Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 45, No. 8, pp. 881—890, 1993（平5，8月）

カレントレヴュー

2. 生　殖

b. 性分化の最近の知見

飯　田　　卓[1)2)]　中　堀　　豊[1)]

はじめに

男と女の違いは，人間が知恵をもちはじめたときから，老若も賢愚も誰もが不思議に思い考えた問題であろう．聖書は，神はアダムの体の一部からイブを創られたと教える．果たして，「男が先にありき」で正しいのであろうか．染色体の分析が可能になった1950年代後半からの研究で，性染色体のうちY染色体が男性を決定する役割を担っていると考えられたが，その実体は全く不明のままであった．最近，分子生物学の発展により性染色体の構造がDNAレベルで研究されるようになった．性分化異常症例などの臨床像とDNA解析結果の詳細な検討を通じて，性分化に関与する遺伝子の染色体上の位置が明らかになり，その一つの大きな成果として睾丸決定因子がクローン化された．ここでは性染色体の構造とともに性に関係する遺伝子研究の最近の動向について述べる．

性分化のしくみ

ヒトの染色体の数は細胞当たり46本であるが，うち44本は常染色体であり，残り2本が性染色体である．女性ではX染色体が2本，男性ではX染色体とY染色体と1本ずつを持つ．

ところで男女の違いが性染色体の違いであるとすれば，その中に性別を決定している因子があることは容易に察しがつくが，一体，性を決定付けている染色体はXなのであろうか，それともYなのであろうか？すなわちX染色体が2本あるから女性なのか，Y染色体がないから女性なのか，いい換えればX染色体が1本しかないから男性なのか，Y染色体があるから男性なのか，という問題である．

答はターナー症候群とクラインフェルター症候群について考えてみればすぐわかる．ターナー症候群は45, XでX染色体を1本しか持たないが女性である．クラインフェルター症候群は47, XXYでX染色体を2本持つが男性である．よって，ヒトでは，Y染色体の有無が性別を決定していると考えられる．実際，三つ以上のX染色体を持つ患者でも，Y染色体を持つ者は男性であり，Y染色体を持たない者は女性である．

Y染色体の存在下で，未分化生殖腺は髄質が発達し睾丸となる．その後の性管以下の分化は発生学の教科書などに詳しいが[1)2)]，睾丸のLeydig細胞より分泌されるtestosteroneが存在することでWolff管が分化し，後の精管や副睾丸になり，またSertori細胞からは抗Müller

[1)]東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝
[2)]東京大学医学部産婦人科
〒113　東京都文京区本郷7—3—1

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

管ホルモン（AMH）が分泌され，Müller管が退縮する[3]．これが男性型の内性器の分化である．他方，睾丸から分泌されるこれらのホルモンが存在しないとWolff管は分化せず，Müller管のみが分化して，卵管や子宮および腟上部が完成して内性器は女性型となる．

また外性器は生殖結節の分化によるが，男性ではその隆起と左右の融合がみられ，陰茎と尿道ができる．女性では泌尿生殖洞から腟の下部ができ，生殖結節での融合が起きずに陰唇となる．詳細は明らかでないが，testosteroneは外性器付近では5α DHT（5αデハイドロステロン）に変換されたうえで作用するとされている．副腎からのアンドロゲンの過剰分泌により引き起こされる副腎性器症候群では，外性器は男性化するし，妊娠中の妊婦への過剰な男性ホルモンの投与により，胎児性器の男性化をみることが知られている．

睾丸決定因子SRYをめぐって

さて前章で述べたように，Y染色体が未分化性腺の睾丸側への分化のスイッチの役割を果たし，睾丸がその後の内性器の分化を誘導するものであるとすれば，当然，Y染色体上のどこかに，睾丸を決定する因子があるはずである．それは理論上，睾丸決定因子（testis determining factor；TDF）と呼ばれた．しかし，TDFがY染色体上のどの位置に，どれ位の大きさで存在しているかは，長らくわかっていなかった．

分子生物学の発展に伴ない，性染色体の遺伝子レベルの研究も始まった．1983年に初めてY染色体上のDNAが数個クローン化された．その後，徐々にY染色体上の遺伝子がクローン化されるようになり，これらのDNAプローブを利用して，Y染色体の構造がわかってきた．

1986年には，Y染色体の短腕の最も遠位端にX染色体と組み換えを起こす部分，すなわち，偽常染色体領域（pseudoautosomal region；PAR）が存在していることがわかった．また，そのすぐ内側（動原体寄り）にTDFが存在していることもわかってきた．これは，後述するXX男性患者の染色体の解析からわかってきたものである[4]．

