

## Chapter17 Sex determination 218 櫻井 浩平

どのように個体の性が決定されるかは、発生学の大きな問題の一つであり古代から様々な議論がなされてきた。アリストテレスやガレノスなどは、性は性行為中の雄の情熱によって決まるとした。情熱によって、体温が高まれば男の子が産まれる確率が高くなるというのである。(アリストテレスは男の子が欲しければ夏に妊娠するように皆に勧めた。)また、彼らは、「雌は雄の発達が早期に止まったもので、雄は雌よりも完全である。」と考えた。このような男性優位論は千年以上にわたり支持されることになる。

16世紀に近代解剖学の生みの親とされるヴェサリウスは、女性の性器は男性の性器が内部に入ったものとしてとらえた。そして、17世紀以降、雌は親の特性を渡すことのできる卵を生み出すものと見なされるようになっていった。

20世紀までは、環境(温度や栄養)が性決定に最も重要であると信じられていたが、1905年に、XX染色体を持った雌と、XY染色体を持った雄の相互関係(昆虫)が確立され、特定の核の構成要素が性の発達を指揮する責任を負うことがわかった。このようにして、性は環境によって偶然決まるのではなく、核内の遺伝物質によって決まる事を示す証拠が集まっていった。

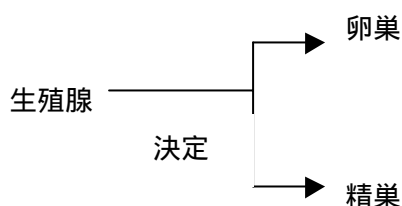
現在、性決定は染色体による内部的な仕組みによって決まる種と環境による外部的な仕組みによって決まる種の両方がある事が分かっている。

### 染色体による哺乳類の性決定

1次性決定と2次性決定の2段階で考える

1次性決定 生殖腺の決定

Y染色体は精巣を決定する遺伝子を運ぶ。Y染色体は、哺乳類において性を決定する極めて重要な因子。



生殖腺は、卵巢、精巣の共通の前駆体であり、両性能力を持っている。卵巢、精巣への形成は、様々な遺伝子によって進められる。(P3参照)

2次性決定 生殖腺から分泌されるホルモンによって、性特有の特徴が決定

雄～陰茎、精のう、前立腺など

雌～膣、子宮、輸卵管など

## 発達中の生殖腺

基本的に器官の原基は、たった1つのタイプの器官にしか分化できない。(例えば、肺の原基は肺だけになることができる。しかし、生殖腺原基は2つの選択肢を持つ。(精巣 or 卵巣))

## 生殖腺の分化

**発生4週** ~ 前腎は退化し、中腎が発達する。中腎は前腎退化中に排出細管を発生させる。生殖堤が、発達する。

**発生6週** ~ 原始生殖細胞が生殖堤に入り、生殖腺の分化が始まる。生殖堤の体腔上皮増殖が活発となり、一次生殖索を形成する。ミューラー管(生殖堤の体腔上皮の陥入により生じる縦走管)が発生する。中腎排出細管は退化へと向かう。

ここまでの生殖腺は未分化で、これから男女生殖腺の分化が始まる。

**発生8週**

精巣発達

一次生殖索は、深部へ増殖を続ける。  
一次的な生殖索(髄質索)が優位。

卵巣発達

一次生殖索は、次第に断裂し生殖細胞は深部に分布するとともに、表層は増殖をつづけ、肥厚する。  
皮質からの細胞索である二次的な皮質索が優位。

**発生16 ~ 20週**

生殖索は精巣管となり、精巣網を経て、中腎の排出細管であった輸尿管につながる。

卵巣網、中腎の排出細管が退化する。  
このため卵は固有の排出管を持たず、腹腔内に直接、排出される。

## ほ乳類の一次性決定の仕組み

性分化に必要な機能を持つ遺伝子

**SRY** ~ Y 染色体上にある精巢形成に必要な遺伝子。

SRY タンパクは、HMG ボックスという DNA 結合領域を持つ転写因子である。

多くの精巢形成に必要な遺伝子には SRY 結合部位を持ち、この部位に SRY タンパクが結合することで、精巢形成への発達を始める。(SRY は中腎細胞を XY 生殖腺に移動させることで、精巢を作る。)

