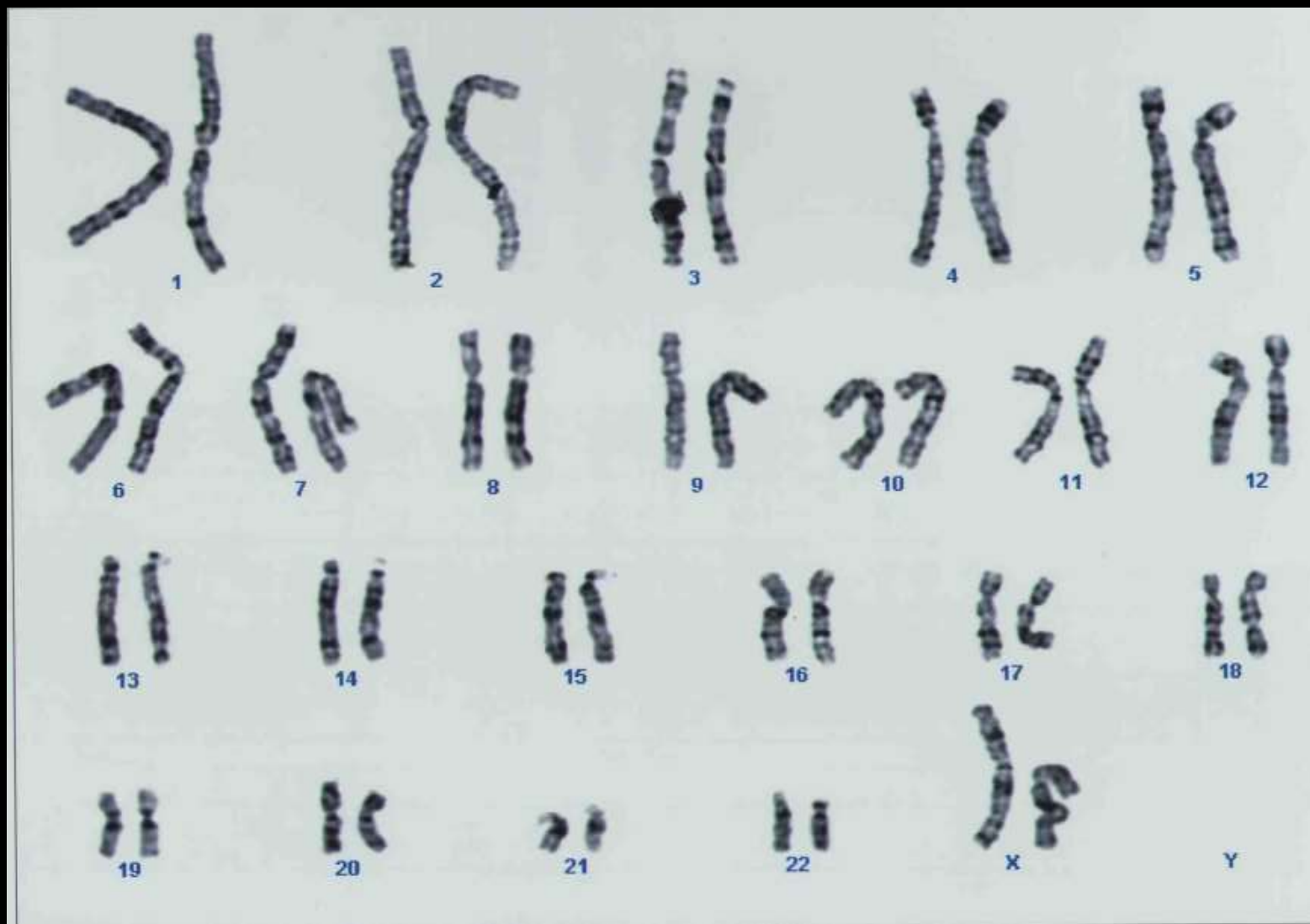


2021
天使病院
遺伝セミナー5
2020 11 05

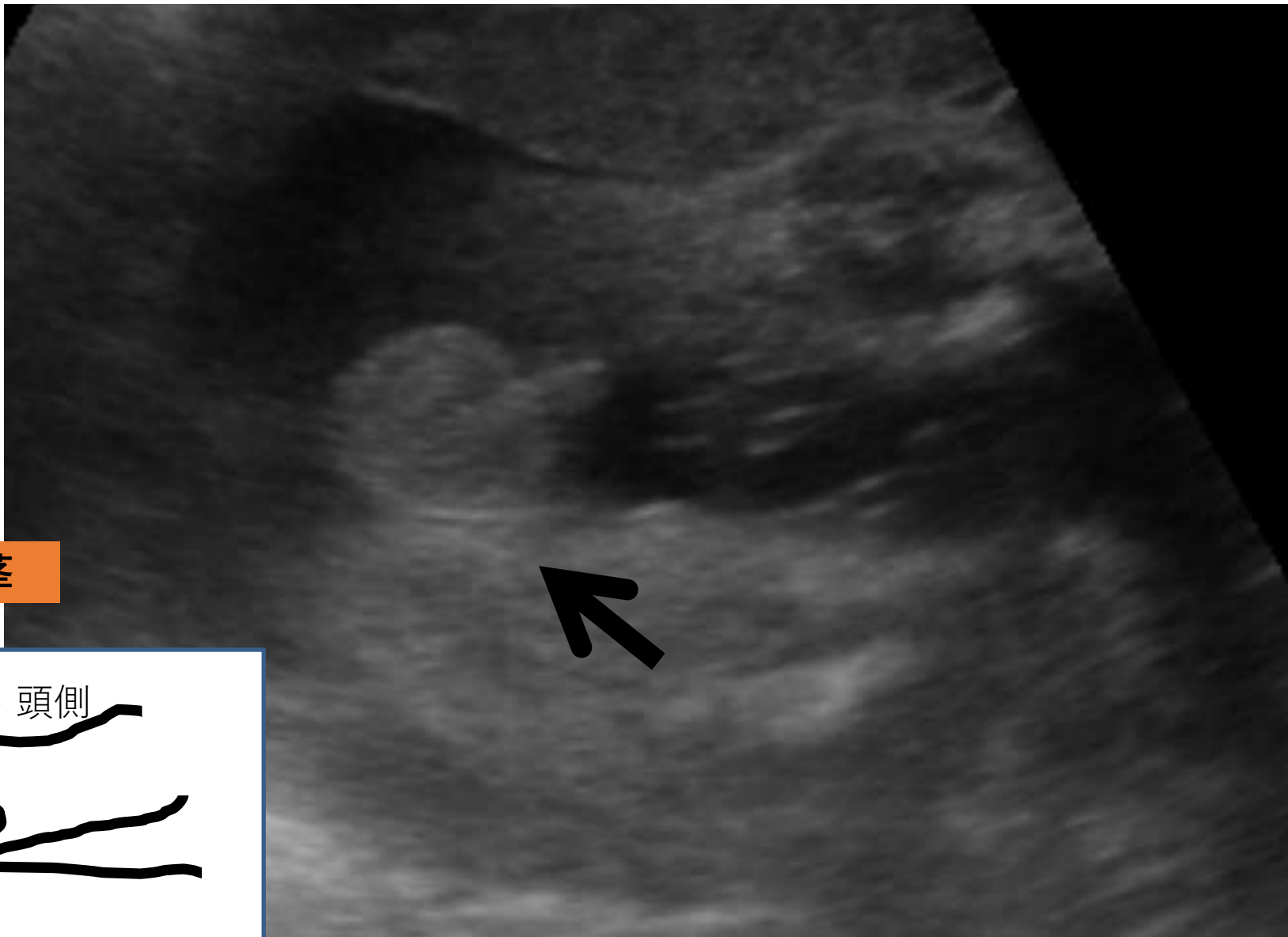
性分化疾患 発生遺伝学



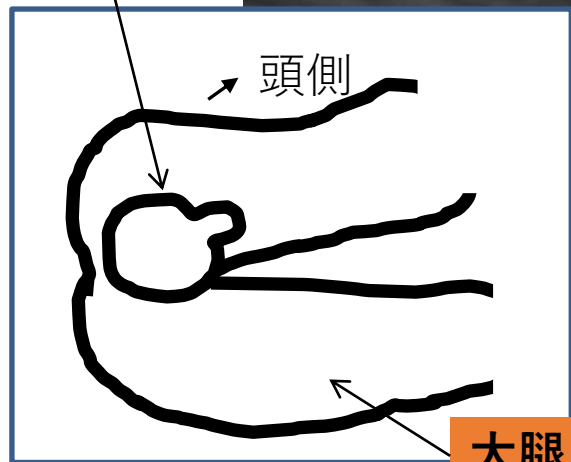
30歳代の女性， 高齢出産で出生前検査希望
羊水染色体検査(妊娠17週) 結果 46,XX



胎児超音波検査(妊娠28週)

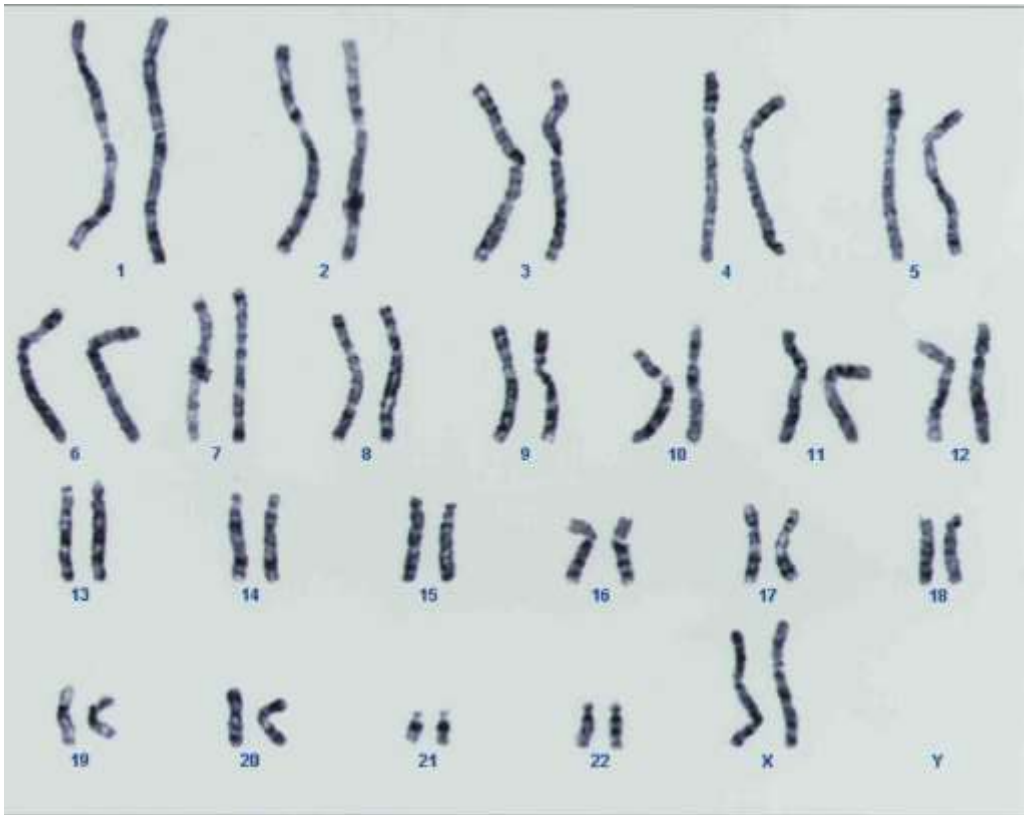


陰囊, 陰茎



外陰部が男性型であることを確認

出生時所見
 正常男子外性器
 児血染色体 46,XX
 テストステロン分泌あり



	5日	3カ月	6ヶ月
LH [mIU/mL]	0.4	1.3	1.1
FSH [mIU/mL]	0.4	1.7	1.6
テストステロン [ng/dL]	47.2	232.3	27.3
E2 [pg/mL]	18.5	9.6	<= 5.0
17 α -OHP [ng/mL]	2.2	-	-

FISH法によるSRY遺伝子の解析

X染色体およびY染色体地図

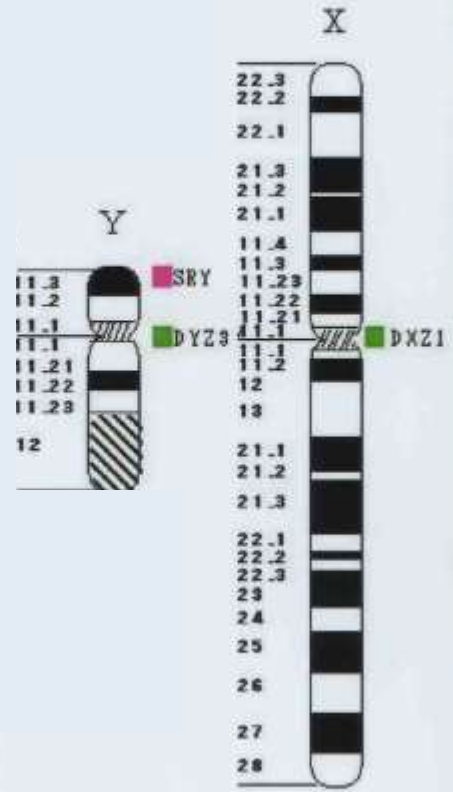
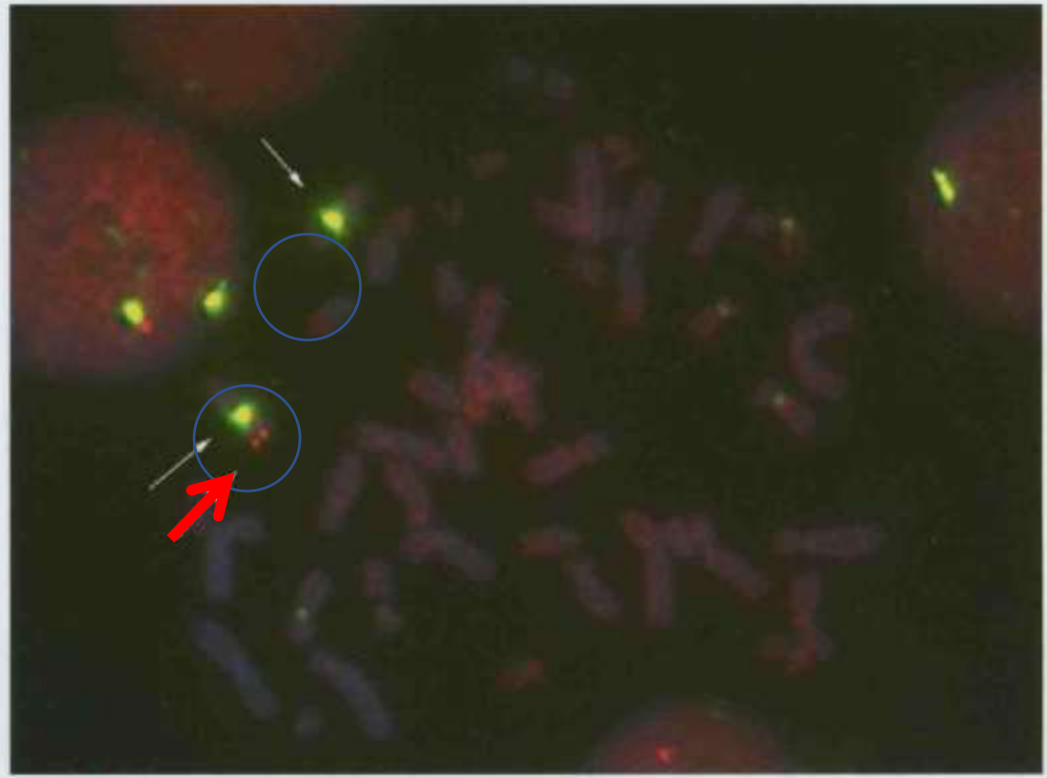


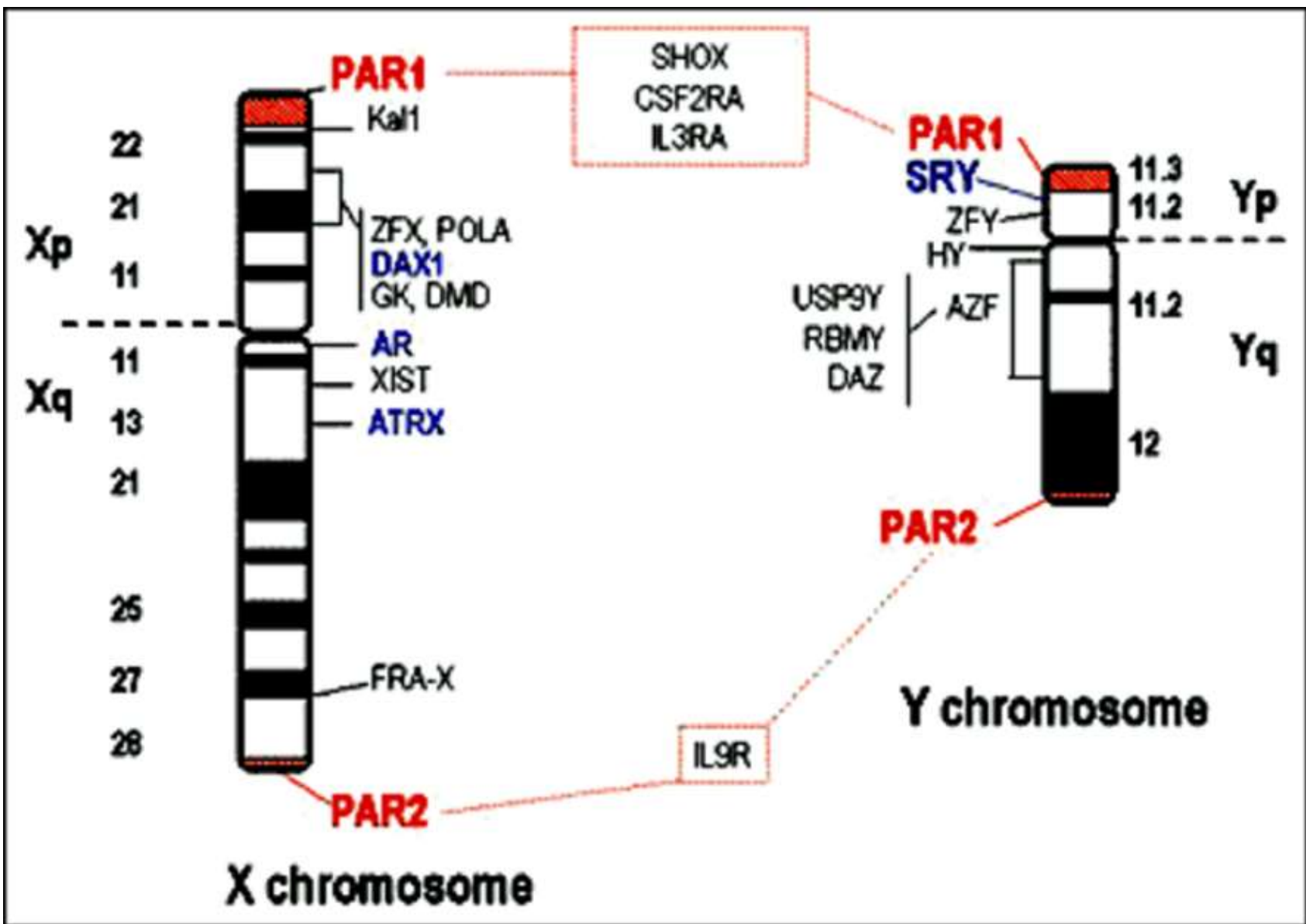
写真: 患者検体分裂像



- ◀ : DYZ3 Control Probeのシグナル(緑色)
- ← : SRY(Yp11.3)Probeのシグナル(赤色)
- ◀ : DXZ1 Control Probeのシグナル(緑色)

