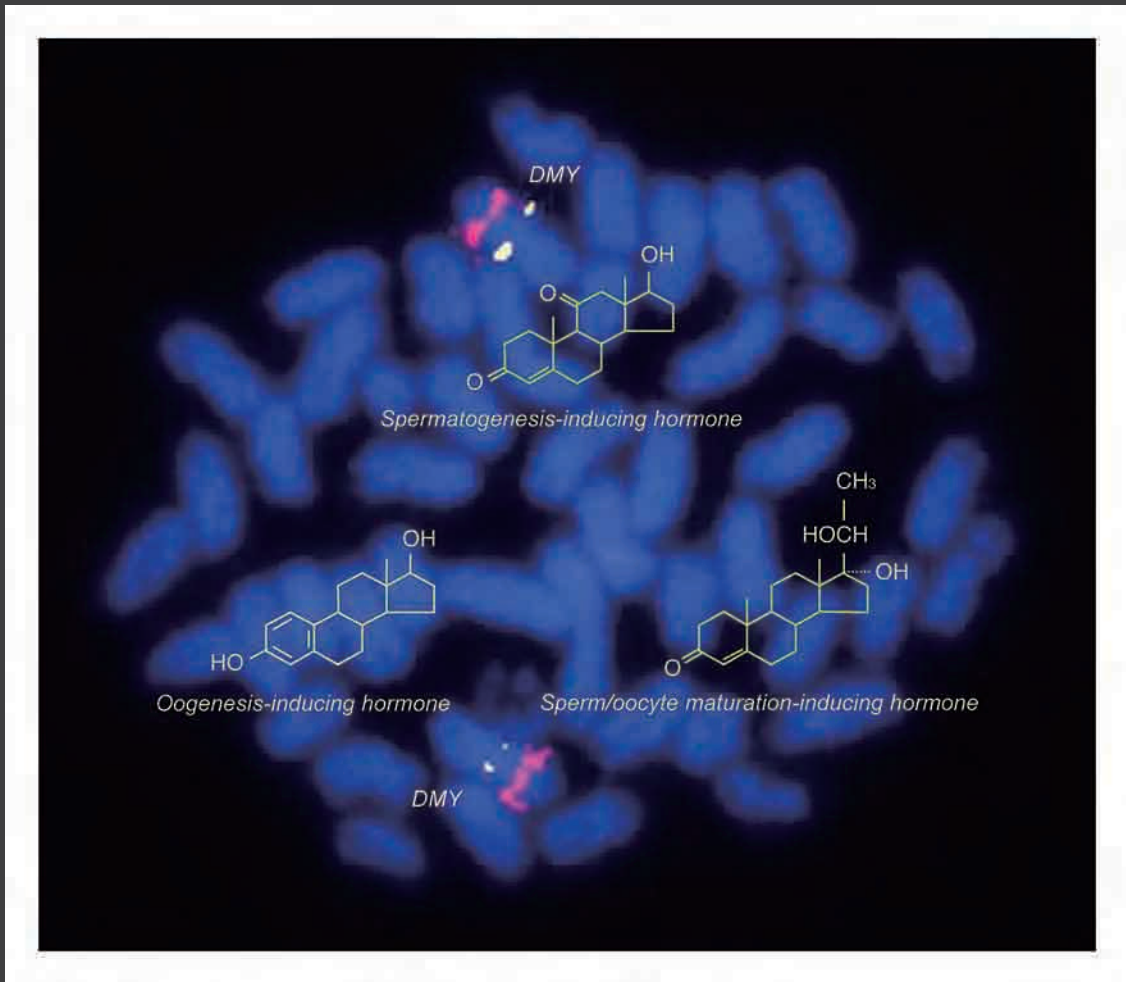


オスとメス、精子と卵ができる 分子メカニズム



メダカ性決定遺伝子 (DMY) の染色体マッピングと魚類の配偶子形成を誘起する3種の性ホルモン

多くの脊椎動物では、性は受精時における性染色体の組合せで決定され、その遺伝的シグナルにしたがって未分化生殖腺は精巣と卵巣に分化する。配偶子（精子と卵）はこれら2つの生殖腺の体細胞で作られる性ホルモンの働きで形成される。生殖生物学研究部門では、性決定遺伝子の探索、生殖腺の性分化カスケード、さらには精巣と卵巣における性ホルモンによる配偶子形成の制御メカニズムについて研究を進めている。研究対象としては、卵生から胎生まで様々な生殖様式を示し、性・生殖研究に優れた生物モデルとなる魚類を用いている。また、サンゴ礁域に棲息する性転換魚を用いて、性転換や性的可塑性の分子メカニズムに関する研究も推進している



