

## 性決定遺伝子 (Sex determining region of the Y: SRY) を同定しえた 45 XO/46 X+mar の1例

西尾市民病院泌尿器科 (医長: 榊原敏文)

長井 辰哉, 榊原 敏文

### A CASE OF SEX DETERMINING REGION OF THE Y POSITIVE 45XO/46 X+mar MALE

Tatsuya Nagai and Toshifumi Sakakibara

*From the Department of Urology, Nishio Municipal Hospital*

A 31-year-old man with a chromosomal abnormality 45XO/46X+mar is reported. He was phenotypically a normal male except for azoospermia and small testes. The endoscopic and transrectal ultrasonographic examinations revealed no abnormalities in his internal genitourinary organs. The existence of the sex determining gene "SRY" was confirmed by the PCR method. This suggests that his marker chromosome is a fragment of the short arm of Y chromosome.

(Acta Urol. Jpn. 38: 475-478, 1992)

**Key words:** 45XO/46X+mar, SRY, Male infertility

#### 緒 言

われわれは残尿感, 不妊症を主訴に当科を受診し完全な男性型を示した 45XO/46X+mar の症例において SRY (sex determining region of the Y)<sup>1,2)</sup> を検索し, 同定しえたので報告する。

#### 症 例

症例は31歳男性, 結婚して以来3年間の不妊症と, 数日前よりの残尿感を主訴に平成3年7月25日当科を受診した。勃起および射精に関しては特に問題を感じたことはなかった。妻は22歳で産婦人科的には特に異常を認めなかった。

家族歴, 既往歴に特記すべきことを認めない。

#### 現 症

現症: 身長 156 cm, 体重 56 kg, 指極間長 151 cm とやや低身長であったが, 体型は男性的, 体毛も男性型であった。外陰部は正常男性型で陰茎は正常大, 尿道下裂を認めなかった。陰囊内容は両側とも精巣を触知したが, 精巣容量は 4 ml と萎縮していた。精巣上体, 精管は両側とも正常に触知した。また鼠径ヘルニアは両側ともに認められなかった。直腸診では正常大の前立腺を触知, 圧痛は認めなかった。

#### 検 査 所 見

膀胱尿道鏡では, 膀胱および尿道部に異常を認めず, 精巣も正常と思われた (Fig. 1)。経直腸超音波検査では正常の前立腺および精囊が描出された (Fig. 2)。

精液検査では精液量 3 ml であったが精子は認めなかった。血清ホルモン値は LH 8.2 mIU/ml, FSH 39 mIU/ml, テストステロン 592 ng/dl と FSH のみ高値であった。染色体異常を疑い末梢血培養による染色体分析を行ったところ30細胞中 45XO 19細胞, 46X+mar 11細胞の, モザイク型であった (Fig. 3)。本例のマーカー染色体はQはバンド染色では蛍光を発せずY染色体の一部であるかどうかは同定できなかった。このため最近精巣決定因子として同定され, Y染色体短腕側, 偽常染色体領域に近接して存在する SRY (sex determining region of the Y)<sup>1,2)</sup> の検索を行った。検体としては末梢血を用い DNA 増幅法により SRY の有無を検討した。検査の詳細は以下に示す通りである<sup>3)</sup>。

1. EDTA2Na 採血した血液をプロテアーゼ処理後除タンパクし, エタノール沈澱法により DNA 回収, 260 nm の吸光度測定により DNA 定量を行う。
2. SRY の 80 amino acid conserved motif をコードする部分, および内部コントロールを DNA 増

幅法により同時増幅する。増幅反応条件は first denature 94°C (6 min.), denature 94°C (1 min.), annealing 60°C (1 min.), extension 70°C (2 min.) 反応サイクル数27回, last extension 70°C (8 min.) である。また positive control として human male DNA, negative control として human female DNA を用いた。

3. アガロースゲルにて, DNA 増幅反応液を電気泳動し, ethidium bromide 染色, UV ライト照射し, 写真撮影を行う。

4. 検体中の SRY 由来増幅 DNA バンドの有無を判定する。

なお本検査および染色体検査はエスアールエル (株)