**SOX9** ~ 性決定に関与する常染色体遺伝子

SOX9 タンパクは、AMH 遺伝子上のプロモーターに結合し、セルトリ細胞での AMH 遺伝子の転写をおこす。

SOX9 の発現は SRY と同じ生殖堤細胞でみられ、SRY 発現の後、すぐに発現する。SOX9 は、SRY によって活性化される。

**SF1** ~ セルトリ細胞とライディヒ細胞でみられる転写因子

SF1 は SRY によって活性化され、その次に SF1 タンパクが、雄の性分化経路を活性化する。

セルトリ細胞では、SOX9 と共同して、AMH の転写レベルを上昇。

ライディヒ細胞では、テストステロンを作る酵素をコードする遺伝子を活性化する。

**DAX1** ~ 卵巣決定に関与する X 染色体上の遺伝子

DAX1 は、SRY の機能を抑制し SF1 発現を弱めることで雌化させる。

**WNT4** ~ 常染色体上の卵巣決定遺伝子

WNT4 の発現は、XY 生殖腺 (精巢になる) では確認できないが、XX 生殖腺でみられ、卵巣形成に導く。

## 哺乳類の2次性決定の仕組み

哺乳類の2次性決定は、卵巣や精巢から分泌されるホルモンによって、進められる。

雄の表現型の形成には、2つの精巢ホルモンの分泌が関与する。

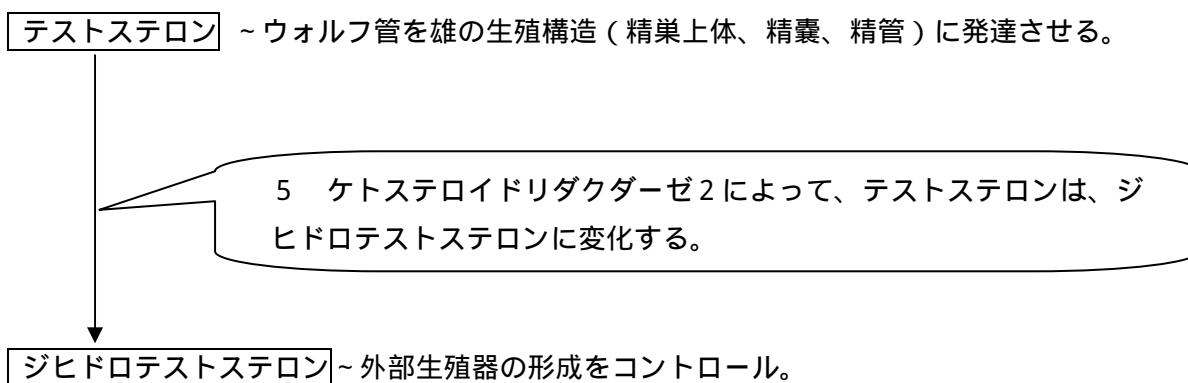
**テストステロン** ~ ライディヒ細胞から分泌され、ウォルフ管を精巢上体、精管、精嚢に分化させる。

**抗ミューラー管ホルモン (AMH)** ~ セルトリ細胞で作られ、ミューラー管の退化を引き起こす。

### Androgen insensitivity syndrome

これらの XY 個体は、SRY 遺伝子を持ち、テストステロンや AMH を作る精巣をもつが、テストステロンレセプタータンパクを欠き、テストステロンに反応できない。副腎で作られるエストロゲンには反応できるので、女性の表現型に発達する。(テストステロンには反応できなくても、AMH には反応するので、女性の内部生殖器に発達するミュラー管は退化する。)

### テストステロンとジヒドロテストステロン



### 抗ミュラー管ホルモン (AMH)

ミュラー管を囲む間充織細胞に結合し、ミュラー管上皮にアポトーシスを起こさせるパラクリン因子を分泌させる。

## キイロショウジョウバエの染色体性決定

### 性の発達経路

哺乳類とキイロショウジョウバエでは性決定の仕組みが異なる。

キイロショウジョウバエ ~ X 染色体と常染色体の比によって、性が決まる。(哺乳類の場合 Y 染色体が性決定に重要であった。P1 参照)

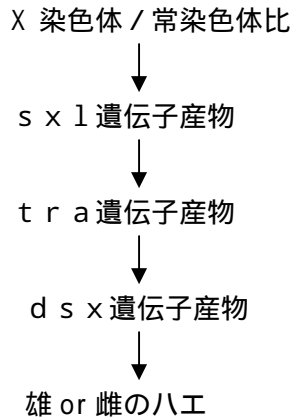
X 染色体 / 常染色体比が 1 (通常、2 本の X 染色体と 2 組の常染色体) の場合は、雌経路へ

X 染色体 / 常染色体比が 0.5 (通常、1 本の X 染色体と 2 組の常染色体) の場合は、雄経路へ

(雌雄モザイク ~ 体のある領域が雄で、他の領域が雌である固体。)

