

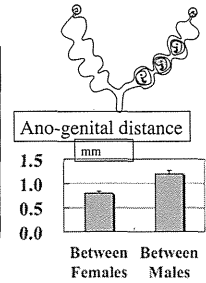
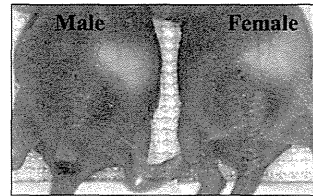
Ring-Tailed Lemur

- Masculinized external genitalia (penis)
- Socially dominant than male
- Fetal testis secretes androgens



Drea CM, Horm. Behav. 59(2011) 417

Female fetus between male littermates is more virilized

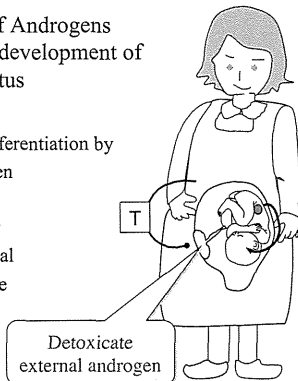


The female with males on both sides is more masculinized

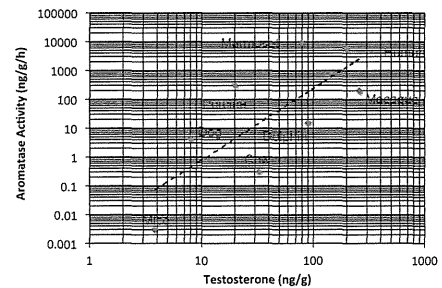
Detoxication of Androgens for normal sexual development of the fetus

To secure sexual differentiation by endogenous androgen

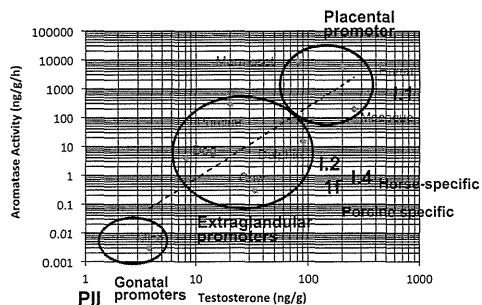
- Maternal ovary
- Maternal adrenal
- Littermate Male
- Fetal Adrenal



