

性が変わる能力

—生き物の基盤？

田中 実 たなか みのる

基礎生物学研究所・生殖遺伝学研究室

さまざまな性の決まりかた

脊椎動物を代表しているかのような我々人間の世界にどっぷり浸かっていると、性は変わらないのが当たり前のように感じているかもしれない。幼いとき、自分は男の子だ、女の子だと思い、周りからもそう認められ、多くの人々は違和感なくそのまま生活する。

しかし脊椎動物を見渡してみると、人間のような性の決まり方をしている動物はごく一部であることに気づく。とりわけ魚類には、周りの様子に依存して性を変える種類を多く見いだすことができる。珊瑚礁のイソギンチャクにいるカクレクマノミはその典型的な例だ。グループの中で1ペアだけがつがいをつくる。一番大きい個体がメスであり、次に大きい個体がオスだ。メスがなくなるとオスだった個体が性転換してメスとなり、3番目に大きかった個体がオスへと成熟する。これは、環境性性決定といわれる、動物でのペアのつくり方の1つである¹⁾。

性転換をするものの中でも、周りの環境ではなく、遺伝的にプログラムされていると思われるものもある。たとえばクロダイ (*Acanthopagrus*)。最初の2~3年はオスだが、その後メスへと性転換する個体が出現する。マダイはその逆で、最初に卵巣を発達させた後に精巣になるといわれる。我々が食べているタイも、その大きさによってオスとメスとが分かれているのである。

それでは、人間の性の決まり方はどうだろう

か？

哺乳類のほとんどの種では、Y染色体があると男性(オス)となる。胎児が子宮内で育っていく過程で、最初に性差ができるのは生殖腺である。この生殖腺は、元来、卵巣にも精巣にもなれるが、Y染色体に存在している性決定遺伝子(哺乳類の場合、*SRY*とよばれる遺伝子)が生殖腺ではたらき始めると精巣になり、はたらかないと卵巣になるのだ。そして生殖腺が精巣になるとそこから性ホルモンが分泌され、身体他の部分(たとえば生殖器、体毛など)に作用し、その部分を男性化する。したがって哺乳類の場合、この性決定遺伝子がはたらくかははたらかないかで、生殖腺のみならず身体全体の性も決まっていくのである。実際、メスのマウスに実験的に性決定遺伝子をはたらかせると精巣ができ、身体全体もオス化してしまう^{2,3)}。

「決まること」より 「どちらかになれること」

しかしである。ここで重要なことは、その決まり方もさることながら、身体はもともと両性になりうるということである。身体は細胞から構成されるが、この細胞が両性になれるということである。だからこそ、もともとの生殖腺も卵巣、精巣の両方になれるのである。言い換えると、細胞にも性差があり、その細胞レベルの性差こそが、個体レベルの性をつくり上げていく元である。このことは我々哺乳類でもそうである。

そうであるばかりか、哺乳類でも、細胞レベルでは性転換することがある。たとえば卵巣。何らかの障害、たとえば放射線障害などで卵が失われると、その周りの細胞はオス化し、(調べた限りでは)

Sexual bipotentiality: A basis for reproduction in organisms?

Minoru TANAKA

正常なオス型の細胞へと変わる。なぜオス型になるのか、そのしくみはオス化とメス化の相互抑制機構で説明される⁴。しかし、なぜそのようなしくみが、性が決まるとされる後でも哺乳類ではたらいっているのだろうか？

ここに、「性」という現象の大きな特徴が見えてくる。性はひとたび決まったように見えても、後からもう片方の性にかわることができるのである。

ふつう、細胞に何か障害が生じると、その細胞は危険であるとして除去されたりするが、それがうまくいかないと腫瘍化したりする。また、身体ができていく過程で何らかの原因で手ができないとき、代わりに足ができるようなことはおこらない。ところが性においては、「オスになれないとメスになり、メスでなければオスとなる」。もともとの細胞は両性になれるが、性が決まった後でももう片方の性になれる能力をもっているようなのである。どうも生き物にとっての性とは、「決まること」より「どちらかになれること」が重要らしい。

