

細胞レベルで“ゆらぐ”性のしくみ

田中 実

総合研究大学院大学准教授 基礎生物学専攻 / 自然科学研究機構 基礎生物学研究所 准教授

私たちは性染色体によって性が決まっており、女性に生まれると途中で自然に男性に変わってしまうことはない。その逆も同じで、男性は男性のままである。ところが、メダカの細胞をその種類ごとに丹念に調べることで、性染色体が決める性とは別の性を示しうることがわかってきた。

メダカ (*Oryzias latipes*) は、ヒトと同様に、性染色体の組み合わせがXYだと雄、XXだと雌になる。また、ヒトと同じように、思春期に該当する時期を迎えると、性ステロイドホルモン（雄は11ヶ

トテストステロン、雌はエストロゲン）が作用して第二次性徴がみられるようになる。性ステロイドホルモンは卵巣もしくは精巣にあるステロイド産生細胞と呼ばれる細胞から分泌されるが、この産生細

胞には「雄型」と「雌型」が存在する。雌型産生細胞でつくられたエストロゲンが作用する雌では、尻びれと背びれの後端が丸くなり、肛門付近（泌尿生殖口）も丸く隆起してくる。

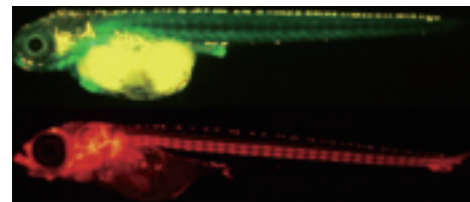


図1 蛍光によって特定の細胞種を生体内で特定できるメダカ。写真は、孵化10日目の幼魚を蛍光で見ている。

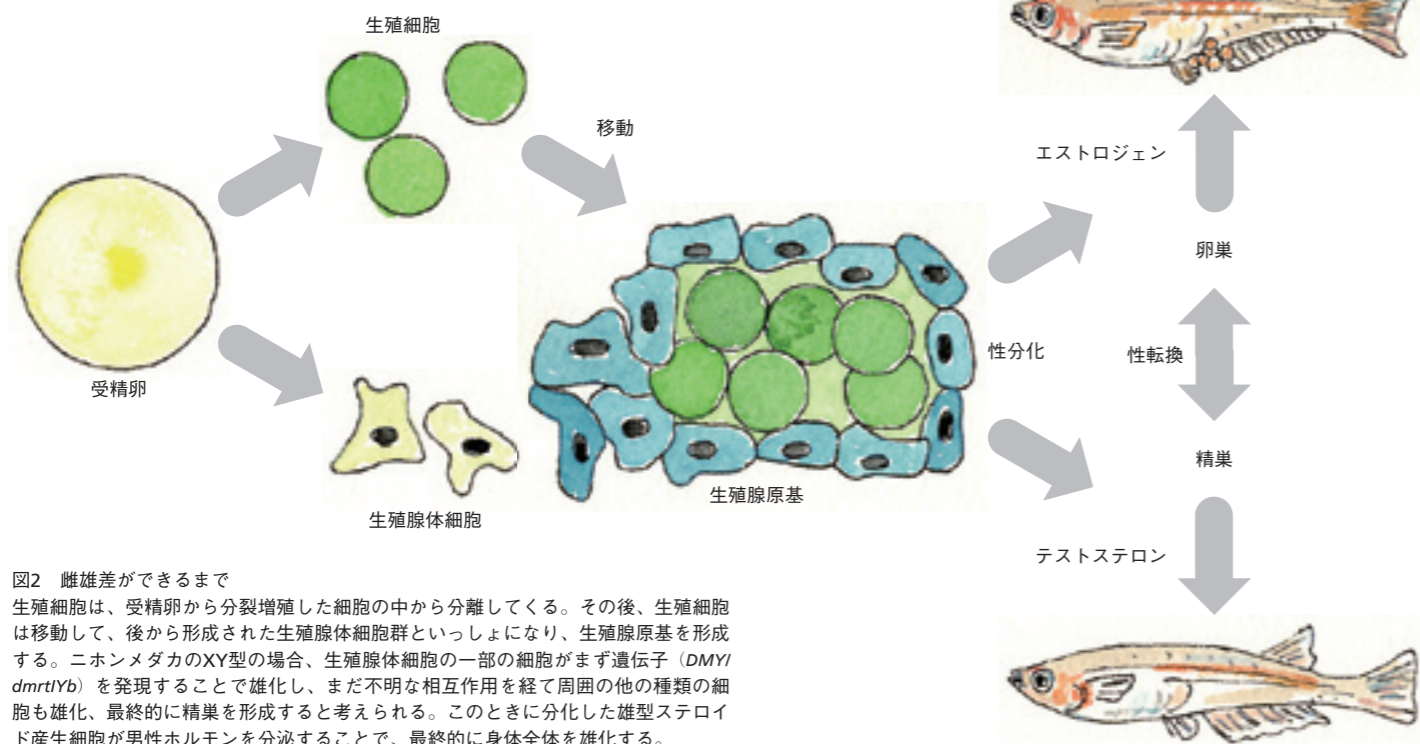


図2 雌雄差ができるまで
生殖細胞は、受精卵から分裂増殖した細胞の中から分離してくる。その後、生殖細胞は移動して、後から形成された生殖腺体細胞群といっしょになり、生殖腺原基を形成する。ニホンメダカのXY型の場合、生殖腺体細胞の一部の細胞がまず遺伝子 (*DMY/dmrt1Yb*) を発現することで雄化し、まだ不明な相互作用を経て周囲の他の種類の細胞も雄化、最終的に精巣を形成すると考えられる。このときに分化した雄型ステロイド産生細胞が男性ホルモンを分泌することで、最終的に身体全体を雄化する。