Testosterone drives evolution of aromatase promoter in the placenta

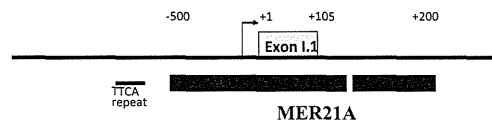


Testosterone drives evolution of aromatase promoter in the placenta

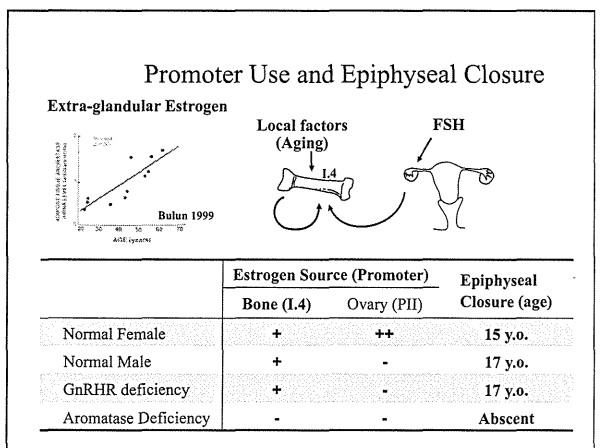
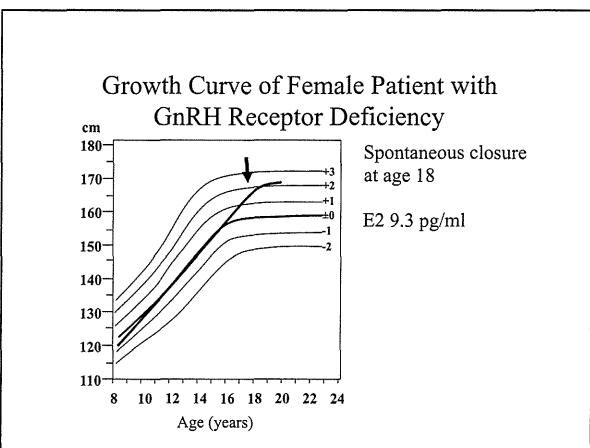
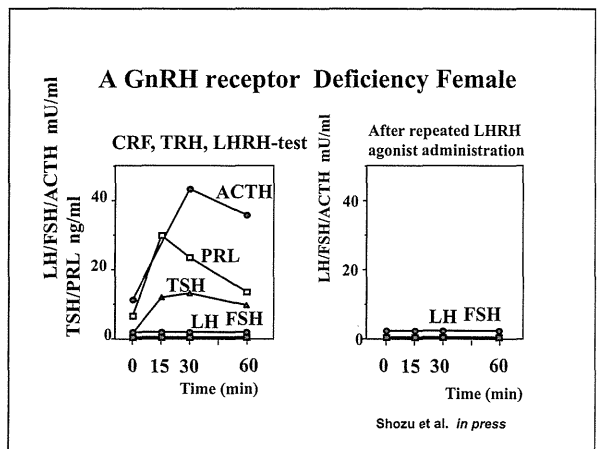
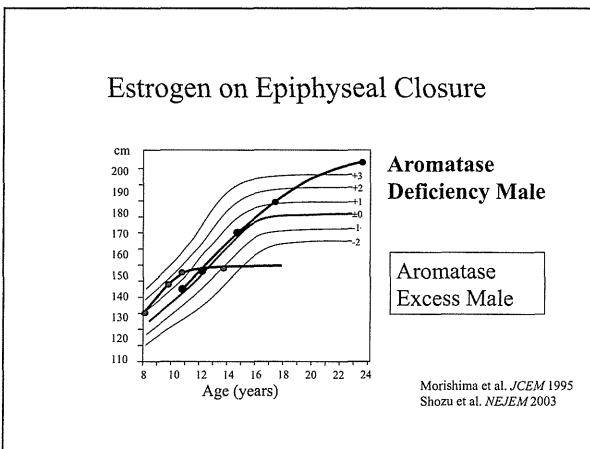
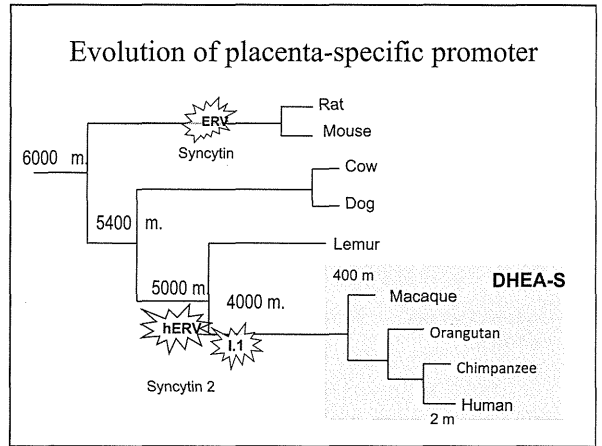
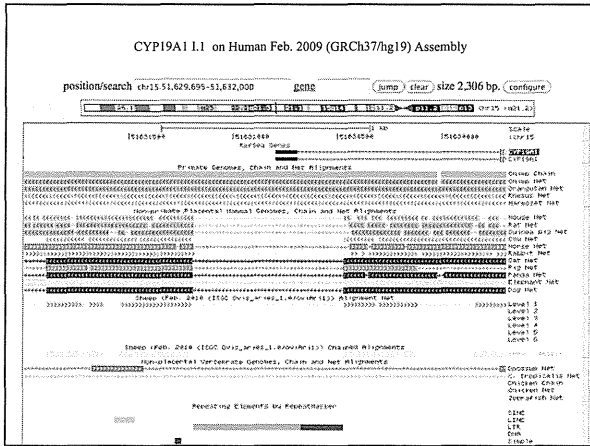


