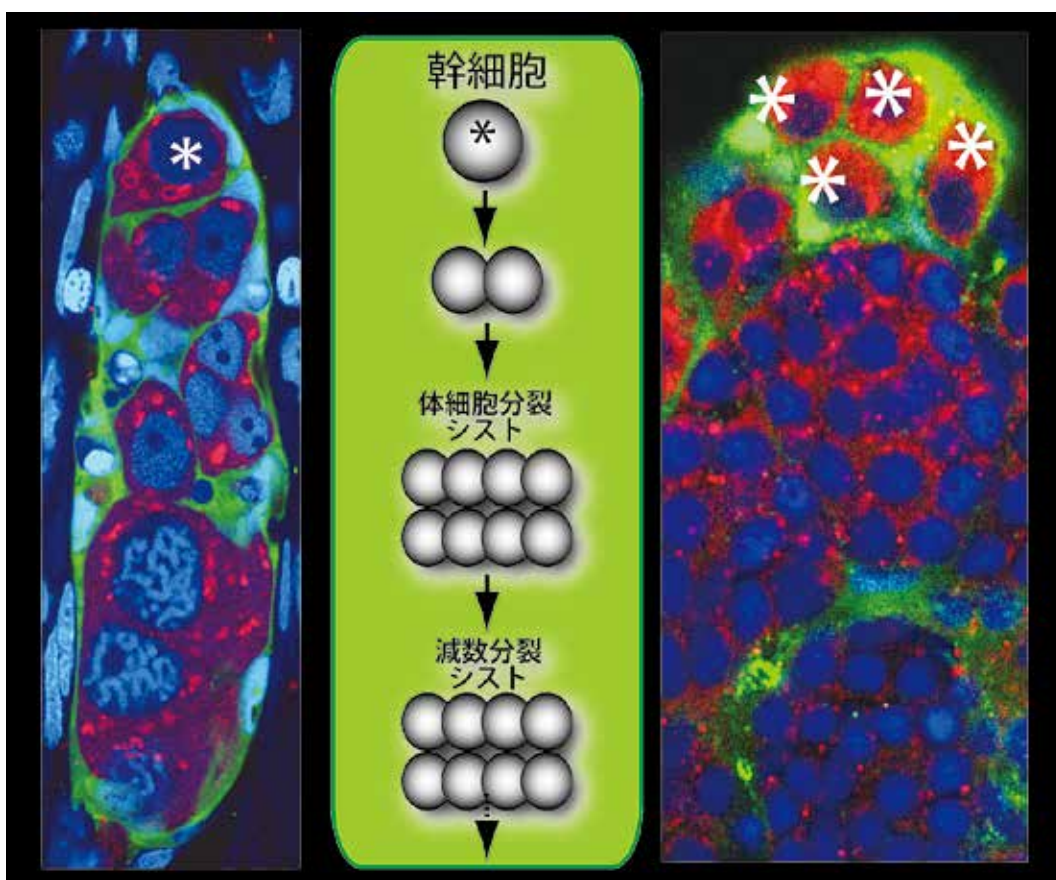


性分化・性転換の制御を

遺伝子・細胞レベルで探る

性分化・性転換など、“性”にまつわる多彩な生物現象の多くは生殖腺の性によっている。そしてその制御は生殖腺内の生殖幹細胞の制御と密接に関わっていることが明らかとなってきた。すなわちこの制御を変化させると通常では性転換しない動物も性転換が生じる。生殖幹細胞の性の制御という全く新しい分野を開拓しつつ、性決定分化や性転換の分子機構解明に取り組んでいる。



Members

准教授
田中 実

NIBB リサーチフェロー
西村 俊哉

博士研究員
山本 耕裕
藤森 千加

総合研究大学院大学
大学院生
栄 雄大
菊地 真理子
大竹 規仁

技術支援員
木下 千恵
渡我部 育子

事務支援員
白石 直巳

卵巣と精巣に見いだされた共通の組織単位（左が卵巣、右が精巣）
この組織単位は *sox9* と呼ばれる遺伝子を発現する細胞（緑色の細胞）から構成され、生殖幹細胞（星印）が存在する。この細胞から永続的に卵や精子形成（赤い細胞）が制御される（青色は細胞核）。
(Nakamura *et al.*, Science 2010 より)

性分化と性転換の背後にあるメカニズム

性（雌雄）の決まり方は動物によってさまざまである。遺伝子で決まる動物もあれば、環境で決まる動物もある。さらに性が一生の間で変化する動物も多い。動物にとって、性は決まることより状況に応じて決まればよいとも考えられる。実際、人間やマウスなど、遺伝的に性の決まっている動物においても状況によっては組織の一部が性転換を起こすことがある。

実際、「雄でなければ雌になり、雌でなければ雄になる」という、昔から現象論として指摘されてきた「性のバランス」を遺伝子制御から個体レベルまでさまざまな段階で垣間みることができる。ここに未解明の性の本質があると考えられるが、その分子機構はほとんど明らかではない。研究室では、その機構解明を目的として主としてメダカを用いて研究を行っている。