1987年，Page et al.は，PARより約250kb（kb；キロベース，1ベースは遺伝子を構成する一つの核酸にあたる）動原体側に，哺乳類において進化上保存されている部分を見出し，ここに遺伝子を発見したことを報告した[5]．その構造からZFY（Zinc Finger Protein）と名付けられたこの遺伝子はTDFの候補と考えられたが，その後の研究で，この遺伝子はX染色体上に相同なDNAを持っていること[6]，また有袋類では常染色体上に存在すること[7]などから，TDFではない可能性が示唆された．

1990年，Goodfellow et al.のグループはPAR近傍のY特異的な35kbの領域に哺乳類で進化上，広く保存されている遺伝子をみつけ，SRY（sex determining region Y）と命名した[8][9]．この遺伝子がTDFである可能性については，種々の状況証拠が得られていたが[10][11]，1991年，Koopman et al.は，マウスY染色体上のヒトSRYと相同な14kbの領域（Sryと表記）をマウス胎仔に注入する実験を行い，染色体がXXであるにもかかわらず，オスのマウスを発生させることに成功し，SRY遺伝子が長い間探し求められてきたTDFであることを直接証明した[12]．

HY抗原は1950年代にみつかったオス特異的抗原であり，当初はTDFの本体と考えられていた[13]が，現在では睾丸の分化とは無関係であると考えられている．精子形成に関与するといった意見もあり，Y染色体長腕の動原体寄りにあることがわかっている[14]が遺伝子としてクローン化はされておらず，機能もわかっていない．

図1は，Y染色体からSRYが同定されるま

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

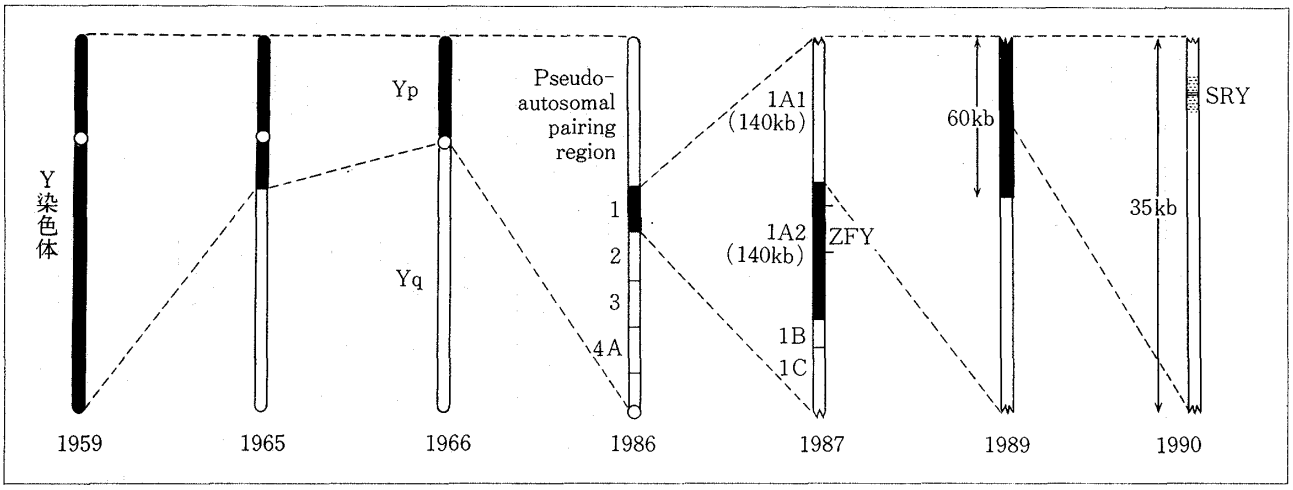

図1　Testis-determining factor（TDF）発見の歴史．SRYがみつかるまで．Y染色体上の睾丸決定因子がSRY領域に特定されるまでの変遷．黒く塗られた部分に決定因子（TDF）が想定された（McLaren 1990，より改変）．

での過程をMcLarenがまとめたものである[15]．1959年，Jacobs and StrongがY染色体が男性側への性分化を決定する[16]と記して以来，Y短腕[17][18]，HY抗原，ZFY，SRYと移り変わり，SRYがTDFの本体であると確認されるまで，実に30年以上の年月を要していることがわかる．

