

研究種目： 特別推進研究  
研究期間： 2006～2010  
課題番号： 18002012  
研究課題名（和文） ショウジョウバエ *fru* 遺伝子による脳神経系と行動の性決定機構に関する研究  
研究課題名（英文） Studies on the mechanism of neural and behavioral sex determination by the *Drosophila* fruitless gene  
研究代表者 東北大学・大学院生命科学研究科・教授  
山元 大輔 (YAMAMOTO DAISUKE)  
研究者番号： 50318812

研究分野：行動遺伝学

科研費の分科・細目：神経科学

キーワード：性行動、性分化、性転換、ニューロン発生、*Drosophila*

### 1. 研究計画の概要

雄が同性愛行動をとる突然変異体、*satori* の変異原因遺伝子 *fru* を解析し、*fru* を発現する介在ニューロンの一つ、mAL が顕著な形態上の性的二型を示すことを発見した。*fru* 機能を失った変異体雄では mAL が完全に雌化していることから、*fru* 遺伝子が脳と行動の性差形成を支配する主因と推察された。

上記の研究から *fru* 発現ニューロンの性差が性特異的行動を生み出す可能性の検証、ニューロンの性差形成機構の解明が焦眉の課題として浮上した。そこで、*fru* 発現ニューロンをすべて同定してクラスターごとに操作を加え、性行動に果たすその機能を決定する。また、Fru の共同因子、標的遺伝子の同定を通じて、性差形成の分子機構を解明する。

### 2. 研究の進捗状況

雌雄の脳内で *fru* を発現している約 2000 のニューロンを 1～数十個ずつ標識し、細胞体の位置と神経突起の投射パターンに基づいて 50 のクラスターに分類、命名してマップを作成した。続いて、同様の手法により雌の脳の少数のニューロンクラスターだけを *tra* 機能喪失型変異ホモ接合体とし、その作用により当該細胞のみ雄化させた。なお、*tra* 遺伝子正常型産物は雌化因子である。

この性モザイク“雌”を正常な雌と対面させたところ、一部の個体が雄として振る舞い、求愛を行った。つまり、行動のジェンダータイプは雄と判断された。

こうして個々のモザイク個体について行動が「雄型」か「雌型」かを判別したのち、脳を摘出して雄化されているニューロンを同定した。その結果、行動が雄型であるもの

に共通して雄化が起こっていたニューロンは唯一、P1 と命名したクラスターであった。

雌雄の脳の比較から、P1 は正常な雌には存在せず、雄のみが持つニューロン群であることが判明した。これは、性決定因子の一つである Doublesex の雌型タンパク質、DsxF が性染色体構成 XX の個体に存在するため、その作用により細胞死が誘導されて、雌の脳から P1 ニューロンが除去されるためであった。一方、もう一つの性決定因子である Fru タンパク質は雄特異的に発現し、P1 ニューロンの神経突起の正しい場所への伸長に必要であった。このように、二つの性決定因子の作用下に P1 ニューロンは雄特異的に形成され、それを持つ個体に雄型の行動をとらせると考えられる。これらの実験から、P1 は雄の性行動を開始させる司令機能を有するニューロンであると結論した。

以上のようなニューロン回路の研究の一方で、Fru の cofactor や標的遺伝子を探索することを通じて、Fru タンパク質の作用機構を追求することとした。

Fru と遺伝的相互作用を示す遺伝子にはクロマチン制御因子が複数含まれており、Fru がこのプロセスを介して転写制御に関与し、脳の性分化を実現する可能性が強く示唆された。

### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。Fru の分子レベル、細胞レベルでの機能の様式について全体像を描き出す作業がまもなく完了できると予想されるため。

#### 4. 今後の研究の推進方策

雄の性行動を開始させるニューロン群が特定できたので、今後はそれらのニューロンとシナプスを形成している入・出力ニューロンの解剖学的同定を目指す。続いて、雌を刺激に用いて雄の中枢ニューロンから光学的手法により活動記録をとり、行動中の個体でそれらのニューロンの機能を決定する。一方で Fru パートナーと標的遺伝子を確定する。

#### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 9 件)

1. Koganezawa, M., Mastuo, T., Kimura, K-I., and Yamamoto, D. The shaping of *Drosophila* male courtship posture by a gustatory pheromone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* (2009, in press) 査読有り
2. Takeuchi, K., Nakano, Y., Kato, U., Kaneda, M., Awano, W., Yonemura, S., Kiyonaka, S., Mori, Y., Yamamoto, D. and Umeda, M. Changes in temperature preferences and energy homeostasis in Dystronglycan mutants. *Science* 323, 1740-1743, 2009. 査読有り
3. Kimura, K-I., Hachiya, T., Koganezawa, M., Tazawa, T. and Yamamoto, D. Fruitless and Doublesex coordinate to generate male-specific neurons that can initiate courtship. *Neuron* 59,759-769, 2008. 査読有り
4. Yamamoto, D. Brain sex difference and function of the *fruitless* gene in *Drosophila*. *J. Neurogenet.* DOI: 10.1080/0167706082298491, 2008. 査読有り
5. Yamamoto, D. The neural and genetic substrates of sexual behavior in *Drosophila*. *Adv. Genet.* 59, 39-66, 2007. 査読有り

〔学会発表〕 (計 23 件)

〔図書〕 (計 10 件)

〔その他〕 新聞掲載 (計 4 件)