【使用プローブ】 ・LSI SRY(Yp11.3) Region Probe VYS32-190079

X染色体対の片方に SRY(Yp11.3)probe シグナル(赤色)



遺伝的性の決定と分化理解の糸口

アルフレート・ヨースト: 1940年代

ウサギの雄の胎児から精巣を取り除くと、雌の形態を持つように性分化することを示した。

1) 染色体がどのように作用して性別を決めるか(性決定)

2) 決定された性別がどのようにして表現されるようになるか(性分化)

性の決定と性ホルモン

- *SRY*は哺乳類で生殖腺を精巣に分化させるスイッチとなる遺伝子であり、*SRY*が発現しない場合は生殖腺は卵巣に分化する。
- 哺乳類の性分化は、精巣あるいは卵巣から分泌される性ホルモンによって支配される。

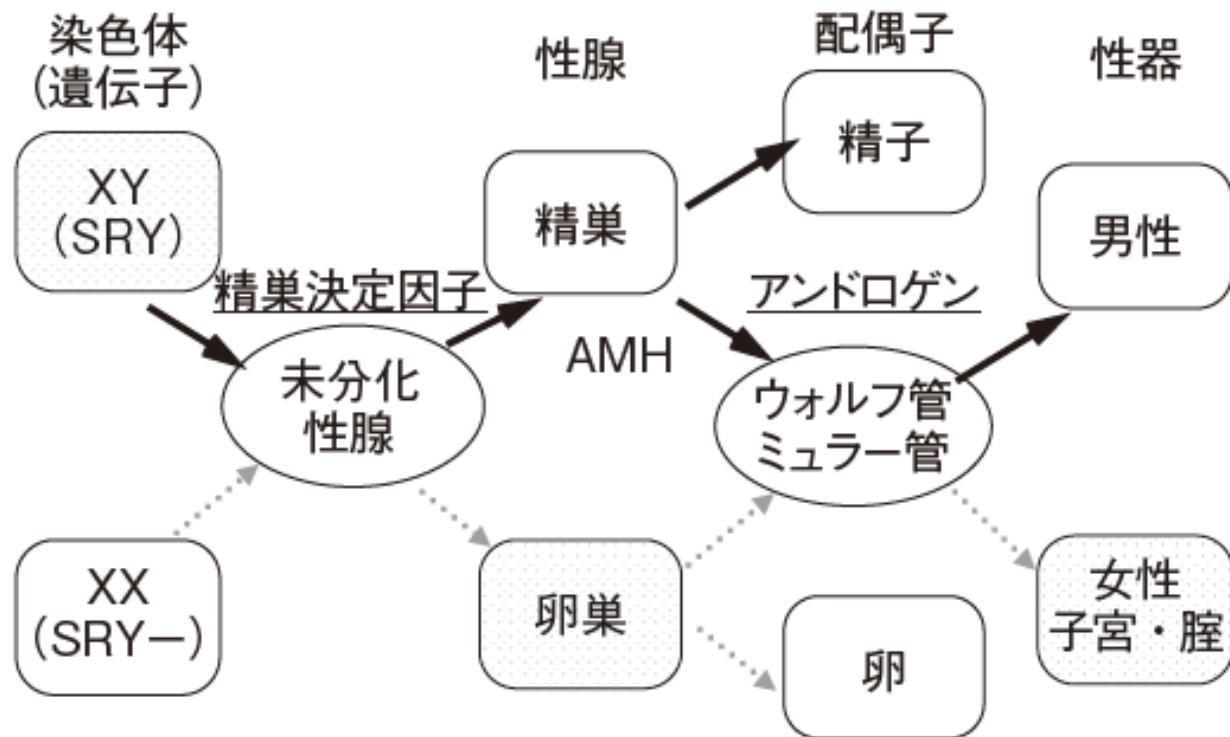
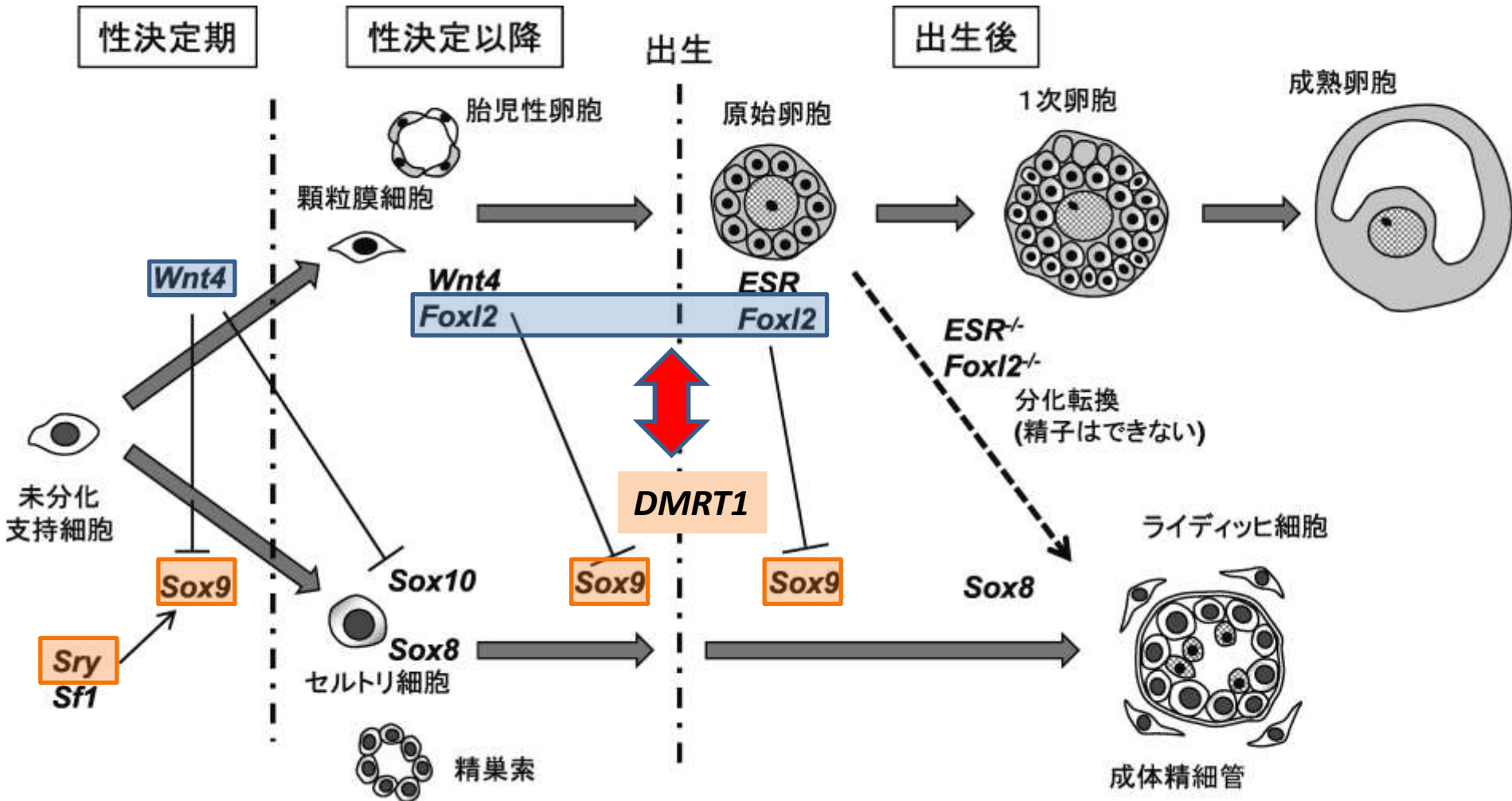


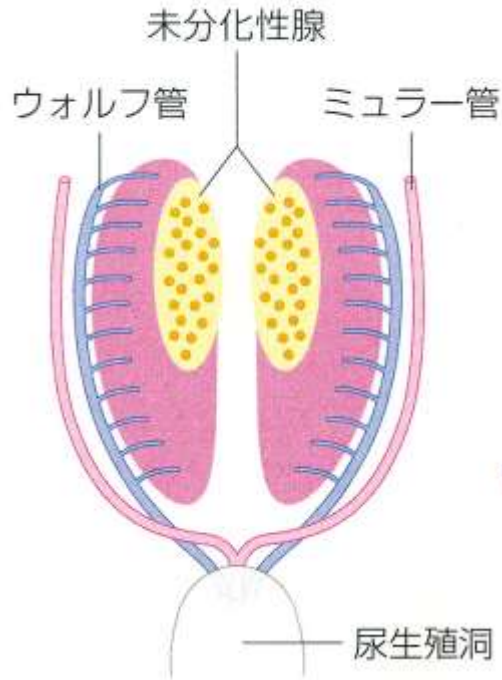
図 1 性分化の仕組み

生殖器の発育・分化は精巢決定因子 (SRY) の有無により、XY 個体では未分化性腺は精巢に分化し、精巢の働きでウォルフ管の発育とミュラー管の退化が促され男性型への分化が実線で示すようにカスケード状に進む。XX 個体では破線で示すように、性腺は卵巣に分化し、ミュラー管が発育しウォルフ管は退化し女性型へ分化する。始原生殖細胞は精巢では精子、卵巣では卵への分化をたどる。XY 女性では性腺が卵巣型をとり性器も女性型に分化する。精巢女性化症候群では精巢があるが、女性型に分化する。

もそっと深い性分化の機構

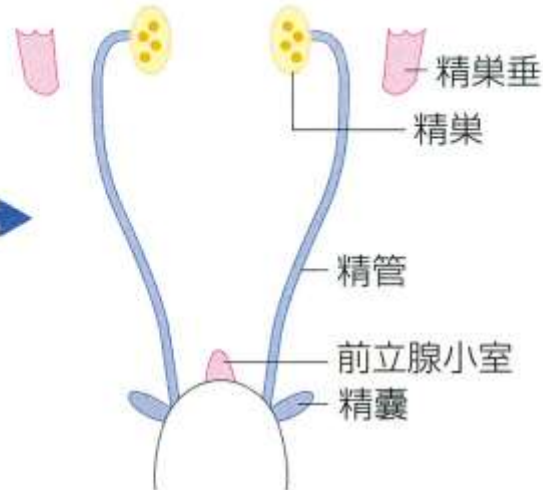


ヒトの性分化の基本過程



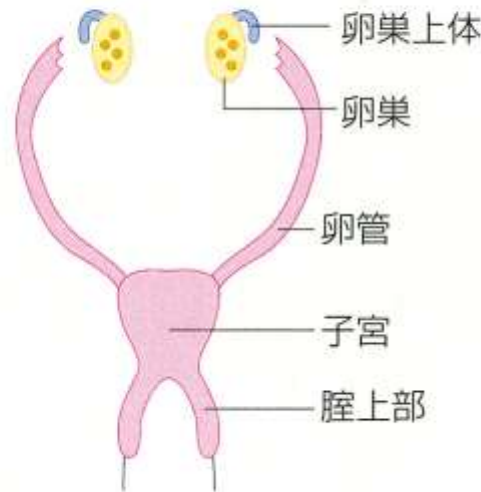
a. 未分化期

性腺が未分化な時期の内性器は、男女ともにウォルフ管・ミュラー管をみとめるが、性の分化は開始していない。



b. 男性への分化

男性では精巣がはたらき、ウォルフ管は精管・精嚢に分化する。ミュラー管は退縮し、わずかに精巣垂・前立腺小室として遺残する。



c. 女性への分化

女性ではミュラー管は退縮せず、卵管と子宮および膣の上端を形成する。ウォルフ管は発達せず、卵巢上体として遺残する。


性分化疾患へのアプローチ: 性分化の役者たち

<i>BMP4</i>	Primordial germ cell活性化
<i>Emx2, GATA-4, Lim1, Lhx9</i>	urogenital ridgeの発達
<i>WT1</i>	性腺と腎の発達に重要
<i>Sf-1</i>	副腎と性腺の発達に重要
<i>DAX1</i>	X染色体上の遺伝子, 精巣分化を抑制
<i>SRY</i>	Y染色体上の精巣の分化決定因子, SOX9を誘導
<i>SOX9</i>	<i>Sf-1</i> と共同しミューラー管抑制因子の転写促進
8週	テストステロン分泌開始:
7-8か月	精巣の下降終了
<i>Foxl2</i>	卵巣の分化
<i>PAX2, Wnt-4, homeobox transcription factors 9,10,11,13</i>	Wolf管, Muller管の発生と維持
テストステロン	Wolf管の発達
ミューラー管抑制物質	ミューラー管の消褪
デヒドロテストステロン	最も強力な男性ホルモン:ステロイド剛性障害を持つXX個体の男性化に寄与

46,XX DSDの主要な原因遺伝子

[小児内分泌学] 日本小児内分泌学会編、
診断と治療社2009

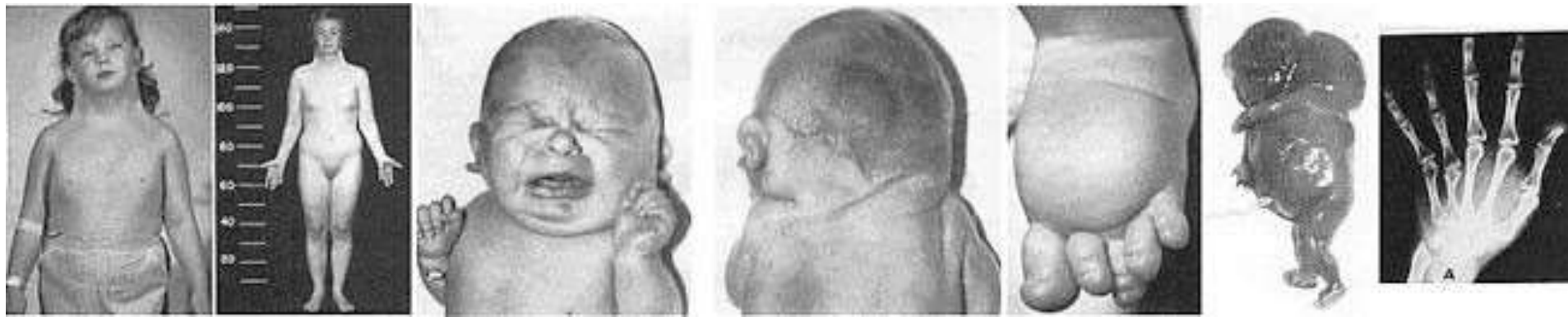
	遺伝子	OMIM	遺伝子座	遺伝形式	性腺	外陰部	その他の 徴候
卵巣分化異常	SRY	480000	Yp11.3	転座	精巣 /卵精巣	男性型 /中間型	
	RSPO1	609595	1p34.3	AR	精巣	男性型	手掌角化症
	WNT4	693409	1p35	AD	卵巣	中間型	膣閉鎖, 片側腎欠損
	SOX9	608160	17q24	dup17q24	不明	男性型 /中間型	
アンドロゲン 過剰	HSD3B2	201810	1p13	AR	卵巣	中間型	先天性 副腎過形成
	CYP21A2	201910	6p21-23	AR	卵巣	中間型	先天性 副腎過形成
	CYP11B1	202010	8q21-23	AR	卵巣	中間型	先天性 副腎過形成
	POR	124015	7q11.2	AR	卵巣	中間型	Antley-Bixler症候群
	CYP19A1	107910	15q21	AR	卵巣	中間型	妊娠中の 母体男性化
	GCCR	138040	5q31	AR	卵巣	中間型	グルココルチコイド不応症



代表的 性分化 疾患

- ターナー症候群
45,X
- クラインフェルター症候群
47,XXY
- Camptomelic dysplasia
SOX9 の異常
- 副腎性器症候群
ステロイドホルモン合成障害
- Blepharophymosis 症候群
Foxl2の異常

ターナー症候群



ターナー症候群の表現型は、以下の3つの遺伝的要素で規定される

1. 短腕PARの成長決定遺伝子SHOXのコピー数減(低身長・第4中手骨の短縮, Madelung変形, 中間肢の短縮)
2. 短腕PARにあると推測されるリンパ管形成遺伝子の量効果(翼状頸・手背、足背の浮腫・指の渦状紋),
3. 第一減数分裂時のX染色体対合不全(卵巣の形成不全)

クラインフェルター症候群(左)とターナー症候群(右)

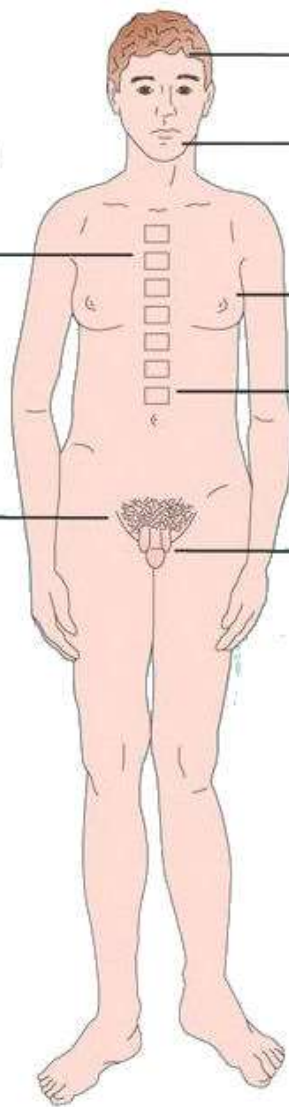
Tall stature

Slightly feminized physique

Mildly impaired IQ

Tendency to lose chest hairs

Female-type pubic hair pattern



Frontal baldness absent

Poor beard growth

Breast development

Osteoporosis

Testicular atrophy

Short stature

Low hairline

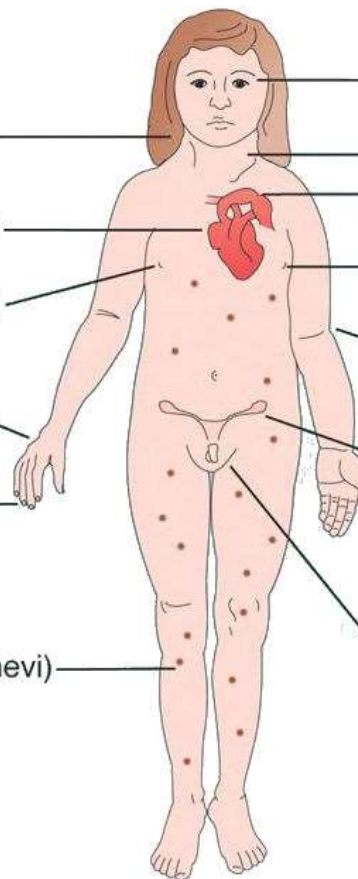
Shield-shaped thorax

Widely spaced nipples

Shortened metacarpal IV

Small fingernails

Brown spots (nevi)