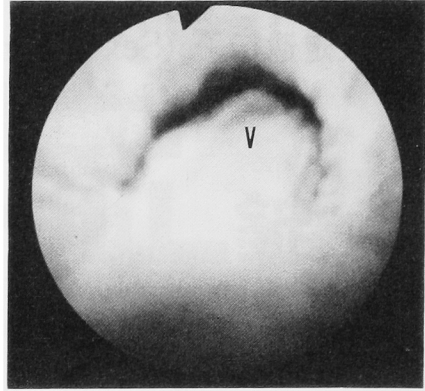


Fig. 1. Endoscopy shows no abnormality in his prostatic urethra. V: verumontanum

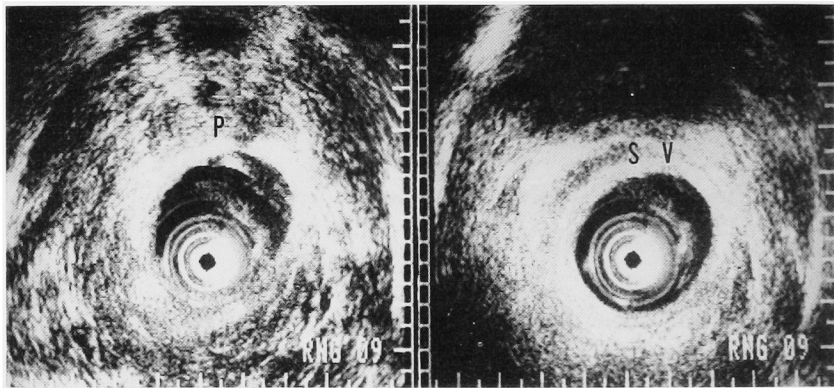


Fig. 2. Transrectal ultrasonography shows normal prostate (P) and seminal vesicles (SV).

(東京)に依頼し行った。

図に示すとおり本症例では内部コントロール由来の増幅 DNA バンドとともに, SRY 由来の増幅 DNA バンドの存在が確認され, SRY 陽性であることが示された (Fig. 4)。

本症例は挙児希望があり現在 AID の施行について検討中である。また残尿感については塩酸プラゾシン 1 mg 投与にて改善し, 現在は投薬中止にて経過観察中である。

## 考 察

性分化の基本型は女性型であり, これにさまざまなレベルで男性化を促す因子が働き, 男性への分化が起きることが知られている。男性への分化の出発点である未分化性腺の精巣への分化を司る物質は精巣決定因子 TDF (testis determining factor) としてその存在が想定されたがその本態は最近まで明らかではなかった<sup>4)</sup>。TDF を規定する遺伝子の存在部位と

しては, Klinefelter 症候群, Turner 症候群の染色体構成が明らかになったことより Y 染色体上にあることが推定され, さらに Y 染色体の構造異常に関する知見より, その短腕側にあることが明らかとなった<sup>2)</sup>。その後主として XX male, XY female における DNA レベルの解析により 1986 年 Y 染色体短腕の偽常染色体領域 (PAR) と呼ばれる部に近接した小部分に存在することが明らかになった<sup>2)</sup>。HY 抗原 (histocompatibility Y antigen), ZFY (zink finger protein Y) などが TDF の候補と考えられたがさまざまな問題から否定されるにいたった<sup>4,5)</sup>。1990 年になり PAR 近傍の 35 kb 中から 80 個のアミノ酸を規定する遺伝子 SRY (sex determining region of the Y) が同定され, XX male において Y 染色体からの転座によりこの遺伝子が X 染色体上に存在していることも報告された<sup>1)</sup>。またマウスにおいてこれに対応する遺伝子である sry が精巣の分化開始の直前に, 未分化性腺において発現することが明らかとなり TDF