一般に、「雌雄差」というとき、卵巣や精巣の違いを含めた身体的全般的な性差を指すことが多い。しかし、実はそこには細胞レベルの雌雄差があり、むしろ細胞に雌雄差があるからこそ卵巣と精巣の違いが生じてくるといえる。

まず、細胞の性分化ありき

卵巣や精巣は、性染色体の型の違いによって胎児期に生殖腺原基が雌型か雄型かに分かれ（性分化）て形成される。生殖腺の機能は卵や精子を作ること（配偶子形成）であるので、そこにはステロイド産生細胞だけでなく、卵や精子の元となる細胞も存在する。こうした「始原生殖細胞（生殖細胞）」と呼ばれる細胞もまた、性分化をしなくては卵や精子にはなれない。つまり、身体全体が雄か雌かの性的な特徴を示す前に、これら生殖腺を構成する細胞の性分化がおきなければならない。

性染色体の型通りの機能を果たす卵巣あるいは精巣へと性分化するためには、生殖腺に存在する何種類もの細胞が性分化を行わなくてはならないはずである。ところが、生殖腺には先に示した少数の細胞以外に、どれだけの種類の細胞があるのかについてはよくわかっていない。

未知のものも含め、こうした細胞レベルの性分化に障害があるとどうなるのか？ 内臓のような一般的な器官ならば、不完全な器官ができてしまうことが多い。しかし、興味深いことに、生殖腺

の場合は性染色体が示す性ではなく、もう片方の性の生殖腺ができてしまうことがある。本来ならば性染色体によって細胞を含む身体全体の性が規定されるはずが、ある1つの細胞種の障害によって、他の細胞種が逆の性になり、それゆえに、身体全体の「性の逆転」がおきてしまうことがあるのである。

細胞を可視化して生殖腺の発生を調べる

メダカは遺伝子導入が可能なので透明に近いメダカ、遺伝子操作で蛍光タンパク質を発現させることにより、生体内で細胞の種類やありかを特定することが可能である（図1）。現在、私たちの研究室では、メダカの細胞を蛍光して可視化し、ひとつひとつの系譜を追うことで、生殖腺にどのような細胞種が存在しているのか、また、その細胞が性分化にどのような役割を果たしているのか、ということ調べている。

