

日本学術会議 科学者委員会 男女共同参画分科会

第6回 性差に基づく科学技術イノベーションの検討小分科会

2021年9月17日

新学術領域研究「性スペクトラム」に関する話題提供

大阪大学大学院生命機能研究科

立花 誠

1

発表内容

- 「性スペクトラム」研究領域の設立
- 「性スペクトラム」領域研究の成果

2

SEX REDEFINED

THE IDEA OF TWO SEXES IS SIMPLISTIC.
BIOLOGISTS NOW THINK THERE IS A
WIDER SPECTRUM THAN THAT.

By Claire Ainsworth, Nature 2015

3

臨床遺伝学者であるPaul James医師の話：

46歳の妊婦がRoyal Melbourne Hospital (Australia)を訪れ、赤ちゃんの染色体異常を調べる羊水穿刺（せんし）検査の結果を聞きにきました。赤ちゃんには問題ありませんでした。しかし追跡調査の結果、母親について驚くべきことが明らかになりました。彼女の体はふたつの別の細胞でできており、ある細胞はふたつのX染色体を持ち、そしてまたある細胞はXとYを一つずつ持っていました。

50年の半ばで3人目の子供を妊娠した彼女は、自分の体の大部分が染色体上男性であることを初めて知らされました。彼女は50年以上前に母親の子宮にいた頃に、双子の胚が融合してできた人間だったのです。

「赤ちゃんの羊水穿刺のためにやって来た人にとって、それは一種のサイエンスフィクションでした」とJames医師は語りました。



4

典型的男性

THE SEX SPECTRUM

A typical male has XY chromosomes, and a typical female has XX. But owing to genetic variation or chance events in development, some people do not fit neatly into either category. Some are classed as having differences or disorders of sex development (DSDs), in which their sex chromosomes do not match their sexual anatomy.

- Chromosomes
- Gonads
- Genitals
- Other characteristics/examples

Typical male

- XY
- Testes
- Male internal and external genitals
- Male secondary sexual characteristics

Subtle variations

- XY
- Testes
- Male internal and external genitals
- Subtle differences such as low sperm production. Some caused by variation in sex-development genes.

Moderate variations

- XY
- Testes
- Male external genitals with anatomical variations such as urethral opening on underside of penis.
- Affects 1 in 250-400 births.

46,XY DSD

- XY
- Testes
- Often ambiguous
- The hormonal disorder persistent Mullerian duct syndrome results in male external genitals and testes, but also a womb and Fallopian tubes.

Ovotesticular DSD

- XX, XY or mix of both
- Both ovarian and testicular tissue
- Ambiguous
- Rare reports of predominantly XY people conceiving and bearing a healthy child.

46,XX testicular DSD

- XX
- Small testes
- Male external genitals
- Usually caused by presence of male sex-determining gene SRY.

Moderate variations

- XX
- Ovaries
- Female internal and external genitals
- Variations in sex development such as premature shutdown of ovaries. Some caused by variation in sex-development genes.

Subtle variations

- XX
- Ovaries
- Female internal and external genitals
- Subtle differences such as excess male sex hormones or polycystic ovaries.

Typical female

- XX
- Ovaries
- Female internal and external genitals
- Female secondary sexual characteristics

典型的女性

5

ヒトの性は、連続した表現型(スペクトラム)である。

個体数

男性型

外性器の状態

女性型

46,XX

核型
46,XX/XY
45,X
46,t(X;Y)
47,XXY など

46,XY



6



Ainsworth

Nature 518, 289-291, 2015

- ヒトにふたつの独立した性（男女）が存在するという概念は、単純すぎる。男女は連続する表現型スペクトラムである。
- 染色体、解剖学的状態、ホルモン値のどれかひとつを特に重視して性を決定することはできない。

性同一性障害においては自明と思われる指摘であるが、性を有する全ての細胞でも同様の理解が可能

7

新学術領域研究「性スペクトラムー連続する表現型としての雌雄」

研究項目A01「遺伝要因と性スペクトラム」

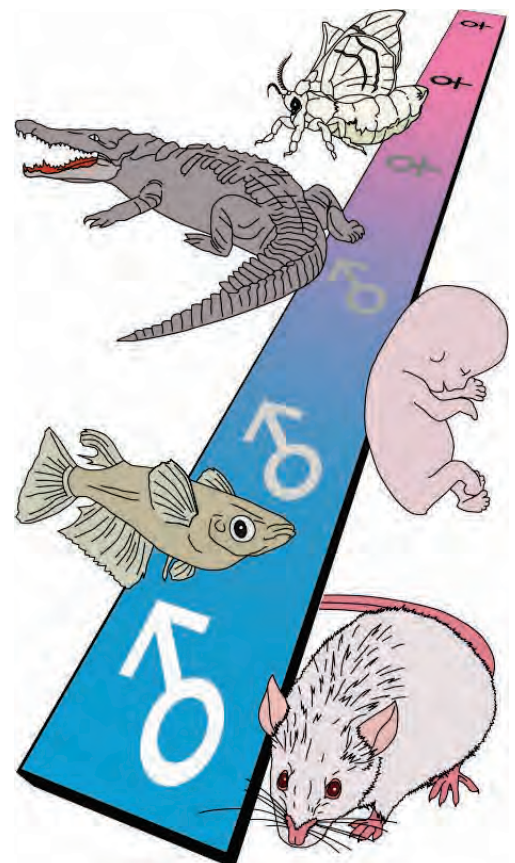
- ◎立花 誠 (徳島大学・教授)
- 菊池 潔 (東京大学・准教授)
- 長尾 恒治 (大阪大学・准教授)

研究項目A02「内分泌要因と性スペクトラム」

- 諸橋憲一郎 (九州大学・教授)
- 深見 真紀 (成育医療研究セ・部長)
- 大久保範聡 (東京大学・准教授)