現在では，SRY遺伝子はイントロン（真核生物の遺伝子の中で，直接蛋白合成に与からない余計な塩基配列部分）を含まない，約600塩基のごく短い遺伝子であり，推定される構造はある種のDNA結合蛋白質にみられるHMG boxという構造に類似したモチーフを持つと考えられている[19]．したがってSRY遺伝子の活性化により，そのより下流にあたる遺伝子が特異的に順々に活性化されていく可能性もあり，ショウジョウバエなどにおけるカスケード型の性分化の支配系がヒトにおいても存在する可能性は否定できない．

また最近，SRY蛋白がMüller管抑制因子の遺伝子（第19番染色体に位置する[3]）に直接結合して，その発現を起こすとの報告もでている[20]．SRYが睾丸の分化のスイッチとしての機能に止まらず，Sertori細胞の分化や機能の調節に関与している可能性があることになる．

性分化とその異常

ヒトの生殖細胞がつくられる際の減数分裂では，常染色体および女性の2本のX染色体においては，相同染色体間で交叉（DNA鎖の交換）が行われる．性染色体の短腕の最遠位部にはX染色体とY染色体とで相同な部分があり，男性の減数分裂では相互の間で交叉を生じ，常染色体上の遺伝子と区別できない行動（子孫への伝わり方）を示すので（図2），偽常染色体領域（PAR，前述）と呼ばれる．このPARのほんの少し近位側（動原体側）にSRYが存在している．この区間はあまりにPARに近いため，数万に一度程度の頻度で減数分裂の際に交叉に巻き込まれ，X染色体とY染色体との間でSRYのやりとりが行われてしまうことになる．この結果，以下のような性分化異常が生ずると考えられる．

① XX男性

睾丸を持つなど，表現型が男性型であるが染色体が46，XXである例であり，XX男性と呼ん

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

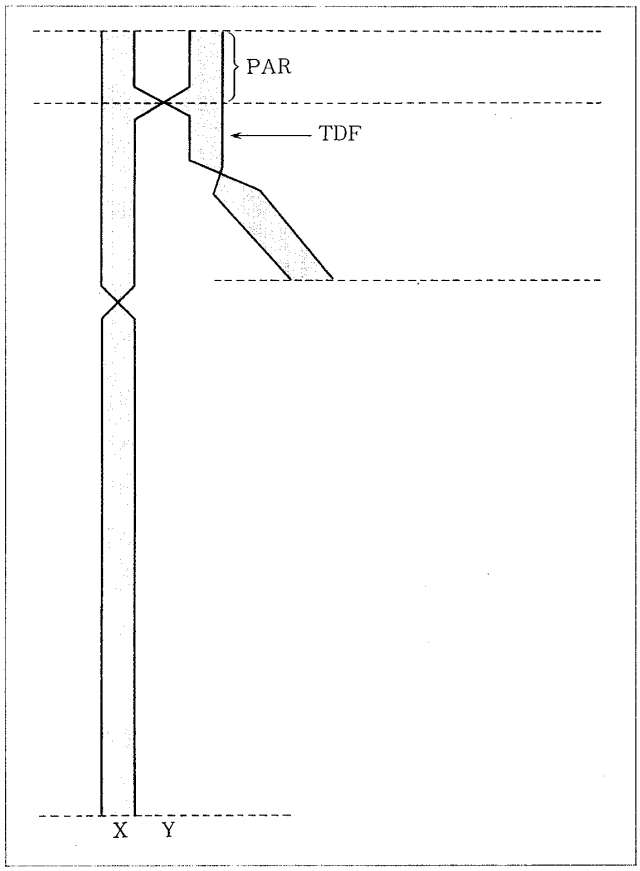

図2 キアズマ．男性の減数分裂の際，XとY染色体の短腕側が互いに接して並び，偽常染色体領域（PAR）の内部で組み換えを起こす（キアズマ）．SRYは，PAR近位側境界のすぐ動原体側に位置する．

