

進歩により、その成果は着実に進歩が認められるものの、男性不妊症特に成熟精子を全く有していない、いわゆる非閉塞性無精子症は現在でも不妊治療の大きな壁となっている。ヒト無精子症の原因として以前より、Y染色体上の部分的欠失ことに AZF 領域の欠失が報告されている。しかしながら、今日までこの領域においてヒト無精子症の原因遺伝子として同定されたのは、DAZ, RBMY 及び USP9Y のわずか3つにすぎない。近年、我々はその遺伝子変異により無精子症を引き起こす新たな遺伝子ヒト SYCP3 を同定した。特筆すべき点はこの SYCP3 はヒト 12 番染色体に位置している点である。ヒト SYCP3 は AZF 領域以外で同定された最初の無精子症原因遺伝子である。さらに我々はその後ヒト常染色体上に位置する MEI1, PARP-2 さらに MEISETZ 遺伝子がヒト精子形成に関与することを証明してきた。

以上に代表される今日までの研究成果より、私はヒト常染色体上にも多数の無精子症原因遺伝子が存在すると確信している。

近年、マイクロアレイ法により、10 個のヒト精子形成候補遺伝子が報告され、そのうちの 하나가ヒト SPATA17 遺伝子である。我々はこのヒト SPATA17

17) ヒト無精子症原因遺伝子群の網羅的解明および新たな男性不妊症診断法の開発

研究代表者 佐藤 恒

今日、日本の最も深刻な社会問題のひとつに間違いなく少子化問題が存在する。しかしながら、その原因の一つとして近年先進国では不妊症患者が増加の一途をたどっていることは一般にはあまり認識されていない事実であり、現在およそ 10 から 15% のカップルが不妊に悩まされている。さらに今日までの体外受精(特に顕微授精)に代表される不妊治療のめざましい

Table 1 Genotype and allele frequencies of three coding single nucleotide-polymorphisms (cSNPs) in the human SPATA17 gene in 18 azoospermic patients with meiotic arrest, control individuals and 20 azoospermic patients with SCOS. HWE Hardy-Weinberg equilibrium

SNPs	Alterations		Genotype frequency			Allele frequency		
	Nucleotide	Amino acid	Genotype/total no of Sample (%)			Minor allele/total no of the chromosomes (%)		
			(G) Meiotic Arrest	Controls	SCOS	(A) Meiotic Arrest	Controls	SCOS
				<i>p</i> value			<i>p</i> value	
SNP1	340G/A	Tyr/Cys	GA 4/18(22.2)	7/96(7.29)		G 4/36(11.1)	7/192(3.65)	
				0.071			0.0762	
SNP2	429T/C	Synonymous	TC 2/18(11.1)	24/96(25.0)				
				0.235				
			TT 0/18(0.00)	2/96(2.08)		T 2/36(5.56)	28/192(14.6)	
				1.00			0.183	
SNP3	608G/A	Synonymous	GA 6/18(33.3)	31/96(32.3)	3/20 (15.0)			
				0.337	0.461			
			GG 6/18(33.3)	3/96(3.13)	17/20(85.0)	G 18/36(50.0)	37/192(19.3)	3/40 (7.5)
				0.00026*	0.014		0.00022*	0.0024*

(G) and (A) reveal genotype and allele, respectively.
*Statistically significant

遺伝子の異常が減数分裂異常に起因するヒト無精子症と関与しているかどうかを解析した。対象は組織学的に減数分裂停止に起因する無精子症と診断された日本人患者 18 名と正常コントロール 96 名である。これらにおいてヒト SPATA17 遺伝子の coding region 及び隣接するイントロン部位をダイレクトシーケンス解析により、mutation 解析を行った。その結果、いずれの患者においても mutation は認めなかったものの、coding region 内に 3 つの single nucleotide polymorphism いわゆる SNP を検出した。この 3 つの SNP において患者群およびコントロール群においてゲノタイプ、アレルの出現頻度を比較検討した。解析の結果 SNP1 と SNP2 においては両者に有意差を認めないものの、SNP3 においては患者群とコントロール群においてゲノタイプ、アレルの出現頻度ともに有意な差を検出した。さらに SCOS 群 20 名とも有意な差を認めた (Table1)。

本研究により、ヒト SPATA17 遺伝子がヒト精子形成、特にその減数分裂過程において重要な役割を担うことが示唆された。