



Title	孤発性非閉塞性無精子症患者115名における網羅的遺伝学的解析
Author(s)	村西, 雄貴
Description	配架番号 : 2925
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16433号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16433
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95968
Type	doctoral thesis
File Information	MURANISHI_Yuki.pdf



学位論文

孤発性非閉塞性無精子症患者 115 名における
網羅的遺伝学的解析

**(Systematic molecular analyses for 115 karyotypically
normal men with isolated non-obstructive
azoospermia)**

2025 年 3 月

北海道大学

村西 雄貴

学位論文

孤発性非閉塞性無精子症患者 115 名における
網羅的遺伝学的解析

**(Systematic molecular analyses for 115 karyotypically
normal men with isolated non-obstructive
azoospermia)**

2025 年 3 月

北海道大学

村西 雄貴

目次	1 頁
発表論文目録および学会発表目録	2 頁
要旨	4 頁
略語表	7 頁
緒言	8 頁
対象と方法	11 頁
結果	14 頁
考察	22 頁
結論	25 頁
謝辞	25 頁
利益相反	26 頁
引用文献	27 頁
補足表	31 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究結果は以下の論文に掲載されている。

1. Yuki Muranishi, Yoshitomo Kobori, Yuko Katoh-Fukui, Satoshi Tamaoka, Atsushi Hattori, Akiyoshi Osaka, Hiroshi Okada, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Tomoko Kawai, Hiroko Ogata-Kawata, Toshiyuki Iwahata, Kazuki Saito, Masafumi Kon, Nobuo Shinohara, Maki Fukami. Systematic molecular analyses for 115 karyotypically normal men with isolated non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2024 May 2;39(5):1131-1140. doi: 10.1093/humrep/deae057. PMID: 38511217.
2. Yuki Muranishi, Yuko Katoh-Fukui, Atsushi Hattori, Yoshitomo Kobori, Akiyoshi Osaka, Hiroshi Okada, Toshiyuki Iwahata, Masafumi Kon, Nobuo Shinohara, Maki Fukami. Compound heterozygous *KCTD19* variants in a man with isolated nonobstructive azoospermia. Reprod Med Biol. 2024 Sep 24;23(1):e12608. doi: 10.1002/rmb2.12608. PMID: 39318590; PMCID: PMC11420532.

本研究の一部は以下の学会で発表した。

1. Yuki Muranishi, Yoshitomo Kobori, Yuko Katoh-Fukui, Satoshi Tamaoka, Atsushi Hattori, Akiyoshi Osaka, Hiroshi Okada, Kazuhiko Nakabayashi, Kenichiro Hata, Tomoko Kawai, Hiroko Ogata-Kawata, Toshiyuki Iwahata, Kazuki Saito, Masafumi Kon, Nobuo Shinohara, Maki Fukami.
Copy-number variations in azoospermia factor (AZF) regions are risk factors for patients with spermatogenic failure.
The 67th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics 2022, December 14-17, Poster.
2. Yuki Muranishi, Yoshitomo Kobori, Yuko Katoh-Fukui, Satoshi Tamaoka, Atsushi Hattori, Kazuhiko Nakabayashi, Hiroko Ogata-Kawata, Maki Fukami.
The contribution of monogenic and oligogenic causes to the etiology of idiopathic non-obstructive azoospermia.
The 68th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics 2023, October 11-14, Poster.
3. Yuki Muranishi, Yoshitomo Kobori, Yuko Katoh-Fukui, Satoshi Tamaoka, Atsushi Hattori, Akiyoshi Osaka, Hiroshi Okada, Kazuhiko Nakabayashi, Tomoko Kawai, Hiroko Ogata-Kawata, Toshiyuki Iwahata, Masafumi Kon, Nobuo Shinohara, Maki Fukami.

Systematic molecular analyses for 115 karyotypically normal men with isolated non-obstructive azoospermia.

The 69th Annual Meeting of the Japan Society of Human Genetics 2024, October 9-12, Oral.

要旨

【緒言】 男性不妊は全男性の約 8%が直面する疾患の一つで、昨今出生率の低下する本邦においては解決すべき喫緊の課題である。その中でも非閉塞性無精子症(Non-obstructive azoospermia: NOA)は、男性不妊の 10-15%を占める common disease の一つである。NOA の診断には精液検査により無精子症と診断された男性に対して、精巣内精子採取術 (Testicular sperm extraction: TESE) が実施されるが、これは苦痛を伴う侵襲的な処置であり、特に顕微鏡補助下 TESE

(Microdissection TESE: MD-TESE) では術後合併症として精巣萎縮のリスクがある。このため、NOA の診断にはより簡便で非侵襲的な方法が求められている。NOA は、単一疾患としての孤発性 NOA と先天性症候群の一症状としての症候性 NOA に分けられる。孤発性 NOA の病因として、これまでに遺伝学的要因や環境要因の関与が示唆されているが、近年次世代シーケンサーなど、遺伝子検索技術の発展により、特に遺伝学的要因が徐々に明らかになりつつある。既報の研究から、NOA の遺伝学的要因には、染色体異数性、Yq11.2 の無精子症因子 (Azoospermia factor: AZF) 領域の微小欠失、単一遺伝子異常が関与することが明らかになっているが、これらにはいくつかの問題点が存在する。第一に、技術的な困難さもあるが、AZF 領域内の遺伝子領域の重複や複雑なコピー数多型 (Copy-number variation: CNV) が考慮されていない点が挙げられ、第二に単一遺伝子異常による NOA 発症の頻度が、目的とする標的遺伝子が少ないことで過小評価されている可能性が挙げられる。そこで本研究では、46,XY の正常核型を有する孤発性 NOA 男性 115 人を対象に、研究 1 として AZF 領域内の CNV を、Sequenced tagged-site PCR (STS-PCR)および多重ライゲーション依存性プローブ増幅法 (Multiplex ligation-dependent-probe amplification: MLPA) を用いて解析し、微小欠失以外の CNV についても検索した。また、研究 2 として非 Y 染色体におけるヌクレオチド変異を全エクソーム解析 (Whole exome-sequencing: WES) を用いて解析を行い、標的遺伝子について既出の総説 5 編から抽出した 162 の NOA 関連遺伝子に着目して解析した。さらに、標的遺伝子以外の遺伝子についても希少な有害変異がないか検索した。最後に研究 3 として、WES データを用いて最適化シーケンスカーネル関連解析(Optimized sequence kernel association test: SKAT-O)を行うことで、孤発性 NOA 患者に共通する遺伝子変異の蓄積がないか解析した。

【対象と方法】 対象患者は正常な 46,XY 核型を有する孤発性 NOA の日本人男性 115 人とした。研究 1 は、欧州アンドロロジー学会および欧州分子遺伝学学会 (the European Academy of Andrology and the European Molecular Genetics: EAA/EMQN) ガイドラインに従って STS-PCR で解析を行った。また、AZF 領域内の微小欠失が同定されなかった患者に関して MLPA を用いた追加解析を行

った。検出された CNV の病原性については EAA/EMQN ガイドラインに従って評価した。研究 2 としての Y 染色体上の遺伝子変異については、WES を用いて希少な有害変異に着目して検索した。標的遺伝子は NOA 発症に関連する 162 遺伝子を既出の総説から選出し、その遺伝子内の変異について検索した。また、その他の遺伝子についても、両アレル上に存在するホモ・ヘテロ接合性およびヘミ接合性の希少な有害変異がないか検索した。病原性については、タンパク質を切断する変異、スプライス部位変異、および有害なミスセンス変異に着目した。ミスセンス変異については、Combined Annotation Dependent Depletion (CADD; <http://cadd.gs.washington.edu>) を使用し、20 点以上を有害変異とみなした。最後に研究 3 として、NOA の発症原因となる AZF 領域内の CNV および単一遺伝子変異が確認されなかった 93 人の患者に対して、WES データを用いて SKAT-O を実施することで、患者間で共有される変異遺伝子の蓄積がないか解析を行った。

【結果】研究 1 の結果として、AZF 領域内の CNV は患者 63 例で 13 種類確認され、そのうち NOA 発症の決定的要因となっている CNV は完全 AZFa/AZFb 欠失または b2/b4 欠失として 9 例 (7.8%) の患者に認められた。日本および中国の過去の研究と比較すると、本研究の患者群では AZF 領域内の CNV 頻度が高く、特に日本人患者では中国人患者と比較して gr/gr 欠失が高頻度 (36.5% 対 7.1%) であった。新たに報告された gr/gr 三重複、部分 AZFb 欠失、AZFa および AZFc 領域をまたぐ多重欠失も確認された。研究 2 として、WES を用いた既知の原因遺伝子/感受性遺伝子/候補遺伝子の変異解析により、6 例において *DMRT1*、*PLK4*、*SYCP2*、*TEX11*、および *USP26* 遺伝子内の病原性変異が確認されたほか、他の遺伝子における複数の病的意義の不明な変異も確認された。その他の遺伝子について、両アレル性のホモ・ヘテロ接合性変異およびヘミ接合性変異に着目すると、73 のホモ接合性変異、204 の多重ヘテロ接合性変異、および 165 のヘミ接合性の有害変異が検出された。その中で造精機能に関連する遺伝子について着目すると、*TAF7L*、*DNAH2*、および *DNAH17* における変異が 3 例の患者に同定された。また、一部の患者では、複数の遺伝子に希少な有害変異を有している症例が認められた。研究 3 として、SKAT-O では、患者群において希少な有害変異が有意に蓄積している遺伝子は検出されなかった。

【考察】本研究では、核型正常の孤発性 NOA 患者 115 例の遺伝学的基盤の解明を目的とした。研究 1 で行った AZF 領域内の CNV 解析では、gr/gr 欠失が非ハプロタイプ D の日本人男性における NOA リスクを高める可能性が示唆された。また、AZF 領域内の有害な CNV が、孤発性 NOA 症例の少なくとも 8% に寄与していることが明らかとなった。MLPA の有用性も確認され、STS-PCR で見落とされていた CNV の検出が可能であった。ただし、その病的意義につい

ては不明であった。研究 2 では、162 の NOA 原因遺伝子の変異解析を行い、特に *DMRT1* および *TEX11* の新規変異が NOA 発症における重要な役割を果たしていることが示された。さらに、WES 解析により精子形成に関与する複数の有害変異を同定し、両アレル性およびヘミ接合性変異の重要性が明らかになった。研究 3 の SKAT-O では、有意な遺伝子変異の蓄積が検出されず、孤立 NOA の病因が非常に多様であることが示唆された。これらの結果から、非コード領域や環境要因も NOA 発症に影響を及ぼす可能性が考えられる。本研究の限界として、被験者数が少ないことや日本人男性に限定された点、同定された変異の機能解析が *In silico* でしか行われていない点が挙げられるが、本研究結果は NOA の病因解明に重要な知見を提供するものである。

【結論】本研究により、孤発性非閉塞性無精子症の病因の多様性が明らかになった。AZF 領域の CNV は日本人患者の半数以上に認められ、そのうち NOA 発症に関わる有害変異が少なくとも約 8%を占めていた。*DMRT1*、*TEX11*、*USP26*、*DNAH2*、*DNAH17*、および他の 3 つの遺伝子における有害な変異が、NOA の原因の約 8%を占めていると考えられた。他の遺伝的変異の役割は限定的である。この疾患の分子基盤の全体像を解明するには、今後両親検体の解析、遺伝学的背景とあわせた患者臨床データの詳細な解析、同定された遺伝子変異の機能解析が必要となる。

略語表

ACMG: the American college of medical genetics

AZF: azoospermia factor

CADD: Combined Annotation Dependent Depletion

CNV: copy-number variation

EAA/EMQN: the European Academy of Andrology and the European Molecular Genetics

GWAS: genome-wide association study

MD-TESE: microdissection testicular sperm extraction

MLPA: multiplex ligation-dependent probe amplification

MMAF: multiple morphological abnormalities of the sperm flagella

NOA: non-obstructive azoospermia

SKAT-O: Optimized sequence kernel association test

STS-PCR: Sequence tagged-site polymerase chain reaction

TESE: testicular sperm extraction

VUS: Variant of unknown significance

WES: whole-exome sequencing

【緒言】男性不妊は全男性の約 8%が直面する疾患の一つで、昨今出生率の低下する本邦においては解決すべき喫緊の課題である。その中でも非閉塞性無精子症 (NOA) は、男性不妊全体の 10-15%を占め、精巣内の重度の造精機能障害により射精液中に精子がひとつも確認されない比較的頻度の多い疾患である (Wosnitzer et al, 2014)。NOA の診断は、精液検査で無精子症と診断された男性患者に対して精巣内精子採取術 (Testicular sperm extraction: TESE) を実施し、採取された精細管内の精子数が非常に少ないまたは全く確認できなければ臨床的な確定診断となる。一方で、診断的な TESE、特に顕微鏡下 TESE

(Microdissection TESE: MD-TESE) に関しては、苦痛を伴う侵襲的な処置であり、術後合併症として精巣萎縮やそれに伴う性腺機能障害などのリスクを有している。以上から、少なくとも NOA のスクリーニングにおいては、遺伝学的解析などの非侵襲的な診断方法の開発が進み、診断の一助となることが期待されている。しかしながら、遺伝学的解析を応用するのにあたり、変異陽性例と臨床情報に関するエビデンスが乏しい状況である。このため、これらのエビデンスを速やかに構築していくことが求められている。

NOA は単一の症状として生じる孤発性 NOA の他に、カルマン症候群やクラインフェルター症候群のような先天性症候群の一症状として発症する症候群性 NOA に分けられる (Kasak and Laan, 2021)。このうち、孤発性 NOA は、複数の遺伝学的および環境要因によって生じる多因子疾患といわれている (Cervan-Martin et al, 2020)。遺伝学的要因に着目してみると、先行研究で Cioppi らは孤発性 NOA 患者の約 15%がクラインフェルター症候群などの染色体異数性または他の染色体異常に起因しており、約 7%は Yq11.2 の無精子症因子

(Azoospermia factor :AZF) a-c 領域における微小欠失、約 5%は単一遺伝子変異が病因であると報告し、NOA 患者における遺伝学的背景を明らかにした (Cioppi et al, 2021)。つまり、明らかな染色体異常のない患者においては、NOA の遺伝学的病因は主に①AZF 領域内の微小欠失、②非 Y 染色体上の単一遺伝子変異、③未知の遺伝学的原因に分類されると考えられる。しかしながら、これまで既報で行われてきた解析にはいくつか問題点がある。①においては、第一に AZF 領域内の微小欠失の詳細な検討がされていない点である。AZF 領域における微小欠失は、精原細胞遺伝子のコピー数を変化させ、精巣細胞におけるモザイク Y 染色体欠失のリスクを高めることで、造精機能を損なうと考えられており (Cioppi et al, 2021)、欧州アンドロロジー学会および欧州分子遺伝学学会 (the European Academy of Andrology and the European Molecular Genetics: EAA/EMQN) のガイドラインでは、AZFa または AZFb 領域における完全な欠失、および AZFc 領域における b2/b4 欠失が、それぞれ NOA の決定的なリスク因子として表記されている (Krausz et al, 2023)。一方で、AZFc 内の gr/gr 欠失

は、日本人における最も多い構造異常の一つであるが、西洋人においては造精機能障害のリスク因子と考えられているにも関わらず、日本人の造精機能への影響はこれまで証明されていない。第二に、AZF 領域内の遺伝子領域の重複や複雑な配列組み換えが詳細に検討されていない点である。Saito らは既報で、AZF 領域内の重複が NOA の病因に関与している可能性があることを報告した (Saito et al, 2015)。また Saito らは同時に、日本人においては、AZF 領域内の構造異常が非常に多様性に富んでおり、欠失や重複だけではなく複雑な配列組み換えを呈していたことを報告した。しかしながら、これらの構造異常の病的意義については不明のままである。本研究では研究 1 としてこのような AZF 領域内の構造異常が NOA 発症と関連しているかを明らかにするため、検証することとする。次に問題点②としては、NOA の発症原因となる単一遺伝子変異の頻度が過小評価されている可能性が考えられる。先に述べた Cioppi らが解析対象とした NOA 関連遺伝子の数は 38 であったが、現在ヒトにおいては 160 以上の NOA 原因遺伝子/感受性遺伝子/候補遺伝子が報告されており (Cioppi et al, 2021; Jiao et al, 2021; Kasak and Laan, 2021; Krauz et al, 2021; Kherraf et al, 2022)、マウスにおいては 400 以上の NOA 関連遺伝子が報告されている。したがって本研究では研究 2 として、これら関連遺伝子内の病原性変異を検証することとした。最後に問題点③については、NOA 患者間で共有される希少変異を有する遺伝子解析がこれまで行われていない点である。既報ではこれまで、いくつかのゲノムワイド関連解析 (Genome-wide association study: GWAS) が行われてきた (Hu et al, 2011; Zhao et al, 2012)。しかしながら、GWAS から得られる変異は、一般集団においても比較的頻度の高いコモンバリエーションに比重が傾くことから、これら GWAS の結果をそのまま NOA という病態に当てはめて良いのか疑問が出てくる。以上から、本研究では研究 3 として、NOA 患者に共通する希少な変異を有する NOA 関連遺伝子を探索することとした。研究 1-3 を通じて、孤発性 NOA 患者の網羅的な遺伝学的解析を行うことで、その遺伝学的背景を詳細に解明していきたいと考えた。

Sequence tagged-sites polymerase chain reaction (STS-PCR) は AZF 領域内の微小欠失を検出できる従来からの解析法であり、EAA/EMQN ガイドラインで AZFa-c 領域をカバーする座位の検索が推奨されている。多重ライゲーション依存性プローブ増幅法 (Multiplex ligation-dependent probe amplification: MLPA) は、疾患関連遺伝子座におけるコピー数多型 (Copy-number variation: CNV) をスクリーニングするのに有用な方法である (Stuppia et al, 2012)。研究 1 ではこれら 2 つの解析法を用いて AZF 領域内の CNV を検索した。さらに、研究 2 においては、ゲノム上の全ての遺伝子におけるエクソン領域の塩基配列をみる全エクソーム解析 (Whole-exome sequencing: WES) を用いて解析を行った。研究

3 では、これら WES データを用いた遺伝子ベースの関連解析である最適化シーケンスカーネル関連解析 (Optimized sequence kernel association test: SKAT-O) を行い、多因子疾患の関連から NOA 関連遺伝子の特定を試みた (Lee et al, 2012)。

【対象と方法】

解析患者 (研究 1-3)

2017 年から 2021 年の間に男性不妊を主訴に獨協医科大学埼玉医療センターリプロダクションセンターを受診した 487 名の男性患者のうち、以下を除外した計 115 名の核型正常の日本人 NOA 患者を解析対象とした：(1) TESE で精子回収できた患者 N=168、(2) 臨床情報が不十分 N=79、(3) 染色体異数性 N=53、(4) 何らかの器質的疾患を有する患者 N=32、(5) 閉塞性無精子症または乏精子症患者 N=33、(6) 検体不良 N=7。対象患者は全例、染色体転座や逆位を認めず、血中テストステロン値が正常基準値内にあり、精子形成に影響するような慢性疾患がなかった。多くの患者は、卵胞刺激ホルモン値が軽度から中程度に上昇しており、インヒビンによるゴナドトロピン分泌の負のフィードバック障害を反映しているものと考えられた (Kong et al, 2021)。

倫理承認と対照検体

本研究は、国立成育医療研究センターの倫理委員会で承認され、書面による参加者の同意を得た上で実施された。ゲノム DNA は末梢血由来のリンパ球から抽出された。研究 1 で用いた対照検体は生殖可能な健常男性 5 名から採取した。研究 2 の対照検体は、インハウスコントロールにある生殖可能な健常人 8 名の WES データを用いた。研究 3 に関しては生殖可能な健常人男性 202 人の WES データを用いて解析を行った。

研究 1：AZF 領域のコピー数解析

全患者を対象に Sequenced tagged-site PCR(STS-PCR)を行い、EAA/EMQN ガイドラインで男性不妊のマーカーの第一選択として推奨されている AZFa-c 領域をカバーする次のような 10 か所の座位を調べた：sY84、sY86、sY127、sY134、sY254、sY255、sY1189、sY1191、sY1192、sY1291 (Krausz et al, 2023)。STS-PCR の手技は、以下の通りである。それぞれのプライマーに対して AmpliTaq Gold® 360 Master Mix(Thermo Fisher Scientific、Waltham, MA, USA) を 10ml、プライマーForward(100μmol)0.2ml、プライマーReverse (100μmol) 0.2ml、および蒸留水 6.6ml の溶液に 100ng/μl に調整した検体 DNA 1ml を添加した計 18ml の溶液を用意した。PCR プログラムは、sY254 以外のプライマーに関しては、①94 度を 3 分、②94 度を 1 分、③61 度を 1 分、④72 度を 1 分、②-④を 35 サイクル行い、⑤72 度を 5 分、⑥12 度で維持した。sY254 のプログラムについては、①92 度を 2 分、②94 度を 1 分、③58 度を 1.5 分、④72 度を 2 分、②-④を 30 サイクル行い、⑤72 度を 5 分、⑥12 度で維持と

した。これらは当研究室で過去に行った先行研究で行っていた手法である (Saito et al, 2015)。

次に、AZF 領域内の微小欠失が認められなかった患者に対して MLPA を実施した。さらに、AZFa または AZFb 領域に欠失を認めた患者を分析し、CNV のサイズと構造を決定した。MLPA は、市販のキット (P360-B2、MRC Holland、Amsterdam) と ABI 3500 Genetic Analyzer(Thermo Fisher Scientific、Waltham, MA, USA)を用いて解析をおこなった。MLPA の手技は添付文書に従って行った。結果は Coffalyser(MRC Holland)を用いて解析した。各患者の MLPA プローブの相対ピーク面積は 5 つの対照検体の平均値で割ることにより算出した。検出された各 AZF 領域内の CNV の病原性は、EAA/EMQN ガイドライン(Krausz et al, 2023)に従って評価した。本研究の結果を、日本と中国で実施された 2 つの先行研究(Saito et al, 2015; Zhou et al, 2019)のものと比較した。

研究 2 : 遺伝子の変異解析

全患者に対して WES 解析を実施した。ライブラリーは SureSelect Human All Exon Kit(version 6, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA)を使用し、NovaSeq 6000(Illumina, San Diego, CA, USA)で 150bp のリードとして貼り付けて解析した。配列リードは、BWA-MEM(version 0.7.12、<http://github.com/lh3/bwa>)を使用して、ヒト参照ゲノム(GRCh37.p13)に対してマッピングされた。ローカル再アラインメント、塩基品質スコアの再校正、およびバリエーションコールは、ゲノム解析ツールキット(version 3.7, Broad Institute Cambridge, MA, USA)を使用して実行された。ヌクレオチドバリエーションは、ANNOVAR (<http://annovar.openbioinformatics.org>) を使用して注釈付けした。上記により検出された遺伝子変異のうち、タンパク質を切断するバリエーション、スプライス部位のバリエーション、および有害なミスセンス変異に着目した。ミスセンス変異の機能解析については、Combined Annotation Dependent Depletion(CADD; <http://cadd.gs.washington.edu>)を使用し、20 点以上を有害変異とみなした。1000 Genomes Project (<https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project>)、東北メディカル・メガバンク機構 (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp>)、および gnomAD(<https://gnomad.broadinstitute.org>) のデータベースを用いて、それぞれ一般集団における対立遺伝子頻度が 1.0%以上、0.1%以上のホモ接合型およびヘテロ接合性/ヘミ接合性バリエーションを除外した。また、インハウスコントロールとして登録されている 8 例の WES データで同定された変異も除外した。各変異の病原性評価は、米国遺伝医学アカデミー (the American college of medical genetics : ACMG) のガイドライン (Richards et al, 2015) に従った。検出された有害変異は、サンガーシーケンスにより確認した。スプライス部位のバリエ

