

LECTURES

教育講座：生殖生理学のモデル講義

第84回日本生理学会「教育委員会シンポジウム」より

群馬大学・大学院医学系研究科・器官機能生理学分野

下川 哲昭

要 旨

生理学領域における生殖生理学に必要な講義事項は次の3点に集約されます。(1) 生殖生理学の構成要素である、性染色体、配偶子、生殖細胞、生殖器の基本事項の徹底。(2) 性の分化とそれに伴う異常について染色体の構成をもとに概説。(3) 生殖機能の多様性と制御、特にホルモンによる生殖機能の制御の理解。いずれも臨床や研究、大学院等での高度な学問を推進していくための必須項目です。本稿では特に性分化とそれに関わる病態発生のメカニズムについて、染色体と遺伝子という分子基盤に焦点をあてて紙上での講義を試みます。

キーワード：モデル講義、生殖生理、性染色体、配偶子、性分化、染色体不分離、トリソミー

1. はじめに

平成19年3月21日、第84回日本生理学会大会の教育委員会シンポジウムが日本生理学会教育委員会委員長 近畿大学 松尾理教授をオーガナイザーとして開催されました。この教育シンポジウムでの「モデル講義」は今回が3回目であり、過去2回も含めて多くの生理学教育に携わる方々が参加され回を重ねる度に意義深いシンポジウムとなっています。今回私が演者としてモデル講義の機会をいただいたのは、私事で恐縮ですが、群馬大学医学部医学科の「ベストティーチャー」に選出されたことがその因となったようです。本学では数年前から教員の顕彰制度として、毎年基礎医学、内科学、外科学からそれぞれ1名ずつ学生の投票によってベストティーチャーを選出していますが、毎年学内で開催される「医学教育教授法

ワークショップ」での模擬授業が義務として課せられます。確かに人気投票の様な向きもありますが、学生側からの「もっと、キチンと講義してもらいたい」と言う声に応えたものです。学生達も「授業向上委員会」を組織して教員の意識改革と後輩へよりよい講義を受けさせたいとの思いで真面目に活動しております。

もとより私は医学教育のための専門のトレーニングを受けた経験はありません。多くの読者の方々と同様、自分の学問領域に関する研究を行い、入室している学生を指導し、自分の専門の内外を問わず学生に対して講義をする大学の教員であります。このような機会をいただくのはいささか荷が重いのですが、講義の一端と教育に対する思いを紹介させていただきます。本稿は第84回日本生理学会大会の教育委員会シンポジウムでのモデル講義「生殖生理学-性分化の仕組みとその異常」の内

容に加筆・訂正を加えたものです。なお数値等はシンポジウムが開催された時点のもので、

2. 子宮の移植

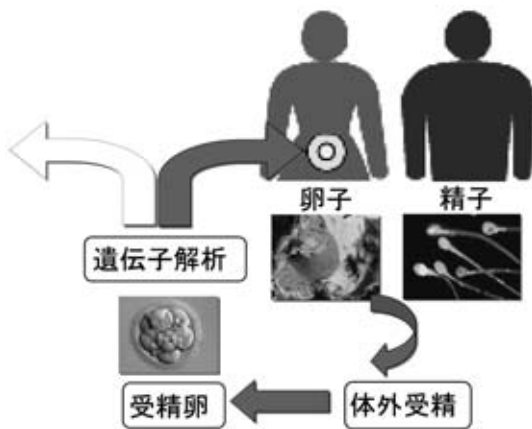
本日の講義のテーマである「性分化の仕組みとその異常」に入る前に、生殖領域での最近のトピックスを2つお話しします。1月15日付けの米国ワシントンポストの記事 [1] では、ニューヨークのダウタウン病院で子宮移植の計画が承認されたと報じています。子宮癌などの病気や事故で子宮を失った女性に死者から提供された子宮を移植し、3ヶ月後に状態が安定してから体外受精を試みます。胎児は帝王切開で取り出し、同時に移植した子宮も摘出します。でないと免疫抑制剤を一生飲み続けることになるからです。こうすることで子供が産めない女性に自ら出産する可能性をもたらすというのです。費用は\$500,000。既に移植希望者リストに多数の申し出があるそうです。ただし、子宮がうまく機能しなければ母子ともに危険にさらす恐れがあり、専門家からも「倫理的に問題である」「生命を救うための心臓や肝臓の移植とは違ったものである」との批判が上がっています。もう一つは重い遺伝性疾患の親から「着床前診断」によって病因遺伝子をもたない子供を産ませる事に成功したというニュース [2] です(スライド1)。この「着床前診断」とは遺伝性疾患をもつ両親(保因者の場合もある)由来の精子と卵子を

