

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Effects of a partial deletion of the Y chromosome azoospermia factor (gr/gr deletion) on intracytoplasmic sperm injection outcomes in East Asian patients
別タイトル	顕微授精での東アジア人におけるAZF 部分欠失であるgr/gr 欠失の影響
作成者(著者)	玉置(石原)優子
公開者	東邦大学
発行日	2023.10.27
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：鈴木啓悦 / タイトル：Effects of a partial deletion of the Y chromosome azoospermia factor (gr/gr deletion) on intracytoplasmic sperm injection outcomes in East Asian patients / 著者：Yuko Tamaki, Yukiko Katagiri, Yusuke Fukuda, Hideyuki Kobayashi, Koichi Nagao, Masahiko Nakata / 掲載誌：Toho Journal of Medicine / 巻号・発行年等：9(2): 42-50, 2023 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661乙第2982号
学位記番号	乙第2817号
学位授与年月日	2023.10.27
学位授与機関	東邦大学
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD53933469

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

玉置（石原）優子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2817 号

学位申請者 : 玉 置 (石原) 優 子

学位論文 : Effects of a partial deletion of the Y chromosome azoospermia factor (gr/gr deletion) on intracytoplasmic sperm injection outcomes in East Asian patients

(顕微授精での東アジア人における AZF 部分欠失である gr/gr 欠失の影響)

著 者 : Yuko Tamaki, Yukiko Katagiri, Yusuke Fukuda, Hideyuki Kobayashi, Koichi Nagao, Masahiko Nakata

公表誌 : Toho Journal of Medicine 9(2): 42-50, 2023
DOI: 10.14994/tohojmed.2022-023

論文内容の要旨 :

背景・目的: Y染色体微小欠失はKlinefelter症候群について2番目に多い男性不妊の遺伝学的原因である。Y染色体長腕上に存在する無精子症因子(Azoospermia factor: AZF)は精子形成に関与しており、AZF領域はAZFa、AZFb、AZFc領域に分けられる。AZFa領域やAZFb領域の欠失患者では、精巣内精子回収術(Testicular sperm extraction: TESE)を施行しても精子回収は不可能とされている。男性不妊患者でのAZF欠失頻度は全世界で7%と報告され、AZF欠失頻度や欠失の内訳は地域差や人種差が認められている。AZFc領域の部分欠失であるgr/gr欠失はアジア人不妊男性に高頻度に認められる。一般的にgr/gr欠失はアジア人においては不妊に強い影響を及ぼさないとされているが、顕微授精の結果への影響は不明である。今回の研究では、特に東アジア人症例でのgr/gr欠失の顕微授精結果への影響を検討することを目的とした。

対象・方法: 2014年7月~2018年8月にAZF遺伝学的検査を受検した無精子症または重度乏精子症(射出精液中の精子数50万以下)の東邦大学医療センター大森病院の患者(253人)を後方視的研究の対象とした(東邦大学医学部倫理委員会承認番号:A18024)。AZF検査にはGENOSEARCHTM AZF Deletionを用い、検査結果は各プローブに対する判定表に基づいて決定した。TESEや顕微鏡下精巣内精子回収術(Microdissection-TESE: MD-TESE)により回収された精子の大部分は一旦凍結された。精子回収が

可能であった症例のパートナーに対し、調節卵巣刺激を施行し、採卵、顕微授精を施行した。受精率は顕微授精を施行した卵子数に対する受精数により求めた。胚盤胞到達率は顕微授精後 5-6 日目の胚盤胞数を受精数で割り求めた。

結果：正常核型でない症例(44 例)と東アジア人ではない症例(5 例)を除き、204 人を対象者とした。204 人のうち、83 人に AZF 微小欠失を認め、うち 65 人が gr/gr 欠失を呈した。gr/gr 欠失のある 37 人の患者(56.9%) (以下、gr/gr 欠失群)と AZF 微小欠失を認めなかった 77 人の患者(65.3%) (以下、AZF 欠失なし群)に TESE や MD-TESE を施行された。精子回収率は gr/gr 欠失群では 18 患者(48.6%)、AZF 欠失なし群では 36 患者(46.8%)だった。精子回収ができたカップルのうち、gr/gr 欠失群の 15 症例(34 周期)、AZF 欠失なし群の 29 症例(62 周期)で採卵が行われた。TESE 由来精子の受精率は、gr/gr 欠失群では 54.8%(85/155)、AZF 欠失なし群では 66.5%(326/490)であり、両群間に有意差を認めた($p < 0.01$)。胚盤胞到達率や臨床妊娠率は両群間に有意差を認めなかった。

