

PP-634 MAMLD1/Mamld1 遺伝子が精巣機能に与える影響

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学分野¹⁾, 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部²⁾
中村 美智子^{1,2)}, 和田 由香²⁾, 須川 史啓²⁾, 加藤 美弥子²⁾, 宮戸 真美²⁾, 深見 真紀²⁾, 緒方 勤²⁾, 野々村 克也¹⁾
【はじめに】MAMLD1/Mamld1 は、尿道下裂の責任遺伝子である。今回は、MAMLD1 の機能喪失変異が同定された尿道下裂患者の性腺機能の経時的変化と、in vitro での遺伝子発現抑制実験から、MAMLD1/Mamld1 が精巣機能に与える影響について検討した。【対象と方法】MAMLD1 遺伝子に変異が同定された尿道下裂患者 3 家系 3 例の、乳児期から学童期にかけての性腺機能の内分泌学的検査所見を比較した。またマウスライディッシュ腫瘍細胞 (MLTC-1) を用いて、Mamld1 遺伝子の一過性発現抑制実験を行った。【結果】乳児期から幼児期における性腺機能に異常はなかったが、7才から9才での再検時には hCG 負荷試験でのテストステロン反応性低下と LH/FSH の上昇が認められた。MLTC-1 の in vitro 実験では、Mamld1 の遺伝子発現低下により、17 ヒドロキシプレグネロンからテストステロンまでのステロイド代謝産物量が有意に減少した。またステロイド合成酵素遺伝子である Cyp17a1 の mRNA 量が有意に低下した。【結語】MAMLD1/Mamld1 は、精巣のライディッシュ細胞において、Cyp17a1 遺伝子の発現調節を介してテストステロン産生に関与し、胎児期だけでなく、成人期の精巣機能にも影響を及ぼすことが示唆される。

PP-635 精原細胞分化マーカー EEF1A1・TPT1 遺伝子の経時的発現動態からみた停留精巣における精子幹細胞機能

名古屋市立東部医療センター守山市民病院泌尿器科¹⁾, 名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野²⁾, 名古屋市立東部医療センター東市民病院泌尿器科³⁾
水野 健太郎^{1,2)}, 守時 良演²⁾, 丸山 哲史³⁾, 河合 憲康²⁾, 佐々木 昌一²⁾, 林 祐太郎²⁾, 郡 健二郎²⁾
【目的】精原細胞の分化動態を経時的に明らかにするため、停留精巣の手術年齢別に精巣内の遺伝子発現量を比較した。【対象・方法】2001 年 10 月から 2010 年 4 月の間に精巣固定術を行った停留精巣 88 例、109 精巣を対象とした。(1) 乳児期 (12 ヶ月以下)、(2) 学童期 (6 歳以上)、の 2 群に分け、臨床所見・病理組織像および EEF1A1・TPT1 遺伝子発現量について比較を行った。対照としてそれぞれ同年代の下降精巣を用いた。【結果】手術時平均年齢は、(1)10.0 ヶ月、(2)8.5 歳。悪性所見はなく、線維化が (1) 9/62 精巣 (14.5%)、(2) 16/47 精巣 (34.0%)、精原細胞数は (1) 6.8±2.4 個、(2) 2.9±0.6 個 (p<0.05)、EEF1A1 遺伝子発現量は (1) 1.23±0.33 (p=0.1537)、(2) 1.07±0.30 (p=0.4736)、TPT1 遺伝子発現量は (1) 1.25±0.50 (p=0.2931)、(2) 0.75±0.37 (p<0.005) であった。【考察】以前の研究結果とあわせると、TPT1 遺伝子は 6 歳以降で下降精巣より発現低下することが明らかとなった。このことから学童期の停留精巣では精子幹細胞の未分化性が維持できていないことが示唆された。

PP-636 膀胱および血管平滑筋の生後発達における転写因子 Myocardin の制御機構

京都大学大学院医学研究科泌尿器科¹⁾, 東京大学大学院医学系研究科循環器内科²⁾, ロチェスター大学医学部³⁾
今村 正明¹⁾, 兼松 明弘¹⁾, 小川 修¹⁾, 真鍋 一郎²⁾, ジョセフ ミアノ³⁾
【目的】Myocardin は平滑筋における収縮関連遺伝子の発現を促進する転写因子である。今回、われわれはマウスの平滑筋組織である膀胱および大動脈の生後発達を解析することで、Myocardin の制御機構の検討を行った。【方法】3 週齢および 15 週齢 C57BL/6 マウスそれぞれから、膀胱および大動脈を摘出し、Myocardin および候補制御因子 (KLF4, KLF5, p53, p65) の発現を qPCR により検討した。続いて、抽出された候補制御因子をラット膀胱平滑筋細胞および血管平滑筋細胞に遺伝子導入し、プロモーターリポーターアッセイおよび qPCR による実際の発現解析により、Myocardin に対する制御効果を検討した。【結果】15 週齢での Myocardin の発現を 3 週齢と比較すると、膀胱では発現抑制が認められたが、大動脈では発現亢進が認められた。Myocardin の候補制御因子の中では、KLF5 が 15 週齢の膀胱では発現が亢進し、大動脈では発現が抑制され、Myocardin と正反対の発現パターンを示し、Myocardin の負の制御因子の可能性が示唆された。KLF5 は膀胱および血管平滑筋細胞いずれにおいても、Myocardin のプロモーター活性を抑制するだけでなく、実際の Myocardin の発現も抑制した。【結論】KLF5 は膀胱および血管平滑筋の生後発達において、Myocardin の発現を抑制する役割を担っていることが示唆された。