Characteristic facial features

Fold of skin

Constriction of aorta

Poor breast development

Elbow deformity

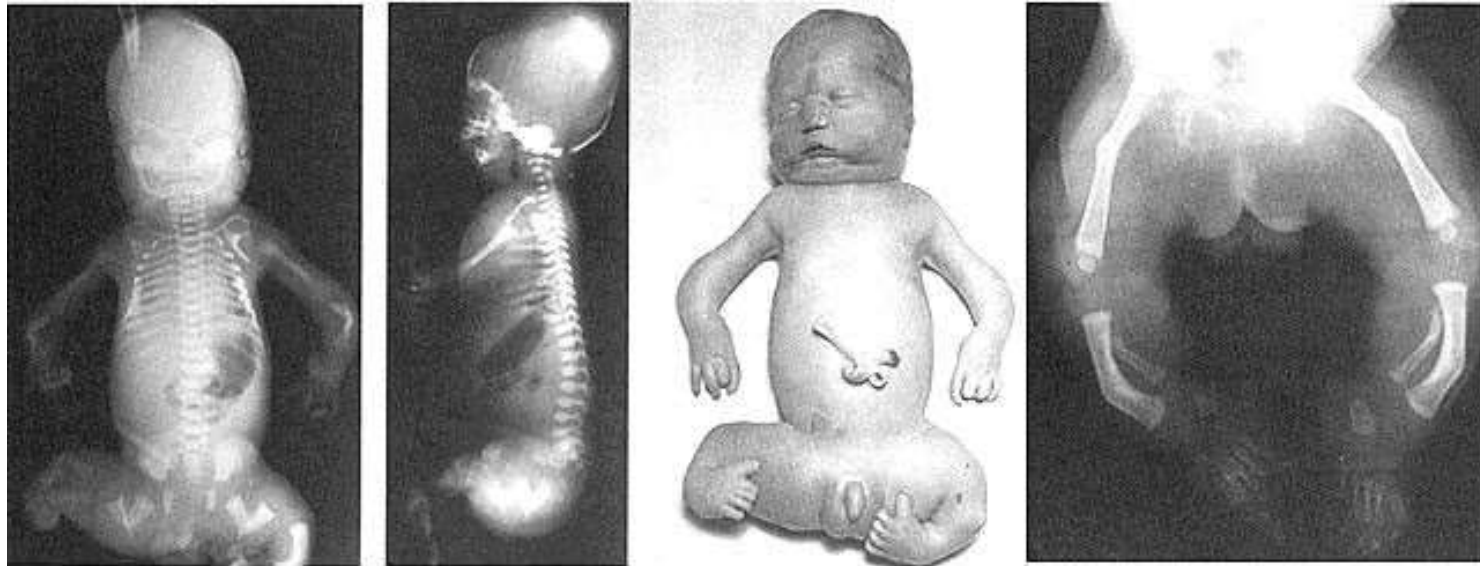
Rudimentary ovaries

Gonadal streak (underdeveloped gonadal structures)

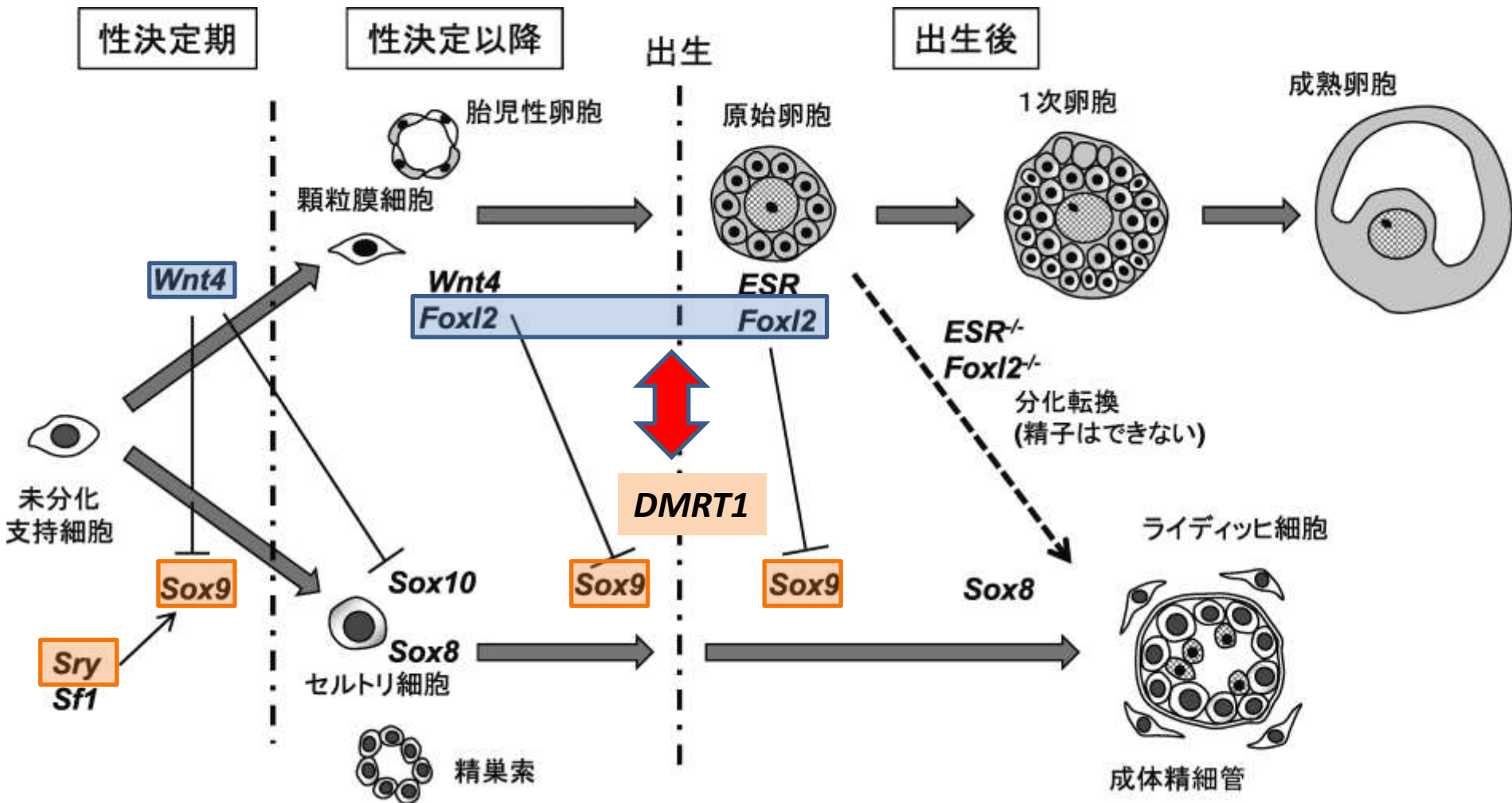
No menstruation

Camptomelic dysplasia: 弯曲肢異形成

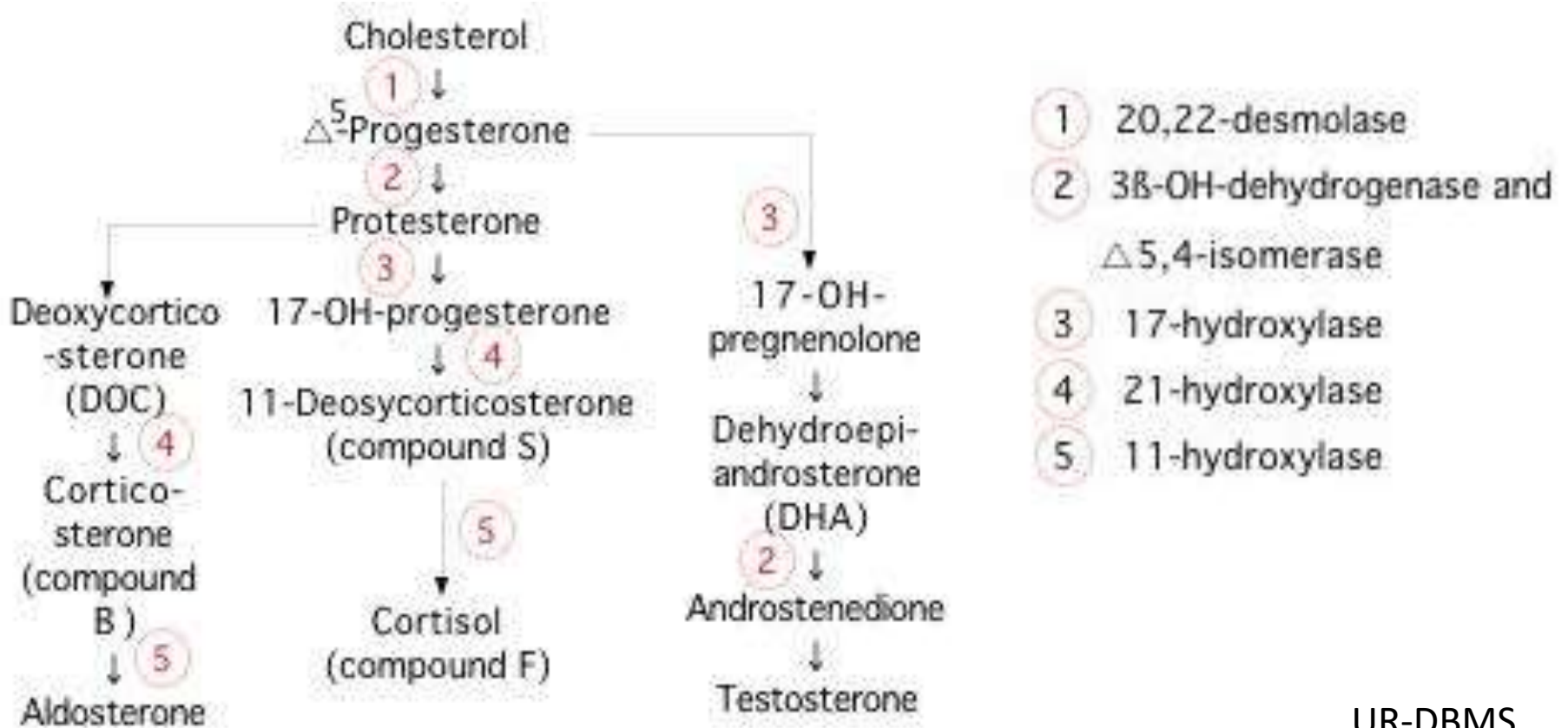
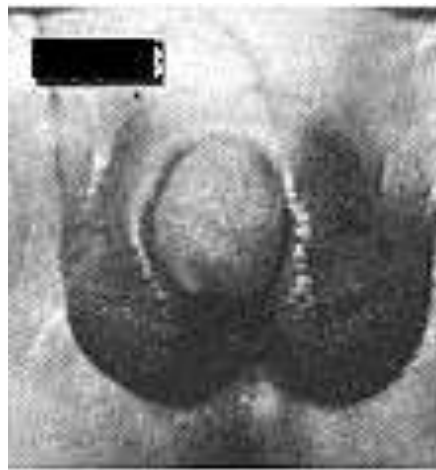
- AD 原因遺伝子 SRY-box9 (SOX9) <17q24.3>
- 特異顔貌, 口蓋裂を伴う Pierre Robin シーケンス, 短く弯曲した長管骨, 内反足が特徴
- 呼吸障害を伴う喉頭気管軟化症: 多くの患者は新生児期に死亡
- 46,XYをもつ大多数の患者で性別不明の外性器または正常な女性型外性器



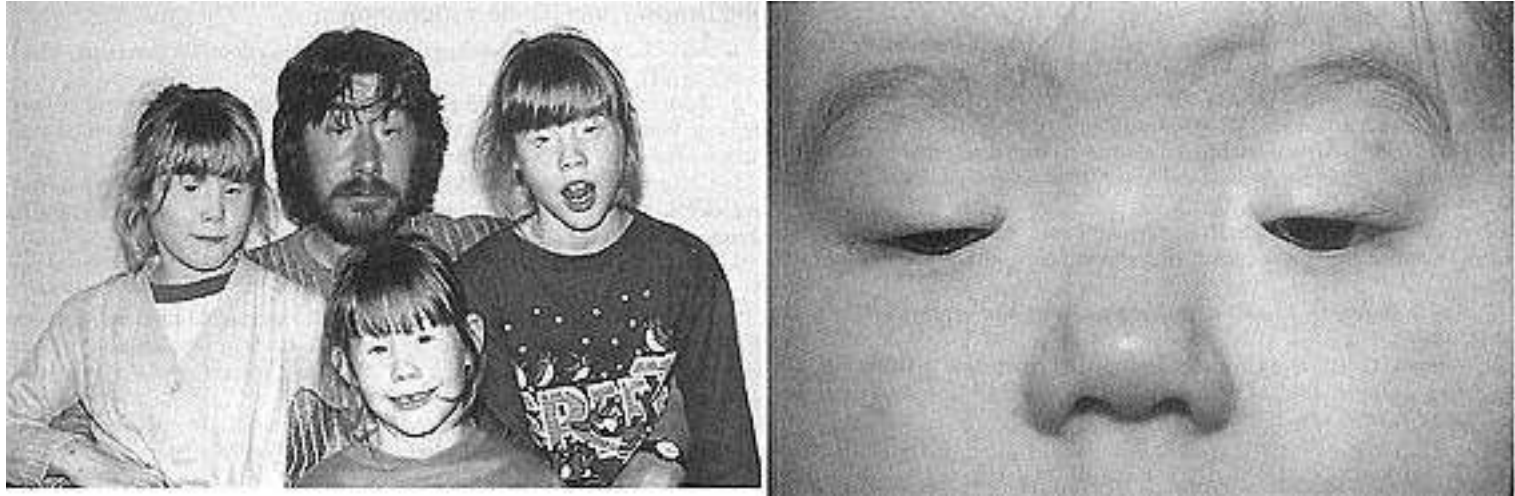
もそっと深い性分化の機構



副腎過形成



Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome ; BPES 眼瞼裂狭小-眼瞼下垂-逆内眼角贅皮



BPES, I型 卵巣機能不全, BPES, II型 卵巣機能不全なし

AD 責任遺伝子: 605597 Forkhead transcription factor FOXL2 (FOXL2) <3q22.3>

【眼】*眼裂狭小 (18-22 mm; 正常 25-33 mm), 眼瞼下垂, 内眼角外方偏位, 逆内眼角贅皮,

【鼻】低く幅広い鼻陵

【口】高口蓋

【耳】単純な耳介

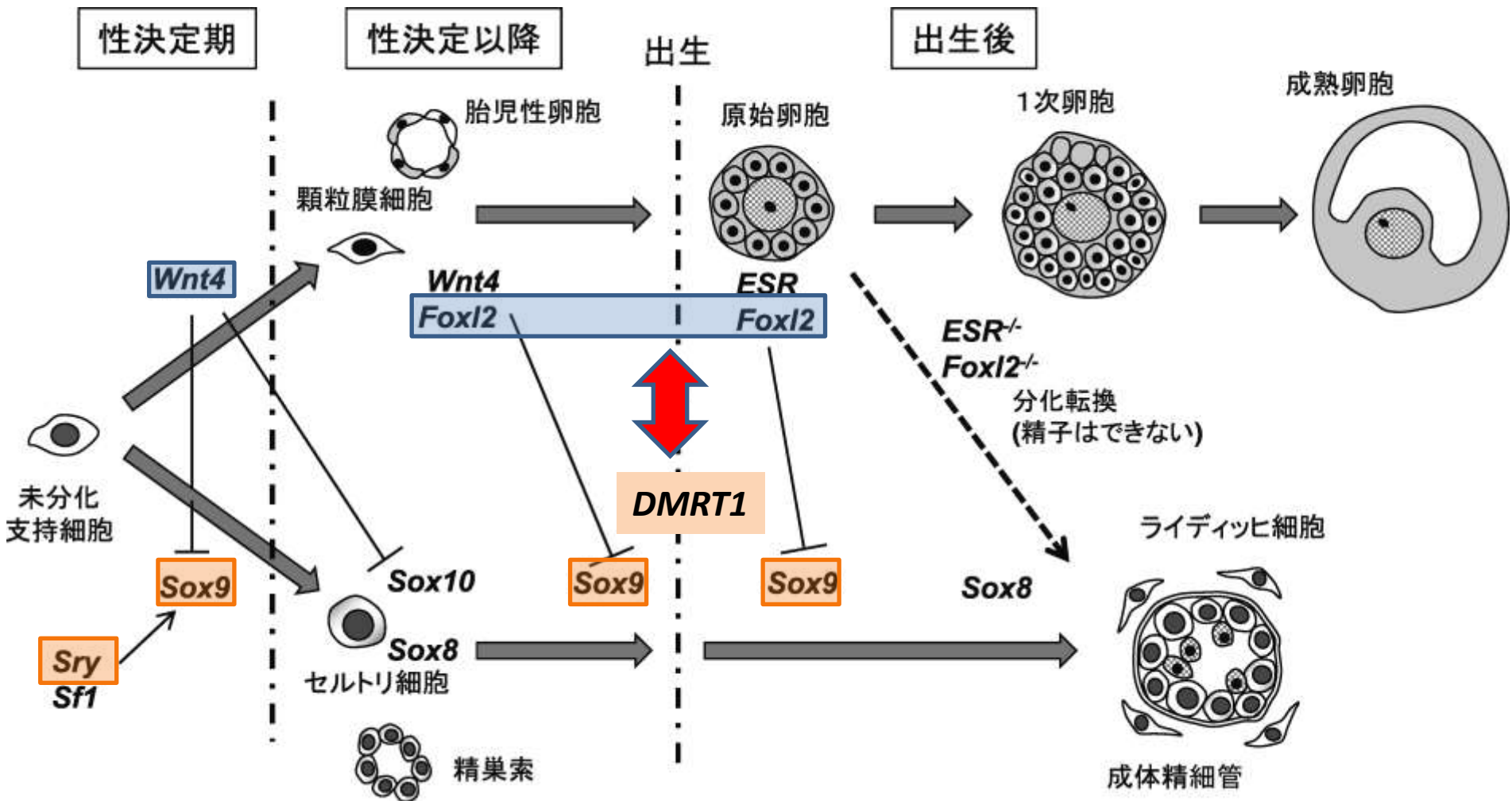
【胸郭】正常な乳房発達

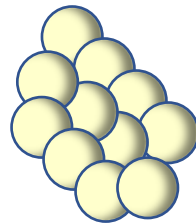
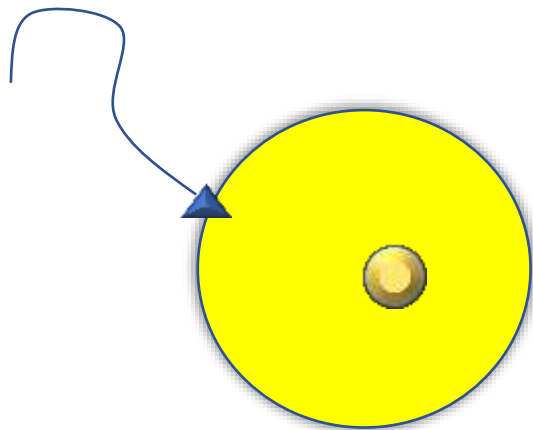
【性器】小さな子宮, 小さな萎縮した卵巣