考察：第一に、東アジア人、正常核型の TESE 由来精子の受精率は gr/gr 欠失群では AZF 欠失なし群と比較し、有意に低かった。Y 染色体微小欠失患者の射出精子や精巣精子の受精率は有意に低いとの報告があるが、本研究は Y 染色体微小欠失のうち特に、gr/gr 欠失患者かつ精巣精子の受精率を検討した。本研究対象においても、有意に受精率が低いことが示された。第二に、胚盤胞到達率や臨床妊娠率に関しては gr/gr 欠失群と AZF 欠失なし群の間に有意差は認めなかった。AZFc 領域の部分欠失での報告においても、一旦受精卵となれば、その後の顕微授精や妊娠成績に差はないとされており、今回の検討とも一致していた。第三に、TESE や MD-TESE での精子回収率は gr/gr 欠失群と AZF 欠失なし群に有意差は認めなかった。gr/gr 欠失における精子回収率の低下は報告されておらず、このことは gr/gr 欠失患者への遺伝カウンセリングの際にも重要な情報となりうると考えられた。第四に 204 人の無精子症・重度乏精子症の本研究の対象者のうち、31.9%に gr/gr 欠失を認めた。gr/gr 欠失の頻度は人種による影響があり、東アジア人は gr/gr 欠失頻度の高い人種と報告されている。

結論：東アジア人かつ正常核型の gr/gr 欠失者の TESE 由来精子の受精率が、有意に低いことが初めて示された。gr/gr 欠失者の TESE 由来精子は形態学的には完全に成熟した精子だが、gr/gr 欠失が受精率に影響を及ぼしている可能性がある。gr/gr 欠失の有無に関わらず精子回収率は同等であり、一旦受精卵となれば、顕微授精成績や妊娠成績は AZF 欠失なし群と同等だった。これらの結果は、gr/gr 欠失者への顕微授精施行前の説明に有用となりうる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2817 号	氏 名	玉 置 (石原) 優 子
学位審査担当者	主 査	鈴 木 啓 悦
	副 査	中 島 耕 一
	副 査	田 中 京 子
	副 査	中 野 裕 康
	副 査	三 上 哲 夫

学位論文の審査結果の要旨 :

Y 染色体長腕上に存在する無精子症因子(AZF)は精子形成に関与しており、Y 染色体微小欠失は男性不妊の遺伝的原因である。AZF 領域はAZFa、AZFb、AZFc 領域に分けられ、AZFa 領域およびAZFb 領域の欠失患者では、精子回収は不可能とされているが、AZFc 領域の部分欠失である gr/gr 欠失はアジア人不妊男性に高頻度に認められるものの、アジア人では不妊に強い影響を及ぼさないとされている。申請者らは、gr/gr 欠失に注目して顕微授精結果への影響を後方視的に検討した。

申請者らは、2014 年 7 月～2018 年 8 月に東邦大学医療センター大森病院にて AZF 遺伝学的検査を受検した無精子症または重度乏精子症患者のうち正常核型の東アジア人患者 204 人に関して後方視的に解析した。精巣内精子回収術(TESE)や顕微鏡下精巣内精子回収術(MD-TESE)により精子回収が可能であった症例のパートナーに対し、顕微授精を施行し、受精率や胚盤胞到達率などについて統計的に解析した。

204 人のうち、83 人に AZF 微小欠失を認め、うち 65 人 (31.9%) が gr/gr 欠失を呈した。この gr/gr 欠失を認めた 65 人と AZF 欠失のない 118 人を比較したが、年齢や各種ホルモン値に有意な差を認めなかった。gr/gr 欠失群の 37 人の患者(56.9%)と AZF 欠失なし群の 77 人の患者(65.3%)に対して TESE や MD-TESE が施行された。結果として、正常核型の東アジア人における TESE 由来精子の受精率は gr/gr 欠失群 (54.8%) では AZF 欠失なし群 (66.5%) と比較し、有意に低かった($p<0.01$)。一方、TESE・MD-TESE での精子回収率・胚盤胞到達率・臨床妊娠率に関しては、両群の間に有意差は認めなかった。

以上より、東アジア人は gr/gr 欠失頻度の高い人種と報告されているが、申請者らは、東アジア人の gr/gr 欠失患者では TESE 由来精子の受精率が有意に低い事を初めて示した。一方、精子回収率は同等で、一旦受精卵が形成されると顕微授精や妊娠の臨床的成績は同等である事も示した。これらの結果は、gr/gr 欠失患者への顕微授精施行前の説明などにおいて有用な知見と考えられた。

学位審査会当日、審査委員からは、gr/gr 欠失症例では受精率が低かったものの臨床的妊娠率に差がなかった理由は何か、gr/gr 欠失症例においてむしろ live birth rate が高かった理由は何か、誕生した児に関する長期観察の報告はあるのか、など多くの質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して、的確に回答された。申請者は、研究内容に関して十分理解し、AZFc 領域の部分欠失である gr/gr 欠失の生殖医療における臨床的意義に関して綿密に考察された。以上より、学位の授与に値すると判定された。