

総 説

脳の性分化，性差の研究について

有 阪 治^{1,2)}

I. はじめに

性別にはセックスとジェンダーの2種類がある。セックスは、生まれ持った体の性別，すなわち性腺，生殖器，性機能などの身体面に現れる生物学的性を指し，通常は出生までに男女のいずれかに分化している。それに対して，男の子の方が活発で乱暴だ，女の子は気持ちが細やかで優しいなどの精神的な根底にある性別，すなわち心理的あるいは心の性はジェンダーと呼ばれる。ジェンダー・アイデンティティ(性自認と訳される)は，自分が男(女)である，あるいは女(男)であるらしいと感じる性の自己認識であり，性同一性のことである¹⁻³⁾。

乳児期に手術事故で陰茎を失った男児が精巣切除後に女児として養育されたが，性自認が男性であったために再び男性として生活することになった事例が1997年に報告されるまでは，ジェンダー・アイデンティティは出生後に選択された養育上の性に沿って育てられることにより確立するものと考えられていた⁴⁾。

脳の性分化の現れである心の性としてのジェンダーがどのように形成されるのかを知ることは，小児の精神心理的な性の問題を理解し，また，性腺や性器の発育が非典型的で，男女の性別の判定が困難である性分化疾患(Disorders of sex development: DSD)への対応を考えるうえで重要である⁵⁻⁷⁾。本稿では脳の性分化に関する最近の脳科学の研究について，筆者らの研究結果も踏まえて述べていく。

II. 性同一性について

図1は性自認，性的指向，遊び，玩具への興味，身長などについて，性差の隔たりを比較したものである⁸⁾。身長は男女差と比べると，精神心理的な性差である性自認や性的指向の性差ははるかに大きい。

ヒトの性の分類を表1に示す。ジェンダーの最も基本的な要素は性同一性であり，一貫して持ち続けている性の自己認識であり，性自認と呼ばれる。性同一性は自分が男性，女性，またはその他の性(トランスジェンダー)であるという，個人の基本的認識を指す^{1,7,9)}。

ヒトは2歳頃には自分や他人がどちらの性に属するかを理解するようになり，自分が男女のいずれかであるという性同一性は，3歳頃までには確立(固定化)し，

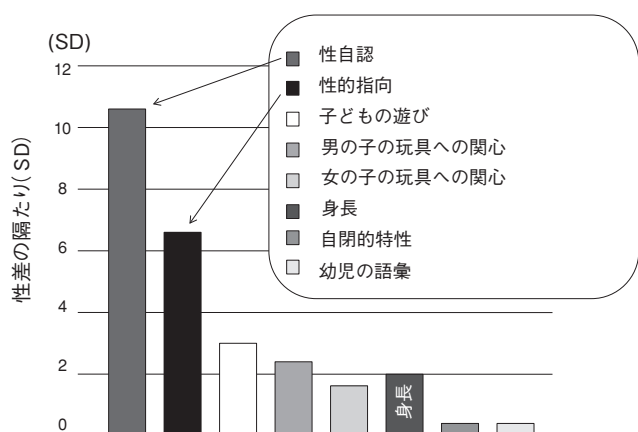


図1 性自認，性的指向，遊び，玩具への興味，身長などの性差の隔たりの比較
(身長は男女差の隔たりを基準としている)

表1 ヒトの性の分類

生物学的な性 (からだの性)
遺伝的な性 (性染色体・性決定遺伝子)
性腺の性 (精巣, 卵巣)
性器の性 (内性器・外性器)
精神心理的な性 (こころの性)
性同一性, 性自認 (gender identity)
性的役割 (gender role)
性的指向 (sexual orientation)
(異性愛, 同性愛 (Gay/Lesbian), 両性愛)

4～5歳で性自認が変わることなく永続的であることを認識するようになる²⁾。

性同一性の確立後には次第に性的役割を身につけていく。すなわち、言葉使いや、選択する遊びの種類、服装や持ち物の色などさまざまなところから男の子、女の子の特徴が出現してくる。玩具の男女による好みの違いは、生後12か月頃から現れるとされる。なお、健常者において性同一性と性的役割は必ずしも一致しないことがあってもよい^{2, 10, 11)}。性的指向とは、男性、女性のどちらかに、あるいは両性に魅力や愛着を感じるかという、恋愛や性愛の対象の性別を指す。

なお、近年の保健や健康の分野で注目されているジェンダー学においては、ジェンダーは生物学的性差を指すセックスに対して、社会的・文化的性差の意味で用いられる^{11, 12)}。

