

201324086A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

性分化疾患の実態把握と病態解明  
ならびに標準的診断・治療指針の作成  
(H24-難治等(難) -一般-048)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書  
研究代表者 緒方 勤

平成 26 年 (2014) 3 月

# 目次

---

## I. 総括研究報告

- 性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成に関する研究  
緒方 勤 ----- 1

## II. 分担研究報告

1. 性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成に関する研究  
緒方 勤 ----- 9
2. 性分化疾患の診療に関する全国アンケート調査と相談医選定についてに関する研究  
堀川 玲子 ----- 15
3. 性分化疾患の長期予後の解明と性自認の実態把握に関する研究  
有阪 治 ----- 21
4. 外科的初期対応ならびに長期ケアに関する研究  
島田 憲次 ----- 25
5. 専門的医師による DSD 外科系診療の実態調査に関する研究  
中井 秀郎 ----- 29
6. 性分化疾患の遺伝子解析による病態解明に関する研究  
深見 真紀 ----- 31

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 41

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 47

# I. 総括研究報告

## 性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成

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) **性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成**: 性分化関連 29 疾患の診断基準作成、保険外診断法の取り扱い（後述の遺伝子診断以外）に関する検討、性分化関連疾患の重症度分類作成に必要な項目の検討、性分化関連疾患の治療指針作成に必要な項目の検討を行った。(2) **遺伝子診断**: 約 500 例における次世代シーケンサーとアレイ CGH を用いた解析により、性分化疾患における既知遺伝子変異および欠失の寄与の程度、性分化疾患発症における oligogenecity の可能性、既知遺伝子変異による表現型の多様性、診断に必須の遺伝子診断、重症度判定や予後予測に重要な遺伝子診断を明確とし、さらに、遺伝子診断報告書のモデルを作成した。(3) **検体集積と症例登録**: これを国立成育医療研究センター内に構築し、将来の研究や長期的フォローアップの基盤を形成した。(4) **性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現**: 性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査、インターネットを使った多施設合同カンファレンスの試行を行った。(5) **性分化疾患に関する情報発信と啓発活動**: 性分化疾患小児期対応の手引きの作成と公表、患者・家族用ガイドブックの作成と患者会の開催、性別不詳新生児の取り扱いの作成と配布を行い、性分化疾患に関する内科的診断・治療の手引きの作成、性分化疾患に関する外科的診断・治療の手引きの作成、研究班ホームページの設置、海外性分化疾患研究グループとの連携に着手した。(6) **脳の性分化に関する研究**: 小児期性自認の現状に関する実態調査、性指向成人患者アンケート調査を行い、社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき疾患における基本的考えをまとめた。(7) **新知見**: テストステロンを介することなく強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロンを産生する経路 backdoor pathway の存在、ホルモン非依存性外性器異常症責任遺伝子候補 *BHLHA9* の同定を行った。

以上、本研究では、十分な達成度が得られたと考えられ、その学術的成果は、下記の多数の英文雑誌掲載や海外・国内招待講演から明らかのように、国内のみならず国際的に高く評価された。

### 研究分担者

堀川玲子（国立成育医療研究センター）

有阪治（獨協医科大学）

島田憲次（大阪府立母子保健総合医療センター）

中井秀郎（自治医科大学）

深見真紀（国立成育医療研究センター）

発症率・長期予後解析の重要性が確認された点にある。

### B. 研究方法

本研究班は、性分化疾患に従事する小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師、研究者から構成され、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、結果に示す研究を行った。

（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した。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た。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った。

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・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 60 以上の多岐に亘り、様々な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

なお、浜松医科大学倫理委員会および国立成育医療研究センター倫理委員会において下記研究課題が承認されている。

- 性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第 23-110 号、平成 23 年 12 月 12 日；国立成育医療研究センター受付番号 512、平成 23 年 12 月 1 日）
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第 23-112 号、平成 23 年 12 月 12 日；国立成育医療研究センター受付番号 518、平成 23 年 12 月 1 日）

また、研究協力者会議の参加者、企画したセミナーの講演者や患者・家族には、研究目的と報告義務について説明し、了解を得た。

### C. 研究結果

#### 1) 性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成

1-A) 診断基準の作成：性分化疾患は、60 以上の疾患群の総称であり、本研究班が担う領域は多岐に及ぶ。本研究期間では、日本小児内分泌学会性分化委員会との協力により、以下の性分化関連 29 疾患の診断基準を作成した。

1-B) 保険外診断法の取り扱いについて（後述の遺伝子診断以外）：診断基準作成時に、保険収載されていないが、診断に極めて有用と考えられる検査が存在することが確認された。第 1 は、尿ステロイドプロフィール分析である。これは 1 回の随意尿（2 ml 以上）を解析するだけで、ほぼ全ての先天性副腎過形成、5 $\alpha$ -還元酵素欠損症、17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症を確定診断可能である。このため、患者負担が大きく軽減し、かつ、負荷試験が不要となることから、医療コストの軽減にも繋がると期待される。その診断精度は、胎児副腎が消退する生後 2 カ月以降、各疾患において感度・特異度ともに 95% 以上であり、現在、胎児副腎が存在し、かつ、社会的性の決定を求められる新生時期における感度・特異度を検討中である。なお、尿ステロイドプロフィール分析は、国内検査会社においても導入が検討されており、全国の臨床医が等しく利用できる検査法になると期待される。第 2 は、ジヒドロテストステロンや抗ミュラー管ホルモンなど、性分化疾患の診断・重症度判定・予後予測に必須のホルモンである。特に、抗ミュラー管ホルモンは、先天性ゴナドトロピン分泌不全症男児におけるゴナドトロピン治療において、精子形成能を反映しうる事が判明したため、後述の治療指針の開発と共に、精子形成能の指標としての価値を検討することとしている。

1-C) 性分化関連疾患の重症度分類作成に向けて：上記 29 疾患において、重症度分類を開始している。ここで、以下の重要性を確認した。第 1 は、脳の性分化（性自認）の重要性である。ヒトは、自身の性自認に一致する（あるいは、より適合する）性のもとで養育され、社会生活を送ることが基本である

診断基準作成済みの疾患
リポイド副腎過形成症
3 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症
11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症
17 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症
21-水酸化酵素欠損症
P450 酸化還元酵素欠損症
エストロゲン過剰症
遺伝性女性化乳房（アロマターゼ過剰症）
アンドロゲン過剰症
精巣形成不全
卵巣形成不全
その他の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症
卵精巢性性分化疾患
混合性性腺異形成症
5 $\alpha$ -還元酵素欠損症
17 $\beta$ -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症
アンドロゲン不応症
その他の 46,XY 性分化疾患
46,XX 性分化疾患
ターナー症候群
プラダー・ウィリー症候群
ヌーナン症候群
ゴナドトロピン依存性思春期早発症
ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
カルマン症候群
低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（カルマン症候群を除く）
多嚢胞性卵巣症候群
マッキューン・オルブライト症候群
バルデー・ビードル 症候群

（例えば、自身を男性と認識する個人において、女性としての妊孕性の有無は、意味を持たない）。したがって、脳の性分化に混乱を生じる状態を最も重症と位置づける。この観点から、本研究班では、脳の性分化の研究を進めている（後述）。

