脳の性別を決定する新たなメカニズム Ptf1a が最上流遺伝子として、脳の男性化・女性化に働くことを発見

国立精神・神経医療研究センター(NCNP)神経研究所、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIS)の研究グループは、小脳や膵臓の形成に関わることが知られている Ptf1a 遺伝子が、胎児期の視床下部において働き、脳の男性化や女性化に関わることを明らかにしました。また今回の研究から、脳の性分化プロセスが神経発生のかなり早い時期からすでに始まっていることが明らかになりました。

ヒトを含む哺乳類の脳は「臨界期」と呼ばれる時期にテストステロン刺激を受けると男性 化し、その刺激を受けないと女性化することが知られています。しかし「臨界期」以前の脳 の性分化機構についてはよくわかっていませんでした。

本研究グループは、膵臓や小脳の発達に関わる Ptf1a 遺伝子が「臨界期」より遥かに前の胎児期において視床下部と呼ばれる脳領域の神経前駆細胞で発現することを見出しました。その領域で Ptf1a 遺伝子を破壊したノックアウトマウスを作製したところ、その脳は「臨界期」にテストステロン刺激を受けても男性化できず、その一方でテストステロン刺激を受けない場合でも女性化できないことが観察されました。このことから、(1) 脳の性分化(男性化または女性化)のためには、「臨界期」以前に「性分化準備状態」になる必要があること、そして(2) 胎児期の視床下部 Ptf1a が脳を「性分化準備状態」へと導き、その後の「臨界期」でのテストステロン刺激・非刺激によって男性化脳・女性化脳へと性分化させるということが明らかになりました。

この研究成果は、2018 年 7 月 4 日 午前 1 時に科学雑誌「Cell Reports」オンラインに掲載されました。

■研究の内容

本グループは、以前から Ptf1a 遺伝子が胎児期マウスの視床下部で発現することを見出していましたが(参考文献 1)、本研究ではその発現についてさらに詳細に調べました。すると臨界期よりかなり前の発達段階で、視床下部の、特に脳室に面した神経前駆細胞で Ptf1a が発現することを見出しました。その発現は胎生 10 日に始まりますが、臨界期前の胎生 16 日にはほとんど失われることもわかりました。次に、視床下部だけでこの遺伝子を破壊したノックアウト(KO)マウスを作製して、その行動を調べました。

正常なオスは、メスのお尻の上にのりかかる「マウント」という性行動を行います。しか し KO マウスのオスでは、マウント行動が観察されませんでした(図 1A)。また、正常なオ スは、同性(オス)に対する攻撃性を示す一方で、異性(メス)に対しては攻撃性をほとんど見せません。しかし、KOマウスのオスでは、オスに対する攻撃性をほとんど示さないのに対して(図 1B)、メスに対する攻撃性を見せました(図 1C)。このように KOマウスのオスはオス特有の行動をしないということから、脳がうまく「オス脳(男性脳)」へと性分化できていないということがわかります。

一方、正常なメスは、オスにマウントされた時にお尻を突き出す「ロードシス」という性行動を呈します。しかし、KOマウスのメスでは、ロードシスの頻度が極端に低下していました(図 1D)。また、KOマウスのメスは、子集めや毛繕いなどの基本的な子育て行動がほとんど見られませんでした(図 1E)。このように KOマウスのメスはメス特有の行動をしないということから、脳が正常に「メス脳(女性脳)」へと性分化できていないということがわかります。

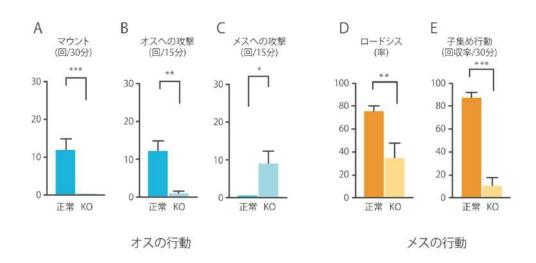


図 1 視床下部の Ptf1a 遺伝子を破壊したノックアウトマウスでは、 正常なマウスに比べて性別特有の行動が顕著に減少した。

正常なオスでは、臨界期に脳がテストステロン刺激を受容し、それに反応して視床下部でPgr (プロゲステロン受容体)遺伝子を発現することが知られています。そこで臨界期の KOマウスのオスで調べたところ、視床下部で同様な Pgr 遺伝子の発現が観察されました。これは、たとえ Ptf1a遺伝子が破壊された脳だとしても、オスではテストステロン刺激を正常に受容しているということです。それでも「オス脳(男性脳)」に性分化できないということから、臨界期の KO オスマウスの脳では「テストステロン刺激を受けてオス脳へと性分化するための準備」が整っていない、ということがわかります。

一方、正常なメスでは、臨界期に脳がテストステロン「刺激を受けない」ということによって、「メス脳(女性脳)」へと性分化します。しかし、KOマウスのメスでは、臨界期にテストステロン刺激を受けないのに、「メス脳(女性脳)」へと性分化できません。このことは、臨界期の KO メスマウスの脳では「テストステロンの非刺激によってメス脳へと性分化するための準備」が整っていないということになります。

以上から、脳は臨界期になればテストステロンの刺激・非刺激によって無条件に男性脳・女性脳(オス脳・メス脳)へと性分化できるわけではなく、臨界期までに脳が「性分化準備状態」にならなければならない、ということが明らかになりました。そしてさらに、Ptf1a遺伝子が臨界期よりももっと早い胎児期に視床下部で働き、脳を「性分化準備状態」にさせる、という重要な働きをしていることもわかりました(図 2)。

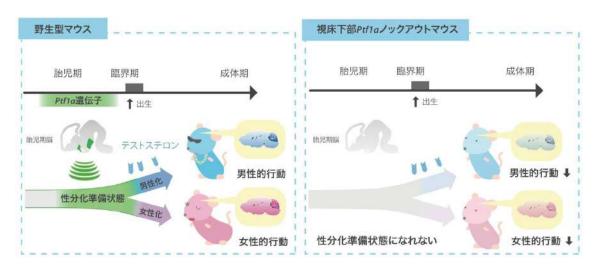


図 2 Ptf1a 遺伝子が胎児期に視床下部で働き、脳が「性分化準備状態」になる。その後、臨界期になるとテストステロンの刺激・非刺激によって男性脳・女性脳(オス脳・メス脳)へと性分化する。視床下部の Ptf1a 遺伝子を破壊したノックアウトマウスでは脳が「性分化準備状態」になることができないため、臨界期でのテストステロン刺激の有無に関わらず正常に性分化することができない。

■原著論文

Forebrain *Ptf1a* is required for sexual differentiation of the brain.

Fujiyama T, Miyashita S, Tsuneoka Y, Kanemaru K, Kakizaki M, Kanno S, Ishikawa

Y, Yamashita M, Owa T, Nagaoka M, Kawaguchi Y, Yanagawa Y, Magnuson MA,

Shibuya A, Nabeshima Y, Yanagisawa M, Funato H, Hoshino M:

Cell Reports, in press

DOI: 10.1016/j.celrep.2018.06.010

URL: https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(18)30905-7

参考文献1(原著)

Ptf1a, a bHLH transcriptional gene, defines GABAergic neuronal fates in cerebellum.

Hoshino M, Nakamura S, Mori K, Kawauchi T, Terao M, Nishimura YV, Fukuda A,

Fuse T, Matsuo N, Sone M, Watanabe M, Bito H, Terashima T, Wright CVE,

Kawaguchi Y, Nakao K, Nabeshima Y:

Neuron 47, 201-213, 2005