

## 自己評価報告書

平成23年 4月4日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2008 ~ 2011

課題番号：20370093

研究課題名 (和文) 脊椎動物の性決定システム進化

研究課題名 (英文) Evolution of sex-determining systems in vertebrates

## 研究代表者

伊藤 道彦 (ITO MICHIO)

北里大学・理学部・准教授

研究者番号：90240994

研究分野：進化発生生物学

科研費の分科・細目：生物科学・進化生物学

キーワード：性決定遺伝子、脊椎動物、性染色体、生殖巣、遺伝子進化

## 1. 研究計画の概要

本研究は、脊椎動物の性決定システムを分子レベルで比較解析し、性決定・性分化におけるシステム進化を議論・提案する事を目的とし、以下の計画で研究を展開している。

(1) アフリカツメガエルでは、DMファミリー遺伝子に属する DM-W が卵巣形成遺伝子発現ヒエラルキーの頂点に位置する性決定遺伝子であるという仮説の検証。(2) アフリカツメガエル DM-W 遺伝子の分子進化の解析。

(3) DM ファミリー遺伝子に属する DMRT1 の脊椎動物進化過程における分子進化・機能進化の解析。(4) 哺乳類 (真獣類) 性決定遺伝子 Sry が属する Sox ファミリー遺伝子の分子進化の解析。(5) DMRT1 主導から SRY 主導の性 (雄) 決定へのシステム進化の解析。

## 2. 研究の進捗状況

(1) アフリカツメガエル DM-W の解析：① DM-W 発現トランスジェニック幼生の解析を行った所、ZZ (遺伝的雄) 生殖巣で、性決定期から初期性分化期に ZW (遺伝的雌) の生殖巣で特異的に発現する雌化遺伝子 (Foxl2 遺伝子、アロマターゼ遺伝子 Cyp19) の上方制御が認められた (Sex. Dev. 2008)。② *X. laevis* DMRT1 のゲノムクローンを単離後、DM-W 遺伝子構造と比較した所、DM-W は DMRT1 の第1~3エクソンの重複と新たな第4エクソンの創出によって誕生 (分子進化) したと考えられた (生物の科学 遺伝 2009/比較内分泌学 2009)。

(2) DMRT1 の脊椎動物進化過程における分子進化・機能進化：魚類、両生類、鳥類、哺乳類の各種において、DMRT1 遺伝子の転写開始点を同定した。現在、発現解析、およびプロモーター解析を行っている。また、遺伝子

導入動物の解析から、DMRT1 はアフリカツメガエルの精巣形成上位遺伝子である事が示唆された (Development 2010)。

(3) Sry 型 (Sox) ファミリー遺伝子の分子進化の解析：哺乳類 (真獣類) の Y 染色体上の性決定遺伝子 Sry と同様に Sox3 の重複進化で生じた Sox15 遺伝子は、真獣類進化過程で筋再生・胎盤形成のために新機能付加 (neofunctionalization) された遺伝子である可能性を考察する等、プロモーター進化を含む遺伝子進化と遺伝子発現および機能との関連性についての考察を報告した (Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010)。

(4) DMRT1 主導から SRY 主導の性 (雄) 決定へのシステム進化に関する解析：脊椎動物の雄化の基盤となる DMRT1 主導の性 (雄) 決定システムは、哺乳類の体制進化過程で SRY 主導の性 (雄) 決定システムに再構築された、という進化仮説を考察した (Development 2010/FEBS J. 2011)。現在、この進化仮説の傍証のための解析を検討中である。

## 3. 現在までの達成度

② 概ね順調に進展している。

(理由) <2. 研究の進捗状況> で記載したように、(1) ~ (5) においてそれぞれ、成果を順調に学術論文等で報告している。

## 4. 今後の研究の推進方策

(1) DMRT1 重複進化型の性決定遺伝子 DM-W (アフリカツメガエル) および DMY (メダカ) の分子進化の解析：DM-W および DMRT1 は、ZZ/ZW 型および XX/XY 型の性決定機構を獲得あるいは固定するために、精巣形成上位遺伝子 DMRT1 から重複によって分子進化した新機