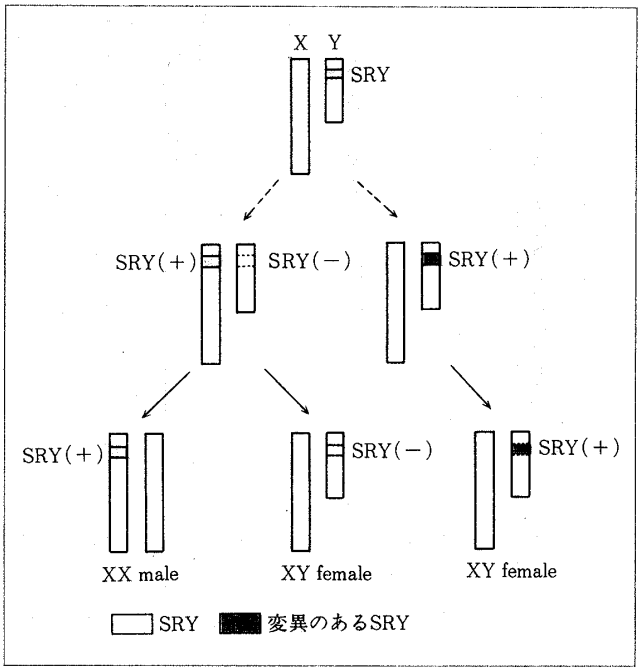

図3 性分化異常の起こるしくみ．交叉の際，SRYがX染色体上に移りそのXを受け取るとXX男性となる．SRY（−）となったYを受け取るか，SRYはY染色体上に残っていても突然変異などにより機能を失うと，XY女性となる（参考文献12．より引用）．

でいる．

臨床症状としては，男性不妊（造精機能がないazoospermia），低身長があげられる[21)22)]．また非定型的な例としては尿道下裂などの外性器異常を示す例もある．XX男性は既出のように主としてSRYがX染色体に移ってしまうことによりSRYを持つXが生じ，XXでも睾丸が発生したものと考えられる[23)24)]（図3）．

当教室で行ったXX男性のY染色体のDNA解析では，外性器異常のなかった症例では1例を除く全例でSRYを検出し，尿道下裂などの外性器異常の認められた患者では，SRYを認めた例はなかった．この結果より，XX男性でも外性器異常のあるものとないものでは，発生の機序が違っていることが示された[21)]．尿道下裂を伴うXX男性の多睾丸の一例で，睾丸と会陰部に限局したY染色体を含む細胞の混在（モザイク）を検出したが[25)]この型の症例の発症機構について示唆するところのある症例である（表1-1）．

② XY女性

表現型が女性であるが，核型が46, XYである症例はさまざまな原因で生ずるが，睾丸女性化症候群などはY染色体の存在と正常な睾丸の存在という組み合せに異常はないので除外し，ここでは性腺の発生，分化に異常を示すものにしぼって論ずる．まず，SRYが交叉の相手方であるX染色体に移ってしまい，Y染色体上に存在しない例[26)27)]が理解しやすい．PARの内部で交叉が生じ，SRYはY染色体上に残るのが正

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表1-1　XX男性患者のDNAの解析．外陰部に異常がみられない患者ではSRYは存在し，尿道下裂などの異常のみられる患者では，通常のXX男性にみられるXY型転座の型でのSRY遺伝子は検出されなかった．Y染色体の各プローブは図6に示したものを用いた（Numabe et al. 1992年，より改変）．

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	～	25		
部位／患者	PABY	SRY	ZFY	DXYS5	DXYS73Y	DYF27B	DYF27C	DYS131B	DYS7A/B	DYS130	AMGL	DYS7D	～	DYZ1	Hypo	Age(yrs)
A	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	+	−	～	−	−	30
B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	−	～	−	−	12
C	+	+	+	+	+	+	−	−	+	+	−	−	～	−	−	12
D	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	68
E	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	42
F	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	39
G	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	4m
H	+	+	+	+	+	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	23
I	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	18
J	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	−	41
K	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	+	17
L	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	+	13
M	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	+	15
N	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	+	11
O	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	～	−	+	3

Hypo：尿道下裂

常であるが，SRYより近位側（動原体側）で交叉が生じたため，SRYがY染色体からX染色体上に転座したものである．XX男性と同一の発症機構であるが，この型のXY女性は実際には稀である．他方，SRYが存在しても，遺伝子として発現しない異常なSRYであるために，睾丸が発生しなかったと考えられる例がある．こちらの例はかなり多いと考えられている[28)29)]．そのようなSRYには，遺伝子の点突然変異[28)]や，3の倍数と異なる数の塩基の欠失（遺伝子では三つの塩基で一つのアミノ酸をコードしているので，欠失より下流で読み枠のズレが生ずるため，frame shift mutationと呼ぶ）による例やもっと大きな欠失例が報告されている[30)31)]（図3）．ちなみに当教室で行っているPCR法による数例の日本人症例でのSRYの

表1-2　XY女性におけるSRY領域の解析．各症例ともSRYを含んでいた（著者ら，未発表．表1-1，表1-2はいずれも東大人類遺伝学教室における解析例）．

患者	PAB	SRY	Age	U	V	G
P		+	10	+	−	
Q		+	28	+	+	
R	+	+	12	+		
S		+	10	+		
T	+	+	17	+	+	小
U	+	+	30	+	+	索状
V	+	+	2	−		
W	+	+	12			
X	+	+	30	+	+	索状