研究項目A03「環境要因と性スペクトラム」

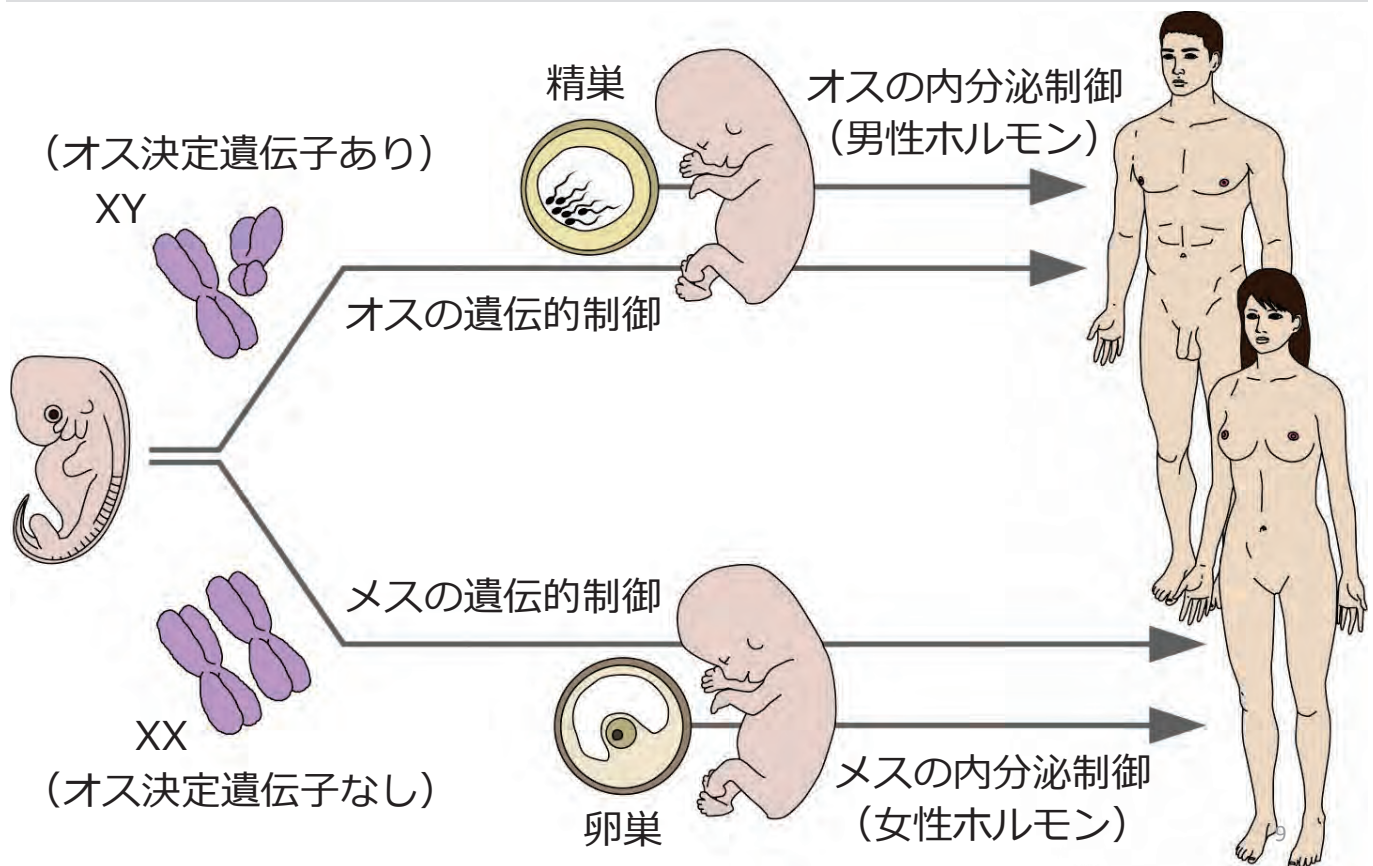
- 田中 実 (名古屋大学・教授)
- 勝間 進 (東京大学・准教授)
- 宮川 信一 (和歌山県立医大・講師)



8

これまでの性の理解：二項対立的な雌雄（性）

オスとメスの独立した表現型が、遺伝的制御と内分泌制御によって構築される



日本の研究者は性の研究の発展に大きく貢献してきた

● 性決定遺伝子の同定

長濱ら Nature 2002
伊藤ら PNAS 2008
服部ら PNAS 2012
菊池ら PLoS Genet 2013
竹花ら Nat Commun 2014
勝間ら Nature 2014
田尾ら Science 2014

● 性分化関連遺伝子の同定

諸橋ら Nat Genet 2002
藤枝ら Nat Genet 2004
深見ら Nat Genet 2006
黒岩ら PNAS 2012
立花ら Science 2013

● 性差構築機構の解明

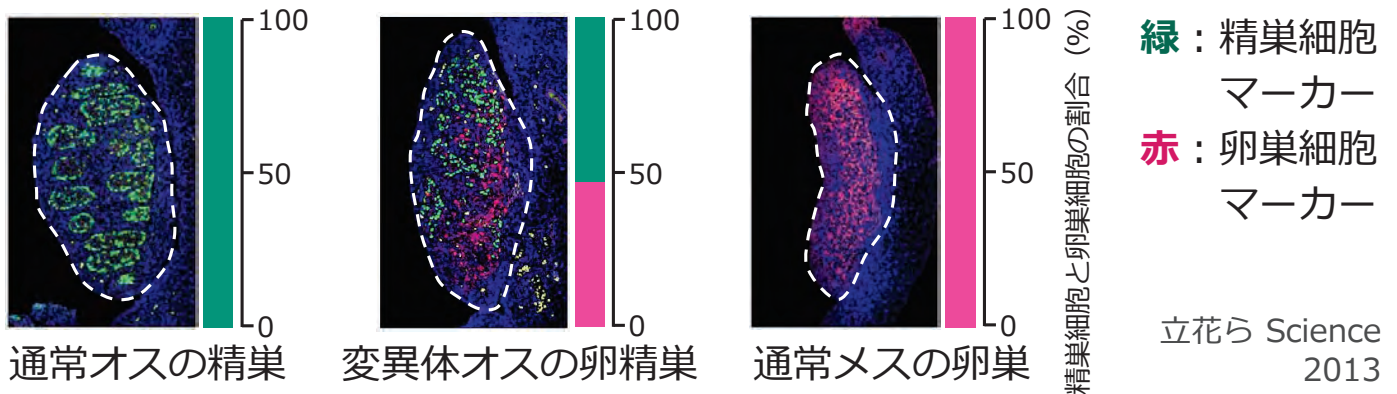
田中ら PNAS 2007
緒方ら Nat Genet 2008
田中ら Science 2010
筒井ら PNAS 2011
筒井ら Nat Commun 2013
浜崎ら Nat Commun 2013
長尾ら Nat Struct Mol Biol 2013
田中聡ら Dev Cell 2014
諸橋ら Nat Commun 2014
山田ら PNAS 2015
菊水ら Science 2015
田中ら Science 2015
勝間ら PLoS Pathog 2015