ントが mRNA 構造に及ぼす影響は、Alternative Splice Site Predictor(<http://wangcomputing.com/assp/>)、Splice Site Prediction by Neural Network(https://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html)、Human Splicing Finder(バージョン 3.1、<http://umd.be/Redirect.html>)を使用して評価した。まず、162 の既知の原因遺伝子/感受性遺伝子/候補遺伝子における希少な有害変異を調べた (補足表 S2)。これらの遺伝子は、既出の総説論文 (Cioppi et al, 2021; Jiao et al, 2021; Kasak and Laan, 2021; Krauz et al, 2021; Kherraf et al, 2022) に基づいて選択し、以下の 5 つのカテゴリーに分類された: (1)血縁関係のない複数家系内の患者において変異が同定され、さらにヒト以外の動物種において精子形成不全を引き起こすことが確認された 29 遺伝子(原因遺伝子)、(2) ある 1 つの家系内の患者でのみ変異が同定され、さらにヒト以外の動物種において精子形成不全を引き起こすことが確認された 28 遺伝子 (原因遺伝子と推定される遺伝子)、(3) ヒトにおける乏精子症/精子形成不全のリスクと考えられている 24 遺伝子 (感受性遺伝子)、(4) ヒトの精巣内で発現し、ヒト以外の動物において精子形成不全と関連する 64 遺伝子 (候補遺伝子)、(5) ヒトにおける症候性無精子症と関連する 17 遺伝子 (症候性無精子症の原因遺伝子)。

次にゲノム上の有害な両アレル性のヘテロ接合性変異またはホモ・ヘミ接合性変異を同定するため、In silico 解析で有害と評価された変異を検索した。有害変異が検出された場合、その遺伝子が精巣で発現しているか、また、何らかの障害と関連付けられているかを調べた。特に、ヒトおよび他の動物における精子形成に関連する遺伝子を探索した。

研究 3 : 遺伝子ベースのゲノムワイド関連解析

SKAT-O によりゲノム内における NOA 関連遺伝子を調べた。検査感度を高めるため、NOA の原因となる有害変異のなかった患者を対象とした。選択した患者および 202 人の健常人男性における WES データを DRAGEN パイプライン (version 4.0.3; Illumina)で処理した。患者群と対照群の結果は、SNP and Variation Suite Software(version 8.4.1; Golden helix, Bozeman, MT, USA)を使用して比較した。解析対象の検体数が少ないため、SKAT-O は、標準的な p 値グリッドを使用して、非常に小規模なサンプルアルゴリズムで実行した。患者群で対照群よりも有意に頻度が高い希な有害変異を有する Refseq 遺伝子を探索した。

dbNSFP(version 3.0, <http://database.liulab.science/dbNSFPconn>)の 6 項目中 5 項目以上で良性と評価されたミスセンス変異は除外し、gnomAD データベースで登録されているアレル頻度が 0.1%以上の一般的な変異は除外した。ボンフェローニ補正後 p 値が 0.05 未満である場合を有意とみなした。

【結果】

研究 1：AZF 領域のコピー数解析

STS-PCR 法では 7 種類の微小欠失が検出され、その後の MLPA 法では AZF 領域でさらに 6 種類の CNV が検出された。合計すると、115 人の患者のうち 63 人で 13 種類の CNV が確認された（表 1、図 1、補足表 S1）。このうち、gr/gr 欠失は 40 人の患者で認められ、AZFb 領域における部分欠失および完全欠失を含むその他の単純欠失は 12 人の患者で認められた。単純増幅は 4 つのタイプが 4 人の患者で認められた。AZFa および AZFc 領域における複数の欠失を含む 3 種類の複雑な再配列が、7 人の患者で確認された。また、EAA/EMQN ガイドライン（完全 AFZa/AZFb 欠失および b2/b4 欠失）で説明されている NOA の発症原因として決定的な微小欠失（Krausz et al, 2023）を、9 人の患者で確認された。本研究の結果を日本および中国における過去の研究結果（Saito et al, 2015; Zhou et al, 2019）（表 1）と比較した。AZF 関連の CNV の総頻度および個々の CNV の頻度は、本研究の患者群では、以前に報告された日本人患者群と同等であり、日本人対照群よりも高かった。同様に、本研究結果は、日本人患者における gr/gr 欠失の高頻度（36.5% 対 7.1%）を除くと、中国人患者グループのデータと類似していた。さらに本研究結果で注目すべきは、これまで報告されていない gr/gr 三重複、部分 AZFb 欠失、および AZFa および AZFc 領域を含む多重欠失を検出したことである（表 1）。

表 1 無精子症因子（AZF）領域におけるコピー数多型（CNV）の頻度

被検者	本研究（日本）	齊藤ら（日本）		Zhou ら（中国）	
	患者 (n = 115) ^a	患者 (n = 56) ^b	対照 (n = 65) ^c	患者 (n = 197) ^d	対照 (n = 402) ^e
計	63 (54.8%)	33 (58.9%)	25 (38.5%)	62 (31.5%)	76 (18.9%)
単純 CNV					
単純欠失					
gr/gr 欠失	40 (34.8%)	23 (41.0%)	20 (30.8%)	14 (7.1%)	20 (5.0%)
b2/b4 欠失	7 (6.1%)	1 (1.8%)	1 (1.5%)	9 (4.6%)	0
b1/b3 欠失	1 (0.8%)	0	1 (1.5%)	0	2 (0.5%)
b2/b3 欠失	2 (1.7%)	0	0	8 (4.1%)	24 (6.0%)
CDY1 欠失	0	1 (1.8%)	0	0	0
完全 AZFa 欠失	0	0	0	2 (1.0%)	0
部分 AZFb 欠失	1 (0.8%)	0	0	0	0
完全 AZFb 欠失	1 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)	0
完全 AZFb+c 欠失	0	0	0	7 (3.6%)	0
単純増幅					
gr/gr 重複	1 (0.8%) ^f	3 (5.3%)	0	7 (3.6%)	5 (1.2%)
gr/gr 三重複	1 (0.8%) ^f	0	0	0	0
b2/b4 重複	1 (0.8%) ^f	0	0	0	2 (0.5%)
b2/b3 重複	0	0	0	3 (1.5%)	1 (0.2%)
部分 AZFa 重複	1 (0.8%) ^f	0	0	1 (0.5%)	4 (1.0%)
完全 AZFb+c 重複	0	1 (1.8%)	0	0	0
複雑な配列組み換え					
多重欠失					
完全 AZFa 欠失 + gr/gr 欠失	1 (0.8%)	0	0	0	0
多重増幅					
AZFc 内の多重重複	0	1 (1.8%)	0	2 (1.0%)	4 (1.0%)
AZFb+c 内の多重重複	0	0	1 (1.5%)	0	0
欠失 + 増幅					
gr/gr 欠失 + b2/b4 重複	5 (4.3%) ^f	1 (1.8%)	2 (3.1%)	0	0
gr/gr 欠失 + b2/b3 三重複	0	0	0	0	2 (0.5%)
gr/gr 二重欠失 + b2/b4 重複	0	1 (1.8%)	0	3 (1.5%)	2 (0.5%)
gr/gr 二重欠失 + b2/b4 三重複	1 (0.8%) ^f	1 (1.8%)	0	0	0
b2/b3 欠失 + gr/gr 重複	0	0	0	2 (1.0%)	6 (1.5%)
b2/b3 欠失 + gr/gr 三重複	0	0	0	0	2 (0.5%)
b2/b3 欠失 + DAZ1/2 重複	0	0	0	3 (1.5%)	2 (0.5%)

a 非閉塞性無精子症（NOA）患者

b 精子形成不全患者

c 一人以上の子を有する男性

d 矮小精巣を有する卵胞刺激ホルモン高値の無精子症男性

e 精子数、濃度、運動率、形態が正常で、生殖補助医療を受けずに少なくとも 1 人の子をもうけた男性

f EAA/EMQN ガイドラインに記載されている既知の NOA の原因となる CNV

g 多重ライゲーション依存プローブ増幅法で検出された CNV

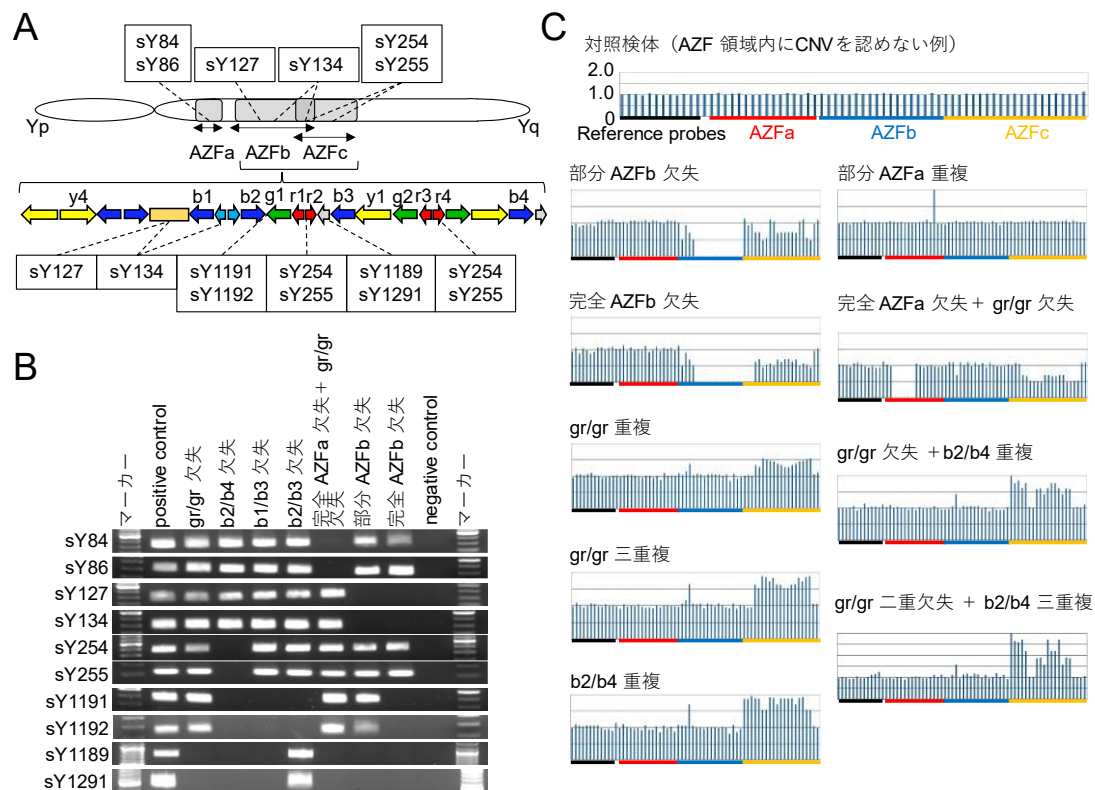


図 1. 無精子症因子（AZF）領域におけるコピー数解析

(A) AZFa、b、c 領域のゲノム構造。色のついた矢印は反復配列を示す

(B) 10 の遺伝子座に対する Sequence tagged-site PCR の代表的結果

(C) 多重ライゲーション依存プローブ増幅（MLPA）の代表的結果。重複と複雑な再配列のみを示す。ピーク値 1.0 はコピー数が対照と同数であることを示す

CNV：コピー数多型

研究 2：遺伝子の変異解析

WES 解析で得られたデータの中で、162 の標的遺伝子に着目することで、15 人の患者に 14 のまれな有害変異が確認された（表 2）。これらの変異はヘテロ接合性またはヘミ接合性変異であった。このうち、3 つの変異は常染色体顕性（*DMRT1*、*PLK4*、*SYCP2*）の、2 つの変異は X 染色体顕性（*TEX11*、*USP26*）の、それぞれ明確な原因遺伝子に影響を与えていた（図 2）。さらに *TEX11* の c.925+1G>T 変異は、ACMG ガイドライン（PVS1 + PM1 + PM2 + PM4 + PP4）に従って病原性があると評価されたが、残りの変異は病的意義の不明な変異（Variant of unknown significance: VUS）に分類された。*USP26* の p.R344W 変異は、以前に 2 人の NOA 患者で確認されている（Ma et al, 2016）。さらに、原因遺伝子と推定される *SYCP3* の変異が 1 人の患者で同定され、症候性 NOA の原因遺伝子である *AR*、*CHD7*、*KISS1R* のまれな有害変異が 8 人の患者で特定された。さらに、他の遺伝子で 69 の VUS が検出された（補足表 S3）。次に、ゲノム内の両アレル性のホモ・ヘテロ接合性変異およびヘミ接合性変異の同定を試みた。WES により、73 のホモ接合性変異、204 の多重ヘテロ接合性変異、および 165 のヘミ接合性変異が検出された（表 3 および補足表 S4）。このうち、ヒトおよび他の動物における精子形成不全と関連することが知られている遺伝子に位置する変異は 9 つであった（表 3）。9 つの変異には、*TAF7L* のヘテロ接合型変異と *DNAH2* および *DNAH17* の複合ヘテロ接合型変異が含まれていた。症例 19 では、2 つの遺伝子にヘテロ接合性変異が認められた。残りの 433 の変異は NOA と関連している可能性は低く、そのほとんどの遺伝子は精子形成不全以外の疾患と関連していることが示唆されていた（補足表 S4）。

表 2 非閉塞性無精子症の原因遺伝子/感受性遺伝子/候補遺伝子における希少変異

遺伝子			変異										
遺伝子名	ID	遺伝形式 ^a	cDNA	タンパク質変化	接合性	CADD _{phred} ^b	1000G _{alt} ^c	ToMMo ^d	gnomAD ^e	これまでの患者で報告があるか ^f	アミノ酸の保存性 ^g	ACMG	症例番号
Variants in definite causative genes													
<i>DMRT1</i>	NM_021951	AD	c.204G>T	p.K68N	ヘテロ接合性	27.6	-	-	-	なし	中	VUS	13
<i>PLK4</i>	NM_014264	AD	c.323T>C	p.F108S	ヘテロ接合性	28.5	-	-	-	なし	中	VUS	15
			c.188T>G	p.I63S	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	中	VUS	10
<i>SYCP2</i>	NM_014258	AD	c.1526_1528 del	p.R509del	ヘテロ接合性	-	-	-	1.63 × 10 ⁻⁴	なし	低	VUS	11
<i>TEX11</i>	NM_031276	XL	c.925+1G>T	-	ヘミ接合性	-	-	-	-	なし	-	Pathogenic	14
<i>USP26</i>	NM_031907	XL	c.1030C>T	p.R344W	ヘミ接合性	24.1	-	-	6.63 × 10 ⁻⁵	あり	低	VUS	12
Variants in putative causative genes													
<i>SYCP3</i>	NM_001177948	AD	c.647T>C	p.M216T	ヘテロ接合性	25.9	-	-	-	なし	中	VUS	16
Variants in a causative gene for syndromic non-obstructive azoospermia													
			c.167_168ins GCA	p.L56_L57insQ	ヘミ接合性	-	-	-	1.05 × 10 ⁻⁴	なし	-	VUS	72
<i>AR</i>	NM_000044	XL	c.215_216ins GCG	p.Q72_Q73ins R	ヘミ接合性	-	-	-	6.97 × 10 ⁻⁵	なし	-	VUS	69
			c.528C>A	p.S176R	ヘミ接合性	27.4	5.30 × 10 ⁻⁴	-	6.61 × 10 ⁻⁴	なし	中	VUS	73
			c.1208C>T	p.A403V	ヘミ接合性	25.8	-	-	2.70 × 10 ⁻⁵	なし	中	VUS	68
			c.5815C>T	p.R1939W	ヘテロ接合性	35.0	-	-	-	なし	高	VUS	70
<i>CHD7</i>	NM_017780	AD	c.6745G>A	p.D2249N	ヘテロ接合性	27.2	-	9.00 × 10 ⁻⁴	1.14 × 10 ⁻⁵	なし	高	VUS	1, 74
<i>KISS1R</i>	NM_032551	AD	c.316C>T	p.P106S	ヘテロ接合性	24.5	-	-	6.38 × 10 ⁻⁶	なし	中	VUS	71

ACMG: the American College of Medical Genetics guidelines; AD: autosomal dominant; VUS: variant of unknown significance; XL: X-linked.

a 精子形成不全患者で報告されている遺伝様式

b CADD (Combined Annotation Dependent Depletion、<https://cadd.gs.washington.edu/>) を用いた機能予測。20 点以上が有害な影響を示唆する

c 1000 ゲノムプロジェクトにおける対立遺伝子頻度 (<https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project>)

d 東北メディカル・メガバンク機構データベース (ToMMo、<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>) における対立遺伝子頻度

e ゲノムアグリゲーションデータベース (gnomAD、<https://gnomad.broadinstitute.org/>) における対立遺伝子頻度

f 非閉塞性無精子症の患者は PubMed またはヒト遺伝子突然変異データベースで報告されている

g 種を越えて影響を受けるアミノ酸配列の保存性：高、魚類からヒトまで保存されている；中、マウスからヒトまで保存されている；低、霊長類のみで保存されている

表 3 ヒトおよび他の動物における精子形成不全に関連する遺伝子で確認された、多重ヘテロ接合性およびヘミ接合性変異

遺伝子							変異							症 例
遺伝子名	ID	遺 伝 形 式	発現臓器	ヒト患者		遺伝 子破 壊動 物	cDNA	タンパク 質変化	CADD _phred ^a	1000G_all ^b	ToMMo ^c	gnomAD ^d	接合性	
				主な表現型	生殖 能力									
AKAP4	NM_003886	XL	精巣	精子無力症	不妊	不妊	c.1167C>A	p.N389K	23.8	2.65 × 10 ⁻⁴	-	1.10 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	17
			精巣、				c.17G>A	p.G6D	21.3	2.60 × 10 ⁻⁴	-	9.80 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	18
CFAP47	NM_001304548	XL	肺、甲状腺	精子無力奇形症	不妊	不妊	c.2819C>T	p.A940V	20.8	-	-	1.64 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	19
							c.9317T>G	p.M3106R	23.6	-	5.50 × 10 ⁻³	7.00 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	20
DNAH17	NM_173628	AR	精巣、脳	精子無力症	不妊	不妊	c.3178G>A	p.G1060S	23.1	-	9.00 × 10 ⁻³	1.18 × 10 ⁻⁴	多重ヘテロ接 合性	21
							c.6518C>T	p.P2173L	24.0	2.00 × 10 ⁻⁴	-	1.61 × 10 ⁻⁵		
DNAH2	NM_020877	AR	精巣、肺	精子無力症	不妊	不妊	c.5507A>G	p.K1836R	28.4	2.00 × 10 ⁻⁴	1.00 × 10 ⁻³	8.14 × 10 ⁻⁵	多重ヘテロ接 合性	22
							c.9291G>T	p.E3097D	23.0	2.00 × 10 ⁻⁴	1.00 × 10 ⁻³	7.44 × 10 ⁻⁵		
TAF7L	NM_024885	XL	精巣	乏精子無力症	不妊	矮小 精巣	c.666dupT	p.T223fs	-	-	-	-	ヘミ接合性	19

AR: autosomal recessive; XL: X-linked.

a CADD: Combined Annotation Dependent Depletion。20 点以上を有害変異とみなした (<https://cadd.gs.washington.edu/>)

b 1000G_all: 1000 Genomes Project (<https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project>)

c ToMMo: 東北メディカル・メガバンク機構データベース (<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>)

d gnomAD: ゲノムアグリゲーションデータベース (<https://gnomad.broadinstitute.org/>)

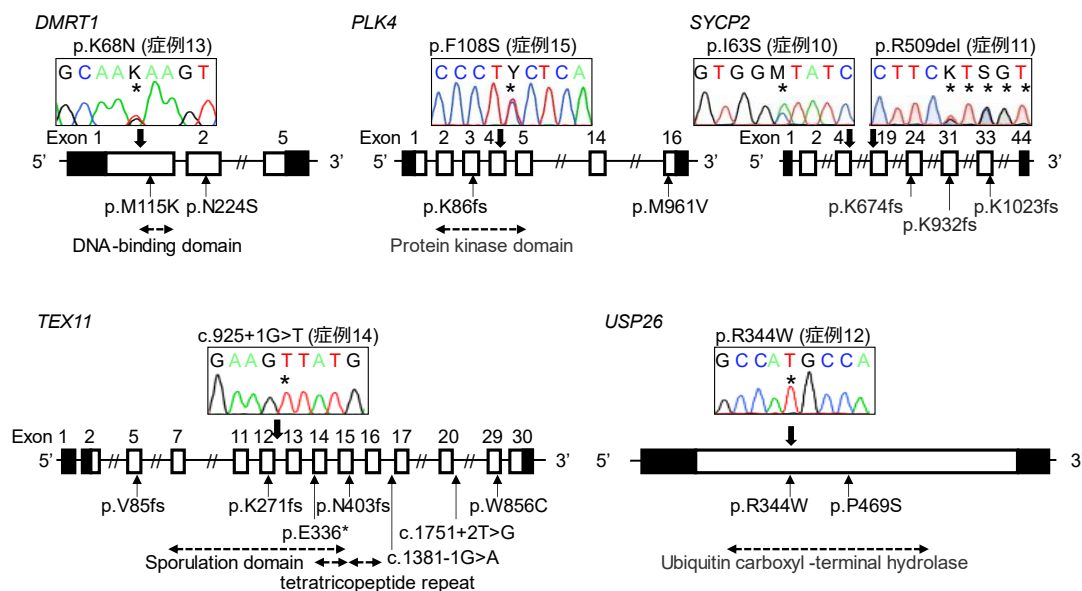


図 2. 非閉塞性無精子症（NOA）の原因遺伝子で特定された常染色体顕性または X 染色体連鎖性の変異体

今回同定された変異体（太い矢印）と、ヒト遺伝子変異データベース

（HGMD）（<https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>）に登録されている既知の病原性変異体が表示されている。クロマトグラム中のアスタリスクは変異ヌクレオチドを示す。水平の破線矢印は特定のドメインをコードする配列を表す。黒いボックスは非コード領域、白いボックスはコード領域を表す。エクソンとイントロンは縮尺通りに描かれていない。

研究 3：遺伝子ベースのゲノムワイド関連解析

NOA の原因となる CNV または単一遺伝子変異が判明していない 93 人の患者（症例 23-115）に対して SKAT-O を実施した。その結果、患者群で対照群よりも有意に多く認められた稀な有害変異を有する遺伝子は認められなかった（図 3）。