体外受精後、受精卵が卵割している段階でその一部を取り出し、デュシェンヌ型筋ジストロフィー(Duchenne muscular dystrophy : DMD, この病気の原因遺伝子はX染色体に存在します)などの重篤な遺伝子病を発症する遺伝子の存在を同定することで、その病因遺伝子を持たない受精卵を着床前に判別することができるというものです。この技術を使って昨年3月と6月にデュシェンヌ型筋ジストロフィーの遺伝子を持つ親からこの遺伝子を持たない子供が産まれました [2]。この様に特定の病因遺伝子を持たない子供を人工的に産ませる事ができるようになったのです。医学の進歩、特に生殖医療の進歩は、我々の倫理観や法律が追い付かないほど先へ進んでいることをこれらの記事から痛感させられます。

①講義内容に関するトピックスや新聞記事を紹介するように努めています。講義内容が記事になっているということは、学生達に今勉強している事柄が身近で大事な事であると認識させるのに役立っていると考えています。

3. 常染色体と性染色体

生殖という生命現象の意義は言うまでもなく、後世に子孫を残すことです。これは我々生物にとって本能であり根幹をなすものですが、具体的側面から見ると遺伝情報を後世に伝えることに他なりません。ご存知の通り我々の遺伝情報はDNAに刻み込まれ染色体として形成されています。生殖における遺伝情報の伝達はこの染色体を一つの単位として捉えることが大切です。実際に染色体の構成に異常が起こることで発症する病気も数多く知られています。我々人間の染色体数は通常 $2n=46$ と表します。nとは遺伝子のセット、つまりゲノムのことで、それが父親と母親から1セットずつ2セット受け継いで合計46本の染色体に収まっていることとなります。2004年にこの全染色体に存在する遺伝子数が20,000~25,000であると報告されました [3]。ジェームズ・ワトソンとともにDNAの二重らせん構造を解き明かしたフランシス・クリックとモーリス・ウィルキンスが亡くなったのもこの年でした。このスライド



スライド1. 着床前診断



Chr.	21	22
Mbp	47	50
Genes	352	742

スライド 2. Karyotype of Chromosomes

はヒトの染色体の核型, karyotype を示したものです (スライド 2)。この 46 本の染色体のうち 22 対を常染色体, autosome といいます。核型は染色体の大きいものから順に並べますが, 実は 21 番目と 22 番目は順番が逆になっています。21 番染色体は 47Mbp で 352 遺伝子をコードしていますが, 22 番染色体は 50Mbp, 742 遺伝子を含んでいますので, 常染色体で最もサイズの小さいのは 21 番染色体です。一方, X, Y と記された染色体を性染色体, sex chromosome と呼んで常染色体と区別をしています。この染色体は読んで字のごとく性を決める遺伝子を含んだ染色体です。女性の場合 XX (左), 男性は XY (右) という組み合わせです。