【毛髪】著明なアーチ型眉毛

【内分泌】ゴナドトロピン高値, エストロゲンおよびプロゲステロン低値, 無月経

もそっと深い性分化の機構





$10^{13} - 10^{14}$ 個の細胞
人では60兆 (6×10^{13})個

受精卵

変り 胚

個体

発生に関与する遺伝子産物

👉 **発生を順序良く遂行するための作業分子**

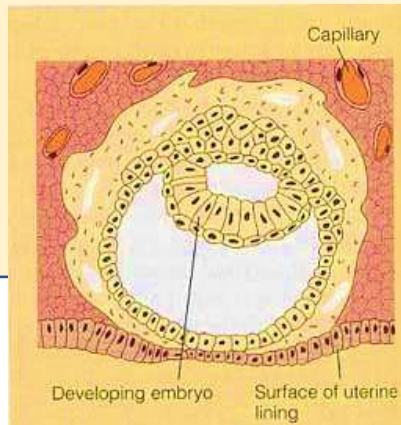
1. 転写調節因子
2. 拡散因子：特定の細胞をその発生経路に導く
3. 拡散因子受容体
4. 構造タンパク質
5. 細胞内シグナル伝達分子

発生には偶然が関与する：

マウスのformin 遺伝子の変異 → 20%に腎無形成
すなわち**発生には確率に依存するプロセスがある**

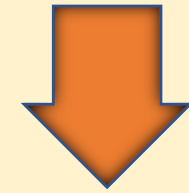
発生の過程で細胞は、

1. 増殖する
2. 分化する
3. 移動する
4. 消滅する



個体の、

成長



形態形成



ヒト胚の初期発生 胞胚



初期胚盤胞
ステージ1

胚盤胞
ステージ2

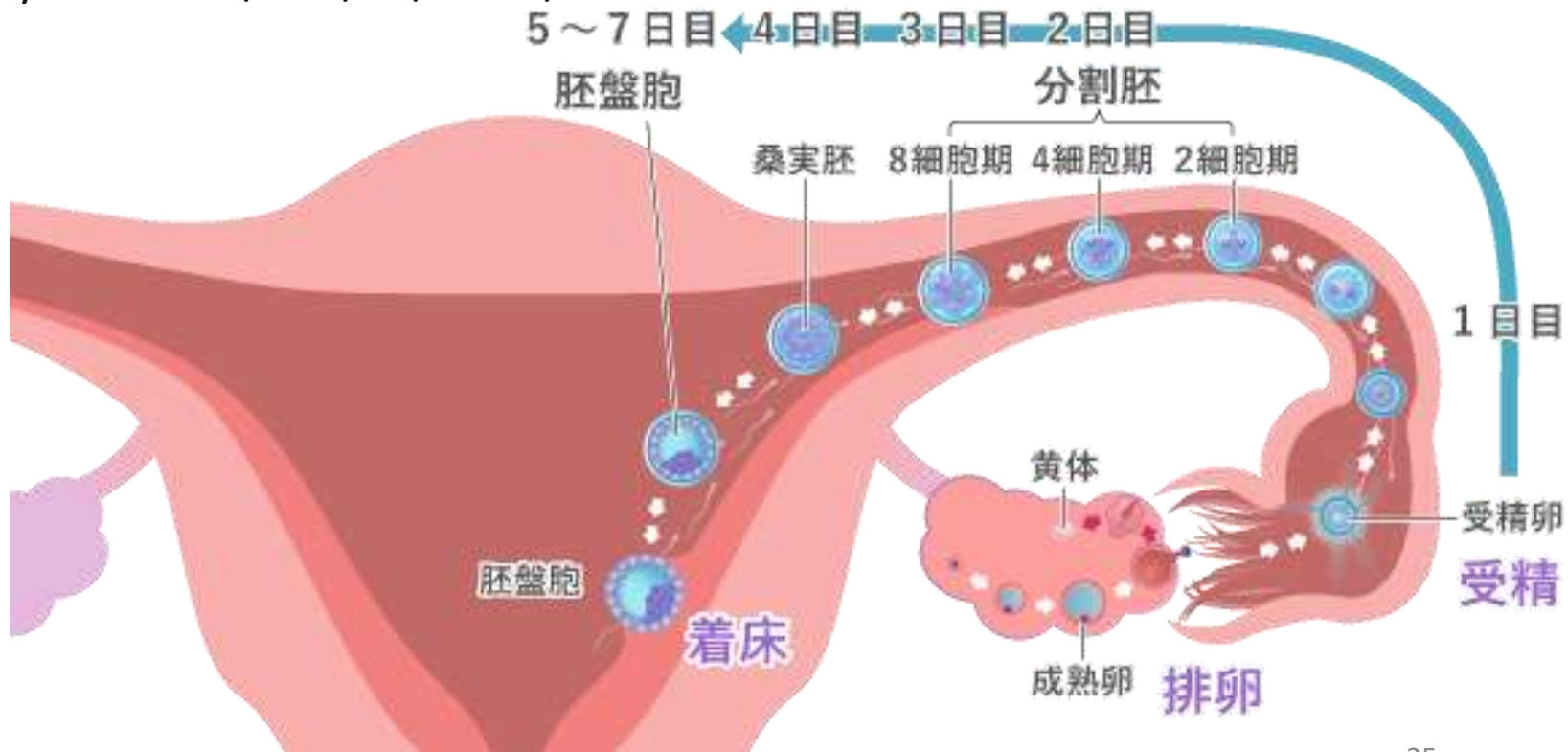
完全胚盤胞
ステージ3

拡張胚盤胞
ステージ4

孵化中胚盤胞
ステージ5

脱出胚盤胞
ステージ6

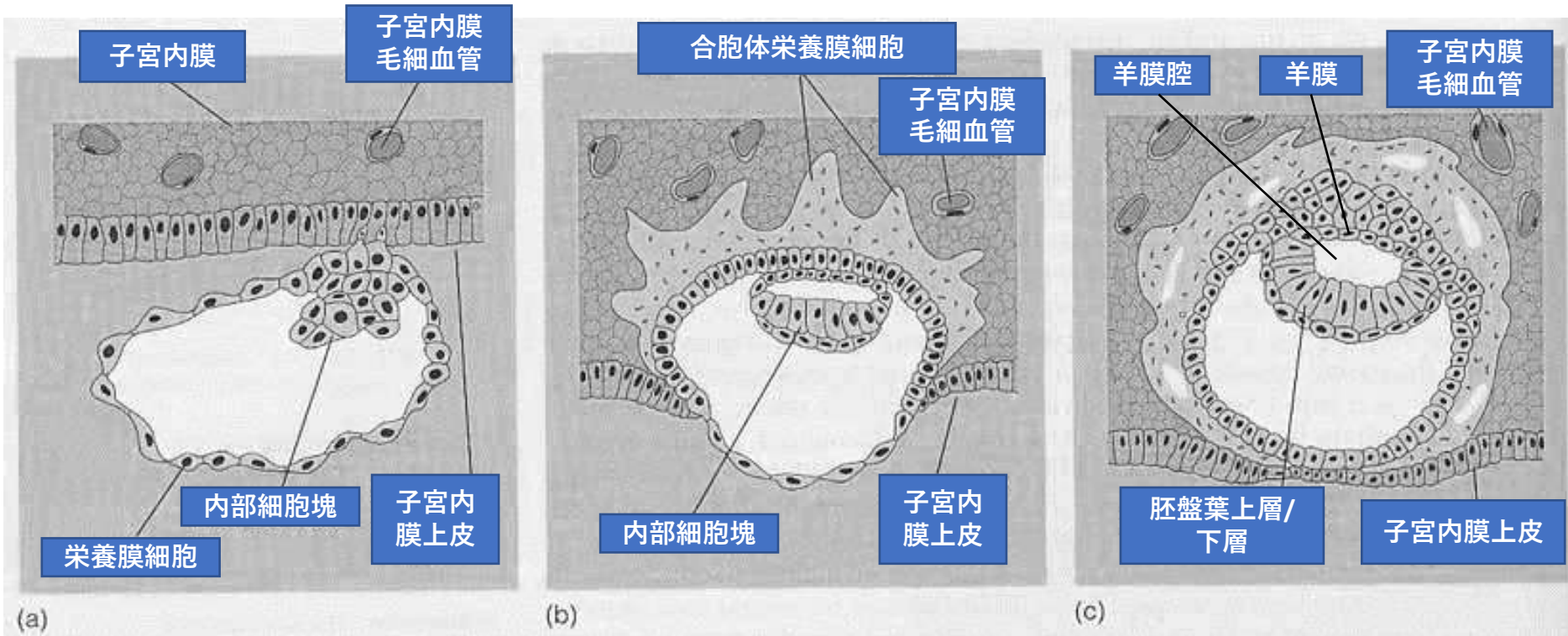
<https://kamiyacclinic.com/flow/art/term2/>



<https://www.towako-kato.com/infertility/basic.html>

ヒト胚の初期発生 着床

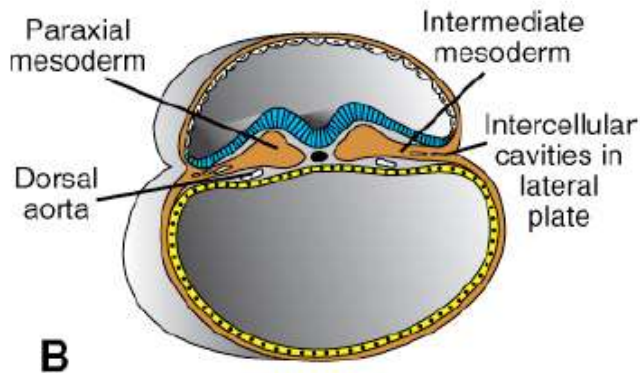
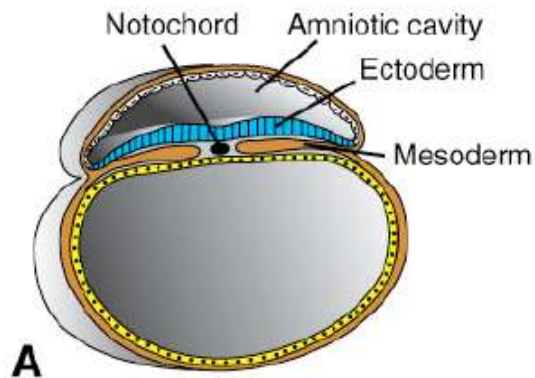
- 受精卵は5日後には胚盤胞となり7-12日の間に至急の内膜壁に着床する。
- 内部細胞塊は胚体となり，壁を構成する細胞群は胎盤・絨毛膜などの胚外組織となる



ヒト胚の初期発生 神経管と体節の発生

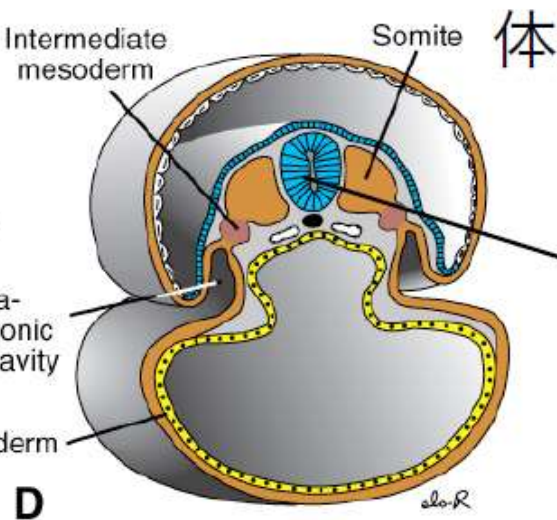
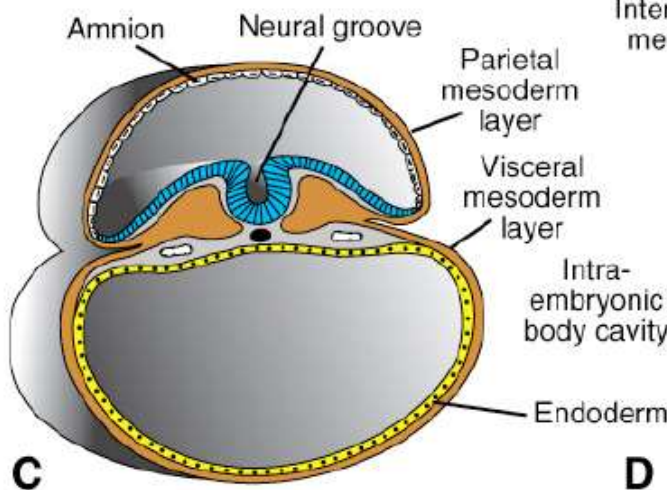
ヒト胚