U：子宮，V：腟，G：性腺

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

検出では，完全なSRYの欠失のあったものはみられず，さらに塩基レベルでの解析をすすめているところである（表1-2）．

臨床症状としては原発性無月経，高身長，性成熟の未熟性，両側索状性腺（streak gonad），未分化性腺腫瘍（gonadoblastoma），性ステロイドの欠損や低値，ゴナドトロピンの高値，などが報告されている[32)33)]．gonadoblastomaに関しては，Troche and Hernandezが性分化異常における危険率を約25%と報告している[34)]が，140の症例のうち，53.1%がgonadoblastoma，19.6%がdysgerminoma，17.5%が両者の混合型，9.8%がその他の組織型であったという．これらの症状発現にはY染色体上の種々の遺伝子が関与している可能性があり，特に性腺腫瘍の好発はY染色体によるものと考えられる．遺伝子転座については長腕遠位側の，約半数の座位を除外したところである[35)]．

性分化に関係するSRY以外の遺伝子

Koopman et al.のマウスSryの導入実験は，Y染色体上のSry単独で睾丸の発生をみたわけであるが，ごく最近，性分化に関係する遺伝子はY染色体上にあるSRYのみではないとの報告がいくつかみられるので，簡単に記載しておく．SRYは未分化性腺を睾丸に分化させるスイッチの役割を果たすが，男性型の表現型の完成や精子の形成までには複数の遺伝子が関与していると思われる．SRY蛋白質によりその発現がコントロールされる遺伝子の異常による疾患，という概念も存在しうる．性管の抑制ホルモンなどの機能発現の調節などはその一つである．また，XY女性ではSRYに異常の認められない例が多いと報告されている[28)]ことも，他の遺伝子の関与を示唆するものといえよう．一方，XY女性患者のなかにX染色体短腕の中部の重複[36)37)]や，常染色体である9番染色体の短腕遠位部のモノソミーの例[38)]があり，性分化になんらかの影響を及ぼす遺伝子の一つがここに存在している可能性がある．

以上，SRY遺伝子の存在が男性器の分化の出発点であり，その後の分化において種々の遺伝子が関与するが，それらは必ずしもY染色体上にあるわけではなく，SRYを含めた遺伝子レベルで全く正常なYがあっても，性分化異常がみられる可能性があると考えられる．不妊症，月経異常などがみられた患者のうち，婦人科的に原因不明のものは核型の検索を行ってみる価値があると考えられる．Y染色体が検出された場合，SRYの存在を調べ，さらに塩基レベルでその変異の有無の確認をし，それでも異常が認められない場合は，SRY以下のカスケードの異常を疑ってみることになる．

Y染色体上の遺伝子

性分化異常の臨床症状を考えるうえで，Y染色体の構造を知っておくと理解しやすい．数年前までは，Y染色体上にはTDF以外の遺伝子はほとんど存在しないと考えられていたが，現在では偽常染色体領域（PAR）中には細胞表面抗原やgranulocyte-macrophage colony stimulating factor（GM-CSF）のアルファサブユニットリセプター（CSF2RA），身長を決定する遺伝子などが，短腕の動原体寄りには歯のエナメル質形成に関係するアメロゲニン遺伝子（AMGL），リボゾーム蛋白S4（RPS4Y），zinc finger protein Y（ZFY），長腕には，Kallman症候群（Kall），性腺腫瘍（gonadoblastoma）に関係する遺伝子があると考えられる．また場所は不明であるが動作性IQの遺伝子，その他機能を失ったpseudogeneの存在も知られている[39)40)]（表2）．またZFY，RPS4Y，AMGL，pseudogeneのいくつかでX染色体と相同性のあるものがあり，X染色体とY染色体とは一対の相同染色体から進化し，Yが特殊化したという考えを裏付けている．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表2　Cloned genes on the Y chromosome

Pseudoautosomal region
CSF 2 RA (Alpha subunit of colony stimulating factor)
MIC 2 (glycoprotein involved in T cell adhesion)
X-Y homologous region
ZFY (Zinc finger protein)
RPS 4Y (Ribosomal protein Y)
AMGL (Amelogenin)
KAL-Y (Kallmann syndrome)
STSP (Steroid sulfatase pseudogene)
Y-specific
SRY (Testis determining)