また、ジェンダー・アイデンティティの起源やその形成をめぐるのは、生物学・医学とジェンダー学の立場で、それが先天的か後天的かというようなどらえ方に違いがある。生物学・医学の分野では、誕生前に遺伝子やホルモンの影響から脳の性分化が進み、出生時には男か女になるという指向性をすでに有していると現在は考えられている^{13~15)}。

Ⅲ. 脳の性分化とジェンダー

ジェンダーはNature (生まれつき)なのかNurture (育ち)なのか? 生物学的な性差を示す性腺や内・外性器は、正常では出生までに男女のいずれかに分化している。一方、精神心理的な心の性差である性自認は、出生時には確立されておらず、「外性器の形態で判断される性に見合った社会的性が選択されて養育されることにより形成される」という、ジョン・ホプキンス大学の心理学者であるマネーが1960年代に提唱した、「ジェンダー・アイデンティティはもっぱら養育

の影響により決まる」という理論が広く受け入れられてきた¹⁶⁾。

しかし、乳児期に手術事故で陰茎を失った男児(ジョン)が精巣切除後に女兒(ジョアン)として養育されたものの、性自認が男性であったために再び男性(ジョン)にもどったケース(ブレンダ症例として日本では知られている)のダイヤモンドらによる報告は⁴⁾、マネーの理論を揺るがすことになった。すなわち、精神心理的な心の性は、出生前に起こっている脳の性分化の結果として、出生時にはニュートラルな状態ではなく、すでに男女のどちらかに分化している可能性が高いと考えられるようになった。

さらに、性ホルモンの異常によって起こる性分化疾患である 17β ヒドロキシステロイド脱水素酵素3型欠損および 5α 還元酵素2型欠損の症例(いずれも胎児期に外性器の男性化は起こらないが、脳は程度の差はあるが男性ホルモンであるアンドロゲンの作用を受けると考えられる)¹⁷⁾において、いったん女性として養育されていた児の多くが、思春期以降は男性として生活することを望むようになることも、養育の影響よりも胎児期の性ホルモン環境(アンドロゲンが脳に作用する)の性自認形成への影響が大きいことを裏付けている^{13, 18, 19)}。

このような理解に基づけば、生物学的性と性自認の不一致による性同一性障害(Gender Identity Disorder: GID)あるいは自己の性別に違和感を感じる性別違和(Gender Dysphoria: GD)は、胎生期の脳の性分化の過程で生じた何らかの過誤が原因であると考えられる。なお、2013年に米国精神医学会は、「GID(性同一性障害)」を疾患や障害としての語義を薄めるために「GD(性別違和)」に変更した。

Ⅳ. 脳の性分化と認知機能の性差

60年前にPhoenixらは、出生前の雌モルモットにアンドロゲンを作用させることにより、行動が雄性化することを初めて報告した²⁰⁾。その後ヒト以外のほ乳動物では、出産をはさんだ周生期の一定の臨界期に、精巣から分泌されるアンドロゲンであるテストステロンが脳に作用することにより、生殖機能や行動を支配する性中枢が雄性化することが明らかにされた。アンドロゲンが作用しない場合には脳は雌性化するようにプログラムされているので、脳の基本型(デフォルト)は雌である¹³⁾。ヒトの場合においても、胎生期の初期

に胎児精巣から、胎盤性ゴナドトロピンの刺激により分泌されるテストステロンにより脳が男性化すると考えられている^{13, 21, 22)}。

脳の認知機能の性差に関しては、雄は雌と比べると空間的、視空間的な技能を要する課題が得意である。例えば、雄ラットは迷路テストで雌より迷うことが少なく、男性は平均して女性に比べて種々の空間認知課題で優れている。これとは反対に、女性は言語能力テストで男性を凌ぐものが多い。女性の言語能力の優位性は、脳内の言語機能の左右分化の程度の性差を反映しており、機能的MRI (Functional MRI) での研究によれば、単語を黙読させたときに、女性では左大脳半球のブローカの言語中枢である下前頭回のみでなく、右半球の下前頭回にも活動がみられる場合が多いのに対して、男性では左半球のみにしか反応が出ない。このような認知機能の性差は生まれつきのもと考えられる。