* 赤字は2004年からの特定領域「性分化」および2010年からの新学術「性差」の研究成果

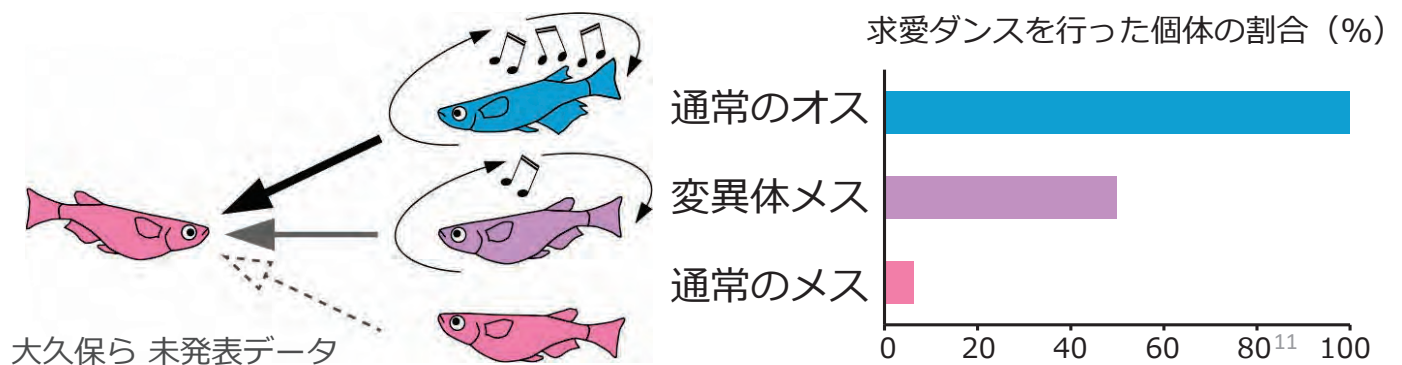
- 日本の性研究は欧米と肩を並べるレベルに到達し、それを維持してきた
- 旧来の二項対立的な性の概念では説明が困難な成果が得られた