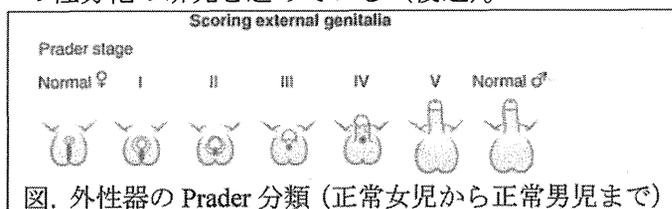


図. 外性器の Prader 分類（正常女児から正常男児まで）

そして、日本小児科学会雑誌（別添の業績リストに全文添付）において発表した国内実態調査や実際の症例検討から、5 $\alpha$ -還元酵素欠損症患者では、外性器の状態にかかわらず、男性を基本とすること、21-水酸化酵素欠損症患者では、特に Prader 分類 4-5 の高度の外性器男性化が見られるときには、一般に推奨される女性ではなく、男性として養育すべきことを見いだした。第 2 は、外性器の状態である。Prader 分類 2-4 の中間型を示す患者は、社会的性決定における困難さから重症と位置づけられる（5 $\alpha$ -還元酵素

欠損症を除く)。第3は、性腺機能である。これらを勘案しながら、重症度分類を進めている。

1-D) 性分化関連疾患の治療指針作成に向けて:本研究範囲においては、2つの疾患 (P450 酸化還元酵素欠損症とアロマターゼ過剰症) に関して作成した。その他の多くの疾患の治療法は教科書に記載されているが、本研究班では、現在、以下の検討を進めている。第1は、遺伝子診断などから推測される残存活性に従う治療法である。46,XX 性分化疾患として最も頻度が高い 21-水酸化酵素欠損症では、遺伝子変異毎に残存活性が判明しており、これに準じて、特にストレス時の対応を検討している (日常生活における補充量は、ほぼ確立している)。第2は、現在未確定の治療法である。これには、本人の意思を確認・尊重した外性器・性腺手術時期の検討、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療、21 水酸化酵素欠損症における胎児治療、5 $\alpha$ -還元酵素欠損症の遺伝的男児や 21 水酸化酵素欠損症の遺伝的女児における脳の性分化状態 (性自認) を勘案・重視した社会的性の決定などが含まれる。特に、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療においては、治療プロトコルを作成した。

## 2) 遺伝子診断

2-A) 対象患者:近年の遺伝子解析が大きく発展し、多くの疾患において、遺伝子診断の有用性が確認されている。本研究班では、性分化疾患の遺伝子診断のパイロットスタディとして、表に示す約 500 症例を対象として種々の方法で検討している。

これらは以下の用に分類される。グループ 1: 重度の外性器異常を伴う 46,XX 性分化疾患と 46,XY 性分化疾患、グループ 2: 軽度の外性器異常である尿道下裂を呈する 46,XY 症例、グループ 3: 性成熟疾患、グループ 4: 無精子症。以下、全ての解析を実施できた症例の要約を示す。

解析を行ったサンプル数		
変異解析		
外性器異常症	ターゲットエンリッチメント (Sureselect)	48
外性器異常症	アンプリコンシークエンス (Truseq)	96
外性器異常症	アンプリコンシークエンス (Haloplex)	97
性成熟疾患	アンプリコンシークエンス (Haloplex)	69
無精子症	ダイレクトシークエンス	32
コピー数解析		
外性器異常症	全ゲノム解析	55
性成熟疾患	全ゲノム解析	60
無精子症	全ゲノム解析	18
アロマターゼ過剰症	15 番染色体カスタムアレイ解析	19
		計 494

これらは以下の用に分類される。グループ 1: 重度の外性器異常を伴う 46,XX 性分化疾患と 46,XY 性分化疾患、グループ 2: 軽度の外性器異常である尿道下裂を呈する 46,XY 症例、グループ 3: 性成熟疾患、グループ 4: 無精子症。以下、全ての解析を実施できた症例の要約を示す。

2-B) 網羅的遺伝子変異解析: グループ 1 では、43 例中 7 例において病的意義が明確な既知遺伝子 (*AR*,

*SFI*, *SOX9*, *BNC2*) 変異が、20 例で候補遺伝子の変異が同定された。重要な点として、同一 *AR* 変異を有する 2 例における疾患重症度の差異に *ATRX* 変異の有無が関与する可能性が見出された。グループ 2 では、26 例中 4 例において疾患に関与する可能性が高い塩基置換が複数の遺伝子 (*AR*, *SFI*, *HSD3B2*) で同定された。この解析によって、尿道下裂患者の数%に既知単一遺伝子異常が存在することが判明した。グループ 3 では、50 例中 22 例において疾患と関与する可能性が高い塩基置換が複数の遺伝子 (*GFG8*, *KALI*, *FGFR1*) で同定された。グループ 4 では、1 例で候補遺伝子内微小欠失が同定された。

2-C) ゲノムワイドコピー数解析: グループ 1 の 1 例で 2 番染色体微小欠失、1 例で *DMRT1* を含む 9 番染色体欠失、1 例で 20 番染色体欠失が同定された。さらに 20p13 領域に新規性分化発症責任遺伝子が存在する可能性が見出された。また、グループ 3 の 2 例で *FGFR1* を包含する微小欠失が同定された。

2-D) 性分化疾患を伴う症候群の解析: ターナー症候群患者約 200 例、プラダー・ウィリー症候群患者約 150 例、ヌーナン症候群患者約 50 例の解析を行った。これにより、診断に必要な解析法が確立した (下記)。

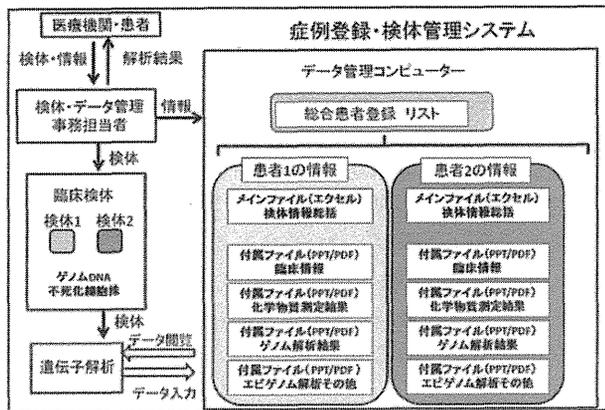
2-E) 診断確定に必須の遺伝子診断: 以下が該当することが判明した。第 1 に、生化学的データが診断に利用できない疾患が挙げられる。例えば、プラダー・ウィリー症候群やヌーナン症候群などが該当し、特にプラダー・ウィリー症候群はメチル化解析でほぼ 100% 診断でき、また、これ以外に診断確定法がなかった。第 2 に、遺伝的異質性が大きい疾患が挙げられる。例えば、アンドロゲン受容体遺伝子変異は、臨床的に完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者の約 70%、不完全型アンドロゲン受容体異常症診断された患者の 10% 以下においてのみ同定されるに過ぎず、*SFI* など他の遺伝子変異が同定された。このような疾患では、遺伝子診断が必須である。

