

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の分子遺伝学

佐藤 直子

独立行政法人国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部

序 文

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（以下 HH）は、ゴナドトロピン分泌異常による二次性徴の遅延あるいは欠如により特徴づけられる疾患であり、単独型ゴナドトロピン不全と複合型ゴナドトロピン分泌不全に分類され、さらに合併症の有無で区別される（図 1-a）。また単独型ゴナドトロピン不全において、嗅覚異常を伴う場合には Kallmann 症候群（以下 KS）と、正常嗅覚の場合には normosmic HH（以下 HH）に大別される。

当初、nHH/KS は単一遺伝子病と考えられてきた。しかしながら、同一変異を有する家系例において、変異陽性者らが正常～nHH あるいは典型的な KS まで多様な表現型を示したことから、単一遺伝子では説明不可能な病因が関与する可能性が示唆された。

近年のゲノム医学の進歩に伴い、nHH/KS において、複数の責任遺伝子が同定されてきた（図 1-b）。さらに、同一症例に 2 遺伝子以上の遺伝子変異が同定される“oligogenicity”の存在が報告され、nHH/KS の発症に 1 遺伝子の変異のみならず、複数の遺伝子が関与する可能性が示唆された。oligogenicity は疾患の発症・表現型の多様性・疾患の重症度に関与し、nHH/KS の病因・病態の多様性を引き起こすと類推される。さらに最近、複合型下垂体機能低下症においても、nHH/KS の責任遺伝子群の一部の遺伝子に変異が同定され、nHH/KS と疾患の成因がオーバーラップしている可能性が示唆されている。

著者らは、2004年に Kallmann 症候群 28 例の遺伝子型—表現型解析を報告して以来、KAL/nHH 責任遺伝子変異解析を行っている。本稿では、nHH/KS を病因別に大別し、著者らが行った nHH/KS の臨床型—遺伝子型解析の結果と最近の知見について言及する。

連絡先：佐藤直子，独立行政法人国立成育医療研究センター
研究所分子内分泌研究部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL：03-3416-0181

FAX：03-5494-7026

Email：naoko@nch.go.jp

Kallmann 症候群（以下 KS）

KS は、HH と嗅覚異常を中核症状とする先天性疾患で、古典的な遺伝形式として、X 連鎖性 (KAL1) [1, 2]、常染色体優性 (FGFR1/KAL2) [3]、常染色体劣性 (PROKR2, PROK2) [4] の遺伝形式が報告されてきた。さらに、FGFR1 のリガンドの 1 つである FGF8 が新たに責任遺伝子の 1 つとして見い出された [5]。また、著者らは、KS の中核症状を有する CHARAGE 症候群の 1 例に CHD7 変異を見出し [6]、CHD7 遺伝子が非典型的な KS の病因になりうることを示した。近年行われた nHH/KS 患者に対する大規模な遺伝子解析により [7]、KS 患者に既知責任遺伝子以外に加え、nHH の原因と考えられてきた GNRHR 遺伝子にも変異が同定され (nHH の項に詳細を記す)、KS の新たな病因が明らかにされた。さらに、同一症例において、1 遺伝子のみならず、2 つ以上の遺伝子に同時に変異が同定されたこと、同一変異を有する家系内において正常～nHH および典型的 KS まで多様な表現型がみられたことから、KS の疾患発症はメンデル遺伝形式のみでは説明できない、さまざまな遺伝子の相互作用が関与する可能性が類推された。しかしながら、これらの遺伝子変異は KS の約 20～30% を説明するにすぎず、新たな病因の関与が推測されている。以下に各原因遺伝子の構造と遺伝子異常について概説する。