能付加型遺伝子と考えることができる。この進化仮説の検証を、DNA 変異、アミノ酸置換、DNA 結合能、転写制御能という観点からイン・シリコおよびイン・ヴィトロで解析を行う。

(2) DMRT1 の脊椎動物進化過程における分子進化・機能進化：ツメガエル、マウス、メダカの DMRT1 プロモーターの解析を行い、発現時期と発現細胞、さらに機能との連関において、進化的考察を行う。

(3) DMRT1 主導から SRY 主導の性 (雄) 決定へのシステム進化に関する解析：DMRT1、Sry 型遺伝子 Sox 9、エストロゲン合成酵素 (アロマターゼ) 遺伝子、TGF ベータファミリー遺伝子に注目し、哺乳動物 (真獣類、有袋類、単孔類)、非哺乳動物の脊椎動物各種の遺伝子構造、遺伝子発現性に関する共通性と差異性を調べ、性システム進化の考察を行う。

#### 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 8 件)

- (1) Yoshimoto, S. and Ito, M. A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*. FEBS J. 278, 1020-1026, 2011.
- (2) Yoshimoto, S., Ikeda, N., Izutsu, Y., Shiba, T., Takamatsu, N. and Ito, M. Opposite roles of DMRT1 and its W-linked paralogue, DM-W, in sexual dimorphism of *Xenopus laevis*: Implications of a ZZ/ZW -type sex-determining system. Development 137, 2519-2526, 2010.
- (3) Ito, M. Function and molecular evolution of mammalian Sox15, a singleton in the SoxG group of transcription factors. Int. J. Biochem. Cell Biol. 42, 449-452, 2010.
- (4) Okada, E., Yoshimoto, S., Ikeda, N., Kanda, H., Tamura, K., Shiba, T., Takamatsu, N., Ito, M. *Xenopus* W-linked DM-W induces Foxl2 and Cyp19 expression during ovary formation. Sex. Dev. 3, 38-42 2009.
- (5) 伊藤道彦. アフリカツメガエルの ZZ/ZW 型性決定の分子機構-性決定システム進化- 比較内分泌学 35 (134), 165-174, 2009.
- (6) 伊藤道彦、吉本真. アフリカツメガエルの性決定遺伝子 DM-W-脊椎動物初の♀決定遺伝子. 生物の科学<遺伝> 63, 38-43, 2009.

[学会発表] (計 15 件)

- (1) Ito, M., Yoshimoto, S., Mawaribuchi, S., Ikeda, N., Takamatsu, N. Evolution of DMRT1-driven male sex-determining system. Society of Molecular Biology and Evolution. 2010, 7. Lyon (France).
- (2) <招待講演> 伊藤道彦 アフリカツメガエル W リンクの性 (♀) 決定遺伝子 DM-W 第80回日本動学会大会 2009年9月. 静岡.
- (3) <招待講演> Ito, M., Yoshimoto, S., Takamatsu, N. A W-linked gene DM-W could induce female sex as a sex (ovary)-determining gene in *Xenopus laevis* that has the ZZ/ZW -type sex-determining system. The 16th International Congress of Comparative Endocrinology. 2009, 6. Hong Kong.
- (4) Ito, M., Yoshimoto, S., Takamatsu, N. A W-linked gene DM-W could determine female development as a sex (ovary)-determining gene in *Xenopus laevis*: Implications for the ZZ/ZW-type sex determining system. Fifth International Symposium on the biology of vertebrate sex determination. 2009, 4. Hawaii.
- (5) <招待講演> Ito, M. AW-linked DM-W is a likely sex (ovary)-determining gene in *Xenopus laevis*: Implications for the ZZ/ZW-type sex -determining system. International Symposium for Gonad and Brain Sex Differentiation. 2008, 9. Fukuoka.