2-F) 重症度判定や予後予測に重要な遺伝子診断: 本研究班の解析から、遺伝子診断は、5 $\alpha$ -還元酵素欠損症における社会的性の決定、21-水酸化酵素欠損症における残存活性の評価と治療内容決定、P450 酸化還元酵素欠損症における重症度判定と治療内容決定に重要な役割を果たすことが判明した。このような疾患では、診断自体は理学的所見や生化学的データで可能であるものの、遺伝子診断が推奨される。

2-G) 遺伝子診断報告書モデルの作成: 遺伝子診断結果の報告では、見いだされた変異の病的意義 (しばしば多型が変異として報告されている)、変異の部位、参照したデータベースのバージョンなどを正しく記載することが求められる。また、各々の症例における解析内容を明確に記載することも極めて重要である。これを踏まえて、遺伝子診断報告書モデルを日本小児内分泌学会と共同で作成した。

### 3) 検体集積と症例登録

全国の臨床医および関連学会と連携して行った。本研究期間において、性分化疾患患者 587 例の血液由来サンプル、190 例の組織検体を集積し、ゲノム DNA や mRNA の抽出、80%以上の検体から不死化細胞株を樹立すると共に、詳細な臨床情報を集積した。これを基に、国立成育医療研究センター内にデータベースを構築し、個々の症例の臨床情報と遺伝子情報の総合データ管理を行った。このデータベースは、パスワードのついたクローズドネットワークから形成されるシステムであり、専任の担当者によって管理されている。これにより、貴重なサンプル・臨床情報を将来の研究に活用する基盤が樹立された。



### 4) 性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現

4-A) 性分化疾患の内科的診療に関する全国アンケート調査：本邦における性分化疾患診療の現状を正しく把握するために、日本小児内分泌学会の性分化委員会と合同で、日本小児内分泌学会評議員約 150 名を対象として実施した。これにより、わが国の性分化疾患における内科的診療の実態が把握できた。

4-B) インターネットを使った多施設合同カンファレンスの試行：性分化疾患の対応で求められる集学的医療を実践できる施設は僅かにすぎない。これを補う対策として、インターネットを使った多施設合同カンファレンスを、浜松医科大学小児科、国立成育医療研究センター、大阪母子総合医療センター、患者に遭遇した施設の医師により試行した。現在までに、5 回行い、社会的性の変更症例を含めて、その意義は十分に確認されつつある。

### 5) 性分化疾患に関する情報発信と啓発活動

5-A) 性分化疾患小児期対応の手引きの作成と公表：既に作成した「性分化疾患初期対応の手引き」に引き続き、「性分化疾患小児期対応の手引き」を作成し、日本小児内分泌学会ホームページから公開した。また、国際比較のために「性分化疾患初期対応の手引き」の英語版 DVD を制作し、関連国際学会ならびに施設に配布した。

5-B) 患者・家族用ガイドブックの作成と患者会の開催：代表的性分化疾患である CAH (先天性副腎過形成) の子どもをもつ家族へのガイドブックを作成・

配布した。また、患者・家族の会 (CAH の会、および、DSD セミナー in Osaka) を複数回開催し、さらに、大阪母子総合医療センターにおいて、患者・家族を交えた院内研究会「思春期に達した DSD 症例」を 15 回に亘って実施し、DSD 患者ならびに家族に対する長期ケアにおいて成果を挙げている。

5-C) DVD「性別不詳新生児の取り扱い」の作成と配布：既に本補助金で制作した DVD をさらに増版し、日本未熟児新生児学会、日本小児内分泌学会、日本小児泌尿器科学会、日本内分泌学会、そして日本助産師学会で本 DVD を配布し、いずれも好評を得た。また、英語版 DVD を国際学会に発表・配布し、好評を得た。

### 6) 脳の性分化に関する研究

前述のように、性分化疾患患者の社会的性の決定においてにおいて最も重要な因子は、脳の性分化状態 (性自認状態) であると考えられる。このため、どのような患者において、性同一性のゆらぎが生じやすいかを検討した。

6-A) 小児期性自認の現状に関する実態調査：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) に準じて作成し、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。その結果は日本小児科雑誌に掲載した (性分化疾患の性自認に関する調査研究)。

6-B) 性指向成人患者アンケート調査：青年期 (21~30 歳) となった 21 水酸化酵素欠損症 5 例 (46,XX の社会的な女性、Prader 分類 III) および 11β 水酸化酵素欠損症 1 例 (46,XX の社会的な男性、Prader 分類 V) を対象として実施した。精神性発達の分析は、性自認、性役割、性的指向を評価する目的で Murdoch 小児専門病院倫理部門 (オーストラリア) によって開発されたアンケート調査票 (全 355 問) を、わが国の文化的背景・社会通念に合うように修正したものを使用し、2 名の臨床心理士が分析にあたった。

その結果、脳の性分化には、胎児期のアンドロゲン暴露が根源的な効果を持つものの、養育環境やその後の疾患のコントロール状態に依存し、生後、時に思春期年齢の男性ホルモン暴露が関与していることが窺われた。また、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。

### 7) 新知見

本研究遂行過程において、いくつかの新知見が得られた。代表例は以下の 2 つである。

#### 7-A) 新規男性ホルモン産生経路 Backdoor

Pathway : P450酸化還元酵素欠損症と 21-水酸化酵素欠損症患者における尿ステロイドプロファイル分析から、胎児副腎・永久副腎の協調作用でテストステロンを介す

ることなく、強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロンを産生する経路backdoor pathwayが存在し、これが女児外性器の男性化を招くことを見出した。

7-B) ホルモン非依存性外性器異常症責任遺伝子候補BHLHA9：裂手裂足症患者の解析から、BHLHA9遺伝子過剰が、裂手裂足症と共に、男児外性器異常症を招きうることを、そして、これに一致して、BHLHA9遺伝子が肢芽と外性器で発現していることを見いだした。

## D. 考察

### 1) 性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成

性分化関連 22 疾患の診断基準を作成し、また、7 疾患の診断基準を作成中（本研究期間内に完成）であることは、全国で統一された基準に基づく性分化疾患の診断を行う上で、極めて有用であり、大きな成果と考えられる。さらに、保険収載されていないものの、副腎関連の性分化疾患の診断における尿ステロイドプロファイル分析、ならびに、性分化疾患の診断・重症度判定・予後予測におけるジヒドロテストステロンや抗ミューラー管ホルモン測定の有用性が確認されたことも特筆に値すると考えられる。

さらに、今回診断基準を作成した（あるいは作成中の）性分化関連 29 疾患における重症度分類の基本的考えが明確となり、特に脳の性分化（性自認）の重要性が確立し、これに対応して、小児期・思春期・成人期の脳の性分化（性自認）研究が進められている。また、治療に関しても、教科書に記載されているものの他に、本人の意思を確認・尊重した外性器・性腺手術時期の検討、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療、21 水酸化酵素欠損症における胎児治療など、明確な指針がだされていない性分化疾患治療法の検討がなされている。

以上の成果は、診断基準の作成と共に、性分化疾患診療に必須の診療ガイドライン作成に直結すると考えられる。

### 2) 遺伝子診断

本研究期間の約 500 例における次世代シーケンサーとアレイ CGH を用いた解析により、性分化疾患における既知遺伝子変異および欠失の寄与の程度、性分化疾患発症における oligogenecity の可能性、既知遺伝子変異による表現型の多様性が明らかとなった。さらに、本研究により、診断に必須の遺伝子診断、ならびに重症度判定や予後予測に重要な遺伝子診断が明確となった。これらの成果は、性分化疾患における遺伝子診断の有用性を示すものであり、確実な遺伝子解析技術を提供する体制の整備が必須であることを物語るものである。