1. KAL1 遺伝子 (OMIM 308700)

KAL1 は、X 連鎖性 KS の原因遺伝子として最初に同定された遺伝子である。正常人では GnRH 神経は嗅神経とともに、嗅原基から前脳に存在する嗅脳へ伸長することが知られている。KS 胎児の剖検例で、GnRH 神経が嗅神経とともに篩板直前で消失していたことから、GnRH 神経の中核への遊走に嗅神経が重要な役割を持つことが示された。KAL1 遺伝子は Xp22.3 上に存在し、14 個のエクソンから構成され、anosmin-1 とよばれる蛋白をコードする（図 2-a）。anosmin-1 は細胞外マトリックスに存在する約 95-kDa の糖タンパクで、胎生期の器官形成期に嗅球、前脳、腎臓などのさまざまな臓器で発

(a) 中枢性性腺機能低下症 (HH) の病因 (器質性疾患を除く)

ゴナドトロピン単独欠損症 (合併症なし)
GnRH 受容体遺伝子異常症
GPR54遺伝子異常症
LHβ/FSHβ 遺伝子異常症
TAC3R/TAC3遺伝子異常症など (合併症あり)
Kallmann 症候群
DAX1遺伝子異常症
LEP, LEPR 遺伝子異常症
SOX2無眼球症候群
CHARGE 症候群など
複合型下垂体機能低下症 (合併症なし)
PROP1遺伝子異常症
LHX3遺伝子異常症
HESX1遺伝子異常症など (合併症あり)
OTX2遺伝子異常症 (眼疾患など)

(b) nHH/KS の責任遺伝子群と特徴的随伴症状

遺伝子名 (遺伝子座)	表現型	随伴症状
KAL1 (Xp22.3)	KS	片腎欠損, 鏡像不随意運動, 高口蓋
KISS1R (19p13.3)	nHH	なし
FGFR1 (8p11.2-p11.2)	KS	口唇/口蓋裂
FGF8 (10q24)	nHH	骨形成異常 (手・足)
	AHH	
PROKR2 (3q21.1)	KS	
PROK2 (20p.13)	nHH	日内リズム/睡眠障害
	AHH	
GNRH1 (8p21-p11.2)	nHH	なし
GNRHR (4q21.2)	KS?	なし
	nHH	
TAC3 (12q13-q21)	nHH	小陰茎, 停留精巣
TACR3 (4q25)		
NELF (9q34.3)	KS	なし
NROB1 (Xp21.3-p21.2)	nHH	X連鎖性先天性副腎低形成
LEP (7q31.3)	nHH	高度肥満
LEPR (1p31)		
WDR11 (10q26)	KS	不明
	nHH	
CHD7 (8q21.2)	KS	CHARGE 症候群
	nHH	

図 1

現する。Anosmin-1は GnRH 神経細胞の遊走や軸索の伸張に関与し, heparan sulfate glycosaminoglycans (HpG) と結合し, FGF signaling を活性化する (図 2-b) [8].

KAL1変異は KS の約10%を占めるに過ぎず, KAL1女性保因者は無症状である。遺伝子変異は, 一部欠損, 点変異, スプライスサイト変異などさまざま, エクソン 2と14を除くすべてのエクソンに広く分布し, ホットスポットはみられない。図(2-a)にわれわれが行った KAL1遺伝子解析の結果を示す [9]。90%以上の症例で, 蛋白機能の消失を生じるナンセンス変異, フレームシフト変異が同定され, ミスセンス変異はわずか1例のみであった。

変異陽性例の表現型はさまざまであるが, 表現型は一般的に重篤であり, 高率に小陰茎, 停留精巣, 小精巣を伴う。随伴症状として, 右優位の腎欠損, 鏡像不随意運動が高率にみられる。しかしながら, われわれの日本人集団における解析では, 腎欠損を有する割合が約30%と白人と同等であるのに対し, 鏡像不随意運動では白人の75%に比べ日本人では40%と約半分の割合であり, 随伴症状の頻度に人種差がみられることを示した。また, 精神発達障害, 魚鱗癬, 眼白子症などの症状がみられる場合, Xp22.3領域における隣接遺伝子症候群の合併の存在が疑われる。

