



## 脳の発達：もっとも重要な生殖器

最近の研究によると、脳の発達における男性と女性の違いは、これまで考えられていたよりもずっと早く、性ホルモンが働き始める前に現れ始めるらしい。Carina Dennisが最前線をレポートする。

原文：Brain development: The most important sexual organ

Nature Vol.427(390–392)/29 January 2004; www.naturejpn.com/digest

Susanは、生まれてすぐに別の場所へと運び去られた。母親は自分の娘を入浴させたり、服を脱がせたりすることを数日間許可されなかった。医師は「ちょっと具合の悪いところがあるので」と言うだけだった。Susanは、間性(半陰陽)という症状だったのだ。彼女の生殖器は、女性なのか男性なのか、はっきりしないものだった。

Susanは遺伝的には男性だったが、医師は彼女を女性にする手術を行うべきだと両親を説得した。女性にする手術は比較的容易で、適切なホルモン治療を受ければ、定められた性で正常に発達するだろうというのが

医師の意見だった。そして、実際にそうだった。Susanは現在20代で、結婚して女性として幸せに暮らしている。

女性なのか男性なのかはっきりしない生殖器を持って生まれる子供は約4,000人に1人いるのだが、誰もSusanのようにうまくいくわけではない。Tonyも遺伝的には男性で、同じような手術を受けた。だがTonyは女性として生きることになじめなかった。何年も悩んだ末、テストステロン(男性ホルモンの一種)治療を始め、今は男性として生きている。

SusanやTonyの担当医は、性ホルモンの

影響を受けるまでは脳は性に関して白紙の状態だと考えていた。だが現在では、ホルモンが脳の性別を決める唯一の因子ではないことがわかってきた。実際には、男性と女性の脳は、性ホルモンが相当量作られる前に、異なる発達経路を進み始めるのかもしれない。カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)の遺伝学者Eric Vilainは「女性の脳と男性の脳の作り分けにホルモンが関与しているというデータはたくさんある。だが、それがすべてではない」と話す。

脳の性的な発達に影響する遺伝子や因子に関して新たにわかってきたことは、単に教科

書の内容が変わるといふ以上の影響があるだろう。性転換願望(トランスセクシュアリズム)などについても理解が進むかもしれない。そして将来は、間性の赤ちゃんが成長したときに男性のように考え、感じ、振る舞うことになるのか、あるいは女性のように考え、感じ、振る舞うことになるのかを決定する検査方法も開発されるかもしれない。

### ホルモンがすべてではない

脳の性的発達にとって重要なのはホルモンだけという定説がある。このきっかけとなったのは、去勢されたオスのウサギの胎児がメスのように発達したり、生まれたばかりのメスのモルモットにテストステロンを投与したところ、外見も振る舞いもオスのようになることを示した初期の実験だった。こうした実験結果は、哺乳類における「初期設定」の性はメスであり、オスの脳の解剖学的構造とオスらしい振る舞いは、テストステロンの影響を受けて発達することを示している。

最近になって遺伝学者たちは、哺乳類で精巣の発達を始動させる「マスタースイッチ」の存在を明らかにした。オスだけが持つY染色体上にあるSryとよばれる遺伝子である<sup>1</sup>。ただしこのスイッチが作動していても、オスらしい特徴の発達を支配するのは精巣で作られるテストステロンだと考えられていた。このため、オスとメスの脳の違いは、もっぱら性ホルモンの影響を受けた結果だという考えは続いた。「この分野は、完全にホルモン派によって支配されていた」とVilainは話す。

真実はもっと複雑らしいという認識が生まれたのは、鳥の研究が一つのきっかけとなった。鳥類の性ホルモンは、哺乳類の性ホルモンとは異なる。鳥類の世界では、性的発達における初期設定の道筋はメスではなくオスだ。だが鳥の場合でも、オスとメスの脳の違いは単純に性ホルモンの影響だと考えられていた。

こうした考えはすべてを把握しきれていないという確たる証拠となったのは、まれに自然に生まれる特殊なキンカチョウだった。このキンカチョウは、体の右側は遺伝的にオスで派手な羽毛と精巣を持ち、左側は遺伝的にメスで地味な羽毛と卵巣を持つ。もし脳の性別がホルモンだけで決まるなら、このキンカ

チョウの脳は両側とも同じはずだ。なぜなら、両側とも男性ホルモンと女性ホルモンが同じように混じった血液にさらされるからだ。しかし、UCLAの神経生物学者Arthur Arnoldらが鳥の脳を調べたところ、オスが歌う歌をコントロールする神経回路は右側がずっと大きいことが分かった<sup>2</sup>。

### 脳を交換した実験

オランダのアムステルダム自由大学の神経生物学者Manfred Gahrは自らの手で、性別がいまいな鳥をつくりあげた。彼は二ホンウズラの胚を取り、その生殖腺が発達し始める前に、オスとメスの前脳(成鳥の性的行動をコントロールする)を手術で交換した。もし従来の考えが正しく、生殖腺で作られる性ホルモンが脳の性的発達を支配しているなら、前脳が遺伝的に「間違った」性のものであっても違いは生じないはずだ。