私たちは、まず生殖細胞と生殖腺そのものを作り出す細胞（生殖腺体細胞）が胚の中のどこから出現してくるのかを調べた。そのために、あらかじめ、胚発生初期の細胞を数個だけ蛍光色素で標識する技術を確認し、どの細胞がどの器官になるのか、細胞の追跡を行った。一方で、任意の数個の細胞をレーザーで除去し、その後生殖腺がどうなるかを追跡することで、その細胞が生殖腺形成に必須であるかどうかを検討した。

こうした実験を行った結果、胚の側方後端部（側板中胚葉の後端）に生殖腺形成

のための領域（生殖腺形成場）が存在し、そこから生殖腺体細胞が分化してくることを、脊椎動物で初めて明らかにすることができた。さらに、生殖細胞が蛍光を発する遺伝子導入メダカを作製し、生殖細胞の出現のようすを解析した。その結果、生殖腺ができる場所は離れたところに出現した生殖細胞は、生殖腺形成場に向かって3つの運動様式を経て移動し、そこに出現する生殖腺体細胞と相互作用することで生殖腺原基を形成することがわかった。

この生殖腺原基内の生殖腺体細胞からは、さらに多くの細胞種が分化することで、最終的に卵巣や精巣が形成されることになる（図2）。

性染色体どおりに性分化しないメダカ

次に、数ある細胞の中から、将来の卵や精子になる生殖細胞を「生殖腺を構成する細胞の1種類」とみなして、性分化における役割を調べてみた。

まず、生殖細胞が蛍光を発するメダカを用いて生殖細胞が生殖腺へと移動するのを阻害し、「生殖腺に生殖細胞がないメダカ」を育てた（図3）。すると、身体全体の性的特徴である第二次性徴で実に興味深い現象がみられた。これらのメダカは卵も精子も作ることができないのだが、第二次性徴は、性染色体がXX型であろうがXY型であろうが、いずれも雄型を示したのである。

さらに詳しく調べると、①性染色体がXX型の個体では雌型の細胞種が一過的に出

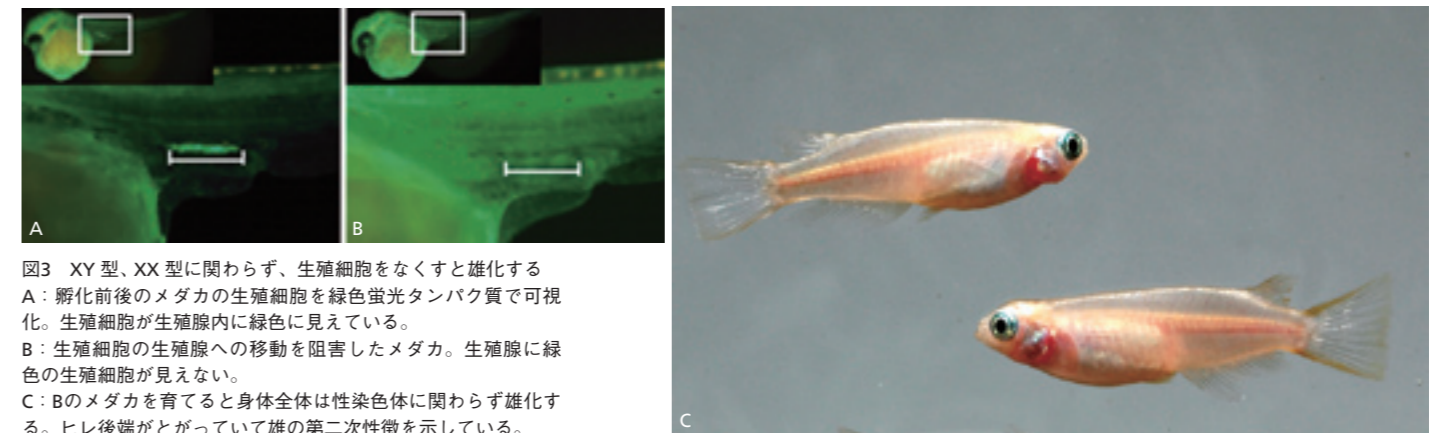


図3 XY型、XX型に関わらず、生殖細胞をなくすと雄化する
A：孵化前後のメダカの生殖細胞を緑色蛍光タンパク質で可視化。生殖細胞が生殖腺内に緑色に見える。
B：生殖細胞の生殖腺への移動を阻害したメダカ。生殖腺に緑色の生殖細胞が見えない。
C：Bのメダカを育てると身体全体は性染色体に関わらず雄化する。ヒレ後端がとがっていて雄の第二次性徴を示している。