2. FGFR1遺伝子 (OMIM 147950), FGF8遺伝子 (OMIM 600483)

FGFR1遺伝子は, 8p12上に存在し, 骨・内耳・前脳に発現し, 18個のエクソンから構成され, FGFR1蛋白をコードする。FGFR1蛋白は細胞膜外ドメインと細胞膜内ドメインから構成され, 2量体を形成し, FGF signaling を活性化する。この2量体の形成には, FGFR1蛋白, FGFリガンド, HpGそして anosmin-1の関与が必須である (図 2-b) [8]。FGFR1の機能低下変異は HH の約10%を占める。FGFR1は, 胚発生, 恒常性の維持, 創傷治癒, GnRH と嗅神経の発生に関与することが知られている。マウス GnRH への機能阻害変異の導入は, 前脳の GnRH 神経を30%まで減少させ, 正中隆起への GnRH 軸索の投射を有意に減少させる。さらに, FGFR1欠損胎児ラットでは, 嗅脳無形成がみられ, 嗅脳形成に対する FGFR1 signaling の重要性が見出されている。

同一変異を有する家系内に nHH と KS が混在し, 同じ変異を有するにも関わらず, 表現型に多様性がみられることが報告されている。このことは, GnRH 神経の発達に, 嗅神経が関与する機序と, 嗅神経の関与しない機序 (神経内分泌機能など) が存在する可能性も1つの原因になりうると推察される。特徴的な随伴症状として, 歯牙欠損, 口蓋裂などが知られている。著者らの解析では, FGFR1変異陽性例の約20%の症例に歯牙欠損ある