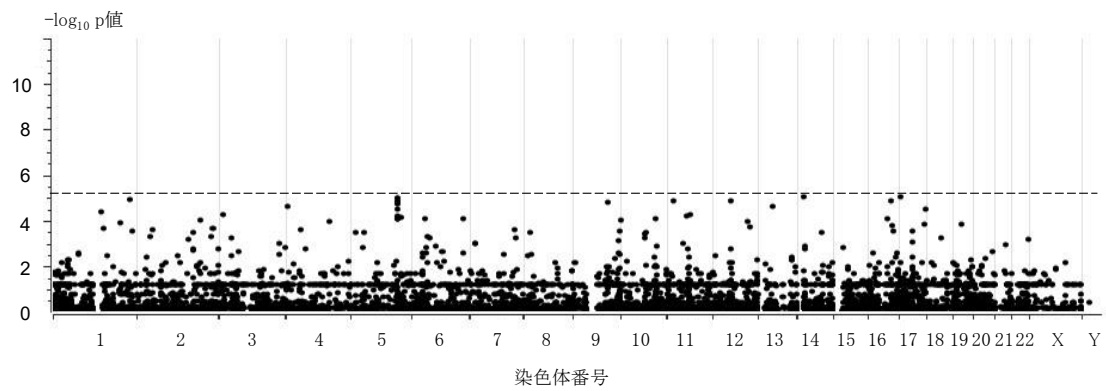


図 3. SKAT-O のマンハッタンプロット
破線は有意水準のカットオフ値 (Bonferroni 補正後 p 値 0.05) を示す

【考察】本研究は、核型正常の孤発性 NOA 患者の遺伝学的背景を解明することを目的とし、網羅的な解析を詳細に行った初めての報告である。研究 1 として、AZF 領域内の CNV を調べ、115 例中 63 例 (54.8%) の患者において、13 種類の CNV が確認された。その結果、3 つの注目すべき知見が得られた。第一に、40 例 (34.8%) の患者が gr/gr 欠失を有していた。この欠失は、日本人男性の約 30% を占めるハプロタイプ D に特徴的な欠失であるが (Iijima et al, 2020)、他のハプロタイプにおいても時折みられる構造異常である (Yang et al, 2010)。過去の報告によると、gr/gr 欠失はハプロタイプ D においては精子形成にほとんど悪影響を及ぼさないが、他のハプロタイプにおいては、無精子症・乏精子症のリスクを高めるといわれている (Krausz et al, 2023; Rozen et al, 2012; Saito et al, 2015)。したがって、gr/gr 欠失が精子形成不全にどの程度寄与しているかみるには、その集団依存効果を考慮する必要がある。本研究の患者群における gr/gr 欠失の頻度は、日本人対照群 (34.8% vs. 30.8%) よりもわずかに高かったことを踏まえると、この欠失は、非ハプロタイプ D の日本人男性における NOA リスクを高める可能性がある。第二に、gr/gr 欠失患者を解析から除外した場合、患者群における AZF 領域内 CNV の総数は 23/75 (30.7%) であった。この頻度は、日本および中国の対照群 (それぞれ 11.1% および 14.7%) よりも高く、日本人患者群 (30.3%) と同程度であった。これらの知見は、gr/gr 欠失以外の CNV が、NOA のリスクと関連していることを示唆していると考えられる。実際、EAA/EMQN ガイドライン (Krausz et al, 2023) において、NOA の決定的リスク因子として知られている微小欠失は、9 人の患者 (7.8%) で共有されていた。これらの結果は、AZF 領域内の有害 CNV が、孤発性 NOA 症例の少なくとも 8% を占めていることを示している。最後に、本研究では既報 (Saito et al, 2015; Zhou et al, 2019) で報告されていない新規の CNV (gr/gr 三重複、部分 AZFb 欠失、AZFa および AZFc 領域内の多重欠失) を同定することができた。AZFb 領域内の部分欠失は、2 つの逆位と 1 つの欠失を示す独特なゲノム構造を有していた。これらの結果は、日本人において AZF 領域が構造的多様性に富んでいることを示す。MLPA は STS-PCR 法で見落とされていた 6 つの CNV を検出することができたため、AZF 領域内 CNV の検出における MLPA の有用性が確認された。AZF 領域内の CNV と TESE の結果の関連は、今後の研究で明らかにする必要があると考えられる。

研究 2 として、162 の NOA 原因遺伝子/感受性遺伝子/候補遺伝子における変異解析を行った。その結果、15 人の患者において、14 の希少な有害変異が同定された。このうち、*DMRT1* および *TEX11* における変異はこれまで報告されておらず、それぞれ症例 13 および 14 において NOA 発症の決定的因子であることが以下 3 つの理由で考えられた：(1) *DMRT1* における p.K68N 変異は

CADD スコアが高く、*TEX11* における c.925+1G>T 変異は スプライス部位を破壊すると予測された（図 2、補足表 S5）、（2）これらの変異は調査したすべての公開データベースには存在せず、（3）これらの遺伝子の単一遺伝子変異が孤発性 NOA の原因となることが知られている（Yatsenko et al, 2015; Emich et al, 2023）。これらの結果は、孤発性 NOA の原因遺伝子として *DMRT1* および *TEX11* の重要性を裏付けるものであり（Tang et al, 2022; Wrywoll et al, 2022）、これらの遺伝子の変異スペクトルを広げるものであると考えられた。同様に、*USP26* の p.R344W 変異は、既報にて NOA 患者 2 人における疾患発症原因として報告されているため（Ma et al, 2016）、症例 12 の NOA 発症の原因と考えられる。また、NOA 原因遺伝子である *PLK4* および *SYCP2* の有害変異も NOA と関連している可能性があるが、原因遺伝子候補である *SYCP3* の変異の病原性はまだ解明されていない。*AR*、*CHD7*、*KISS1R* における希少な有害変異が 7 例で特定されたが、変異陽性患者はアンドロゲン不応症やゴナドトロピン欠乏症を示す臨床的特徴を示さなかったため、これらの変異の病原性は疑わしい。他の 70 のヘテロ接合性変異は、常染色体優性 NOA に関与する遺伝子は 1 つもないため、NOA の原因ではない可能性が高い。次に、ゲノム上の両アレル性変異およびヘミ接合性の変異を検索した。WES により、ヒトおよび動物における精子形成に関与する遺伝子に有害な変異が 9 つ同定された。これらのうち、*TAF7L* のフレームシフト変異は、この遺伝子のヘテロ接合性の低下が精子減少症の原因となることが知られているため（Bai et al, 2022）、症例 19 の NOA 発症原因である可能性がある。さらに、2 例では、常染色体潜性の精子無力症の原因遺伝子として知られている *DNAH2* または *DNAH17* の多型ヘテロ接合性変異が認められた（Li et al, 2019; Whitfield et al, 2019）。他の *DNAH* ファミリー遺伝子における両アレル性変異が孤発性 NOA の原因となることを考慮すると（Gershoni et al, 2017; Malcher et al, 2022）、*DNAH2* および *DNAH17* の両アレル変異もまた、この表現型につながる可能性がある。最近の研究では、精子鞭毛の形態異常（Multiple morphological abnormalities of the sperm flagella : MMAF）と NOA は、共通の単一遺伝子異常から生じることが示唆されている（Tian et al, 2023）。本研究の結果は、MMAF と NOA の病因の重複をさらに裏付けるものである。しかし、変異の複合ヘテロ接合性を確認できなかったため、この仮説はさらなる検証が必要である。同様に、*AKAP4* および *CFAP47*、および他の遺伝子における変異の病原性は、今後の研究で検証する必要がある。本研究のデータは、孤発性 NOA の病因における両アレル性変異およびヘミ接合性変異の重要性を強調しているが、同時に患者におけるこれらの変異体の希少さも示唆している。注目すべきことに、本研究のコホートでは複数の希少な有害変異を有する患者も認められた。例えば、症例 19 では、2 つの原因遺伝子候補に希

少な有害変異陽性例であった。これらの知見は、孤発性 NOA の発症原因として単一遺伝子異常が重要であることを支持するものである (Nakamura et al, 2017)。

最後に研究 3 として、NOA に関してゲノムワイドな関連解析を行った。SKAT-O では、患者群においてまれな有害変異が有意に蓄積した遺伝子は検出されなかった。これらのデータは、孤発性 NOA の発症に少数の特定の遺伝子が重要な役割を果たしている可能性を排除するものである。SKAT-O の陰性結果と、患者における既知の単一遺伝子変異の希少さから、孤立性 NOA の病因は患者間で非常に多様であることが示唆される。非コード領域におけるヌクレオチドの変化、AZF 領域外の顕微鏡下での染色体再編成、環境ストレスなどの未検証の要因が、この障害の一因となっている可能性がある (Aitken and Baker, 2020; Cerván-Martín et al, 2022)。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、被験者の数が少なく、日本人男性のみで構成されていた点である。第二に、同定された変異の病原性は、*In silico* 解析のみで評価された点、第三に、本研究では両親検体の DNA 解析がされていないため、同定された変異が *de novo* 発生かどうかを判断することができなかった点が挙げられる。また、変異陽性患者の詳細な臨床的特徴についても分析できていない。したがって、今後の課題としては、解析対象の患者数を増やし、なおかつ両親の DNA 解析を行うことで、変異陽性例が *de novo* 発生か母に由来するかを調べる必要がある。さらに、患者の臨床データを詳細に集積し、変異陽性例に特徴的な合併症や内分泌学的異常を調べる必要がある。また、今回同定された変異についての機能解析をルシフェラーゼアッセイなどの *in vitro* 解析や、変異を導入した遺伝子改変マウスを作成し表現型を調べる *in vivo* 解析も必要となる。

【結論】

【本研究から得られた新知見】

- ・孤発性 NOA 患者においては、AZF 領域の CNV は日本人患者の半数以上に認められ、その中で gr/gr 欠失の割合が最多であった。
- ・同定された AZF 領域における CNV のうち有害な変異が遺伝的原因の少なくとも 8% を占めている可能性が高かった。
- ・新規の AZF 領域内の構造異常を 3 つ同定できた。
- ・非 Y 染色体上のヌクレオチド変異については、*DMRT1*、*TEX11*、*USP26*、*DNAH2*、*DNAH17*、および他の 3 つの遺伝子における有害な変異が、NOA の病因の約 8% を占めていると考えられた。
- ・SKAT-O で患者間に共通する変異遺伝子の蓄積がなかった。

【新知見の意義】

- ・NOA の遺伝学的背景と病因の多様性が明らかになった。
- ・核型正常の日本人 NOA 患者においては、AZF 領域内の構造が多様であることが明らかになった。
- ・gr/gr 欠失の病的意義については集団依存効果を考慮する必要があり、非ハプロタイプ D に属する患者に対しては造精機能に悪影響を及ぼしている可能性がある。
- ・今後も新規の AZF 関連 CNV が同定される可能性がある。
- ・単一遺伝子異常が発症原因となっている NOA 患者の割合は、対象とする標的遺伝子の数に従って過小評価されている可能性が示唆された。
- ・NOA においては、病因の観点から AZF 領域内の CNV と単一遺伝子変異の割合が高く、その検索の重要性が強調された。

【今後の研究の展開】

今後は両親検体の解析、遺伝学的背景とあわせた患者臨床データの詳細な分析、同定された遺伝子変異の機能解析が必要とされる。また、変異陽性例と TESE の治療成績、精巣組織像とを詳細に比較・検討することで、変異陽性例の機能解析の足掛かりとし、将来的には (MD-)TESE に依存しない NOA 診断法の開発の一助となるようなエビデンスを構築していくことが求められる。

【謝辞】 本研究に際して、ご支援とご指導を賜りました国立成育医療研究センター分子内分泌研究部深見真紀部長、北海道大学大学院医学研究院腎泌尿器外科学教室 篠原信雄名誉教授および同教室 今雅史助教に深甚なる謝意を表します。併せて本研究を行うにあたり臨床検体をご提供頂いた獨協医科大学埼玉

医療センターリプロダクションセンター 岡田弘教授、並びに本研究に関して御指導とご協力を頂いた国立成育医療研究センター分子内分泌研究部・周産期病態学のスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

【利益相反】 開示すべき利益相反状態はない。

【引用文献】

- Aitken RJ and Baker MA (2020) The role of genetics and oxidative stress in the etiology of male infertility-a unifying hypothesis? *Front Endocrinol (Lausanne)* 11:581838.
- Bai H, Sha Y, Tan Y, Li P, Zhang Y, Xu J, Xu S, Ji Z, Wang X, Chen W et al. (2022) Deleterious variants in TAF7L cause human oligoasthenoteratozoospermia and its impairing histone to protamine exchange inducing reduced in vitro fertilization. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13:1099270.
- Cervan-Martin M, Castilla JA, Palomino-Morales RJ and Carmona FD (2020) Genetic landscape of nonobstructive azoospermia and new perspectives for the clinic. *J Clin Med* 9:300.
- Cerván-Martín M, Bossini-Castillo L, Guzmán-Jiménez A, Rivera-Egea R, Garrido N, Lujan S, Romeu G, Santos-Ribeiro S, Castilla JA, Gonzalvo MDC, et al (2022) Common genetic variation in KATNAL1 non-coding regions is involved in the susceptibility to severe phenotypes of male infertility. *Andrology* 10:1339-1350.
- Cioppi F, Rosta V and Krausz C (2021) Genetics of azoospermia. *Int J Mol Sci* 22:3264.
- Dai X, Shi F, Cheung CKY, Li J and Lin S (2022) Abnormal Y chromosome detection in infertile males using multiplex ligation-dependent probe amplification. *Andrologia*;54:e14316.
- Emich J, Gaikwad AS, Stallmeyer B, Fietz D, Schuppe HC, Oud MS, Kliesch S, Gromoll J, Friedrich C and Tüttelmann F (2023) Functional assessment of DMRT1 variants and their pathogenicity for isolated male infertility. *Fertil Steril* 119:219-228.
- Gershoni M, Hauser R, Yogev L, Lehavi O, Azem F, Yavetz H, Pietrokovski S and Kleiman SE (2017) A familial study of azoospermic men identifies three novel causative mutations in three new human azoospermia genes. *Genet Med* 19:998-1006.
- Ghieh F, Barbotin AL, Swierkowski-Blanchard N, Blanchard N, Leroy C, Fortemps J, Gerault C, Hue C, Mambu Mambuani H, Jaillard S, et al (2022) Whole-exome

sequencing in patients with maturation arrest: a potential additional diagnostic tool for prevention of recurrent negative testicular sperm extraction outcomes. *Hum Reprod* 37:1334-1350.

Hu Z, Xia Y, Guo X, Dai J, Li H, Hu H, Jiang Y, Lu F, Wu Y, Yang X et al. (2011) A genome-wide association study in Chinese men identifies three risk loci for non-obstructive azoospermia. *Nat Genet.* 25;44:183-6.

Iijima M, Shigehara K, Igarashi H, Kyono K, Suzuki Y, Tsuji Y, Kobori Y, Kobayashi H and Mizokami A (2020) *Asian J Androl* 22:368-371.

Jiang H, Zhang Y, Ma H, Fan S, Zhang H, and Shi Q (2022) Identification of pathogenic mutations from nonobstructive azoospermia patients. *Biol Reprod* 107:85-94.

Jiao SY, Yang YH and Chen SR (2021) Molecular genetics of infertility: loss-of-function mutations in humans and corresponding knockout/mutated mice. *Hum Reprod Update* 27:154-189.

Kasak L and Laan M (2021) Monogenic causes of non-obstructive azoospermia: challenges, established knowledge, limitations and perspectives. *Hum Genet* 140:135-154.

Kherraf ZE, Cazin C, Bouker A, Fourati Ben Mustapha S, Hennebicq S, Septier A, Coutton C, Raymond L, Nouchy M, Thierry-Mieg N, et al (2022) Whole-exome sequencing improves the diagnosis and care of men with non-obstructive azoospermia. *Am J Hum Genet* 109:508-517.

Kong X, Ye Z, Chen Y, Zhao H, Tu J, Meng T, Xiong C, Li H, Gong Y, Zheng L, et al (2021) Clinical application value of Inhibin B alone or in combination with other hormone indicators in subfertile men with different spermatogenesis status: a study of 324 Chinese men. *J Clin Lab Anal* 35:e23882.

Krausz C, Navarro-Costa P, Wilke M and Tüttelmann F (2024) EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023. *Andrology* 12:487-504.

Lee S, Emond MJ, Bamshad MJ, Barnes KC, Rieder MJ, Nickerson DA, Christiani DC, Wurfel MM and Lin X (2012) Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies. *Am J Hum Genet* 91:224-237.

Li Y, Sha Y, Wang X, Ding L, Liu W, Ji Z, Mei L, Huang X, Lin S, Kong S, et al (2019) DNAH2 is a novel candidate gene associated with multiple morphological abnormalities of the sperm flagella. *Clin Genet* 95:590-600.

Ma Q, Guo H, Li Y, Li C, Chen J, Luo M, Jiang Z, Li H and Gui Y (2016) A novel missense mutation in USP26 gene is associated with nonobstructive azoospermia. *Reprod Sci* 23:1434-1441.

Malcher A, Stokowy T, Berman A, Olszewska M, Jedrzejczak P, Sielski D, Nowakowski A, Rozwadowska N, Yatsenko AN and Kurpysz MK (2022) Whole-genome sequencing identifies new candidate genes for nonobstructive azoospermia. *Andrology*. 10:1605-1624.

Nakamura S, Miyado M, Saito K, Katsumi M, Nakamura A, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Okada H, et al (2017) Next-generation sequencing for patients with non-obstructive azoospermia: implications for significant roles of monogenic/oligogenic mutations. *Andrology* 5:824-831.

Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, et al (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 17:405-24.

Rozen SG, Marszalek JD, Irenze K, Skaletsky H, Brown LG, Oates RD, Silber SJ, Ardlie K and Page DC (2012) AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes. *Am J Hum Genet* 91:890-896.

Saito K, Miyado M, Kobori Y, Tanaka Y, Ishikawa H, Yoshida A, Katsumi M, Saito H, Kubota T, Okada H, et al (2015) Copy-number variations in Y-chromosomal

azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Hum Genet* 60:127-131.

Stuppia L, Antonucci I, Palka G and Gatta V (2012) Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci* 13:3245-3276.

Tang D, Li K, Geng H, Xu C, Lv M, Gao Y, Wang G, Yu H, Shao Z, Shen Q, et al (2022) Identification of deleterious variants in patients with male infertility due to idiopathic non-obstructive azoospermia. *Reprod Biol Endocrinol* 20:63.

Tian S, Tu C, He X, Meng L, Wang J, Tang S, Gao Y, Liu C, Wu H, Zhou Y, et al (2023) Biallelic mutations in CFAP54 cause male infertility with severe MMAF and NOA. *J Med Genet* 108887.

Whitfield M, Thomas L, Bequignon E, Schmitt A, Stouvenel L, Montantin G, Tissier S, Duquesnoy P, Copin B, Chantot S, et al (2019) Mutations in DNAH17, encoding a sperm-specific axonemal outer dynein arm heavy chain, cause isolated male infertility due to asthenozoospermia. *Am J Hum Genet* 105:198-212.

Wosnitzer M, Goldstein M and Hardy MP. *Spermatogenesis* 2014;31;4:e28218.
Yatsenko AN, Georgiadis AP, Ropke A, Berman AJ, Jaffe T, Olszewska M, Westernstroer B, Sanfilippo J, Kurpisz M, Rajkovic A, et al (2015) X-linked TEX11 mutations, meiotic arrest, and azoospermia in infertile men. *N Engl J Med* 372:2097.

Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AK, Rotte N, Pohl E, Emich J, Wöste M, Ruckert C, Wabschke R, et al (2023) Genetic architecture of azoospermia-time to advance the standard of care. *Eur Urol* 83:452-462.

Zhao H, Xu J, Zhang H, Sun J, Sun Y, Wang Z, Liu J, Ding Q, Lu S, Shi R et al. (2012) A genome-wide association study reveals that variants within the HLA region are associated with risk for nonobstructive azoospermia. *Am J Hum Genet* 4;90:900-6.