4. モデル動物でみられる二項対立的ではない性の表現型

マウスの生殖腺における雌雄の中間的な表現型



メダカの脳における雌雄の中間的な表現型



ヒトや野生動物でみられる二項対立的ではない性の表現型

ヒトの外性器における連続的な性の表現型



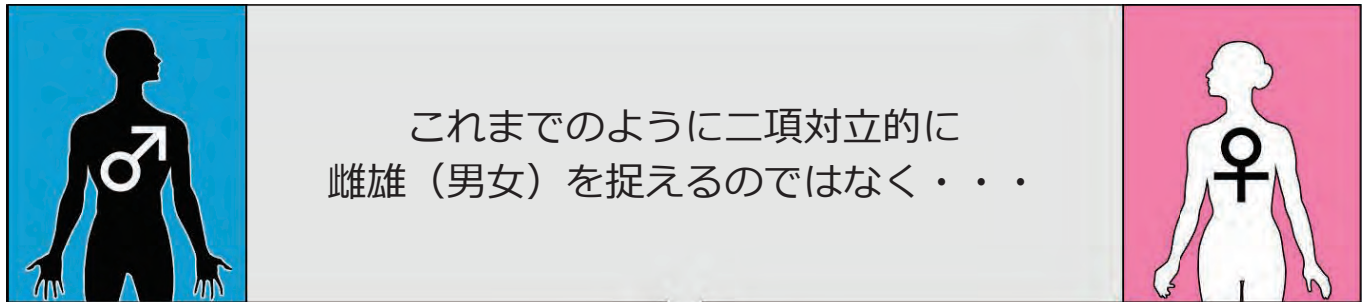
野生動物における連続的な性の表現型



性スペクトラム – 連続する表現型としての雌雄

モデル生物での研究結果、ヒト疾患や野生動物での現象：

- 性は雌雄の中間的な表現型を取り得る
- 性は典型的な雌雄の間で連続的に分布し得る

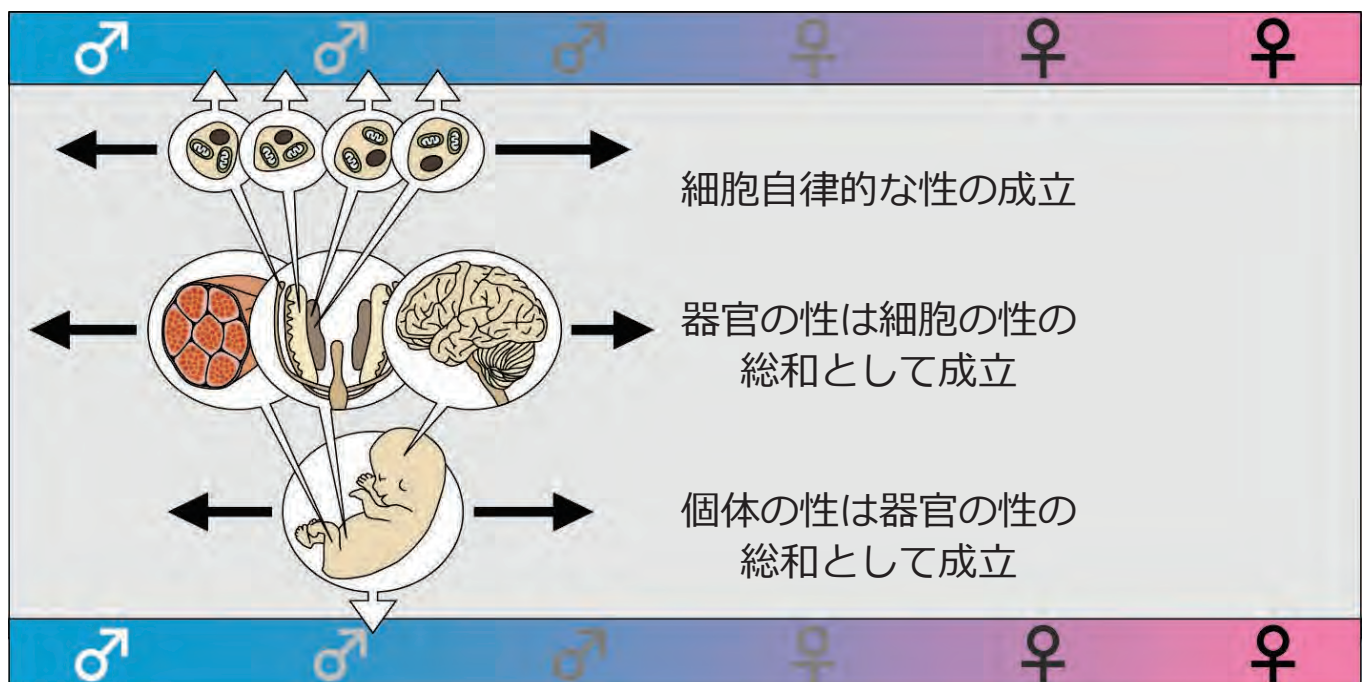


雌雄を**連続する表現型（性スペクトラム）**として捉えることが適切



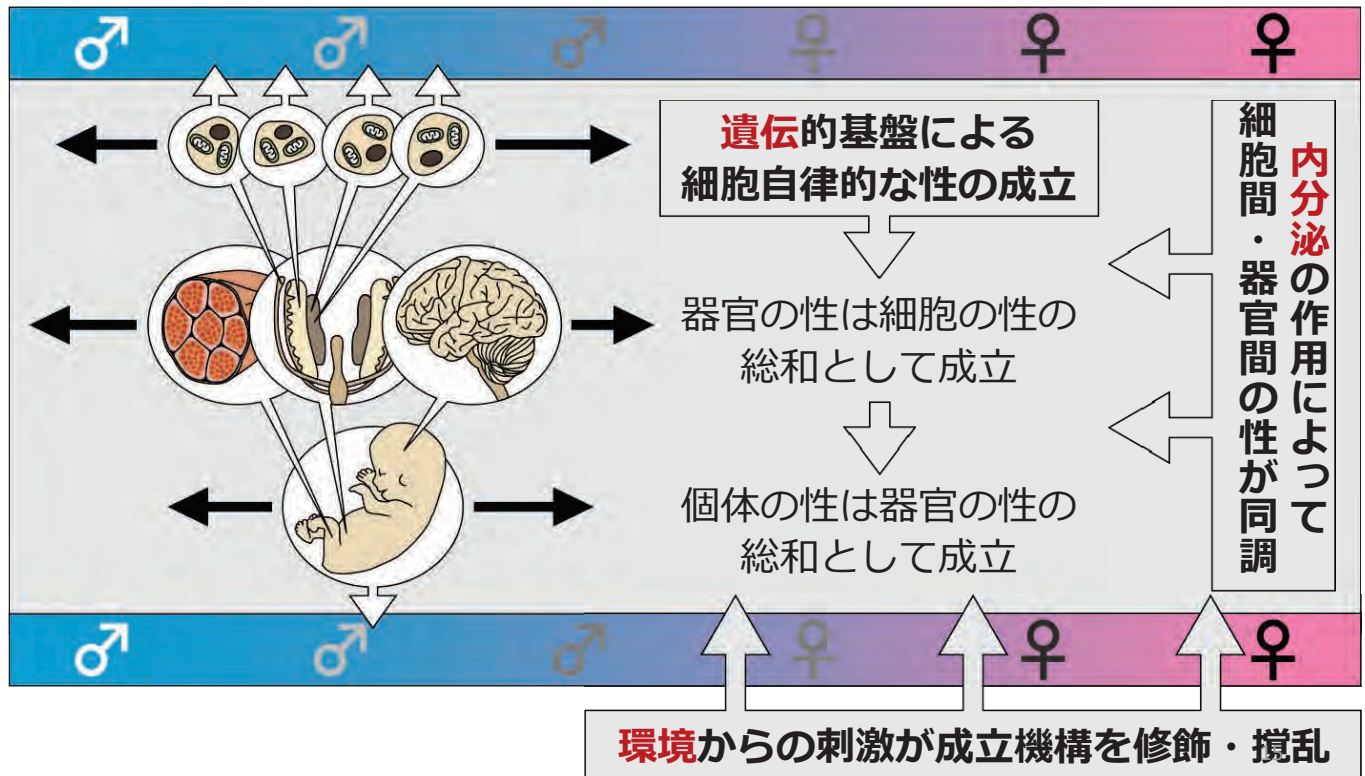
連続する表現型（性スペクトラム）としての性

- 細胞・器官・個体の各階層で性が成立
- 各階層の性は性スペクトラム上に定位し、移動することが可能



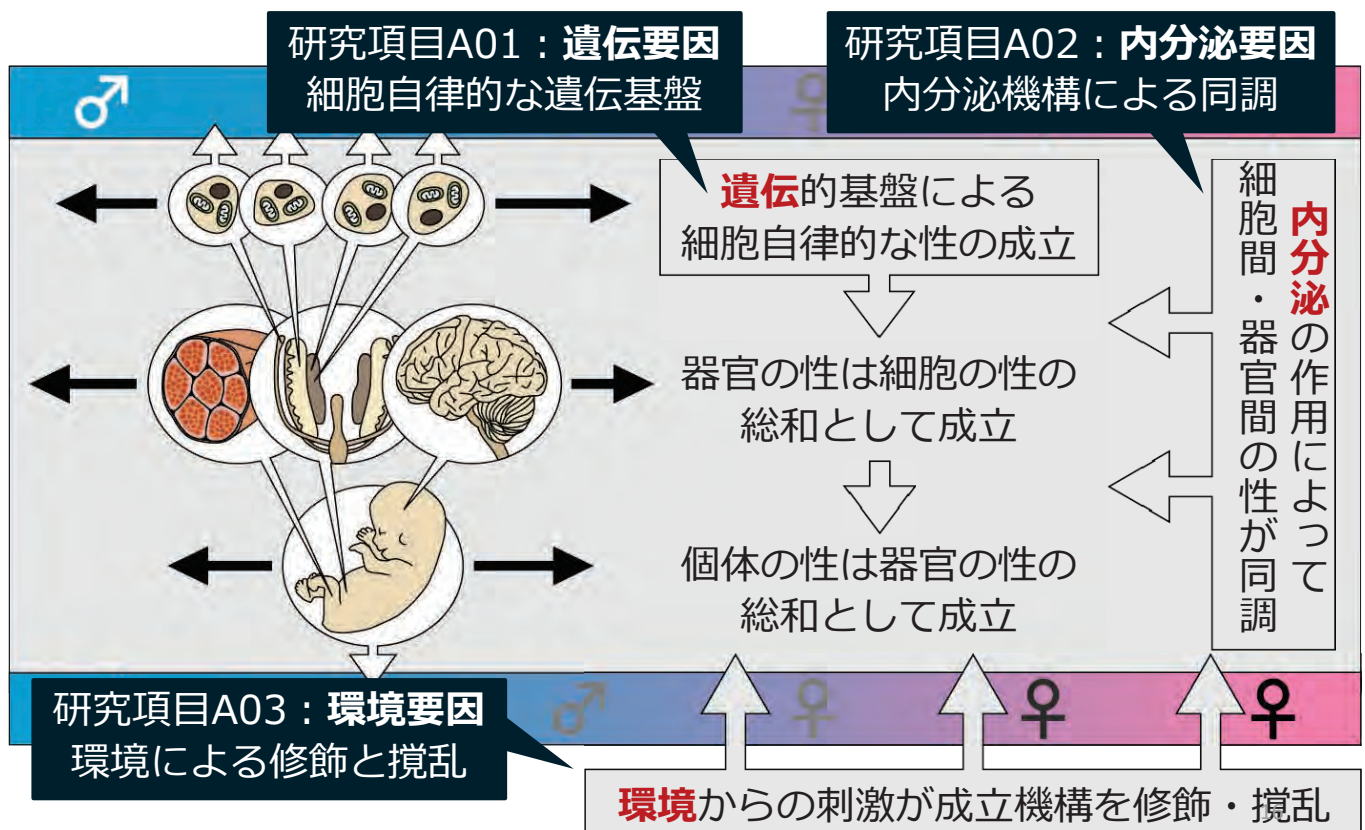
連続する表現型（性スペクトラム）としての性

- 細胞・器官・個体の各階層で性が成立
- 各階層の性は性スペクトラム上に定位し、移動することが可能
- 性スペクトラム上の定位と移動を、**遺伝**・**内分泌**・**環境**が制御



