

Y染色体微小欠失分析

～ 男性不妊症の原因診断と治療のために ～

Y染色体微小欠失分析とは

Y染色体微小欠失は、男性不妊症の遺伝学的原因のうち、クラインフェルター症候群に次いで2番目に多いことが知られています¹⁾。Y染色体微小欠失分析では、Y染色体長腕上に存在するAZF (Azoospermia factor) 領域の欠失の有無やその部位を診断します。AZF領域は造精機能を担っており、AZFa、AZFb、AZFcの3領域から構成されます。AZFcには、造精機能関連遺伝子であるDAZ (deleted in azoospermia) 遺伝子が含まれます。

検査の目的

本検査は、男性不妊症の原因究明の一助となるだけでなく、その後の治療方針を考える上でも重要な情報となります¹⁾²⁾。AZF領域の欠失の有無およびその部位の特定は、精巣内精子採取術 (Testicular sperm extraction : TESE) による精子回収の可能性を予測することができます¹⁾²⁾。

検査対象となりうる患者

無精子症や乏精子症であり、TESEや細胞質内精子注入法 (intracytoplasmic sperm injection : ICSI) の実施を検討している患者。

検査の有用性

男性不妊症の原因究明

無精子症や乏精子症の患者の10%～15%に、Y染色体長腕上に存在するAZF領域の一部あるいは全体の欠失が認められます³⁾。

治療方針の検討材料

AZF領域の欠失部位とTESEによる精子回収成功率の関連性が知られており、欠失の有無およびその部位の特定により、精子回収の可能性を予測できます¹⁾。AZFcの欠失では、精子形成能が残存しており、TESEによる精子回収成功率は50%～75%であることが報告されています²⁾。

参考

EAA (European Academy of Andrology) およびEMQN (European Quality Monitoring Network Group) が発行したガイドライン¹⁾では、Y染色体微小欠失分析の役割について以下のように記載されています。

■AZFa、AZFbの完全欠失あるいはAZFb+cの完全欠失の場合はTESEの実施を推奨すべきではないため、ICSIやTESE/ICSIの受検者となりうる無精子症や高度乏精子症患者には、Y染色体微小欠失のスクリーニング検査が案内されるべきです。

完全欠失部位	表現型	TESEによる精子回収の可能性
AZFa	SCO*1症候群による無精子症	
AZFb	SCO症候群や精子形成停止による無精子症	精巣内精子採取の可能性はない
AZFb+c		
AZFc	無精子症、乏精子症	精巣内精子採取の可能性があり、ICSIにより挙児を得る可能性がある

*1 SCO (Sertoli cell only)

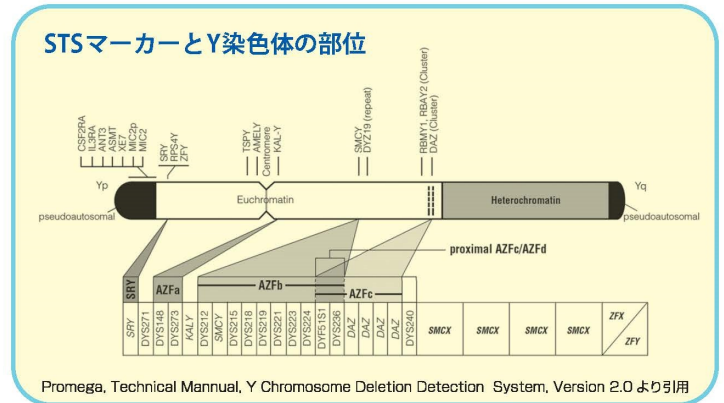
弊社のY染色体微小欠失分析

対象領域

- AZFa, AZFb, AZFcの3領域の全てを分析対象としています。EAA/EMQNが検査の対象として推奨している領域を全て網羅しています。
- Y染色体短腕上の精巣決定因子 (testis-determining factor: TDF) 領域のコントロールとして、SRY (Sex-Determining Region Y) 遺伝子を本検査の対象とすることにより、XX男性の検出が可能になります。

検査方法

- 本分析システムは、20種類のSTS (Sequence-tagged sites) に特異的なプライマーで構成されています。これらのプライマーは、マルチプレックスPCR (polymerase chain reaction) 法によりY染色体特異的領域からDNA断片を増幅します。
- PCRによる増幅産物は、アガロースゲル電気泳動により分離され、エチジウムブロマイド染色によって染色されたバンドを観察することで、微小欠失の有無を判定します。



留意事項

- 本検査ではAZF領域以外のY染色体微小欠失を検出することは出来ません。男性不妊症の患者に認められるY染色体微小欠失の94%がAZF領域の欠失であり、残りの6%はAZF領域以外の欠失です⁴⁾。
- 本検査にてAZF領域の微小欠失が検出されない場合の治療法は、現時点ではTESEおよびICSIであることに変わりはありません。
- ICSIで生まれた男児には、男性不妊症の原因となったY染色体微小欠失が遺伝する可能性があります⁵⁾。日本不妊学会 (現: 日本生殖医学会) のガイドラインではICSIを施行する際の留意および配慮すべき事項として以下を挙げています⁶⁾。

- ① Y染色体上の微小欠失と造精機能障害との関連について十分に説明する。
- ② このような精子を用いた顕微授精によって成立した妊娠では、出生児が男児の場合、同様の遺伝子異常が伝達される可能性があることを十分に説明する。
- ③ 遺伝カウンセラーを交えた説明や情報提供が望ましい。
- ④ 夫婦から文書によるインフォームドコンセントを得ておく。

検体受託要領

検査項目名	Y染色体微小欠失分析
検体必要量	全血 5ml または 唾液2ml または スwab
採取容器	全血: EDTA 採血管 2K (EDTA2K, EDTA3K, EDTA2Naの使用が可能です。フッ化ナトリウム / EDTA2Naは使用できません) 唾液: Oragene Dx 500 saliva collection kit スワブ: PurFlock buccal swab kit
検体の保存条件	冷蔵
所要日数	2~3週間 (弊社にて検体を受領した日より起算)
備考	• 本検査は、米国Laboratory Corporation of America Holdingsの子会社である Esoterix Genetic Laboratories, LLCで実施します。 • 検査実施料/判断料は保険未収載です。

参考文献

- 1) Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of y-chromosomal microdeletions. State of the art 2004. Int J Androl. 2004;27:240-249.
- 2) Sadeghi-Nejad H, et al. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications, and future directions. Part II: Y chromosome microdeletions. Urol J. 2007;4:192-206.
- 3) Chang PL, et al. Y chromosome microdeletion in a father and his four infertile sons. Hum Reprod. 1999;14:2689-2694.
- 4) Foresta C, et al. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. Endocr Rev. 2001;22:226-239.
- 5) Page DC, et al. Men with infertility caused by AZFc deletion can produce sons by intracytoplasmic sperm injection, but are likely to transmit the deletion and infertility. Hum Reprod. 1999;14:1722-1726.
- 6) 日本不妊学会 (現: 日本生殖医学会) 「Y染色体微小欠失を有する不妊患者に対する顕微授精について」2000年9月26日