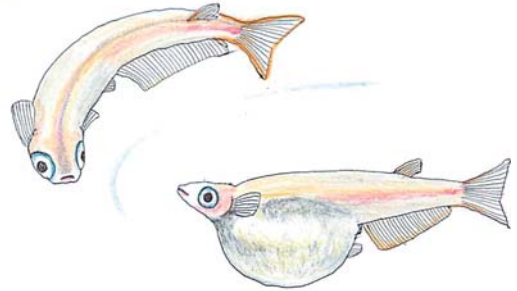
● 通常のプロセスに組み込まれていた性転換

それでは、性が(一見)決まるしくみと、両性を可能にするしくみはどのようになっているのだろうか？

メダカは、日本が世界に誇る実験動物である。生殖に関する地道な研究の蓄積もある。哺乳類と同様、Y染色体上の性決定遺伝子をはたらけばオスになることは、50年以上も前から遺伝学的に知られていた。マウスの次に性決定遺伝子が同定されたのもメダカである。ところがメダカの性決定遺伝子は、哺乳類とは全く異なる遺伝子(DMY)である^{5,6}。一般に、生き物にとって重要で共通な現象は、たとえ動物が違っていても同じ遺伝子が担っていることが多い。性も然りと考えられていたのだが、全く異なっていたのである。

卵や精子の元になる細胞を生殖細胞という。メダカの性決定遺伝子はこの生殖細胞を取り囲む細

生殖細胞なし：♀→♂



生殖細胞が異常に増殖：♂→♀

図1—性転換するメダカ

メダカはXYがオスとなり、XXがメスとなり、通常は性転換しない。しかし、XXでも生殖細胞数を少なくするとオスが生じる(左)。生殖細胞が多くなるホテイ変異体(生殖細胞が多くなるためにお腹が巨大化する)では、XYでもメスが出現する(右)。図1~3いずれも作図：菊地真理子(基礎生物学研究所・生殖遺伝学研究室、総合研究大学院大学)

胞ではたらき、生殖細胞そのものではたらかない。性決定遺伝子はこの取り巻きの細胞群を精巣へと仕立て上げる最初のスイッチとしてはたらき、その取り巻き細胞が精巣の細胞になることによって、結果的に生殖細胞をオスにする(精子をつくらせる)。その意味では、生殖細胞という細胞は、取り巻きの細胞の性に従うきわめて受動的な細胞である。事実、多くの研究者もそう考えてきた。

ところが、我々の研究室において、孵化するまでにメダカの生殖細胞を実験的になくしてみる、あるいは少なくしてみると、Y染色体をもたないにもかかわらず、メスの個体がオスとなることがわかったのである。メスの個体のなかに精巣構造ができ、その影響を受けて身体全体もオス化するのである。少ないながらも生殖細胞をもつ場合、ちゃんと精子までつくる。本人は完全にオスのつもりでメスを追いかけ回し、交尾までして正常な子供までできてしまう(Y染色体をもたないからメスしか生まれてこないが)。

一方、ホテイメダカという突然変異体がいる(図1)。このメダカは、生殖腺が適切に発達するのに重要な遺伝子 *AmrbII* の機能が失われ、生殖細胞が異常に増殖する。その結果、このメダカの卵巣は大きくなり続け、お腹が異常に膨らんでいく。すなわちこの遺伝子は、生殖細胞の増殖を制御し

ている遺伝子ともいえよう。おもしろいことに、このホテイメダカでは、Y染色体があったとしてもメスになる個体が出現する。生殖細胞を失わせたホテイメダカは性転換しないことから、性転換は生殖細胞を介していると予想される。これら2つの結果は、生殖腺がつくられていく途中で生殖細胞が多いとメスに性転換し、少なくするとオスに性転換することを示唆している²(図1)。

このことは、2つの重要なことを示唆している。ひとつは、メダカの性が最終的に決まるのに、性決定遺伝子は必須ではないこと。性が決まる過程は生殖細胞の増殖の制御と関連しており、この制御を人為的に操作すると、性決定遺伝子が指示する性の反対の性に逆転できるということである。そしてもうひとつは、この性転換をもたらししくみが、生殖腺を形成するしくみに組み込まれていることである(通常ではこの生殖腺形成に*AmrbII* 遺伝子をはたらく)。生殖腺が形成されるということは、卵巣か精巣への性決定がすでに行われ、卵巣か精巣がつくられつつあるということである。性分化している最中にその性と反対の性にさせるしくみが、通常の過程に組み込まれていたのである。

