

ヒトSF-1遺伝子異常症

慶應義塾大学医学部小児科学教室
長谷川奉延

はじめに

Steroidogenic factor-1 (以下SF-1) は視床下部—下垂体—副腎—性腺の発生および組織 (あるいは細胞) 特異的機能に重要な役割を演じる核内レセプターであり、転写因子として標的遺伝子の転写を活性化する。本稿では第1にSF-1の総論を概説する。第2にSF-1に関する最近のトピックスとして、ヒトSF-1遺伝子異常症について述べる。

1. SF-1 総論

(1) 核内レセプターに属する転写因子SF-1

SF-1は核内レセプターに属する転写因子であり、標的遺伝子の転写を活性化する。nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1 (NR5A1),あるいはadrenal 4 binding protein (Ad4BP)はSF-1の別称である。すなわちSF-1はステロイドホルモンレセプター、

ビタミンDレセプター、甲状腺ホルモンレセプター、レチノイン酸レセプターと共通の構造を有し、核内レセプターと総称されるスーパーファミリーに属する転写因子である。

(2) SF-1の*in vivo*における機能

1) 視床下部—下垂体—副腎—性腺の発生における重要性

SF-1の視床下部—下垂体—副腎—性腺の発生における重要性は、*Sf-1*ノックアウトマウスの表現型の解析から証明された。すなわち、*Sf-1*ノックアウトマウスは副腎・性腺および視床下部内腹側核 (ventromedial hypothalamic nucleus) (以下VMH) を欠如し、下垂体gonadotropeの機能異常を示した。*Sf-1*ノックアウトマウスは、全例副腎不全のため2週間以内に死亡した。しかし、SF-1非存在下において視床下部—下垂体—副腎—性腺の発生異常が生じる分子レベルでのメカニズムは不明である。視床下部—下垂体—副腎—性腺の発生過程

表 報告されているヒトSF-1遺伝子異常症6例のまとめ

症 例	1	2	3	4	5	6
年齢 (歳)	20	新生児	31	6	27	2
染色体核型	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XY	46,XX
法律上の性	女性	女性	女性	女性	女性	女性
変異解析の結果	G35E/Wild	R92Q/R92Q	1058-1065del/Wild	C16X/Wild	18delC/Wild	R255L/Wild
変異アレルのSF-1機能 (%) *	0	0~50	0	0	0	0
変異アレルのdominant-negative効果	—	ND	+	—	—	—
個体における総SF-1機能 (%) **	50	≤50	0~50	50	50	50
臨床症状/組織所見						
性腺 精巣	異形成	ND	退縮	異形成	異形成	NA
卵巣	NA	NA	NA	NA	NA	ND
副腎不全	+	+	—	—	—	+
肥満	+	NA	+	NA	+	NA
文献	1,2	3	4	5	6	7

ND: not done NA: not applicable

* 野生型アレルのSF-1機能を50%とした場合

** 健常者 (野生型アレルのホモ接合体) の総SF-1機能を100%とした場合

におけるSF-1の標的遺伝子が証明されていないからである。

2) VMH,下垂体gonadotrope,副腎皮質,または性腺の組織(あるいは細胞)特異的機能における重要性

SF-1はVMH,下垂体gonadotrope,副腎皮質,または性腺における組織(あるいは細胞)特異的遺伝子の転写を活性化することによって組織(あるいは細胞)特異的機能に重要な役割を演じている。すでにSF-1によって転写が活性化されるVMH,下垂体gonadotrope,副腎皮質,または性腺に組織特異的な遺伝子が数多く特定されている。

2. SF-1に関する最近のトピックス: ヒトSF-1遺伝子異常症

(1) 報告例のまとめ

現在までに報告されているヒトSF-1遺伝子異常症6例の表現型(表)は, *Sf-1*ノックアウトマウスと必ずしも一致しない。すなわち, ヒトSF-1遺伝子異常症は, 1) 総SF-1機能 $\leq 50\%$ で発症する, 2) 46,XYの基本的な表現型はtesticular dysgenesis without adrenal insufficiencyである, 3) 肥満を呈する。