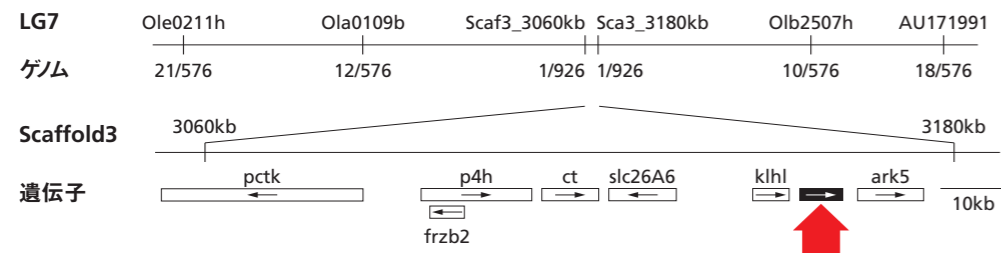
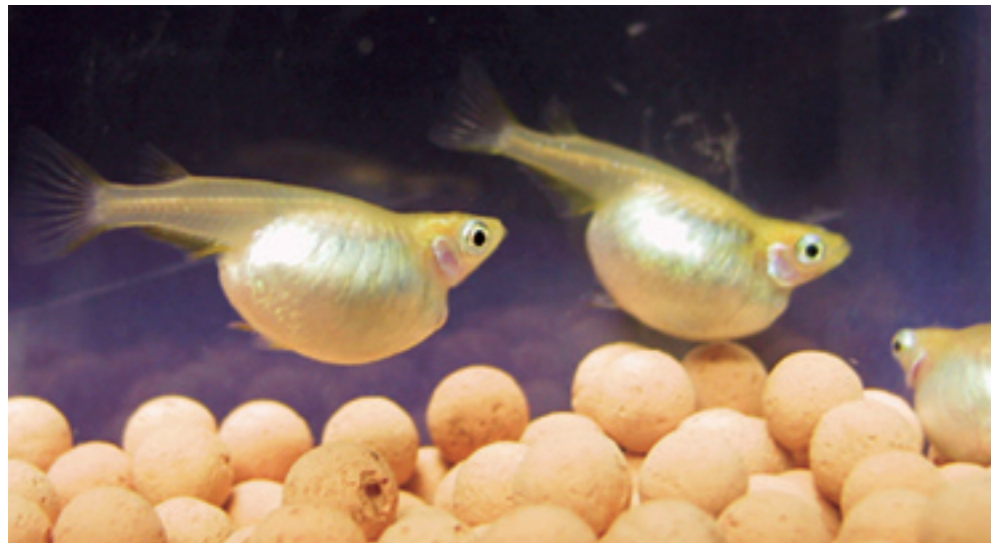


図4 生殖細胞が異常増殖する突然変異体メダカ、*hotei* (布袋)
ポジショナルクローニングによる解析の結果、7番染色体(第7連鎖群)の*amhrll*という遺伝子に変異が見つかった(赤矢印)。この変異を持つメダカは、染色体がXY型であっても半数が雌化してしまう。

現するものの、すぐになくなってしまふこと、②XX型の個体でも、細胞種としては雄型に分化した細胞が出現してくること、が明らかとなった。つまり、生殖細胞がないと、たとえ性染色体がXX型であったとしても、最終的に身体全体と細胞の性は雄型の特徴を示すことがわかったのである。性染色体の組み合わせで性が決まるはずのメダカだが、細胞の障害により、他の細胞が性染色体とは異なる独自の性を示し始めるのである。

一個体内に雌雄が共存

生物本来の性は、その生物種の生存にとっていちばん都合のよいように決まればよく、雄が終生雄である必要も、雌が終生雌である必要もないと思われる。たまたま、メダカや人間は性の決め方を染色体上のある遺伝子に依存しているだけあって、細胞そのものは、性の決まり方に関わらず雌か雄になれる能力をもっている。