性スペクトラムの研究戦略

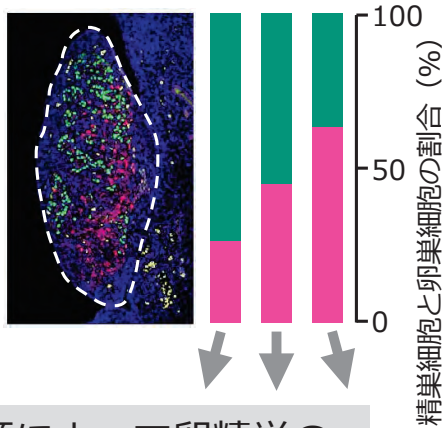
- オス化・メス化の度合いを各種のパラメーターにより定量的に解析



各種パラメーターを指標とした性の定量的解析

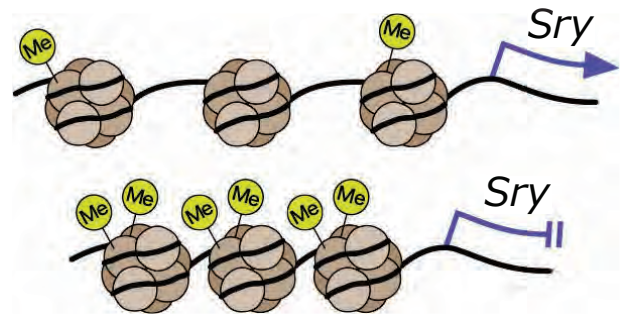
種々の変異体
オスの卵精巢

緑：精巢細胞
マーカー
赤：卵巣細胞
マーカー



変異体の種類によって卵精巢の
オス化・メス化の度合いが異なる

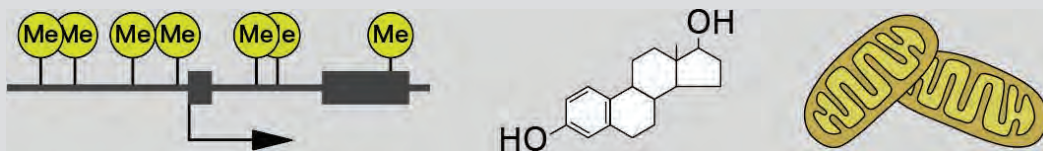
精巣細胞と卵巣細胞のマーカーの
発現を細胞レベルで定量



卵精巢を生じさせる要因は
性決定遺伝子のヒストンの
メチル化修飾レベル

立花ら Science 2013・in revision

その他の指標：DNAメチル化・遺伝子発現・性ステロイド量・代謝活性等



本領域を推進することの学術的・社会的な意義

典型的なオス（男）とメス（女）の間に位置する多様な性の存在を
科学的な根拠をもって提示

二項対立から連続する表現型へ：
性の概念のパラダイムシフト

多様な性の在り方に対する
文化的・社会的な理解の促進

発表内容

- 「性スペクトラム」研究領域の設立
- 「性スペクトラム」領域研究の成果

19

本領域の班員構成

計画班員（計9名）

研究項目A01「遺伝要因」

◎立花 誠（大阪大学・教授）
菊池 潔（東京大学・教授）
長尾 恒治（大阪大学・准教授）

研究項目A02「内分泌要因」

諸橋憲一郎（九州大学・教授）
深見 真紀（成育医療研究セ・部長）
大久保範聡（東京大学・准教授）

研究項目A03「環境要因」

田中 実（名古屋大学・教授）
勝間 進（東京大学・准教授）
宮川 信一（東京理科大学・准教授）

公募班員（6名が40才以下 当初計画の10名から15名に増員）

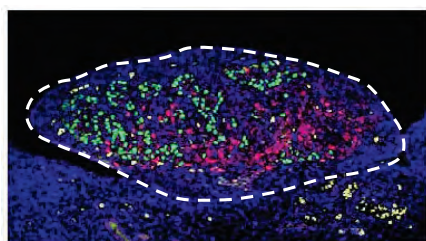
林 陽平（東北大学・助教）	二橋 亮（産総研・主任研究員）
佐々木純子（東京医科歯科大・准教授）	神田 真司（東京大学・准教授）
藤原 晴彦（東京大学・教授）	菊水 健史（麻布大学・教授）
篠原 隆司（京都大学・教授）	加藤 泰彦（大阪大学・助教）
本多 新（京都大学・准教授）	宮本 教生（海洋研究開発機構・研究員）
土屋 創建（熊本大学・講師）	坂井 貴臣（首都大学東京・准教授）
的場 章悟（理研・専任研究員）	磯谷 綾子（奈良先端大・准教授）
小林 慎（産総研・主任研究員）	

