

The future of sex

Nature, 415:963 (February 2002)

R. J. Aitken & J. A. Marshall Graves

どうやら現代人の精子は繁殖力が低く、どうしようもない苦しい状況に立たされているらしい。ヒトの精子は他の動物に比べると、多様に乏しく機能的に不完全なものが多い。ミトコンドリアやDNAの断片化も起こりやすい。西洋人のカップルの6組中に1組が何らかの不妊治療を受けており、その多くは精子が原因となっていることが知られている。

受精の能力だけの問題ではない。たとえヒトの精子が無事卵に受精できたとしても、それまでに精子が受けたダメージが次の世代で問題となることもある。ヒトの突然変異に関係した疾病(軟骨生成不良症、多発性内分泌腫瘍症、アペール症候群など)の多くは、男性の生殖細胞に関係しているという研究結果も出ている。この様な自然に起こる突然変異ばかりではなく、環境要因に起因するものでも、子供の若年性腫瘍の原因となっているケースもある(ヘビースモーカーの男性の子供は、4倍ガンになりやすいという統計も出ている)。

このような毒物の影響やもともとの低い受精能力に加え、避妊薬の出現や人為的な妊娠技術などの種々の影響が合わさって現れているのが現状であると考えられる。この様な強い選択淘汰圧を受けた場合、たとえ繁殖に有利な遺伝形質であったとしても生き残れるチャンスはずっと少なくなる。その結果、世代を重ねるたびに精子の品質は悪化し、ますますヒトの繁殖力の低下を招くであろう。

ヒト精子の低い受精能力やダメージを受けやすい性質の原因として、最近2つの要因が確認された。1つは、Y染色体における高頻度の遺伝情報の欠落、もう1つは、酸化ストレスの影響である。この2つとも同時に関係していると我々は考えている。

Y染色体は他の染色体と比べると遺伝子の欠落が起こりやすい。なぜならば、X染色体と相補的ではないため、組み換えによって欠損部分を補えないからである。過去3億年の哺乳類進化の歴史を見ると、最初はX染色体より派生したと思われるY染色体であるが、徐々にその遺伝情報を失い、今や当時の姿は見えない。Y染色体上に現在残っている遺伝子は、性の決定と精子形成に関わる遺伝子のみである。

もともとY染色体には約1500個の遺伝子があったと見積もられている。その後3億年の間に、大半が完全に失われたか、あるいは、不活性化して偽遺伝子となっている。現在残っているのはわずか50個のみである。平均すると100万年で5個の遺伝子が失われたこととなる。このまま同じ速度で遺伝子が失われ続けると、重要なSry遺伝子(精巢の決定因子の本体)などもやがて失われ、約1000万年でY染色体の遺伝子すべてが消失してしまう計算となる。あり得ない話ではなく、実際、ハタネズミの一種ですでに起こっている現象である。この種では、Y染色体すらなくなっている。

加速度的なY染色体の崩壊は、ヒトでも同じことで、男性不妊患者の5 - 15%が、Y染色体上で起こった大規模な遺伝子

欠損が原因となっている。このような突然変異は不稔となり形質が子孫に受け継がれることはない(世代を越えて蓄積されることはない)ので、5 - 15%という変異発生率は、逆にいかにY染色体がダメージを受けて変異を起こしやすいかを物語っている。また、たとえ染色体上での小さな配列の欠落であっても、Y染色体の複製が不完全となり、精子形成の過程で、その遺伝子が失われることもあると考えられる。

もう1つのDNA損傷の原因として酸化ストレスがある。精子は活性酸素を多く産生する上に、その酸化反応を受ける標的分子も多い。逆に細胞質が少なく、遺伝子の転写も行われていないので、DNA修復酵素や抗酸化物質が少ない。酸化ストレスは、直接、精子のDNA断片化を引き起こし、男性不妊の主原因となっているのである。そのようなDNA断片化は精子の突然変異を招き、やがて、組み換えエラーにより、染色体上に固定されるのであろう。繰り返し配列が多いY染色体では、組み換えエラーそのものも高い頻度で起こるものと考えられている。この様なDNA損傷は、受精後の変異の原因ともなるであろう。その損傷は、発生を始めた個体の生殖系列細胞へももちろん引き継がれ、次世代の不妊・疾病・発ガンなどの原因となることもある。

現時点では、酸化ストレス、DNA断片化、ヒト精子不能が今後どのような結果を招くのか我々は知らない。しかし、確かに言えることは、脆弱なY染色体が盛んに種々の攻撃にさらされていることである。その結果、DNA欠損の生じた男性は、性の発現が不完全となるか(性転換するか)、不妊となるかの二者択一を迫られることとなる。これを避けるためには、性決定や生殖に関わるY染色体の遺伝子は、容易に欠落しないように数多く複製され増幅されるか、もしくは、まったく別の性決定のしくみが出現しなければならぬであろう。結果的に、現在の人類は、別の性決定や分化のしくみをもった新人類に置き換わるかも知れない。その新人類は、それが直接由来した種族の形質を引き継ぎ、現在の人類とは多くの点で異なった形質のものとなるであろう。

Y染色体の選別操作によって、急激な淘汰が誘発されることも明白である。もし、Y染色体上の遺伝子が他のものに比べて非常に有利な形質(複製されている、酸化ストレスを受けない、DNAの自己修復ができるなど)を持っていれば、急速に他のY染色体と置き換わってゆくであろう。しかし、Y染色体の遺伝子は組み換えによって再編成されないため、もし他に有害な遺伝子を同時に含んでいた場合、それらは生殖戦略上有利な遺伝子にヒッチハイクするような形で、急速に他個体へと広まり、やがて、集団の中で固定されるのである。

さらに詳しく知りたい場合には

Aitken, R. J. *J. Reprod. Fertil.* **115**, 1-7 (1999).

Marshall Graves, J. A. *Biol. Reprod.* **63**, 667-676 (2000).

Just, W. et al. *Nature Genet.* **11**, 117-118 (1995).

Kuroda-Kawaguchi, T. et al. *Nature Genet.* **29**, 279-286 (2001).

Kamp, C. et al. *Mol. Hum. Reprod.* **7**, 987-994 (2001).

(訳: 上村)