4. 配偶子形成と受精

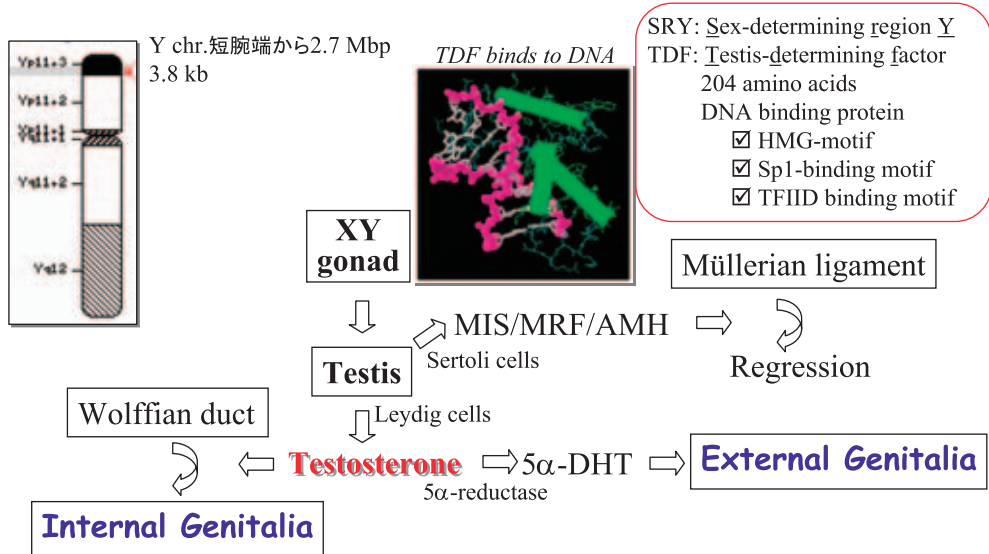
遺伝情報を次世代に伝えるためには染色体を運ぶ乗り物が必要です。これを配偶子 (gamete) といいます。女性にとって卵子 (egg) であり男性にとって精子 (sperm) です。成熟した卵子は卵胞で約 30 日に 1 つ作られます。一方精子は一日に 2 億程度精巣で作られます。この配偶子形成で重要な事は次の 2 点です。1 点目は, 卵子, 精子はその前駆細胞である卵母細胞, 精母細胞が 2 回の減数分裂によって $2n=46$ から $n=23$ となることです。2

点目はこの分裂の際, 相同染色体の交叉 (crossing over) によって相同組換えがおこり, その結果, 遺伝子の多様性が広がることです。

成熟した卵子が排卵され, 射精された精子と卵管膨大部で出会う事で受精 (fertilization) が成立します。通常, 卵子には 1 本の X 染色体が存在しています。それと X 染色体を持った精子とが受精をすると将来女性として生まれてきますし, Y 染色体を持った精子であれば男性として生まれてきます。

5. 男性への分化

これはこの講義で最も重要なスライドです (スライド 3)。受精卵が分化・発育していくとき, まず性腺原基がつくられます。これは将来精巣に発育する部分と卵巣に発育する部分を有しています。Y 染色体を持った生腺原基から精巣が分化してきます。これは Y 染色体短腕に存在する SRY (Sex-determining region Y, ID: NP_003131)/TDF (Testis-determining factor) によって分化誘導されます。この因子は 204 のアミノ酸で構成されている DNA binding protein で転写因子として作用します。これが性腺原基に働きかけると精巣へ分化させる遺伝子を活性化させるスイッチが入り性腺原基は精巣へと分化します。また, Y 染



スライド 3. Differentiation of male

染色体がない場合 SRY/TDF の発現と働きかけがありませんので、精巣へ分化させるスイッチが入らず性腺原基は卵巣へと分化することになります。つまり Y 染色体があると男性の性腺である精巣が作られ、Y 染色体がないと女性の性腺である卵巣が作られます。

精巣が形成されると Leydig cells から主要な男性ホルモンであるテストステロン (Testosterone) が分泌されます。このホルモンの作用により Wolff 管 (Wolffian duct) から精巣上体 (副睾丸)、精管、精囊などの男性内性器が形成されます。さらに精巣の Sertoli 細胞から Müller 管抑制因子 (Müllerian inhibiting hormone, MIH) が分泌されることによって Müller 管 (Müllerian duct) が退縮してきます。このような分化は受精後約 10 週ごろの時期に起こります。もし、この時期に男性ホルモンや Müller 管抑制ホルモンが作用しなければ、Müller 管が分化を始め、女性の内性器である卵管、子宮、膣などが形成され、Wolff 管は自然と退縮していきます。一方、Leydig cells から分泌されたテストステロンは 5α-還元酵素 (5α-reductase) によって 5α-ジヒドロテストステロン (5α-dihydrotestosterone, 5α-DHT) に変換されま

す。5α-DHT は外性器の原基に作用して、陰茎、陰嚢を形成します。この分化も内性器の分化と同じ受精後 10 週から 12 週の時期に行われます。もしこの時期に 5α-DHT が作用しなければ、外性器の原基は陰核、大小陰唇、膣へと分化し、女性の外性器となります。つまり内性器の性は胎児の精巣から分泌されるホルモンが重要な働きをすることになります。