● 生殖細胞をメスにする卵巣、オスにする精巣

一般に精巣では精子がつくられ、卵巣で卵がつくられると考える。多くの生物系の研究者も、漠然とそう思っていることが多い。しかし最新の研究では、卵や精子をつくり続ける元となる生殖細胞、専門的にいうならば生殖幹細胞は、魚類の卵巣や精巣の中にあっても性が決まっていなから、性が可塑的であることが示されつつある⁷。精巣から取り出した生殖細胞をメスへ移植すると卵になり、その逆も起きるからだ。幹細胞とは、永続的にある種の細胞をつくり続ける細胞のことをいう。この幹細胞、最近では再生医療や不妊治療の関係もあり、巷間的话题になることも多い。

哺乳類の精巣には幹細胞が見いだされてきたが、卵巣に生殖幹細胞が存在するか否かは生物学、そして最近では生命科学の分野で大きな論争になっ

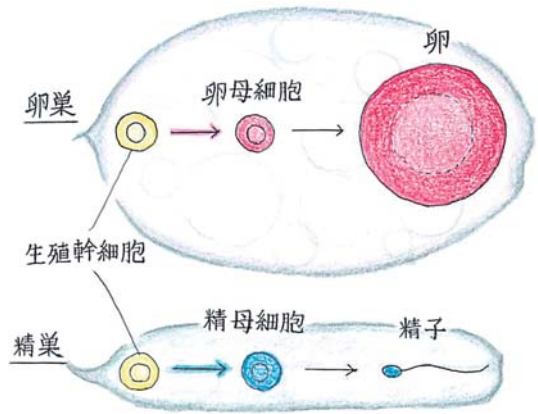


図2—メダカにおける卵巣と精巣の機能

生殖幹細胞は、卵もしくは精子をつくり続けることのできる細胞である。この生殖幹細胞の性は決まっていないが、ここから生まれる細胞が、卵巣の中ではメス型となり卵がつくられ、精巣ではオス型となり精子がつくられる。

た。我々の研究室では脊椎動物として初めて、メダカ卵巣に永続的に卵をつくり続ける生殖幹細胞があることを見いだした^{8,9}。幹細胞の性は決まっていなからすると、卵巣には精子にもなりうる元の細胞がいることになる。メダカの場合、卵巣は、単に卵をつくり出すのではなく、生殖幹細胞から生まれる細胞の性をメスに決定し、そこから卵をつくり出す器官であるわけだ。一方の精巣は、性が決まっていなから生殖幹細胞から生じる細胞をオスにして精子をつくらせる器官であると考えた方がよい(図2)。そして、この制御がおかしくなると、生殖細胞と外側の細胞との性の不一致が起きる。メダカの場合、その不一致が解消されるしくみがあり、身体全体に波及し、性転換が起きるというわけだ。

● ホルモンでも性転換

性を転換させるしくみは、この生殖細胞の制御だけではない。一時期(問題という意味では現在もそうだが)、内分泌攪乱物質(環境ホルモン)による生殖能力低下の問題が巷間をにぎわしていた。この種の物質は、生殖腺から分泌される性ホルモンの作用に影響を与える。Y染色体をもつメダカにメスの性ホルモンであるエストロゲンを投与し続けると、やがて卵巣を形成する。しかし、その卵巣にエス

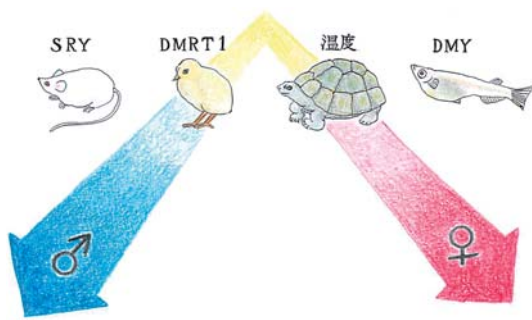


図3—性決定様式の多様性

マウスは *SRY* 遺伝子、ニワトリは *DMRT1* 遺伝子、メダカは *DMY* 遺伝子、カメは温度によって雌雄がきまる。

トロゲンをつくらせないでおくと、精子をつくることがある。

生殖細胞制御と性ホルモン。通常では性転換しないメダカになぜ、こうした性転換させてしまうしくみが何通りもあるのか？——考え方が逆なのかも知れない。もともと性は、オスとメスとの間で変わりうるようになっている。しかし、通常は性が変わらない種では、変わってしまうと困るから、同じしくみが、むしろ一方に性を保つことに使われているのだろう。言い換えると、生き物には、性を維持しようとするしくみが何通りもあることになる。性が決まることとは性が1つに維持されることであり、性転換と表裏一体の現象であることを、実験は示しているように思える²。