Placental promoter I.1

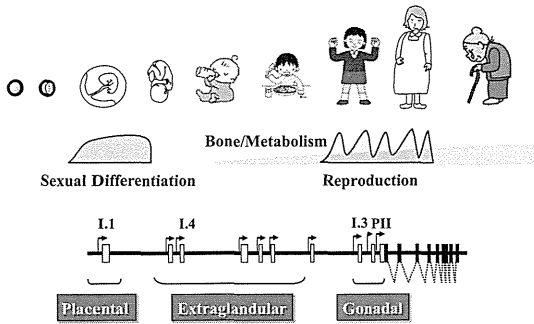
Human endogenous retrovirus (HERV-FRD1)



- Human (100%)
- Chimpanzee(99%)
- Orangutan(96.4%)
- Macaque(92%)
- Marmoset(87%)



Aromatase in Life Cycle



Collaborators

平成 24 年 7 月 3 日

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金
生水班研究分担者 各位

平成 24 年度第 1 回班会議開催通知

拝啓

向暑の候、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、当研究班における平成 24 年度第 1 回班会議を下記の通り開催いたします。ご多忙中とは存じますが、ご出席くださいますようお願い申し上げます。

敬具

記

- ・日 時：平成 24 年 7 月 26 日(木) 14:00～17:00
- ・会 場：東京国際フォーラム G ブロック 5 階(G509)
〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1(ガラス棟 5F)
TEL 03-5221-9040 Fax 03-5221-9233
- ・議 題：(予定)
 1. 平成 23 年度活動報告および診断の手引き概説(生水先生)
 2. 遺伝性女性化乳房の発症機序解明と遺伝子診断法確立(深見先生)
 3. 診断の手引き(案)の最終的な合意へ向けて問題点の整理(碓井先生)
 4. 診断の手引き(案)の関連学会への諮問について(碓井先生)

以上

難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
「遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成研究」班

研究代表者：生水真紀夫/shozu@faculty.chiba-u.jp

〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1

千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学

TEL:043-226-2121/FAX:043-226-2122

(事務担当:岡田とよみ)

「遺伝性女性化乳房の実態把握と診断基準の作成」
平成 24 年度 第 1 回班会議 議事録

日 時：平成 24 年 7 月 26 日（木） 14：00～17：00

場 所：東京国際フォーラム G ブロック 5 階（G509）

〒100-0005 東京都千代田区丸の内 3-5-1（ガラス棟 5F）

TEL/03-5221-9040 Fax/03-5221-9233

出席者：生水、野口、深見、横田、原田、花木、碓井（敬称略）

内 容：

- 1) これまでの研究班の活動報告（平成 22 年度・23 年度）と成果の概略が生水代表より報告された。

- 2) 遺伝性女性化乳房の遺伝子診断（経過報告）（深見）

これまでにすでに解析済みの 6 家系の解析結果が報告された。

2011 年以降に把握された症例（国内 9 家系、海外 7 家系）も提示された。個々の家系についての遺伝子診断についての結果の詳細が説明され、アロマターゼ過剰症を引き起こす機序が多様である（重複、欠失、複雑構造異常、逆位）ことが報告された。

また、AEXS 患者にアロマターゼ阻害剤の使用が行われ、実際に有効であった症例が紹介された。

最後に、臨床的に AEXS が疑われたが、遺伝学的にアンドロゲン受容体変異が原因であることが判明した兄弟例が紹介され、AEXS との臨床的鑑別点を議論した。

- 3) 診断基準・診断の手引きの合意に向けて

実態調査の結果から、非常に希少疾患であり実態が明らかになり始めた段階

であり、現段階では、「診断基準」というには、情報がまだ少ないので、本研究班としては、「診断基準・診断の手引き案」が適切であるとの見解で一致した。

「診断基準・診断の手引き案」に含める内容について、各論の議論を行った。

① アロマターゼ阻害剤：

深見班員からの前述報告にもあったように、AEXS に対してアロマターゼ阻害剤が有効であることは、臨床的にも確認されている。実際に、活気が出てきたとの報告があった。しかしながら、投与期間や至適投与量については現時点ではっきりした結論が得られていない。