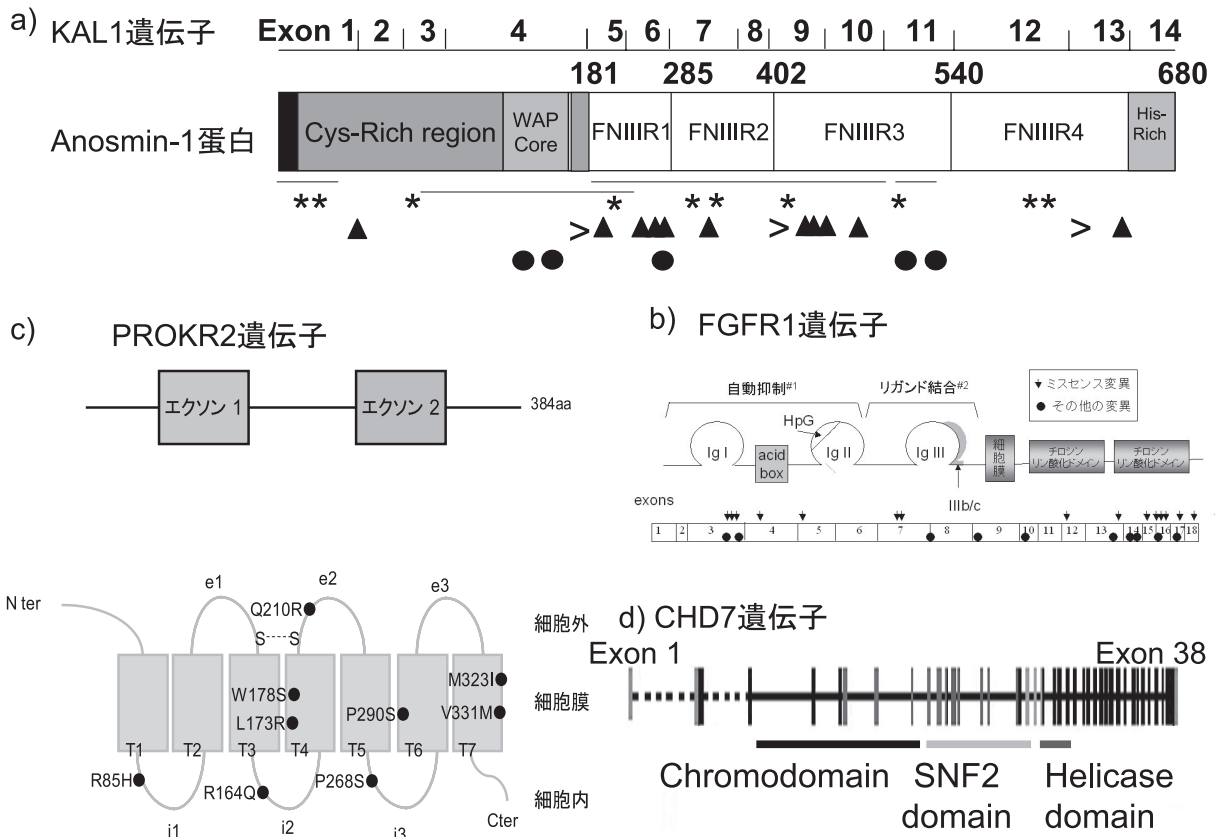


図2 (a) KAL1遺伝子と同定された遺伝子変異群および anosmin-1蛋白の構造 [21]
 上段に anosmin-1蛋白に対応するエクソンを、下段には anosmin-1蛋白の構造を示す。
 さらに、anosmin-1蛋白の下段には、既知の遺伝子変異群を示す。
 記号は、以下の変異を示す。*；フレームシフト変異、>；スプライスサイト変異、(ー)；遺伝子内欠失、●；ミスセンス変異、▲；ナンセンス変異

(b) FGFR1蛋白の構造と FGFR1遺伝子変異
 FGFに結合する FGFR1の細胞膜外構造には、3つのイムノグロブリン (Ig) 様ドメインが存在する。Acidic boxと呼ばれるアミノ酸は、IgI と IgII の間に位置している。IgI と acidic box は負に帯電し、リガンドがない状態での受容体の活性化を抑制している。IgII と IgIII は、リガンド結合部位として働く。細胞内ドメインでは、2個のチロシンキナーゼ (TK) ドメインが存在する。FGFR1は単体では不活性化状態であるが、heparan sulfate glycosaminoglycans (HpG) と anosmin-1の作用により、FGF (FGFR1のリガンド) と、FGFR1は2量体となり、活性化される。2量体が形成されると受容体の自己リン酸化が開始される。
 FGFR1蛋白の構造モデルの下段に、それに対応する遺伝子のエクソンを示す。↓はミスセンス変異を、●はその他の変異を示す。

(c) PROKR 遺伝子と同定された遺伝子変異群
 上段に PROKR 遺伝子のエクソンを、下段には PROKR 蛋白の構造を示し、そのなかに、既知の遺伝子変異の存在部位を●で表している。

(d) CHD7蛋白の構造

いは口蓋裂が認められている [10]。さらに、嗅覚脱失と歯牙欠損のみを有する妊孕性陽性の母親に体細胞変異が同定された家系例を見出ししている [11]。白血球ゲノムを用いた通常の直接シーケンス法で、歯牙欠損を有する典型的な KS 男児において、FGFR1フレームシフトヘテロ変異が同定されたが、母には変異が同定されず、爪ゲノムを用いて選択的に変異アレルのみを増幅させる PCR法を用いることにより、母親からも同様の変異が同定された。このことは、母親の FGFR1体細胞変異が生殖細胞系列を介して息子に伝達されたことを示唆するものである。

近年 FGF8は特異的に GnRH 発生に関与し、HH の新しい遺伝子座であることが報告され [5]、FGFR1の key ligand と考えられている。FGF8機能低下変異は KS と nHH の両者に同定されている。随伴症状は、鏡像不随意運動、側彎、低身長、関節過伸展、骨粗鬆症などがあげられる。