発生第17日



発生第19日

発生第20日



体節

神経管

発生第21日

外胚葉

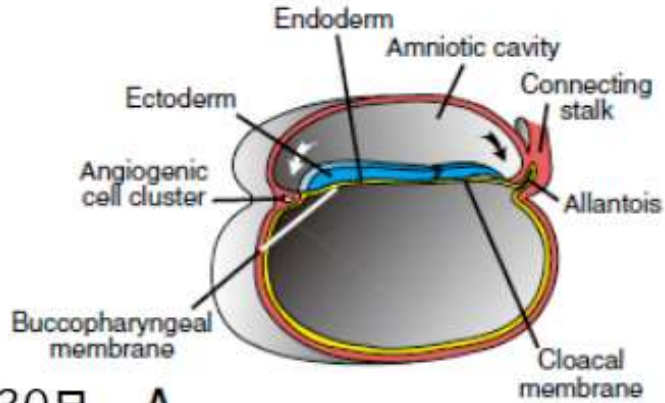
中胚葉

内胚葉

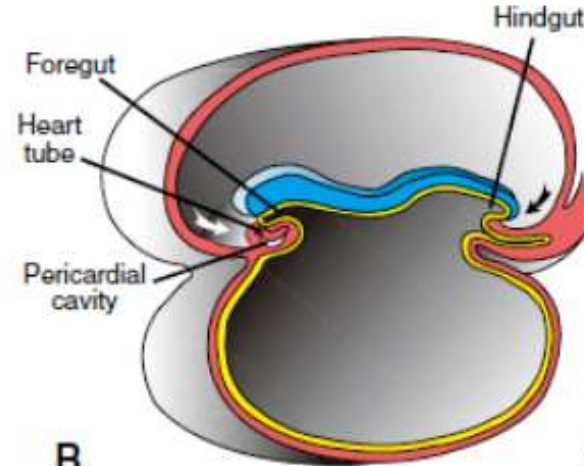
ヒト胚の初期発生 神経管と体節の発生

ラングマン人体発生学

ラーセン図4-1相当

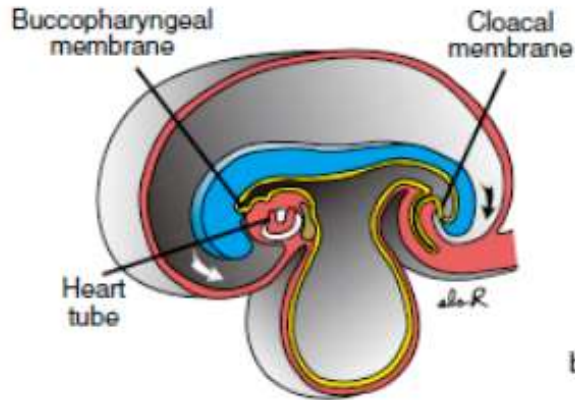


発生第20日 A

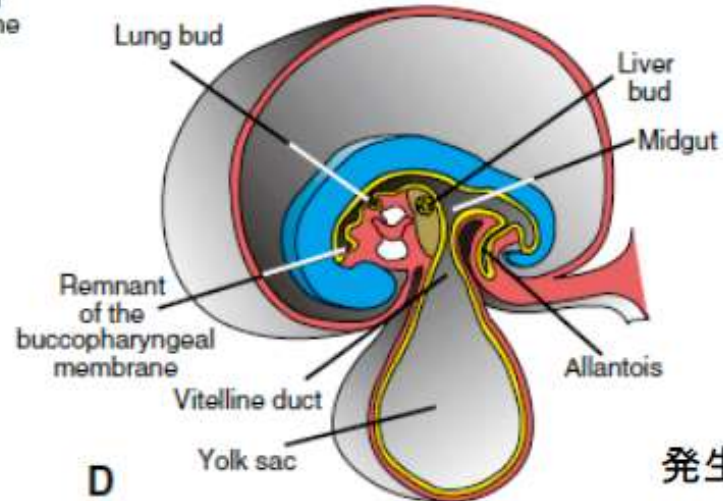


B

発生第22日



発生第24日 C

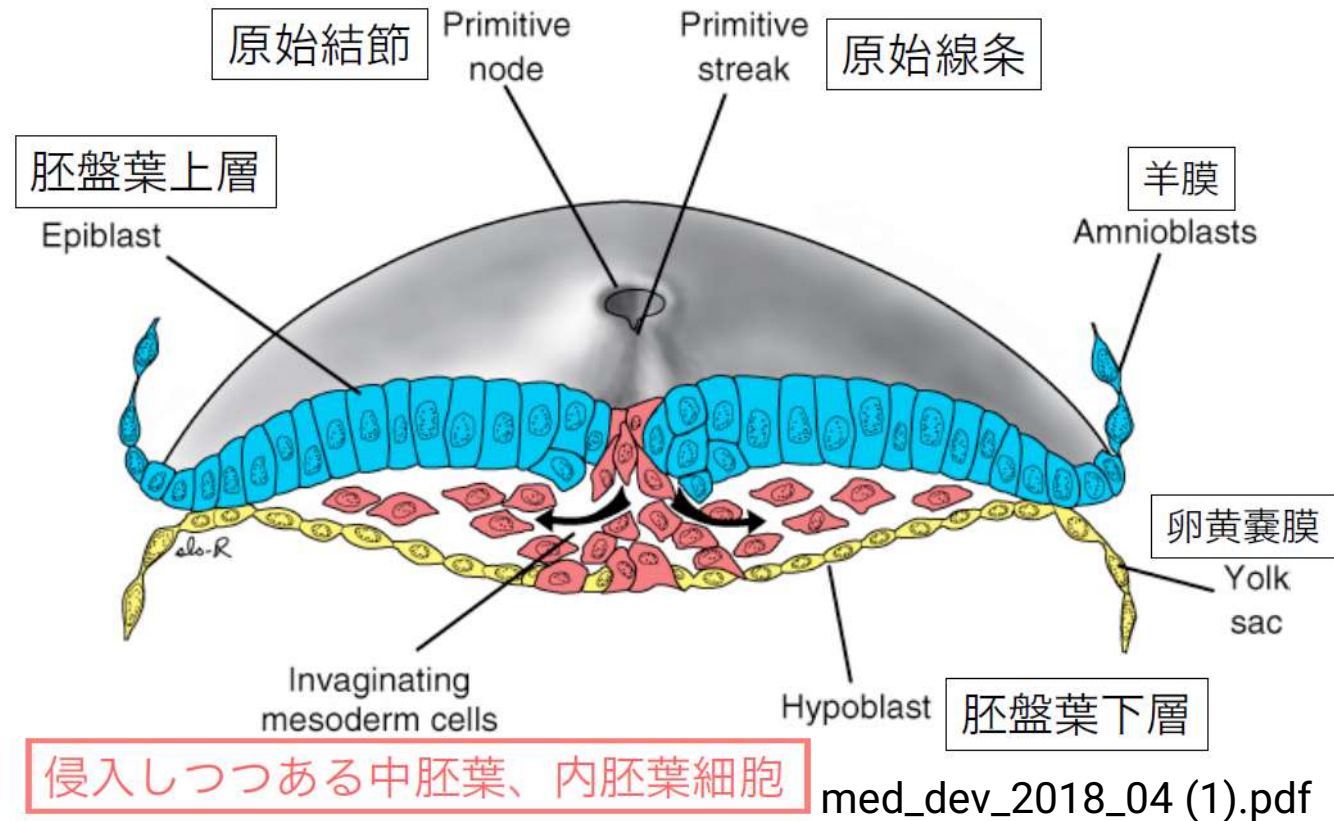


D

発生第30日

ヒト胚の初期発生 原始線条形成と三胚葉の発生

着床後，原腸陥入が起こり，二胚盤葉（胚盤葉上層と同下層から）2層から内胚葉，中胚葉，外胚葉の3胚葉細胞が分化増殖する



外胚葉→中枢神経系，皮膚，

中胚葉→心血管系，筋・骨・支持組織，腎，造血系

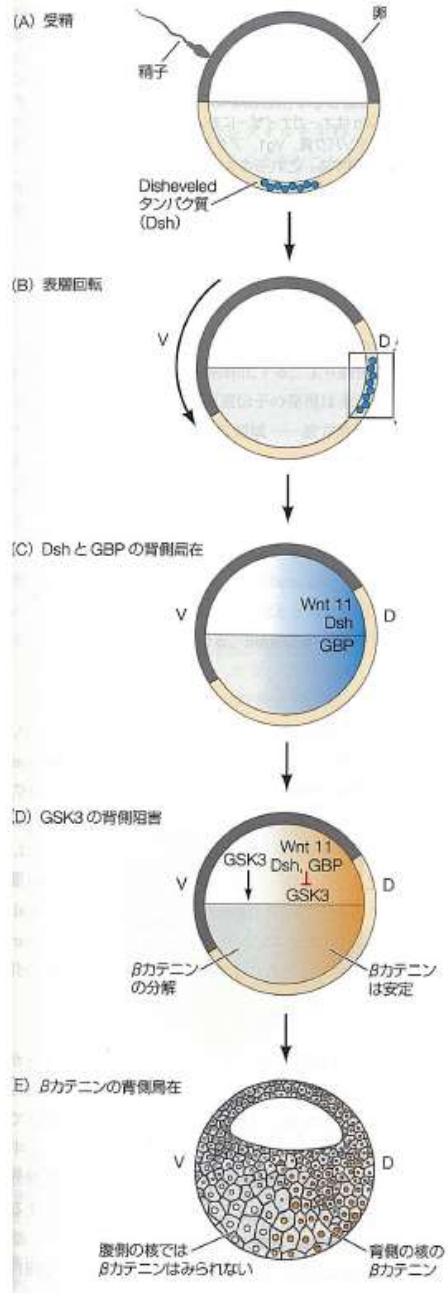
内胚葉→消化管，肺，

いよいよ分化のスタートを切る最初のステップは
軸の特定化とパターン形成

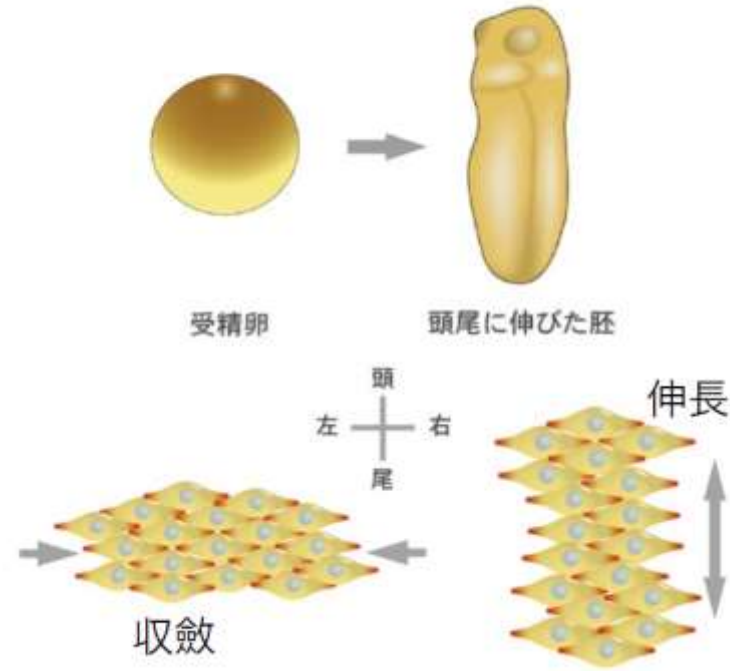
1. 胚盤葉上層から原腸陥入によって中胚葉、内胚葉ができるが、このとき上皮-間充織転換がおきる
2. 中胚葉からの誘導を受けた胚盤葉上層は神経板に分化し、残りは表皮となる
3. 陥入した中胚葉細胞は収束伸長運動をおこない、胚の頭尾軸方向への伸長がおきる
4. 原始結節の繊毛運動が左右差を生じさせる
5. Hoxコードが頭尾軸にそった器官の特徴を決定する

軸	代表的要素
前後（頭尾）	精子侵入部位 HOX
背腹	SHH
左右	線毛

ヒト胚の初期発生 前後方向の決定と伸長

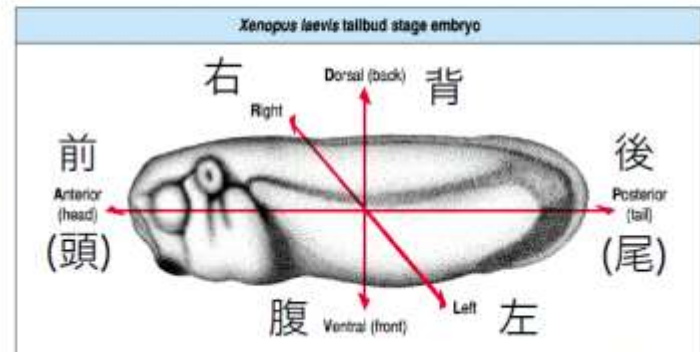


中胚葉細胞の収斂伸長運動



<http://www.nibb.ac.jp/press/060703/060703.html>

3つの軸



ヒト胚の初期発生 原腸陥入と中胚葉形成

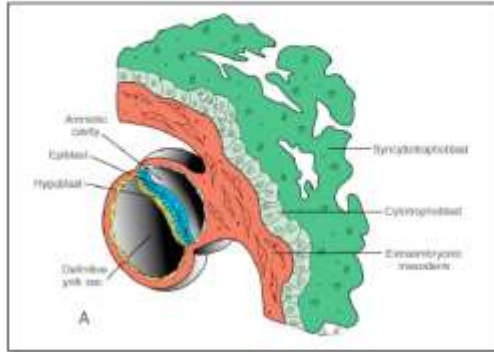
原始線条の形成
= 3胚葉の成立

↓

神経系の発生開始

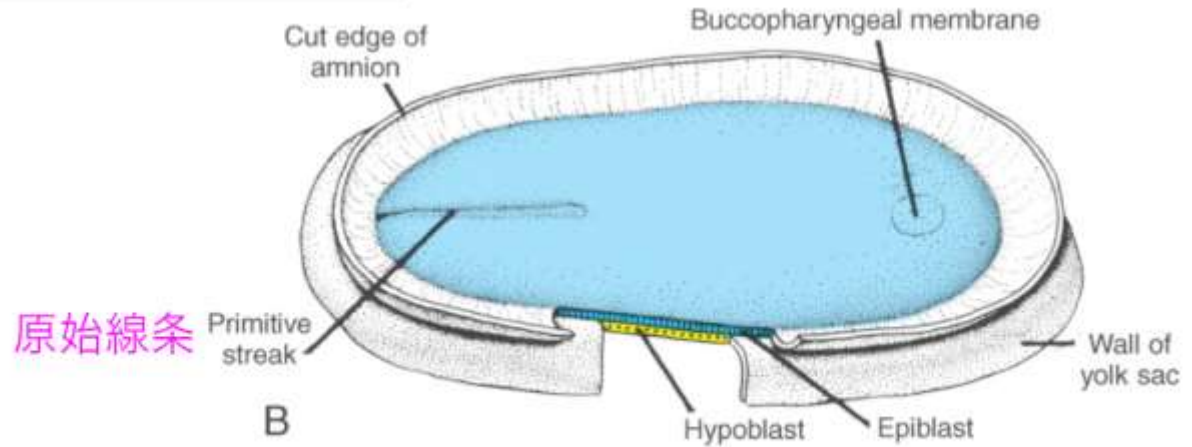
↓

体節と基本体制の確立



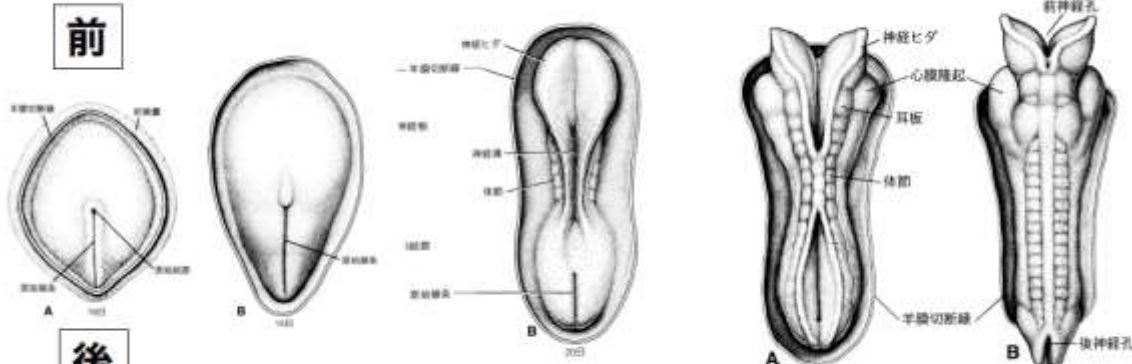
Epiblast: 胚盤葉上層

Hypoblast: 胚盤葉下層



med_dev_2018_04 (1).pdf

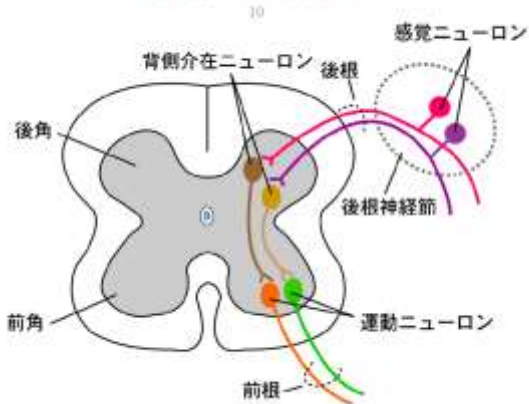
<http://connection.lww.com/Products/sadler/imagebank.asp>



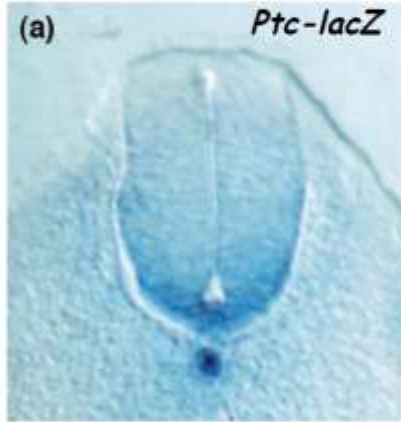
18 20 22 23 days

ヒト胚の初期発生 神経系の発生

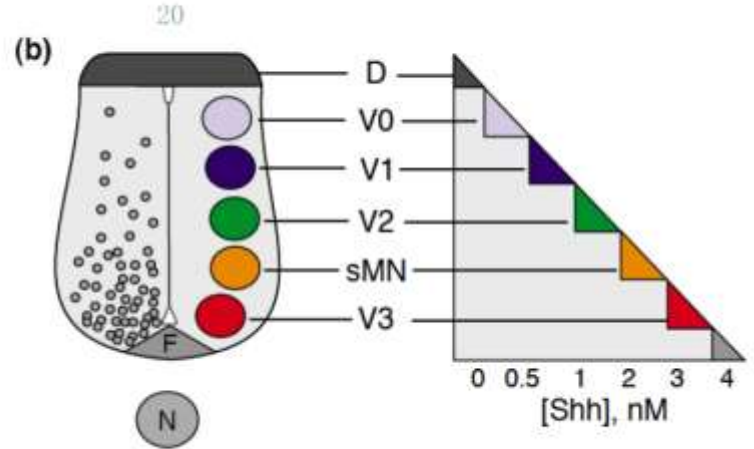
10 脊髓の神経



脳科学辞典「脊髓の発生」



roof plate and adjacent cells secrete BMP proteins neural tube

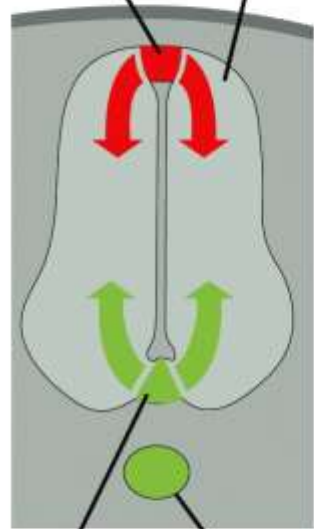


15 二分脊椎症 (spina bifida)

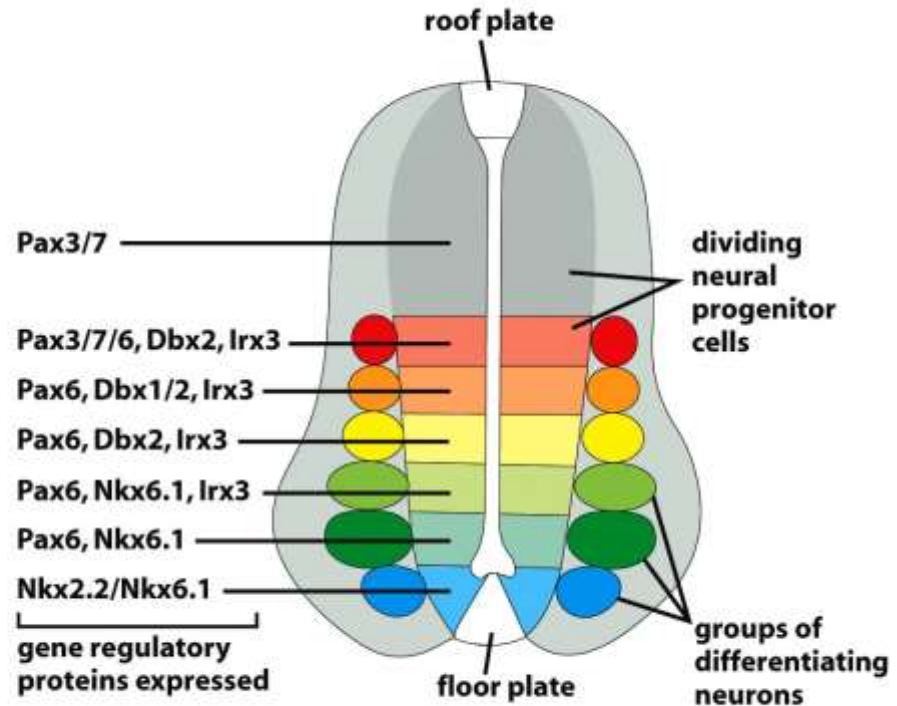
- 神経管の癒合不全
- 脊椎骨二分



<http://www.geocities.jp/blackwidhamster/nihunsekibui.html>

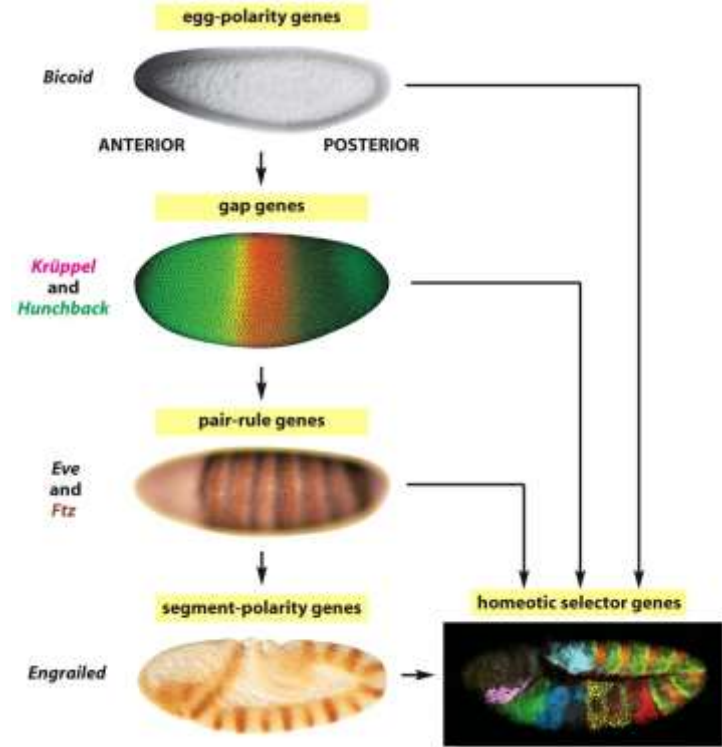
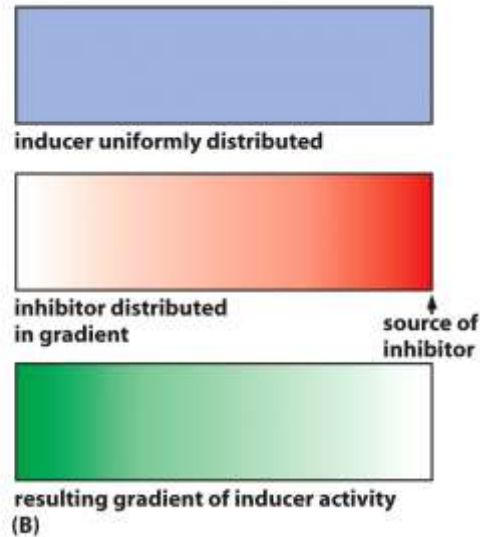
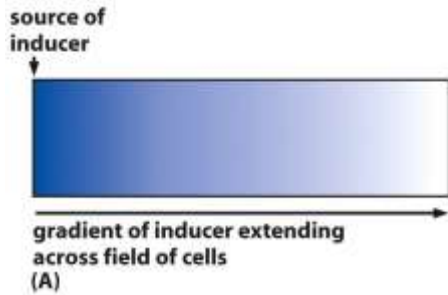
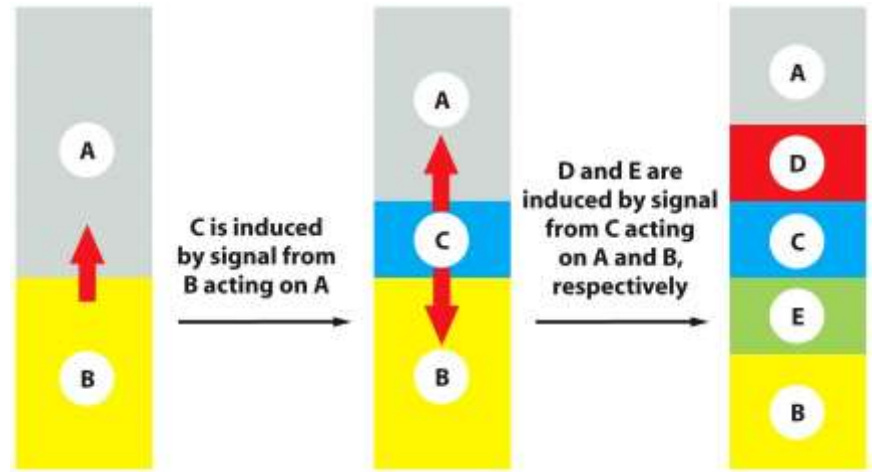
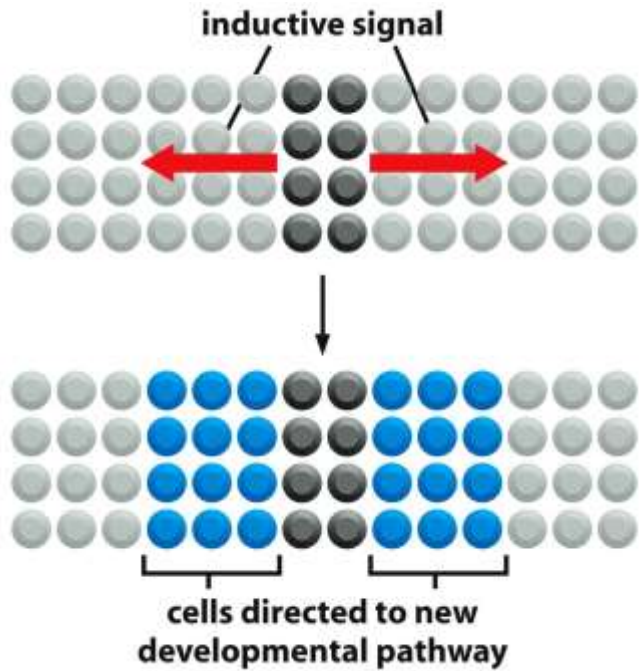