・性決定の役割を持つ遺伝子 ( *sxl* , *tra* , *dsx* )

これらの遺伝子産物の機能は、X染色体 / 常染色体比に関する情報を、性関連表現型を作る他の多数の遺伝子に伝えることである。



・ショウジョウバエにおける性決定は、*sxl* , *tra* , *dsx* の遺伝子産物が関与する調節的なRNAスプライシングの連鎖反応に依存している。(雄と雌では、RNAスプライシングのやり方が異なっている。)

#### 雄の場合

*Sxl* ~ *sxl* 遺伝子は転写されるが、そのRNAは構成的なスプライシングを受け、RNA分子は機能しない。

*Tra* ~ *tra* 遺伝子は転写されるが、そのRNAは構成的なスプライシングを受け、RNA分子は機能しない。

*Dsx* ~ *dsx* 転写産物は、スプライシングを受け、雌の性質を指定する遺伝子をオフにするタンパクを生じる。  
雄へ

#### 雌の場合

*Sxl* ~ *Sxl* 遺伝子のプロモーターが活性化された後、機能する *Sxl* タンパクが合成される。*Sxl* 転写産物 RNA に結合し、機能する *Sxl* タンパクの産生を続けさせる。また、*tra* RNA に結合してスプライシングを起し、活性を持つ *Tra* タンパクを作らせる。

*Tra* ~ *tra* 遺伝子から *Tra* タンパクがつくられ、これは *Tra-2* タンパクと協同して *dsx* 遺伝子の転写を起こさせる。

*Dsx* ~ 雄の性質を指定する遺伝子をオフにする雌特有 *Dsx* タンパクをコードする。雌へ

## 環境的性決定

### 温度依存の性決定

カメやワニの性は、受精後の環境によって決まる。卵の温度が性の決定因子。

#### ・エストロゲン

卵巣発達に不可欠なホルモン。卵が雄化する温度でも卵巣へ分化させる。

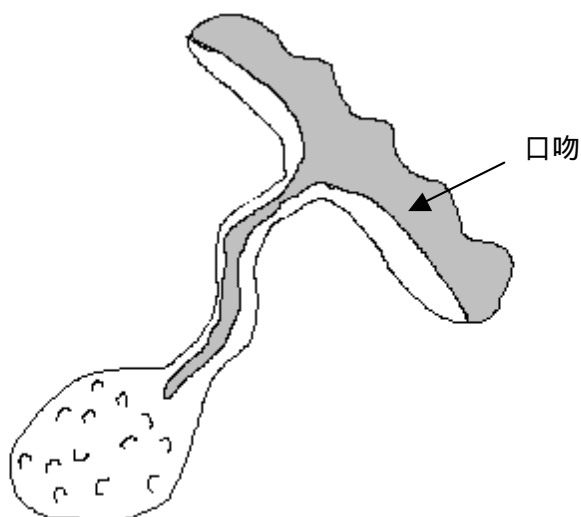
アロマトラーゼ(テストステロンをエストロゲンに変える。)は温度依存の性決定に重要であり、雄化温度では活性は低く、雌化温度では活性は高い。

温度を感受するのがアロマトラーゼ遺伝子、アロマトラーゼタンパクあるいはその他のタンパク質にあるかどうかはわかっていない。

### 位置依存の性決定

個体がどこに位置しているかによって性が変わってくる生物もいる。

#### ・ボネリムシ



上図はボネリムシの雌(約10センチ)。1メートル以上に伸びる口吻を持つ。

ボネリムシの幼生は、岩の上に定着すると雌になるが、幼生が雌の口吻上に定着すると雄になる。(雄は、その後ずっと雌の体内で過ごし卵を受精させる。雄の大きさは1~3ミリ。)

#### ・アワブネガイ

各個体が山を作るように積み重ねる。

若い個体は常に雌であるが、その後、雌にも雄にもなりうる不安定期に入る。この時期の個体が雌に付着しているとその個体は雄になる。もし、その個体を雌から離すと、その個体は雌になる。(この動物は雌になると、その上にいる雄と交尾する。)

## *Sidelights and Speculation*

男性の同性性欲

視床下部に INAH という場所がある。INAH は 4 つの領域に分けることができる。INAH1 ~ INAH4 のうち、INAH3 は男性と女性で体積が違ふことが統計的にわかった。(男性の INAH3 は女性の INAH3 の 2 倍)

男性の同性愛者は女性の INAH3 と同じ体積であり、性的嗜好は生物学的に説明できるとする説がある。(しかし異論も多い。)