一方、アンドロゲン不応症 (精巣女性化症候群) では、視空間テストの結果は彼らの親類の男性と比べて有意に悪く、女性の親類と比べても悪かった。先天性なゴナドトロピン欠損のためにアンドロゲンの分泌が起らないカルマン症候群においても、同様に視空間認知機能が劣ることが報告されている。このように空間認知機能の発達には胎生期のアンドロゲンが重要な鍵を握っている可能性が高い^{13, 23, 24)}。

アンドロゲンによる脳の性分化

1) アンドロゲンの作用と脳の構造

脳にはステロイド受容体が多数存在し、アンドロゲンなどの性ステロイドの脳への作用機序としては、中枢神経系の発生過程の可塑性に富んだ神経組織に対する不可逆的な形成 (organizational) 作用と、神経系に対する可逆的な活性化 (activational) 作用がある^{23, 25, 26)}。アンドロゲンはニューロンの数、軸索や樹状突起の進展、シナプス形成、神経細胞のアポトーシスなどを調整して、脳の発生過程における神経回路の形成を制御・修飾している。その結果、動物では視床下部にある性中枢の分界条床核 (bed nucleus of the stria terminalis) の大きさに雌雄差 (大きさ: 雄 > 雌) が認められ、性的2型核とも呼ばれる。ヒトにおいて男性から女性に転換した性同一性障害例において、この神経核が一般男性や同性愛男性よりも、女性に近い体積であったことが報告されている²³⁾。

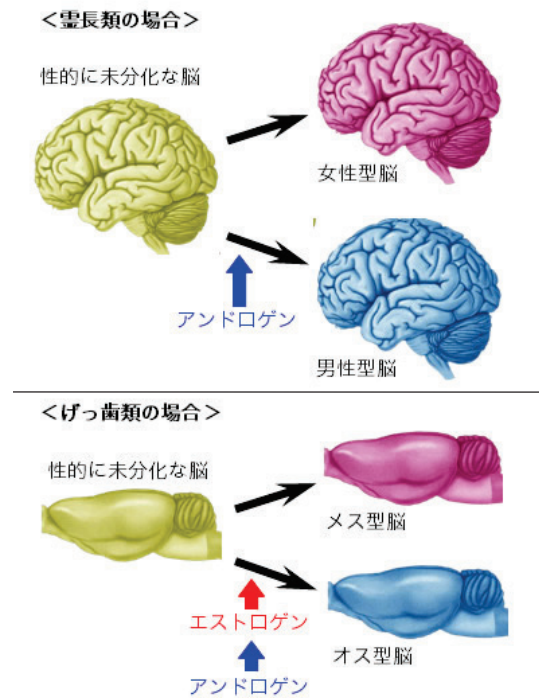


図2 脳の性分化—アンドロゲン説

- げっ歯類 (ラットやマウス) では、出生前後の周生期に精巣から分泌されたアンドロゲンが脳内の芳香化酵素によりエストロゲンに転換されてから脳に作用してオス型脳に分化する。
- 霊長類 (ヒトやサル) では、胎生初期に精巣から分泌されたアンドロゲンが脳に直接作用して男性型脳に分化する。

脳のマクロの構造に関して、剖検例での検討で女性は男性に比べて脳梁膨大部が太いとされていた²⁷⁾。しかし、女性は脳のサイズが小さいために相対的に脳梁が大きいのではないかとする、否定的な最近の見解もある²⁸⁾。

2) アンドロゲンによる性分化の時期

ヒトでは胎生6~12週にかけて胎児精巣からの分泌が増加するアンドロゲンであるテストステロンは、5 α 還元化酵素2型の作用でジヒドロテストステロン (DHT) に転換されて男性化作用を発揮するが、テストステロンはDHTに転換されず、脳に直接作用して脳の男性化を来す。ヒト以外の動物では、アンドロゲンは脳局所に存在する芳香化作用を持つアロマターゼの作用でいったんエストロゲンに転換されてから脳に作用することがわかっている (図2)^{13, 23, 26)}。脳がアンドロゲンによって男性化することは、アンドロゲン受容体を欠損している完全型アンドロゲン不応症例において性自認が完全に女性であり、性的指向が男性に向いている異性愛であることから裏付けられる¹⁸⁾。

