



男女の違いを作る新たな仕組みを解明

熊本大学 発生医学研究所の腎臓発生分野（西中村 隆一教授）において、大学院生の藤本 由佳氏と田中 聡（さとみ）助教らは、哺乳類の性の決定を制御する新たな遺伝子を発見しました。本研究では、雄から雌へと性転換するSix1/Six4遺伝子改変マウスの研究により、男女の違いを生み出す“もと”を作る仕組みを明らかにしました。この成果は、米科学雑誌「*Developmental Cell*」オンライン版にアメリカ東部標準時間の8月26日12:00【日本時間の8月27日朝刊より掲載可能】に掲載されます。

SIX1/SIX4遺伝子は、生殖腺の発育不全のみならず、目や腎臓の形成不全等のヒトの様々な遺伝病の原因遺伝子としても知られており、本研究で得られたSix1/Six4の性の違いを生み出す“もと”を作る仕組みについての新たな知見は、これらの症状の治療法の確立にも大きく貢献することが期待されます。

この研究は、文部科学省の科学研究費補助金・新学術領域研究「性差構築の分子基盤」の支援を受け、東京大学の金井 克晃准教授（大学院獣医学専攻 獣医解剖学講座）、九州大学の諸橋 憲一郎教授（医学研究院 性差生物学講座）、京都大学の立花 誠准教授（ウイルス研究所 ゲノムマウス改変分野）、自治医科大学の川上 潔教授（分子病態治療研究センター 細胞生物研究部）らのグループとの共同研究で行ったものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 腎臓発生分野

助教 田中 聡（たなか さとみ）

電話：096-373-6617 FAX：096-373-6618

e-mail：stanaka@kumamoto-u.ac.jp

(概要説明)

- ◆ Six1/Six4 は、男女の違いを生み出す“もと”である生殖巣原基を作ること（生殖腺の大きさの決定）に働く。
- ◆ Six1/Six4 は、“雄になる最初の仕組み（性決定遺伝子 *Sry* の発現）”を動かして性の決定をおこなっている。

(説明)

哺乳動物の性は、X と Y の性染色体の組合せ（雄は XY、雌は XX）により、受精した卵の段階から遺伝学的に決定されています。しかし、雌と雄の性の差が初めて生じるのは、妊娠中期頃の胎仔の体の中の生殖腺原基という組織です。この生殖腺原基が、雄では精巣、雌では卵巣となることにより、体全体が雄又は雌へと形作られていきます。では、生殖腺原基が精巣になるか卵巣になるかはどのように決まるのでしょうか。これは、雄（XY）にあるが、雌（XX）にはない Y 染色体上の性決定遺伝子 *Sry* が生殖巣原基で発現することにより決まります。しかし、この男女の違いを生み出す“もと”となる組織である生殖巣原基を作り出す仕組みや、雄になる最初の仕組みである性決定遺伝子 *Sry* の発現については、十分には明らかにされていませんでした。今回我々は、本来は雄（XY）なのに、雌へと性転換してしまう遺伝子改変マウスの研究により、この男女の違いを生み出す“もと”を作る仕組みを明らかにしました。

遺伝子発現を調節する転写因子である Six1 と Six4 の両方を欠損させたマウス胚では、雄雌ともに、小さな生殖腺しか作られませんでした（図参照）。これは、Six1/Six4 が、生殖巣原基のもととなる細胞を作り出すのに重要な遺伝子 *Ad4BP*（別名：*Nr5a1/Sf1*）の発現をコントロールしているためでした。さらにこの変異マウスでは、遺伝学的には雄（XY）にもかかわらず、生殖巣原基は精巣でなく卵巣へと性転換していました（図参照）。そこで、この変異マウス胚で性決定遺伝子 *Sry* の発現を調べたところ、予想通りに大きく減少していました。これは、Six1/Six4 が、生殖巣原基での *Sry* の発現をコントロールしている遺伝子 *Fog2*（別名：*Zfpm2*）の発現を、さらにその上流でコントロールしているためでした。これらのことから、Six1/Six4 が、2つの独立した経路によって、生殖巣原基を作り出すこと（生殖腺の大きさの決定）と、雄になる最初の仕組み（性の決定）をコントロールしていることが明らかとなりました。*IX1/SIX4* 遺伝子は、ヒトの様々な遺伝病の原因遺伝子としても知られており、生殖腺の発育不全のみならず、目や腎臓の形成不全を引き起こすことが報告されています。本研究で得られた男女の性の違いを生み出す“もと”を作る仕組み

ついでの新たな知見は、これらの症状の治療法確立にも大きく貢献することが期待されます。また、本研究をさらに発展させていくことにより、ヒトにおける“体の性”を決定する最初の仕組みの働きがどの程度不十分であれば、その後決められる“心の性”との不一致がおこってしまうのか等についての研究へと繋がっていくことが期待されます。生殖腺は、男女の性の違いを生み出す“もと”となる組織であると共に、次世代を生み出す“もと”である生殖細胞（精子と卵子）を育てる組織でもあります。本研究で得られた知見は、次世代へと生命を紡ぐ仕組みを解き明かすことに繋がる成果とも考えられます。

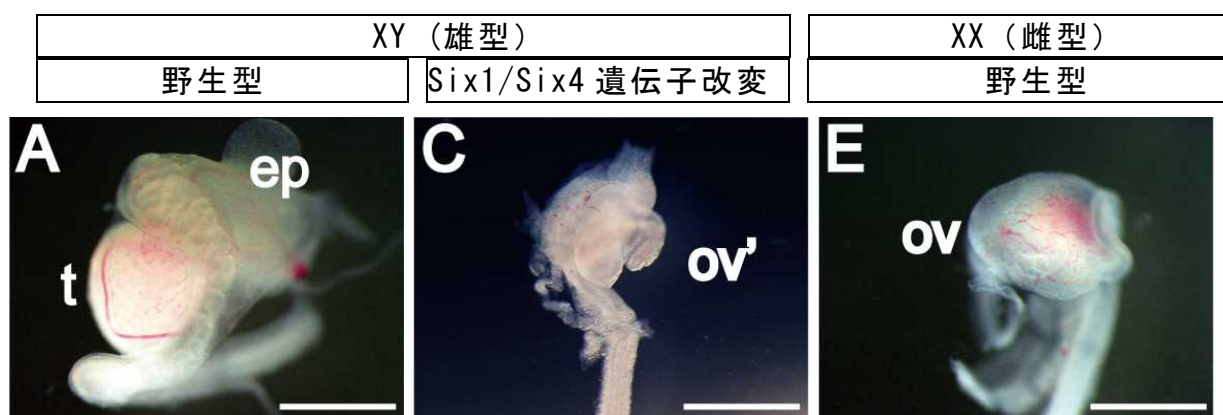


図: Six1/Six4 欠損マウス胚では、雄雌ともに小さな生殖腺が形成される。また、XY 型にもかかわらず、欠損マウス胚の生殖巣原基は精巣でなく卵巣へと性転換する。

Homeoproteins Six1 and Six4 regulate male sex determination and mouse gonadal development.

Developmental Cell (in press, <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2013.06.018>).

Yuka Fujimoto, Satomi S. Tanaka*, Yasuka L. Yamaguchi, Hiroki Kobayashi, Shunsuke Kuroki, Makoto Tachibana, Mai Shinomura, Yoshiakira Kanai, Ken-ichirou Morohashi, Kiyoshi Kawakami, and Ryuichi Nishinakamura* (*corresponding authors).