

## 男性不妊と無・乏精子症

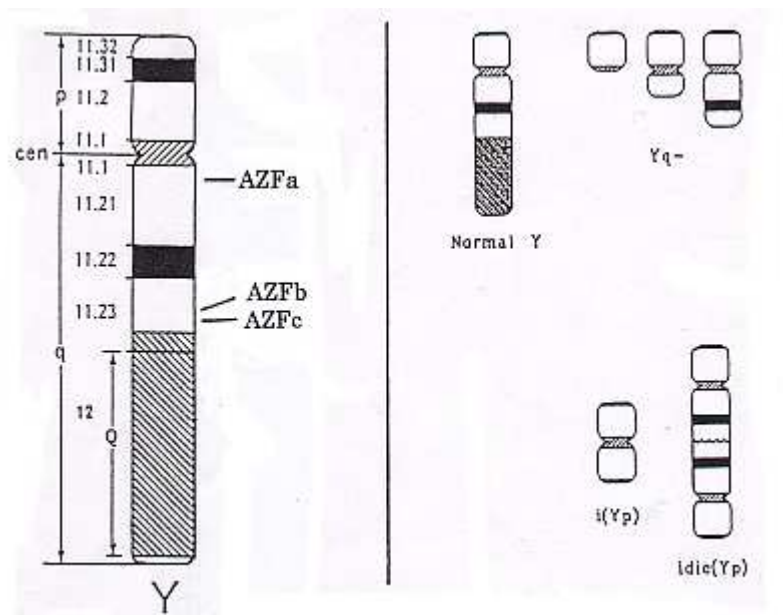


図1. 左：Yq11.23領域の無・乏精子症に関与する領域 右：Y染色体の構造異常.

避妊していないのに2年以上妊娠しないときは不妊症で、夫婦の8%~9%を占めます。WHOの統計によると不妊の原因が夫にあるのが20%、妻にあるのが38%、双方にあるのが27%、不明が15%です (de Kretser, 1997)。

男性不妊の10%が無精子症 (azoospermia)・乏精子症 (oligospermia) です。WHOの基準では、精液1 ml中の精子数2,000万以下を乏精子症、100万以下を高度の乏精子症 (severe oligospermia) と呼んで、区別します。無精子症の10%~15%、高度の乏精子症の5%~7%に染色体異常を伴うので、無・乏精子症の男性は必ず染色体分析をすべきです (De Braekeleer and Dao, 1991)。

男性・女性を総合した不妊と染色体異常については、【06b 不妊と染色体異常】をご参照ください。

### 1. 乏・無精子症と染色体異常

1) 無精子症の10%~15%に染色体異常を認めます。その9割以上がXXY (またはXXY/XY) で、いわゆるKlinefelter症候群です。その他にYq-, i(Yp), inv(Y)などのY染色体構造異常、常染色体の相互転座、XX男性などを認めます。(De Braekeleer and Dao, 1991)。

2) 高度 (100万/ml以下)の乏精子症では、5%~7%に染色体異常を伴います。XXYは少なく、常染色体のRobertson型転座・相互転座・逆位が大部分を占め、その他にXXY, Yq-を少数認めます。この理由で無精子症・高度の乏精子症ではGバンド分析による染色体検査は欠かせません。

### 2. Yq11.23の微細欠失

無・乏精子症に係るYq11.2の欠失領域はセントロメアから遠位に向かってAZFa (0.8 Mb)、AZFb (6.2 Mb)、AZFc (3.2 Mb)があります (図1・表1)。遺伝子はUSP9Y, DBY, YRRM1 (RBMY), DAZがあり、何れも欠失すると無精子症~高度の乏精子症 (無・乏精子症と省略) になりますが、変異の証明されているのはUSP9Yだけです (Sargent et al., 1999)。この4種のうちではDAZがもっとも重要で、無・乏精子症の10%以上で欠失しています。DAZ欠失を持つ患者の精巢の組織像は精母細胞が全くみられないもの (Sertoli cell only syndrome) から精子の形成が中断したものまで様々で、病理組織像から染色体の欠失部位を推定することはできません。DAZの欠失を証明するには次の方法があります。

a) *DAZ*の一部をプローブとして染色体 FISH 分析で欠失を証明する。

b) *DAZ*の一部をプライマーとして PCR で増幅し、ゲル電気泳動によって 124 bp バンドを検出する。

*DAZ*に次いで重要なのは *DBY*で、その欠失では

精巣は Sertoli cell only syndrome かまたは精母細胞が殆ど無いのが特徴です (Foresta et al., 2000)。Sertoli cell only syndrome の患者の 9.7%に *DBY*の欠失を認めます。

表 1. 無・乏精子症で欠失している遺伝子

略称	名称	亜領域	コピー数	頻度(%)	報告
<i>USP9Y</i>	ubiquitin-specific protease 9, Y	AZFa	1	<1	Sun et al., 1999
<i>DBY</i>	DEAD/H box polypeptide, Y	AZFa	4.2		Sargent et al., 1999
<i>YRRM1</i> <sup>a</sup>	Y chromosome RNA recognition motif	AZFb	~30		Ma et al., 1992
<i>DAZ</i>	deleted in azoospermia	AZFc	7	>10	Reijo et al., 1995