胎生8~16週に起こるテストステロンの急激な増加はアンドロゲンシャワーと呼ばれ、まだ男女のいずれ

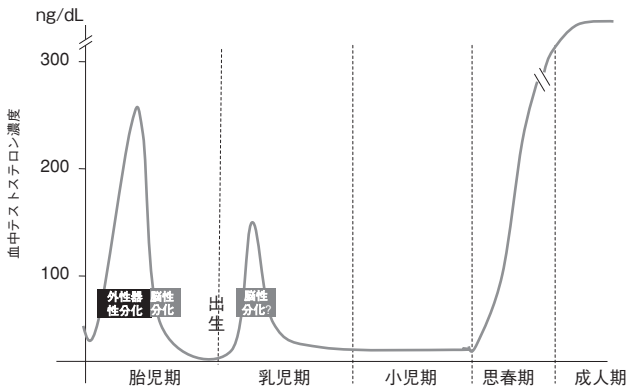


図3 胎児期から成人期までの正常男子の血中テストステロン濃度の変化と性分化の起こる時期

脳が性分化する時期は外性器が男性化する時期より遅い。出生直後のテストステロンの上昇 (mini-puberty) も脳性分化に関与している可能性がある。



図4 先天性副腎過形成症女児の自由画

大地、花、太陽を描くという女児の自由画の特徴の中に、車、電車などの男児が好むモチーフが描かれている。一般女児は闘いを表現することはないが、上段の絵の左上部には闘いのシーンが描かれている。これらは、胎児期のアンドロゲンの脳への影響と考えられる³⁸⁻⁴⁰⁾。

にも分化していない中間型の外性器を男性化するが、脳の性分化は外性器が男性化する時期より遅れるとされる。したがって、外性器の男性化の程度は必ずしも脳の男性化の程度を反映しない^{29,30)}。

テストステロンは胎生初期だけでなく、生後3か月頃にも一過性に精巣からの分泌が増加する (図3)。この現象は mini-puberty と名付けられ、陰茎や陰囊の発育形成に関与するとされるが³¹⁾、脳の発達や性分化へ影響する可能性も想定されている^{8,32)}。ただし、出生後早期に精巣の摘出处置を受ける総排泄腔外反症患児の多くが性自認は男性として生活していることなどから、出生直後のテストステロンの増加は脳の性分化への影響は小さいとする見解もある³³⁾。

V. アンドロゲンによる脳性分化のモデルとしての先天性副腎皮質過形成症

胎児期に性ホルモン環境が変わり、脳が副腎から過剰に分泌されるアンドロゲン (副腎性アンドロゲン) に暴露される、21水酸化酵素欠損による先天性副腎皮質過形成症 (congenital adrenal hyperplasia : CAH) 女児において、精神心理的な性発達や行動を分析した研究はこれまでに多数ある^{13,34-36)}。

1. CAH 女児の性的役割

成人の CAH 女性は活動的で、男性の職業に関心が向いているとされる。小児期の性的役割に関しては、CAH 女児が一般女児より活発 (おてんば) で戸外のボール遊びなどが好きであり、玩具は人形ではなくミニカーなどで遊んでいることが知られている³⁵⁻³⁷⁾。色の嗜好に関しては、CAH 女児は一般女児が好むピンク色でなく青色を好む。また、CAH 女児の描く自由画には、モチーフとして乗り物が描かれ男児画の特徴がみられる (図4)³⁸⁻⁴⁰⁾。

また、胎生期アンドロゲンの空間認知能への影響を粘土の造形表現から検討した結果、CAH 女児ではパーツごとに積み上げる、マッチ棒を芯材として組み立てる、細かい塊を重ねて立体化するなどのように、男児に認められる技法がよく用いられていた⁴¹⁾。

すなわち、胎児期の脳へのアンドロゲンの影響により、CAH 女児は女性としての行動や振る舞いである性的役割が男性化し、あるいは女性として非典型的 (female-atypical) な行動をするようになったことを意味する³⁴⁾。

Berenbaum は、CAH 女児と一般のおてんば女児および一般の非おてんば女児の性自認スコアを比較して、CAH 女児と一般おてんば女児との間でスコアのオーバーラップがみられることを報告している³⁰⁾。

実際、胎児期に脳の男性化を起こすアンドロゲンが、女児の性役割行動のどの部分に影響を与えているかは明らかではない。そこで筆者らは、非おてんば女児、おてんば女児、CAH 女児に関して、性役割にどのような差異がみられるかを検討した (表2)。両者の決定的な違いは色の好みであり、CAH 女児は青色を好み、一般女児が選ぶピンク色や肌色を選ばないということがわかった。また、おてんば女児は乳児 (赤ちゃん) への関心が高く世話をしたがすが (非おてんば女児よ