1) 総SF-1機能 $\leq 50\%$ で発症する

ヒトSF-1遺伝子異常症が総SF-1機能 $\leq 50\%$ で発症することは, *Sf-1*ノックアウトマウスのヘテロ接合性個体が通常の飼育下で臨床症状を有さないことと対照的である。すなわち, 症例1, および症例4~6は変異アレルをヘテロ接合性に有する。これら4症例における変異アレルのSF-1機能はいずれも0%であり, かつドミナントネガティブ効果を有さない。4症例ともに総SF-1機能は50%と考えられる。症例2は, 変異アレルをホモ接合性に有する。変異アレルのSF-1機能は0~50%であり, ホモ接合性個体(総SF-1機能は $\leq 50\%$)のみ発症する。本変異アレルをヘテロ接合性に有する患者の両親, 兄弟は総SF-1機能を $>50\%$ 有し, 臨床症状を有さない。症例3は変異アレルをヘテロ接合性に有する。症例3における変異アレルのSF-1機能は, 0%であるが, 野生型アレルの機能を部分的に障害するドミナントネガティブ効果を有する。症例3における総SF-1機能は0~50%と考えられる。

2) 46,XYの基本的な表現型はtesticular dysgenesis

without adrenal insufficiencyである

報告されている46,XY 5例(症例1~5)全例が法律上の女性として養育されている。全例胎児精巣の男性ホルモン産生能は不十分であったと考えられる。3例では組織学的にtesticular dysgenesisが確認されている。また臨床的には5例中3例は副腎不全を有さない。さらに近日中に, testicular dysgenesis without adrenal insufficiencyを表現型とする46,XY *SF-1*遺伝子異常症が10例近く報告される予定である[8]。

3) 肥満を呈する

すでに成人に到達した症例1, 3, 5はいずれも肥満を認める。ヒトSF-1遺伝子異常症はVMH機能低下により肥満をきたすと考えられる。ヒトSF-1遺伝子異常症における肥満は, VMH特異的*Sf-1*ノックアウトマウスが自発運動の低下により高脂肪食下で肥満をきたすことと矛盾しない。

(2) 今後解決すべき問題

ヒトSF-1遺伝子異常症に関して, とくに生殖内分泌学の観点から解決すべき問題は以下の2点である。

第1に, 下垂体gonadotropeにおけるSF-1の機能は不明である。報告されている6例中, 少なくとも4例の血中LHおよびFSHは高値である。一方, 下垂体gonadotrope特異的*Sf-1*ノックアウトマウスにおける*Lhb*および*Fshb*遺伝子のmRNAおよび蛋白レベルでの発現は低下している[9]。ヒトにおいても総SF-1機能を完全に喪失する変異をホモ接合性あるいは複合ヘテロ接合性に有する患者においてゴナドトロピン分泌は低下すると考える。

第2に, 46,XXヒトSF-1遺伝子異常症の卵巣機能は不明である。症例6において超音波検査で卵巣の存在は確認されているが, 二次性徴発来および妊孕性の有無は未確認である。

文 献

1. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL (1999) A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22, 125-126.
2. 長谷川奉延 (2000) SF-1遺伝子異常症. *ホと臨床*48, 715-722.
3. Achermann JC, Ozisik G, Ito M, Orun UA, Harmanci K, Gurakan B, Jameson JL (2002) Gonadal determination and adre-

- nal development are regulated by the orphan nuclear receptor steroidogenic factor-1, in a dose-dependent manner. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 1829-1833.
4. Correa RV, Domenice S, Bingham NC, Billerbeck AE, Rainey WE, Parker KL, Mendonca BB (2004) A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1767-1772.
 5. Mallet D, Bretones P, Michel-Calemard L, Dijoud F, David M, More Y (2004) Gonadal dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient heterozygous for the nonsense C16X mutation: A case of SF-1 haploinsufficiency. 89, 4829-4832.
 6. Hasegawa T, Fukami M, Sato N, Katsumata N, Sasaki G, Fukutani K, Morohashi K-I, Ogata T (2004) Testicular dysgenesis without adrenal insufficiency in a 46,XY patient with a heterozygous inactive mutation of steroidogenic factor-1. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 5930-5935.
 7. Biason-Lauder A, Schoenle EJ (2000) Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency. *Am J Hum Genet* 67, 1563-1568
 8. 勝又規行. personal communication.
 9. Zhao L, Bakke M, Krimkevich Y, Cushman LJ, Parlow AF, Camper SA, Parker KL (2001) Steroidogenic factor 1 (SF1) is essential for pituitary gonadotrope function. *Development* 128, 147-154.