20

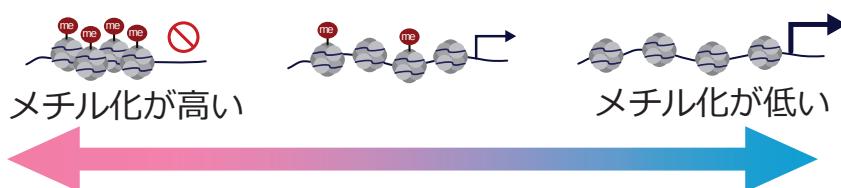
A01「遺伝要因」計画班員の研究成果

生殖腺の性スペクトラム上の位置は性染色体のヒストン修飾の量で決まる

クロマチン修飾酵素変異体の (XY) 生殖腺



緑：精巣細胞 赤：卵巣細胞



立花ら PLoS Genet 2017; Sci Rep 2019

長尾ら Development 2018

ステロイド代謝酵素の遺伝子の一塩基の違いがブリ類の性を決定

カンパチ



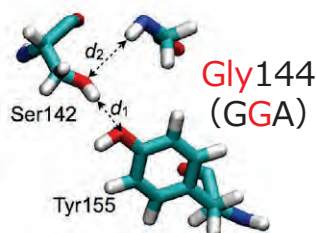
ヒラマサ



ブリ

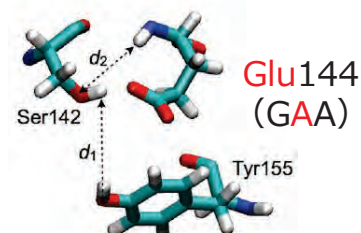


WアリルのHSD17B1



活性：強い

ZアリルのHSD17B1



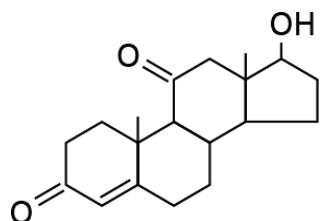
活性：弱い

ステロイド代謝酵素の活性の強弱が
オス化・メス化の度合いを決める

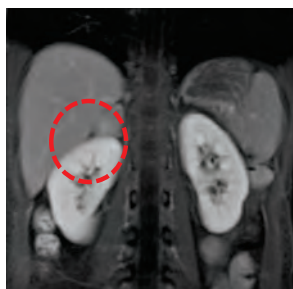
菊池ら Current Biol 2019; Sci Rep 2019

A02「内分泌要因」計画班員の研究成果

性スペクトラム上の位置をオス化に導くヒトの新規男性ホルモンを発見



深見ら Endocr J; J Steroid Biochem
Mol Biol 2018; Endocr J 2019

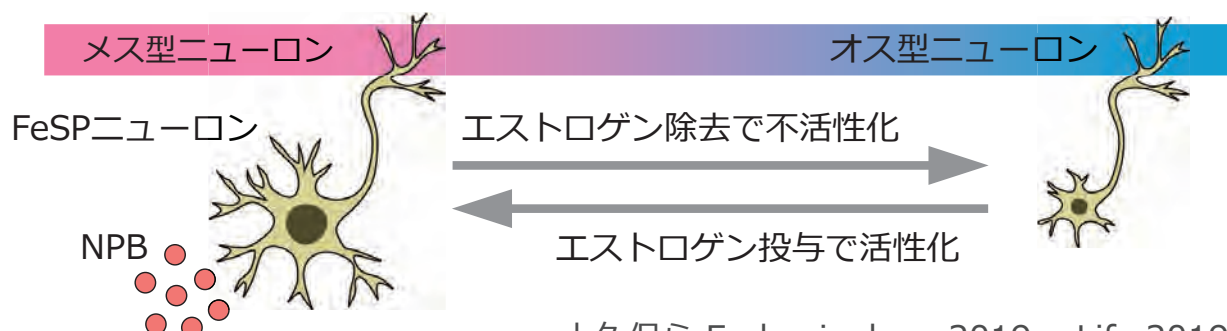


母親の副腎腫瘍



子 (XX) の外性器の男性化

魚類の雌雄の性行動パターンに連動して活性化するニューロンを発見



オスの選り好みに関与

大久保ら Endocrinology 2019; eLife 2019
(朝日新聞、日経新聞、財経新聞等で取り上げられた)