【補足表】

補足表S1. 患者115例の臨床データおよび遺伝学的背景の詳細

症例	年齢	AZF 領域内 CNV	162 の標的遺伝子内変異	造精機能に関連する遺伝子内の希少変異		
				ホモ接合性変異	多重ヘテロ接合性変異	ヘミ接合性変異
NOA の原因として知られる AZF 領域内 CNV を有する症例 ^a						
1	24	<u>完全 AZFa 欠失</u> + gr/gr 欠失	<i>CHD7</i> (p.D2249N) ^b	なし	<i>DHRS7C</i> (p.K160fs, p.K160E)	<i>FRMD7</i> (p.L292P), <i>PASD1</i> (p.K377del)
2	31	<u>完全 AZFb 欠失</u>	なし	<i>SPATA31C1</i> (p.H71P)	なし	<i>DCX</i> (p.332L)
3	29	<u>b2/b4 欠失</u>	なし		なし	なし
4	29	<u>b2/b4 欠失</u>	<i>MCM8</i> (p.L440V)	なし	なし	なし
5	31	<u>b2/b4 欠失</u>	<i>XRCC2</i> (p.T129I)	なし	なし	<i>EZHIP</i> (p.T239I)
6	32	<u>b2/b4 欠失</u>	なし	<i>CYP2A6</i> (p.E390K)	<i>SCUBE2</i> (p.R516S, p.A517fs) <i>GPC6</i> (p.W4R, p.R110Q), <i>GPR157</i> (p.A89S, p.P231L), <i>TAS2R46</i> (p.R298S, p.Y299fs)	なし
7	37	<u>b2/b4 欠失</u>	<i>M1AP</i> (p.K424del), <i>PSMC3IP</i> (p.A73V),	<i>FCSK</i> (p.P112L), <i>KIF18B</i> (p.V85L)	<i>MYBPH</i> (p.G300fs, p.Y301H, p.M302fs)	<i>DMD</i> (p.L1336F), <i>ERCC6L</i> (p.D228E), <i>ZXDB</i> (p.S82_G84dup)
8	38	<u>b2/b4 欠失</u>	<i>BCL2L2</i> (p.T175M)	なし	<i>CDH15</i> (p.A505T, p.R581S), <i>IGSF22</i> (p.R216Q, p.L867P)	<i>DMD</i> (p.A763P)
9	39	<u>b2/b4 欠失</u>	<i>SLC4A2</i> (p.H455R)	<i>HPS3</i> (p.S133L)		<i>EMD</i> (p.S196F), <i>GUCY2F</i> (p.Q638*)
162 の原因／感受性／候補遺伝子内の希少な損傷型変異を有する症例						
10	27	gr/gr 欠失	<u><i>SYCP2</i> (p.I63S)</u>	なし	<i>B4GALT7</i> (p.S45A, p.R233W), <i>DNAH3</i> (p.I1062T, p.A3426T)	なし
11	40	gr/gr 欠失	<i>PATZ1</i> (p.E209V), <u><i>SYCP2</i> (p.P509del)</u>	なし	なし	なし
12	29	なし	<u><i>USP26</i> (p.R344W)</u>	<i>KMT2C</i> (p.P1838S), <i>POU3F3</i> (p.T3M), <i>UMODL1</i> (p.A929fs)	なし	<i>BCORL1</i> (p.G1391R), <i>MAGEC1</i> (p.V281fs), <i>NAP1L2</i> (p.V455I)
13	34	なし	<u><i>DMRT1</i> (p.K68N),</u> <u><i>TDRKH</i> (p.R214C)</u>	None	なし	<i>SATL1</i> (p.Q303*)
14	34	なし	<u><i>TEX11</i> (c.925+1G>T),</u> <u><i>YBX2</i> (p.P314S)</u>	<i>SPATA31C1</i> (p.H71P)	<i>LUZP1</i> (p.R17L, p.Q350H)	<i>ABCD1</i> (p.L321V), <i>GDPD2</i> (p.N521T)
15	36	なし	<u><i>PLK4</i> (p.F76S),</u> <u><i>UBR2</i> (p.A962V)</u>	なし	なし	<i>AFF2</i> (p.G188D), <i>DOCK11</i> (p.F67L)
16	42	なし	<u><i>SYCP3</i> (p.M216T)</u>	なし	なし	None
既知の造精機能に関連する遺伝子内に複数のヘテロ接合性／ヘミ接合性変異を有する症例						
17	31	なし	なし	<i>TAS1R1</i> (p.I483T)	<i>ADGRG3</i> (p.V250I, p.G367fs), <i>ALOX15</i> (p.H355Q, p.E356*), <i>GPRC6A</i> (p.Y775*, p.Y775F), <i>RyR1</i> (p.A612T, p.Q2107fs)	<u><i>AKAP4</i> (p.N389K),</u> <i>ARL13A</i> (p.R161Q), <i>NKRF</i> (p.R277C), <i>PRICKLE3</i> (p.R537P)
18	32	gr/gr 欠失	<i>FANCA</i> (p.S849fs),	<i>LRP11</i> (p.R125W)	<i>PRAMEF1</i> (p.R222fs, p.T353fs)	<u><i>CFAP47</i> (p.G6D),</u>

			<i>PROKR2</i> (p.E41_D42dup)			<i>POLA1</i> (p.L911F), <i>TBC1D8B</i> (p.S358T) <u><i>CFAP47</i> (p.A940V),</u> <u><i>TAF7L</i> (p.223fs)</u> <i>ACE2</i> (p.I468V), <i>ATP7A</i> (p.S584F), <u><i>CFAP47</i> (p.M3106R),</u> <i>MAGIX</i> (p.E194A) なし
19	31	なし	なし	なし	なし	
20	29	なし	<i>ATM</i> (p.G301V), <i>PIWIL1</i> (p.R124H)	なし	<i>DHX16</i> (p.A29D, p.P602L), <i>SH3RF2</i> (p.R318H, p.G426R), <i>YY1AP1</i> (p.L74*, p.A75fs)	
21	37	なし	なし	なし	<u><i>DNAH17</i> (p.G1060S, p.P2173L)</u> <u><i>DNAH2</i> (p.K1836R,</u> <u>p.E3097D).</u>	
22	30	なし	<i>CCDC157</i> (p.R699W)	<i>ANKRD35</i> (p.C194R), <i>MAST4</i> (p.L95dup), <i>TRIP11</i> (p.K316N)	<i>TRIP11</i> (p.K316N, p.V1054G), <i>VEGFB</i> (p.P126S, p.A194_A195del)	<i>F9</i> (p.175S)
良性または病的意義不明の変異を有する症例						
23	27	部分 AZFb 欠失	<i>ERCC1</i> (p.D193N)	<i>GIGYF2</i> (p.Q1043dup), <i>SPATA31C1</i> (p.H71P)	<i>HHIPL1</i> (p.S43L, p.G550R) <i>MMRN2</i> (p.65_67del, p.L68delinsFAK)	<i>HUWE1</i> (p.E2440del), <i>ITIH6</i> (p.Y227H), <i>PRRG1</i> (p.R162H) <i>KIF4A</i> (p.M389I), <i>PCDH19</i> (p.D993N), <i>RPGR</i> (p.D382del), <i>XPNPEP2</i> (p.F395fs)
24	33	b1/b3 欠失	なし	<i>CD164L2</i> (p.V147M), <i>COL11A2</i> (p.R1600Q), <i>CTTN</i> (p.S405L) <i>SYNE1</i> (p.Q6294L)	なし	<i>ALG13</i> (p.P190S), <i>GUCY2F</i> (p.P294H, p.V775A) <i>ATP7A</i> (p.E1416K), <i>FRMPD3</i> (p.A142T)
25	26	b2/b3 欠失	なし	<i>DVL3</i> (p.T547_P551del)	なし	<i>CACNA1F</i> (p.R521C, p.V1161A), <i>VSIG4</i> (p.V125F)
26	33	b2/b3 欠失	<i>RNF17</i> (p.E860G)	<i>ZNF703</i> (p.A512_A514del)	<i>AGXT</i> (p.W251R, p.W251*), <i>CHD3</i> (p.P81_P82del, p.P158R)	<i>CCDC22</i> (p.S410T), <i>TBC1D8B</i> (p.Y562C) <i>ARMCX5</i> (p.T277A) <i>ZRSR2</i> (p.S447_R448dup)
27	24	gr/gr 欠失	なし	<i>CCDC115</i> (c.216-2T>G)	なし	
28	26	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	
29	28	gr/gr 欠失	なし	<i>LCN6</i> (p.L139fs)	<i>DHRS7C</i> (p.K160E, p.K160fs)	
30	29	gr/gr 欠失	<i>AGPS</i> (p.E79V), <i>RNF17</i> (p.H753Y)	なし	<i>TNN</i> (p.G144fs, p.T637M)	<i>DIPK2B</i> (p.R174C)
31	29	gr/gr 欠失	<i>PROKR2</i> (p.R353H)	なし	なし	<i>MAGIX</i> (p.E194A), <i>MXRA5</i> (p.A2146E)
32	31	gr/gr 欠失	なし	<i>IGFALS</i> (p.E198V), <i>OR4K2</i> (p.C97R)	なし	<i>RBMXL3</i> (p.R556Q)
33	31	gr/gr 欠失	なし	<i>ZG16B</i> (c.82-4_100del)	<i>IGFBP2</i> (p.P14L, p.P15L)	<i>DDX53</i> (p.R214C), <i>GLA</i> (p.E66Q)
34	31	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	<i>CD99L</i> (p.P257dup), <i>F8</i> (p.E1057K),

35	31	gr/gr 欠失	なし	なし	AMPD3 (p.G137R, p.S446R), ASPM (p.E1211G, p.A2338V)	PPP1R3F (p.T271I), STARD8 (p.R1009H) FAM47C (p.S292fs), IRAK1 (p.V586M) DDX53 (p.R214C), F8 (p.E1057K) GAB3 (p.R27H)
36	32	gr/gr 欠失	AHRR (p.D581H), CLCN2 (p.R533Q),	ADGRB2 (p.M742L), WDFY3 (p.T128M)	なし	
37	32	gr/gr 欠失	BRDT (p.K450fs), BSG (p.E230D), CLCN2 (p.R68C), MCM9 (p.V444L)	なし	CACNA1A (p.R1122H, p.R2195Q), CRMP1 (p.Q91K, p.P335S), SRRM2 (p.S2556del, p.2619del) THG1L (p.R113fs, p.K114fs, p.N116Y)	CLTRN (p.A133V), GAB3 (p.R34W), NXF3 (p.E446K), TRO (p.A383V)
38	32	gr/gr 欠失	MOV10L1 (p.R944Q)	なし	なし	なし
39	32	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	F8 (p.E1057K)
40	32	gr/gr 欠失	なし	なし	TTN (p.R10464W, p.G27074R)	WWC3 (p.T871P)
41	33	gr/gr 欠失	M1AP (p.R60H)	なし	なし	CD99L2 (p.S171C)
42	33	gr/gr 欠失	TEX14 (p.V13D)	なし	なし	なし
43	34	gr/gr 欠失	BRDT (p.L525I), MOV10L1 (p.P792L)	SPATA31C1 (p.H71P)	なし	なし
44	34	gr/gr 欠失	PIWIL1 (p.R51W)	KAT6A (p.E1109del)	なし	DGAT2L6 (p.P195S) ALG13 (p.T702I), MTMR8 (p.R344H), OPHN1 (p.T600M) None
45	34	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	
46	34	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	
47	35	gr/gr 欠失	EXO1 (p.H36R)	RRP12 (p.E1061- E1064dup)	なし	VSIG4 (p.V125F)
48	35	gr/gr 欠失	M1AP (p.S59R)	SPATA31C1 (p.H71P)	なし	CCDC120 (p.R326C), F8 (p.E1057K) FAM9A (p.A201dup), PNPLA4 (p.F8C), TBC1D8B (p.Y571H) FAAH2 (p.R149C), HMG5 (p.D230_E231del)
49	35	gr/gr 欠失	なし	TGFB1I1 (c.-39+2T>A), ZC3H18 (p.R914L)	ZNF654 (p.D166del, p.D167H)	
50	36	gr/gr 欠失	MOV10L1 (p.A574V)	RERE (p.1190_1191del), SHB (p.S155F)	IFT172 (p.V1090M, p.R1208W), TMEM151B (p.A205T, p.P421R)	ACOT9 (c.730+1G>A), STS (p.A466T), USP11 (p.E360D)
51	37	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	なし
52	38	gr/gr 欠失	PIWIL1 (p.R51W), SETX (p.P1749L)	なし	FMO3 (p.C197fs, p.D198E)	PHEX (p.G316V)

53	38	gr/gr 欠失	なし	なし	ABCA13 (p.N1003S, p.K2283fs), SLC36A2 (p.C187Y, p.P424L)	ARMCX5 (p.T277A), HEPH (p.A793T), RNF128 (p.V211I), SMS (p.T190I)
54	39	gr/gr 欠失	MSH4 (p.R535Q), TAF4B (p.T708I) TEX15 (p.I529_E533del),	なし	なし	GPR143 (p.T232M)
55	39	gr/gr 欠失	なし	KLF13 (p.P101del)	BCL9L (p.P23L, p.G1461C), CELSR3 (p.R2468C, p.R3128Q), CHADL (p.G309W, p.R377C) ADH7 (p.G17V, p.G17*), IGFBP2 (p.P14L, p.P15L), PLEC (p.V61L, p.E742Q)	MAGIX (p.E194A)
56	40	gr/gr 欠失	FANCM (p.L654F), SBF1 (p.M941L), YBX2 (p.P314S)	AIM1 (p.P596fs), SPATA31C1 (p.H71P)	なし	CLCN5 (p.V514L)
57	42	gr/gr 欠失	なし	なし	なし	なし
58	52	gr/gr 欠失	EXD1 (p.A197T)	なし	ASPM (p.E3355D, p.K3356fs)	RAI2 (p.R304H), RGN (p.A177V)
59	36	gr/gr 重複	MEI4 (p.R111I)	RP1L1 (p.A1319_E1335del)	ZFH4 (p.P1527S, p.P2004S)	RBMXL3 (p.R556Q)
60	39	gr/gr 三重複	なし	なし	なし	なし
61	32	b2/b4 重複	なし	なし	NPHP4 (p.H103P, p.L1250F)	ATP2B3 (p.R692Q), PRDX4 (p.I129T)
62	32	gr/gr 欠失+b2/b4 重複	ADAD2 (p.G661S)	なし	TTN (p.K4633I, p.A9561T)	ATP6AP1 (p.A386V), EFHC2 (p.R132W)
63	32	gr/gr 欠失+b2/b4 重複	MSH4 (p.S618P)	SOAT2 (p.N389K), VAV3 (p.E741G)	GPRC6A (p.Y775*, p.Y775F), KRI1 (p.P8L, p.R329C), PROM1 (p.E512V, p.E512K) TNRC18 (p.R1854Q, p.G1864R), TTN (p.S22732L, p.A31294_G31295del)	NAP1L2 (p.E221dup)
64	33	gr/gr 欠失+b2/b4 重複	CLCN2 (p.P809H)	なし	なし	PNMA5 (p.R349W)
65	35	gr/gr 欠失+b2/b4 重複	なし	なし	なし	ARMCX5 (p.T277A)
66	36	gr/gr 二重欠失 + b2/b4 三重複	MSH4 (p.R535Q), TOPAZ1 (p.P1237L)	CHPF (p.V88L), CNTROB (p.R531Q), HLA-DQA1 (p.G231C), ONECUT2 (p.G34W)	なし	COL4A5 (p.E130K)
67	29	AZFα 内重複	PROKR2 (p.E41_D42dup)	なし	TMIGD2 (p.T129R, p.R130fs), TTN (p.G9441R, p.R21453G)	なし
68	28	gr/gr 欠失	AR (p.A403V) ^b	なし	GPRC6A (p.Y775*, p.Y775F),	なし

69	29	gr/gr 欠失	AR (p.Q72_Q73insR) ^b , PROKR2 (p.Y113H)	SPATA31C1 (p.H71P)	なし	なし
70	32	gr/gr 欠失	CHD7 (p.R1939W) ^b , STAG3 (p.S999fs)	なし	MYT1 (p.A82P, p.E727K), NAE1 (p.R303C, p.N511H), RASSF8 (p.Q339*, p.V360fs), ZNF430 (p.Y540H, p.Y540*)	DIPK2B (p.L271I), STARD8 (p.R909H) WAS (p.K232del)
71	32	gr/gr 欠失	KISS1R (p.P106S) ^b	ZNF117 (p.Y137*)	RANGAP1 (p.E367_E368del, p.E397del)	BRS3 (p.R316Q), CACNA1F (p.V1161A), PJA1 (p.G144A), PLXNB3 (p.T1812N)
72	34	gr/gr 欠失	AR (p.L56_L57insQ) ^b	なし	HACD1 (p.E165A, p.D192E)	DMD (p.K1150E), FLNA (p.P1591L)
73	29	gr/gr 欠失+b2/b4 重複	AR (p.S176R) ^b , SUN1 (p.K460M)	CLUH (p.V915M)	DNAH3 (p.A1579T, p.C3028S), RECK (p.V455I, p.V662I)	ADGRG4 (p.W3005fs)
74	28	なし	CHD7 (p.D2249N) ^b , DHH (p.R27Q), MCM8 (p.A523T), REC8 (p.R303W)	CCDC15 (p.R770H)	なし	ARHGAP6 (p.L324F), COL4A5 (p.P1329S), F8 (p.E1057K) MAP3K15 (p.G1094E), NAP1L2 (p.V455I), OCRL (p.A741S), ZNF185 (E159del)
75	25	なし	XRCC2 (p.H47R)	なし	COMMD4 (p.A109V, p.A110P, p.R114C)	ZNF275 (p.R312W)
76	27	なし	なし	なし	PLEKHG4B (p.G93E, p.D860N)	ZNF630 (p.T18M)
77	27	なし	なし	なし	LAMC3 (p.E158D, p.V284M), UCP2 (p.164_167del, p.E170fs)	なし
78	28	なし	なし	DCHS2 (p.E277fs), SPATA31C1 (p.H71P)	SCN10A (p.Q363K, p.I1304T)	COL4A5 (p.P1290L), FOXK2 (p.L304F) FRMPD3 (p.Q1749_Q1755dup)
79	29	なし	CLCN2 (p.V494I), MCM8 (p.F453V)	なし	MYH14 (p.V377A, p.K898Q), NHSL1 (p.P672S, p.Y776S, p.T777S)	KIF4A (p.K670T), MXRA5 (p.T2417I)
80	29	なし	なし	なし	CEP170B (p.R30H, p.T1301I)	FGF16 (p.R45Q), GLRA4 (p.R253W)
81	30	なし	なし	PLCB2 (p.K1046N)	なし	BRWD3 (p.N695D), MAGEB1 (p.R242H)
82	30	なし	なし	なし	OBSCN (p.S5344L, p.G6151V, p.G7500R)	なし
83	30	なし	なし	FAT2 (p.L778S)	FBH1 (p.T33P, p.F64fs), OBSCN (p.A1516V, p.R2701Q)	G6PD (p.R111C), MBTPS2 (p.S128del), SHROOM2 (p.T163M)

84	30	なし	<i>MCM8</i> (p.S280C)	なし	<i>OR5M8</i> (p.I144fs, p.V146fs)	<i>FRMPD3</i> (p.A142T), <i>MAGEA6</i> (p.L303P)
85	30	なし	<i>FANCM</i> (p.Q1345*)	<i>RPUSD1</i> (p.E124Q)	<i>COMMD4</i> (p.A109V, p.A110P), <i>MMP19</i> (p.A253T, p.A253_L254insD)	<i>PNMA5</i> (p.R349W)
86	31	なし	なし	なし	<i>MICAL1</i> (p.R195fs, p.A196G)	<i>HUWE1</i> (p.V2108M), <i>PNMA5</i> (p.R349W)
87	31	なし	なし	なし	<i>HIVEP1</i> (p.K784I, p.T2258A), <i>SLC45A4</i> (p.P32L, p.L701P),	なし
88	31	なし	<i>DDX4</i> (p.T225S)	なし	なし	<i>AMER1</i> (p.G168S), <i>SH3KBP1</i> (p.R219H), <i>TENM1</i> (p.D870N)
89	31	なし	<i>TDRD6</i> (p.F335S)	<i>CDK13</i> (p.R1306H)	<i>ZNF430</i> (p.Y540H, p.Y540*)	なし
90	31	なし	なし	なし	<i>PLEKHH2</i> (p.D893G, p.A1225S)	<i>SLC16A2</i> (p.G364A)
91	32	なし	なし	<i>DMRTB1</i> (p.W32_C36dup), <i>MROH7</i> (p.A701T), <i>NBAS</i> (p.R1692H), <i>PCSK9</i> (p.R93C), <i>PHETA2</i> (p.R41Q), <i>PKD1L1</i> (p.N338del), <i>YIPF1</i> (p.Y212C), <i>ZNF507</i> (p.N396K)	<i>TNR</i> (p.T425M, p.T1306S)	なし
92	33	なし	<i>MCM9</i> (p.L103F)	なし	<i>CCDC82</i> (p.R11I, p.R11_N12delinsS), <i>OR5M8</i> (p.I144fs, p.V146fs)	<i>ARMCX5-GPRASP2</i> (p.R109H), <i>L1CAM</i> (p.V31A), <i>PCDH19</i> (p.V1100I), <i>TMEM187</i> (p.A112T)
93	33	なし	<i>HFM1</i> (p.P1190S), <i>PRM3</i> (p.E61fs), <i>TEX15</i> (p.I529_E533del)	なし	<i>APOB</i> (p.C478Y, p.I3768T), <i>GRM8</i> (p.R392L, p.G543D)	<i>ATG4A</i> (p.T25I), <i>MAGEB3</i> (p.K229N), <i>NHS</i> (p.Q1178H)
94	33	なし	なし	<i>ABCA8</i> (p.A682S), <i>EPHA10</i> (p.V526I), <i>SERPINB6</i> (p.G157S)	<i>HIVEP3</i> (p.S1870T, p.W2089C)	<i>MAP3K15</i> (p.R273H), <i>ZNF81</i> (p.H352Y)
95	33	なし	なし	<i>ARHGAP8</i> (p.L122fs)	<i>PIK3C2A</i> (p.S752P, p.S752*)	<i>F8</i> (p.E1057K), <i>RGN</i> (p.A177V)
96	34	なし	<i>FANCA</i> (p.D202G)	None	なし	なし
97	34	なし	<i>HFM1</i> (p.N360Y)	<i>CCDC66</i> (p.K803E), <i>LAG3</i> (p.E321Q)	なし	なし

98	34	なし	<i>PROKR2</i> (p.E41_D42dup)	なし	<i>EXOC3L2</i> (p.L37F, p.R83Q)	なし
99	34	なし	なし	<i>ACBD3</i> (p.R231Q)	なし	なし
100	34	なし	なし	<i>SAMD1</i> (p.T12R)	なし	なし
101	34	なし	なし	なし	<i>MYOT</i> (c.634-1G>A, p.212K)	<i>ADGRG4</i> (p.R3007*), <i>DNASE1L1</i> (p.R194C), <i>DYNLT3</i> (p.S83F)
102	34	なし	なし	なし	<i>EXOC3L4</i> (p.R88W, p.L235R)	<i>DMD</i> (p.K1150E)
103	35	なし	なし	<i>RANBP9</i> (p.Q11dup), <i>STPG3</i> (p.M302fs)	<i>ACACB</i> (p.A378T, p.R851Q), <i>TMEM79</i> (p.W80_Q85del, p.A86V)	<i>GAB3</i> (p.M38I), <i>MAGIX</i> (p.R54fs), <i>PASD1</i> (p.K377del)
104	35	なし	なし	なし	なし	<i>CLCN5</i> (p.L521del), <i>JADE3</i> (p.S707C), <i>KIF4A</i> (p.M389I), <i>UPF3B</i> (p.R345H)
105	37	なし	<i>FANCM</i> (p.W12*)	なし	なし	<i>BCOR</i> (p.Q312del), <i>GRIPAP1</i> (p.E557K), <i>PLS3</i> (p.L14F)
106	37	なし	なし	<i>ATN1</i> (p.487del), <i>SPATA31C1</i> (p.H71P)	なし	<i>SHROOM4</i> (p.E1138dup)
107	37	なし	なし	<i>CEP152</i> (p.I275K, p.R957W)	なし	<i>ASB11</i> (p.I189T), <i>GLOD5</i> (p.R145*), <i>ZRSR2</i> (p.S439_R442del)
108	37	なし	なし	<i>ERICH6</i> (p.E33dup)	<i>ATP2C2</i> (p.V669M, p.S847T), <i>SYNE2</i> (p.E1690G, p.E6362*)	<i>HUWE1</i> (p.R1894C), <i>RGAG1</i> (p.T1327K), <i>RNF128</i> (p.V211I)
109	38	なし	なし	なし	なし	<i>DMD</i> (p.I927S), <i>RBM41</i> (p.P358R)
110	38	なし	なし	<i>SPATA31C1</i> (p.H71P)	<i>ANGPT2</i> (p.A64T, p.A64V), <i>TSPOAP1</i> (p.V1249M, p.R1737H)	<i>AIFM1</i> (p.L5F), <i>CD99L2</i> (p.S171C), <i>NXF3</i> (p.E446K)
111	39	なし	<i>SBF1</i> (p.K488E), <i>STX2</i> (p.G287S)	なし	<i>ADAMTS3</i> (p.Q902P, p.R1035Q), <i>AGXT</i> (p.W251R, p.W251*)	なし
112	40	なし	<i>FGFR1</i> (p.S167Y)	<i>OR52N5</i> (p.R243W)	なし	<i>DDX53</i> (p.R214C), <i>FAAH2</i> (p.R149C), <i>SATL1</i> (p.Q303*)
113	40	なし	なし	なし	<i>EPHX3</i> (p.V323Lp.G325C), <i>KRI1</i> (p.P8L, p.R117W)	<i>CNGA2</i> (p.A460S), <i>GATA1</i> (p.H71R), <i>MAGIX</i> (c.47+2A>G)
114	42	なし	なし	なし	なし	<i>L1CAM</i> (p.V31A)

115	48	なし	<i>NLRP3</i> (p.E380K), <i>YBX2</i> (p.P314S)	<i>PKN2</i> (p.A197E)	<i>GPRC6A</i> (p.Y775*, p.Y775F),	<i>DMD</i> (p.D2719A), <i>XKRX</i> (p.V372M), <i>ZNF81</i> (p.H352Y)
-----	----	----	--	-----------------------	-----------------------------------	--

AZF: azoospermia factor region in the Y chromosome; CNVs: copy-number variants; NOA: non-obstructive azoospermia.

