

教育講演

3. 性分化とその異常

東北大学講師 上 原 茂 樹

性の決定・分化は、性腺・内外性器の発生・分化あるいは原基の退縮により、それらが雌雄(男女)特有の形態や機能をもつようになる一連の現象といえる。この過程は種々の遺伝子発現によって規定され、遺伝子の欠失や変異は性決定・分化異常の原因となる。

性の決定・分化

ヒトではY染色体が性を決定する。すなわち、未分化性腺は正常Y染色体の存在により男性化を決定づけられ、セルトリ(Sertoli)細胞の発生—ライディッヒ(Leydig)細胞の発生—精巢形成とつづく。内外性器の分化は性腺の性による。セルトリ細胞はミュラー管退縮物質(MIS: Müllerian inhibiting substance)を分泌しミュラー管を退縮させ、ライディッヒ細胞はテストステロンを分泌しウォルフ(Wolff)管を精嚢や精管などの男性内性器に分化誘導するとともに外性器原基を陰茎、陰嚢に分化させる。Y染色体をもたない個体では通常女性化する。すなわち、セルトリ細胞やライディッヒ細胞が発生しないため性腺は卵巣を形成し、MISやテストステロンの分泌がないため、ミュラー管が発達して卵管、子宮が分化し、外性器原基は陰核、陰唇へ分化する。

性の決定・分化に関与する遺伝子

性決定に関与する遺伝子は、性腺の性決定に関与する遺伝子と内外性器の性分化に関与する遺伝子に分別できる。性腺の性決定遺伝子として、*SRY* (sex determining region Y), *WT-1* (Wilms腫瘍遺伝子), *DSS* (dosage sensitive sex reversal), *SF-1* (steroidogenic factor 1=Ad4BP), *SOX3* (SRY-related HMG box gene 3), *SOX9* (SRY-related HMG box gene 9)などが同定されたか想定されているが、さらに多くの遺伝子の関与が推測できる。これらの遺伝子変異個体では、*SRY* 変異を除き、他の表現型異常を合併する。内

外性器の性分化にはホルモン産生あるいはホルモン受容体遺伝子が関与する。例えば *AR* (androgen 受容体遺伝子) 異常ではアンドロゲンによる作用が損なわれ精巢を有するものの外性器は女性化(アンドロゲン不応症=精巢性女性化症, X連鎖遺伝)し、*MIS* (Müllerian inhibiting substance 遺伝子) 異常ホモ個体では正常男性でありながらミュラー管が遺残(ミュラー管遺残症, 常染色体劣性遺伝)する。

産婦人科領域の性分化異常症

産婦人科領域でみられる性決定あるいは分化異常症として、出生時の外性器形態異常(先天性副腎過形成や真性半陰陽), さらに思春期以降において初経未発来や原発無月経を主訴とするXY女性(XY female=XY sex reversal), XX純粋型性腺形成不全症, Turner症候群, Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser症候群, ギナドトロピン単独欠損症(Kallmann症候群)が主要といえる。XY女性には、XY純粋型性腺形成不全症(Swyer症候群), アンドロゲン不応症(完全型・不完全型), ライディッヒ細胞欠損症などが含まれる。これらの確定診断には、婦人科学的検査に始まり、核型分析、ギナドトロピン・性ステロイド・アンドロゲン受容体などの内分泌学的検査, MRIやCT検査, 腹腔鏡検査, 性腺生検などが駆使される。また、性腺芽腫(gonadoblastoma)や未分化胚細胞腫(dysgerminoma)などの性腺腫瘍の発生がXY純粋型性腺形成不全症, アンドロゲン不応症, Y染色体を含むモザイク型Turner症候群などでみられることも考慮する必要がある。

今回の講演では、性決定・分化メカニズム, さらに産婦人科診療における性決定・分化異常症について分子生物学的知見を含めた病態生理学的特徴について概説する。