(A)

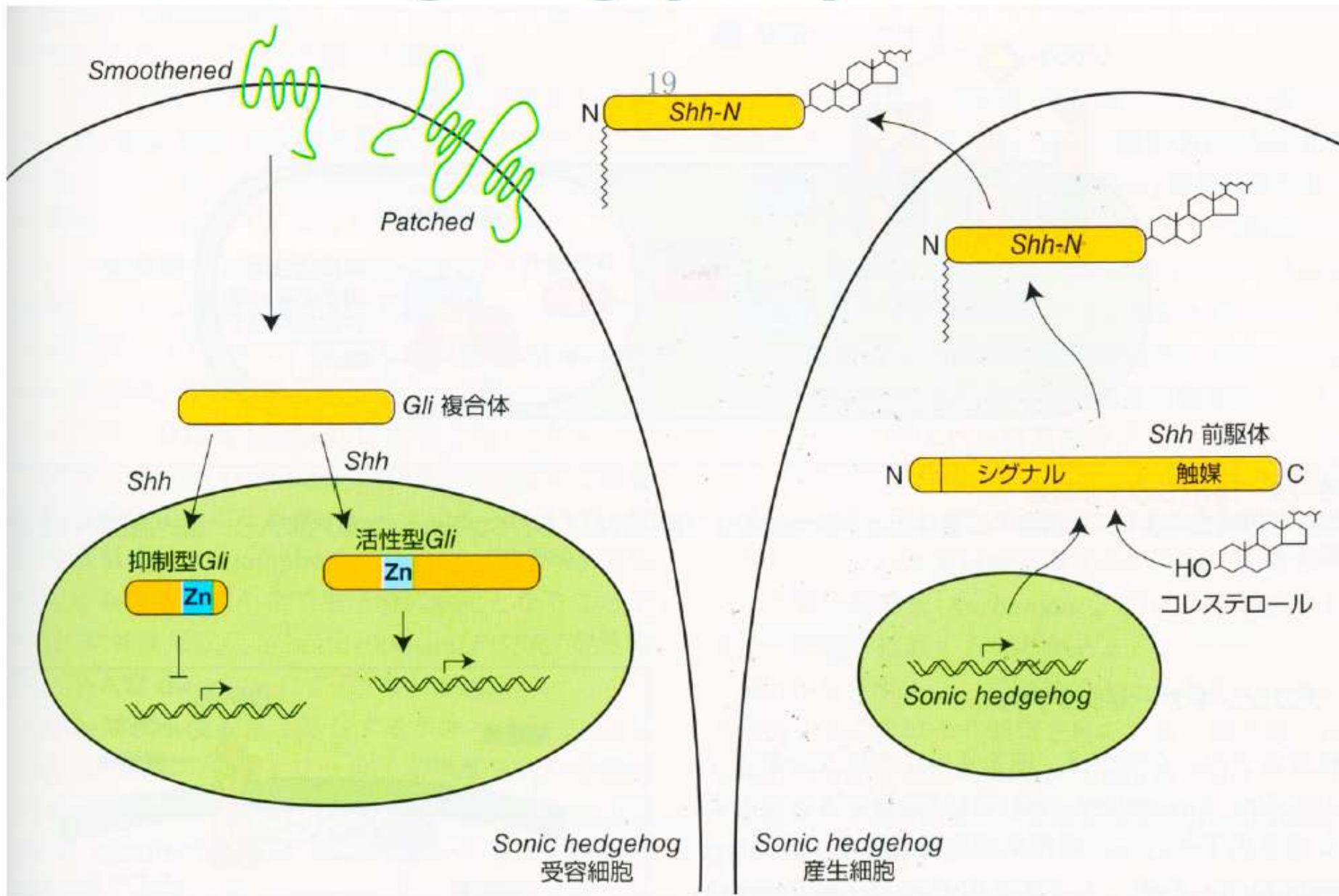


(B)

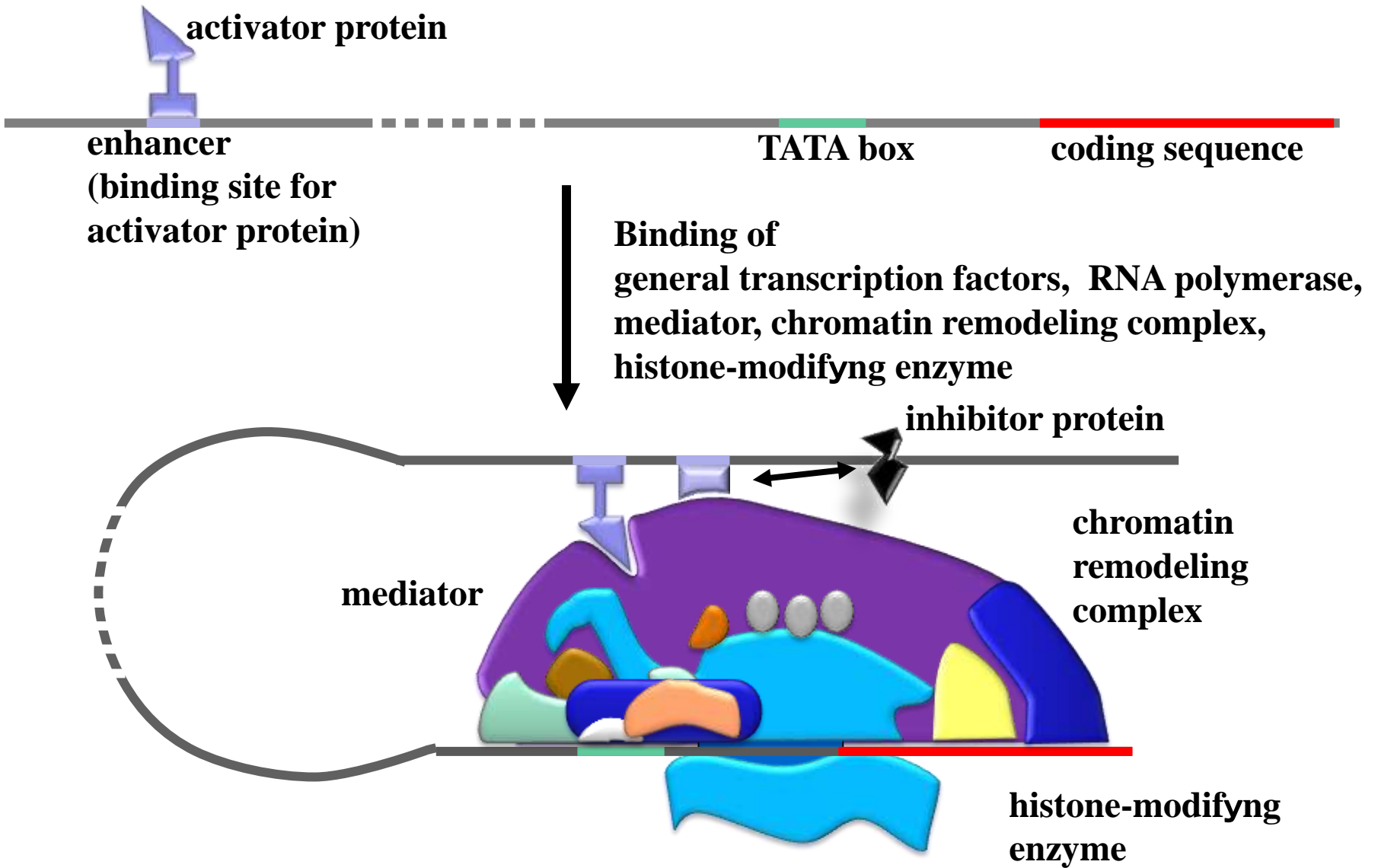
ヒト胚の初期発生 モルフォゲンによるシグナル伝達とパターン化



Sonic Hedgehog (Shh) シグナル経路



転写因子と転写の調節因子



発生過程の細胞の活動：特定の遺伝子の転写のコントロール

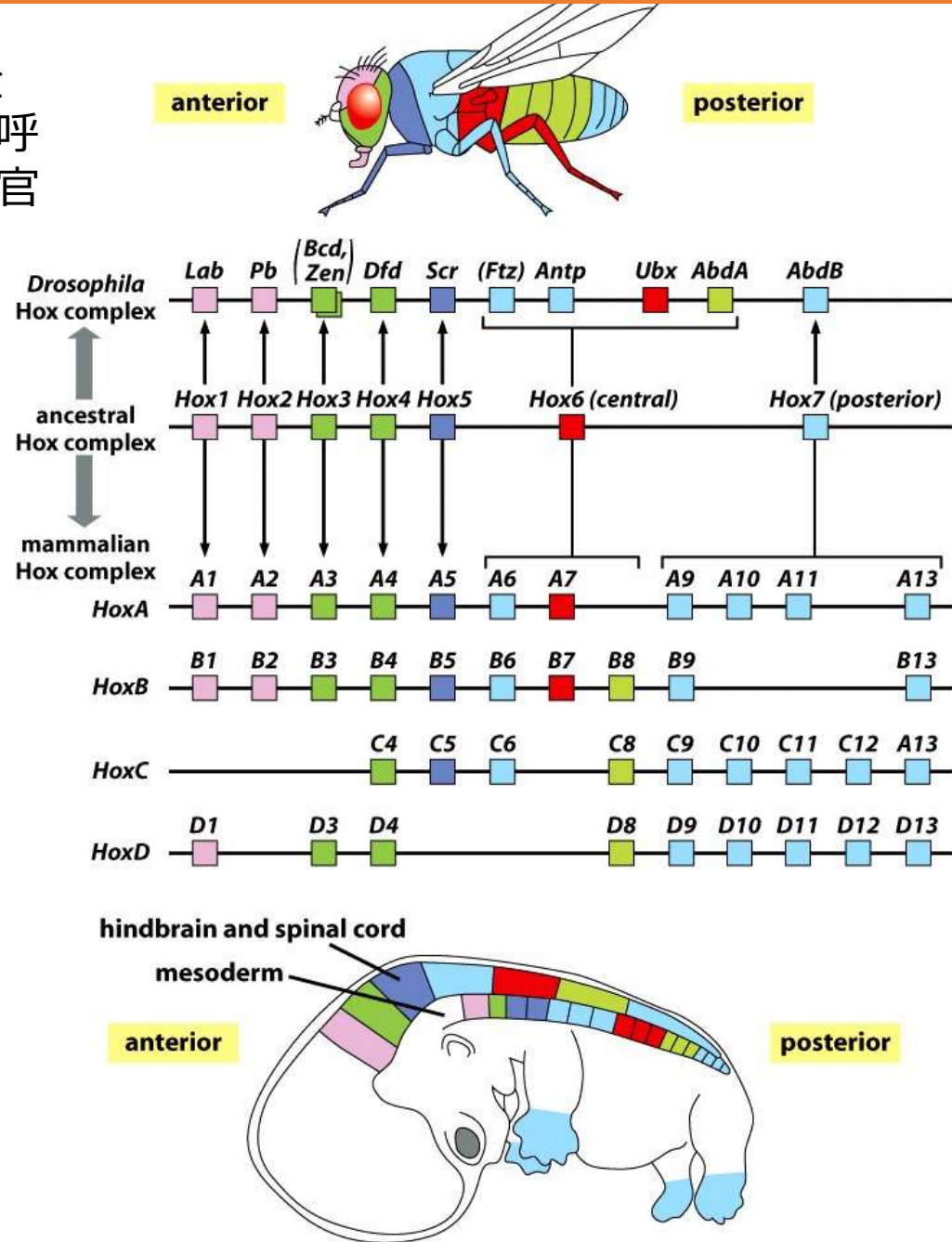
- 協調して機能する転写因子群 転写調節モジュール
 - 活性化転写因子
 - 抑制性転写因子
 - 双方の機能を持つ転写因子
- マイクロRNA：標的配列に結合し遺伝子の不活化や活性化
- ヒストンの修飾によるクロマチンの変化
 - ヒストンアセチラーゼ，デメチラーゼ：転写活性化
 - ヒストンデアセチラーゼ，トランスメチラーゼ：不活化：
- DNAのメチル化

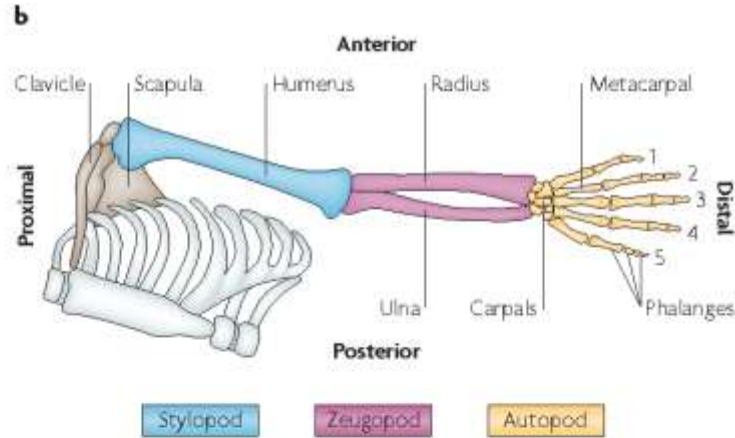
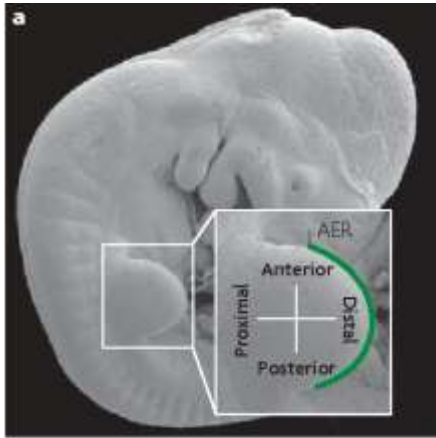
ヒト胚の初期発生 ホメオボックス遺伝子

60アミノ酸から成るホメオボックスを持つ遺伝子はホメオボックス遺伝子と呼ばれ、主に発生における形態形成、器官形成、細胞分化などに関わる**転写因子** (transcription factor)をコードする

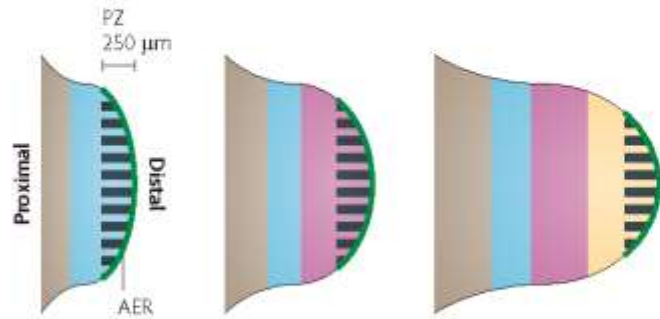


ショウジョウバエアンテナペディア変異体
 脚を形成する遺伝子群の転写を活性化するタンパク質 (**転写因子**) をコードする
 Antennapedia遺伝子の突然変異により、ショウジョウバエの触覚の代わりに、脚が生えてしまう。Wikipediaより。

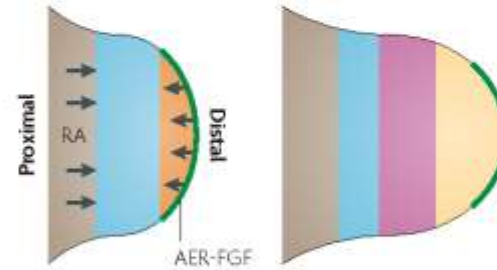




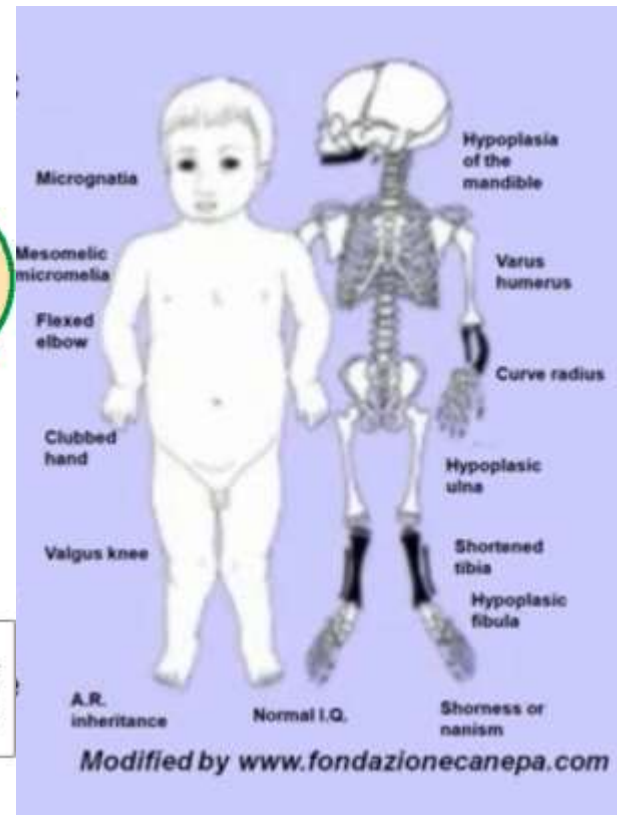
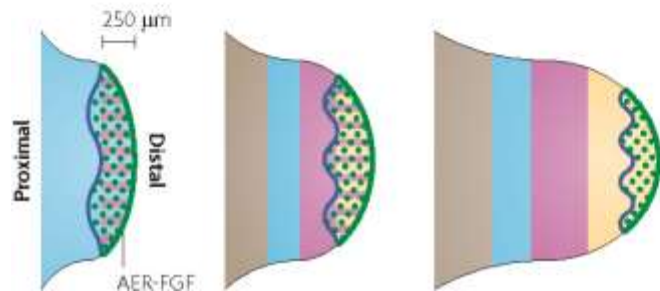
c Progress-zone model (clock-type specification)