造精機能に関連する遺伝子内における損傷型変異およびNOAの原因として知られるCNVには下線が引かれている。

a EAA/EMQNガイドラインに記載されているNOAの原因となる微小欠失。

b これらの変異は症候性NOAの既知の原因遺伝子に影響を及ぼすが、患者には症候性の臨床的特徴がないため、変異の病原性には疑問が残る。

補足表S2. 変異解析における標的遺伝子

遺伝子	組織発現	ヒトにおける表現型			遺伝子破壊動物の表現型	
		造精機能障害の 遺伝形式	精巣組織	付随する臨床的特徴	動物モデル	生殖能力
原因遺伝子						
ADAD2	精巣	AR	MA	なし	マウス	男性不妊
C14orf39	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
DMC1	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
DMRT1	精巣	AD	SCO, HS	なし	マウス	MA
FANCM	遍在	AR	SCO	POI	マウス	無精子症
FKBP6	精巣	AR	HS, MA	なし	マウス	MA
HFM1	精巣、卵巣	AR	MA	POI	マウス	MA
KASH5	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
M1AP	精巣、骨髄	AR	MA	なし	マウス	MA
MEI1	精巣、脾臓、リンパ節	AR	MA	胞状奇胎	マウス	MA
MEIOB	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
MSH4	精巣	AR	MA	POI	マウス	MA
NANOS1	不明	AD	SCO	なし	ショウジョウバエ	無精子症
NANOS2	精巣	AR	SCO	なし	マウス	SCO
PLK4	精巣	AD	SCO	小頭症、脈絡網膜症	マウス	無精子症
PSMC3IP	遍在	AR	MA	卵巣形成異常	マウス	無精子症
SHOC1	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
SOHLH1	精巣、脳	AD	SCO	卵巣形成異常	マウス	SCO
STAG3	精巣	AR	MA	POI	マウス	無精子症
SYCE1	精巣	AR	MA	POI	マウス	MA
SYCP2	精巣	AD	MA	なし	マウス	MA
TDRD7	遍在	AR	MA	白内障	マウス	MA
TDRD9	精巣、副甲状腺	AR	HS, MA	なし	マウス	MA
TERB1	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
TEX11	脾臓、精巣	XL	MA, 精巣萎縮	なし	マウス	MA
TEX14	精巣	AR	MA, SCO	なし	マウス	MA
TEX15	子宮内膜、平滑筋、精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
USP26	精巣	XL	SCO	なし	マウス	無精子症
ZFX	遍在	XL	不明	なし	マウス	無精子症
原因と推定される遺伝子						
BRDT	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
C11orf80	遍在	不明	MA	胞状奇胎	マウス	MA
CDC20	精巣、骨髄、リンパ節	不明	不明	なし	マウス	MA
DDX25	精巣、脳	不明	MA	なし	マウス	MA
DHH	精巣	不明	不明	性腺形成異常	マウス	MA
EXO1	遍在	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
GCNA	遍在	XL	MA	なし	マウス	MA
GTF2H3	遍在	不明	不明	なし	不明	不明

HAUS7	遍在	不明	HS	なし	マウス	HS
HENMT1	不明	不明	HS	なし	マウス	MA
HSF2	遍在	AD	不明	なし	マウス	無精子症
MAJIN	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
MCM8	精巣	不明	SCO	POI	マウス	MA
MCM9	遍在	不明	不明	卵巣形成異常	マウス	男性不妊
MCMD2C2	遍在	不明	MA	なし	マウス	MA
MLH3	遍在	不明	不明	大腸癌	マウス	MA
MOV10L1	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
NPAS2	遍在	不明	不明	なし	マウス	無精子症
RAD21L	精巣、脳	不明	MA, SCO	なし	ゼブラフィッシュ	MA
REC8	精巣、胆嚢、骨髄	不明	MA	なし	マウス	MA
RNF212	遍在	AR	MA	なし	マウス	MA
SPINK2	精巣上体	AR	MA	なし	マウス	男性不妊
SPO11	精巣	AR	MA	なし	マウス	MA
STX2	遍在	AR	MA	なし	マウス	MA
SYCP3	精巣	AD	不明	なし	マウス	無精子症
TERB2	精巣、脳	AR	不明	なし	マウス	MA
TDRKH	精巣	不明	MA	なし	マウス	MA
WNK3	精巣	XL	不明	なし	マウス	SCO
感受性遺伝子						
AHRR	遍在	不明	HS	なし	マウス	男性不妊
ATM	遍在	不明	MA	毛細血管拡張性運動失調症、リンパ腫	マウス	無精子症
BAX	遍在	不明	不明	大腸癌、白血病	マウス	MA
CREM	遍在	不明	MA	なし	マウス	MA
DAZL	精巣	不明	HS, MA, SCO	なし	マウス	MA
DNMT3L	肝、腎、精巣、脾臓	不明	不明	なし	マウス	MA
E2F1	遍在	不明	不明	なし	マウス	無精子症
ERCC1	遍在	不明	不明	コケイン症候群	マウス	MA
HORMAD1	精巣	不明	MA	なし	マウス	MA
KLHL10	精巣	AD	不明	なし	マウス	MA
PATZ1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
PIN1	遍在	不明	SCO	なし	マウス	SCO
PIWIL1	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
PMS2	遍在	不明	不明	リンチ症候群	マウス	MA
PRDM9	精巣	不明	MA	なし	マウス	MA
PRM1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
PRM3	不明	不明	不明	なし	マウス	MA
SETX	遍在	不明	不明	筋萎縮性側索硬化症	マウス	MA
TAF4B	遍在	AR	不明	なし	マウス	乏精子症
TDRD1	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
UBE2B	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
UBR2	遍在	不明	MA	なし	マウス	MA
YBX2	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA

ZMYND15	副甲状腺、精巣	AR	不明	なし	マウス	MA
候補遺伝子						
AGPS	遍在	不明	不明	近位型点状軟骨異形成症	マウス	男性不妊
BCL2L2	遍在	不明	不明	なし	マウス	SCO
BOLL	精巣	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
BSG	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
CCDC157	精巣	不明	不明	なし	ショウジョウバエ	MA
CCDC42	精巣	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
CDK2	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
CHFR	遍在	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
CKS2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
CLCN2	遍在	不明	不明	高アルドステロン症、白質脳症、てんかん	マウス	MA
CLDN11	精巣、脳、卵巣	不明	不明	白質ジストロフィー	マウス	MA
CLPP	遍在	不明	不明	Perrault症候群	マウス	男性不妊、難聴、成長障害
DDX4	精巣	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
EHD1	遍在	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
EIF4G3	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
ENTPD6	遍在	不明	不明	なし	ショウジョウバエ	MA
EXD1	精巣	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
FHL5	精巣	不明	不明	なし	マウス	HS
FSHR	精巣、卵巣	不明	不明	卵巣形成異常、卵巣過剰刺激症候	マウス	男性不妊
GJA1	遍在	不明	不明	心室中隔欠損症、変異性紅斑角皮症	マウス	MA
H2AX	不明	不明	不明	なし	マウス	MA
HMGA1	遍在	不明	不明	2型糖尿病	マウス	SCO
HMGA2	精巣、大腸、骨髄	不明	不明	シルバー・ラッセル症候群	マウス	MA
HORMAD2	精巣	不明	不明	なし	マウス	精巣萎縮
INSL6	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
IP6K1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
LMTK2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
MAD2L2	遍在	不明	不明	ファンコニー貧血	マウス	MA
MEI4	腎、精巣、甲状腺	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
MEIOC	精巣	不明	不明	なし	マウス	MA
MLH1	遍在	不明	不明	リンチ症候群	マウス	MA
MORC1	精巣	不明	不明	ミュー・トレ症候群	マウス	MA
MYBL1	精巣、リンパ節、虫垂、脾臓	不明	不明	なし	マウス	MA
NANOS3	精巣、脳	不明	不明	なし	マウス	SCO
NLRP3	骨髄、虫垂、精巣	不明	不明	CINCA症候群、マックル・ウェルズ症候群	マウス	男性不妊
NUPR1	遍在	不明	不明	なし	マウス	SCO
PANK2	遍在	不明	不明	HARP症候群、脳内鉄沈着神経変性症	マウス	無精子症

PARP2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
PIWIL2	精巢	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
PIWIL4	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
PLD6	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
RANBP1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
RANBP2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
RBM5	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
RNF17	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
SBF1	遍在	不明	不明	なし	マウス	SCO
SIAH1	遍在	不明	不明	Buratti-Harel症候群	マウス	MA
SIX5	遍在	不明	不明	鰓弓耳腎症候群	マウス	男性不妊
SLC4A2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
SMC1B	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
SNRPA1	遍在	不明	不明	なし	Drosophila	MA
SOHLH2	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
SOX30	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
SPATA48	精巢	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
STRA8	精巢、胎盤、皮膚	不明	不明	なし	マウス	MA
SUN1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
SYCE2	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
SYCP1	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
TBPL1	遍在	不明	不明	なし	マウス	MA
TDRD6	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
TEX19	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
TOPAZ1	精巢	不明	不明	なし	マウス	MA
UTP14C	遍在	不明	不明	なし	マウス	男性不妊
YBX3	精巢、皮膚、心臓、食道	不明	MA	なし	マウス	MA
ANOS1	症候性非閉塞性無精子症の原因遺伝子	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	なし
AR	脳、肺、副甲状腺、甲状腺、精巢	XL	不明	アンドロゲン不応症	マウス	MA
CHD7	遍在	AD	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	なし	なし
GNRH1	遍在	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症
GNRHR	遍在	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症
FANCA	遍在	AR	SCO	ファンコニー貧血	マウス	MA, 成長障害、 小眼球症
FGFR1	遍在	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症
FSHB	精巢、腎	AR	SCO	FSH欠損症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症
KISS1R	脳、胎盤、脾臓、精巢	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症

<i>LHB</i>	精巣、十二指腸、膵	AR	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	ゼブラフィッシュ	男性不妊、 精巣萎縮
<i>NR0B1</i>	精巣、副腎	XL	HS	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症、 副腎低形成
<i>NR5A1</i>	副腎、卵巣、脾臓、精巣	AD	SCO, MA	性腺形成異常	マウス	副腎不全、 性腺無発生
<i>PROK2</i>	骨髄、虫垂、精巣	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	ラット	男性不妊、 性腺機能低下症
<i>PROKR2</i>	精巣、脳、リンパ節	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 性腺機能低下症
<i>TACR3</i>	遍在	寡少因子	不明	低ゴナドトロピン性性腺機能低下症	マウス	男性不妊、 精巣萎縮
<i>WT1</i>	子宮内膜、卵管、平滑筋	AD	SCO, MA	ウィルムス腫瘍	マウス	男性不妊、 性転換
<i>XRCC2</i>	遍在	AR	MA	ファンコニー貧血	マウス	MA, 精巣萎縮

AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; POI, premature ovarian insufficiency; FSH: follicle-stimulating hormone; HS: hypospermatogenesis; MA: maturation arrest; SCO: Sertoli cell-only syndrome; XL: X-linked.

補足表S3. 非閉塞性無精子症発症に関連する既知の原因／感受性／候補遺伝子における希少変異

遺伝子			変異								これまでの患者で報告があるか ^f	アミノ酸の保存性	症例
遺伝子名	ID	遺伝形式	cDNA	タンパク質変化	接合性	CADD _{phred} ^b	1000G _{all} ^c	ToMMo ^d	gnomAD ^e				
原因遺伝子内の変異													
ADAD2	NM_139174	AR	c.1981G>A	p.G661S	ヘテロ接合性	29.6	-	-	-	なし	中	62	
			c.36G>A	p.W12*	ヘテロ接合性	36.0	-	-	-	なし	高	105	
FANCM	NM_001308133	AR	c.1962A>T	p.L654F	ヘテロ接合性	25.1	-	5.00 × 10 ⁻⁴	4.00 × 10 ⁻⁶	なし	高	56	
			c.4033C>T	p.Q1345*	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	-	85	
HFM1	NM_001017975	AR	c.1078A>T	p.N360Y	ヘテロ接合性	26.0	-	-	-	なし	中	97	
			c.3568C>T	p.P1190S	ヘテロ接合性	24.3	2.00 × 10 ⁻⁴	-	2.48 × 10 ⁻⁴	なし	高	93	
			c.177C>A	p.S59R	ヘテロ接合性	24.1	-	-	-	なし	中	48	
M1AP	NM_138804	AR	c.179G>A	p.R60H	ヘテロ接合性	34.0	-	5.00 × 10 ⁻⁴	4.95 × 10 ⁻⁵	なし	高	41	
			c.1272_1274del	p.K424del	ヘテロ接合性	-	-	-	3.94 × 10 ⁻⁵	なし	-	7	
MSH4	NM_002440	AR	c.1604G>A	p.R535Q	ヘテロ接合性	35.0	-	9.00 × 10 ⁻⁴	7.97 × 10 ⁻⁶	なし	高	54、66	
			c.1852T>C	p.S618P	ヘテロ接合性	28.9	-	-	3.99 × 10 ⁻⁶	なし	高	63	
PSMC3IP	NM_016556	AR	c.218C>T	p.A73V	ヘテロ接合性	24.9	-	-	3.98 × 10 ⁻⁵	なし	低	7	
STAG3	NM_012447	AR	c.2996delC	p.S999fs	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	中	70	
TEX14	NM_19893	AR	c.T38A	p.V13D	ヘテロ接合性	29.1	-	5.00 × 10 ⁻⁴	-	なし	中	42	
TEX15	NM_031271	AR	c.1585_1599del	p.I529_E533del	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	-	54、93	
推定原因遺伝子内の変異													
BRDT	NM_001242805	AR	c.1350_1353del	p.K450fs	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	高	37	
			c.1573C>A	p.L525I	ヘテロ接合性	29.6	-	-	-	なし	高	43	
DHH	NM_021044	不明	c.80G>A	p.R27Q	ヘテロ接合性	33.0	-	-	1.43 × 10 ⁻⁴	なし	中	74	
EXO1	NM_130398	不明	c.107A>G	p.H36R	ヘテロ接合性	25.1	-	-	-	なし	高	47	
			c.839C>G	p.S280C	ヘテロ接合性	23.0	-	5.00 × 10 ⁻⁴	1.95 × 10 ⁻⁴	なし	高	84	
MCM8	NM_001281522	不明	c.1318C>G	p.L440V	ヘテロ接合性	23.2	-	-	-	なし	中	4	
			c.1357T>G	p.F453V	ヘテロ接合性	31.0	-	-	-	なし	高	79	
			c.1567G>A	p.A523T	ヘテロ接合性	32.0	-	-	-	なし	中	74	
MCM9	NM_017696	不明	c.309G>C	p.L103F	ヘテロ接合性	24.1	-	-	-	なし	高	92	
			c.1330G>C	p.V444L	ヘテロ接合性	32.0	-	-	2.00 × 10 ⁻⁵	なし	高	37	
			c.1721C>T	p.A574V	ヘテロ接合性	25.1	2.00 × 10 ⁻⁴	-	1.06 × 10 ⁻⁴	なし	中	50	
MOV10L1	NM_018995	AR	c.2375C>T	p.P792L	ヘテロ接合性	24.1	-	-	1.19 × 10 ⁻⁵	なし	中	43	
			c.2831G>A	p.R944Q	ヘテロ接合性	24.8	-	-	6.37 × 10 ⁻⁵	なし	中	38	
REC8	NM_005132	不明	c.907C>T	p.R303W	ヘテロ接合性	25.0	-	-	8.03 × 10 ⁻⁶	なし	低	74	
STX2	NM_194356	AR	c.859G>A	p.G287S	ヘテロ接合性	23.9	-	-	-	なし	中	111	
TDRKH	NM_001083963	不明	c.640C>T	p.R214C	ヘテロ接合性	34.0	2.00 × 10 ⁻⁴	-	1.20 × 10 ⁻⁵	なし	中	13	
感受性遺伝子変異													
AHRR	NM_020731	不明	c.1741G>C	p.D581H	ヘテロ接合性	22.7	-	5.00 × 10 ⁻⁴	-	なし	中	36	
ATM	NM_000051	不明	c.902G>T	p.G301V	ヘテロ接合性	21.7	-	-	-	なし	中	20	

<i>ERCC1</i>	NM_001983	不明	c.577G>A	p.D193N	ヘテロ接合性	23.5	-	-	2.48×10^{-5}	なし	高	23
<i>PIWIL1</i>	NM_001190971	不明	c.151C>T	p.R51W	ヘテロ接合性	33.0	4.00×10^{-4}	9.00×10^{-4}	2.83×10^{-5}	なし	高	44、52
			c.371G>A	p.R124H	ヘテロ接合性	25.5	-	5.00×10^{-4}	1.19×10^{-4}	なし	高	20
<i>PRM3</i>	NM_021247	不明	c.181dupG	p.E61fs	ヘテロ接合性	-	-	-	1.19×10^{-4}	なし	-	93
<i>UBR2</i>	NM_015255	不明	c.2885C>T	p.A962V	ヘテロ接合性	23.0	-	-	1.60×10^{-5}	なし	高	15
<i>SETX</i>	NM_015046	不明	c.5246C>T	p.P1749L	ヘテロ接合性	28.1	-	-	-	なし	高	52
<i>TAF4B</i>	NM_005640	不明	c.2123C>T	p.T708I	ヘテロ接合性	23.1	-	-	2.82×10^{-5}	なし	中	54
<i>YBX2</i>	NM_015982	不明	c.940C>T	p.P314S	ヘテロ接合性	25.0	2.00×10^{-4}	-	8.92×10^{-5}	なし	中	14、56、115
候補遺伝子内変異												
<i>AGPS</i>	NM_003659	不明	c.236A>T	p.E79V	ヘテロ接合性	22.7	-	-	-	なし	中	30
<i>BSG</i>	NM_001728	不明	c.690A>T	p.E230D	ヘテロ接合性	23.9	-	5.00×10^{-4}	1.20×10^{-5}	なし	中	37
<i>BCL2L2</i>	NM_004050	不明	c.524C>T	p.T175M	ヘテロ接合性	24.4	-	-	4.88×10^{-5}	なし	中	8
<i>CCDC157</i>	NM_001017437	不明	c.2095C>T	p.R699W	ヘテロ接合性	23.4	5.99×10^{-4}	-	8.50×10^{-5}	なし	中	22
			c.202C>T	p.R68C	ヘテロ接合性	23.4	-	-	2.84×10^{-5}	なし	高	37
<i>CLCN2</i>	NM_001171088	不明	c.1480G>A	p.V494I	ヘテロ接合性	31.0	-	-	3.98×10^{-6}	なし	高	79
			c.1598G>A	p.R533Q	ヘテロ接合性	24.8	-	-	3.13×10^{-4}	なし	高	36
			c.2426C>A	p.P809H	ヘテロ接合性	27.5	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	2.80×10^{-5}	なし	高	64
<i>DDX4</i>	NM_001166534	不明	c.674C>G	p.T225S	ヘテロ接合性	28.3	-	-	-	なし	高	88
<i>EXD1</i>	NM_001286441	不明	c.589G>A	p.A197T	ヘテロ接合性	31.0	-	5.00×10^{-4}	-	なし	中	58
<i>IP6K1</i>	NM_001006115	不明	c.562C>T	p.R188W	ヘテロ接合性	23.2	-	-	4.38×10^{-5}	なし	中	12
<i>MEI4</i>	NM001282136	不明	c.332G>T	p.R111I	ヘテロ接合性	23.5	-	5.00×10^{-4}	-	なし	中	59
<i>NLRP3</i>	NM_001127462	不明	c.1138G>A	p.E380K	ヘテロ接合性	23.9	-	5.00×10^{-4}	3.98×10^{-6}	なし	高	115
			c.2257C>T	p.H753Y	ヘテロ接合性	23.2	-	5.00×10^{-4}	-	なし	中	30
<i>RNF17</i>	NM_031277	不明	c.2579A>G	p.E860G	ヘテロ接合性	27.9	-	5.00×10^{-4}	4.04×10^{-6}	なし	中	26
<i>SBF1</i>	NM_002972	不明	c.1462A>G	p.K488E	ヘテロ接合性	24.9	-	-	4.10×10^{-6}	なし	中	111
			c.2821A>T	p.M941L	ヘテロ接合性	22.8	-	-	4.11×10^{-6}	なし	中	56
<i>SLC4A2</i>	NM_003040	不明	c.1364A>G	p.H455R	ヘテロ接合性	23.4	-	-	8.00×10^{-6}	なし	中	9
<i>SUN1</i>	NM001130965	不明	c.1379A>T	p.K460M	ヘテロ接合性	23.8	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	4.01×10^{-6}	なし	中	73
<i>TDRD6</i>	NM_001010870	不明	c.1004T>C	p.F335S	ヘテロ接合性	24.3	-	5.00×10^{-4}	3.18×10^{-5}	なし	中	89
<i>TOPAZ1</i>	NM001145030	不明	c.3710C>T	p.P1237L	ヘテロ接合性	22.7	-	-	1.94×10^{-5}	なし	中	66
症候性非閉塞性無精子症の原因遺伝子内変異												
<i>FANCA</i>	NM_001286167	AR	c.605A>G	p.D202G	ヘテロ接合性	23.0	-	5.00×10^{-4}	-	なし	中	96
			c.2546del	p.S849fs	ヘテロ接合性	-	-	-	-	なし	中	18
<i>FGFR1</i>	NM_001174067	寡少因子	c.500C>A	p.S167Y	ヘテロ接合性	28.1	-	-	8.09×10^{-6}	なし	低	112
			c.125dupTCAT	p.E41_D42dup	ヘテロ接合性	-	-	-	4.00×10^{-6}	なし	-	18、67、98
<i>PROKR2</i>	NM_144773	寡少因子	CC	p								
			c.337T>C	p.Y113H	ヘテロ接合性	24.1	5.99×10^{-4}	5.00×10^{-4}	1.06×10^{-4}	なし	高	69
			c.1058G>A	p.R353H	ヘテロ接合性	24.3	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	4.95×10^{-5}	なし	中	31
<i>XRCC2</i>	NM_005431	AR	c.140A>G	p.H47R	ヘテロ接合性	23.2	-	-	8.68×10^{-6}	なし	高	75
			c.386C>T	p.T129I	ヘテロ接合性	23.8	-	-	2.12×10^{-5}	なし	高	5

AR: autosomal recessive.