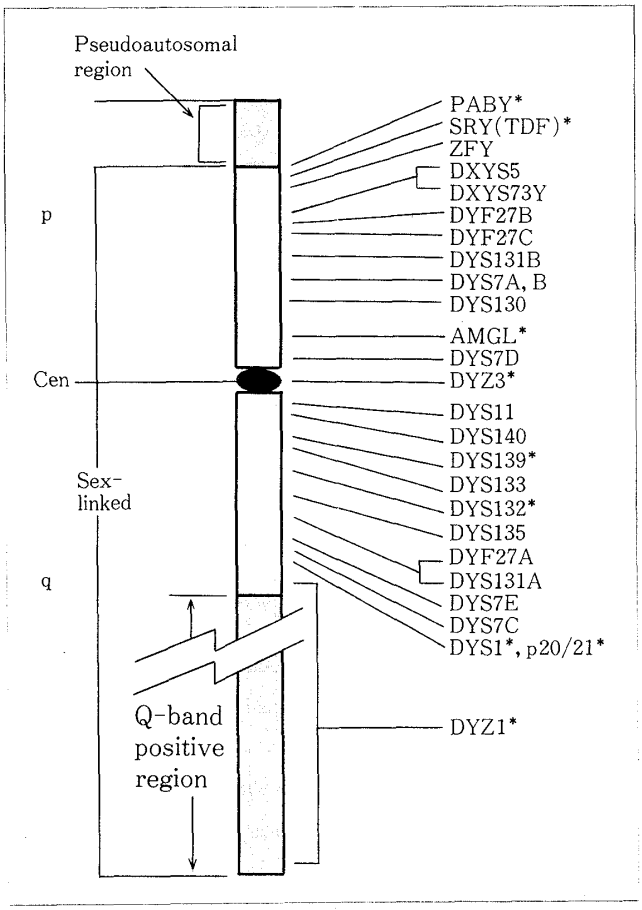

図4　Y染色体の構造解析．東大人類遺伝学教室における解析の態勢を示す．サザン法以外に，PCR法で解析可能な部分に*を付した（Nagafuchi et al., 1992年）．
cen：動原体，p：短腕，q：長腕を示す．

当教室では現在，図4に示すようなプローブを用い，Y染色体全域にわたる構造解析を行っている．また，最近，より詳しく解析を行いまた遺伝子をみつけだすために，酵母を利用したクローン化の系であるYAC（yeast artificial chromosome）を導入し，Y染色体上遺伝子のクローン化を目指している．

以上，現在までに明らかとなっている，性分化に関する知見とY染色体上の遺伝子につき概観した．

まとめ

性分化異常の原因

内外性器異常，その他性分化異常を疑わせる臨床症状

→核型の検索

① XX男性

a. 減数分裂時の交叉の異常によるSRYの転座が成因．

b. SRYを含むY染色体の断片の存在が診断根拠になる．

② XY女性における所見	SRYの有無
a. 減数分裂時の組み換え異常	−
b. SRY内の突然変異	△（不完全）
c. SRY以下の決定因子の異常	＋
d. モザイク	＋
e. その他未知の異常	＋

謝　辞

本稿を終えるにあたり，ご校閲を頂いた，東京大学人類遺伝学教室，中込弥男教授に感謝いたします．

文　献

1. *Jost A.* The background of intersexuality. In: Howard WJ, William WC, eds. Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorders, Baltimore: Williams and Wilkins, 1958
2. *Langman J.* Medical Embryology, 4th edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1981
3. *Cohen-Hauenauser O, Picard JY, Mattei MG,*

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Serero S, Nguyen VC, de Tand MF, Guerrier D, Hors-Cayla MC, Josso N, Fresal J. Mapping of the gene for anti-Müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. Cytogenet Cell Genet 1987 ; 44 : 2—6

