

ナイトセッション 性分化

エストロゲン受容体と脳の性分化

佐久間 康夫

日本医科大学

性的に成熟した多くの哺乳類は雌雄それぞれに特有の内分泌現象や行動を示す。雌雄に見られる生殖内分泌周期や生殖行動の性差が性腺の分泌するホルモンの相違ではなく、脳の性差に起因することは、性腺を除去して異性の性ホルモンを投与しても、性転換が起こらないことから推論できる。脳の性差は個体発生の特定の時期に成立する。この時期は種によって異なり、一般に妊娠期間の長い動物では性分化が在胎中に起こる。ラットやマウスでは周産期から出生5日の間に精巣の分泌するテストステロンが作用すると遺伝的性別を問わず雄型の脳が完成する。他方出生当日に精巣を除去すると、雌型の脳を持つ個体となる。このことから、本来雌型の脳が、個体発生の途上でのテストステロンの作用により雄型に改造されると考えられる。大量のエストロゲンがテストステロンと同様に脳の雄型化を起こすことから、テストステロンは神経細胞に存在するアロマターゼと呼ばれる酵素により芳香化され、エストラジオールとなってエストロゲン受容体(ER)を介して作用すると考えられている。ラットやマウスでは、母体や雌新生仔の卵巣、胎盤が分泌するエストロゲンは胎児期から周産期に限って肝臓から分泌されるフェトタンパクに結合され脳血液関門を越えることができない。フェトタンパクを飽和する大量のエストロゲン、フェトタンパクに結合しないテストステロンや非ステロイド性のエストロゲン製剤であるジエチルstilbestロール(DES)は自由に脳内に入る。エストロゲンに転化しないジヒドロテストステロンが無効なことも、脳の雄型化にERが関与することを示唆する。ERには古典的に知られてきたER_αに加え、1996年になってER_βとよばれるアイソフォームがクローニングされたが、脳の性分化に関わる分子はER_αであることがノックアウトマウスにおける観察から想定されている。この一連の過程をアロマターゼ仮説と呼び、実際最近作成されたフェトタンパクノックアウト雌マウスは不妊である。また、アンチセンスオリゴヌクレオチドによりER_αの合成を止めると、テストステロンによる脳の雄型化が阻止される。突然変異により男性ホルモン受容体を欠くが、正常なERを持つ精巣性女性化症(Tfm)ラットは雄型の脳を持つ。ヒトでも副腎過形成症で脳の男性型化が起こり、ステロイド合成が低下するリポイド過形成で男性型化が妨げられることから、脳の性分化にラットなどと同様に性ホルモンが関わると考えられるが、ヒトのフェトタンパクがエストロゲン結合能を持たないこと、芳香化されないジヒドロテストステロンが男性化作用を持つなど、アロマターゼ仮説の適用には検討の余地がある。いずれにせよエストロゲンがERに結合することで遺伝子が活性化され、脳の特定部位でニューロン数や分布、シナプス、樹状突起の形態などに性差を生じる。たとえばそれぞれの性に特有の生殖内分泌調節や行動調節に関わる部位として知られる内側視索前野や視床下部腹内側核では、雄より雌の方が、細胞核内にERを持つ神経細胞の数が多い。電気生理学的にもエストロゲンによる神経細胞の興奮性の変化が雌に限られ、雄では見られない。このように脳の発生途上の特定の時期に発揮されるエストロゲンの不可逆的な作用を形成的作用と呼ぶ。一方、思春期以降血中性ホルモンの消長に対応して起こる内分泌的、行動的变化を活性化作用と呼んでいる。これまでに、形成的作用により生じる脳の電気生理学的性差とエストロゲンによる雌ラットの性行動の活性化作用の間には明確な相関があることが判明した。雌ラットでは生殖内分泌調節に関わると見られるER_α陽性ニューロン群が内側視索前野の前腹側室周核に集積し、雄とは異なった分布パターンを示すこと、周産期の操作で形態的・機能的な性転換が起こることも確かめられた。DESの例に余りに明らかなように、内分泌攪乱物質の多くがER結合能を持つことは、これらの物質が脳の性分化に干渉する懸念を正当化すると言えよう。