さらに、われわれは、遺伝子診断報告書のモデルを

#### 遺伝子診断が予後の改善に役立つ性分化疾患の例

アロマターゼ過剰症  
POR欠損症  
Prader-Willi症候群  
Noonan 症候群  
アンドロゲン不応症  
5 $\alpha$ 還元酵素欠損症  
NR5A1 (SF1)異常症  
Kallmann症候群  
SOX9異常症

作成した。このような統一された報告書を用いることは、遺伝子診断結果を将来の研究、治療、予後予測に利用するときに大きく貢献すると考えられる。特に、病的変異と稀な多型の鑑別が明確ではない塩基置換情報の統一や、各々の症例における解析内容を確認するときに必須であると考えられる。

しかし遺伝子診断には問題点も存在する。第1に、遺伝子診断の多くが保険未収載であるために、全ての患者・家族に利用される状態とはなっていないことが挙げられる。現状は、遺伝子診断施設と連絡が取れ、その施設の研究費やマンパワーが利用可能な状態であるときにのみ、遺伝子診断がなされているに過ぎない。第2に、精度管理がなされていないことが挙げられる。ほとんどの施設では、大学院生など、技術評価がなされていない初心者が解析を行っている。今後、精度管理を徹底し、技術評価がなされた施設において、診断に必須の遺伝子診断を保険収載することが必要である。

### 3) 検体集積と症例登録

これにより、わが国における本格的な性分化疾患登録システムが構築された。性分化疾患は稀な病態であるため、これまで病態が充分把握されていない。したがって、このシステムは、本研究期間内における研究に役立つのみならず、わが国の将来の性分化疾患研究の基盤となると期待される。本研究では、この症例登録・検体管理システムを継続可能なものとするため、国立成育医療研究センターバイオバンク事業、成育研究開発事業と連携して体制を構築している。

### 4) 性分化疾患診療の現状分析と集学的医療・医療の均てん化の実現

今回の実態調査により、性分化疾患診療の地域偏在が判明し、これに対応するために性分化疾患相談医を日本小児内分泌学会と日本小児泌尿器科学会に設置した。これにより、高度な専門的医療が求められる性分化疾患患者が経験豊富な施設で紹介される経路が確立したと考えられる。また、そのような高度な専門施設間においてインターネットカンファレンスが可能となり、よりよい医療が提供される基盤が形成されたと考えられる。今後の方向性は、このような集約された施設において研修が行われ、性分化疾患に適切に対応できる医師・施設が増えてくることが期待される。

### 5) 性分化疾患に関する情報発信と啓発活動

このような患者・家族ならびに医療関係者への取り組みは、いままでにほとんどなされておらず、その意義は極めて大きいと考えられる。特に、患者・家族を対象とする性分化疾患 CAH ハンドブックの作成や患者会開催の支援、患者・家族を交えた研究会の実施は、性分化疾患を患者・家族に正しく理解してもらい、医療従事者と患者・家族の連携を強固なものとする上で極めて有用と期待される。

## 6) 脳の性分化に関する研究

今回の研究は、わが国において、初めて性自認状態に焦点を当てた内容である。その成果は以下のように要約される。社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき「5 $\alpha$ 還元酵素 2 型欠損症」において、残存酵素活性と乳児期(思春期前)性腺摘出の観点から本邦の症例検討と徹底的な文献解析を行い、1 アレルでも残存酵素活性が存在するときには性腺保持を前提として男性を選択し、両アレル共に無機能変異の場合には男性を選択することも、乳児期の性腺摘出を前提として女性を選択することもありうるというデータを得た。また、「重症型副腎皮質過形成(21 水酸化酵素欠損症)」においても、全国調査と患者会のデータから、重度の男性化を呈する患者では、遺伝的女児においても男性を選択することが良いことがあるというデータを集積しつつある。なお、今回の検討で、CAH 女性は性交に関して、不安や不満を抱えている実態が明らかになった。これらの問題に対しては、小児泌尿器科医や産婦人科医とも連携して対応策を考えることとした。

## 7) 新知見

Backdoor Pathwayは、臨床的に最も頻度が高い不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、アンドロゲン受容体遺伝子にほとんど変異が検出されないことから、この病態に関与する可能性があり、現在、この解析を進めている。また、*BHLHA9*遺伝子過剰による男児外生殖器異常症の存在は、ホルモン非依存性の性分化疾患発症機序の解明に大きく貢献すると期待される。

## F. 研究発表

### 1) 国内

国内招待講演(一般演題は省略) 40 件  
原著論文による発表 1 件  
それ以外(レビュー等)の発表 26 件

そのうち主なもの  
論文発表

1. 大山建司, 深見真紀, 緒方勤: 性分化疾患の性自認に関する調査研究. 日小児会誌 117 (9): 1403-1409, 2013.

招待講演

1. 緒方勤: 脳の性分化に関する最近の知見. 第 22 回日本小児泌尿器科学会教育講演. 2013 年 7 月 10-12 日, 東京.
2. 緒方勤: 性分化疾患の発症機序: 最新の知見. 日本アンドロロジー学会第 32 回学術大会・第 19 回精子形成・精巣毒性研究会共同開催学会特別講演. 2013 年 7 月 26-27 日, 大阪.
3. 緒方勤: バックドア経路: テストステロンを經由しないジヒドロテストステロン産生経路: 第 35 回日本分子生物学会学術集会ワークショップ 哺乳類の性分化・性成熟の新知見 性腺機能を制御する遺伝子ネットワークとその破綻による疾患. 2012 年 12 月 11-14 日, 福岡.

4. 緒方勤: 先天性副腎ステロイド合成異常症. シンポジウム: ステロイドホルモン研究 Update. 第 86 回日本内分泌学会学術集会. 2013 年 4 月 25-27 日, 仙台.

### 2) 海外

海外招待講演(一般演題は省略) 7 件  
原著論文による発表 14 件  
それ以外(レビュー等)の発表 1 件

そのうち主なもの

謝辞に厚生労働科研費が明記されている英文論文リスト

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
2. Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel *de novo* point mutation of OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
3. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
4. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in *PRKY/PRKY*-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
5. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of *CYP19A1*. *Clin Endocrinol* 2013 Sep 18. doi: 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print].
6. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of *AP2S1* Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022-2027.
7. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
8. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Simpson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated

- rearrangements leading to *CYP19A1* overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013–2021, 2013.
9. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.
10. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
11. Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855–859, 2013.
12. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.
- 招待講演
1. Ogata T: Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency. In: Symposium, Neuroendocrinology, Novel Players in Pituitary Disorders. 2013 Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism; In conjunction with the 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Korean Endocrine Society. May 2–5, 2013. Seoul, South Korea.
2. Ogata T: Genetic advances in DSD. The Joint Summer School for Pediatric Endocrinology. September 22–25, 2013, Lake Maggiore, Italy.
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) **性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成**: 性分化関連 29 疾患の診断基準作成、保険外診断法の取り扱い（後述の遺伝子診断以外）に関する検討、性分化関連疾患の重症度分類作成に必要な項目の検討、性分化関連疾患の治療指針作成に必要な項目の検討を行った。(2) **脳の性分化に関する研究**: 小児期性自認の現状に関する実態調査、性指向成人患者アンケート調査を行い、社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき疾患における基本的考えをまとめた。(3) **新知見**: テストステロンを介することなく強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロンを産生する経路 backdoor pathway の存在、ホルモン非依存性外性器異常症責任遺伝子候補 *BHLHA9* の同定を行った。