② ホルモン検査所見の取り扱い：

テストステロン値の低い若年者では E2/T 比は必ずしも役に立たない。一方成人の場合は、ホルモン検査は有用である。アンドロゲン受容体変異例では E2/T 比、負荷試験での FSH/LH は鑑別に役に立っていた。

③ 患者さんへの対応について：

小児は小児内分泌科、成人は乳腺外科での対応が良いであろう。

④ 関連学会への報告：

手引き（案）は外科学会、乳癌学会、形成外科学会、小児内分泌学会、内分泌学会へ報告する。

⑤ 広報活動：

ホームページ等で周知することとする。

⑥ 今後の展開：

細胞遺伝学的なアロマターゼ過剰症の診断が可能な facility を継続していく必要がある。そのためには、金銭的裏付け・マンパワーが必要であり、継続した予算維持が必要である。

上記の議論を踏まえて、メール・電話などを通して引き続き詳細検討を行い、診断の手引き（案）として本年度中にまとめることを全班員で合意した。

以上

「遺伝性女性化乳房の実態把握と 診断基準の作成」

難治性克服疾患研究(生水班)

平成24年7月26日(木)14時～17時
東京国際フォーラム会議室G509

議題

1. 平成23年度までの研究班の活動報告と成果
平成24年度の研究計画について
2. 遺伝性女性化乳房の発症機序解明と遺伝子診断法確立(深見先生)
3. 診断の手引き概説(生水先生)
・診断基準 vs. 診断の手引き
4. 診断の手引き(案)の最終的な合意へ向けて問題点の整理(確井)
・診断基準に内分泌学的所見を加えるか
・診断の窓口・臨床の患者さんへの対応
5. 診断の手引き(案)の関連学会への諮問について

診断の手引き(案)の最終的な 合意へ向けて問題点の整理

診断の手引き

- ・ 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する。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。

診断基準に内分泌学の見所を加えるか

- ホルモン値(E2値、FSH値、E2/Tなど)を、診断基準に含め必須としないとするか、原案通り「参考とする内分泌検査」とするか

Table 1. Effects of Anastrozole, an Aromatase Inhibitor, and Dexamethasone on Hormone Levels in a Father, His Son, and an Unrelated Boy with Estrogen Excess.^a

Patient No.	Age yr	Estro- ne pmol/liter	Estradi- ol fmol/liter	Androstenedione nmol/liter	Testosterone nmol/liter	LH IU/liter	FSH IU/liter
1. Father							
At base line	36	3341	844	2.76	11.08	1.7	1.5
During treatment†		103	253	ND	37.39	2.9	5.6
Normal range‡		37–183	79–128	2.62–7.16	15.64–46.01	1.5–9.0	2.0–9.2
2. Son							
At base line	7	441	55.8	1.21	<0.13	0.06	0.26
During treatment†		<18	<18	<0.2	<0.13	ND	ND
Normal range‡		<18–62	<18–33	0.28–1.75	<0.13–0.45	0.02–0.3	0.26–3.0
3. Unrelated boy							
At base line	17	2056	1439	3.67	8.09	4.3	2.7
During treatment†		330	217	ND	18.54	8.9	5.6
Normal range‡		74–165	37–132	2.27–7.33	15.64–43.33	0.4–7.0	2.6–11.0

N Engl J Med 2003;348:1855-65.

Table 1. Summary of clinical studies in male patients with aromatase excess syndrome (modified from [3]).