男性への分化で Y 染色体は必須ですが、では Y 染色体さえあれば男性への分化が正常に完了するのでしょうか？答えは “No” です。先ほど “内性器の性は胎児の精巣から分泌されるホルモンが重要な働きをする” と説明しましたが、ホルモンが機能を発現するためには受容体が必要です。男性ホルモンが作用するためにも男性ホルモン受容体 (androgen receptor) が正常に発現し機能しなくてはなりません。この受容体の遺伝子は X 染色体の長腕 (Xq11-12) にコードされています。従って Y 染色体だけでは正常な男性化はなされないのです。具体例を挙げます。次のスライドは性分化の異常における生殖腺と生殖器を示した表ですが、この異常の一つに、「Androgen 受容体関連遺伝子の欠損」というホルモン異常による男性化の異常

遺伝的状态	生殖腺	Muller 管	Wolff 管	外生殖器
X Y, 正常	精巣	退縮	発達	♂
X X, 正常	卵巣	発達	退縮	♀
X O, Turner's syndrome	正常/痕跡	発達	退縮	♀
X Y, Androgen 受容体関連遺伝子欠損	精巣	退縮	退縮	♀
X Y, 5 α -reductase の欠損	精巣	退縮	発達	♀
XXY, Klinefelter's syndrome	正常/奇形性	退縮	発達	♂
XXX, Superfemale	卵巣	発達	退縮	♀

スライド4. 性分化の異常における生殖腺と生殖器

があります(スライド4)。精巣を持ちながら外生殖器は女性型を示す異常です。Y染色体があるので精巣が発達し、Müller管抑制因子により子宮、卵管は存在せず膈は盲端で終わっています。Testosteroneは正常男子レベルですが、標的組織内アンドロゲン受容体異常によりテストステロン作用が発現されないため外生殖器は女性型を示すのです。これを精巣性女性化症候群(testicular feminization syndrome)といいます。アンドロゲン受容体の異常に起因しているので、最近は男性ホルモン不応症候群といわれています。思春期に乳房が発育しますが、月経が無いことから来院し病気を知ることになります。患者本人への告知の有無を含めた治療に関する話し合いは慎重に行われるべきですが、精巣より腫瘍が発生することが報告されており診断が確定すれば、性腺である精巣を摘出することが必要であるとされています。このように男性への分化にはY染色体、精巣、男性ホルモンとともに男性ホルモン受容体も重要であることを忘れてはなりません。

6. 性染色体の構成異常による症候群

次に性染色体の構成異常による病気を説明します。これは性染色体の数的異常(異数体)や部分的な異常(重複や欠失)などがその原因として報告されています。ここでは数的異常の代表である2つの症候群について解説します。

i) ターナー症候群(Turner's syndrome)

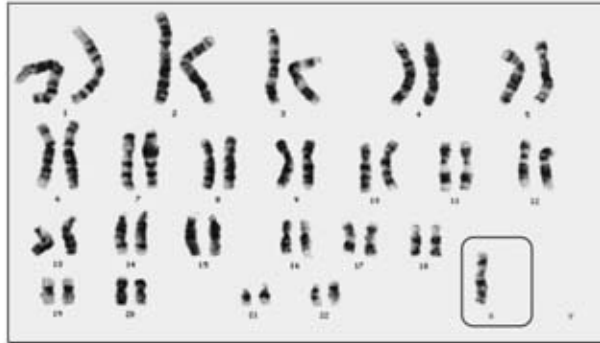
女性の性染色体はXXですが、Xが一本しかない場合をターナー症候群(Turner's syndrome)と呼びます(スライド5)。ヘンリー・ターナーという米国の内分泌学者が発見しました。核型は

45,XOと表現します。ターナー症の患者は1/1000~1/2000の確率で誕生しますが、染色体の構成異常のため、出生する前に流産する可能性も高いと考えられています。特徴は低身長と卵巣機能不全、例えば、乳房の膨らみや初潮などの第2次性徴の遅れです。このうち最も特徴的なのは低身長です。ターナー症候群の場合ほぼ100%みられる症状で、成長期に治療を受けなかった場合の平均最終身長は、138cmですが、成長ホルモン補充療法により145cm程度にまで達します。一方、第2次性徴の遅れや欠如については女性ホルモン補充療法を行います。これによって適正な時期に第2次性徴を迎え、また骨密度の低下も抑えることが出来ます。X染色体の異常ということで、以前は深刻に受け止められていました。しかしながら、臨床現場にいる婦人科医師に尋ねると、「少し身長が低いことと妊娠しにくいことを除けば、日常生活には特に支障はありません。最近では病気というより体質の一つと考えていいくらいです」との答えでした。