3. PROK2 遺伝子 (OMIM 607002), PROKR2 遺伝子 (OMIM 607123)

PROKR2遺伝子は G 蛋白共役受容体のロドプシンファミリーの1つで、嗅球・精巣・卵巣・乳腺に発現

し、2個のエクソンから構成される。一方、PROK2遺伝子はPROKR2のメインリガンドで、嗅球・嗅神経に発現し、4個のエクソンから構成される。81アミノ酸内に、高度に保存された10個のシステインを有する(図2-c)。これらの遺伝子は弓状核、嗅索、視交叉上核に発現する。Dodeら[4]は、嗅球形成障害、GnRH神経伸長欠損を示すPROKR2/PROK2欠損マウスの存在から、nHH/KS患者192例において、PROKR2/PROK2変異解析を行い、10個のPROKR2変異を4家系と10孤発例に同定した。さらに、Pitteloud, Coleら[12, 13]により、PROKR2/PROK2変異の表現型の多様性が明らかにされた。PROK2ホモ変異は、HHとKSの両者で同定され、全例で性成熟欠如がみられた。随伴症状として、線維性骨異形性、睡眠障害、鏡像不随意運動、てんかんなどが認められた。変異機能解析により、同定されたすべての変異は機能低下変異であることが証明され、PROKR2を介するPROK2のシグナル伝達障害は、nHH/KSの原因となりうるということが証明されている。本邦において、われわれはPROKR2およびPROK2変異解析を行い、日本人KS患者にも変異を同定しているが、低頻度である(未発表データ)。

4. CHD7遺伝子 (OMIM 608892)

CHD7遺伝子は8q12-1上に存在し、38個のエクソンから構成され(図2-d)、クロマチン蛋白ファミリーに属し、CHARGE症候群の責任遺伝子である。CHARGE症候群では、嗅覚欠損、嗅球形成障害と同様にHHを高頻度に合併する。CHD7蛋白はクロマチン構造、さまざまな遺伝子発現、胎児発達に参与している。Jongmansと著者ら[14]は、KS36例、nHH20例の患者において、de novo CHD7変異を日本人2例と、北米人中1例に同定した。全例嗅覚障害と聴覚障害を有していたことを見出したことから、CHD7変異解析は、聴覚障害あるいはCHARGE症候群の一症状を有するKS患者に行われることが望ましいとしている。

5. NELF 遺伝子 (OMIM 608137)

NELFは、3q34.3上に存在し、胎仔嗅細胞・GnRH細胞で発現し、嗅神経軸索とGnRH神経を鼻部から中枢へ誘導するマウス蛋白として同定された。2004年に日本人KS患者のスクリーニングにおいて、1例のヘテロミスセンス変異が同定されたが[15]、それに続く変異陽性例の報告がみられなかった。近年の大規模なnHH/KSの変異スクリーニング解析で、NELFとFGFR1の両遺伝子に変異を有する症例が報告された。しかしながら、

正常コントロールにもヘテロナンセンス変異が同定されたことから、ヘテロNELF変異のみではnHH/KALを発症しない可能性が見いだされた。

6. WDR11遺伝子 (OMIM606417)

WDR11は、10q26上に存在し、嗅神経の発達に参与するtranscription factorであるEMX1と相互作用することが知られている遺伝子である。2010年に6例のKS/HH患者にヘテロミスセンス変異が同定され、nHH/KSの責任遺伝子である可能性が報告された[16]。

これらのミスセンス変異はWDR11とEMX1の相互作用を障害すると推測される。表現型はnHH、KSの両者にみられ、性腺機能もほぼ正常~HHあるいはKSまでさまざまである。

Normosmic HH (nHH)

ゴナドトロピン単独欠損症の原因遺伝子として、GnRH受容体遺伝子が1997年に初めて報告された。GnRH受容体遺伝子変異は、nHHの原因として最も高頻度であると考えられてきたが、近年では、新たにFGFR1変異やtachykinin 3 (TAC3), tachykinin receptor 3 (TACR3) 変異の存在が明らかにされ[17]、その概念が変わりつつある。

1. GnRHR (gonadotropin releasing hormone receptor) 遺伝子 (OMIM 138850)

GnRH受容体は、GnRHRは4q21.2に存在し、エクソン3個を有し、328個のアミノ酸から構成される。7回膜貫通型G蛋白共役受容体であり、下垂体の性腺刺激ホルモン分泌細胞の表面に存在する。GnRH受容体複合型ヘテロ変異が、兄妹例に世界で初めて同定され、ヘテロ変異を有する両親と妹は無症状であったため、常染色体劣性遺伝形式であることが示された[18]。GnRHR変異の頻度は、合併のないnHHの約10%前後を占めると考えられている。

