

細胞互学

2013

Vol.32 No.

2

秀潤社
http://gakken-mesh.jp/

C E L L T E C H N O L O G Y

特集

性決定分化の制御システム 疾患性差・性転換をもたらす♂化・♀化のせめぎ合い

●監修 田中 実, 諸橋憲一郎

【基礎の基礎】

田中 実, 諸橋憲一郎

【各論】

哺乳類の性分化と性的可塑性

藤村麻衣, 張替香生子, 金井克晃

性ホルモン産生細胞の性差

嶋 雄一, 諸橋憲一郎

魚類性決定遺伝子の多様性と進化

菊池 潔, 濱口 哲

性決定分化と性転換の制御機構

田中 実

両生類・爬虫類・鳥類の

性決定システムおよびその分子機構

伊藤道彦

エピジェネティクスの側面から見た哺乳類の性分化

立花 誠

新規男性ホルモン産生経路:

正常性分化および性分化疾患発症における役割

深見真紀, 緒方 勤

骨伸長と性差

今井祐記

難治性心疾患と性差

木村彰方

【せるてく・あらかると】

Y染色体は本当になくなる?

黒岩麻里

性転換を研究する

長濱嘉孝

行動の性差, 脳の性差, ココロの性差

菊水健史



連載

【1枚の写真館】

単一細胞のエピジェネティクス

【がんモデルマウス・ラットライブラリ】

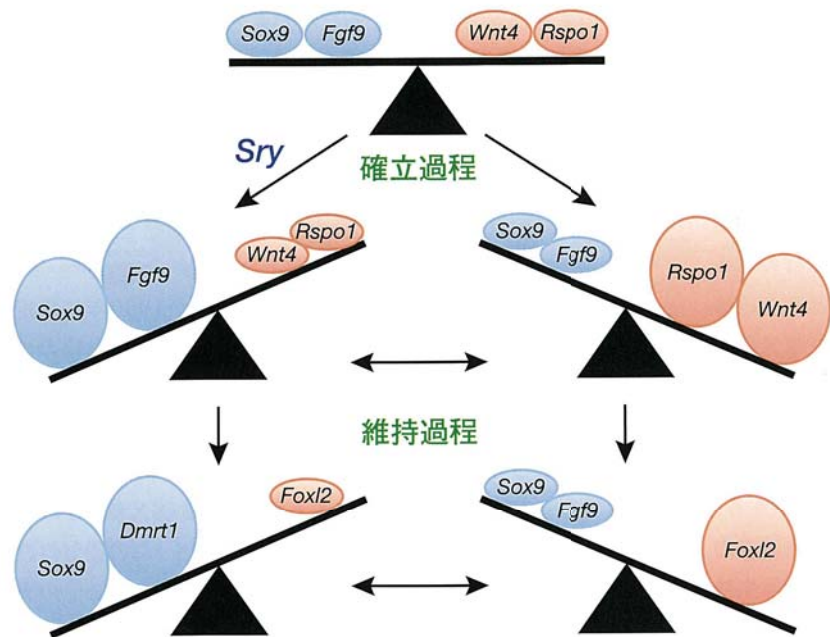
第7回 中皮腫モデル

【おもしろいバイオロジー】

第4回 オモロいのは名前だけじゃない! ~マトリョーシカ型進化原理~

【こんどうしげるの生命科学の明日はどっちだ!?】

第18回 「虎だ, 虎だ, お前は虎になるのだ!」「私, 馬なんですけど……」(前編)



■図2 性決定と性分化の特徴である性的二型性を担保する遺伝的制御のイメージ図(哺乳類)

性の確立(上段)と維持(下段)の過程には、一方の性にならなければ他方の性になるようなメカニズムが組み込まれている。具体的なメカニズム(遺伝子)は動物により異なるが、この二型性の担保のメカニズムは他の動物でも見られ、性転換を引き起こすものと考えられる。

う。この性決定の多様性からは、性の二型性を担保すること自体が重要ではないのか、という1つの性の特徴が浮かび上がってくる。そしてこの特徴は、性決定のメカニズム解析とは別に性分化や性転換のメカニズム解析の過程でも独立して導き出されてきた。

二型性を担保する性分化の遺伝的制御

精巣あるいは卵巣の性分化(器官発生)のメカニズムも、この雌雄のいずれかの確立を担保する二型性によって特徴づけられる。哺乳類の生殖腺発生過程では、*Sry*によって直接制御される*Sox9*が生殖腺の精巣化を開始させ、*Wnt4*シグナル