メダカはY染色体があると雄となる、遺伝的に性が決まる動物で、哺乳類同様通常は性転換しない。生殖腺でまず性が決定し、身体全体の雌雄差が現れる（第二性徴）。研究室では、イメージング、キメラメダカ作製、遺伝子発現誘導など、さまざまな技術を独自に開発し（文献6など多数）、性研究における生殖細胞の重要性を世界に先駆けて明らかにしてきた。

生殖細胞は雌？体細胞は雄？

生殖細胞は卵や精子の元の細胞である。突然変異体 *hotei* は、この生殖細胞が多くなり、雌へと性転換する興味深い表現型を示す。性転換は生殖細胞依存的であり、シグナル因子の受容体遺伝子 *amhr II* が関与することが判明した（図1：文献1, 5）。

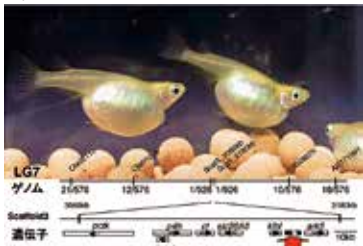


図1. 生殖細胞が増殖して雌へと性転換をおこす突然変異体メダカ、*hotei* (布袋) 大きく膨らんだお腹は雄でありながら卵巣で満たされている。ゲノム上の赤い遺伝子 (*amhr II*) に突然変異が生じて雌化することが解明された。

生殖細胞は、身体の性の影響を受けて受動的に卵や精子になり、性分化には関与しないといわれてきた。ところが生殖細胞がないメダカを作製すると、遺伝的に性に関わらず細胞や第二性徴は雄になることが明らかとなった（文献4）。このことから生殖細胞は、本来身体全体の雌化に働くと予想され、一方のまわりの体細胞は、性染色体の有無にかかわらず雄へと分化する性格をもつことが明らかとなった。性のバ

ランスの問題が細胞レベルで初めて議論できるようになり、*amhr II* はこのバランスを調節している分子であると考えられた（図2：総説文献7）。

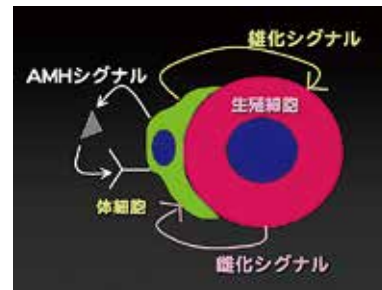


図2. 生殖細胞と性の関係
生殖細胞がないと体細胞は自律的に雄化するが、通常は生殖細胞からシグナルにより雌化が引き起こされる。一方、Y染色体が存在すると体細胞の「雄性」が増強され、生殖細胞も雄化すると予想される。AMHシグナルはこの2つのシグナルを調整していると考えられる。

雌雄共通構造？- 卵巣生殖幹細胞の発見

一方、性決定後に形成される卵巣・精巣は全く異なる器官と考えられており、その異なる器官の間でどのように性転換が起き、性の維持が行われているかは明らかでなかった。しかし特定の細胞を蛍光で可視化することにより、雌雄共通と思われる組織構造が卵巣に見いだされた。さらにこれまでその存在の可否について議論が続いてきた卵巣の生殖幹細胞がその共通の構造に存在することが明らかとなった（文献2,3）。この構造こそが性的可塑性を裏付ける構造であると考えている。この生殖幹細胞は性的には未分化であることが知られており、ここで生殖細胞の性決定が行われるのではないかと考えられる。研究室ではこの生殖細胞の性決定（卵になるか精子になるかの運命決定）を担う遺伝子の同定に脊椎動物として初めて成功した（文献1）。

参考文献

1. Nishimura, T. *et al.* (2015). *foxl3* is a germ cell-intrinsic factor involved in sperm-egg fate decision in medaka. *Science* (in press).
2. Nakamura, S. *et al.* (2012). Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Müllerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka. *Development* 139, 2283-2287.
3. Nakamura, S., *et al.* (2010). Identification of germline stem cells in the ovary of the teleost medaka. *Science* 328, 1561-1563.
4. Kurokawa, H., Saito, D., Nakamura, S., Katoh-Fukui, Y., Ohta, K., Aoki, Y., Baba, T., Morohashi, K., and Tanaka, M. (2007). Germ cells are essential for sexual dimorphism in the medaka gonad. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA* 104, 16958-16963. (Direct Submission to PNAS Office)
5. Morinaga, C. *et al.* (2007). The *hotei* mutation of medaka in the anti-Müllerian hormone receptor causes the dysregulation of germ cell and sexual development. *Proc. Acad. Natl. Sci. USA* 104, 9691-9696. (Direct Submission to PNAS Office)
6. Tanaka, M. *et al.* (2001). Establishment of medaka (*Oryzias latipes*) transgenic lines with the expression of green fluorescent protein fluorescence exclusively in germ cells: A useful model to monitor germ cells in a live vertebrate. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 2544 - 2549. (Direct Submission to PNAS Office)
7. 田中実, 諸橋憲一郎 (監修) (2013) 特集号「性決定分化の制御システム」細胞工学 2月号

准教授
田中実