特任教授
長濱 嘉孝

助教
(個別研究)
大野 薫

博士研究員
酒井 章衣
司馬 桂君
柴田 安司
宇佐美 剛志
PAUL, Bindhu
周 林燕

技術支援員
高木 千賀子
柴田 恵美子

(個別研究)
原 郁代

事務支援員
嶋田 ゆう

オスとメスができる仕組み

魚類の性（オスとメス）はヒトなどと同様にY染色体上の性決定遺伝子が重要な役割を果たす。我々は2002年にヒトの *SRY* に続く脊椎動物で2番目となるメダカの性決定遺伝子 *DMY* を発見した（新潟大学・酒泉 満教授との共同研究）（図1）。驚いたことに、*SRY* と *DMY* の遺伝子構造はまったく異なるばかりでなく、*DMY* は20種に及ぶメダカ属でもわずか2種でのみ存在することがわかった。メダカを用いた研究から、性決定遺伝子の著しい多様性がはじめて実証されたわけである。一方、性決定遺伝子の有無で誘導される性分化カスケードに関わる遺伝子・因子群の脊椎動物間での保存性は比較的高い。しかし、それらの発現時期や作用は必ずしも種間で共通ではない。我々は現在、*DMY* のターゲット遺伝子の探索、卵巣分化に決定的な役割を果たすエストロゲンの作用機構、さらには研究が遅れている脳の性分化/性差についての研究を推進している。

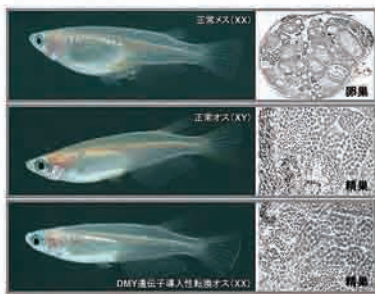


図1. メダカ 遺伝的XX (上)、遺伝的XY (中)、*DMY* を導入された遺伝的XX (下)

サンゴ礁に生息する熱帯魚の仲間には成体でも性転換する種が多い。なかでも、オキナワベニハゼはハーレム内の社会構造の変化により同一個体が双方向に性転換する珍しい魚である。この興味ある現象を実験水槽内で再現することができることから、分子レベルの研究が少ない「性の可塑性」の分子メカニズムを解析する優れた実験系となる。我々の最近の研究から、この魚は社会構造の変化を視覚/脳で直ちに感知し、数分で性行動、数時間で生殖腺での遺伝子発現パターンを変化させることがわかった。我々は引き続き、これら一連の性転換過程で脳が果たす役割について遺伝子レベルの研究を行っている。

精子と卵ができる仕組み

精子と卵は脳下垂体から分泌される生殖腺刺激ホルモン (FSH と LH) の作用のもとに生殖腺の体細胞で生成される性ホルモンの働きでつくられる。我々はこれまでに魚類の精子

形成誘起ホルモン (11-ケテストステロン)、卵形成誘起ホルモン (エストラジオール-17β)、精子・卵成熟誘起ホルモン (17α, 20β-ジヒドロキシ-4-プレグネン-3-オン) を同定することに成功した。特に、卵成熟誘起ホルモンを世界に先駆け発見したことを契機として、卵成熟誘起の制御機構について脊椎動物 (魚類) と無脊椎動物 (ヒトデ) をモデルとして研究を行ってきた。その結果、卵成熟は3種の因子 (1次因子 - 生殖腺刺激ホルモン GtH、2次因子 - 卵成熟誘起ホルモン MIH、3次因子 - 卵成熟促進因子 MPF) が順序よく生成、分泌、作用することにより起こることを明らかにした (3ステップモデル) (図2)。このうち1次因子と2次因子については構造と活性に種特異性があるが、3次因子である MPF の活性は種を超えて共通である。現在、無脊椎動物ではじめて化学構造が決定されたヒトデ GtH (分子量 4737 のインシュリン様神経ペプチド) の機能を明らかにするための研究が行われている (東京学芸大学・三田雅敏教授との共同研究)。

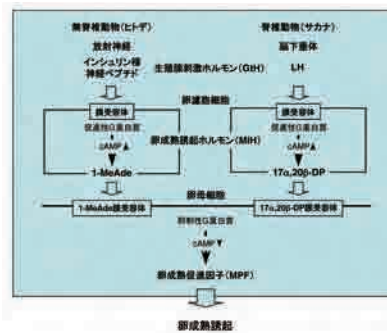


図2. ヒトデと魚類における卵成熟誘起機構の普遍性

参考文献

1. Tokumoto, T., Yamashita, M., Tokumoto, M., Katsu, Y., Horiguchi, R., Kajiura, H., and Nagahama, Y. (1997). Initiation of cyclin B degradation by the 26S proteasome upon egg activation. *J. Cell Biol.* 22, 1313-1322.
2. Tanaka, M., Kinoshita, M., Kobayashi, D., and Nagahama, Y. (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.
3. Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda, C., Kobayashi, T., Morrey, C.E., Shibata, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Hori, H., Hamaguchi, S., and Sakaizumi, M. (2002). A Y-specific, DM-domain gene, *DMY*, is required for male development in the medaka (*Oryzias latipes*). *Nature* 417, 559-563.
4. Tokumoto, T., Tokumoto, M., Horiguchi, R., Ishikawa, K., and Nagahama, Y. (2004). Diethylstilbestrol induces fish oocyte maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 3686-3690.
5. Matsuda, M., Shinomiya, S., Kinoshita, M., Suzuki, A., Kobayashi, T., Paul-Prasanth, B., Lau, E.L., Hamaguchi, S., Sakaizumi, M., and Nagahama, Y. (2007). *DMY* gene induces male development in genetically female (XX) medaka fish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 3865-3870.

特任教授
長濱 嘉孝



助教
大野 薫
(個別研究)