後にSykiotisら[7]によるKS/nHHを対象とした大規模な変異解析において、同一症例にGnRHR遺伝子変異に加え、さらにGnRHR遺伝子以外のnHH/KS責任遺伝子(FGFR1遺伝子など)に変異が同定される“oligogenic inheritance”の存在が明らかにされた。また、KS患者1例に、nHHのみの病因と考えられていたGnRHR遺伝子のcompound heterozygous変異が同定され[7]、GnRHR変異がKSの病因に参与する可能性も新たに見いだされた。

2. GPR54 (G protein-coupled receptor 54) /kisspeptin 受容体遺伝子 (OMIM 604161)

kisspeptin 遺伝子 (OMIM 603286)

kisspeptin は、ラットのゴナドトロピン分泌における stimulator として報告され、さらにマウスの視床下部において、GnRH 受容体と GPR54 を介して LH パルス分泌を調節することが見いだされた。ヒトでは、常染色体劣性遺伝形式をとる HH の家系例解析において、GPR54 遺伝子変異が同定され、GPR54-kisspeptin 系が思春期の制御因子に重要であることが明らかにされている [19]。GPR54 機能低下変異陽性例の表現型は、性成熟の完全～部分欠損まで多様な表現型を示す。その一方で、機能亢進変異は中枢性思春期早発症（以下 CPP）を示すことが報告されたが [20]、ヘテロ変異は無症状である。

同様に CPP 患者に GPR54 のリガンドである kisspeptin 遺伝子の機能亢進変異が同定され [21]、HH 患者に kisspeptin 遺伝子の機能低下変異が同定されたが [22]、いずれも変異頻度は非常に稀であった。このように、GPR54/kisspeptin 系による生殖制御機構は GnRH 分泌に重要であるにもかかわらず、nHH/KS の変異解析において、GPR54 および kisspeptin 遺伝子変異頻度が低率であることは、GPR54 変異は生殖機能に有害で、致死変異である可能性が示唆される。

3. TAC3 (tachykinin 3) 遺伝子 (OMIM 162330), TACR3 (tachykinin receptor 3) 遺伝子 (OMIM 162332)

TAC3/TACR3 は、12q23-q21, 4q25 上に存在し、思春期発来と生殖機能に重要であることが、近年報告されている [17]。TACR3 は neurokinin B (NKB) 受容体をコードし、TAC3 (NKB) の受容体である。TAC3 はロドプシンスーパーファミリーに属し、kisspeptin も発現する視床下部神経細胞に高度に発現するペプチドとして知られている。さらに、TAC3 を発現する軸索は、視床下部の正中隆起内にある GnRH 神経の軸索と解剖学的に近接している。TACR3 は中枢神経系に広く発現し、その分野で重要な役割をしていると推測されている。HH に罹患している 9 血族結婚家系のゲノムワイド SNP 解析で、TACR3 ホモ変異が 3 家系に、TAC3 ホモ変異が 1 家系に同定された [17]。さらに変異陽性男性例の全例に小陰茎が認められた。変異機能解析では、変異リガンドと受容体は、野生型に比べ有意に機能低下を示し、TACR3 を介する TAC3 は、ヒトの生殖機能の発達に重要な役割を果たすことが証明された。

4. GnRH1 遺伝子 (OMIM)

GnRH1 遺伝子は、gnrh1 のホモ遺伝子欠失マウスモデルの存在から HH の原因遺伝子として注目されてきたが、ヒトにおいて長年の研究にもかかわらず、GnRH1 遺伝子変異は見いだされなかった。2009年に、遂にルーマニアのトランシルバニア山間部の村出身の一家系例において、血縁関係のない両親から生まれた 2 人の兄弟にフレームシフトホモ変異が同定された [23]。ヘテロ変異を有する父、母、妹が無症状であったことから、ヘテロ変異は HH を発症しないと推測される。

Digenicity and Oligogenicity

HH は半世紀前に遺伝疾患として同定されたが、既知変異は HH の 30% を説明するにすぎない。さらに、メンデル遺伝形式による 1 遺伝子の異常では、HH における家族間、家族内の表現型の多様性を説明することは困難である。