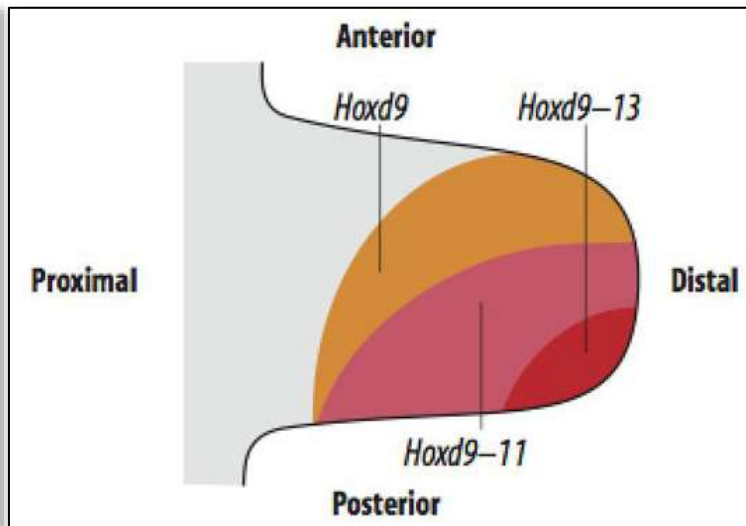
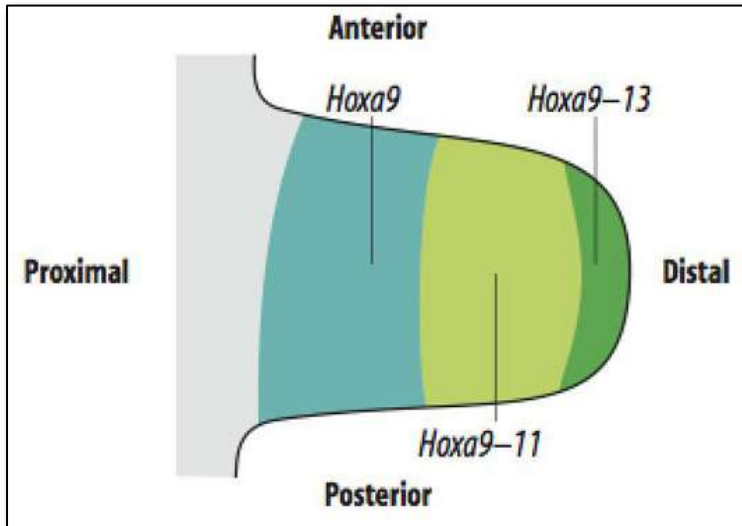
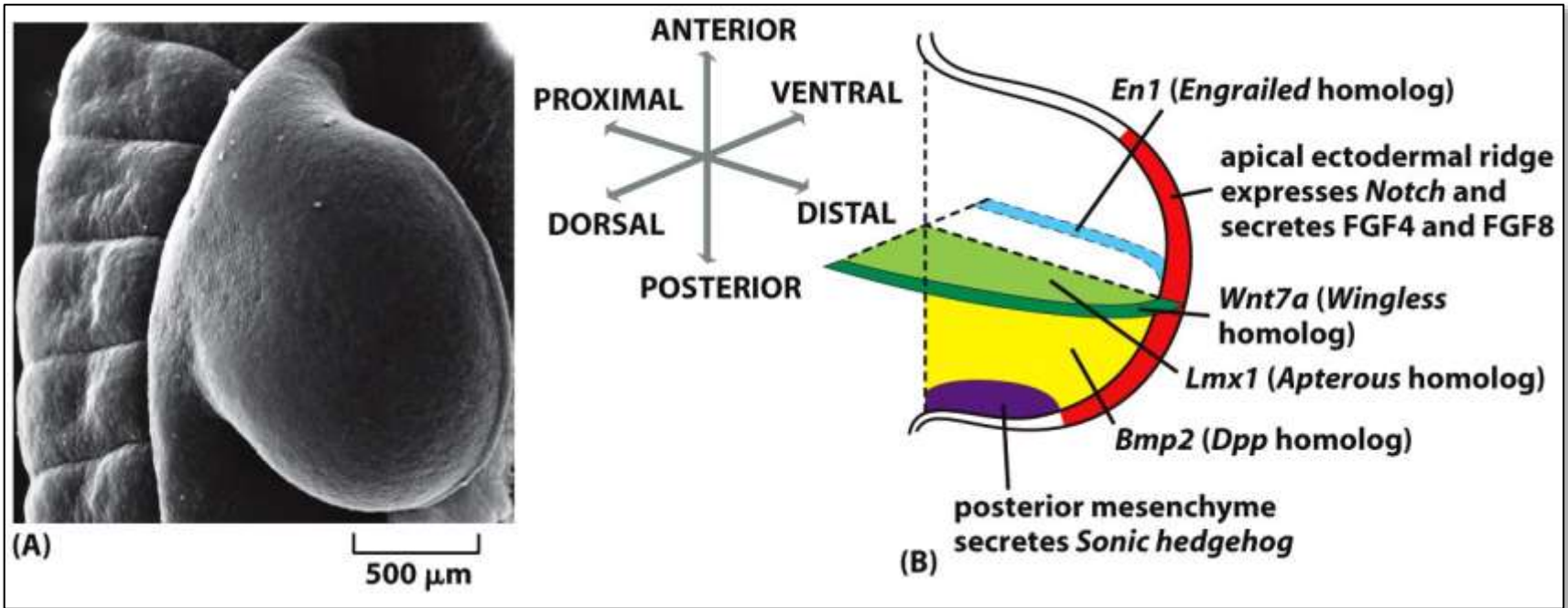
d Two-signal model



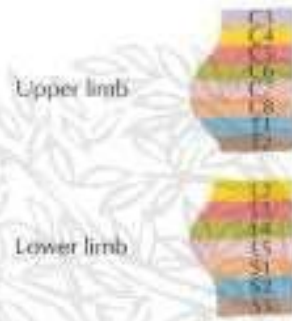
e Differentiation-front model



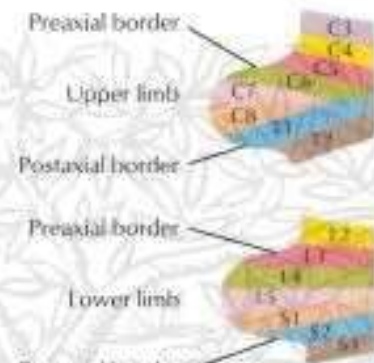
ヒト胚の初期発生 体軸の決定・四肢の軸の決定



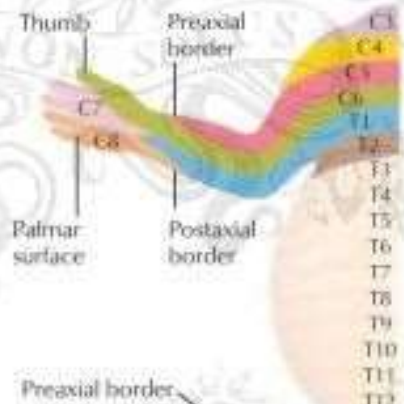
Changes in ventral dermatome pattern (cutaneous sensory nerve distribution) during limb development



At 4 weeks



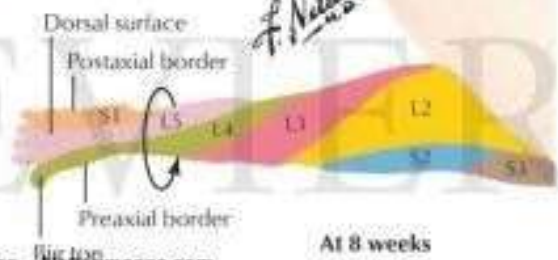
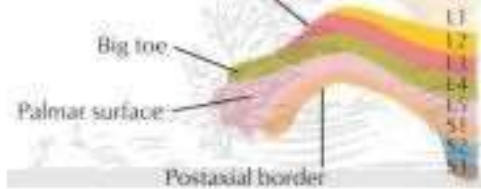
At 5 weeks



At 7 weeks

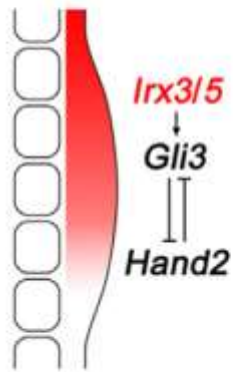


At 8 weeks

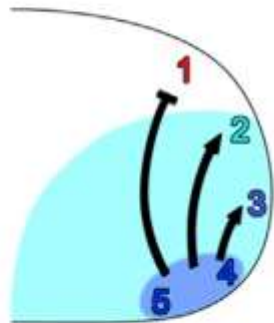


W

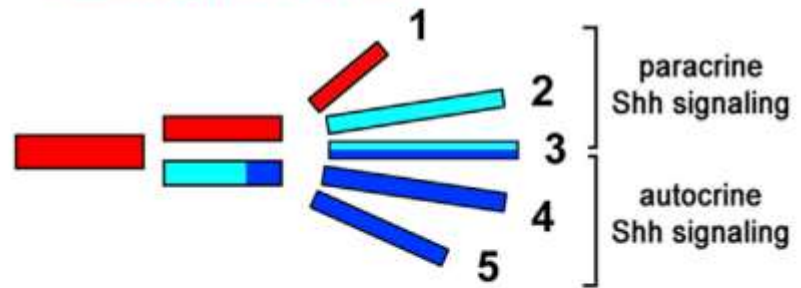
Early Specification



Shh Regulation

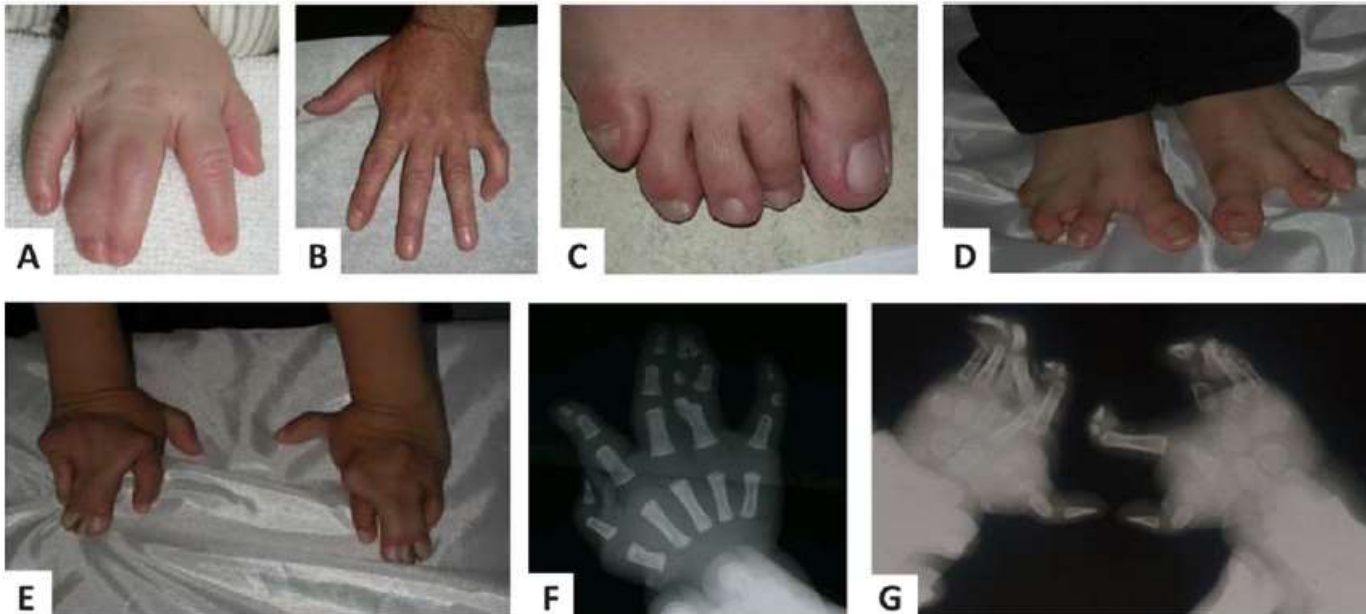
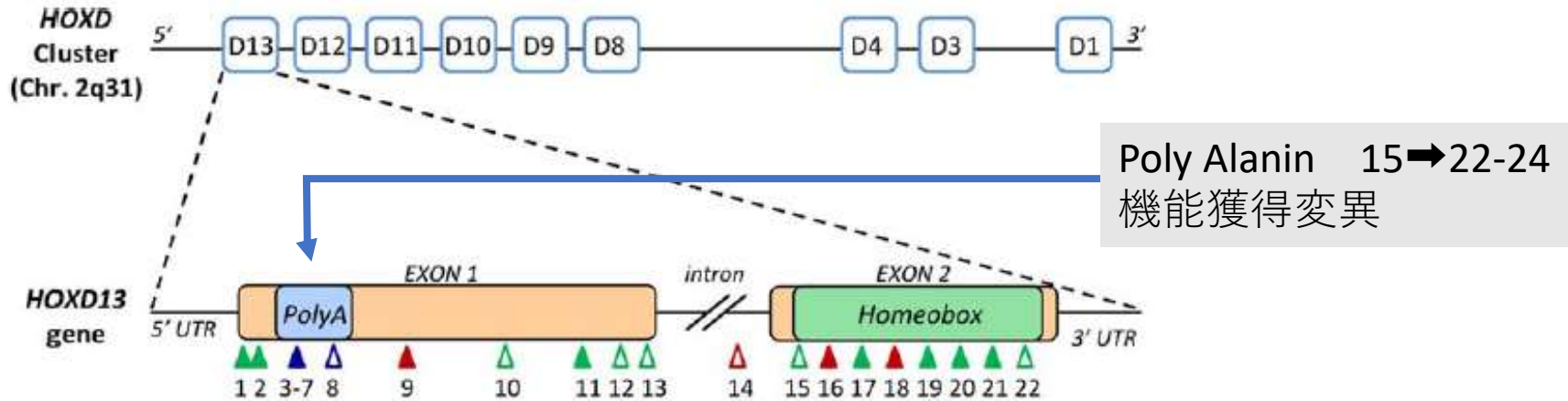


Requires early function of *Irx3/5*
Inhibited by Shh signaling



HOXD13の変異で合指症が起こる

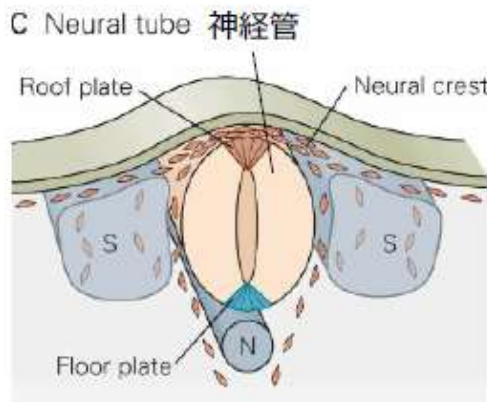
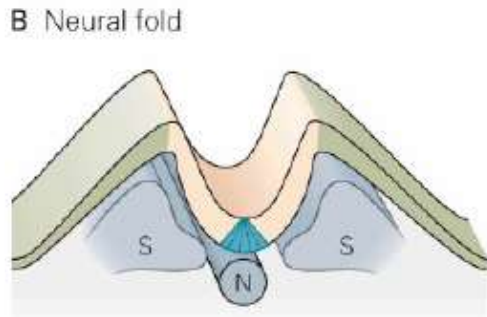
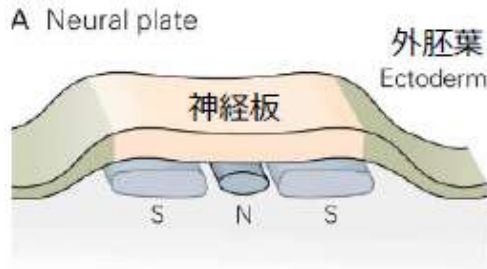
Nathalie Brison et al. Joining the Fingers: A HOXD13 Story
DEVELOPMENTAL DYNAMICS 243:37-48, 2014



ヒト胚の初期発生 神経提細胞の異常

- ・神経線維腫症
- ・Charcot Marie Tooth病
- ・Waardenburg症候群
- ・先天性巨大結腸症
- ・CHARGE症候群
- ・DiGeorge症候群
- ・褐色細胞腫
- ・メラノーマ

- ・神経芽腫
- ・褐色細胞腫



神経線維腫症
(Wikiより)



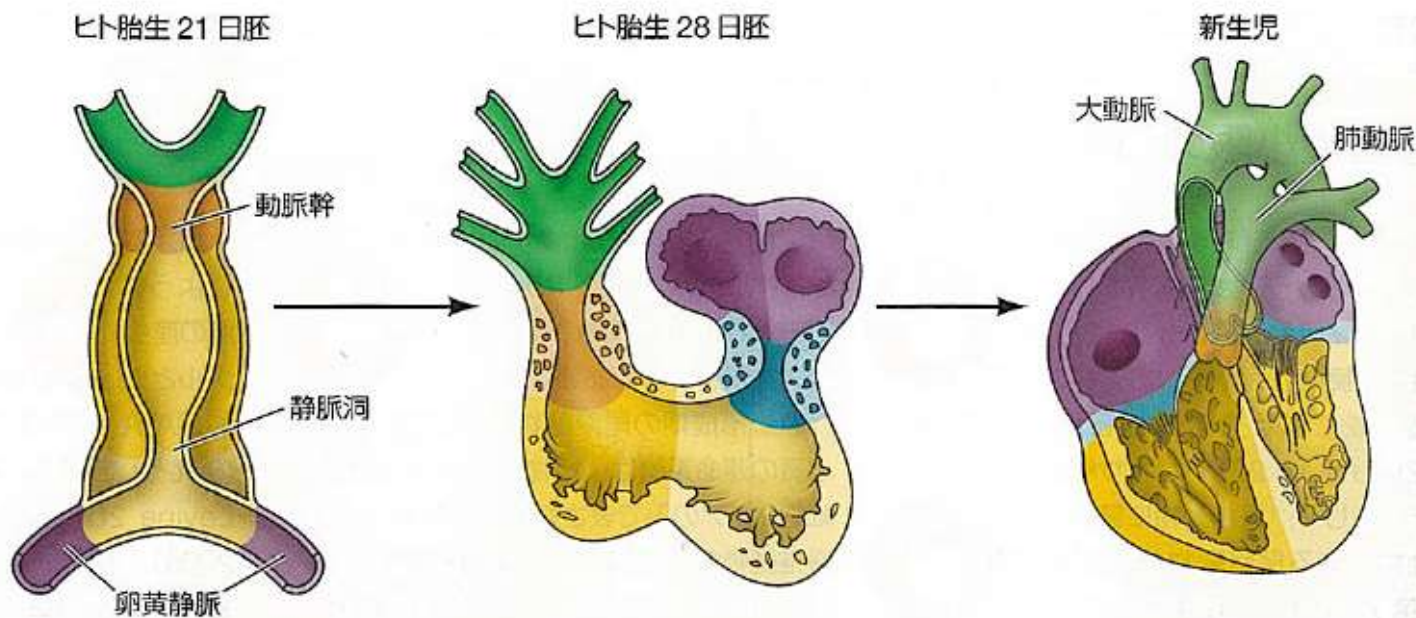
Charcot Marie Tooth
Disease
(CMT Supportより)

Waardenburg
syndrome
(Medical Roomより)



ヒト胚の初期発生 左右の決定

(A)



(B)



(C)



(D)



(E)