以上、本研究では、十分な達成度が得られたと考えられ、その学術的成果は、下記の多数の英文雑誌掲載や海外・国内招待講演から明らかのように、国内のみならず国際的に高く評価された。

### A. 研究目的

本研究の目的は、性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・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 60 以上の多岐に亘り、様々な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。

### B. 研究方法

本研究班は、性分化疾患に従事する小児内分泌科医師、小児泌尿器科医師、研究者から構成され、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、結果に示す研究を行った。

（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した。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た。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った。

なお、浜松医科大学倫理委員会および国立成育医療研究センター倫理委員会において下記研究課題が承認されている。

- 性分化疾患・性成熟疾患における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第 23-110 号、平成 23 年 12 月 12 日；国立成育医療研究センター受付番号 512、平成 23 年 12 月 1 日）
- 先天性奇形症候群における遺伝的原因の探索（浜松医科大学第 23-112 号、平成 23 年 12 月 12 日；国立成育医療研究センター受付番号 518、平成 23 年 12 月 1 日）

また、研究協力者会議の参加者、企画したセミナーの講演者や患者・家族には、研究目的と報告義務について説明し、了解を得た。

### C. 研究結果

#### 1) 性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成

1-A) **診断基準の作成**: 性分化疾患は、60 以上の疾患群の総称であり、本研究班が担う領域は多岐に及ぶ。本研究期間では、日本小児内分泌学会性分化委員会との協力により、以下の性分化関連 29 疾患の診断基準を作成した。

1-B) **保険外診断法の取り扱いについて（後述の遺伝子診断以外）**: 診断基準作成時に、保険収載されていないが、診断に極めて有用と考えられる検査が存在することが確認された。第 1 は、尿ステロイドプロファイル分析である。これは 1 回の随意

診断基準作成済みの疾患
リポイド副腎過形成症
3β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症
11β-水酸化酵素欠損症
17α-水酸化酵素欠損症
21-水酸化酵素欠損症
P450 酸化還元酵素欠損症
エストロゲン過剰症
遺伝性女性化乳房（アロマターゼ過剰症）
アンドロゲン過剰症
精巣形成不全
卵巣形成不全
その他の高ゴナドトロピン性性腺機能低下症
卵精巢性性分化疾患
混合性性腺異形成症
5α-還元酵素欠損症
17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症
アンドロゲン不応症
その他の 46,XY 性分化疾患
46,XX 性分化疾患
ターナー症候群
プラダー・ウィリー症候群
ヌーナン症候群
ゴナドトロピン依存性思春期早発症
ゴナドトロピン非依存性思春期早発症
カルマン症候群
低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（カルマン症候群を除く）
多嚢胞性卵巣症候群
マッキューン・オルブライト症候群
バルデー・ピードル 症候群

尿（2 ml 以上）を解析するだけで、ほぼ全ての先天性副腎過形成、5α-還元酵素欠損症、17β-ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症を確定診断可能である。このため、患者負担が大きく軽減し、かつ、負荷試験が不要となることから、医療コストの軽減にも繋がると期待される。その診断精度は、胎児副腎が消褪する生後 2 カ月以降、各疾患において感度・特異度ともに 95%以上であり、現在、胎児副腎が存在し、かつ、社会的性の決定を求められる新生時期における感度・特異度を検討中である。なお、尿ステロイドプロファイル分析は、国内検査会社においても導入が検討されており、全国の臨床医が等しく利用できる検査法になると期待される。第2は、ジヒドロテストステロンや抗ミューラー管ホルモンなど、性分化疾患の診断・重症度判定・予後予測に必須のホルモンである。特に、抗ミューラー管ホルモンは、先天性ゴナドトロピン分泌不全症男児におけるゴナドトロピン治療において、精子形成能を反映しうることが判明したため、後述の治療指針の開発と共に、精子形

成能の指標としての価値を検討することとしている。

1-C) 性分化関連疾患の重症度分類作成に向けて：上記 29 疾患において、重症度分類を開始している。ここで、以下の重要性を確認した。第1は、脳の性分化（性自認）の重要性である。ヒトは、自身の性自認に一致する（あるいは、より適合する）性のもとで養育され、社会生活を送ることが基本である（例えば、自身を男性と認識する個人において、女性としての妊孕性の有無は、意味を持たない）。したがって、脳の性分化に混乱を生じる状態を最も重症と位置づける。この観点から、本研究班では、脳の性分化の研究を進めている（後述）。

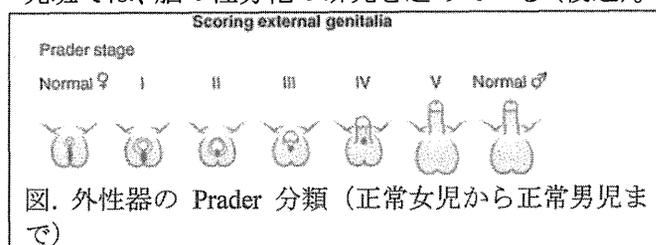


図. 外性器の Prader 分類（正常女児から正常男児まで）

そして、日本小児科学会雑誌（別添の業績リストに全文添付）において発表した国内実態調査や実際の症例検討から、5α-還元酵素欠損症患者では、外性器の状態にかかわらず、男性を基本とすること、21-水酸化酵素欠損症患者では、特に Prader 分類 4-5 の高度の外性器男性化が見られるときには、一般に推奨される女性ではなく、男性として養育すべきことを見いだした。第2は、外性器の状態である。Prader 分類 2-4 の中間型を示す患者は、社会的性決定における困難さから重症と位置づけられる（5α-還元酵素欠損症を除く）。第3は、性腺機能である。これらを勘案しながら、重症度分類を進めている。

1-D) 性分化関連疾患の治療指針作成に向けて：本研究範囲においては、2つの疾患（P450 酸化還元酵素欠損症とアロマターゼ過剰症）に関して作成した。その他の多くの疾患の治療法は教科書に記載されているが、本研究班では、現在、以下の検討を進めている。第1は、遺伝子診断などから推測される残存活性に従う治療法である。46,XX 性分化疾患として最も頻度が高い21-水酸化酵素欠損症では、遺伝子変異毎に残存活性が判明しており、これに準じて、特にストレス時の対応を検討している（日常生活における補充量は、ほぼ確立している）。第2は、現在未確定の治療法である。これには、本人の意思を確認・尊重した外性器・性腺手術時期の検討、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療、21 水酸化酵素欠損症における胎児治療、5α-還元酵素欠損症の遺伝的男児や 21 水酸化酵素欠損症の遺伝的女児における脳の性分化状態（性自認）を勘案・重視した社会的性の決定などが含まれる。特に、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療においては、治療プロトコルを作成し