4. *Ferguson-Smith MA, Cooke A, Affara NA, Boyd E, Tolmie JL.* Genotype-phenotype correlation in XX males and their bearing on current theories of sex determination. Hum Genet 1990 ; 84 : 198—202
5. *Page DC, Mosher R, Simpson EM, Fisher EMC, Mardon G, Pollack J, McGillivray B, de la Chapelle A, Brown LG.* The sex-determining region of the human Y chromosome encodes a finger protein. Cell 1987 ; 51 : 1091—1104
6. *Verga V, Erickson RP.* An extended long-range restriction map of the human sex-determining region on Yp, including ZFY, finds marked homology on Xp and no detectable Y sequences in an XX male. Am J Hum Genet 1989 ; 44 : 756—765
7. *Sinclair AH, Foster JW, Spencer JA, Page DC, Palmer M, Goodfellow PN.* Sequences homologous to ZFY, a canditate human sex-determining gene, are autosomal in marsupials. Nature 1988 ; 336 : 780—783
8. *Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, Goodfellow PN.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990 ; 346 : 240—244
9. *Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Münsterberg A, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge N.* A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. Nature 1990 ; 346 : 245—250
10. *Berta P, Hawkins JR, Sinclair AH, Taylor A, Griffiths BL, Goodfellow PN, Fellous M.* Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature 1990 ; 348 : 448—450
11. *Koopman P, Münsterberg A, Capel B, Vivian N, Lovell-Badge N.* Expression of a candidate sex-determining gene during mouse testis differentiation. Nature 1990 ; 348 : 450—452
12. *Koopman P, Gubbay J, Vivian N, Goodfellow PN, Lovell-Badge N.* Male development of chromosomally female mice transgenic for Sry. Nature 1991 ; 351 : 117—121
13. *Wachtel SS, Ohono S, Koo GC, Boyse EA.* Possible role for H-Y antigen in primary determination of sex. Nature 1975 ; 275 : 235—236
14. *Simpson E, Chandler P, Goulmy E, Disteche CM, Ferguson-Smith MA, Page DC.* Seperation of the genetic loci for the H-Y antigen and for testis determination on human Y chromosome. Nature 1987 ; 326 : 876—878
15. *McLaren A.* What makes a man a man? Nature 1990 ; 346 : 216—217
16. *Jacobs PS, Strong JA.* A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. Nature 1959 ; 183 : 302—303
17. *Nakagome Y, Sasaki M, Matsui I, Kawazura M, Fukuyama Y.* A mental retarded boy with minute Y chromosome. J Pediat 1965 ; 67 : 1163—1167
18. *Jacobs PS, Ross A.* Structural abnormalities of the Y chromosome in man. Nature 1966 ; 210 : 352—354
19. *Su H, Chris Lau YFC.* Identification of the transcriptional unit, structural organization, and promoter sequence of the human sex-determining region Y(SRY) gene, using a reverse genetic approach. Am J Hum Genet 1993 ; 52 : 24—38
20. *Haqq CM, King CY, Donahoe PK, Weiss MA.* SRY recognizes conserved DNA sites

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

in sex-specific promoters. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 1097—1101

21. *Numabe H, Nagafuchi S, Nakahori Y, Tamura T, Kiuchi H, Namiki M, Kohda N, Fukushima Y, Fuse H, Kusano M, et al.* DNA analysis of XX and XX-hypospadiac males. Hum Genet 1992 ; 90 : 211—214
22. *Abbas NE, Toublanc JE, Boucekkine C, Toublanc M, Affara NA, Job JC.* A possible commom origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites. Hum Genet 1990 ; 84 : 356—360
23. *Berkovitz GD, Fechner PY, Marcantonio SM, Bland G, Stetten G, Goodfeloow PN, Smith KD, Migeon CJ.* The role of the sex-determining region of the Y chromosome (SRY) in the etiology of 46,XX true hermaphroditism. Hum Genet 1992 ; 88 : 411—416
24. *Nakagome Y, Seki S, Fukutani K, Nagafuchi S, Nakahori Y, Tamura T.* PCR detection of distal Yp sequences in an XX true hermaphrodite. Am J Med Genet 1991 ; 41 : 112—114
25. *Yoshida M, Kakizawa Y, Moriyama N, Minowada S, Higashihara E, Aso Y, Nakagome Y, Nakahori Y, Nagafuchi S, Tanae A.* Deoxyribonucleic acid and cytological detection of Y-containing cells in an XX hypospadiac boy with polyorchidism. J Urology 1991 ; 146 : 1356—1358
26. *Levilliers J, Quack B, Weissenbach J, Petit C.* Exchange of terminal portions of X- and Y-chromosomal short arms in human XY females. Proc Natl Acad Sci USA 1989 ; 86 : 2296—2300
27. *Blagowidow N, Page DC, Huff D, Mennuti MT.* Ullrich-Turner syndrome in an XY female fetus with deletion of the sex-determining portion of the Y chromosome. Am J Med Genet 1989 ; 34 : 159—162
28. *Hawkins JR, Taylor A, Berta P, Levilliers J, Aumera BV, Goodfellow PN.* Mutational analysis of SRY : nonsense and missense mutations in XY sex reversal. Hum Genet 1992 ; 88 : 471—474
29. *Hawkins JR, Taylor A, Goodfellow PN, Migeon CJ, Smith KD, Berkovitz GD.* Evidence for increased preverlence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis. Am J Hum Genet 1992 ; 51 : 979—984
30. *Page DC, Fisher EMC, McGillvray B, Brown LG.* Additional deletion in sex-determining region of human Y chromosome resolves paradox of X, t(Y ; 22) female. Nature 1990 ; 346 : 279—280
31. *Jäger RJ, Anvret M, Hall K, Scherer G.* A human XY female with a frame shift mutation in the canditate testis-determining gene SRY. Nature 1990 ; 348 : 452—454
32. *Tsutsumi O, Iida T, Hakuno N, Sadatsuki M, Okai T, Taketani Y, Nagafuchi S, Nakahori Y.* Y chromosome analysis and laparoscopic surgery in XY pure gonadal dysgenesis : A case report and a review of literature. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1993 ; 19 : 95—99
33. *Mittwoch U.* Sex determination and sex reversal : genotype, phenotype, dogma and semantics. Hum Genet 1992 ; 89 : 467—479
34. *Troche V, Hernandez E.* Neoplasia arising in dysgenetic gonads. Obstet Gynecol Surv 1988 ; 41 : 74—79
35. *Nagafuchi S, Tamura T, Nakahori Y, Takano K, Nishi Y, Iwatani N, Kitao M, Hori Y, Konda S, Hasegawa T, et al.* The majority of the marker chromosomes in Japanese patients with stigmata of Turner syndrome are derived from Y chromosomes. Hum Genet 1992 ; 89 : 590—592
36. *Scherer G, Schempp W, Fraccaro M, Bausch E, Bigozzi V, Maraschio P, Mortali E, Simoni G, Wolf U.* Analysis of two 47, XXX males reveals X-Y interchange and maternal or paternal nondisjunction. Hum