- a 精子形成不全患者で報告されている遺伝様式
- b CADD (Combined Annotation Dependent Depletion、<https://cadd.gs.washington.edu/>) を用いた機能予測。20点以上が有害な影響を示唆する。
- c 1000ゲノムプロジェクトにおける対立遺伝子頻度 (<https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project>)。
- d 東北メディカル・メガバンク機構データベース (ToMMo, <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>) における対立遺伝子頻度。
- e Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad>) における対立遺伝子頻度。
- f 非閉塞性無精子症の患者はPubMedまたはヒト遺伝子突然変異データベースで報告されている。
- g 種を越えて影響を受けるアミノ酸配列の保存性：高、魚類からヒトまで保存されている；中、マウスからヒトまで保存されている；低、霊長類のみで保存されている。

補足表S4. 病的意義の不明なホモ接合性・多重ヘテロ接合性・ヘミ接合性変異。

遺伝子						変異							症例
遺伝子名	ID	発現部位	表現型	生殖能	遺伝子破壊 動物の生殖能	cDNA	タンパク質 変化	CADD_p hred ^a	1000G_all ^b	ToMMo ^c	gnomAD ^d	接合性	
<i>ABCA13</i>	NM_152701	骨髄	不明	不明	不明	c.3008A>G c.6847del	p.N1003S p.K2283fs	23.9 -	- -	- -	- -	多重ヘテロ 接合性	53
<i>ABCA8</i>	NM_001288985	遍在	不明	不明	不明	c.2044G>T	p.A682S	27.3	8.59×10^{-3}	5.60×10^{-3}	2.39×10^{-3}	ホモ接合性	94
<i>ABCD1</i>	NM_000033	遍在	副腎白質ジ ストロフィー	不明	不明	c.961C>G	p.L321V	25.4	-	-	-	ヘミ接合性	14
<i>ACACB</i>	NM_001093	脂肪、肝 臓、精巣	不明	不明	不明	c.1132G>A c.2552G>A	p.A378T p.R851Q	34.0 21.7	- -	- 5.00×10^{-4}	- 4.31×10^{-6}	多重ヘテロ 接合性	103
<i>ACBD3</i>	NM_022735	遍在	不明	不明	不明	c.692G>A	p.R231Q	23.2	4.99×10^{-3}	-	1.61×10^{-5}	ホモ接合性	99
<i>ACE2</i>	NM_021804	小腸、腎 臓、胆嚢、 精巣	不明	不明	不明	c.1402A>G	p.I468V	23.5	5.3×10^{-4}	-	8.38×10^{-4}	ヘミ接合性	20
<i>ACOT9</i>	NM_001037171	遍在	不明	不明	不明	c.730+1G>A	-	-	-	-	4.56×10^{-5}	ヘミ接合性	50
<i>ADAMTS3</i>	NM_014243	精巣、卵 巣、脂肪	ヘネカム症 候群	不明	不明	c.2705A>C c.3104G>A	p.Q902P p.R1035Q	27.1 26.7	- -	9.00×10^{-4} 5.00×10^{-4}	1.60×10^{-5} 2.85×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	111
<i>ADGRB2</i>	NM_001294336	脳、精巣 骨髄、腎 臓、甲状 腺、精巣	不明	不明	不明	c.2224A>T c.748G>A	p.M742L p.V250I	22.9 23.6	5.19×10^{-3} 3.99×10^{-4}	- -	2.71×10^{-3} 6.79×10^{-5}	ホモ接合性	36
<i>ADGRG3</i>	NM_001308360	十二指腸、 小腸、卵 巣、精巣	不明	不明	不明	c.1100_1101del	p.G367fs	-	7.99×10^{-4}	-	6.77×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	17
<i>ADGRG4</i>	NM_153834	小腸、卵 巣、精巣	不明	不明	不明	c.9013del c.9019C>T	p.W3005fs p.R3007*	- -	- -	- -	7.79×10^{-5} 5.46×10^{-6}	ヘミ接合性 ヘミ接合性	73 101
<i>ADH7</i>	NM_000673	食道、胃	不明	不明	不明	c.50G>T c.49G>T	p.G17V p.G17*	21.0 21.0	7.99×10^{-4} 7.99×10^{-4}	5.00×10^{-4} 5.00×10^{-4}	2.28×10^{-4} 2.28×10^{-4}	多重ヘテロ 接合性	56
<i>AFF2</i>	NM_001170628	胎盤、骨 髄、リンパ 節、精巣	知的障害	不明	不明	c.563G>A	p.G188D	21.4	5.30×10^{-4}	-	2.68×10^{-4}	ヘミ接合性	15
<i>AGXT</i>	NM_000030	肝臓、腎臓	高シュウ酸 尿症	不明	不明	c.751T>A c.752G>A	p.W251R p.W251*	27.6 -	- -	9.00×10^{-4} -	3.98×10^{-6} -	多重ヘテロ 接合性	26, 111
<i>AIFM1</i>	NM_001130846	遍在	Cowchock 症 候群、 難聴	不明	不明	c.13C>T	p.L5F	23.7	5.30×10^{-4}	-	1.85×10^{-4}	ヘミ接合性	110
<i>ALG13</i>	NM_001257237	遍在	非閉塞性無 精子症	不妊	不明	c.568C>T c.2105C>T	p.P190S p.T702I	29.3 29.7	2.60×10^{-4} -	- -	6.35×10^{-5} -	ヘミ接合性 ヘミ接合性	25 45
<i>ALOX15</i>	NM_001140	肺、小腸、 精巣	不明	不明	不妊	c.1065T>A c.1066G>T	p.H355Q p.E356*	21.9 -	- -	- -	3.98×10^{-6} 3.98×10^{-6}	多重ヘテロ 接合性	17
<i>AMER1</i>	NM_152424	遍在	骨線条症	不明	不明	c.502G>A	p.G168S	24.2	-	-	2.20×10^{-5}	ヘミ接合性	88
<i>AMPD3</i>	NM_001172430	遍在		不明	不明	c.409G>A	p.G137R	34.0	-	-	-		35

			AMP デアミ ナーゼ欠損 症			c.1338T>G	p.S446R	25.0	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	
ANGPT2	NM_001118887	胎盤、膀 胱、精巢	リンパ奇形	不明	不明	c.190G>A c.191C>T	p.A64T p.A64V	23.3 24.5	-	-	7.95×10^{-6}	多重ヘテロ 接合性	110
ANKRD35	NM_144698	皮膚、食道 肝臓、小 腸、十二指 腸	不明	不明	不明	c.580T>C c.1433G>A	p.C194R p.C478Y	- 26.4	2.00×10^{-3}	8.90×10^{-3} 5.00×10^{-4}	8.56×10^{-4} 2.79×10^{-5}	ホモ接合性	22
APOB	NM_000384	腸、十二指 腸	高コレステ ロール血症	不明	不明	c.11303T>C	p.I3768T	25.3	-	-	6.38×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	93
ARHGAP6	NM_001287242	遍在	不明	不明	不明	c.972G>C	p.L324F	25.3	-	-	2.25×10^{-5}	ヘミ接合性	74
ARHGAP8	NM_001017526	遍在	不明	不明	不明	c.364_376del	p.L122fs	-	7.39×10^{-3}	-	-	ホモ接合性	95
ARL13A	NM_001162491	精巢	不明	不明	不明	c.482G>A	p.R161Q	20.2	-	-	3.34×10^{-5}	ヘミ接合性	17
ARMCX5	NM_001168480	遍在	不明	不明	不明	c.829A>G	p.T277A	22.2	5.30×10^{-4}	-	7.64×10^{-5}	ヘミ接合性	28, 53, 65
ARMCX5- GPRASP2	NM_001184875	遍在	難聴	不明	不明	c.326G>A	p.R109H	23.0	5.30×10^{-4}	-	7.91×10^{-4}	ヘミ接合性	92
ASB11	NM_080873	心臓、胃	不明	不明	不明	c.566T>C c.3632A>G c.7013C>T	p.I189T p.E1211G p.A2338V	24.5 28.6 31.0	-	-	1.46×10^{-4} -	ヘミ接合性	107
ASPM	NM_018136	骨髄、リン パ節、精巢	小頭症	不明	不明	c.10065A>T c.10066_10067ins T	p.E3355D p.K3356fs	21.4 -	-	-	7.99×10^{-6} -	多重ヘテロ 接合性	35
ATG4A	NM_052936	遍在	不明	不明	不明	c.10068_10069del c.74C>T	p.K3356fs p.T25I	- 28.1	-	-	-	ヘミ接合性	58 93
ATN1	NM_001007026	遍在	先天性筋緊 張低下症、 歯状核赤 核・淡蒼球 ルイ体萎縮 症	不明	不明	c.1459_1461del	p.Q487del	-	-	-	1.53×10^{-3}	ホモ接合性	106
ATP2B3	NM_021949	脳 副腎	脊髄小脳性 運動失調症	不明	不明	c.2075G>A	p.R692Q	23.2	-	-	2.73×10^{-5}	ヘミ接合性	61
ATP2C2	NM_014861	大腸、皮 膚、十二指 腸	不明	不明	不明	c.2005G>A c.2540G>C	p.V669M p.S847T	32.0 22.8	-	-	2.84×10^{-5} -	多重ヘテロ 接合性	108
ATP6AP1	NM_001183	遍在	免疫不全 メンケス 病、	不明	不明	c.1157C>T c.1751C>T	p.A386V p.S584F	21.0 26.3	5.30×10^{-4}	-	1.86×10^{-4} -	ヘミ接合性 ヘミ接合性	62 20
ATP7A	NM_000052	遍在	オキシビタ ル・ホーン 症候群	不明	不明	c.4246G>A	p.E1416K	23.7	-	-	3.90×10^{-5}	ヘミ接合性	26
B4GALT7	NM_007255	遍在	エーラス・ ダンロス症 候群	不明	不明	c.133T>G c.697C>T	p.S45A p.R233W	24.6 33.0	-	-	- 5.00×10^{-4}	多重ヘテロ 接合性	10

<i>BCL9L</i>	NM_182557	遍在	不明	不明	不明	c.68C>T	p.P23L	23.6	-	-	7.13×10^{-5}	多重ヘテロ	55
<i>BCOR</i>	NM_001123383	遍在	小眼球症	不明	不明	c.4381G>T	p.G1461C	27.9	-	-	8.09×10^{-5}	接合性	105
<i>BCORL1</i>	NM_001184772	遍在	Shukla-Vernon syndrome 症候群	不明	不明	c.935_937del	p.Q312del	-	-	-	2.34×10^{-4}	ヘミ接合性	12
<i>BRS3</i>	NM_001727	精巣、卵巣	不明	不明	不明	c.4171G>A	p.G1391R	28.4	5.30×10^{-4}	-	3.26×10^{-4}	ヘミ接合性	71
<i>BRWD3</i>	NM_153252	遍在	知的障害	不明	不明	c.947G>A	p.R316Q	26.5	-	-	1.64×10^{-5}	ヘミ接合性	81
<i>CACNA1A</i>	NM_001127222	脳、胃、精巣	脳症	不明	不明	c.2083A>G	p.N695D	23.4	7.95×10^{-4}	-	1.32×10^{-4}	ヘミ接合性	37
<i>CACNA1F</i>	NM_005183	小腸、十二指腸、精巣	Aland Island eye 病	不明	不明	c.3365G>A	p.R1122H	28.0	3.99×10^{-4}	-	3.63×10^{-5}	多重ヘテロ	26
<i>CCDC115</i>	NM_032357	遍在	先天性糖鎖合成異常症	不明	不明	c.6584G>A	p.R2195Q	26.2	3.99×10^{-4}	-	2.32×10^{-4}	接合性	71, 26
<i>CCDC120</i>	NM_033626	遍在	不明	不明	不明	c.1561C>T	p.R521C	24.3	2.65×10^{-4}	-	3.23×10^{-4}	ヘミ接合性	27
<i>CCDC15</i>	NM_025004	精巣	Ritscher-Schinzel syndrome 症候群	不明	不明	c.3482T>C	p.V1161A	22.6	-	-	-	ヘミ接合性	48
<i>CCDC22</i>	NM_014008	遍在	不明	不明	不明	c.216-2T>G	-	-	-	-	-	ホモ接合性	74
<i>CCDC66</i>	NM_001141947	不明	不明	不明	不明	c.976C>T	p.R326C	33.0	-	-	1.16×10^{-4}	ヘミ接合性	27
<i>CCDC82</i>	NM_024725	遍在	不明	不明	不明	c.2309G>A	p.R770H	33.0	7.99×10^{-4}	8.90×10^{-3}	3.70×10^{-3}	ホモ接合性	97
<i>CD164L2</i>	NM_207397	皮膚、食道、唾液腺	不明	不明	不明	c.1229G>C	p.S410T	23.3	-	-	-	ヘミ接合性	92
<i>CD99L2</i>	NM_001184808	遍在	不明	不明	不明	c.2407A>G	p.K803E	26.7	-	-	1.61×10^{-5}	ホモ接合性	41, 110
<i>CDH15</i>	NM_004933	前立腺、胎盤、精巣	知的障害	不明	不明	c.32G>T	p.R11I	22.6	-	-	4.10×10^{-6}	多重ヘテロ	34
<i>CDK13</i>	NM_031267	遍在	先天性心疾患	不明	不明	c.33_35del	p.R11_N12delinsS	-	-	-	4.09×10^{-6}	接合性	9
<i>CELSR3</i>	NM_001407	脳、精巣	不明	不明	不明	c.439G>A	p.V147M	27.6	2.00×10^{-4}	-	6.40×10^{-3}	ホモ接合性	89
<i>CEP152</i>	NM_014985	骨髄、精巣	小頭症	不明	不明	c.512C>G	p.S171C	22.8	-	-	1.09×10^{-4}	ヘミ接合性	55
<i>CEP170B</i>	NM_015005	遍在	不明	不明	不明	c.551_552insGCC	p.P257dup	-	-	-	7.43×10^{-5}	ヘミ接合性	107
<i>CHADL</i>	NM_138481	不明	不明	不明	不明	c.1513G>A	p.A505T	33.0	-	-	-	多重ヘテロ	80
<i>CHD3</i>	NM_001005271	遍在	不明	不明	不明	c.1741C>A	p.R581S	20.4	-	-	8.36×10^{-5}	接合性	55
						c.3917G>A	p.R1306H	25.6	3.99×10^{-4}	9.80×10^{-3}	1.75×10^{-4}	ホモ接合性	26
						c.7402C>T	p.R2468C	26.9	-	-	4.01×10^{-6}	多重ヘテロ	
						c.9383G>A	p.R3128Q	33.0	-	-	2.87×10^{-5}	接合性	
						c.824T>A	p.I275K	-	-	8.00×10^{-3}	8.01×10^{-6}	ホモ接合性	
						c.2869C>T	p.R957W	22.6	2.00×10^{-4}	1.90×10^{-3}	-	ホモ接合性	
						c.89G>A	p.R30H	23.3	-	-	1.79×10^{-5}	多重ヘテロ	
						c.3902C>T	p.T1301I	29.3	3.99×10^{-4}	-	2.49×10^{-4}	接合性	
						c.925G>T	p.G309W	34.0	-	-	3.18×10^{-5}	多重ヘテロ	
						c.1129C>T	p.R377C	28.3	-	-	3.30×10^{-4}	接合性	
						c.220_225del	p.P81_P82del	-	-	-	8.25×10^{-5}		

			Snijders Blok- Campeau 症 候群			c.473C>G	p.P158R	23.5	-	-	1.22×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	
CHPF	NM_024536	精巣、胎 盤、卵巣	不明	不明	不明	c.262G>C	p.V88L	23.6	-	-	5.00×10^{-4}	ホモ接合性	66
CLCN5	NM_000084	遍在	デント病、 低リン酸血 症性くる病	不明	不明	c.1540G>T	p.V514L	24.2	-	-	-	ヘミ接合性	56
						c.1562_1564del	p.L521del	-	-	-	-	ヘミ接合性	104
CLTRN	NM_020665	腎臓、肝臓	不明	不明	不明	c.398C>T	p.A133V	22.7	-	-	-	ヘミ接合性	37
CLUH	NM_015229	遍在	不明	不明	不明	c.2743G>A	p.V915M	23.1	3.00×10^{-3}	-	6.15×10^{-4}	ホモ接合性	73
CNGA2	NM_005140	精巣	不明	不明	不明	c.1378G>T	p.A460S	23.5	-	-	-	ヘミ接合性	113
CNTROB	NM_001037144	精巣、子宮 内膜	不明	不明	不明	c.1592G>A	p.R531Q	24.7	2.40×10^{-3}	9.60×10^{-3}	1.63×10^{-3}	ホモ接合性	66
COL11A2	NM_080680	精巣、脳	難聴	不明	不明	c.4799G>A	p.R1600Q	25.9	5.39×10^{-3}	-	1.98×10^{-3}	ホモ接合性	24
						c.388G>A	p.E130K	24.0	-	-	-	ヘミ接合性	66
COL4A5	NM_000495	遍在	アルポート 症候群	不明	不明	c.3869C>T	p.P1290L	32.0	-	-	5.47×10^{-6}	ヘミ接合性	78
						c.3985C>T	p.P1329S	24.7	-	-	3.91×10^{-5}	ヘミ接合性	74
						c.326C>T	p.A109V	23.7	-	-	2.13×10^{-5}		75,
COMMD4	NM_001284379	遍在	不明	不明	不明	c.328G>C	p.A110P	22.7	-	-	1.77×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	85
						c.340C>T	p.R114C	25.1	-	5.00×10^{-4}	9.57×10^{-5}		75
CRMP1	NM_001313	脳、子宮内 膜	不明	不明	不明	c.271C>A	p.Q91K	24.3	2.00×10^{-4}	-	4.12×10^{-4}	多重ヘテロ 接合性	37
CTTN	NM_005231	遍在	不明	不明	不明	c.1003C>T	p.P335S	22.1	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	2.12×10^{-4}		
CYP2A6	NM_000762	肝臓	肺癌	不明	不明	c.1214C>T	p.S405L	24.9	3.99×10^{-4}	5.70×10^{-3}	1.05×10^{-3}	ホモ接合性	24
DCHS2	NM_017639	胃、精巣、 子宮内膜	不明	不明	不明	c.1168G>A	p.E390K	24.1	-	-	1.35×10^{-4}	ホモ接合性	6
DCX	NM_178153	脳、子宮内 膜	滑脳症	不明	不明	c.829delG	p.E277fs	-	-	-	1.37×10^{-4}	ホモ接合性	78
DDX53	NM_182699	不明	不明	不明	不明	c.995C>T	p.P332L	22.8	-	-	-	ヘミ接合性	2
													33,
DDX53	NM_182699	不明	不明	不明	不明	c.640C>T	p.R214C	23.0	5.30×10^{-4}	-	4.71×10^{-4}	ヘミ接合性	36,
													112
DGAT2L6	NM_198512	皮膚、前立 腺	不明	不明	不明	c.583C>T	p.P195S	23.7	-	-	-	ヘミ接合性	44
DHRS7C	NM_001220493	心臓、食道	不明	不明	不明	c.478A>G	p.K160E	27.4	-	-	2.04×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	1,
						c.479_480del	p.K160fs	-	-	-	2.05×10^{-5}		29
						c.86C>A	p.A29D	24.5	-	-	8.11×10^{-6}		
DHX16	NM_001164239	遍在	神経筋疾患 および眼ま たは聴覚の 異常	不明	不明	c.1805C>T	p.P602L	25.3	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	20
DIPK2B	NM_176819	胎盤、脂 肪、子宮内 膜、精巣	不明	不明	不明	c.520C>T	p.R174C	32.0	-	-	-	ヘミ接合性	30
						c.811C>A	p.L271I	24.4	-	-	6.62×10^{-5}	ヘミ接合性	70
DMD	NM_000109	遍在	ベッカー型 筋ジストロ	不明	不明	c.2287G>C	p.A763P	22.8	-	-	1.16×10^{-5}	ヘミ接合性	8
						c.2780T>G	p.I927S	23.1	7.95×10^{-4}	-	1.47×10^{-4}	ヘミ接合性	109

			フィー、心 筋症			c.3448A>G	p.K1150E	22.7	2.65×10^{-4}	-	8.84×10^{-5}	へミ 接合性	72, 102
						c.4006C>T	p.L1336F	27.3	2.65×10^{-4}	-	7.81×10^{-5}	へミ 接合性	7
						c.8156A>C	p.D2719A	24.5	-	-	1.65×10^{-5}	へミ 接合性	115
<i>DMRTB1</i>	NM_033067	精巣	不明	不明	不明	c.96_97insAAGC AGTGCCTCTGC	p.W32_C36d up	-	-	-	-	ホモ 接合性	91
						c.3185T>C	p.I1062T	27.4	-	-	5.31×10^{-5}		10
<i>DNAH3</i>	NM_017539	精巣、肺	不明	不明	不明	c.4735G>A	p.A1579T	26.1	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	2.84×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	73
						c.9083G>C	p.C3028S	24.4	-	-	-		
						c.10276G>A	p.A3426T	21.1	-	5.00×10^{-4}	-		10
<i>DNASE1L1</i>	NM_001009934	不明	不明	不明	不明	c.580C>T	p.R194C	27.6	-	-	4.91×10^{-5}	へミ 接合性	101
<i>DOCK11</i>	NM_144658	遍在	不明	不明	不明	c.201C>A	p.F67L	23.5	-	-	-	へミ 接合性	15
<i>DVL3</i>	NM_004423	遍在	ロビンウ症 候群	不明	不明	c.1629_1643del	p.T547_P551 del	-	1.40×10^{-3}	-	1.89×10^{-4}	ホモ 接合性	25
<i>DYNLT3</i>	NM_006520	遍在	不明	不明	不明	c.248C>T	p.S83F	27.3	-	-	-	へミ 接合性	101
<i>EFHC2</i>	NM_025184	精巣、子宮 内膜、唾液 腺	不明	不明	不明	c.394C>T	p.R132W	34.0	7.95×10^{-4}	-	9.67×10^{-5}	へミ 接合性	62
<i>EMD</i>	NM_000117	遍在	Emery- Dreifuss 型筋 ジストロフ イー	不明	不明	c.587C>T	p.S196F	23.3	2.65×10^{-4}	-	5.46×10^{-6}	へミ 接合性	9
<i>EPHA10</i>	NM_001099439	精巣、結腸	難聴	不明	不明	c.1576G>A	p.V526I	22.8	6.79×10^{-3}	3.90×10^{-3}	1.89×10^{-3}	ホモ 接合性	94
<i>EPHX3</i>	NM_001142886	皮膚、食道	不明	不明	不明	c.967G>T	p.V323L	22.5	-	-	4.60×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	113
						c.973G>T	p.G325C	28.0	-	-	4.60×10^{-5}		
<i>ERCC6L</i>	NM_017669	リンパ節、 骨髓、精巣	不明	不明	不明	c.684T>G	p.D228E	23.5	2.65×10^{-4}	-	4.37×10^{-5}	へミ 接合性	7
<i>ERICH6</i>	NM_152394	精巣	不明	不明	不明	c.95_96insGGA	p.E33dup	-	-	-	3.02×10^{-4}	ホモ 接合性	108
		腎臓、脾				c.109C>T	p.L37F	23.7	-	-	1.59×10^{-5}		
<i>EXOC3L2</i>	NM_138568	腺、精巣	不明	不明	不明	c.248G>A	p.R83Q	28.8	-	-	6.37×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	98
<i>EXOC3L4</i>	NM_001077594	十二指腸、 小腸、精巣	不明	不明	不明	c.262C>T	p.R88W	23.1	-	5.00×10^{-4}	4.99×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	102
<i>EZHIP</i>	NM_203407	不明	不明	不明	不明	c.704T>G	p.L235R	24.9	-	9.00×10^{-4}	-		
						c.716C>T	p.T239I	21.3	-	-	-	へミ 接合性	5
<i>F8</i>	NM_000132	脂肪、肺、 精巣	血友病	不明	不明	c.3169G>A	p.E1057K	23.2	7.95×10^{-4}	-	5.33×10^{-4}	へミ 接合性	34, 36, 39, 48, 74, 95
<i>F9</i>	NM_000133	肝臓	深部静脈血 栓症	不明	不明	c.523C>T	p.P175S	24.9	-	-	6.18×10^{-5}	へミ 接合性	22
<i>FAAH2</i>	NM_174912	遍在	不明	不明	不明	c.445C>T	p.R149C	23.5	5.30×10^{-4}	-	1.61×10^{-4}	へミ 接合性	49, 112
<i>FAM9A</i>	NM_174951	精巣	不明	不妊	不明	c.604_605insCAG	p.A201dup	-	-	-	1.22×10^{-4}	へミ 接合性	48

