

## 論文の内容の要旨

獣医学専攻

平成 21 年度博士課程 入学

氏 名 張替 香生子

指導教員名 九郎丸 正道

論文題目 **Studies on the mechanism of the mammalian sex determination with XX masculinized gonads**

(XX 精巣化性腺を用いた哺乳類の性分化機構に関する研究)

哺乳類において、性腺の性決定は、その後の生殖器の発達や繁殖行動に非常に重要な役割を果たす。性腺は胎生期に未分化な状態で発生し、精巣の支持細胞であるセルトリ細胞と卵巣の顆粒層細胞の起源は全く同一である。性染色体で XY を持つ個体は、精巣決定遺伝子である *SRY* 遺伝子を発現し、この *SRY* 遺伝子が様々な精巣特異的な下流因子の発現を誘導することで、未分化な性腺は精巣へと分化する(図、“XY”中の青線)。一方、XX 個体での卵巣の性分化については、未だに解明が遅れている。現在まで、幾つかの卵巣特異的な因子が発見されているが、卵巣分化におけるそれらの役割や、卵巣決定因子の存在、そして最も重要なことに、どのように卵巣が分化するかに関しては謎に包まれている(図、“XX”中の赤線)。

そこで本研究では、ウシおよびマウスの自然発生的な XX 精巣化性腺を用いることにより、卵巣の性決定/分化を中心として、哺乳類における新規の性分化機構を明らかにすることに挑戦した。第 1 章では、XX 型の性染色体を持ちながらも、性腺において完全な精巣への分化が認められるウシ・フリーマーチン個体について報告する(図、“XX 精巣”中のセルトリ様細胞の存在)。フリーマーチン症は、偶然に XY 個体と双子として生まれたほぼ全ての XX 個体におこる繁殖疾患であり、*SRY* 遺伝子は認められない。このような自然発生的でかつ完全な XX 精巣化は、未知の抗精巣/卵巣決定因子の存在を強く支持するものであり、同時に、

卵巣に想定以上の性的可塑性が存在することを示唆する。そこで、第 2 章では、マウス・*Sry* 強制発現卵巣の解析を通じ、性分化期後においても、顆粒層細胞の一部に性的未分化性を保持し続けている細胞群が存在することを明らかにした。この実験において、卵巣性決定/分化が高い性的可塑性を持ちつつ不均一に起こることを世界に先駆けて示した(図、“XX”中のオレンジ線)。同時に、推定される抗精巣/卵巣因子候補の抽出にも成功した(図、“XX”中のオレンジの囲み)。また、予想通り、性的未分化性を保持する顆粒層細胞群や抗精巣/卵巣因子は、XX 精巣化へ深く関わることを示唆された(図、“XX 精巣”中のオレンジから青へ移行する線)。これら XX 精巣化の原因やその過程の更なる解明は、ヒトや家畜の性分化異常症・繁殖疾患の理解に大きな役割を果たす。そこで第 3 章では、マウスにおける自然発生的な XX 精巣化性腺を用い、XX 精巣化過程における詳細な形態学的解析および網羅的な遺伝子解析を行った。その結果、卵巣内の卵胞が段階的に退行し、精巣特異的な索様構造へと分化転換する様子が明らかとなった。さらにこの過程において、卵巣因子の発現減少、精巣因子の段階的な発現上昇が認められた(図、“XX 精巣”中の青い囲み)。このような *Sry* 非存在下での精巣形成過程における精巣因子の発現パターンは、正常な XY 精巣形成過程とは全く異なっており、今まで哺乳類では報告されていない新規の経路であることが明らかとなった。一方で、哺乳類を除く脊椎動物間で広く保存された精巣形成機序と酷似しており、本結果は脊椎動物の精巣決定において最も重要な“コア・カスケード”の解明へとつながる可能性を秘めている。

遺伝的に全く変異のない、自然発生的な XX 精巣化性腺を用い、哺乳類の性分化機構の解明を試みた点で、本研究は非常に独創的でユニークであると言える。新規の卵巣決定・分化様式の発見、新規の精巣分化様式の発見、性分化異常症・繁殖疾患の原因および過程の解明など、本研究は今後の性分化研究に重要な役割を果たし、広く影響をもたらすと考えられる。