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

Genet 1989 ; 81 : 247—251
37. *Ogata T, Hawkins JR, Taylor A, Matsuo N, Hata J, Good fellow PN.* Sex reversal in a child with a 46,X,Yp+karyotype : Support for the existence of a gene(s), located in distal Xp, involved in testis formation. J Med Genet 1992 ; 29 : 226—230
38. *Jotterand M, Juillard E.* A new case of trisomy for the distal part of 13q due to maternal translocation. Hum Genet 1976 ; 33 : 213—222
39. *Vollrath D, Foote S, Hilton A, Brown LG, Beer-Romero P, Bogan JS, Page DC.* The human Y chromosome : A 43-interval map based on naturally occurring deletions. Science 1992 ; 258 : 52—59
40. *Foote S, Vollrath D, Hilton A, Page DC.* The human Y chromosome : Overlapping DNA clones spanning the Euchromatic region. Science 1992 ; 258 : 60—67

参考文献

1. *Thompson MW, Mclnnes RR, Willard HF.* Genetics in medicine, 5th Edition. Philadelphia : Saunders, 1991
2. *Therman E, Susman B.* The similarity of phenotypic effects caused by Xp and Xq deletions in the human female : A hypothesis. Hum Genet 1990 ; 85 : 175—183
3. *Burgoyne PS, Mahadevaiah SK, Sutcliffe MJ, Palmer SJ.* Fertility in mice requires X-Y pairing and a Y-chromosomal "spermiogenesis" gene mapping to the long arm. Cell 1992 ; 71 : 391—398
4. Human Gene Mapping 11 : Cytogenetics and Cell Genetics 58, Basel : Karger, 1991
5. **毛利秀雄** 監修. 精子学. 東京大学出版会, 1992
6. 睾丸決定因子（TDF）をめぐって. ホと臨 1993年2月号
7. **中込弥男**. 性差の分子生物学. 日本性研究会議会報, 第4巻, 第1号, 1992年
8. **中込弥男**. X染色体とY染色体. 新小児科学大系年刊版, 小児医学の進歩, 1991 ; '91A(別冊)
9. **中込弥男, 永渕成夫, 中堀　豊, 田村高志**. Y染色体の分子生物学. 内分泌学の進歩　1991 ; 9 : 166—176
10. **中込弥男, 永瀬成夫, 中堀　豊**. PCRによる性の決定. 蛋白質・核酸・酵素　1992 ; 37 : 2191—2195
11. **中込弥男, 中堀　豊, 永渕成夫**. Y染色体のゲノム解析. 蛋白質・核酸・酵素　1993 ; 38 : 278—283
12. **堤　　治, 武谷雄二**. 胎児新生児の性機能. 産と婦　1993 ; 60 : 789—794

NII-Electronic Library Service