性行動に関する性分化

ジェームス G. フォウス

カナダ コンコーディア大学

出生周辺期の発達におけるステロイドホルモンの有無が、中枢神経系を特徴的な「雄」と「雌」の脳に分化させていると考えられている。この器質化、すなわち脳を「形作る」ことが、その後の思春期や成人期に分化する脳の各種領域のホルモン活性化に続く行動の分化を引き起こしている。従って、この脳の性分化が雌と雄に観察される行動の差の基礎となると考えられる。これは雄と雌に固有な性行動に容易に観察できる。例えば、哺乳動物では性的接触のタイミングは、懇願行動や歩調合せなどの性交誘導行動や前弯姿勢などの性交受容行動により雌が制御している。雄は雌への求愛や追跡により、雌のこのような行動にตอบสนองし、雌がじっとしていると、射精が達成されるまで陰茎挿入を伴うマウンティングを繰り返す。これまでの研究では、出生周辺期の臨界期に雌にアンドロジェンまたはエストロジェンが存在すると脱雌性化（すなわち、雌に典型的な行動を示す確率が減少すること）と雄性化（すなわち、雄に典型的な行動を示す確率が增大すること）の双方を生じさせる場合があることが示されている。逆に、同じ臨界期に雄からこれらのホルモンを除去すると、脱雄性化（すなわち、雄に典型的な行動を示す確率が減少すること）を生じさせ、一部の顕著なケースでは雄の行動の雌性化（すなわち、雌に典型的な行動を示す確率が增大すること）を生じさせる。アンドロジェンが行動上の雄性化作用を生じさせる神経や神経化学物質のプロセスは、詳細にわたり研究が行われており、性行動を司る視床下部や辺縁の構造の分化に関与している。従って、これらの脳領域の分化は、雌および雄に典型的な性行動を生じさせる様々な行動に関するアウトプットを制御しているものと考えられている。そのため、環境中の内分泌攪乱化学物質は、分化が生じるこれらの脳領域の機能的作用を変調させることにより、生殖機能と性行動を変調させる可能性がある。

脳分化と行動分化との関係は、行動を具体化するための運動性アウトプットの1つなのだろうか、あるいは、この関係は行動を生じさせる感覚性インプットの分化が関与しているのだろうか。我々の研究室で行った最近の研究では、2つの全く異なる種であるネズミとニホンザルの雌が他の雌や同じ動物種の雄にマウンティング行動を行うことが示された。このマウンティング行動は、出生周辺期に雄性化が生じなくても起こり、繁殖成功度に影響を及ぼすことはなく、エストロジェンと特定の感覚的キューによって誘発されているようであり、性的満足を原動力としている。完全に分化した脳細胞を有するにも関わらずこれらの雌が雄に典型的な性行動パターンを示すという事実は、脳と行動の雄性化分化に起因すると考えられていた伝統的な役割に疑問を投げかけるものであり、運動性アウトプットよりも感覚性インプットが分化の標的であることを示唆している。従って、環境中の毒物によるこのような感覚経路の攪乱は、性行動と生殖機能の攪乱において重要な役割を果たす可能性が高い。

視床下部の発生と性分化

スチュアート A. トベット、A. M. デイビス、H. J. ウォーカー、M. L. シニー
米国 マサチューセッツ医科大学

ステロイドホルモンは、神経系における数多くのサイトの発達に劇的な影響を及ぼす。神経の発達における基本的機序によって、性に関与する因子がこれらのサイトの発達に対してどのように変調させることがあるかを理解するための中心的な情報が得られる。神経の発達における性差、細胞移動、分化、細胞死、およびシナプス形成については、世界中の研究室が研究を行っている。これらの機序はすべて、発生の全体を通して性分化の遺伝的ターゲットまたは性腺ステロイド依存的ターゲットとしての役割を果たしている。脳における性的2型性の特性のほとんどは、さらに成長が進んだ動物で示されているが、性分化した脳の特性を決定する多くのホルモン様機序については、出生周辺期に生じている。特定の視床下部核グループの発生に関与していることが示唆される遺伝子が、性に関連して研究されることはほとんどなかった。これらの遺伝子のいくつかの発現における性差を同定すれば、その後のホルモン作用による性差拡大の段階を決定している初期の一過性の分子的イベントを明らかにできる可能性がある。成長途中の視床下部における細胞の配置に生じる性差により、細胞移動が脳の性分化に対する長期的感受性に影響を及ぼす初期の遺伝子作用のキータグットの1つである可能性が示唆される。

