 H94 腎機能亢進症 H95 腎機能低下症 H96 腎機能正常症 H97 腎機能亢進症 H98 腎機能低下症 H99 腎機能正常症 H100 腎機能亢進症
	I. 薬剤性	I1 アンドロゲン拮抗薬 I2 抗雄激素薬 I3 抗雄激素薬 I4 抗雄激素薬 I5 抗雄激素薬 I6 抗雄激素薬 I7 抗雄激素薬 I8 抗雄激素薬 I9 抗雄激素薬 I10 抗雄激素薬 I11 抗雄激素薬 I12 抗雄激素薬 I13 抗雄激素薬 I14 抗雄激素薬 I15 抗雄激素薬 I16 抗雄激素薬 I17 抗雄激素薬 I18 抗雄激素薬 I19 抗雄激素薬 I20 抗雄激素薬 I21 抗雄激素薬 I22 抗雄激素薬 I23 抗雄激素薬 I24 抗雄激素薬 I25 抗雄激素薬 I26 抗雄激素薬 I27 抗雄激素薬 I28 抗雄激素薬 I29 抗雄激素薬 I30 抗雄激素薬 I31 抗雄激素薬 I32 抗雄激素薬 I33 抗雄激素薬 I34 抗雄激素薬 I35 抗雄激素薬 I36 抗雄激素薬 I37 抗雄激素薬 I38 抗雄激素薬 I39 抗雄激素薬 I40 抗雄激素薬 I41 抗雄激素薬 I42 抗雄激素薬 I43 抗雄激素薬 I44 抗雄激素薬 I45 抗雄激素薬 I46 抗雄激素薬 I47 抗雄激素薬 I48 抗雄激素薬 I49 抗雄激素薬 I50 抗雄激素薬 I51 抗雄激素薬 I52 抗雄激素薬 I53 抗雄激素薬 I54 抗雄激素薬 I55 抗雄激素薬 I56 抗雄激素薬 I57 抗雄激素薬 I58 抗雄激素薬 I59 抗雄激素薬 I60 抗雄激素薬 I61 抗雄激素薬 I62 抗雄激素薬 I63 抗雄激素薬 I64 抗雄激素薬 I65 抗雄激素薬 I66 抗雄激素薬 I67 抗雄激素薬 I68 抗雄激素薬 I69 抗雄激素薬 I70 抗雄激素薬 I71 抗雄激素薬 I72 抗雄激素薬 I73 抗雄激素薬 I74 抗雄激素薬 I75 抗雄激素薬 I76 抗雄激素薬 I77 抗雄激素薬 I78 抗雄激素薬 I79 抗雄激素薬 I80 抗雄激素薬 I81 抗雄激素薬 I82 抗雄激素薬 I83 抗雄激素薬 I84 抗雄激素薬 I85 抗雄激素薬 I86 抗雄激素薬 I87 抗雄激素薬 I88 抗雄激素薬 I89 抗雄激素薬 I90 抗雄激素薬 I91 抗雄激素薬 I92 抗雄激素薬 I93 抗雄激素薬 I94 抗雄激素薬 I95 抗雄激素薬 I96 抗雄激素薬 I97 抗雄激素薬 I98 抗雄激素薬 I99 抗雄激素薬 I100 抗雄激素薬
先天性 (病名)	先天性 ① 染色体異常 ② 内分泌疾患 ③ 肝疾患 ④ 腎疾患 ⑤ 薬剤性 ⑥ 先天性 ⑦ 染色体異常 ⑧ 内分泌疾患 ⑨ 肝疾患 ⑩ 腎疾患 ⑪ 薬剤性 ⑫ 先天性 ⑬ 染色体異常 ⑭ 内分泌疾患 ⑮ 肝疾患 ⑯ 腎疾患 ⑰ 薬剤性 ⑱ 先天性 ⑲ 染色体異常 ⑳ 内分泌疾患 ㉑ 肝疾患 ㉒ 腎疾患 ㉓ 薬剤性 ㉔ 先天性 ㉕ 染色体異常 ㉖ 内分泌疾患 ㉗ 肝疾患 ㉘ 腎疾患 ㉙ 薬剤性 ㉚ 先天性 ㉛ 染色体異常 ㉜ 内分泌疾患 ㉝ 肝疾患 ㉞ 腎疾患 ㉟ 薬剤性 ㊱ 先天性 ㊲ 染色体異常 ㊳ 内分泌疾患 ㊴ 肝疾患 ㊵ 腎疾患 ㊶ 薬剤性 ㊷ 先天性 ㊸ 染色体異常 ㊹ 内分泌疾患 ㊺ 肝疾患 ㊻ 腎疾患 ㊼ 薬剤性 ㊽ 先天性 ㊾ 染色体異常 ㊿ 内分泌疾患	

29-06 February 2013
MELBOURNE AUSTRALIA

100th International Congress of Andrology
GLENELG ANDROLOGY AND HEALTH EDUCATION CENTRE
PARKVILLE CHANGING LIFE THROUGH ANDROLOGY

Symposium 2 Non-Androgenic Steroid in the Male

Structure-Function Relationship of Aromatase Promoters

Makio Shozu, MD., Ph.D.
Chiba University, Japan

Feb. 24, 2013, Melbourne