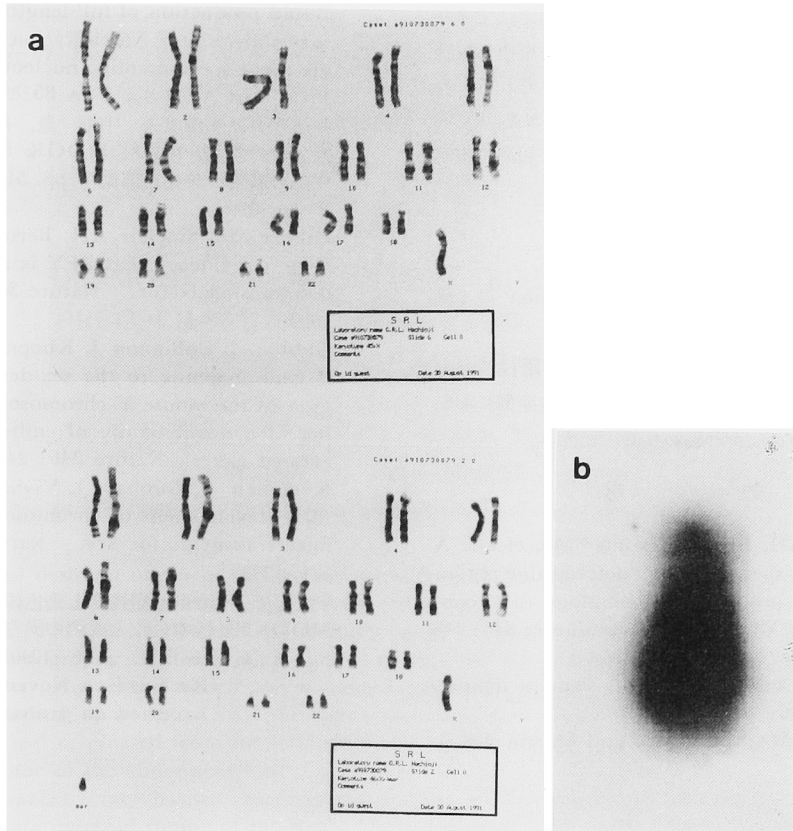


Fig. 3. a: Chromosomal analysis shows his karyotype 45XO/46X+mar. b: The marker chromosome is shown.

の有力な候補と考えられた<sup>6)</sup>. 1991年になり KoopmanらはマウスのXXの受精卵にsryを移植し、性腺の精巢への分化と、外性器の雄型への分化を報告し、この遺伝子sryがマウスTDF geneであるということが確定されるにいたった<sup>7)</sup>

このようにSRYはもともとXX male, XY femaleにおけるDNA分析から同定され、性決定遺伝子と考えられたものであり、当然ほとんどすべてのXXmaleにおいて陽性となる<sup>1)</sup>。しかし他の性染色体異常、半陰陽などの症例における検討は今のところ認められず、ヒトにおいてSRYが性決定遺伝子であると確定されるためにはこのような症例の積み重ねが求められている。45XO/46X+marの核型の表現型はTurner症候群、混合型性腺異形成症から本例のような男子不妊症のみで完全な男性型を示すものまで広い範囲にわたりこれらの症例においてSRYの存在と表現型の関係を検討することは性分化の機構について興味深い知見をもたらすものと思われる<sup>8)</sup>。われわれの報告は完全な男性型を示す45XO/46X+marの症

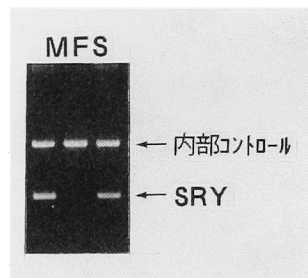


Fig. 4. The band of SRY is positive only in samples from control male and the patient. A control band is positive in all three samples. This result shows the patient is positive for SRY.

例においてこのSRYを検索、同定したものであり、臨床上の性とSRYの存在は一致した。これはSRYが性決定遺伝子であることの重要な証拠になるものであると考える。

また本例のマーカー染色体はキナクリン染色でも蛍

光を発せず、従来の方法ではその起源の同定はできなかったが、SRY が同定されたことよりY染色体短腕遠位側の一部である可能性が高いものと思われる。今後 SRY の検索は他のY染色体特有の DNA プローブを用いた検討とともにマーカー染色体の起源の推定に必須のものとなると思われる。

### 結 語

1. 完全な男性型を示した 45XO/46X+mar の1例を報告した。
2. DNA 増幅法により SRY を検索し陽性であった。SRY の検索は今後、性染色体異常の症例においては必須のものとなると思われる。

### 文 献

- 1) Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al.: A gene from the human sex determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature* **346**: 240-244, 1990
- 2) McLaren A: What makes a man a man? *Nature* **346**: 216, 1990
- 3) Frohman MA, Dush MK and Martin GR:

Rapid production of full-length cDNAs from rare transcripts: Amplification using a single gene-specific oligo-nucleotide primer. *Proc Natl Acad Sci USA* **85**:8998-9002, 1988

- 4) 中込弥男, 永瀧成夫, 中堀 豊, ほか: TDF と性分化の異常. *小児科 MOOK* 59, 性の分化と成熟の異常, 日比逸郎編. pp. 51-56, 金原出版, 東京, 1990
- 5) Palmer MS, Sinclair AH, Berta P, et al.: Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. *Nature* **342** 937-939, 1989
- 6) Gubbay J, Collignon J, Koopman P, et al.: A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. *Nature* **346**: 245-250, 1991
- 7) Koopman P, Gubbay J, Vivian N, et al.: Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. *Nature* **351**: 117-121, 1991
- 8) 今泉 清: Turner 症候群と染色体異常. *小児科 MOOK*59, 性の分化と成熟の異常, 日比逸郎編. pp. 51-56, 金原出版, 東京, 1990

(Received on November 7, 1991)

(Accepted on January 9, 1992)

(迅速掲載)