Pitteloud らは [24]、表現型の重症度に差がみられる家系例において家系解析を行い、表現型が一番重症な症例に、nHH/KS 責任遺伝子群のうち、異なる 2 遺伝子に変異を同定し、表現型が軽症な症例に、1 遺伝子変異のみを同定した。このように複数の遺伝子変異が表現型の多様性や発症に関与することを前述のように Oligogenicity と呼ばれている。この結果は、単一遺伝子変異のみでは軽度の表現型を示し、他の遺伝子変異と共存することにより、重症で特徴的な症状を示す可能性を示唆している。

今後の分子遺伝学の進歩により、ヒトの生殖機能や思春期発症の制御機能がさらに明らかにされ、nHH/KS の疾患成立機序が確立されることが期待される。

謝 辞

本稿を執筆する機会を与えてくださった、日本生殖内分分泌学会理事長 苜原稔先生、第16回日本生殖内分分泌学会学術集会会長 宮本 薫先生、また本誌編集委員長 筒井和義先生に感謝を申し上げます。

引用文献

1. Legouis R et al (1991) The candidate gene for the X-linked Kallmann syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell* 67, 423-435.
2. Franco B et al (1991) A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 353, 529-536.

3. Dodé C et al (2003) Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33, 463-465.
4. Dodé C et al (2006) Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2, 1648-1652.
5. Falardeau J et al (2008) Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 118, 2822-2831.
6. Ogata T et al (2006) Kallmann syndrome phenotype in a female patient with CHARGE syndrome and CHD7 mutation. *Endocr J* 53, 741-743.
7. Sykiotis GP et al (2010) Oligogenic basis of isolated gonadotropin-releasing hormone deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 (34), 15140-15144.
8. Dodé C et al (2004) Kallmann syndrome: fibroblast growth factor signaling insufficiency? *J Mol Med* 82, 725-734.
9. Sato N et al (2004) Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 1079-1088.
10. Sato N et al (2005) Gonadotrophin therapy in Kallmann syndrome caused by heterozygous mutations of the gene for fibroblast growth factor receptor 1: report of three families: case report. *Hum Reprod* 20, 2173-2178.
11. Sato N et al (2006) Kallmann syndrome: Somatic and germline mutations of fibroblast growth factor receptor 1 gene in a mother and the son. *J Clin Endocrinol Metab* 91, 1415-1418.
12. Pitteloud N et al (2007) Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 17447-52.
13. Cole LW et al (2008) Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotrophin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 93, 3551-3559.
14. Jongmans MC et al (2009) CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome—the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 75, 65-71.
15. Miura K et al (2004) Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet* 49, 265-268.
16. Kim HG, Ahn JW, Kurth I, Ullmann R, Kim HT, Kulharya A, Ha KS, Itokawa Y, Meliciani I, Wenzel W, Lee D, Rosenberger G, Ozata M, Bick DP, Sherins RJ, Nagase T, Tekin M, Kim SH, Kim CH, Ropers HH, Gusella JF, Kalscheuer V, Choi CY, Layman LC. WDR11 (2010) A WD protein that interacts with transcription factor EMX1, is mutated in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 87 : 465-79.
17. Topaloglu A et al (2009) TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for neurokinin B in the central control of reproduction. *Nature Genet* 41, 354-358.
18. de Roux et al (1997) A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *New Eng J Med* 337, 1597-1602.
19. Seminara S B et al (2003) The GPR54 gene as a regulator of puberty. *New Eng J Med* 349, 1614-1627.
20. Teles M G et al (2008) A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *New Eng J Med* 358, 709-715.
21. Silveira LG et al (2010) Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty 95, 2276-2280.
22. Topaloglu AK et al (2012) Inactivating KISS1 mutation and hypogonadotropic hypogonadism. 366, 629-635.
23. Bouligand J et al (2009) Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 360, 2742-2748.
24. Pitteloud N et al (2007) Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 117, 457-63.