た。

2-A) 研究班ホームページの設置：下記のホームページを設置した(<http://www.nch.go.jp.endocrinology/seibunka/index.html>)。

2-B) 海外性分化疾患 (DSD: disorders of sex development) 研究グループとの連携：The Internationals DSD Network や Australia DSD group) との連携により、国際比較研究を開始した。

### 3) 脳の性分化に関する研究

前述のように、性分化疾患患者の社会的性の決定において最も重要な因子は、脳の性分化状態 (性自認状態) であると考えられる。このため、どのような患者において、性同一性のゆらぎが生じやすいかを検討した。

6-A) 小児期性自認の現状に関する実態調査：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) に準じて作成し、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。その結果は日本小児科雑誌に掲載した (性分化疾患の性自認に関する調査研究) (別添業績ファイルに全文掲載)。また、その要諦は以下のとおりである。

46,XY 完全型アンドロゲン受容体異常症：社会的な女性では 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) のみ性同一性障害項目が該当したが、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 5 $\alpha$ 還元酵素欠損症：社会的な女性では、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。社会的な男性では、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：社会的な女性では 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 (プラダー分類 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 症例の男性化はプラダー分類 2, 2, 3, 3, 4 度であった。

46,XX P450 酸化還元酵素欠損症：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。

### 7) 新知見

本研究遂行過程において、いくつかの新知見が得られた。代表例は以下の 2 つである。

#### 7-A) 新規男性ホルモン産生経路Backdoor

Pathway: P450酸化還元酵素欠損症と21-水酸化酵素欠損症患者における尿ステロイドプロファイル分析から、胎児副腎・永久副腎の協調作用でテストステロンを介することなく、強力な男性ホルモンであるジヒドロテストステロンを産生する経路backdoor pathwayが存在し、これが女児外性器の男性化を招くことを見出した。

7-B) ホルモン非依存性外性器異常症責任遺伝子候補BHLHA9：裂手裂足症患者の解析から、*BHLHA9* 遺伝子過剰が、裂手裂足症と共に、男児外性器異常症を招きうること、そして、これに一致して、*BHLHA9* 遺伝子が肢芽と外性器で発現していることを見いだした。

### D. 考察

#### 1) 性分化関連疾患の診療ガイドラインの作成

性分化関連 22 疾患の診断基準を作成し、また、7 疾患の診断基準を作成中 (本研究期間内に完成) であることは、全国で統一された基準に基づく性分化疾患の診断を行う上で、極めて有用であり、大きな成果と考えられる。さらに、保険収載されていないものの、副腎関連の性分化疾患の診断における尿ステロイドプロファイル分析、ならびに、性分化疾患の診断・重症度判定・予後予測におけるジヒドロテストステロンや抗ミューラー管ホルモン測定の実用性が確認されたことも特筆に値すると思われる。

さらに、今回診断基準を作成した (あるいは作成中の) 性分化関連 29 疾患における重症度分類の基本的考えが明確となり、特に脳の性分化 (性自認) の重要性が確立し、これに対応して、小児期・思春期・成人期の脳の性分化 (性自認) 研究が進められている。また、治療に関しても、教科書に記載されているものの他に、本人の意思を確認・尊重した外性器・性腺手術時期の検討、男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症における精子形成能を重視したゴナドトロピン治療、21 水酸化酵素欠損症における胎児治療など、明確な指針がだされていない性分化疾患治療法の検討がなされている。

以上の成果は、診断基準の作成と共に、性分化疾患診療に必須の診療ガイドライン作成に直結すると考えられる。

#### 2) 脳の性分化に関する研究

今回の研究は、わが国において、初めて性自認状態に焦点を当てた内容である。その成果は以下のように要約される。社会的性の決定で脳の性分化状態を重視すべき「5 $\alpha$ 還元酵素 2 型欠損症」において、残存酵素活性と乳児期 (思春期前) 性腺摘出の観点から本邦の症例検討と徹底的な文献解析を行い、1 アレルでも残存酵素活性が存在するときには性腺保持を前提と

して男性を選択し、両アレル共に無機能変異の場合には男性を選択することも、乳児期の性腺摘出を前提として女性を選択することもありうるというデータを得た。また、「重症型副腎皮質過形成(21 水酸化酵素欠損症)」においても、全国調査と患者会のデータから、重度の男性化を呈する患者では、遺伝的娘女児においても男性を選択することが良いことがあるというデータを集積しつつある。なお、今回の検討で、CAH女性は性交に関して、不安や不満を抱えている実態が明らかになった。これらの問題に対しては、小児泌尿器科医や産婦人科医とも連携して対応策を考えることとした。

## 7) 新知見

Backdoor Pathwayは、臨床的に最も頻度が高い不完全型アンドロゲン受容体異常症と診断された患者において、アンドロゲン受容体遺伝子にほとんど変異が検出されないことから、この病態に関与する可能性があり、現在、この解析を進めている。また、*BHLHA9*遺伝子過剰による男児外生殖器異常症の存在は、ホルモン非依存性の性分化疾患発症機序の解明に大きく貢献すると期待される。

## F. 研究発表

### 1) 国内

国内招待講演（一般演題は省略）40件  
 原著論文による発表 1件  
 それ以外（レビュー等）の発表 26件

そのうち主なもの

論文発表

1. 大山建司, 深見真紀, 緒方勤: 性分化疾患の性自認に関する調査研究. 日小児会誌 117 (9): 1403-1409, 2013.

招待講演

1. 緒方勤: 脳の性分化に関する最近の知見. 第22回日本小児泌尿器科学会教育講演. 2013年7月10-12日, 東京.
2. 緒方勤: 性分化疾患の発症機序: 最新の知見. 日本アンドロロジー学会第32回学術大会・第19回精子形成・精巣毒性研究会共同開催学会特別講演. 2013年7月26-27日, 大阪.
3. 緒方勤: バックドア経路: テストステロンを経由しないジドロテストステロン産生経路: 第35回日本分子生物学会学術集会ワークショップ 哺乳類の性分化・性成熟の新知見 性腺機能を制御する遺伝子ネットワークとその破綻による疾患. 2012年12月11-14日, 福岡.
4. 緒方勤: 先天性副腎ステロイド合成異常症. シンポジウム: ステロイドホルモン研究 Update. 第86回日本内分泌学会学術集会. 2013年4月25-27日, 仙台.