表2 非おてんば女兒・おてんば女兒・CAH 女兒の性役割, 性指向の差異に関する調査⁴²⁾

	非おてんば女兒 801人	おてんば女兒 1,129人	CAH 女兒 18人
ボール投げ, ボール蹴り遊びが好き	41.1%	75.2%	92.3%
お絵かきで乗り物を描く	4.7%	9.5%	44.4%
髪の毛の好み (長い髪)	76.2%	67.2%	15.4%
男の子と遊びたがる	25.6%	47.0%	53.8%
男の子の格好をする	2.2%	6.1%	15.4%
男の子になりたいと言う	12.4%	5.5%	15.4%
赤ちゃんに興味がある (世話をしたがる)	64.3%	73.5%	23.1%
赤ちゃんを可愛がる	67.4%	76.4%	38.5%
本人が現在好む色 (赤系)	22.1%	29.0%	15.4%
本人が現在好む色 (ピンク系)	74.3%	76.1%	15.4%
お絵かきで好んで使う色 (青系)	52.6%	51.3%	88.9%
他人に物を投げつけることがある	25.5%	70.9%	30.8%
殴ったり, 蹴る, ひっかくことがある	40.0%	60.5%	53.8%
けんか, 口論をする	77.9%	87.5%	69.2%

り関心が高い), CAH 女兒は乳児への関心が低かった。CAH 女兒は攻撃性が高いことが予想されたが, 予想に反して一般のおてんば女兒の方が物を投げつけるなどの攻撃性が認められた⁴²⁾。

これらのことより, 胎児期にアンドロゲンが脳へ作用することにより空間認識やスピード感覚などのスキルが高まり, 動く対象物に価値を見出し, さらに色の選択として, 一般女兒が好むピンク色でなく青色を好むようになると考えられた。一方, アンドロゲンが攻撃性を高めることはなく, また, 赤ちゃんへの関心などの母性を低下させる傾向が認められたが, さらに今後検討する必要がある^{42, 43)}。

2. CAH 女兒の性自認, 性的指向

CAH 女兒は胎生期にアンドロゲンに暴露されるために性自認は女性であるとされる⁴⁴⁾。大山らは本邦の CAH 女兒142例において外性器の男性化度と性自認スコアとの関係を検討した結果より, 外性器の男性化度にかかわらずに CAH 女兒は従来通り女性として養育することが基本であると結論している⁴⁵⁾。

一方, CAH 女性において性別違和の頻度が一般女性より高い (5%対 0.005%) とする報告があり^{7, 46)}, CAH 女性の性同一性の形成については出生後の養育環境の影響も含めての検討が必要である⁴⁷⁾。さらに, CAH 女性の性的指向に関しては, 性自認は女性であっても性的指向が同性愛である例がみられる。出生時の外性器の男性化の程度とは関係がなく, 出生後のアン

ドロゲンの抑制が不十分であったケースで性的指向の変化がみられる例が多いようである^{7, 37, 48)}。

VI. 養育環境や思春期の性自認形成への影響

性同一性の形成には脳の性分化が基盤にあることは事実であるが, 出生後のホルモン環境や社会的・文化的な要因も影響すると考えられる。しかし, 養育環境の性同一性形成への影響は出生前のアンドロゲンの影響より小さいと考えられる^{18, 19, 33)}。

思春期前小児の数パーセントが, 正常な発達過程である性同一性や性的役割に対する探求の一環として, 一時的に異性になりたいと望むことがあり, これはジェンダーバリエーションと呼ばれるが, 思春期になるとその頻度が減少し成人期まで続くことは少ない。その理由として, 思春期に分泌が増加する性腺ステロイドであるアンドロゲンやエストロゲンは身体的な二次性徴を誘導するだけでなく, 脳に直接作用して性自認の安定や確立に関与している可能性があると考えられている。実際, 性早熟症では性自認の確立が早いとされる^{10, 37)}。

一方, ジェンダーバリエーションである小児のごく一部が, 思春期の開始に伴う自分の望まない体の変化とともに性違和感がさらに強化され, そのままトランスジェンダー(ゲイまたはレズビアン)の成人になる場合もある。この状況への対応としては, 性腺ステロイドの分泌を止めて, 希望しない性の特徴の体に変化していくのを止めるために, 思春期早発症の治療に用い

られる性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) アゴニスト製剤の注射を行うことがある。

小児のトランスジェンダーの頻度は1,000人に1人くらいと思われていたが、トロント大学の Zucker は、小児から成人までを含めて0.5~1.3%と推定している⁴⁹⁾。ただし、トランスジェンダーの全てが性同一性障害あるいは性違和というわけではない⁵⁰⁾。