①講義する内容が自分の専門領域でない場合や長いブランクがある場合は、専門家や臨床に携わっている医師に簡単な講義や内容の確認をしてもらっています。

ii) クラインフェルター症候群(Klinefelter's syndrome)

男性の性染色体はXYですが、Xが2本以上ある場合をクラインフェルター症候群(Klinefelter's syndrome)と呼びます(スライド6)。ハリー・クラインフェルターという米国の医師が報告しました。核型は47,XXY(48,XXXYY)と表現します。男性の出生において1/500の確率です。Y染色体が



主な臨床症状

低身長	100%
卵巣機能不全	90%
手足の浮腫	80%
外反肘(肘から先が外側に向く)	70%
翼状頸(首の両側の皮膚が襞状にたるむ)	50%
聴力障害	50%

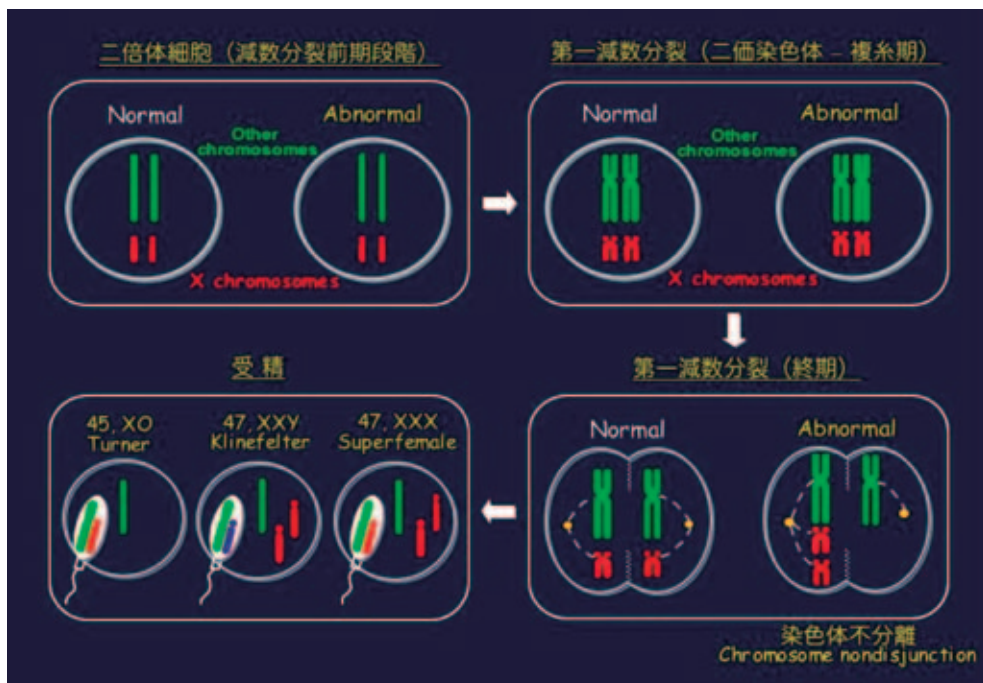
スライド 5. Turner's syndrome



主要症状

- 不妊:最も多い症状。子どもをもうけるのに十分な精子を作ることが出来ない。
- 女性化: 1)乳房発育: 正常の男児での乳腺発育は一時的なもので、最終的には消失してしまうが、本症候群の男児では残存し、時に乳腺組織は大きさを増すことがある。
- 2)不完全な男性型体型: 身長は高いが、運動は苦手が普通程度。睾丸は小さい。男性的な体毛が生えてこない。
- 学習障害: 特に幼児において言語の遅れや発音の不明瞭。

スライド 6. Klinefelter's Syndrome



スライド 7

あるものの、過剰な X 染色体によって男性としての機能が抑えられています。従って最も多い症状が不妊です。これは子どもをもうけるのに十分な精子を作ることができないことによります。また、性器の発育不全、女性的な体型や性格、知能の低下などが現れる場合があります。ターナー症候群の場合もそうですが、症状の程度は様々で一息づくことがない場合もあります。