### 2) 海外

海外招待講演（一般演題は省略）7件  
 原著論文による発表 14件

それ以外（レビュー等）の発表 1件

そのうち主なもの

謝辞に厚生労働科科研費が明記されている英文論文リスト

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T: IMAGe syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol* (in press)
2. Higashimoto K, Jozaki K, Kosho T, Matsubara K, Sato T, Yamada D, Yatsuki H, Maeda T, Ohtsuka Y, Nishioka K, Joh K, Koseki H, Ogata T, Soejima H: A novel *de novo* point mutation of OCT-binding site in the *IGF2/H19*-imprinting control region in a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin Genet* (in press).
3. Tsuchiya T, Shibata M, Numabe H, Jinnno T, Nakabayashi K, Nishimura G, Nagai T, Ogata T, Fukami M: Compound heterozygous deletions in pseudoautosomal region 1 in an infant with mild manifestations of Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet A* (in press).
4. Nakashima S, Watanabe Y, Okada J, Ono H, Nagata E, Fukami M, Ogata T: Critical role of Yp inversion in *PRKY/PRKY*-mediated Xp;Yp translocation in a patient with 45,X testicular disorder of sex development. *Endocr J* 2013 Oct 3. [Epub ahead of print].
5. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Nagasaki K, Ogata T, Fukami M: Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of *CYP19A1*. *Clin Endocrinol* 2013 Sep 18. doi: 10.1111/cen.12329. [Epub ahead of print].
6. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, Ohtaka K, Nakanishi T, Ozono K, Ogata T: Identification of *AP2S1* Mutation and Effects of Low Calcium Formula in an Infant with Hypercalcemia and Hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2022-2027.
7. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S: Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene *CYP19A1* in breast cancer. *Breast Cancer* 2013 Apr 30. [Epub ahead of print].
8. Fukami M, Tsuchiya T, Vollbach H, Brown KA, Abe S, Ohtsu S, Wabitsch M, Gurger H, Sompson ER, Emezawa A, Nakabayashi K, Bulun SE, Shozu M, Ogata T: Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to *CYP19A1* overexpression. *J Clin Endocrinol Metab* 98 (12): E2013-2021, 2013.
9. Igarashi M, Dung VC, Suzuki E, Ida S, Nakacho M, Nakabayashi K, Mizuno K, Hayashi Y, Kohri K, Kojima Y, Ogata T, Fukami M: Cryptic genomic rearrangements in three patients with 46,XY disorders of sex development. *PLoS One* 8 (7): e68194, 2013.

10. Fukami M, Iso M, Sato N, Igarashi M, Seo M, Kazukawa I, Kinoshita E, Dateki S, Ogata T: Submicroscopic deletion involving the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a patient with combined pituitary hormone deficiency. *Endocr J* 60 (8): 1013–1020, 2013.
11. Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T: A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency. *Endocr J* 60 (7): 855–859, 2013.
12. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T: Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One* 8 (3): e60405, 2013.

招待講演

1. Ogata T: Genetics of Combined Pituitary Hormone Deficiency. In: Symposium, Neuroendocrinology, Novel Players in Pituitary Disorders. 2013 Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism; In conjunction with the 32<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Korean Endocrine Society. May 2–5, 2013. Seoul, South Korea.
2. Ogata T: Genetic advances in DSD. The Joint Summer School for Pediatric Endocrinology. September 22–25, 2013, Lake Maggiore, Italy.

2. 学会発表  
省略

G. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

性分化疾患の実態把握と病態解明ならびに標準的診断・治療指針の作成  
性分化疾患の診療に関する全国アンケート調査と相談医選定について

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療センター内分泌代謝科 医長

### 研究要旨

昨年度本研究では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、コンサルタント医の選定のための全国調査を行った。全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は確立されていないことが明らかとなり、コンサルタント施設としての自己申告の限界が明らかとなった。今年度は、自己申告した死せつん対する二次調査を検討した。実際の症例経験数を掲示することで、コンサルトを依頼する医師の判断の指標が出来るものと考えられた。施設間の Web カンファレンスを効率的に行い、社会的性判定に問題のあった症例の性変更について、両親に意見を提示することが可能であることが検証された。

性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を目指していく方が診療の質を確保できるものと思われる。

### 共同研究者

位田 忍（大阪府立母子総合医療センター）  
濱島 崇（愛知こども医療センター）  
都 研一（福岡こども病院）

### A. 研究目的

性分化疾患 (Disorder of Sex Development; DSD) は、性腺、外性器及び内性器の分化が非典型的である状態をいう。生直後から生涯にわたり、内科的・外科的治療に加え、心理的なサポートも必要となる。出生時にこの状態に気付かれた場合は、社会的性の決定に関わる問題であるため、医学的にも、また両親の心理面においても迅速で適切な対応が必要である。このような稀少疾患のチーム医療を必要とする診療は、分散化よりも集約化の方が、効率よく適正に進めることができる。本研究班では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化を目的として、出生時から 2 歳までの新生児・乳児期における初期対応の手引きと、小児期の対応の手引きを作成した。

昨年度本研究では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、コンサルタント医の選定のための全国調査を行った。

全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は確立されていないことが明らかとなる一方で、20 以上の施設の医師が、DSD 診療のコンサルト（性別判定）が可能であると回答した。同様に、性分化疾患の泌尿器科手術が可能な施設について、小児泌尿器科学会にて自己申告を行ったところ、ほとんど経験のない施設でも可能との回答があった。従って、診療の集約化・拠点化を図るためには、さらに合意を得る段階が必要であると考えられた。今年度は、二次調査と、同意を得るための調査の活用について検討した。

### B. 研究方法

1) DSD コンサルティングシステム構築のための施設の集約化

① DSD コンサルト施設は集約化を図るためにどのような方法がよいか検討。

② 二次調査

①において、自己申告による施設登録に客観性をもたせる方法として、以下の二次調査を行うこととした。

対象) 昨年度の一次調査において、自施設で DSD

に対し性別判定が可能と返答のあった施設方法）添付資料の調査を、日本小児内分泌学会評議員施設に対してはインターネットにて、その他に対しては郵送にて調査を行うこととした。

## 2) 日本小児内分泌学会コンサルタントとWEBカンファレンスの実施

日本小児内分泌学会性分化委員会委員構成を、全国の地域を網羅するように選定し、各委員をその地域のコンサルタント医とした。実際の事例について、WEBカンファレンスを行い、その効果を検証した。

## C. 研究結果

### 1) DSD コンサルティングシステム構築のための施設の集約化

#### ① 集約化の方法

DSD 診療には診療経験とチーム医療が行えることが必要であるが、自己申告のみでは必ずしもこの条件を満たしていない施設も散見された。

そこで、性分化委員会による選択と、より客観的な指標を設定・併記して掲示しコンサルト依頼する医師に選択してもらう、の二つの方法について検討した。自己申告した診療施設の同意が得られやすいのは後者であり、より実際的であると考えた。客観的な指標としては、診療経験患者数、チーム医療の存在を二次調査を行い検討することとした。

#### ② 二次調査

自施設で DSD 診療が可能と返答のあった施設に対し、過去3年間の症例数を質問することとした

（添付資料1）。経験のある医師の移動も考慮し、過去3年間の経験症例数を記載してもらうこととした。外科的治療については、基本的に日本小児泌尿器科学会にて選定を行い、連携するが、今回の調査でも小児科の立場から外科的診療が可能であるかの返答をもらうこととした。日本小児泌尿器科学会の選定結果との一致性も検討する予定とした。

調査項目を決定し、日本小児内分泌学会理事会の承認を得て調査を行う予定である。

### 2) DSD ウェブカンファレンス

社会的性選択に疑問の残る症例の診療依頼を受

けた。社会的性変更も考慮した方がよい症例であると考え、日本小児内分泌学会性分化委員会によるウェブカンファレンスを、患者家族の同意を得て行った。個人が特定される情報は除き、ウェブカンファレンスの情報保持については確認した上で行った。