なお、性的マイノリティーの意味で使われる LGBT は、女性同性愛者 (Lesbian), 男性同性愛者 (Gay), 両性愛者 (Bisexual), トランスジェンダー (Transgender) の各単語の頭文字を組み合わせた表現である¹⁾。

VII. 脳の性分化に関して検討されるべき問題

性同一性障害が一卵性双生児の兄弟で発症する頻度が高いことが報告されており⁵¹⁾、双極性障害などと同様に遺伝子的な関連性があることは否定できない。

環境の胎児期の脳性分化への影響として、エピジェネティクス機序 (脳の性分化に関係する遺伝子の発現の仕方への関与) も明らかにされており、内分泌攪乱物質が脳性分化へ影響する可能性もある⁵²⁾。可塑剤であるフタル酸エステルに妊娠中に暴露された男児の遊び方が女性化しているとの報告があり、内分泌攪乱物質の脳性分化への影響について今後の検討が必要である⁵³⁾。

性染色体の関与について、性染色体の持つ遺伝子情報が脳の性分化に影響している可能性 (direct sex-specific effect on brain) が注目されている。Y染色体とテストステロンの影響を分離して性行動や習慣への影響をマウスで観察した結果、生殖に関連した行動はテストステロンの影響を受けるが、性ホルモンとは独立して性染色体の影響を受けている脳機能が存在することが示されている。今後、完全型アンドロゲン不応症 (46, XY) などの臨床例において検討されるべき課題である^{54, 55)}。

脳の構造に関して、ヒトの脳全体にわたる脳スキャンの結果から、男性脳・女性脳と呼べるような違いは存在せず、ほとんどのヒトの脳は男性の特徴と女性の特徴が混在していたとする研究成果が最近発表された。この説にはその研究手法などについて反論もあるが、ジェンダーが多様であり単純に男女に二分できるものではない理由の説明になる⁵⁶⁾。

ごく最近では男女のいずれにも属さないジェンダー

の存在を認める国もあり、オーストラリアでは第三のジェンダーをパスポートの性別欄に表記できるようになり、ドイツでは出産後の出生証明書で性別欄を空白のままとすることを認めている。

VIII. おわりに

脳の性分化の現れである心の性としてのジェンダーがいかに形成されるのかについて述べた。脳の性分化には胎児期のアンドロゲンが重要な役割を果たし、アンドロゲンにより脳の構造的、機能的な性差が作られるが、決定的ではない。一方、アンドロゲンとは独立して、性染色体の影響を受けている脳機能が存在する可能性も指摘されている。さらに、性自認の形成には養育環境や思春期に増加して脳に作用する性ステロイドなどの出生後の因子の影響もあると考えられる。脳を男女に二分できるかどうかの問題を含め、今後解明されるべき課題が残っている。

文 献

- 1) Merens TA. Gender and sexuality in pediatrics. *Pediatr Ann* 2016; 45: e158-e161.
- 2) Bockting W. Sexual identity development. In: Kliegman RM, Stanton BF, et al (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed, Elsevier, Philadelphia, 2016: 931-936.
- 3) 佐々木 掌子. 性同一性障害の具体的な性自認機序 (Q & A). *日本医事新報* 2014; 4682: 68-69.
- 4) Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth: long-term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 298-304.
- 5) 緒方 勤, 堀川 玲子, 長谷川 奉延, 位田 忍, 向井 徳男, 安達 昌功, 有阪 治, 藤枝 憲二. 性分化異常症の管理に関する合同見解. *日本小児科学会雑誌* 2008; 112: 556-576.
- 6) 恵谷 ゆり, 位田 忍. 慢性疾患児の一生を診る. 性分化疾患. *小児内科* 2016; 48 (10): 1445-1449.
- 7) 有阪 治. 性分化疾患の長期予後—精神的性発達と性機能に関して—. *小児科* 2016; 57: 81-89.
- 8) Hines M, Spencer D, Kung KT, Browne WV, Constantinescu M, Noorderhaven RM. The early postnatal period, mini-puberty, provides a window on the role of testosterone in human neurobehavioral development. *Curr Opin Neurobiol* 2016; 38:

- 69-73. doi : 10.1016/j. conb. 2016.02.008.
- 9) Webtext : 性分化疾患の診断と治療. 作成 : 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会 (堀川玲子, 都研一, 石井智弘, 向井徳男, 濱島 崇, 位田 忍, 有阪 治) 2016年12月1日 第1版. http://jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf#search=%27性分化異常症の管理に関する合同見解%27 (2018年5月22日 アクセス)
- 10) Shumer DE, Nokoff NJ, Spack NP. Advances in the care of transgender children and adolescents. *Adv Pediatr* 2016 ; 63 : 79-102.
- 11) 有阪 治, 岡田 幸, 植田 静. ジェンダーの発達. *小児内科* 2018 ; 12 : 印刷中
- 12) 中村美亜. ジェンダー・アイデンティティ・ディスオーダー再考 : ジェンダーの心理・社会的構築性に目を向けて. *日本性科学会雑誌* 2005 ; 23 (1) : 37-46.
- 13) 有阪 治. 脳の性分化と性ホルモン. *日本小児科学会雑誌* 2000 ; 104 : 1073-1076.
- 14) 有阪 治. 脳の性分化—男の子らしさと女の子らしさ. *小児内科* 2014 ; 46 : 900-904.
- 15) Fisher A, Ristori J, et al. The molecular mechanisms of sexual orientation and gender identity. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Aug 25. pii : S0303-7207 (17) 30430-6. doi : 10.1016/j.mce. 2017.08.008.
- 16) Money J. Psychological evaluation of the child with intersex problems. *Pediatrics* 1965 ; 36 : 51-55.
- 17) Wilson JD. The role of androgens in male gender role behavior. *Endocr Rev* 1999 ; 20 (5) : 726-737.
- 18) Bakula DM, Mullins AJ, Sharkey CM, Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Wisniewski AB. Gender identity outcomes in children with disorders/differences of sex development : Predictive factors. *Semin Perinatol* 2017 ; 41 (4) : 214-217.
- 19) Sobel V, Imperato-McGinley J. Gender identity in XY intersexuality. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004 ; 13 (3) : 609-622.
- 20) Phenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959 ; 65 : 369-382.
- 21) Swaab DF, Hofman MA. Sexual differentiation of the human brain. A historical perspective. *Prog Brain Res* 1984 ; 61 : 361-374.
- 22) Gorski RA. Sexual dimorphisms of the brain. *J Anim Sci* 1985 ; 61 (Suppl 3) : 38-61.
- 23) 新井康允. 中枢の性分化—女の脳・男の脳—. *日本臨床* 2004 ; 62 (2) : 281-292.
- 24) 新井康允. 脳の認知機能の性差. *Clinical Neuroscience* 2009 ; 27 (10) : 1111-1114.
- 25) Arnold AP, Breedlove SM. Organizational and activational effects of sex steroids on brain and behavior : a reanalysis. *Horm Behav* 1985 ; 19 (4) : 469-498.
- 26) 有阪 治, 伊藤 哲, 藪田敬次郎. 脳のアンドロジェン代謝—性発育および性行動との関係—. *小児科診療* 1987 ; 50 : 2485-2494.
- 27) DeLacoste-Utamsing C, Holloway RL. Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science* 1982 ; 216 (4553) : 1431-1432.
- 28) Tan A, Ma W, Vira A, Marwha D, Eliot L. The human hippocampus is not sexually-dimorphic : Meta-analysis of structural MRI volumes. *Neuroimage* 2016 Jan 1 ; 124 (Pt A) : 350-366. doi : 10.1016/j.neuroimage. 2015.08.050. Epub 2015 Aug 31.
- 29) Savic I, Garcia-Falgueras A, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain in relation to gender identity and sexual orientation. *Prog Brain Res* 2010 ; 186 : 41-62.
- 30) Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance : evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 (3) : 1102-1106.
- 31) Main KM, Schmidt IM, Skakkebaek NE. A possible role for reproductive hormones in newborn boys : progressive hypogonadism without the postnatal testosterone peak. *J Clin Endocrinol* 2000 ; 85 (12) : 4905-4907.
- 32) Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ*. 2015 Feb 26 ; 6 : 3. doi : 10.1186/s13293-015-0022-1. eCollection 2015.
- 33) Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy as-