生殖細胞をなくすと雄化したという私

たちの研究結果は、このような性的可塑性の一面をあらわしている。さらに踏み込んだ言い方をすれば、生殖細胞は雌的性格を、そのほかの体細胞は雄型を示しやすいという傾向があるのかもしれない。私は、このように細胞が自律的に示す相反する性を制御することが、性の分化機構として重要なのではないかと考えている。

私たちは、生殖腺や性が異常になる突然変異体メダカを単離する研究も行なっているが、生殖細胞が異常に増殖する「*hotei* (布袋)」と名付けられたメダカでは、性染色体がXY型であったとしても、その約半数に、生殖細胞がない場合とは逆の性転換がおき、細胞や身体全体が雌になってしまうことを突き止めている(図4)。

こうしたメダカの性転換現象は、他の動物にみられる性分化や性転換の過程を示しているとも考えられる。たとえば、研究によく使われるもうひとつの魚、ゼブラフィッシュの性染色体は存在が確認

されていない。その生殖腺はいったん卵巣として発達し、その後で一部の個体で分化した卵が失われる現象がおき、こうした個体は卵巣だった領域に精巣ができ、雄へと分化する。

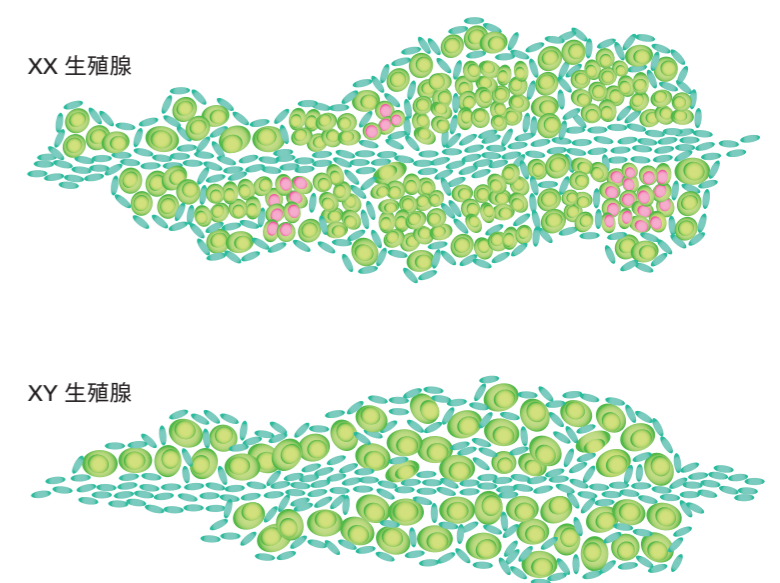
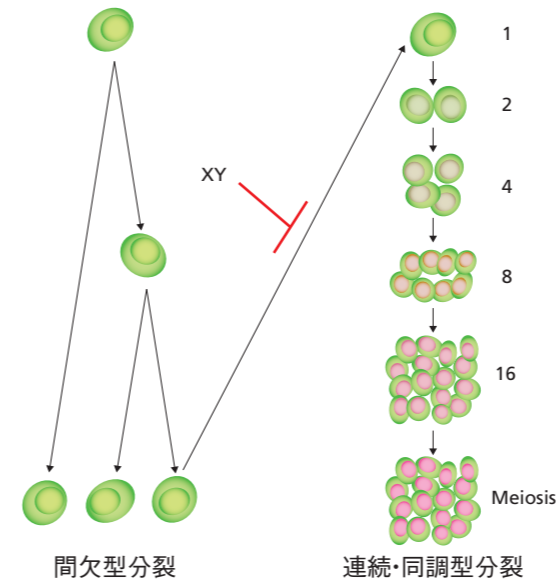
また、爬虫類や一部の魚類は、性染色体をもたず、環境要因によって性分化を行っているが、これらの事実も、細胞が何らかの状況に応答して自律的に卵巣・または精巣に分化する能力を発揮できることを示している。最近では、マウスやヒトなどの性染色体の組み合わせで性が決まる動物であっても、何らかの原因で卵巣から生殖細胞が失われると周辺の細胞が雄型を示すことが報告されはじめて

生殖細胞の数も性に関与?