<sup>a</sup>以前は *RBMY*と呼びました。

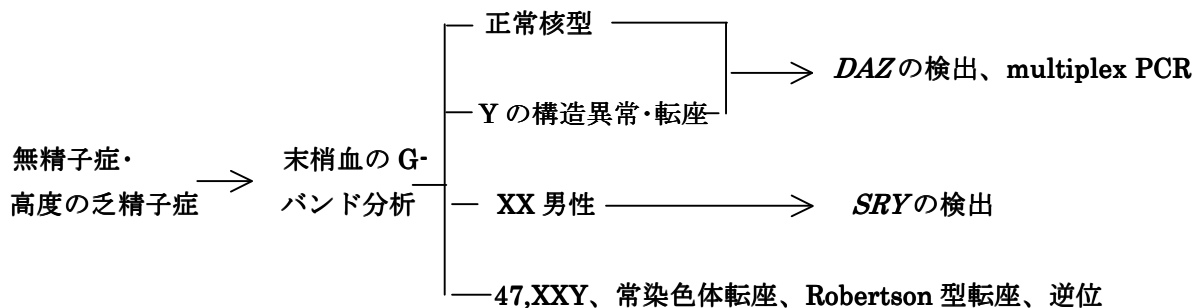


図 2. 無・乏精子症の検査の手順

### 3. 無・乏精子症の染色体検査

無精子症・高度の乏精子症では必ず染色体検査をすべきですが、その手順を図 2 に示します。① 末梢血リンパ球の G-バンド分析、② *DAZ* の検査、を組合せるのが合理的です。② は次の何れかを選ぶことができます。a) *DAZ* をプローブとした染色体 FISH 法。b) *DAZ* を PCR 法により増幅した後に電気泳動する方法。G-バンド法の結果を見た後に正常核型 (バンド法で検出できない微細欠失を含む) または Y の構造異常であれば、*DAZ* の有無を見るためにカルノア液中に固定保存した培養リンパ球を用いて染色体 FISH 分析を行うことができます。

FISH 法ではプローブとして *DAZ* に *DYZ3* (Y のセントロメアプローブ) を組合せてあるので、構造異常の染色体が Y であること、*inv dup Y* ならセントロメアが二つあることも確認できます。PCR 法によるのであれば、コントロールとして *SRY* (男性

決定因子。Y の短腕に存在) を使うので、*SRY* も同時に検出できます。

将来は患者血液から DNA を抽出し multiplex PCR により Yq11.2 の多数の部位 (STS) の微細欠失を検出する方法が FISH 法に代わって普及するものと思われます。

### 4. 実例

#### 1) Y 染色体の異常を認めるとき

無精子症の男性を G-バンド分析し、次の核型でした (図 1 右下)。Y 染色体長腕 q11.23 で切断し、鏡像で重複した形です。

46,X,idelic(Y)(q11.2)

idelic(Yp)または *inv dup(Yq)* と書くこともできますが、正式の記載法ではありません。FISH 法で *DAZ* の欠失を証明します。*DYZ1* を用いる FISH または C-バンドでは Yq12 と Yq11.23 の遠位部分が欠けている

ことを証明できます。Q-バンドは Yq12 が欠けていることを示すが、Yq11.23 の遠位部分が欠けていることは検出しません。 *DAZ* が欠けていないことがあります。 a) *DAZ* 以外の無精子症遺伝子の欠失、 b) 減数分裂の際の X と Y の対合不全、の何れかの可能性が考えられます。

2) G-バンドで検出できない Yq11.2 の微細欠失 Yq11.23 の微細欠失は G-バンド分析では検出できません。前記の4種類の無・乏精子症の遺伝子のうち *DAZ* は染色体 FISH 法または PCR 法で、*YRRM1* は PCR 法で検出できます。

#### 文献

De Braekeleer M, Dao TN: Cytogenetic studies in male infertility: A review. *Hum Reprod* 6:245-250, 1991.  
 de Kretser DM: Male infertility. *Lancet* 349:787-790, 1997.  
 Foresta C, Ferlin A, Moro E: Deletion and expression analysis of AZFa genes on the human Y chromosome revealed a major role for DBY in male infertility. *Hum Molec Genet* 9:1161-1169, 2000.  
 Ma K, Inglis JD, Sharkey A, et al.: A Y chromosome gene family with RNA-binding

protein homology: Candidates for the azoospermia factor AZF controlling human spermatogenesis. *Cell* 75:1287-1295, 1993.

Reijo R, Lee TY, Salo P, et al.: Diverse spermatogenic defects in human caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. *Nat Genet* 10:383-393, 1995.

Reijo R, Alagappan RK, Patrigo P, Page DC: Severe oligospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* 347:1290-1293, 1996.

Sargent CA, Boucher CA, Kirsch S, et al.: The critical region of overlap defining the AZF male infertility interval of proximal Yq contains three transcribed sequences. *J Med Genet* 36:670-677, 1999.

Sun C, Shaletsky H, Birren B, Devo K, Tang Z, Silber S, Oates R, Page DC: An azoospermic man with a de novo point mutation in the Y-chromosomal gene USP9Y. *Nat Genet* 23:429-432, 1999.

梶井 [2005年7月1日:改訂]