FAM47C	NM_001013736	不明	不明	不妊	不明	c.875del	p.S292fs	-	-	-	-	へミ 接合性	35
FAT2	NM_001447	皮膚、食道、精巣	脊髄小脳性運動失調症	不明	不明	c.2333T>C	p.L778S	24.9	2.00×10^{-4}	-	1.59×10^{-5}	ホモ接合性	83
FBH1	NM_178150	遍在	不明	不明	不明	c.97A>C c.192delC	p.T33P p.F64fs	25.6 -	- -	- -	- -	多重ヘテロ接合性	83
FCSK	NM_145059	遍在	先天性糖鎖合成異常症	不明	不明	c.335C>T	p.P112L	28.5	5.19×10^{-3}	-	1.95×10^{-3}	ホモ接合性	7
FGF16	NM_03868	脂肪、胆嚢、精巣	中手骨融合	不明	不明	c.134G>A	p.R45Q	22.8	-	-	-	へミ接合性	80
FLNA	NM_001456	子宮内膜、前立腺、精巣	FG 症候群	不明	不明	c.4772C>T	p.P1591L	23.9	-	-	1.12×10^{-5}	へミ接合性	72
FMO3	NM_006894	肝臓	トリメチルアミン尿症	不明	不明	c.589_590del c.594T>A	p.C197fs p.D198E	- 25.6	- 2.00×10^{-4}	- 9.00×10^{-4}	1.84×10^{-4} 1.59×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	52
FOXR2	NM_198451	不明	不明	不明	不明	c.912G>C	p.L304F	20.3	2.65×10^{-4}	-	2.58×10^{-4}	へミ接合性	78
FRMPD3	NM_032428	卵巣、脳、甲状腺、精巣	不明	不明	不明	c.424G>A	p.A142T	29.5	5.30×10^{-4}	-	3.41×10^{-4}	へミ接合性	26, 84
						c.5247_5248insC AGCAGCAGCA GCAACAACAA	p.Q1749_Q1755dup	-	-	-	-	へミ接合性	78
FRMD7	NM_194277	子宮内膜、骨髄、精巣	眼 振	不明	不明	c.875T>C	p.L292P	27.9	2.65×10^{-4}	-	2.18×10^{-5}	へミ接合性	1
G6PD	NM_000402	遍在	溶血性貧血	不明	出生前死亡	c.331C>T c.80G>A	p.R111C p.R27H	23.0 34.0	2.65×10^{-4} -	- -	2.44×10^{-5} 3.05×10^{-5}	へミ接合性 へミ接合性	83 36
GAB3	NM_001081573	遍在	不明	不明	不明	c.100C>T c.114G>A	p.R34W p.M38I	34.0 24.1	- -	- -	2.47×10^{-5} -	へミ接合性 へミ接合性	37 103
GATA1	NM_002049	骨髄	溶血性貧血	不明	不明	c.212A>G	p.H71R	22.6	-	-	3.08×10^{-4}	へミ接合性	113
GDPD2	NM_001171192	脾臓、皮膚	不明	不明	不明	c.1562A>C	p.N521T	26.4	-	-	9.75×10^{-6}	へミ接合性	14
GIGYF2	NM_015575	遍在	パーキンソン病	不明	不明	c.3043_3044insA GC	p.Q1043dup	-	-	-	4.49×10^{-3}	ホモ接合性	23
GLA	NM_000169	遍在	ファブリー病	不明	不明	c.196G>C	p.E66Q	25.4	2.65×10^{-4}	-	1.08×10^{-4}	へミ接合性	33
GLOD5	NM_001080489	十二指腸、小腸、精巣	不明	不明	不明	c.433C>T	p.R145*	-	5.30×10^{-4}	-	2.48×10^{-4}	へミ接合性	107
GLRA4	NM_001172285	精巣、子宮内膜	46,XY 性分化疾患	不明	不明	c.757C>T	p.R253W	34.0	-	-	2.56×10^{-4}	へミ接合性	80
GPC6	NM_005708	胆嚢、膀胱、精巣	オモジスプラシア	不明	不明	c.10T>A c.329G>A	p.W4R p.R110Q	25.1 23.1	7.99×10^{-4} -	9.00×10^{-4} -	5.41×10^{-4} 3.95×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	7
GPR143	NM_000273	皮膚、腎臓、精巣	眼の白皮症	不妊	肥沃な	c.695C>T	p.T232M	29.4	-	-	5.45×10^{-6}	へミ接合性	54
GPR157	NM_024980	食道、皮膚、精巣	不明	不明	不明	c.265G>T c.692C>T	p.A89S p.P231L	23.2 27.0	- -	- -	3.23×10^{-5} -	多重ヘテロ接合性	7
GPRC6A	NM_148963	前立腺、腎臓、精巣	不明	不明	不明	c.2324_2325insA CC	p.Y775*	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	17, 63,
						c.2324A>T	p.Y775F	23.6	-	-	-		

														68, 115
GRIPAP1	NM_020137	遍在	不明	不明	不明	c.1669G>A	p.E557K	26.4	2.65 × 10 ⁻⁴	-	3.62 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	105	
GRM8	NM_000845	脳、精巣、大腸	不明	不明	不明	c.1175G>T	p.R392L	23.2	-	-	-	多重ヘテロ接合性	93	
						c.1628G>A	p.G543D	24.6	2.00 × 10 ⁻⁴	9.00 × 10 ⁻⁴	8.49 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	25	
						c.881C>A	p.P294H	22.9	-	-	-	ヘミ接合性	9	
GUCY2F	NM_001522	精巣	不明	不明	不明	c.1912C>T	p.Q638*	-	2.65 × 10 ⁻⁴	-	-	ヘミ接合性	25	
						c.2324T>C	p.V775A	23.5	-	-	-	ヘミ接合性	72	
HACD1	NM_014241	心臓、前立腺、精巣	先天性ミオパチー	不明	不明	c.494A>C	p.E165A	23.1	-	5.00 × 10 ⁻⁴	2.40 × 10 ⁻⁵	多重ヘテロ接合性	53	
HEPH	NM_138737	小腸、結腸、精巣	不明	不明	不明	c.576C>G	p.D192E	22.1	-	5.00 × 10 ⁻⁴	1.99 × 10 ⁻⁵	ヘミ接合性	23	
HHIPL1	NM_032425	脳、胆嚢、精巣	不明	不明	不明	c.128C>T	p.S43L	23.4	-	-	7.72 × 10 ⁻⁵	多重ヘテロ接合性	87	
						c.1648G>A	p.G550R	34.0	-	5.00 × 10 ⁻⁴	1.27 × 10 ⁻⁵	多重ヘテロ接合性	94	
HIVEP1	NM_002114	遍在	不明	不明	不明	c.2351A>T	p.K784I	26.4	-	5.00 × 10 ⁻⁴	-	多重ヘテロ接合性	66	
						c.6772A>G	p.T2258A	24.2	-	-	-	多重ヘテロ接合性	49	
HIVEP3	NM_001127714	遍在	不明	不明	不明	c.5609G>C	p.S1870T	25.5	2.00 × 10 ⁻⁴	-	2.34 × 10 ⁻⁴	多重ヘテロ接合性	9	
						c.6267G>C	p.W2089C	23.1	2.00 × 10 ⁻⁴	-	2.26 × 10 ⁻⁴	ホモ接合性	108	
HLA-DQA1	NM_002122	肺、リンパ節、精巣	セリアック病	不明	不明	c.691C>T	p.G231C	25.1	-	-	4.89 × 10 ⁻⁵	ホモ接合性	86	
HMGN5	NM_030763	精巣	不明	不明	不明	.690_692del	p.D230_E231 del	-	-	-	-	ヘミ接合性	23	
HPS3	NM_032383	肝臓、脾臓、精巣	ヘルマンズキー・パドラック症候群	不明	不明	c.398C>T	p.S133L	25.2	9.98 × 10 ⁻⁴	-	1.34 × 10 ⁻⁴	ホモ接合性	50	
HUWE1	NM_031407	遍在	知的障害	不妊	不明	c.5680C>T	p.R1894C	34.0	-	-	-	ヘミ接合性	32	
						c.6322G>A	p.V2108M	31.0	-	-	-	ヘミ接合性	33, 56	
						c.7317_7319del	p.E2440del	-	7.95 × 10 ⁻⁴	-	2.42 × 10 ⁻⁴	ヘミ接合性	9	
						c.3268G>A	p.V1090M	34.0	2.00 × 10 ⁻⁴	-	1.77 × 10 ⁻⁴	多重ヘテロ接合性	35	
IFT172	NM_015662	遍在	Bardet-Biedl症候群、網膜色素変性症	不明	不妊	c.3622C>T	p.R1208W	34.0	-	-	7.99 × 10 ⁻⁶	多重ヘテロ接合性	104	
IGFALS	NM_004970	肝臓、胃	酸不安定サブユニット欠損症	不明	不明	c.593A>T	p.E198V	25.4	7.99 × 10 ⁻⁴	-	5.01 × 10 ⁻⁴	ホモ接合性	32	
IGFBP2	NM_000597	胃	不明	不明	不明	c.41C>T	p.P14L	22.8	-	-	-	多重ヘテロ接合性	33, 56	
		肝臓、精巣	不明	不明	不明	c.44C>T	p.P15L	22.5	-	-	-	多重ヘテロ接合性	9	
IGSF22	NM_173588	腎臓	不明	不明	不明	c.647G>A	p.R216Q	29.7	-	5.00 × 10 ⁻⁴	3.21 × 10 ⁻⁵	多重ヘテロ接合性	35	
		皮膚用, 精巣	不明	不明	不明	c.2600T>C	p.L867P	23.9	-	-	4.01 × 10 ⁻⁶	ヘミ接合性	23	
IRAK1	NM_001569	遍在	不明	不明	不明	c.1756G>A	p.V586M	27.9	5.30 × 10 ⁻⁴	-	2.38 × 10 ⁻⁴	ヘミ接合性	104	
ITIH6	NM_198510	前立腺、唾液腺、胎盤	不明	不明	不明	c.679T>C	p.Y227H	23.2	-	-	-	ヘミ接合性		
JADE3	NM_001077445	遍在	不明	不明	不明	c.2120C>G	p.S707C	25.1	-	-	5.48 × 10 ⁻⁶	ヘミ接合性		

KAT6A	NM_006766	遍在	Arboleda-Tham 症候群	不明	不明	c.3327_3329del	p.E1109del	-	6.99×10^{-3}	-	6.60×10^{-3}	ホモ接合性	44
KIF18B	NM_001264577	骨髄、リンパ節、精巣	不明	不明	不明	c.253G>C	p.V85L	29.5	9.98×10^{-4}	4.40×10^{-3}	6.78×10^{-3}	ホモ接合性	7
KIF4A	NM_012310	骨髄、リンパ節、精巣	知的障害	不妊	不明	c.1167G>A	p.M389I	21.7	-	-	4.92×10^{-5}	ヘミ接合性	24, 104
KLF13	NM_015995	遍在	不明	不明	不明	c.2009A>C	p.K670T	25.5	-	-	-	ヘミ接合性	79
KMT2C	NM_170606	遍在	クリーフストラ症候群	不明	不明	c.294_296del	p.P101del	-	1.40×10^{-3}	-	8.12×10^{-4}	ホモ接合性	55
						c.5512C>T	p.P1838S	21.6	-	4.20×10^{-3}	3.99×10^{-5}	ホモ接合性	12
						c.23C>T	p.P8L	29.8	7.99×10^{-4}	-	2.05×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	63, 113
KRI1	NM_023008	遍在	不明	不明	不明	c.349C>T	p.R117W	23.8	-	-	2.39×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	113
						c.985C>T	p.R329C	25.0	-	-	4.24×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	63
L1CAM	NM_001278116	脳、副腎、精巣	水頭症	不明	不明	c.92T>C	p.V31A	22.0	-	-	3.82×10^{-5}	ヘミ接合性	92, 114
LAG3	NM_002286	脾臓、精巣	不明	不明	不明	c.961G>C	p.E321Q	22.0	2.00×10^{-4}	-	8.13×10^{-5}	ホモ接合性	97
LAMC3	NM_006059	胎盤、精巣	後頭皮質奇形	不明	不明	c.474G>T	p.E158D	25.5	-	-	-	多重ヘテロ接合性	77
						c.850G>A	p.V284M	23.8	-	-	2.16×10^{-5}		
LCN6	NM_198946	子宮内膜、心臓、精巣	不明	不明	不明	c.415_416insGG	p.L139fs	-	-	-	-	ホモ接合性	29
LRP11	NM_032832	遍在	不明	不明	不明	c.373C>T	p.R125W	27.6	-	-	1.28×10^{-5}	ホモ接合性	18
LUZP1	NM_001142546	遍在	不明	不明	不明	c.50G>T	p.R17L	33.0	-	-	3.22×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	14
						c.1050G>T	p.Q350H	23.1	-	-	-		
MAGEA6	NM_005363	精巣	不明	不明	不明	c.908T>C	p.L303P	-	2.65×10^{-4}	-	2.45×10^{-4}	ヘミ接合性	84
MAGEB1	NM_177404	精巣	不明	不明	不明	c.725G>A	p.R242H	24.6	-	-	6.33×10^{-5}	ヘミ接合性	81
MAGEB3	NM_002365	精巣	不明	不明	不明	c.687G>T	p.K229N	24.7	-	-	1.11×10^{-5}	ヘミ接合性	93
MAGEC1	NM_005462	精巣	不明	不明	不明	c.841_845del	p.V281fs	-	-	-	-	ヘミ接合性	12
						c.47+2A>G	-	-	-	-	-	ヘミ接合性	113
						c.161delG	p.R54fs	-	-	-	-	ヘミ接合性	103
MAGIX	NM_001099681	遍在	不明	不明	不明								31, 55, 20
						c.581A>C	p.E194A	23.7	2.65×10^{-4}	-	2.88×10^{-5}	ヘミ接合性	
MAP3K15	NM_001001671	遍在	不明	不明	不明	c.818G>A	p.R273H	25.1	-	-	4.26×10^{-5}	ヘミ接合性	94
						c.3281G>A	p.G1094E	28.7	2.65×10^{-4}	-	1.77×10^{-4}	ヘミ接合性	74
MAST4	NM_001164664	遍在	癲癇、口蓋裂	不明	不明	c.281_282insGCT	p.L95dup	-	-	-	5.81×10^{-3}	ホモ接合性	22
MBTPS2	NM_015884	遍在	脊椎骨端異形成	不妊	不明	c.382_384del	p.S128del	-	-	-	7.92×10^{-5}	ヘミ接合性	83
MICAL1	NM_001159291	遍在	不明	不明	不明	c.584delG	p.R195fs	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	86
MMP19	NM_002429			不明	不明	c.587C>G	p.A196G	29.1	-	-	-		
						c.757G>A	p.A253T	25.6	-	-	1.22×10^{-4}		85

		胆嚢、脾臓、精巣	視神経乳頭の異常			c.759_760insGAT	p.A253_L254insD	-	-	-	1.19×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	
MMRN2	NM_024756	脂肪、胎盤、精巣	不明	不明	不明	c.195_200del	p.65_67del	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	23
						c.203_204insTGC AAA	p.L68delinsF AK	-	-	-	-		
MROH7	NM_001039464	精巣	不明	不明	不明	c.2101G>A	p.A701T	25.0	2.00×10^{-4}	-	6.06×10^{-5}	ホモ接合性	91
MTMR8	NM_017677	遍在	不明	不明	不明	c.1031G>A	p.R344H	32.0	5.30×10^{-4}	-	2.03×10^{-4}	ヘミ接合性	45
MYBPH	NM_004997	前立腺 食道、腎臓	不明	不明	不明	c.898_899del	p.G300fs	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	8
						c.901T>C	p.Y301H	28.5	-	-	-		
						c.904_905insGA	p.M302fs	-	-	-	-		
MYH14	NM_001145809	大腸、十二指腸、精巣	難聴	不明	不明	c.1130T>C	p.V377A	21.4	-	-	-	多重ヘテロ接合性	79
MYOT	NM_006790	前立腺 食道、心臓、副腎、精巣	ミオパシー	不明	不明	c.2692A>C	p.K898Q	25.4	5.99×10^{-4}	5.00×10^{-4}	2.83×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	101
						c.634-1G>A	-	-	-	-	-		
						c.634C>A	p.Q212K	20.3	-	-	-		
MYT1	NM_004535	皮膚、膀胱、甲状腺、精巣	不明	不明	不明	c.244G>C	p.A82P	22.0	-	-	1.99×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	70
MXRA5	NM_015419	遍在	不明	不明	不明	c.2179G>A	p.E727K	28.1	-	-	5.10×10^{-6}	多重ヘテロ接合性	31
						c.6437C>A	p.A2146E	26.1	-	-	-		
						c.7250C>T	p.T2417I	23.8	-	-	-		
NAE1	NM_001018159	遍在	神経発達障害	不明	不明	c.907C>T	p.R303C	26.3	-	-	7.96×10^{-6}	多重ヘテロ接合性	70
NAP1L2	NM_021963	不明	不明	不明	不明	c.1531A>C	p.N511H	22.1	-	5.00×10^{-4}	1.20×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	63
						c.665_666insGGA	p.E221dup	-	-	-	9.37×10^{-4}		
						c.1363G>A	p.V455I	25.8	7.95×10^{-4}	-	3.93×10^{-4}	ヘミ接合性	
NBAS	NM_015909	遍在	低身長、視神経萎縮症、Pelger-Huet異常	不明	不明	c.5075G>A	p.R1692H	28.4	-	9.00×10^{-4}	7.96×10^{-6}	ホモ接合性	91
NHS	NM_001291868	遍在	ナンズ・ホラン症候群、白内障	不明	不明	c.3534G>C	p.Q1178H	22.2	2.65×10^{-4}	-	1.51×10^{-4}	ヘミ接合性	93
NHSL1	NM_001144060	小腸結腸、精巣	不明	不明	不明	c.2014C>T	p.P672S	26.6	-	-	-	多重ヘテロ接合性	79
						c.2327A>S	p.Y776S	26.1	-	5.00×10^{-4}	9.64×10^{-5}		
						c.2329A>T	p.T777S	22.7	-	5.00×10^{-4}	9.63×10^{-5}		
NKRF	NM_001173488	遍在	不明	不明	不明	c.829C>T	p.R277C	24.0	-	-	5.47×10^{-6}	ヘミ接合性	17
NPHP4	NM_015102	精巣、甲状腺、皮膚	ネフローゼ症候群	不明	不明	c.308A>C	p.H103P	23.7	-	-	-	多重ヘテロ接合性	61
NXF3	NM_022052	精巣	不明	不妊	不明	c.3748C>T	p.L1250F	24.8	-	9.00×10^{-4}	4.03×10^{-6}	多重ヘテロ接合性	37, 110
						c.1336G>A	p.E446K	28.2	-	-	1.22×10^{-4}		
						c.4547C>T	p.A1516V	23.5	2.00×10^{-4}	9.00×10^{-4}	1.32×10^{-4}		
OBSCN	NM_001098623	遍在	横紋筋融解症	不明	不明	c.8102G>A	p.R2701Q	23.2	-	-	6.09×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	83
						c.16031C>T	p.S5344L	33.0	2.00×10^{-4}	-	4.24×10^{-5}		
						c.18452G>T	p.G6151V	20.7	-	-	-		
						c.22498G>A	p.G7500R	26.9	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	6.86×10^{-4}		

OCRL	NM_001587	遍在	デント病、 ロウ症候群	不明	出生前死亡	c.2221G>T	p.A741S	20.1	2.65×10^{-4}	-	8.77×10^{-5}	ヘミ接合性	74
ONECUT2	NM_004852	胆嚢、十二指腸、肝臓	不明	不明	不明	c.100G>T	p.G34W	27.5	-	-	1.46×10^{-5}	ホモ接合性	66
OPHN1	NM_002547	脳、前立腺、精巣	知的障害	不明	不明	c.1799C>T	p.T600M	20.9	2.65×10^{-4}	-	7.45×10^{-5}	ヘミ接合性	45
OR4K2	NM_001005501	不明	不明	不明	不明	c.289T>C	p.C97R	23.2	1.40×10^{-3}	5.60×10^{-3}	2.40×10^{-4}	ホモ接合性	32
OR52N5	NM_001001922	不明	不明	不明	不明	c.727C>T	p.R243W	25.1	2.80×10^{-3}	2.60×10^{-3}	1.07×10^{-3}	ホモ接合性	112
OR5M8	NM_001005282	不明	不明	不明	不明	c.429dupC c.436delG	p.I144fs p.V146fs	- -	- -	- -	- -	多重ヘテロ 接合性	84, 92
PASD1	NM_173493	精巣	不明	不妊	不明	c.1131_1133del	p.K377del	-	-	-	6.55×10^{-5}	ヘミ接合性	1, 103
PCDH19	NM_001105243	脳、脂肪、結腸、精巣	脳症	不明	不明	c.2977G>A c.3298G>A	p.D993N p.V1100I	24.2 20.4	- 5.30×10^{-4}	- -	5.51×10^{-6} 1.43×10^{-4}	ヘミ接合性 ヘミ接合性	24 92
PCSK9	NM_174936	肺、肝臓、精巣	高コレステロール血症	不明	不明	c.277C>T	p.R93C	28.4	2.60×10^{-3}	7.50×10^{-3}	6.90×10^{-3}	ホモ接合性	91
PHETA2	NM_001002034	遍在	不明	不明	不明	c.122G>A	p.R41Q	23.8	-	-	1.60×10^{-5}	ホモ接合性	91
PHEX	NM_001282754	肺、子宮内膜、精巣	低リン酸血症性くる病	不明	不明	c.947G>T	p.G316V	23.2	-	-	1.09×10^{-5}	ヘミ接合性	52
PIK3C2A	NM_002645	遍在	眼科歯科症候群	不明	不明	c.2254T>C c.2255C>A	p.S752P p.S752*	25.1 -	- -	- -	1.07×10^{-5} -	多重ヘテロ 接合性	95
PJA1	NM_145119	遍在	不明	不明	不明	c.431G>C	p.G144A	23.0	-	-	-	ヘミ接合性	71
PKD1L1	NM_138295	遍在	ヘテロタキシー	不明	不明	c.1013_1015del	p.N338del	-	-	-	7.96×10^{-6}	ホモ接合性	91
PKN2	NM_006256	遍在	不明	不明	不明	c.590C>A	p.A197E	23.6	2.60×10^{-3}	7.50×10^{-3}	9.29×10^{-4}	ホモ接合性	115
PLCB2	NM_004573	脾臓、精巣	血小板減少症	不明	不明	c.3138G>C	p.K1046N	25.1	5.99×10^{-4}	-	4.49×10^{-4}	ホモ接合性	81
PLEC	NM_000445	遍在	単純性表皮水疱症	不明	不明	c.181G>C c.2224G>C	p.V61L p.E742Q	21.8 24.5	- -	- -	- 4.17×10^{-6}	多重ヘテロ 接合性	56
PLEKHG4B	NM_052909	甲状腺、精巣、前立腺	不明	不明	不明	c.278G>A c.2578G>A	p.G93E p.D860N	21.6 24.1	- -	- -	4.21×10^{-6} 1.19×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	76
PLEKHH2	NM_172069	遍在	不明	不明	不明	c.2678A>G c.3673G>T	p.D893G p.A1225S	22.1 22.8	- -	- -	1.20×10^{-5} 3.85×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	90
PLS3	NM_001136025	遍在	骨粗鬆症	不明	不明	c.40C>T	p.L14F	22.5	-	-	6.04×10^{-6}	ヘミ接合性	105
PLXNB3	NM_001163257	脳、唾液腺、精巣	不明	不明	不明	c.5435C>A	p.T1812N	28.6	-	-	5.46×10^{-6}	ヘミ接合性	71
PNMA5	NM_001103150	精巣、脳	不明	不明	不明	c.1045C>T	p.R349W	23.2	2.65×10^{-4}	-	1.05×10^{-4}	ヘミ接合性	64, 85
PNPLA4	NM_004650	遍在	不明	不明	不明	c.23T>G	p.F8C	25.0	-	-	-	ヘミ接合性	48
POLA1	NM_016937	遍在	Van Esch-O'Driscoll 症候群	不妊	不明	c.2733G>T	p.L911F	26.2	-	-	-	ヘミ接合性	18
POU3F3	NM_006236	不明	不明	不明	不明	c.8C>T	p.T3M	24.8	-	-	-	ホモ接合性	12
PPP1R3F	NM_033215	脳、心、精巣	不明	不明	不明	c.812C>T	p.T271I	23.5	-	-	2.35×10^{-5}	ヘミ接合性	34