Study	Family A Enclomene	Family B Enclomene	Family C Enclomene	Family D Enclomene	Family E Enclomene	Family F Enclomene	Family G Enclomene	Family H Enclomene	Family I Enclomene	Family J Enclomene
Case	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Case 6	Case 7	Case 8	Case 9	Case 10
Age at diagnosis (years)	44	19	22	15	18	15	42	6	12	41
Genotype										
Testosterone (nmol/L)	2	2	1	4	4	4	4	4	4	4
FSH (IU/L)	11	11	11	12	11	11	7	9	10	10
LH (IU/L)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
E2 (pmol/L)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
E2/T (pmol/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
FSH/T (IU/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
LH/T (IU/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
E2/T ratio (E2/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
FSH/T ratio (FSH/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
LH/T ratio (LH/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

Int J Endocrinol. 2012;2012:584807. Epub 2012

Study	Family A Enclomene	Family B Enclomene	Family C Enclomene	Family D Enclomene	Family E Enclomene	Family F Enclomene	Family G Enclomene	Family H Enclomene	Family I Enclomene	Family J Enclomene
Case	Case 11	Case 12	Case 13	Case 14	Case 15	Case 16	Case 17	Case 18	Case 19	Case 20
Age at diagnosis (years)	44	19	22	15	18	15	42	6	12	41
Genotype										
Testosterone (nmol/L)	2	2	1	4	4	4	4	4	4	4
FSH (IU/L)	11	11	11	12	11	11	7	9	10	10
LH (IU/L)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
E2 (pmol/L)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
E2/T (pmol/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
FSH/T (IU/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
LH/T (IU/nmol)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
E2/T ratio (E2/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
FSH/T ratio (FSH/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
LH/T ratio (LH/T)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

Int J Endocrinol. 2012;2012:584807. Epub 2012

Hormone	Value or response
E1	markedly elevated
E2/T	markedly elevated
E2	normal or variably elevated
T	low or normal
T (hCG stimulation)	Normal T responses
LH	normal
LH (GnRH stimulation)	variably responded
FSH	low
FSH (GnRH stimulation)	Poorly responded
FSH (after preceding GnRH)	Poorly responded

Int J Endocrinol. 2012;2012:584807. Epub 2012 より引用改変

Hormone	Value or response
E1	markedly elevated
E2/T	markedly elevated
E2	normal or variably elevated
T	low or normal
T (hCG stimulation)	Normal T responses
LH	normal
LH (GnRH stimulation)	variably responded
FSH	low
FSH (GnRH stimulation)	Poorly responded
FSH (after preceding GnRH)	Poorly responded

Int J Endocrinol. 2012;2012:584807. Epub 2012 より引用改変

内分泌学的項目

- E2は高値になることもあるが、正常値でもAEXSの除外はできない
- E1は高値
- E2/Tは高値、E2/T >10となることが多い
- FSHは低値であり、GnRH負荷試験に対して低反応。

診療情報の提供

- 手引きを公示した際に、診断窓口を提示するか。
- 患者さんへの対応をどうするか
 - 主治医への情報提供にとどめるか
 - 治療法の提示について

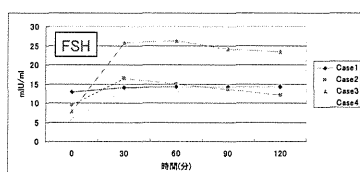
診断の手引きの周知について

- 学会あるいは学会員？
 - 日本内分泌学会
 - 日本小児内分泌学会
 - 日本外科学会
 - 日本内分泌外科学会
 - 日本乳癌学会
 - 日本形成外科学会
- アンケート回答者？

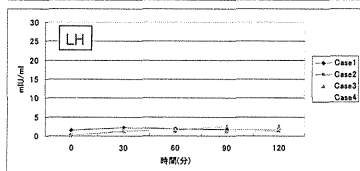
Gonadotropin Levels in a Male Patient

	Result	After E2	Control level	Units
E1	<7	49	10-50	pg/mL
E2	<7	64	10-50	pg/mL
FSH	28.3	12.7	5.0-9.9	mIU/mL
LH	26.1	11.3	2.0-9.9	mIU/mL
ADD	335	217	30-263	ng/dL
T	2015	990	200-1200	mg/dL
DHT	125	79	30-85	ng/dL
Glucose	70	101	70-105	mU/mL
Insulin	52	15	5-25	ng/mL
GH	<0.5		0.5-4.2	ng/mL
IGF-1	203		182-780	

LH-RH負荷試験(4症例)