A03「環境要因」計画班員の研究成果

蝶目昆虫のオス化因子Mascを阻害する多様な作用点を解明

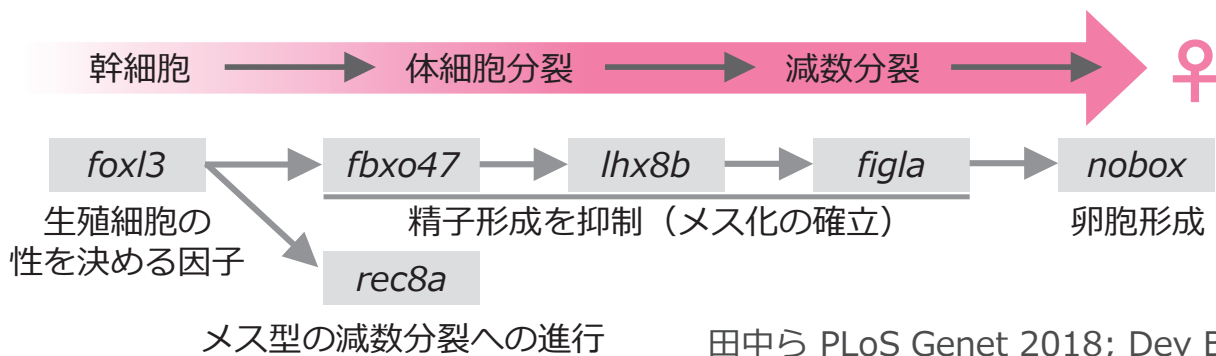
piRNAによる *Masc* mRNA
切断（カイコのメス）



勝間ら BBRC 2018
PLoS One 2018



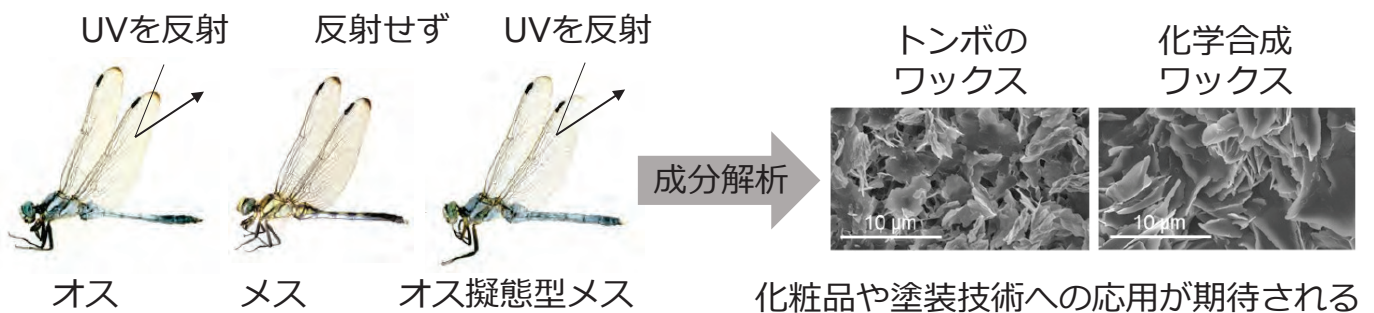
魚類の性スペクトラム上の位置をメス側に傾ける分子カスケードを解明



田中ら PLoS Genet 2018; Dev Biol²³2019

公募班員によるユニークな研究成果

二橋（産総研）：シオカラトンボのメスがオスに擬態するメカニズムを解明

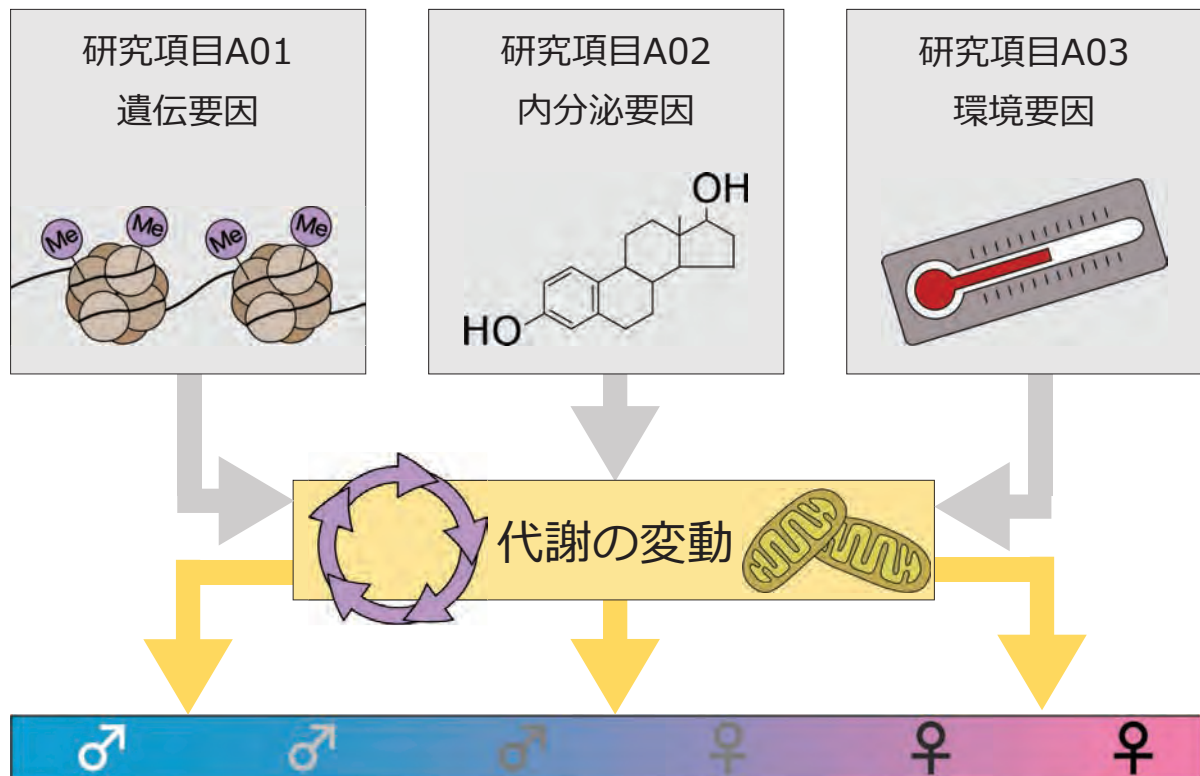


二橋ら eLife 2018（様々な全国紙で取り上げられた）

公募班員のその他の研究成果の抜粋

- 佐々木（東京医科歯科大学）：ホスファチジルイノシトールリン脂質の代謝酵素の欠損が卵巣をオス化することを発見（マウス）
- 神田（東京大学）：脳下垂体の活動に雌雄差があることを発見（メダカ）
- 藤原（東京大学）：メスのチョウが羽を毒蝶に擬態させる分子機構を解明（昆虫）
- 加藤（大阪大学）：オス化に必要な長鎖ノンコーディングRNAを発見（ミジンコ）