<i>PRAMEF1</i>	NM_023013	精巣	不明	不明	不明	c.666_667del c.1058del	p.R222fs p.T353fs	-	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	18
<i>PRDX4</i>	NM_006406	遍在	不明	不明	不明	c.386T>C	p.I129T	20.9	7.99×10^{-4}	-	1.88×10^{-4}	ヘミ接合性	61
<i>PRICKLE3</i>	NM_001307979	遍在	Leber 遺伝性 視神経障害 錐体ジスト ロフィー	不明	不明	c.1610G>C	p.R537P	23.1	-	-	4.90×10^{-5}	ヘミ接合性	17
<i>PROM1</i>	NM_006017	胆嚢 胃、精巣	不明	不明	不明	c.1534G>A c.1535A>T	p.E512K p.E512V	26.1 29.0	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	63
<i>PRRG1</i>	NM_001173489	遍在	不明	不明	不明	c.485G>A	p.R162H	25.7	-	-	9.80×10^{-6}	ヘミ接合性	23
<i>RAI2</i>	NM_001172743	遍在	不明	不明	不明	c.911G>A	p.R304H	24.4	-	-	-	ヘミ接合性	58
<i>RANBP9</i>	NM_005493	遍在	不明	不明	不明	c.31_32insCGC	p.Q11dup	-	-	-	9.70×10^{-3}	ホモ接合性	103
<i>RANGAP1</i>	NM_002883	遍在	不明	不明	不明	c.1098_1103del	p.E367_E368 del	-	-	-	1.98×10^{-4}	多重ヘテロ 接合性	71
<i>RASSF8</i>	NM_007211	精巣、子宮 内膜、卵巣	不明	不明	不明	c.1182_1184del c.1015C>T	p.E397del p.Q339*	-	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	70
<i>RBM41</i>	NM_001171080	遍在	不明	不明	不明	c.1078del c.1073C>G	p.V360fs p.P358R	-	-	-	-	ヘミ接合性	109
<i>RBMXL3</i>	NM_001145346	不明	不明	不妊	不明	c.1677G>A	p.R556Q	22.0	5.30×10^{-4}	-	1.33×10^{-4}	ヘミ接合性	32, 59
<i>RECK</i>	NM_021111	遍在	不明	不明	不明	c.1363G>A c.1984G>A	p.V455I p.V662I	22.8 22.5	2.00×10^{-4} -	-	8.72×10^{-5} 3.54×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	73
<i>RERE</i>	NM_012102	遍在	神経発達障 害	不明	不明	c.3568_3573del	p.1190_1191d el	-	-	-	4.87×10^{-3}	ホモ接合性	50
<i>RGAG1</i>	NM_020769	精巣	不明	不明	不明	c.3980C>A	p.T1327K	22.4	-	-	2.21×10^{-5}	ヘミ接合性	108
<i>RGN</i>	NM_152869	副腎 肝臓、精巣	不明	不妊	不明	.530C>T	p.A177V	23.3	-	-	2.24×10^{-4}	ヘミ接合性	58, 95
<i>RNF128</i>	NM_194463	十二指腸、 肝臓、小腸	不明	不明	不明	c.631G>A	p.V211I	22.8	2.65×10^{-4}	-	2.88×10^{-4}	ヘミ接合性	53, 108
<i>RP1L1</i>	NM_178857	精巣、皮 膚、脂肪	オカルト黄 斑ジストロ フィー	不明	不明	c.3956_4003del	p.A1319_E13 35del	-	-	-	6.71×10^{-3}	ホモ接合性	59
<i>RPGR</i>	NM_001034853	遍在	錐体ジスト ロフィー	不明	不明	c.1144_1146del	p.D382del	-	2.65×10^{-4}	-	5.46×10^{-6}	ヘミ接合性	24
<i>RPUSD1</i>	NM_058192	遍在	不明	不明	不明	c.370G>C	p.E124Q	22.9	7.99×10^{-3}	-	3.33×10^{-3}	ホモ接合性	85
<i>RRP12</i>	NM_015179	骨髄、精巣	不明	不明	不明	c.3192_3206dup	p.E1061- E1064dup	-	7.19×10^{-3}	-	2.62×10^{-3}	ホモ接合性	47
<i>RYR1</i>	NM_000540	前立腺、食 道、精巣	キング・デ ンボロー症 候群、 先天性ミオ パチー	不明	不明	c.1834G>A c.6320_6324del	p.A612T p.Q2107fs	33.0 -	- -	-	2.48×10^{-5} -	多重ヘテロ 接合性	17
<i>SAMD1</i>	NM_138352	遍在	不明	不明	不明	c.35C>G	p.T12R	23.2	-	-	-	ホモ接合性	100
<i>SATL1</i>	NM_001012980	遍在	不明	不妊	不明	c.907C>T	p.Q303*	-	5.30×10^{-4}	-	4.58×10^{-4}	ヘミ接合性	13, 112
<i>SCN10A</i>	NM_001293307	精巣		不明	肥沃な	c.1087C>A	p.Q363K	27.4	-	-	2.03×10^{-5}		78

			エピソード 性疼痛症候 群				c.3911T>C	p.I1304T	27.9	-	5.00×10^{-4}	2.79×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	
SCUBE2	NM_001170690	前立腺、膀 胱、精巣	不明	不明	不明		c.1548G>C c.1549del	p.R516S p.A517fs	20.4 -	- -	- -	- -	多重ヘテロ 接合性	6
SERPINB6	NM_001195291	遍在	難聴	不明	不明		c.469G>A	p.G157S	24.0	3.79×10^{-3}	5.20×10^{-3}	3.81×10^{-3}	ホモ接合性	94
SH3KBP1	NM_001184960	遍在	免疫不全	不明	不明		c.656G>A	p.R219H	23.9	5.30×10^{-4}	-	4.36×10^{-5}	ヘミ接合性	88
SH3RF2	NM_152550	皮膚、精 巣、心	不明	不明	不明		c.953G>A	p.R318H	23.1	-	-	1.77×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	20
SHB	NM_003028	遍在	不明	不明	不明		c.1276G>A	p.G426R	33.0	-	-	2.79×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	
SHROOM2	NM_001649	遍在	不明	不明	不明		c.464C>T	p.S155F	24.0	3.99×10^{-3}	-	2.17×10^{-3}	ホモ接合性	50
SHROOM4	NM_020717	遍在	不明	不明	不明		c.488C>T	p.T163M	23.0	-	-	5.52×10^{-6}	ヘミ接合性	83
							c.3416_3417insG GA	p.E1138dup	-	-	-	-	ヘミ接合性	106
SLC16A2	NM_006517	遍在	アラン・ハ ーンドン・ ダドリー症 候群	不明	不明		c.1091G>C	p.G364A	23.2	-	-	-	ヘミ接合性	90
SLC36A2	NM_181776	腎臓	高グリシン 尿症	不明	不明		c.560G>A	p.C187Y	24.9	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	53
							c.1271C>T	p.P424L	33.0	-	5.00×10^{-4}	1.42×10^{-4}	多重ヘテロ 接合性	
SLC45A4	NM_001080431	遍在	不明	不明	不明		c.95C>T	p.P32L	25.6	2.00×10^{-4}	-	4.27×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	87
SMS	NM_001258423	遍在	知的障害	不明	不明		c.2102T>C	p.L701P	22.3	-	-	-	ヘミ接合性	53
SOAT2	NM_003578	小腸	不明	不明	不明		c.569C>T	p.T190I	22.4	5.30×10^{-4}	-	-	ヘミ接合性	63
							c.1167C>A	p.N389K	32.0	2.00×10^{-4}	3.90×10^{-3}	1.10×10^{-4}	ホモ接合性	2, 14, 23, 43, 48, 56, 69, 78, 106, 110
SPATA31C 1	NM_001145124	精巣	不明	不明	不明		c.212A>C	p.H71P	-	2.80×10^{-3}	-	-	ホモ接合性	
SRRM2	NM_016333	遍在	知的障害	不明	不明		c.7654_7656del c.7855_7857del	p.S2556del p.2619del	- -	- -	- -	2.91×10^{-4} -	多重ヘテロ 接合性	37
STARD8	NM_001142503	遍在	不明	不明	不明		c.2726G>A	p.R909H	23.2	-	-	4.38×10^{-5}	ヘミ接合性	70
STPG3	NM_001256700	精巣	不明	不明	不明		c.3026G>A	p.R1009H	32.0	-	-	6.03×10^{-5}	ヘミ接合性	34
		胎盤、脂 肪、精巣	不明	不明	不明		c.904_932del	p.M302fs	-	4.39×10^{-3}	-	5.77×10^{-3}	ホモ接合性	103
STS	NM_000351	魚鱗 癬	不明	不明	不明		c.1396G>A	p.A466T	23.2	-	-	4.89×10^{-5}	ヘミ接合性	50
SYNE1	NM_182961	遍在	先天性多発 性関節症	不明	不明		c.18881A>T	p.Q6294L	24.0	3.99×10^{-4}	-	6.01×10^{-4}	ホモ接合性	24
SYNE2	NM_015180	遍在		不明	不明		c.5069A>G	p.E1690G	32.0	-	-	8.02×10^{-6}		108

			エメリー・ドレイフス型筋ジストロフィー			c.19084G>T	p.E6362*	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	
TAS1R1	NM_138697	精巣	不明	不明	不明	c.1448T>C	p.I483T	27.0	8.19×10^{-3}	5.20×10^{-3}	3.10×10^{-3}	ホモ接合性	17
TAS2R46	NM_176887	不明	不明	不明	不明	c.894G>T	p.R298S	23.6	-	-	2.13×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	7
						c.895_896insTT	p.Y299fs	-	-	-	2.06×10^{-4}	接合性	
TBC1D8B	NM_017752	遍在	ネフローゼ症候群	不明	不明	c.1072T>A	p.S358T	22.3	-	-	1.47×10^{-5}	ヘミ接合性	18
						c.1685A>G	p.Y562C	27.1	-	-	-	ヘミ接合性	27
						c.1711T>C	p.Y571H	27.8	-	-	-	ヘミ接合性	48
TENM1	NM_001163278	前立腺、脳、甲状腺、精巣	不明	不明	不明	c.2608G>A	p.D870N	23.2	-	-	1.09×10^{-5}	ヘミ接合性	88
TGFB11I	NM_001164719	子宮内膜、前立腺、精巣	不明	不明	不明	c.-39+2T>A	-	-	-	-	4.65×10^{-4}	ホモ接合性	49
						c.337_338insTTT	p.R113fs	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	
THG1L	NM_017872	遍在	脊髄小脳性運動失調症	不明	不明	GTGTACAA	p.K114fs	-	-	-	-	接合性	37
						c.341_345del	p.N116Y	27.1	-	-	-		
						c.346A>T	p.A205T	23.8	-	5.00×10^{-4}	2.08×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	50
TMEM151B	NM_001137560	脳	不明	不明	不明	c.613G>A	p.P421R	22.6	-	-	-	接合性	
TMEM187	NM_003492	遍在	不明	不明	不明	c.1262C>G	p.A112T	23.9	-	-	2.79×10^{-5}	ヘミ接合性	92
						c.334G>A	p.W80_Q85del	-	-	-	-	多重ヘテロ接合性	103
TMEM79	NM_032323	皮膚、前立腺、食道	不明	不明	不明	c.240_254del	p.A86V	23.9	-	-	-	接合性	
						c.257C>T	p.T129R	21.2	-	-	3.19×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	67
TMIGD2	NM_144615	リンパ節、脾臓、精巣	不明	不明	不明	c.386C>G	p.R130fs	-	-	-	-	接合性	
						c.390del	p.G144fs	-	-	-	1.19×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	30
TNN	NM_022093	脂肪胆嚢	不明	不明	不明	c.432_439del	p.T637M	26.8	-	9.00×10^{-4}	9.55×10^{-5}	接合性	
						c.1910C>T	p.T425M	24.7	-	-	1.52×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	91
TNR	NM_003285	脳	神経発達障害	不明	不明	c.1274C>T	p.T1306S	24.1	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	1.31×10^{-4}	接合性	
						c.3916A>T	p.R1854Q	23.1	-	-	6.16×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	64
TNRC18	NM_001080495	遍在	不明	不明	不明	c.5561G>A	p.G1864R	25.6	-	-	-	接合性	
						c.5590G>C	p.V1249M	23.1	-	-	1.22×10^{-5}	多重ヘテロ接合性	110
TSPOAP1	NM_004758	脳、骨髄、精巣	ジストニア	不明	不明	c.3745G>A	p.R1737H	35.0	2.00×10^{-4}	-	1.22×10^{-4}	接合性	
						c.5210G>A	p.K316N	25.2	-	-	1.08×10^{-4}	ホモ接合性	22
						c.948A>C	p.V1054G	23.8	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	1.08×10^{-4}	多重ヘテロ接合性	22
TRIP11	NM_004239	遍在	軟骨形成、歯軟骨異形成	不明	不明	c.3161T>G							
TRO	NM_177556	卵巣、脳、精巣	不明	不明	不明	c.1148C>T	p.A383V	23.5	-	-	-	ヘミ接合性	37
						c.13898A>T	p.K4633I	20.4	2.00×10^{-4}	5.00×10^{-4}	6.84×10^{-5}	接合性	62
						c.28321G>A	p.G9441R	23.3	-	-	4.03×10^{-6}	多重ヘテロ接合性	67
TTN	NM_001267550	心臓、前立腺	心筋症	不明	不明	c.28681G>A	p.A9561T	21.3	2.00×10^{-4}	-	3.57×10^{-5}	接合性	62
						c.31390C>T	p.R10464W	23.9	-	-	5.17×10^{-5}	接合性	40

						c.64357A>G	p.R21453G	22.1	-	-	1.61×10^{-5}	67	
						c.68195C>T	p.S22732L	23.1	-	-	1.50×10^{-4}	64	
						c.81220G>A	p.G27074R	21.4	-	5.00×10^{-4}	2.03×10^{-5}	40	
						c.93881_93886del	p.A31294_G31295del	-	-	-	2.81×10^{-5}	64	
UCP2	NM_003355	リンパ節、 脾臓、精巣	肥満	不明	不明	c.492_500del	p.164_167del	-	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	77
						c.509_521del	p.E170fs	-	-	-	-		
UMODL1	NM_001199528	精巣	不明	不明	不明	c.2785_2786insC CAT	p.A929fs	-	4.99×10^{-3}	-	1.92×10^{-3}	ホモ接合性	12
UPF3B	NM_023010	遍在	知的障害	不明	不明	c.1034G>A	p.R345H	23.9	5.30×10^{-4}	-	3.38×10^{-4}	ヘミ接合性	104
USP11	NM_004651	脳、精巣	不明	不明	不明	c.1080G>C	p.E360D	24.4	-	-	5.47×10^{-6}	ヘミ接合性	50
VAV3	NM_006113	腎臓、皮 膚、精巣	不明	不明	不明	c.2222A>G	p.E741G	23.9	2.00×10^{-4}	-	9.40×10^{-3}	ホモ接合性	63
						c.376C>T	p.P126S	23.2	-	-	1.60×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	
VEGFB	NM_003377	遍在	不明	不明	肥沃な	c.569_574del	p.A194_A195 del	-	-	-	6.21×10^{-4}		22
VSIG4	NM_007268	胎盤、肺、 精巣	不明	不明	不明	c.373G>T	p.V125F	22.8	7.95×10^{-4}	-	3.40×10^{-4}	ヘミ接合性	26, 47
WAS	NM_000377	付録、脾 臓、精巣	ウイスコッ ト・アルド リッチ症候 群	不明	不明	c.687_689del	p.K232del	-	-	-	8.40×10^{-5}	ヘミ接合性	70
WDFY3	NM_014991	遍在	小頭症	不明	不明	c.383C>T	p.T128M	27.6	2.20×10^{-3}	3.30×10^{-3}	3.78×10^{-3}	ホモ接合性	36
WWC3	NM_015691	遍在	不明	不明	不明	c.2611A>C	p.T871P	27.6	-	-	-	ヘミ接合性	40
XKRX	NM_212559	遍在	不明	不明	不明	c.1114G>A	p.V372M	22.6	-	-	-	ヘミ接合性	115
XPNPEP2	NM_003399	小腸、腎 臓、十二指 腸	血管浮腫	不明	不明	c.1183_1184del	p.F395fs	-	-	-	1.37×10^{-5}	ヘミ接合性	24
YIPF1	NM_018982	遍在	不明	不明	不明	c.635A>G	p.Y212C	28.6	2.00×10^{-4}	9.00×10^{-4}	1.98×10^{-4}	ホモ接合性	91
YY1AP1	NM_001198903	遍在	Grange 症候 群	不明	不明	c.221T>A	p.L74*	-	-	-	7.45×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	20
ZC3H18	NM_144604	遍在	不明	不明	不明	c.222_223insAA	p.A75fs	-	-	-	7.41×10^{-5}		
ZFHx4	NM_024721	精巣、脳、 副腎	眼瞼 下垂	不明	不明	c.2741G>T	p.R914L	27.4	-	-	-	ホモ接合性	49
						c.4579C>T	p.P1527S	23.2	-	-	4.29×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	59
ZG16B	NM_145252	唾液腺	不明	不明	不明	c.6010C>T	p.P2004S	24.5	5.99×10^{-4}	-	5.59×10^{-4}		
ZNF117	NM_015852	脂肪、副 腎、精巣	不明	不明	不明	c.82-4_100del	-	-	1.40×10^{-3}	3.90×10^{-3}	4.85×10^{-4}	ホモ接合性	33
						c.411C>G	p.Y137*	24.7	-	9.00×10^{-4}	-	ホモ接合性	71
ZNF185	NM_007150	食道 皮膚	不明	不明	不明	c.475_477del	p.E159del	-	-	-	-	ヘミ接合性	74
ZNF275	NM_001080485	遍在	不明	不明	不明	c.934C>T	p.R312W	32.0	-	-	1.85×10^{-4}	ヘミ接合性	75
ZNF430	NM_001172671	遍在	不明	不明	不明	c.1618T>C	p.Y540H	23.2	-	-	3.19×10^{-5}	多重ヘテロ 接合性	70, 89
						c.1620C>G	p.Y540*	-	-	-	3.19×10^{-5}		
ZNF507	NM_001136156	遍在	不明	不明	不明	c.1188C>G	p.N396K	23.1	2.00×10^{-4}	2.30×10^{-3}	3.98×10^{-6}	ホモ接合性	91
ZNF630	NM_001037735	遍在	不明	不明	不明	c.53C>T	p.T18M	24.4	2.65×10^{-4}	-	3.94×10^{-5}	ヘミ接合性	76
ZNF654	NM_018293	遍在	不明	不明	不明	c.496_498del	p.D166del	-	-	-	-		49

						c.499G>C	p.D167H	25.0	-	-	-	多重ヘテロ 接合性	
ZNF703	NM_025069	結腸、腎 臓、精巢	不明	不明	不明	c.1515_1523del	p.A512_A514 del	-	3.99×10^{-3}	-	3.30×10^{-3}	ホモ接合性	26
ZNF81	NM_007137	遍在	不明	不明	不明	c.1054C>T	p.H352Y	25.3	-	-	-	ヘミ接合性	94
ZRSR2	NM_005089	遍在	不明	不明	不明	c.1315_1326del	p.S439_R442 del	-	-	-	9.43×10^{-5}	ヘミ接合性	107
						c.1338_1339insA GCCGC	p.S447_R448 dup	-	-	-	6.27×10^{-4}	ヘミ接合性	29
ZXDB	NM_007157	不明	不明	不明	不明	c.243_244insAGC GGCGGC	p.S82_G84du p	-	-	-	6.93×10^{-5}	ヘミ接合性	7

a CADD (Combined Annotation Dependent Depletion、<https://cadd.gs.washington.edu/>) を用いた機能予測。20 点以上が有害な影響を示唆する。

b 1000 ゲノムプロジェクトにおける対立遺伝子頻度 (<https://www.genome.gov/27528684/1000-genomes-project>)。

c 東北メディカル・メガバンク機構データベース (ToMMo, <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/>) における対立遺伝子頻度。

d Genome Aggregation Database (gnomAD, <https://gnomad.broadinstitute.org/>) における対立遺伝子 頻度。

補足表S5. *TEX11* におけるスプライス部位変異の In silico 予測

	閾値	参照配列の点数	変異配列の点数
ASSP	2.2	11.3	認識せず
NNSPLICE	0.4	0.9	認識せず
HSF	80.0	90.0	70.3

ASSP: alternative splice site predictor (<http://wangcomputing.com/assp/>); NNSPLICE: splice site prediction by neural network (https://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html); HSF: human splicing finder version 3.1 (<http://umd.be/Redirect.html>).