FSHは正常反応を示した。



LHは低反応を示した。

術後経過(Case2)

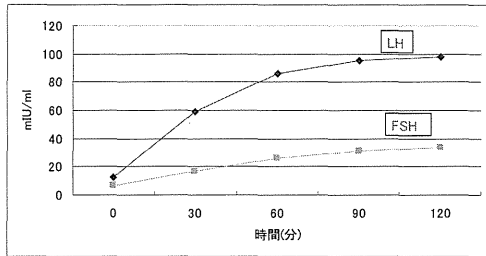
初診後4ヵ月：Hardy手術施行。

⇒免疫染色でLH、FSH陽性

術後1ヶ月：右卵巢4.1x2.7cm 左卵巢6.4x3.4cmに縮小。
月経は正常周期に改善。

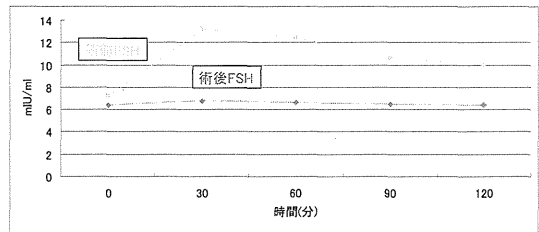
	術前	術後
E2(pmol/l)	379	28
LH(mIU/ml)	0.08	1.80
FSH(mIU/ml)	6.82	7.24
PRL(ng/ml)	75.31	8.96

術後LH-RH負荷試験(Case2)



術前低反応だったLHの過剰反応と遷延を認めた。

術後TRH負荷試験(Case2)



FSHの増加反応(奇異反応)は消失した。

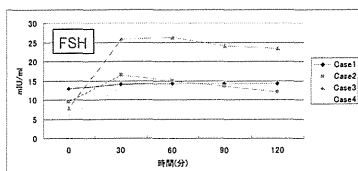
4症例のまとめ

症例	年齢(歳)	月経周期	卵巣(mm)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pmol/l)	PRL (ng/ml)	下垂体腫瘍(mm)	免疫染色
Case 1	29	不順	110	8.74	0.87	4613	23.22	18	LH FSH
Case 2	27	不順	99	6.82	0.08	379	75.31	20	LH FSH
Case 3	37	不順	40	11.09	0.16	300	22.63	16	LH FSH PRL
Case 4	34	不順	80	5.8	0.32	458	14	20	手術なし

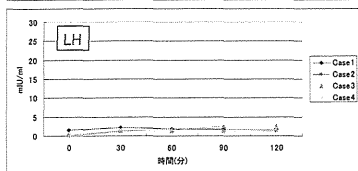
4症例のまとめ

症例	年齢(歳)	月経周期	卵巣(mm)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pmol/l)	PRL (ng/ml)	下垂体腫瘍(mm)	免疫染色
Case 1	29	不順	110	8.74	0.87	4613	23.22	18	LH FSH
Case 2	27	不順	99	6.82	0.08	379	75.31	20	LH FSH
Case 3	37	不順	40	11.09	0.16	300	22.63	16	LH FSH PRL
Case 4	34	不順	80	5.8	0.32	458	14	20	手術なし

LH-RH負荷試験(4症例)