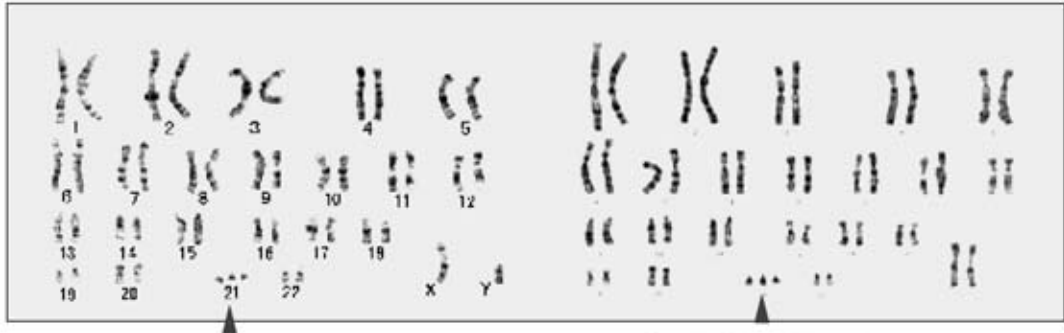
7. 染色体不分離 (Chromosome nondisjunction)

どうしてこのような染色体の異常が起きるのでしょうか？その原因は配偶子を作る際の染色体の分離異常にあります。ここでは卵子の形成過程における X 染色体を例にします。通常、卵母細胞においてそれまで 2 本あった X 染色体は減数分裂の過程、特に第一減数分裂時に 2 つに分裂した細胞に一つずつ配置されます。この時分離せずに 2 本の X 染色体が同じ卵細胞に入ってしまう場合があります。これを“染色体不分離”といいます (スライド 7)。この染色体の不分離によって X 染

色体を 2 本もつ卵子や X 染色体を全く持たない卵子が形成されます。X 染色体が 2 本ある卵子と Y 染色体をもつ精子が受精すると 47,XXY となりクラインフェルター症候群となります。また、X 染色体が 2 本ある卵子と X 染色体をもつ精子が受精すると 47,XXX となり Superfemale (超女性) となります。一方、X 染色体をもたない卵子と X 染色体をもつ精子が受精すると 45,XO となりターナー症候群となります。ただし X 染色体をもたない卵子と Y 染色体をもつ精子との受精 (45, Y) は致死性です。

8. トリソミー (Trisomy)

もちろん、染色体の構成異常は性染色体に限ったことではありません。ここでは常染色体のトリソミーについて解説します。トリソミーとは通常一対で 2 本ある染色体が 3 本存在する異常です。特に 21 番染色体のトリソミーが有名で、この異常によってダウン症候群 (Down's syndrome) が引き起こされます (スライド 8)。この病気は、験裂



主な臨床症状

瞼裂斜上、低位耳介、平板な顔貌
 発育不全、骨盤変形、筋緊張低下
 先天性心疾患
 十二指腸・小腸閉鎖

母親の年齢とダウン症児

母親の年齢	Down症出産率
20	1/1667
25	1/1250
30	1/ 952
35	1/ 378
40	1/ 106
45	1/ 30

「遺伝子で診断する」中村尚輔著より引用

スライド 8. Trisomy 21 (Down's syndrome)

斜上、平板な顔貌、精神発達遅滞、先天性心疾患などを特徴としています。この表にある通り、ダウン症の出産率は母親の年齢と高い相関があることが判っています。このことは卵子形成における染色体の異常、すなわち第一減数分裂時において21番染色体の不分離が母親の加齢とともに高頻度で起こることを意味しています。精子形成における21番染色体の不分離も報告されており卵子由来：精子由来は4：1程度です。

今まで長い間、またこの講義でも“21番染色体のトリソミーがダウン症候群を引き起こす”と話しましたが、2004年のScienceにはそれに警鐘をならす論文が掲載されました [5]。詳細は論文を読んでいただきたいのですが、“*The very simplistic explanation we had before was wrong*”との著者のコメントがある通り、ダウン症候群の発症メカニズムは従来考えられてきたほど単純ではないのです。ということは、我々がダウン症について抱いていた画一的なイメージや知識も変えてゆくことが必要なのかも知れません。

①モデル講義の際は、加藤浩美著「たったひと

つのたからもの」[6]を一部抜粋して朗読させていただきました。この本は秋雪君というダウン症のお子さんを持ったお母様の手記です。ここにはダウン症という病気そのものを理解すること以上に、人間として大切なことを教えてくれていると思って通常の講義でも毎年紹介しています。

