

# New molecular diagnostic kit to assess Y-chromosome deletions in the Japanese population

|                              |   |
|------------------------------|---|
| 著者                           | 飯島 将司   |
| 著者別表示                        | Iijima Masashi  |
| journal or publication title | 博士論文要旨Abstract  |
| 学位授与番号                       | 13301甲第4102号  |
| 学位名                          | 博士(医学)  |
| 学位授与年月日                      | 2014-09-26  |
| URL                          | <a href="http://hdl.handle.net/2297/41964">http://hdl.handle.net/2297/41964</a> |

doi: <https://doi.org/10.1111/iju.12467>



## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2440 号 氏名 飯島 将司

論文審査担当者 主査 藤原 浩

副査 谷内江昭宏

和田 隆志



### 学位請求論文

題名 New molecular diagnostic kit to assess Y-chromosome deletions in the Japanese population

邦題 日本人における Y 染色体欠失の新たな診断キット  
International Journal of Urology, 2014 年掲載予定  
(2014 年 5 月 2 日 Epub ahead of print)

### 論文内容の要旨

【背景】造精機能障害の重要な遺伝学的な原因として Y 染色体長腕遺伝子群の微小欠失が挙げられる。この欠失は特に無精子症の精巣精子採取術の適応を考える上で重要なため、欧米では Y 染色体上の 6 つの遺伝子座特異的塩基配列 (STS, sequence tag site) をマーカーとするスクリーニングを推奨しているが、我々は日本人ではこれらのマーカーの精度が低いことを見出している。そこで Y 染色体微小欠失の検査の感度・特異度の向上を目的として STS マーカーを改めて選び直し、マルチプレックス PCR で増幅、サスペンションアレイで検出する方法の開発を試みた。

【方法】1999 年 4 月から 2012 年 12 月までに男性不妊外来を受診した患者血液から得た DNA 検体を対象とした。X 染色体および Y 染色体の AZF 領域以外のコントロールマーカーも含めて 21 のマーカーを新たに設定した。21 マルチプレックス PCR にて一度に全てのマーカーを増幅して、その有無をサスペンションアレイ (Luminex xMAP technology) を用いて定量的に測定した。

【結果】2014 検体を調べた結果、従来の方法では 10 程度の欠失パターンの検出が限度とされるどころ、今回新たに選択した STS マーカーを使用したことにより検出精度が向上し、全部で 40 の欠失パターンが検出された。さらにそれらを、I) 従来より定義されていた典型的な欠失、II) Y 染色体長腕のユークロマチンの末端にある sy3159 を含む領域の欠失、III) 非典型的な Y 染色体の微小欠失、IV) 2 つ以上の連続したマーカーが欠失していない (多型)、の 4 つに分類し、新しいカテゴリーとして提言することができた。以上の結果および本法の多検体同時測定における優れた自動性をもとにキット化することに成功し、既に本年 6 月から SRL 社において臨床診断が実現化されている。

【考察】本法の開発により、これまで典型的とされていた欠失パターンの検出感度が向上し、さらに稀な欠失パターンも正確に診断できることが可能となった。今後は無用な精巣精子採取術を避けること、並びに非典型的な欠失パターンの臨床的意味を解明することが期待できる。

### 審査結果について

本研究では従来の Y 染色微小遺伝子欠失のスクリーニング法の問題点を解析し、これを改善する目的で新たに精度ならびに簡便性に優れた検出法を開発している。さらに現在キット化にも成功し、臨床検査法として全国的な展開が実現している。以上より、本研究は生殖医療に貢献し、生殖医学の進歩に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士の学位論文として価値あるものと認める。