

生殖遺伝学研究室

田 中 実

生殖遺伝学研究室は生殖腺の形成と性分化過程現象の理解を目的として、平成 15 年度に北海道大学から修士課程大学院生 4 名とともに移動し、非常勤研究員 1 名も加わり研究を開始した。

性が雌と雄に分かれる生物現象は面白い。性が成立する過程にはゲノムレベル、細胞レベル、器官レベル、個体レベルの階層性があると考えられるが、それぞれが二型性をもつ点で興味深い。このうちどれかが正常に機能しないと全体としては不整合になる。しかし各階層は中間状態になるというよりはむしろ、雌雄いずれかの方向に傾いてしまうようにおもえるところに性分化現象の特徴があると思う。雌雄いずれかの性が決定するという所謂「性決定」の現象自体は非常に興味深いが、雌雄いずれかになるバランスの制御ともいうべきところに性の本質があるように思える。事実、性決定自体は動物によってさまざまに異なっており、遺伝子や温度、個体密度などその決定要因は動物の繁殖戦略に合わせて大きく異なっているようである。

我々の研究室はこのような性分化過程とその基本を構成する生殖腺形成過程を理解すべくメダカを用いて研究を立ち上げてきた。メダカは分子遺伝学的かつ発生工学的手法が適応可能で、近年ゲノム情報などの基盤も整備され、実験動物として世界的に注目を浴びている実験動物である。また体躯が透明なので生体内の現象を外から観察できる特長を持つ。

そこで細胞系列を遺伝子導入により可視化することで、大まかにしか同定できていなかった生殖腺を構成する細胞系列を詳細に同定し、それらの細胞系列の出自と性分化過程の相互作用に焦点をあてて研究を行なっている。2001 年に生殖細胞（将来の卵細胞や精子となる細胞）を生きたまま蛍光で可視化した

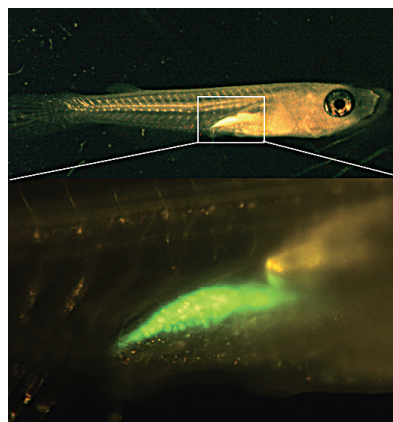


図 1. 生殖細胞が光るメダカ

遺伝子導入メダカの作製に成功して以来、細胞系列の可視化とその技術開発にも力を入れてきた。

その一方で、1999 年から人為的に突然変異をメダカに誘発して生殖腺形成と性分化過程に異変をきたしたメダカのスクリーニングを ERATO 近藤誘導分化プロジェクトと共同して行ない、13 系統の変異体メダカを単離した。この中には遺伝的性（メダカは Y 染色体をもつ個体が雄）と表現型が異なる「性転換メダカ」も含まれる。

基礎生物学研究所に来て 4 年目に入り、「生殖腺形成と性分化過程」に関する突然変異体遺伝子の

単離と、細胞系列可視化解析による現象解析がようやく軌道に乗りつつある。当初は、“メダカにおける” 遺伝子発現パターン解析や生殖腺形成過程の把握、可視化した生殖腺の解析法など基本的な研究の確立に追われたが、以下のように徐々に興味深い結果も得られつつある。

生殖細胞は生殖腺とはまったく別のところに発生、移動して生殖腺に入り込むことが知られている。我々はそれぞれの移動過程に関与する遺伝子を同定し、その移動過程を阻害することにより生殖細胞を全く欠いた生殖腺を作ることに成功した。その結果、生殖細胞がないメダカでは「雌から雄への性転換を示す」ことが明らかとなった。その生殖腺を解析したところ、いくつかの細胞系列が遺伝的性に関わらず雄に分化していることが見いだされ、その結果個体全体が性転換していることが判明した。一方、変異体スクリーニングにより生殖細胞が少なくなるメダカが得られているが、これは雄化する傾向にある。また生殖細胞が異常増殖する変異体では逆に雌から雄への性転換が見いだされる。これらのことから、体細胞の制御を受けて受動的に卵か精子かに分化すると思われる生殖細胞が、実は雌化に積極的な役割を持ち、雄化の傾向をもつ体細胞側と拮抗しているという構図が見えつつある。ここに性の二型性の基本原理の1つが存在しているのではないかと期待している。

現在、変異体の原因遺伝子もポジショナルクローニングで単離されつつある。今後関与する遺伝子の同定をさらに進めるとともに、可視化を活かした細胞系列ごとの性分化過程・細胞相互作用解析技術を組み合わせることによって、従来のマウスやヒト疾患の研究または内分泌学的研究とは異なった視点から、性にまつわる現象の理解を深めていくつもりである。

2006年4月現在以下のメンバーにより研究を行なっている。

斎藤大助(研究員)、三浦純子(研究員)、青木裕美子(大学院生)、中村修平(大学院生)、黒川紘美(大学院生)、鵜飼咲枝(事務支援員)、市川洋子(技術支援員)。また北大時代を含め過去に在籍したメンバーの研究なしでは現在の成果はあり得なかった。ここにその名前を記して感謝の意としたい。森永千佳子(研究員)、小林大介(研究員)、小池俊介(大学院生)、有田かおり(大学院生)、友永健司(大学院生)、江部(小島)陽子(大学院生)、市川広美(技術支援員)、河村真美子(技術支援員)、松田実子(事務支援員)、織田敬子(事務支援員)。

参考文献

1. Nakamura et al. (2006) Identification and lineage tracing of two population of somatic gonadal precursors in medaka embryos. *Dev. Biol.* 295, 678-688.
2. Kurokawa et al. (2006) Time-lapse analysis reveals different modes of primordial germ cell migration in the medaka *Oryzias latipes*. *Develop. Growth Differ.* 48, 209-221.
3. Morinaga et al. (2004) Mutations affecting gonadal development in Medaka, *Oryzias latipes*. *Mech. Dev.* 121, 829-839.
4. Naruse et al. (2004) A Medaka Gene Map: The Trace of Ancestral Vertebrate Proto-chromosomes Revealed by Comparative Gene Mapping. *Genome Res.* 14, 820-824.
5. Kinoshita and Tanaka. (2003) Transgenic medaka as a model for fish biology and aquaculture. In N. Shimizu, T. Aoki, I. Hirono and F. Takashima (eds.) "Aquatic Genomics – Steps Towards a Great Future" . 320 – 328.
6. Tanaka 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.