領域開始当初には予想できなかった研究成果

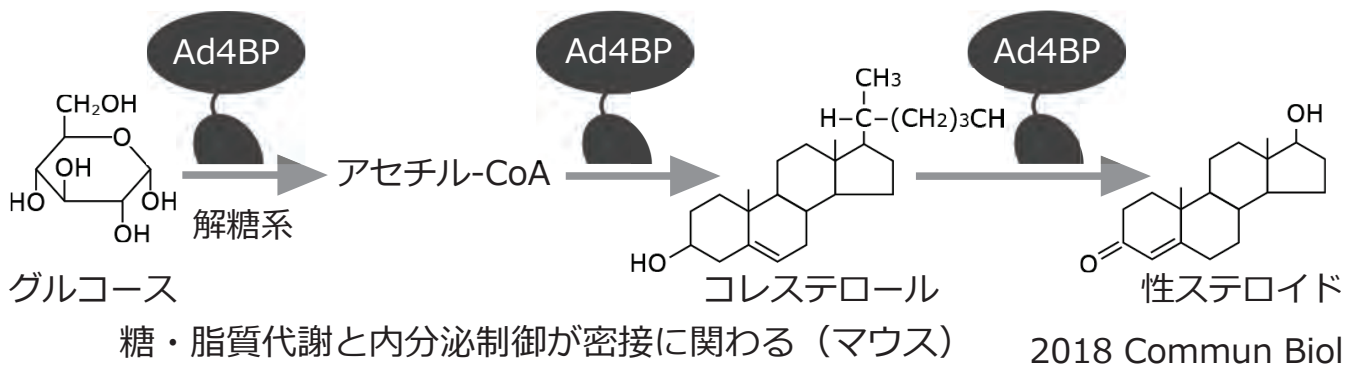


遺伝要因・内分泌要因・環境要因は、代謝の変動を介して
性スペクトラムを成立させている可能性を見出した

25

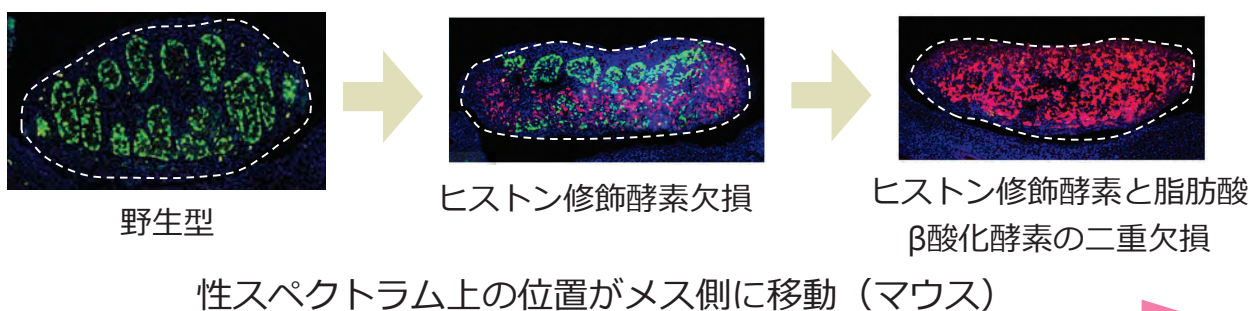
代謝と性スペクトラムを結びつける研究成果

内分泌要因（諸橋）：生殖腺形成に必須な転写因子Ad4BPの新たな機能



遺伝要因（立花）：脂肪酸β酸化酵素の欠損はXY生殖腺をメス化させる

XYマウス胎児生殖腺におけるオス型細胞（緑）とメス型細胞（赤）の二重染色像

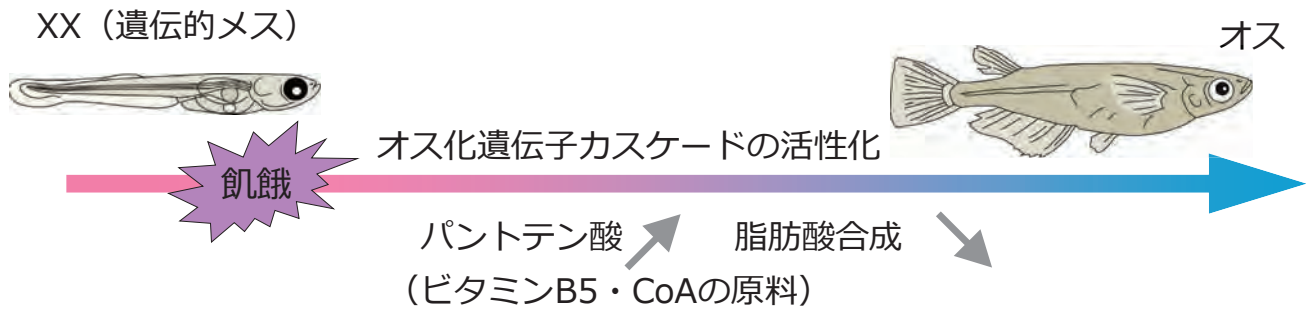


26

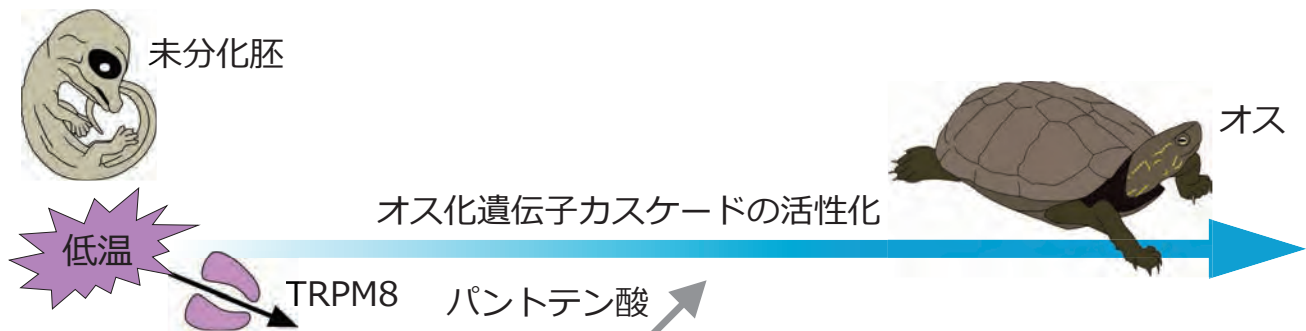
代謝と性スペクトラムを結びつける研究成果

環境要因（田中・宮川）：環境要因による代謝変動が性スペクトラムに影響

魚類の飢餓条件下での性転換



爬虫類の温度依存型性決定



種を超えた性スペクトラムの成立の鍵は脂質代謝？

27

昇進・受賞・若手研究者の育成など

昇進（計10件から抜粋）

- ・教授への昇進：菊池 潔（A01 計画）が東京大学・准教授から東京大学・教授へ
- ・独立ポスト獲得：宮川信一（A03 計画）が和歌山医大・講師から東京理科大学・准教授へ
- ・領域内人事交流：中城光琴が、大久保班（A02 計画）の博士研究員から神田班（A02 公募）の助教に採用

受賞（計17件から抜粋）

- ・平成29年度日本比較内分泌学会奨励賞：大久保範聡（A02 計画）
- ・平成30年度日本蚕糸学会賞：勝間 進（A03 計画）
- ・平成31年文部科学大臣表彰若手科学者賞：的場 省悟（A01 公募）

若手研究者の育成（計17件） アウトリーチ活動（計49件）

・若手育成活動の例：

赤司寛志（A03 宮川班博士研究員）が米国チューレン大学にて、爬虫類の温度依存的性決定に関する実験技術を取得するための旅費をサポート（2019年5月）

・アウトリーチ活動の例：

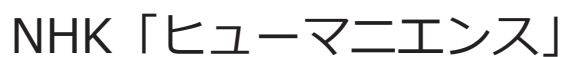
諸橋憲一郎（A02 計画）が市民公開シンポジウム「性の不思議」で講演（宮崎公立大学ホール 2018年10月）

28

社会へ与えたインパクト

日経新聞2021.08.07²⁹

社会へ与えたインパクト



あこ
イ39:23

宇部 24 23 18

性スペクトラム

話したくなる最新研究
「性別が変わる」生きものも…

FAX 03
3481
0099
HP

社会へ与えたインパクト



maaayo @chi_ma_kii · 6月13日

性スペクトラム

ジェンダー、セックス、科学によって概念が覆されている。もはや、LGBTQどころの話じゃない。粹にはめようともがき苦しむのではなく、一人一人が全く違うという認識でありさえすれば、色んなことが解決するの
に。



パストラミピール(°°)🍌🇧🇷 @yumpastrami · 4月22日

#性スペクトラムという言葉が地上波に流れたみたいだ。
雌雄の二項対立ではなく、両者の間で配置されているというもの。
遺伝子レベルでの性差、内分泌制御と性染色のはたらきを見ていくと、
「雄レベル何%」のような定量的計測ができる。「性自認」は主観だけで
決定されないということになるな。



Utashi @sisiu85 · 4月26日

やっと出てきたって感じ
男女の二択って言うのが、可笑しな話して、男っぽい女の子がいれば、
女っぽい男の子といるんだから、グレーゾーンがあるのは当たり前の話
よ！
自分の中にも少年の心があるような感じがするし乙女な時もある。
それでいい！
#性スペクトラム #めざまし8 park.itc.u-tokyo.ac.jp/sexspectrum/ou...

31

終わりに

「性スペクトラム」領域研究は2022年3月末で終了する

- 日本人研究者の性研究への貢献度は極めて高い
- 性は生物学的にとっても面白い研究対象である
(様々な生物種で多様な性戦略がある)
- 発症率・重症化率に性差がある病気は多い
(ヒトの健康や病気対策の面からも重要な研究対象)
- 社会的な機運の高まり
(LGBTQ、ジェンダー論)

「性スペクトラム」はインパクトが強烈な言葉。それを
引き継ぐに値するコンセプトは何か？

32