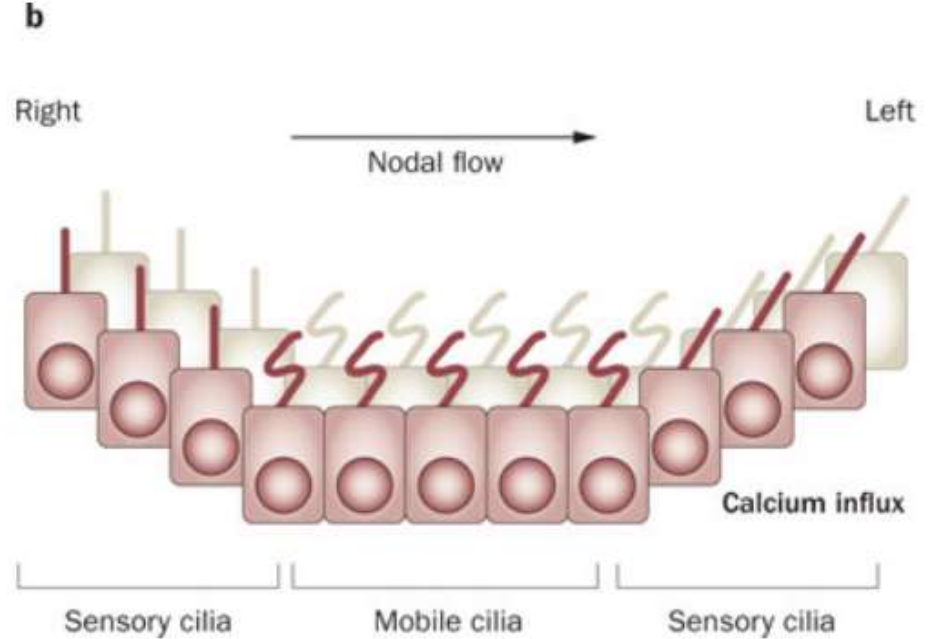
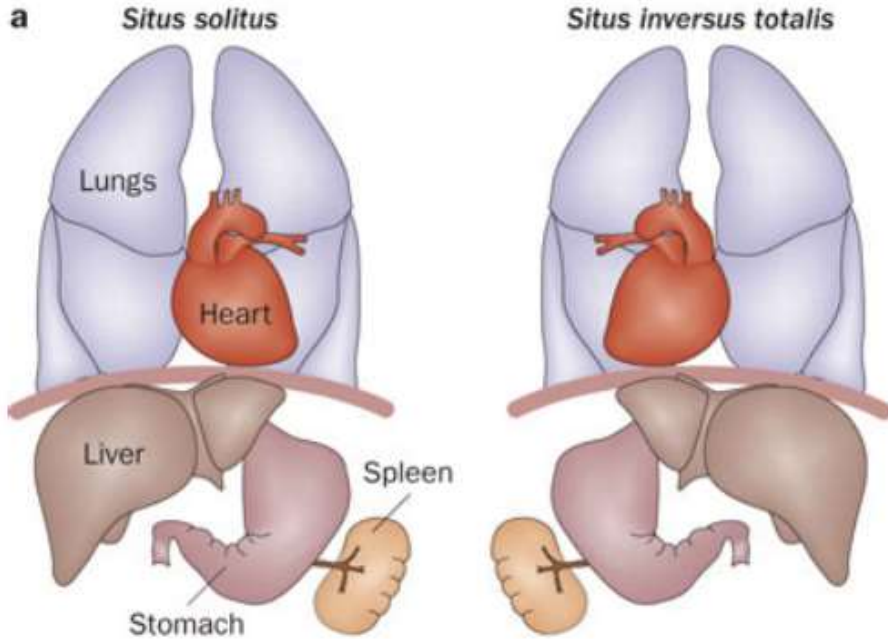


ヒト胚の初期発生 左右の決定

正常

完全逆位

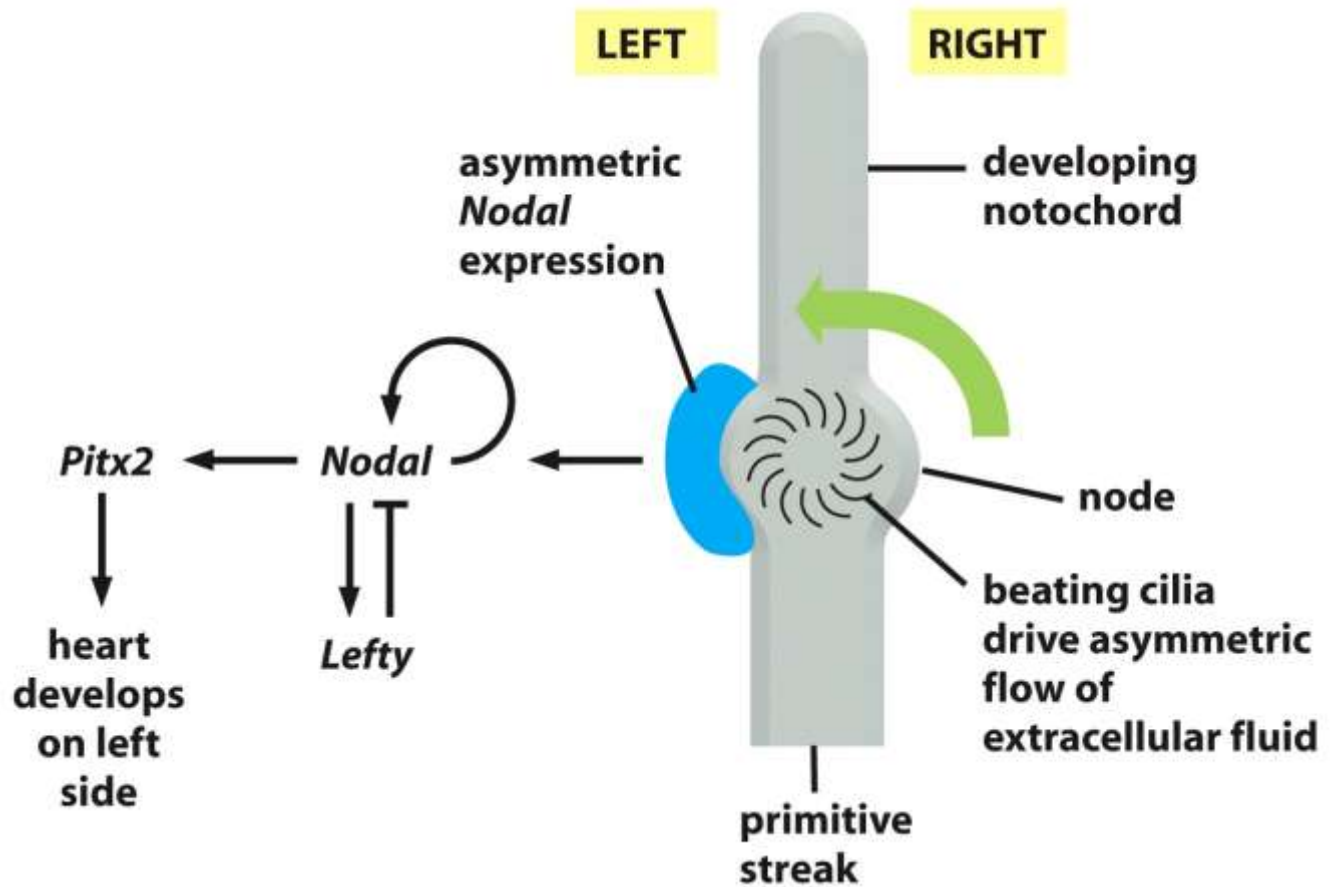
結節での分子の流れ



Patel & Honore, Nat Review Nephrol, 2010

- 線毛タンパク質遺伝子の変異
- 結節の左右で発現の異なる遺伝子の変異

ヒト胚の初期発生 左右の決定



線毛の異常で起こるPKD 多発性嚢胞腎

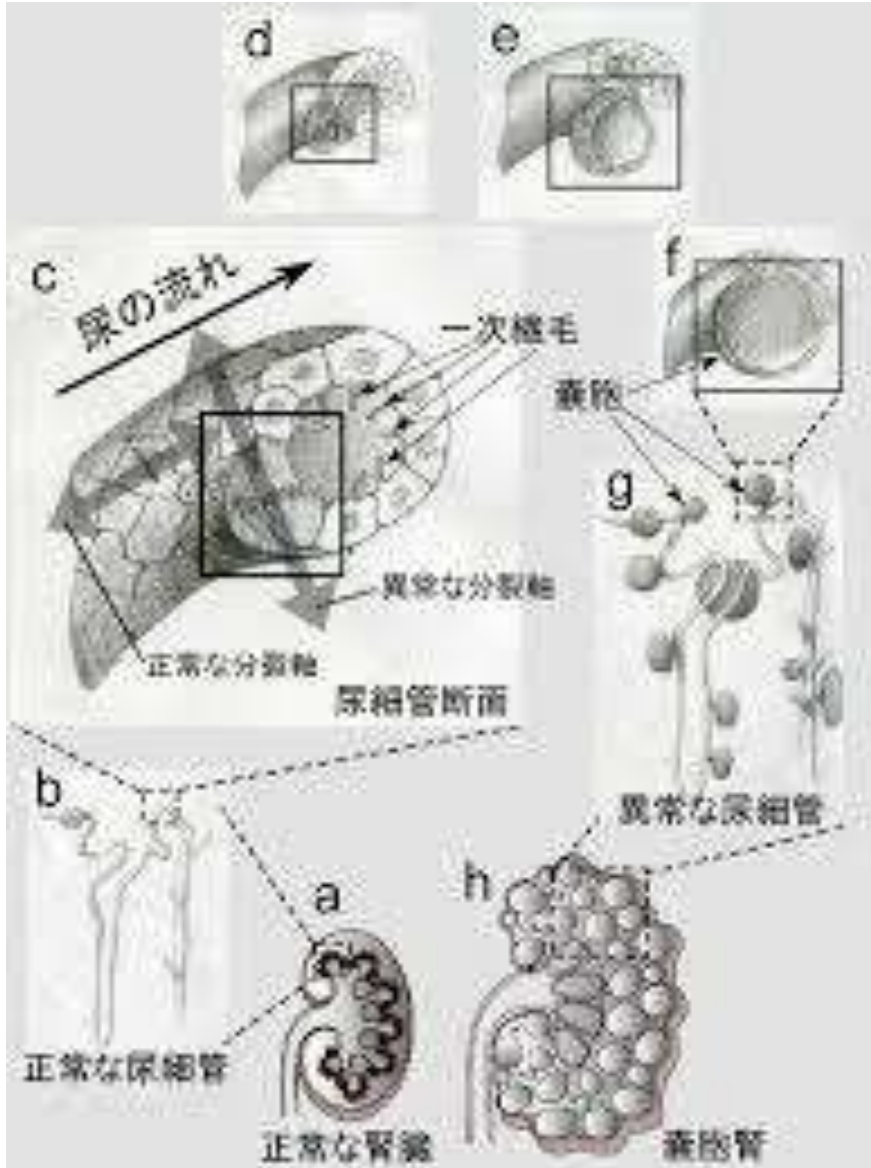
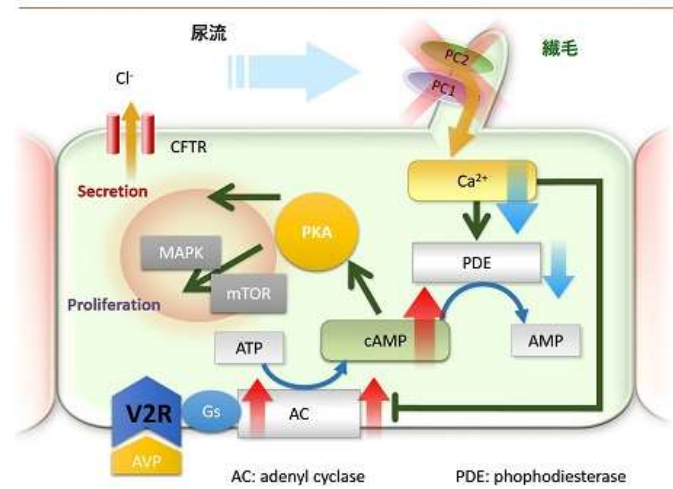
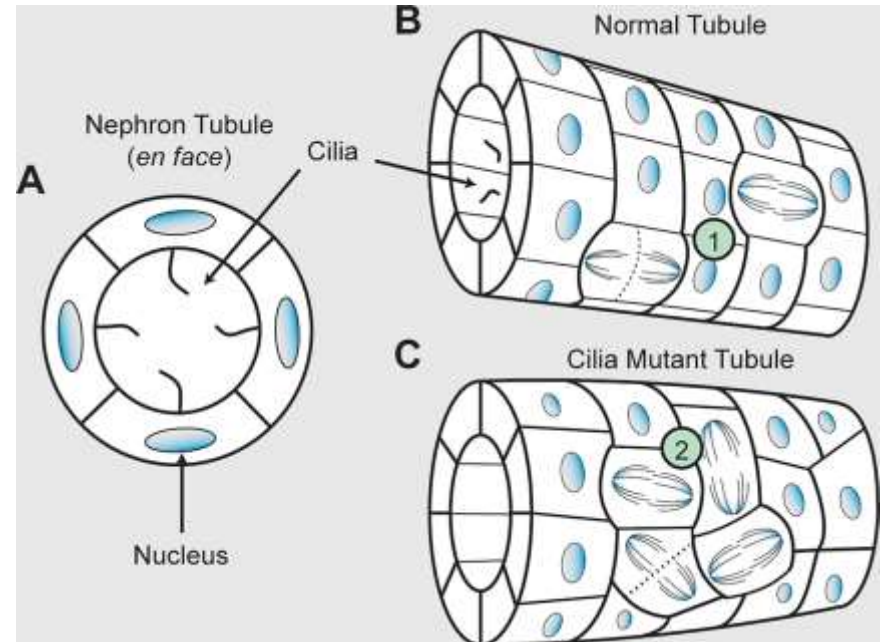


Figure 2. ADPKD進展におけるcAMPの関与



Jinzou.net vol 36 腎臓病診療の最先端

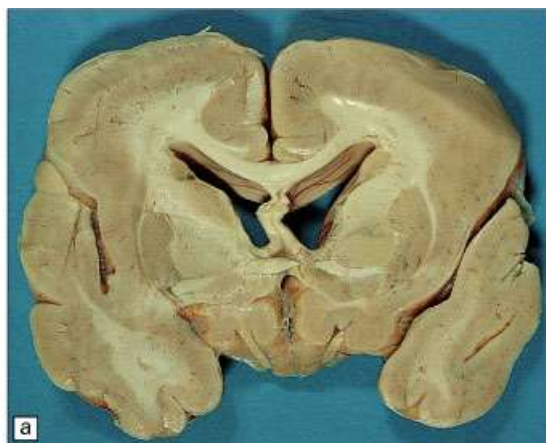


Dawn E. Landis et al.,
[Polycystic Kidney Disease](#) pp 87-110

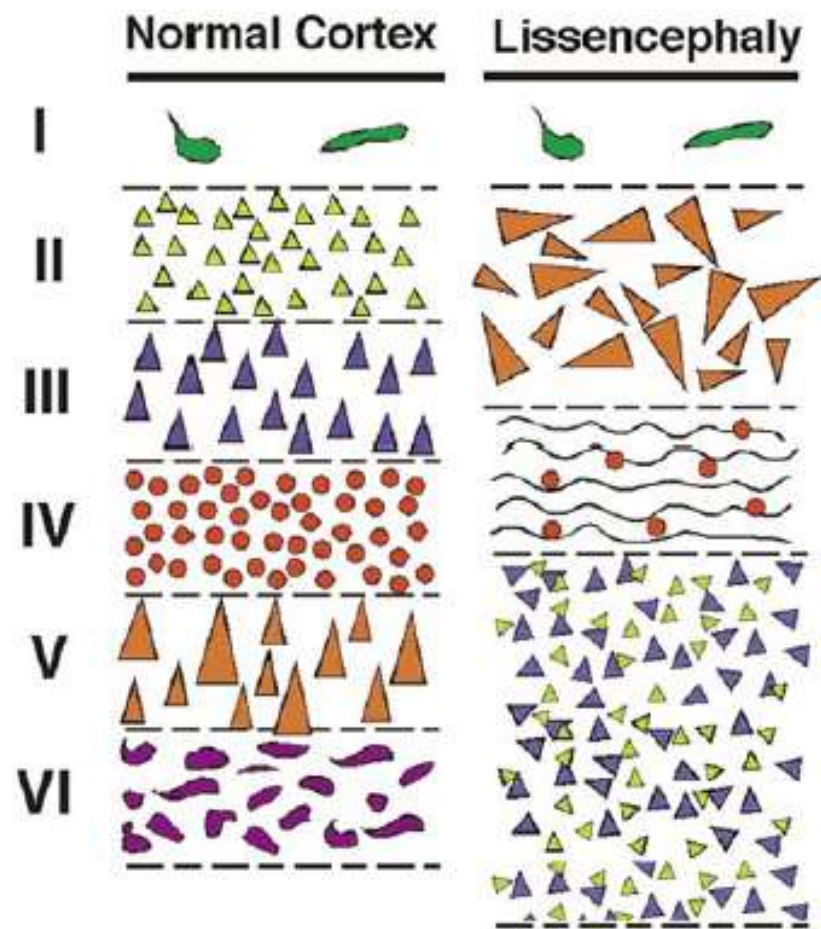
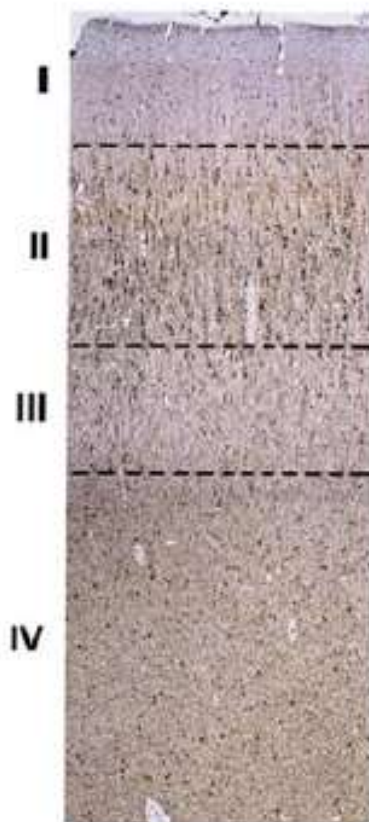
細胞移動の障害 LIS1のヘテロ不全 滑脳症に



Ellison & Love: Neuropathology 2e © 2004 Elsevier L



Ellison & Love: Neuropathology 2e © 2004 Elsevier Ltd.



発生を制御する基本的メカニズムとその破たんによる疾患例

メカニズム		関連遺伝子	疾患
転写因子による遺伝子発現の調節		HOXD13	多合趾症
その他の遺伝子発現の異常	ヒストン修飾 DNAメチル化	KMT2D IGF2	Kabuki症候群 BWS
直接的制御あるいはモルフォゲンによる細胞-細胞間のシグナル伝達		SHH ZIC2	全前脳胞症 内臓逆位
増殖シグナル伝達の異常		FGFR3	軟骨無形成症
細胞の形態と極性の誘導		PC1 PC2	多発性嚢胞腎
細胞の移動		LIS1 RET	滑脳症 Hirschsprung病
プログラム細胞死	指の分離・鼻腔や肛門の貫通など	TBX1 Foxp1(mouse)	円錐動脈管疾患 (del 22q11.2 synd.) 心内膜床欠損