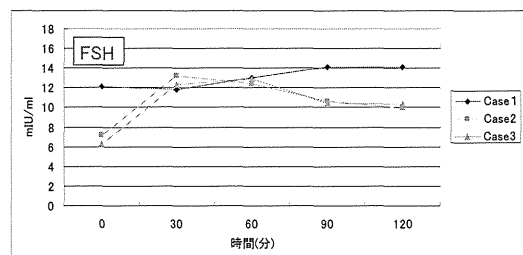


FSHは正常反応を示した。

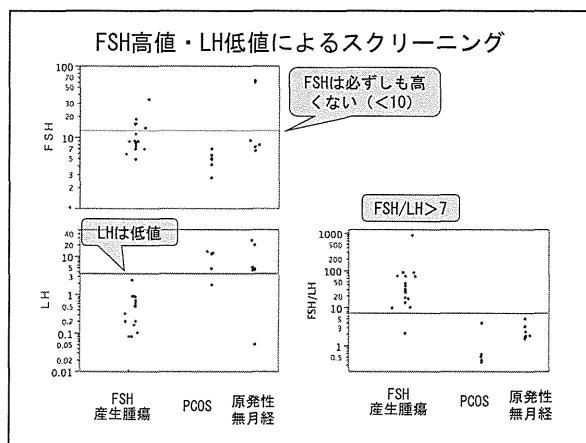
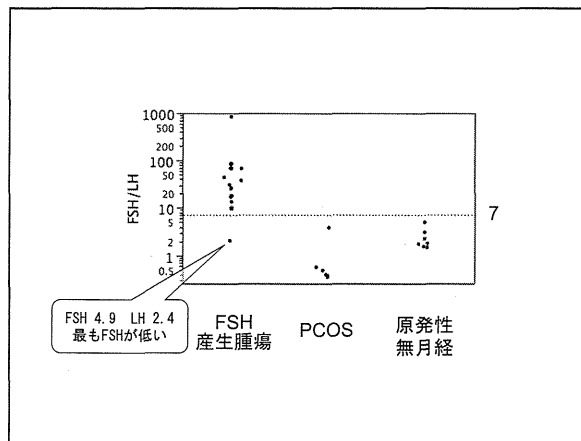
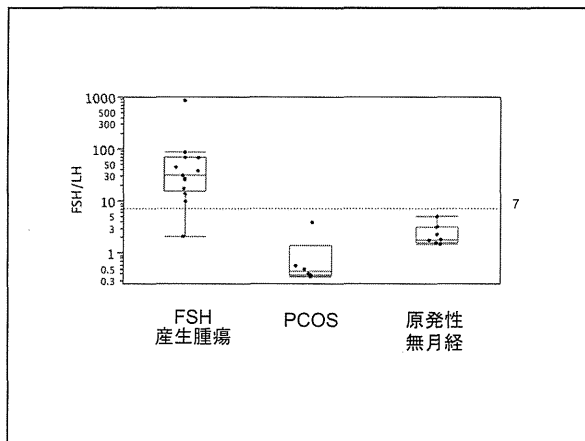


LHは低反応を示した。

TRH負荷試験(4症例)

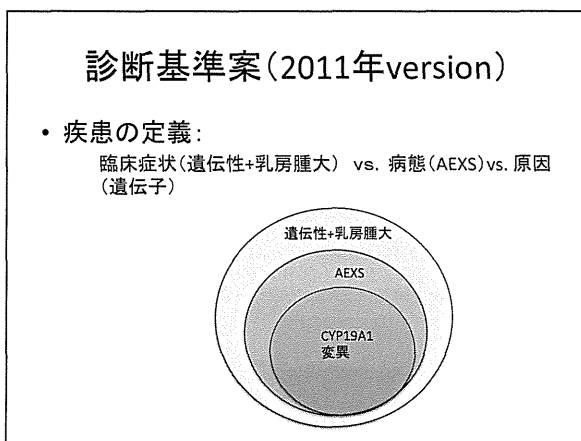


Case2、3にFSHの増加反応(奇異反応)を認めた。



- ### 研究のながれ
- 平成22年度 feasibility study
 - 一次アンケート調査
 - 細胞遺伝学的解析法
 - 平成23年度
 - 二次アンケート調査
 - 細胞遺伝学的解析
 - 診断基準案の策定
 - 平成24年度
 - 診断基準の作成・周知
 - 細胞遺伝学的診断法の評価
 - 最終報告書の作成

- ### 最終報告書に向けて
- 研究の経緯
 - 目的・方法
 - 結果
 - 考察・まとめ
 - 本邦患者数と実態の把握
 - 臨床的診断基準(+参考となる検査所見)
 - 診断確定のための系統的細胞遺伝学的検査
 - 診断のできなかった家系・症例
 - 成果の公表・対応
 - 国内学会誌などへの投稿?
 - 今後の展開
 - 業績



診断基準案(2011年version) 構成