トリソミーについては他にも、Trisomy 13 (Patau 症候群)や Trisomy 18 (Edward 症候群)がありますが、いずれも Down 症候群に比べ出生率や生存率が低く症状も極めて重篤です。例えば、Trisomy 13では1/5000-6000の出生率、1歳までの存命率はわずか20%です。高い頻度で脳奇形や口唇・口蓋裂を伴います。Trisomy 18では1/3000-6000の出生率、多くは2~3ヶ月の短命です。これは13や18番染色体の持つ遺伝情報量が21番染色体に比べて多いことが理由であると考えられています。

以上、本講義のポイントは次の2点です。(1)性分化、特に男性への分化におけるY染色体、SRY/TDF、そしてテストステロンの機能と分化

機序。(2) 染色体不分離による病態発生のメカニズム。これらの重要事項を把握して専門書等でさらに理解を深めていただきたいと思います。

9. 先哲の言葉

自身の生理学講義に関して決まったスタイルや目指すべき理想があるわけではありません。ただ、恩師の一人である、群馬大学医学部第一生理学教室の三浦光彦名誉教授から、常々こう言い聞かされていました。

(1) 常に学生の側に立った講義を心がけなさい。

「大学は学生のためにある。君のつまらない研究心を満足させるためにあるのではない。しっかりとした講義ができない、またそのために努力をしたくないのならさっさと大学を辞めて研究所に行きなさい」

(2) 100人の学生を相手にするのだから生命力を満々とたたえて講義に臨みなさい。

「講義室では自分1人に対して100人前後の学生。相手を凌駕する生命力がないと学生達の勢いにのまれてしまうよ」

“学生の側”ってどっち側？“生命力を満々とたたえる”にはどうすればいいの？もっと現実的で具体的な方法論の教示を期待していたのですが、昭和一桁生まれですので精神論に基づいたアドバイスは仕方ありません。現実にこれらを体現するのは非常に難しいですが、少しでも自分をこのアドバイスに近づけたいと思っています。私はいつも講義室の一番後ろの席で三浦先生が聞いて下さっているつもりで講義をしています。でも、いつも苦虫を噛み潰した様な顔ばかり浮かびますので未だ合格点はいただけてないようです。

中国の大作家 魯迅は「生きていく途中で、血の一滴一滴をたらして、他の人を育てるのは、自分が痩せ衰えるのが自覚されても楽しいことである」と残しています。先人の築いた人類の智慧を次の世代に伝えゆく「教育」という作業はまさに聖業であり、このことに自分自身が携われることは大きな喜びではないかと最近感じ始めています。

10. 終わりに

教育委員会シンポジウムを企画された日本生理学会教育委員会委員長 近畿大学教授 松尾理先生、モデル講義の際貴重なコメントをいただいた京都大学教授 平出敦先生、私をシンポジストとして推薦して下さった群馬大学教授 鯉淵典之先生、本執筆の機会を与えてくださった日本生理学雑誌編集・広報委員長 東京医科大学教授 小西真人先生、講義の度に学生に配付する資料を準備してくれている教室の秘書・関江さんや大学院生、そして拙い講義にも関わらず私の講義に建設的な意見を与え評価してくれた学生諸君に心から御礼申し上げます。

自分の講義を文章化することは“何のことはない”と思っていましたが、実際に試みるとたいへん難しいことでありました。言葉が足りないところや曖昧な点など数々の不備があるかとは思いますがご容赦願えれば幸いです。日本生理学会会員の方々に少しでもお役に立てばと願うばかりです。

文 献

1. The Washington Post, 2007年1月15日
2. 読売新聞, 2006年9月21日
3. International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**, 931-945, 2004
4. 中村祐輔: 遺伝子で診断する. PHP新書, 1996年
5. Olson LE, Richtsmeier JT, Leszl J, Reeves RH: A chromosome 21 critical region dose not cause specific Down syndrome phenotypes. *Science* **306**, 687-690, 2004
6. 加藤浩美: たったひとつのたからもの. 文藝春秋, 2003年
7. William F. Ganong: Review of Medical Physiology. Appleton & Lange, 1999
8. 植村慶一 (監訳): オックスフォード生理学. 丸善, 2001年

*編集部より

「第84回日本生理学会の教育シンポジウムで行われたモデル講義の内容をまとめたものです。ビデオと配布資料は<http://www.psj-ki.umin.jp/>で閲覧することができます」