オスの前脳を移植されたメスについては、そのとおりだった。外見は正常なメスのウズラで、メスのようにふるまった。しかし、メスの前脳を移植されたオスは、メスをひきつけるために鳴くことも、メスと交尾することもしなかった。移植されたメスの脳組織は、オスの典型的な生殖行動を支持できなかった<sup>3</sup>。精巣も正常に発達せず、(少なくともオスのウズラでは)遺伝的にオスである脳が生殖腺の完全な発達には必要だということを示した。

同じような実験を哺乳類で行うことは難しい。哺乳類では、胚発生は子宮の中で起こるからだ。Vilainは、DNAマイクロアレイを使い、発生の初期段階のオスとメスのマウス胚で、脳内の遺伝子の活性を調べた。マウス胚の脳内で発現している1万2,000個の遺伝子のうち、51個は生殖腺が形成される前の段階でオスとメスの発現レベルが異なっていた<sup>4</sup>。つまり哺乳類では、ホルモンが関係し始める前の初期段階からオスとメスの脳が異なる発経路を進み始めることを示している。

Vilainが見つけた遺伝子が、脳の中で重要な役割を果たしているのかどうかについては、まだ分かっていない。彼は現在、自分の発見した遺伝子が脳の発達と性的行動にどう関係しているのかを知るため、これらの遺伝子を体系的に欠損させたノックアウトマウスを作っている。Vilainは初めはY染色体の遺

伝子を集中的に調べるつもりだ。「Y染色体の遺伝子は、明らかに重要な遺伝子の候補だ」と彼は言う。

別の研究者たちは、Sry遺伝子が、精巣における役割に加えて、脳の発達に直接影響するのかどうかを調べている。この遺伝子は、間違いなくオスの哺乳類の脳で発現しているようだ<sup>5-7</sup>。だがこれが何を意味しているのかは、やはりまだ分かっていない。ロンドン大学癌研究所チェスター・ビーティ研究室の発生生物学者Amanda Swainは「発現パターンは遺伝子がどこで活動しているかを示すが、それを証明するためには機能解析が必要だ」と注意をうながしている。Swainは現在、Sryが精巣でのみ活性があるように遺伝子操作したマウスと、Sryが脳と生殖腺の両方で発現している正常なマウスとを比較し、その振る舞いや脳の解剖学的構造に何らかの違いを探すことを計画している。

### 性転換願望の解明にも期待

ほかの研究者たちも、Sryを操作したマウスで研究を行っている。Sryが欠損したオスのマウスはメスとして発達し、Sryを与えられた遺伝的にはメスのマウスはオスとして成長する<sup>8</sup>。Arnoldはそのようなマウスを使って、ドイツのウルム大学のIngrid Reisertと共同研究を行った。Reisertは10年以上前に、胚段階の齧歯類の中脳から抽出された細胞の一部を培養すると、オスとメスで成長が異なるという現象<sup>9</sup>を発見したのだが、この現象を調べるためだ。オスとメスとの成長の違いは、単にSryが精巣でテストステロンの生産を始めた結果ではないことを、彼らは発見した。性染色体上のほかの遺伝子も関係しているらしいのだ<sup>10</sup>。

ReisertとArnoldが使ったマウスは、英国・ロンドンにある医療研究審議会(MRC)国立医学研究所の発生生物学者Paul Burgoyneの実験室で作られた。Burgoyneは、性染色体の構成が通常とは異なる、いくつかのマウスを遺伝子操作で作製した。「私たちは何だって作り出すことができる」とBurgoyneは話す。彼は、オスとメスの脳が配線される道筋に遺伝子がどう影響しているかを調べるのにも、こうしたマウスを使いたいとしている。

哺乳類の脳の性的発達に対する、ホルモン以外の影響の研究はまだ始まったばかりだ。▶

しかし、Vilainはすでにこの新しい知識を性転換願望にも応用しようとしている。性転換願望者(トランスセクシュアル)は、肉体的・遺伝的にはある性なのだが、自分は別の性であると感じる。この症状は一つの家系の中で複数見られるという報告<sup>11</sup>もあり、遺伝的因子が関係しているかもしれないと推測する研究者もいる。「オスとメスのマウスの脳で発現レベルが異なる遺伝子の一部は、性転換願望者で変異しているのかもしれない」とVilainは言う。

Vilainは現在、モナッシュ医療センター(メルボルン)にあるプリンスヘンリー医学研究所の分子生物学者 Vincent Harley と共同研究を行っている。同センターは、オーストラリアで最大の性転換願望者クリニックを開設している。彼らは、こうした遺伝子の配列の変異を探し、一般人よりも性転換願望者に多いものがあるかを調べている。彼らはまず、性染色体にあってほかの遺伝子を調節しているタンパク質をコードしていることが分かっている3つの遺伝子を調べることにしている。