なわち一見性分化が終了し、精巣や卵巣が機能的になった後でも、雄に維持されなければ雌となり、雌に維持されなければ雄になるという、2つの性のいずれかを担保するバランスの機構が働いていることがここに見えている。この哺乳類生殖腺分化の特徴は金井氏の稿で述べられている。

それではそのようなバランス機構の中で成立している二型性はクロマチンレベルではどのように制御・担保されているのだろうか？クロマチンレベルの修飾が性決定に大きく影響していることは、ポリコム複合体構成因子の遺伝子M33の変異体マウスの表現型からも示唆されていた。エピゲノム制御から性のバランスの機構を理解することはこの数年始まりつつある性の新たな理解の仕方であり、クロマチン

るとも報告されている。嶋氏らの稿ではその性ホルモン分泌細胞の性分化が転写制御の面から述べられている。

そしてこの内分泌による性差構築が適切に行われないと全身の性差にも影響をもたらす。その具体的事例については後述する。

性決定分化と性転換との関係

以上は主として哺乳類における生殖腺での性の二型性担保の機構である。それでは性決定遺伝子が異なる他の脊椎動物ではどうなっているのだろうか？この分野でも日本人の貢献は大きい。近年の研究では*Sox9*の雄化機能は進化の過程で獲得された機能であり、決して脊椎動物一般に当てはまる話ではないことが明らかとなった。かにはされたような*Sox9*が関与するメカニズムは動物種間で共通ではない。

メダカを用いた研究によると、精巣決定遺伝子が発現するメカニズムが働いて、担保される仕組みが働いてレファミリーの遺伝子が関与している。すなわちメカニズムこそなければ雌になり、雌にならないという性の特徴が担保されている。させることで完全な性転換体となる。さらにこのTGF-βファミリーは進化の過程で性決定遺伝子である。このことは性決定分化の多様なバランス機構によって包括的に説明できるであろう。

ていると予想される。ここに性制御のもう1つの特徴が見られる。これらの機構が協調的に作用して初めて適切に性差を維持できると考えられ、さらに言い方を変えると、それだけ性を逆転させる機会が存在していることになる。そしてこのような視点に立つことによって、性差が関与する疾患全体を包括的に捉えることが可能となってきたのである。

性差の確立と維持のメカニズムに裏付けされる現象と疾患

哺乳類の場合、性決定分化のメカニズムが破綻する場合には完全な性転換が起きる。この遺伝的制御の破綻による疾患として*Sox9*遺伝子に変異のあるCampomelic

ク・ディスプラジア)や*Sry*の機能

一方、性ホルモンによる内分泌制御と、その内分泌機能不全は性ホルモンや器官に性転換を誘導し、同一体の

において進展してきたが、もう1つ興味深い表現型を示す性差が知られている。それは身長性の性差である。じつは多くの動物種で、身長に性差があることが知られていた。ヒトの場合も雄の方が雌より高身長となる。その性差の一部は内分泌制御(性ホルモン)によって作り出されることが、ヒトの疾患から明らかにされていた。ただし、単に内分泌制御だけでは雌雄間の身長差のすべてを説明できるものではなかった。今井氏の稿では内分泌制御に加え、Y染色体上の遺伝子による遺伝的制御がこの身長性の性差形成に関与していることを議論する。生殖腺の性がSry遺伝子を頂点とする遺伝的制御によって構築されるのに対し、身長性の性差はそれとは異なる遺伝的制御によって構築されるようである。先に述べたように、脊椎動物において性が遺伝的に決まる細胞は生殖腺の支持細胞のみと考えられてきたが、身長性の性差構築に見られるようなメカニズムがその他の細胞でも機能しているの

かもしれない。

おわりに

近年の研究により、性決定分化の仕組みは動物によって異なっていることが明らかになってきた。その一方で性の特徴として、雄でなければ雌となり、雌でなければ雄となる、その二型性を担保することが共通のメカニズムとして組み込まれていることが明らかになってきた(図2)。しかもそのメカニズムは遺伝的制御や内分泌制御においても見られ、幾層にも制御されているらしい。生き物は様々な疾患や状況に対しても性差のある様々な反応を示す。この多様な性差は、身体が本来備えている二型性を担保するメカニズムで包括的に捉えることによって、より理解が進んでいくものと思われる。