PP-637 当科における卵精巣性分化異常症の臨床的検討

兵庫県立こども病院泌尿器科
久松 英治, 岡田 桂輔, 高木 志寿子, 中川 賀清, 杉多 良文
【目的】卵精巣性分化異常症 (ovotesticular disorders of sexual development: OSD) は、同一個体に卵巣組織と精巣組織が共存する病態であり、外性器・内性器の形態は男性型から女性型まで多様性に富んでいる。当科で経験した OSD を後方視的に検討した。【対象・方法】1977 年から 2010 年に経験した OSD 12 例の臨床因子について検討した。【結果】性腺病理組織による診断時年齢は中央値 1 歳、平均観察期間は 12 年 11 ヶ月。性腺の組み合わせは卵精巣/卵精巣 7 例、卵精巣/精巣 3 例、卵精巣/卵巣 1 例、精巣/卵巣 1 例。卵精巣の位置は陰嚢内 10 例、単径部 7 例、腹腔内 1 例。精巣の位置は陰嚢内 2 例、単径部 2 例。卵巣の位置は単径部ヘルニア嚢内 1 例、腹腔内 1 例。外性器は性別不明性器 6 例、女性様 1 例、男性様 4 例、他院尿道下裂術後 1 例。9 例に精管や精巣上体、11 例に陰、4 例に子宮を認めた。46, XX が 8 例、46, XY が 1 例、46, XX/46, XY が 3 例であり、46, XX 症例のうち 1 例で SRY 陽性であった。養育性は男 10 例、女 2 例。決定した性に基づいて、性腺摘除あるいは卵巣組織摘除、外陰部形成術が施行された。二次性徴は男 4 例、女 1 例に認められた。【結論】経過観察中に OSD が判明した 2 例は、両側陰嚢内性腺・高度尿道下裂の症例であった。高度尿道下裂症例では、両側性腺を陰嚢内に触知する場合でも OSD の可能性があり、注意が必要である。

PP-638 小児精巣奇形腫/類表皮嚢胞の臨床的検討

静岡県立こども病院泌尿器科
濱野 敦, 河村 秀樹
【目的】小児良性精巣腫瘍のなかで最多である奇形腫および類表皮嚢胞の臨床的検討【方法】2004 年から 2010 年までに当科で経験した小児精巣奇形腫/類表皮嚢胞の 6 例 7 精巣について患者背景、診断、治療、術後経過につき検討した。【結果】初診時年齢の中央値は 1 歳 9 ヶ月。左右比は左が 5 精巣、右が 2 精巣。1 例は同時性両側性腫瘍であった。発見契機は腫瘍の自覚が 2 例 2 精巣、検診での指摘が 2 例 2 精巣、多疾患検査中のエコー上の偶発が 2 例 3 精巣。術前の超音波検査では 6 例 6 精巣で奇形腫であり、1 例の 3mm の小病変のみ診断困難であった。術前の MRI は 3 例に行われ、3 例とも超音波検査所見と矛盾しなかった。最大腫瘍径は 3~21mm で中央値 13mm。3 精巣に高位精巣摘除術、4 精巣に迅速病理診断下腫瘍核出術が行われた。病理診断は成熟奇形腫 5 精巣、類表皮嚢胞 2 精巣であった。術後平均観察期間は 22 カ月で、術後再発例はなかった。【結論】精巣奇形腫/類表皮嚢胞に対する超音波検査および MRI による術前画像診断の感度は高く、画像上これらが疑われる場合は、通常の待機手術を行ってもよいと考えられた。また小児精巣奇形腫/類表皮嚢胞に対する腫瘍核出術は有効かつ安全であったが、患側の妊孕性の存否については今後の検討が待たれる。

PP-639 テストステロン投与による陰茎包皮の組織学的反応

名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野
西尾 英紀, 水野 健太郎, 中根 明宏, 小島 祥敬, 梅本 幸裕, 安井 孝周, 佐々木 昌一, 林 祐太郎
【目的】尿道下裂症例で陰茎サイズが十分でないとき、陰茎増大を目的としてテストステロンが投与される場合があるが、陰茎包皮への作用は明らかでない。ホルモン投与による包皮組織の反応を明らかにするため、投与の有無と組織学的所見について検討した。【対象・方法】2005 年 1 月から 2010 年 8 月の間に当院で初回手術を行った尿道下裂 132 例のうち、陰茎発育が不良な 10 例に術前テストステロン投与を行った。手術時に余剰の陰茎包皮を採取し、投与・非投与群別に組織学的検討を行った。【結果】テストステロン投与によって陰茎長は 20.6±5.8mm から 30.1±4.3mm (p<0.0001)、亀頭幅は 10.3±2.1mm から 12.9±2.4 mm (p=0.008) と増大した。陰茎包皮の解析が可能であった 104 例のうち、ホルモン投与例では、浮腫 6/9 例 (66.7%)、線維化 6/9 例 (66.7%)、炎症 7/9 例 (77.8%) を認めたのに対し、非投与例では、浮腫 14/95 例 (14.7%)、線維化 8/95 (8.4%)、炎症 34/95 (35.8%) といずれも軽度であった。【考察】陰茎サイズが十分でない尿道下裂で、テストステロン投与により有意な陰茎の増大が認められた。しかし組織学的には陰茎包皮に炎症所見や線維化が顕著であった。