では、生殖細胞の数の調節と性との関係はどうなっているのでしょうか? メダカの場合、雌の生殖腺原基が早くに性分化して卵巣を作り始めるのに対し、雄の生殖腺原基はしばらく一見して未分化な

図5 性異存的に制御される生殖細胞の分裂様式

左の間欠型分裂は生殖細胞の維持に、右側の連続同調分裂は配偶子形成に関与している。性分化の初期では、配偶子の形成分裂が雄では抑制され、結果的に右にみられる生殖腺の性的形態の違いを引き起こすと考えられる(右図は生殖腺を腹側から見たのを模式的に示した図)。



状態が続くことが知られている。雌の生殖腺原基では、より早くから生殖細胞の増殖がおき、早々に卵巣が作られる。

そこで私たちは、生殖細胞のごく一部だけを可視化することで、雌と雄とで生殖腺の性分化における増殖過程を調べてみた。すると、雄の生殖細胞はゆっくりと(間欠的に)分裂して増殖するのに対し、雌では「間欠的な分裂」と「一定のリズムで増える、連続同調した分裂」との2タイプがあることが判明した。さらに、連続同調して分裂する生殖細胞は卵細胞へと分化(配偶子形成)することもわかった。

次に、成熟直後は生殖能力をもつが、やがて生殖細胞を失って生殖能力を失う突然変異体メダカ「*zenzai* (善財)」を用いて解析を進めたところ、この変異体では間欠的な分裂のみが障害を受けていることが明らかとなった。つまり、間欠的に分裂している生殖細胞は、生殖細胞自身の保持のために働いていると考えられ、生殖細胞維持の分裂から配偶子形成への移行が性で制御されている

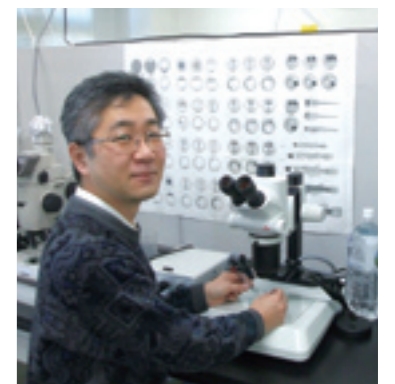
らしいということがわかってきた(図5)。

メダカの強みを生かした性分化研究を

メダカの性の研究は、50年以上も昔の山本時男氏による先駆的研究までさかのぼることができる。名古屋大学の教授であった山本氏は、古典的な遺伝学を用いてメダカの性がXY型とXX型で決まることを突き止めた。その後、メダカはゲノム情報が豊富に蓄積されただけでなく、遺伝子導入などの遺伝子改変操作も確立され、発生工学的な手法も洗練された。今や、メダカは、他の実験動物と比較して何ら遜色がない実験動物となっている。それどころか、さまざまな技術と組み合わせることで、他のモデル生物ではできない研究が可能となったと言っても過言ではない。

このようなメダカの利点を生かしつつ、性分化や性転換など、性の二型性にひそむ不思議な原理について、細胞レベルで、さらには分子機構も含めて研究を進めていきたいと思っている。

●紹介した内容は学生・研究員による研究の一部であり(黒川紘美、中村修平、森永千佳子、斎藤大助、青木裕美子)、研究支援の賜物である(米満雅子、市川洋子、木下千恵、西村慶子、味岡理恵、渡我部育子)。



田中実(たなか・みのる)
卵を産みにくい種類のメダカがいた。ところが、その水槽を上の方に置いてもらうと、盛んに卵を産むようになった。神経質なメダカで、人に見られているのが嫌な種類だったのだろう。メダカは個性豊かである。同じ生殖細胞でも、メダカの種類によって個性がある。細胞の個性の違いが研究できるほど基盤整備が進んだメダカを用いて、個性豊かな細胞たちの挙動を楽しんでいたい。