魚類における性決定と生殖腺の性分化

長濱 嘉孝

岡崎国立共同研究機構

最近の研究から、環境中に存在する内分泌攪乱化学物質 (EDSs) が魚類における性決定と生殖腺の性分化の過程に影響を及ぼすことが示唆されている。このようなEDSの影響の原因やメカニズムを明らかにするためには、魚類の性決定・分化の制御機構についての基礎的知見が必要となる。ここでは、ティラピアを用いた生殖腺の性分化機構、及びメダカの性決定遺伝子の同定に関する我々の最近の研究を紹介する。

我々はまず、遺伝的全雄、全雌群のティラピアを用いて形態的な性分化が孵化後20-25日で起こることを明らかにした。また、全雌群の生殖腺では、卵巣分化に先がけエストロゲン合成に必要な全てのステロイド代謝酵素が発現していることを見出した。エストロゲン受容体 (ER) は、雌雄ともに性分化が起こる前 (孵化後5-10日) の生殖腺ではじめて発現するようになる。孵化直後の遺伝的雌を芳香化酵素阻害剤 (フアドロゾール) やエストロゲン受容体アンタゴニスト (タモキシフェン) で処理すると、XX個体にもかかわらず精巣が発達して機能的な雄となる。これらを総合すると、卵巣の分化には内因性のエストロゲンが重要な役割を果たしていると考えられる。また、芳香化酵素遺伝子の転写制御にAd4BP/SF-1が関わっていることが示唆された。一方、全雄群の性分化前の生殖腺では、ステロイド代謝酵素は発現していない。かわってこの時期には、体細胞 (セルトリ細胞) でDMRT1遺伝子が特異的に発現する。従って、DMRT1は精巣分化に重要な役割を果たすものと考えられる。

メダカには、遺伝学的研究を行う上で二つの優れた特徴 (種内に遺伝的変異があること、及び近交系が樹立されていること) がある。我々はこれらの特徴を生かし、ポジショナルクローニングによりメダカの性決定遺伝子の同定を行った。まず、染色体歩行によりY染色体上の性決定領域を約530 kbまで絞り込んだ。さらに、コンジェニックXY雌を解析することで、この領域をさらに250 kb まで狭めることができた。次いで、ショットガンシーケンスにより、この領域に27個の遺伝子を予測した。このうち3個の遺伝子が性分化期胚に発現していたが、そのうち1個のみがY染色体特異的であった。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、広く脊椎動物と無脊椎動物の性発達に関わる他の遺伝子に見つかっているDNA結合配列 (DMドメイン) を持つことから、DMY (DM-related gene on the Y-chromosome) と命名された。DMY遺伝子は性分化期のXY胚生殖腺の体細胞 (セルトリ細胞) で強く発現していた。次いで、DMYをプローブとしてメダカ野生集団をスクリーニングしたところ、DMYに明瞭な変異を持つXY雌が2個体見つかった。これら突然変異体の一つでは、DMYに1塩基の挿入があり、その結果不完全なDMYタンパク質がつくられる。このような変異Yを持つすべてのXY子孫は雌となった。また、もう一方の変異体ではDMYの発現が強く抑制されており、この変異Yを持つXY子孫の60%は雌となった。以上のことから、DMYは雄の発達に必要な遺伝子であり、メダカの性決定遺伝子であると結論された。DMYはメダカの遺伝的性に及ぼすEDCsの影響を解析するための優れた遺伝的マーカーとなると期待される。