

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：12702

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24770225

研究課題名(和文) 哺乳類の柔軟な性決定機構の進化—有袋類のオスはどのように遺伝的に決められるのか—

研究課題名(英文) The origin and evolution of mammalian sex determination; how is marsupial male determined?

研究代表者

桂 有加子 (Katsura, Yukako)

総合研究大学院大学・その他の研究科・研究員

研究者番号：00624727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、有袋類のオスがどのように遺伝的に決められるのかについて明らかにすることを目的として、これまで有袋類でのオス決定遺伝子SRYの進化・機能、オス精巣で発現する遺伝子の網羅的同定等を行ってきた。本研究の成果から、有袋類(ワラビー、コアラ等)SRYの配列は真獣類(ヒト、マウス等)のものと異なるが、有袋類SRYの機能は真獣類のものと類似していることが示唆された。以上の結果から、有袋類の性決定遺伝子は、SRYである可能性が高いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To understand how marsupial male can be genetically determined, we have investigated molecular evolution and function of male determining gene SRY, and identified testis-expressed genes in marsupials by transcriptome analyses. Based on the molecular evolutionary and biochemical analyses, marsupial (wallabies, koalas and so on) SRY sequences are not conserved well compared to eutherian (humans, mice and so on) SRY, but the function of marsupial SRY is similar to eutherians. This study strongly suggests that marsupial male determining gene is also SRY.

研究分野：進化生物学

科研費の分科・細目：分子進化

キーワード：性決定 有袋類

1. 研究開始当初の背景

決定のしくみは生物により異なり、多様に進化してきた。遺伝的にオスが決められる種では、Y 染色体上の遺伝子が性を決める。その遺伝子は雄性決定遺伝子と呼ばれ、オスの未分化精巣ではじめに発現し、下流遺伝子を制御することにより精巣の発達を促す。様々な遺伝子がこれまでに雄性決定遺伝子として報告されているが、それらの遺伝子の起源は異なり、各系統で独自に雄性決定遺伝子を獲得したと考えられている。

私は、これまで哺乳類を対象に雄性決定遺伝子 *SRY* がいつ、どのように誕生したのかについて研究してきた。哺乳類のなかでも初期に分化した有袋類は *SRY* のホモログを Y 染色体上にもっているが、単孔類はもっていない。また、*SRY* は染色体間の組換え抑制により *SOX3* から分化したと考えられていて、真獣類・有袋類の *SOX3* は X 染色体上にあるが、単孔類では常染色体上にある。このような観察事実から、これまで *SRY* は真獣類と有袋類の共通祖先で誕生したと考えられてきた。しかし、有袋類での *SRY* の機能とその進化プロセス、また有袋類独自の性決定機構については研究がほとんど行われていないため、哺乳類のなかで性決定機構がどのように進化して、いつ *SRY* がオス決定の機能を獲得したのかについてはわかっていない。

2. 研究の目的

有袋類を用いた実験・解析により、哺乳類の雄性決定遺伝子 (*SRY*) はいつ、どのようにオス決定の機能を獲得し、進化してきたのか、有袋類独自のオス決定・分化のしくみは何かを明らかにする。

具体的には、有袋類 *SRY* の分子進化的解析により、有袋類 *SRY* が真獣類とは異なる機能分化を経て進化してきた可能性を検討する。また、データ解析により示さ

れた系統間で異なる *SRY* のアミノ酸置換の意義、有袋類 *SRY* がオス決定能をもっているかどうかについて実験的に評価する。

本研究で用いる有袋類は、オーストラリアとアメリカ大陸にのみ生息し、形態的・生理的に独自の進化を遂げた。特に、性分化においては、精巣のホルモンに依存せずにオスは陰嚢、メスは袋・乳腺を獲得する。そのため、本研究で対象としている有袋類のオス決定・分化は進化生物学・生殖生物学の分野においてとても興味深い。

3. 研究の方法

1) 有袋類 *SRY* 遺伝子の塩基配列収集

有袋類 *SRY* の塩基配列は、データベースから入手できる種が限られているため、現有の有袋類 DNA サンプルを用いて、*SRY* の塩基配列を周辺領域を含めて同定する。

2) 分子進化的解析:有袋類と真獣類 *SRY* の進化プロセス

有袋類・真獣類 *SRY* のアミノ酸配列を整理・比較し、系統解析を行い、アミノ酸の置換速度や祖先配列等を推測する。

3) 生化学的機能解析:有袋類 *SRY* タンパク質の機能予測・オス決定能の評価

有袋類 *SRY* が真獣類と同様の生化学的特徴をもっているかどうかを調べる。*SRY* は転写因子で、標的配列 (DNA 配列) に結合し、オスの精巣分化に必須の遺伝子 (*SOX9*) の発現を調整するという特徴をもっている。その特徴を使って、*SRY* タンパク質が特定の DNA 配列に結合するかを指標に有袋類 (ワラビー) *SRY* がオス決定能をもっているかどうかを生化学的解析 (レポーターアッセイ) により調べる。

4) 発現解析:有袋類の精巣発現遺伝子の網羅的同定

次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq

法により、有袋類 2 種（ワラビー・タスマニアンデビル）精巣・脳に発現する遺伝子を網羅的に同定する。

4. 研究成果

有袋類と真獣類 SRY では、それぞれの系統に特異的なアミノ酸置換があり、加えて多くの置換が真獣類系統で蓄積していることがわかった。また、有袋類の SRY に、タンパク質機能に関わるアミノ酸に置換がみつかった。例えば、コアラでは SRY の核輸送に必須のアミノ酸 (R75W)、カンガルーでは SRY タンパク質の三次元構造に重要なアミノ酸 (Y124F) 等、20 種類のアミノ酸に置換がみつかった。そのことから、有袋類と真獣類の SRY が異なる機能分化を経た可能性があると考えた。そこで、有袋類 SRY の機能をレポーターアッセイにより調べたが、予想に反して、有袋類 SRY の機能は真獣類 SRY のものと類似していることが示唆された。

現在、精巣・脳に発現する mRNA の配列を網羅的に同定し、有袋類に特異的な精巣遺伝子の同定を試みている。これまでに、先行研究のデータとの比較により、222 遺伝子が有袋類に特異的な精巣発現遺伝子であることがわかった。今後、有袋類に特異的な精巣遺伝子の進化的解析を引き続き行う。

5. 主な発表論文等

(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 2 件)

Katsura, Y., Satta, Y., No Evidence for a Second Evolutionary Stratum During the Early Evolution of Mammalian Sex Chromosomes., PLoS ONE, 7(10): e45488, 2012.

Katsura, Y., Iwase, M., Satta, Y., Evolution of Sex Chromosomes and Genomic Structures., Current Genomics, 13(2): 115-123, 2012.

〔学会発表〕(計 4 件)

Katsura, Y., Satta, Y., Genomic Structures and Gene Evolution on Mammalian X chromosomes. Annual Meetings of the Society for Molecular Evolution, Ireland (July 2012).

桂有加子, 哺乳類の X 染色体のゲノム構造と遺伝子進化, 日本遺伝学会第 84 回大会, 九州大学 (2012 年 9 月)

桂有加子, 哺乳類の X 染色体のゲノム構造と遺伝子進化, 第 14 回日本進化学会, 九州大学 (2012 年 8 月).

Katsura, Y., Satta, Y., Genomic Structures and Gene Evolution on Mammalian X chromosomes. Lorne Genome Conference, Australia (Feb. 2013).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

桂 有加子 (Katsura, Yukako)

研究者番号 : 00624727

(2)研究分担者

()

研究者番号 :

(3)連携研究者

()

研究者番号 :