このような性同一性障害の遺伝学的研究は、議論的となることは避けられない。性転換願望を「病気」とらえた優生学運動の暗い歴史があるからだ。しかし、Harleyが研究を始めて以来、性転換願望者からは前向きに受け止められ、問い合わせが殺到している。「彼らは研究の手助けをしたいと電子メールを送ってくる。世の中には、性転換願望はライフスタイルにすぎないという誤解がある。もし性転換願望者に遺伝的あるいは生物学的な原因があることを示せば、彼らとしては重荷から解放されるような気持ちになるのかもしれない」とHarleyは話す。メルボルンの性転換願望者のグループからは、Harleyの研究について話を聞かせてくれるよう頼まれたという。

### 手術はいつ行うべきか

Vilainは研究の結果、間性の赤ちゃんが成長したときに、自分を男性のように感じるか、女性のように感じるかを予測できる検査が実現するかもしれない、とも期待している。「性はX染色体かY染色体か、というほど単純なものではない」と彼は言う。性には多くの遺伝子が関係している可能性がある。そして、ある人



このキンカチョウの脳は、その体と同様、右側はオスで左側はメス。脳の性別の発達には性ホルモン以外が関係していることを示している。

が属していると感じる性と関係する遺伝子の変異を見つけることができれば、いつの日か、若い間性患者から血液サンプルを取り、どちらのDNA配列を持っているのかを検査できるかもしれない。「ある人が将来どちらの性に属していると感じるようになるかを、DNA配列にもとづいて予測できる方法があったら、間性の子供にとってはきわめて有用だろう」とVilainは話す。

性別がはっきりしない生殖器を持って生まれた赤ちゃんは、通常、生後数カ月以内に手術を受ける。オーストラリア国立子供病院(メルボルン)の小児内分泌学者 Garry Warne は「患者の大多数は割り当てられた性に満足している。困った結果になるのは、症例の8%未満だ」と話す。

しかし、Tonyのケースのように間違った選択がなされたとき、結果は深刻だ。物心がついて以来、Tonyはずっと男性のように感じてきた。30代にオーストラリア国営テレビでその苦しみを打ち明け、彼はようやく、テストステロンの注射をしてくれる医師にめぐり会うことができた。当然ながら、Tonyは彼に女性の役を割り当てた乱暴な手術に対して非常

に憤慨している。

こうした悲惨な経験こそ、間性の患者にいつ手術をすべきかという未決着の議論でもっとも懸念されていることだ。Tonyは、患者が説明を受けたいと決定できるようになるまで手術は待つべきだと考えている。だが臨床専門家の多くは、早めに手術すれば、性別のはっきりしない生殖器を持ったまま子供が成長することで受ける心理的ダメージを避けられると主張する。たとえばWarneは、ベトナムとインドで手術が受けられなかった間性の患者に調査を行った。その結果、多くの人が幼児期に手術が受けられればよかったと思っていることが分かった。

脳が男性となる発達の道を進むか、女性となる発達の道を進むかにおいて、ホルモンだけが決定因子ではないという認識が強まりつつある。そのことを考えると、子供が同意の意思を表すことができ、性別に特有の振る舞いを見せ始めるまで、いかなる手術も行うべきではないとVilainは言う。将来は遺伝子検査により、もっと低年齢のときに自信を持って性の割り当てを決定できるようになるかもしれない、と彼は期待する。

だがTonyは、間性患者の治療を行うにあたって遺伝学的情報を用いることについては複雑な感情を抱いている。「それが間違った結果となる可能性を減らせるのなら、すばらしいことだ。しかし、その情報は一つの性を手術で押しつけるために使われるべきではない」と語っている。

### Carina Dennisはネイチャーのオーストラレーシア担当記者。

1. Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P. & Lovell-Badge, R. *Nature* **351**, 117–121 (1991).
2. Agate, R. J. *et al. Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 873–4878 (2003).
3. Gahr, M. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **100**, 7959–7964 (2003).
4. Dewing, P., Shi, T., Horvath, S. & Vilain, E. *Mol. Brain Res.* **118**, 82–90 (2003).
5. Lahr, G. *et al. Mol. Brain Res.* **33**, 179–182 (1995).
6. Mayer, A., Lahr, G., Swaab, D. F., Pilgrim, C. & Reisert, I. *Neurogenetics* **1**, 281–288 (1998).
7. Mayer, A., Mosler, G., Just, W., Pilgrim, C. & Reisert, I. *Neurogenetics* **3**, 25–30 (2000).
8. De Vries, G. J. *et al. J. Neurosci.* **22**, 9005–9014 (2002).
9. Beyer, C., Pilgrim, C. & Reisert, I. *J. Neurosci.* **11**, 1325–1333 (1991).
10. Carruth, L. L., Reisert, I. & Arnold, A. P. *Nature Neurosci.* **5**, 933–934 (2002).
11. Green, R. *Arch. Sex. Behav.* **29**, 499–507 (2000).