- signed to female sex at birth. *N Engl J Med* 2004 ; 22 ; 350 (4) : 333-341.
- 34) Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development : core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2004 ; 41 (1) : 75-81.
- 35) Berenbaum SA, Hines M. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. *Psychol Sci* 1992 ; 3 : 203-206. [Google Scholar]
- 36) Nordenström A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 (11) : 5119-5124.
- 37) Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior : effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol* 2011 ; 32 (2) : 183-200.
- 38) Iijima M, Arisaka O, Minamoto F, Arai Y. Sex differences in children's free drawings : a study on girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 2001 ; 40 : 99-104.
- 39) Arisaka O. Clinical case of brain sexual differentiation — As investigated in children's figure drawing. *Clin Pediatr Endocrinol* 2002 ; 11 (Suppl 18) : 41-50.
- 40) 飯島 恵, 有阪 治, 新井康允, 皆本二三江, 緒方 勤, 横谷 進, 荒木久美子, 甲田直也, 立花克彦, 東野博彦. 脳の性分化に関する研究—幼児画にみる男女差のスコアリングの試み—. *ホルモンと臨床* 1998 ; 33 : 186-189.
- 41) 島田由紀子, 堀川玲子, 有阪 治. 胎生期性ホルモンの空間認知能への影響を粘土の造形表現からみた検討. *ホルモンと臨床* 2010 ; 58 : 1107-1110.
- 42) 有阪 治, 市川 剛, 小山さとみ, 西連地利巳, 島田由紀子, 堀川玲子, 位田 忍. アンドロゲンの性役割, 性指向への影響—おてんば女兒と先天性副腎過形成症女兒での比較検討. 第52回日本小児内分泌学会 2018年10月, 東京.
- 43) 有阪 治. 性分化疾患の長期予後と性自認の実態把握—性分化疾患の実態把握と治療指針作成. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 研究分担報告書 (代表:緒方 勤). 平成24年度成果報告書, 2013 : 1-4.
- 44) Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development : core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behavior in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2014 ; 41 (1) : 75-81.
- 45) 大山建司, 深見真紀, 緒方 勤. 性分化疾患の性自認に関する調査研究. *日本小児科学会雑誌* 2013 ; 117 : 1403-1408.
- 46) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005 ; 34 (4) : 389-397.
- 47) Berenbaum SA. Beyond pink and blue : The complexity of early androgen effects on gender development. *Child Dev Perspect*. 2018 Mar ; 12 (1) : 58-64. doi:10.1111/cdep. 12261. Epub 2017 Nov 1.
- 48) 有阪 治. 性分化疾患の長期予後—とくに精神的性発達の解析について—ホモセクシュアリティである先天性副腎皮質過形成女性の解析およびアンドロゲンの性自認・性指向形成への影響に関する考察—性分化疾患の実態把握と治療指針作成. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業). 平成23年度研究分担報告書 (代表:緒方 勤), 2012 : 31-36.
- 49) Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health* 2017 ; 14 (5) : 404-411.
- 50) Olson KR, Durwood L, DeMeules M, McLaughlin KA. Mental Health of transgender children who are supported in their identities. *Pediatrics*. 2016 Mar ; 137 (3) : e20153223. doi : 10.1542/peds. 2015-3223. Epub 2016 Feb 26.
- 51) Heylens G, De Cuypere G, Zucker KJ, Schelfaut C, Elaut E, Vanden Bossche H, De Baere E, T' Sjoen G. Gender identity disorder in twins : a review of the case report literature. *J Sex Med*. 2012 Mar ; 9 (3) : 751-757. doi : 10.1111/j.1743-6109. 2011. 02567. x. Epub 2011 Dec 6.
- 52) Forger NG. Epigenetic mechanisms in sexual differ-

- entiation of the brain and behaviour. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016 Feb 19 ; 371 (1688) : 20150114. doi : 10.1098/rstb.2015.0114. Epub 2016 Feb 1.
- 53) Kundakovic M, Champagne FA. Epigenetic perspective on the developmental effects of bisphenol A. *Brain Behav Immun* 2011 ; 25 (6) : 1084-1093.
- 54) McCarthy MM, Arnold AP. Reframing sexual differentiation of the brain. *Nat Neurosci* 2011;14(6) : 677-683.
- 55) Savic I, Frisen L, Manzouri A, Nordenstrom A, Lindén Hirschberg A. Role of testosterone and Y chromosome genes for the masculinization of the human brain. *Hum Brain Mapp* 2017 ; 38 (4) : 1801-1814.
- 56) Joel D, Berman Z, Tavor I, Wexler N, Gaber O, Stein Y, Shefi N, Pool J, Urchs S, Margulies DS, Liem F, Hänggi J, Jäncke L, Assaf Y. Sex beyond the genitalia : The human brain mosaic. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 (50) : 15468-15473.