もはや遺伝子による必要もない

メダカと哺乳類とで性決定遺伝子が違うことは先に書いた。この数年間、さまざまな動物で性決定遺伝子が同定されてきたが、興味深いことにそれらはほとんど違う遺伝子である。進化の時間単位で考えると、性を決める遺伝子が現れては消え去っていることになる。メダカで性転換に関与する遺伝子 *AmbrII* やその関連遺伝子は、イワシやフグの仲間では性決定遺伝子としてはたらいっていることがわかっている。このことは、一生という個体の時間だけでなく、進化という長い時間単位をとってみても、「性の決め方は二の次で、どちらかになるしくみが保たれることが重要」という、性の姿が見えているように思う。決まりさえすれ

ば、性は遺伝子による必要もない。実際、温度などの環境によって性決定を行う生き物が進化してくることもある²(図3)。

哺乳類そして人間： 「偏屈」な生き物たちのゆくえ

それでは、人間ではどうなのか？

人間を含めた哺乳類は、生き物としてのしくみから見るとかなり例外的なところがある。哺乳類の卵巢の多くは、典型的な生殖幹細胞を失っている。XXの胎児は、母体の中で自らの卵巢をつくりつつあるときに、生殖細胞のすべてが卵になってしまうようなのである。卵をつくり続ける典型的な生殖幹細胞は、出生後の卵巢では見つからない。したがって卵巢の中に性が決まっていなかったり、あるいは性的可塑的な生殖(幹)細胞は存在していないことになる。

また、子宮内で胎児が育つという環境も特殊である。XXの胎児は、母親から女性ホルモンであるエストロゲンを浴びていると予想される。男の子は、このエストロゲンシャワーを回避する何らかのしくみを備えていると考えられている。あえて言い換えれば、XYの胎児はエストロゲンに不感受になっているともいえるかもしれない。

それでは、哺乳類の細胞が両性になる能力をもっていないのかといえば、決してそのようなことはない。冒頭にも記したように、細胞レベルでは、成体の成熟した卵巢にオスの細胞が出現しうるのだ。ここでは詳しく記さなかったが、脳の性分化は性ホルモンに依存する。生殖腺の性と脳の性ホルモンがずれることは、生物学的に十分ありうる。

* *

両性になれることが生き物の性の基盤であるとすれば、人間はかなり偏屈な生き物である。性が変わるという自由さを失った、進化の隘路にはまり込んだとでもいえる生き物だ。性が変わりにくいとすれば、性の社会構造もそれに合致するように変容してきたであろう。

しかし、人間も生き物である。生き物である以上、進化する。そのことは、常にさまざまな遺伝

的要素すなわち多様な個性をもった人間が出現することを意味する。それが当然なのである。そして社会構造もそれに合わせて変わっていても、何らおかしくはないのだ。

文献

- 1—桑村哲生: 性転換する魚たち, 岩波新書(2004)
- 2—田中実・諸橋憲一郎監修: 特集号「性決定分化の制御システ

ム—疾患性差・性転換をもたらす早化・早化のせめぎ合い」, 細胞工学, **32**(2)(2013)

3—P. Koopman et al.: *Nature*, **351**, 117(1991)

4—関戸良平: 日本生殖内分泌学会雑誌, **17**, 5(2013)

5—M. Matsuda et al.: *Nature*, **417**, 559(2002)

6—I. Nanda et al.: *PNAS*, **99**, 11778(2002)

7—吉崎悟朗・他: 細胞工学, **29**, 695(2010)

8—S. Nakamura et al.: *Science*, **328**, 1561(2010)

9—中村修平・他: 細胞工学, **29**, 664(2010)