**【症例】** 10ヶ月、社会的性女性。

**【主訴】** 陰核肥大

**【現病歴】**

28週6日、694gで出生、出生時の状態不良、臍ヘルニア等有り、外性器についてのアセスメントがなされないまま女児として養育

4か月頃、鼠径ヘルニア手術時に鼠径管近くに性腺、陰核肥大、小陰唇低形成に気付く

診断及び社会的性の選択についてセカンドオピニオン目的で紹介受診した。

**【来院までの検査所見】**

染色体 46, XY, SRY 陽性

性分化疾患に関する網羅的遺伝子解析で26候補遺伝子に変異なし

尿ステロイドプロファイルにてステロイド合成酵素欠損の所見なし

腹部MRI/エコーで子宮なし

**【現症】**

頭頸部・胸腹部に異常なし。

背部：臀裂に dimple、肛門から 2-2.5 cm、深さ 4 mm

陰部：陰核肥大（Φ1 x 2 cm）、開口は会陰に1つ  
大陰唇に陰嚢様皺あり、陰唇癒合

軽度前置陰嚢様所見あり。

右側大陰唇に 1 ml の精巣様性腺触知、

左側性腺触知しない

AGD 5.0 cm、ASD 2.5 cm AS/AG 0.5

**【検査所見】**

資料2 性腺は精巣として十分な機能を有する。精子形成能も保存されている可能性が高いと推測された。（AMH 値より）子宮は確認されず、

**【考察】**

本症例の性分化についてまとめると、以下の通りとなる。

- 染色体：Y染色体あり、SRY 陽性

- 性腺：精巣成分が存在する可能性が高い。性腺はテストステロン分泌能あり
- 内性器：明らかな子宮なし、尿道と合流する盲端腫あり
- 外性器： 女児としては Prader III 陰核が mini-puberty に反応して肥大している。アンドロジェンに対する反応性を有する。
- 右側性腺を大陰唇（陰囊）内に触知
- 胎生期に脳の男性化が起こった可能性は大きい。
- 低位脊髄終末脂肪腫あり、仙尾部・尿道・外性器分化過程の障害があった可能性が示唆された。

以上を踏まえ、性分化委員会の結論として、「社会的性男性への変更をご両親に提示する」とした。

ご両親は社会的性女性に違和感を抱いており、相談の結果男性選択を決定された。

#### D. 考察

性分化疾患は医学的社会的に、専門性の高い小児内分泌医・小児泌尿器科医・遺伝診療医・産科医・心理カウンセラーがチームを形成して診療すべき疾患である。さらに、新生児期、乳児期、小児期、思春期、成人期にそれぞれ適した対応がなされなければならず、横のみでない縦に継続した医療も求められる。

本研究では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、全国調査を行い、コンサルタント医の選定に着手した。昨年度までの研究で、多くの施設でチーム医療体制は機能していないことが全国調査により明らかとなった。また、回答の得られたほとんどの施設で、性分化疾患の診断と社会的性の判定は可能、との返答であったが、実際には多くの施設が外科的治療について検討する機会がなく、総合的な判断とは言えない状態であった。昨年度及び一昨年度、性分化疾患の手引きを作成したが、作成の目的は、稀少疾患診療の集約化を目指すものであった。しかし、手引きを作成したことで、性分化疾患診療の経験の少ない施設、特に経験のある小児泌尿器科医のいない施設において、経験の少ない小児内分泌医のみで判断をし、混乱した症例も報告され、本手引きの意図が正しく理解されるための啓発活動の必要性が示された。

本年度の研究で、自己申告した施設からさらに集約化された施設の選定を行うことの問題点が明らかとなった。客観的指標として、経験症例数を提示し、コンサルトを必要としている医師のコンサルタント施設選択判断に用いてもらうのが、現時点できうる方法であると考えた。

また、今回ウェブカンファランスを行い、社会的性の変更を呈示した症例を経験した。新生児期、特に状態の悪い児や早産・未熟児に対する初期対応には、専門医が介入すべきであると考えられた。

このように、性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を目指していく方が診療の質を確保できるものと思われる。

また、今回ウェブカンファランスを行い、社会的性の変更を呈示した症例を経験した。新生児期、特に状態の悪い児や早産・未熟児に対する初期対応には、専門医が介入すべきであると考えられた。

#### E. 結論

本研究では、本邦における DSD 診療の標準化・均てん化だけでなく、集約化を目的として、コンサルタント医の選定を進めた。全国調査では、多くの施設でチーム医療体制は確立されていないことが明らかとなり、コンサルタント施設としての自己申告の限界が明らかとなった。実際の症例経験数を掲示することで、コンサルトを依頼する医師の判断の指標が出来るものと考えられた。施設間の Web カンファランスを効率的に行い、社会的性判定に問題のあった症例の性変更について、両親に意見を提示することが可能であることが検証された。

性分化疾患のような稀少疾患で、外科的治療も要する疾患の診療においては、分散化よりも集約化を目指していく方が診療の質を確保できるものと思われる。

#### F. 健康危険情報

なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

G. 研究発表

1. Kato F, Hamajima T, Hasegawa T, Amano N, Horikawa R, Nishimura G, Nakashima S, Fuke T, Sano S, Fukami M, Ogata T. IMAGE syndrome: clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Dec 7. doi: 10.1111/cen.12379. [Epub ahead of print]
2. Isojima T, Doi K, Mitsui J, Oda Y, Tokuhiko E, Yasoda A, Yorifuji T, Horikawa R, Yoshimura J, Ishiura H, Morishita S, Tsuji S, Kitanaka S. A recurrent de novo FAM111A mutation causes Kenny-Caffey syndrome type 2. *J Bone Miner Res*. 2013 Aug 31. doi: 10.1002/jbmr.2091.
3. Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Child health and development network. assessment of psychosocial status among short-stature children with and without growth hormone therapy and their parents. *Clin Pediatr Endocrinol* 2013; 22(2): 25-32.
4. Nakajima M, Mizumoto S, Miyake N, Kogawa R, Iida A, Ito H, Kitoh H, Hirayama A, Mitsubuchi H, Miyazaki O, Kosaki R, Horikawa R, Lai A, Mendoza-Londono R, Dupuis L, Chitayat D, Howard A, Leal GF, Cavalcanti D, Tsurusaki Y, Saito H, Watanabe S, Lausch E, Unger S, Bonafé L, Ohashi H, Superti-Furga A, Matsumoto N, Sugahara K, Nishimura G, Ikegawa S. Mutations in B3GALT6, which encodes a glycosaminoglycan linker region enzyme, cause a spectrum of skeletal and connective tissue disorders. *Am J Hum Genet*. 2013; 92(6): 927-34.
5. Fuke T, Mizuno S, Nagai T, Hasegawa T, Horikawa R, Miyoshi Y, Muroya K, Kondoh T, Numakura C, Sato S, Nakabayashi K, Tayama C, Hata K, Sano S, Matsubara K, Kagami M, Yamazawa K, Ogata T. Molecular and clinical studies in 138 Japanese patients with Silver-Russell syndrome. *PLoS One*. 2013;8(3):e60105.
6. ○堀川玲子 <園・学校検診実施上のポイント>思春期の問題への対応-内分泌的問題 小児内科 2013;45(3):524-529.
7. ○堀川玲子 思春期の女性のやせ、摂食障害, 臨床婦人科産科 2013; 67(7):663-670.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。