



Y 染色体がなくてもオスになる

Y 染色体をもたない哺乳類の性決定メカニズムの一端が明らかに

研究成果のポイント

- ・ Y 染色体がないのにオスが生まれてくるネズミで遺伝子を解析。
- ・ Y 染色体上の性決定遺伝子は消失しているが、その他のオス化に関わる遺伝子とホルモンが働くことを確認。
- ・ Y 染色体がなくてもオスが生まれる仕組みの一端を明らかに。

研究成果の概要

私たちヒトをはじめとする有胎盤哺乳類では、性染色体の組み合わせが XX だと女性（メス）、XY だと男性（オス）になります。これは Y 染色体にある性決定遺伝子、*SRY* 遺伝子が男性（雄性）化を決めるからです。しかし、奄美大島に固有のアマミトゲネズミ (*Tokudaia osimensis*) は、哺乳類でありながら Y 染色体を失っており、オスもメスも X 染色体を 1 本しかもちません (X0)。さらに、*SRY* 遺伝子も失っているのですが、なぜかこの種ではオスが生まれてきます。Y 染色体や *SRY* 遺伝子がないのにどうやってオスが生まれてくるのか、その謎はよくわかっていませんでした。今回、黒岩教授らは *SRY* 遺伝子以外のオス化に関わる遺伝子やホルモンが、アマミトゲネズミで働いていることを新たに見いだしました。私たちヒトの Y 染色体は多くの遺伝子を失っており、いつか消滅してしまうと考えられています。本研究の成果は、Y 染色体がなくても雄性を維持できる仕組みの一端を明らかにしたものです。

論文発表の概要

研究論文名：Molecular mechanism of male differentiation is conserved in the *SRY*-absent mammal, *Tokudaia osimensis* (*SRY* 遺伝子をもたない哺乳類でも雄性分化の仕組みは保存されている)
著者：大竹智史（北海道大学大学院生命科学院）、黒岩麻里（北海道大学大学院理学研究院）
公表雑誌：Scientific Reports
公表日：日本時間（現地時間） 2016 年 9 月 9 日（金）午後 6 時（英国時間 2016 年 9 月 9 日（金）午前 10 時）（オンライン公開）

研究成果の概要

(背景)

ヒトを含む有胎盤類哺乳類は、Y染色体をもつと男性（オス）になります。これは、Y染色体上に、男性（オス）化を決定する遺伝子、*SRY* (sex-determining region Y) 遺伝子が存在しているからです。*SRY* 遺伝子をもつと、なぜ男性（オス）になるのでしょうか。ヒトでは、妊娠8週目頃の胚（胎児）に、生殖腺という器官が発生してきます。生殖腺とは、将来精巣あるいは卵巣へと分化していく器官で、この時期の胎児ではどちらに分化するかはまだ決まっていません。そして、生殖腺の側にはミューラー管、ウォルフ管と呼ばれる2種類の管が存在しています。XY型の胎児では、*SRY* 遺伝子の働きをきっかけとして、精巣分化に働く2番目（*SOX9* 遺伝子）、3番目（*AMH* 遺伝子）の遺伝子が発現します（図1）。*AMH* 遺伝子は抗ミューラー管ホルモンを産生し、このホルモンはミューラー管を退行させます。すると、残されたウォルフ管が精巣から分泌される男性ホルモンの働きを受け、男性の生殖器官へと発生します。一方で、XX型の胎児では *SRY* 遺伝子をもたないため、これらの遺伝子は発現することなく、卵巣が分化します。卵巣からは男性ホルモンが分泌されないため、ウォルフ管が退行します。そして、残されたミューラー管が、女性の生殖器へと発生します。

この性決定の仕組みは、ほとんど全ての有胎盤哺乳類種に保存されているのですが、日本固有のアマミトゲネズミはその例外として知られています。アマミトゲネズミは哺乳類でありながら、Y染色体をもたず、オスもメスもX染色体1本のみのX0型です（図2）。また、*SRY* 遺伝子も消失しています。ヒトやマウス等、多くの哺乳類種では、何らかの理由により *SRY* 遺伝子が失われたり、うまく働かなかったりすると、XYでありながら女性（メス）になってしまいます。しかし、アマミトゲネズミはY染色体や *SRY* 遺伝子がなくてもオスが生まれてきます。どのようにオスが生まれてくるのか、具体的な仕組みはわかっていませんでしたが、今回、黒岩教授らは *SRY* 以外の遺伝子はアマミトゲネズミでも保存されており、オス化に働いていることを明らかにしました。

(研究手法)

アマミトゲネズミの *SOX9* 遺伝子と *AMH* 遺伝子、さらに *SOX9* 遺伝子の制御に関わる *ER71* 遺伝子を単離し、配列を決定しました。さらに *AMH* 遺伝子のプロモーター^{※1} 領域の配列を決定しました。これらの配列を用いて、レポータージーンアッセイ^{※2} を行いました。

(研究成果)

アマミトゲネズミには *SRY* 遺伝子はありませんが、2番目、3番目の遺伝子である *SOX9* 遺伝子と *AMH* 遺伝子は存在し、その転写調節機構も問題なく働いていることがわかりました（図3）。つまり、*SRY* 遺伝子は失われてはいるものの、それ以外の遺伝子やホルモンは、マウスなどの哺乳類と同様に精巣分化に働いているのです。アマミトゲネズミでは *SRY* 遺伝子に代わる新しい性決定遺伝子が存在することが予想されています。本研究から、性決定の最初の遺伝子が違うのみで、他の遺伝子が保存されていることで *SRY* 遺伝子なしにオスが生まれてくることが明らかになりました。また、*SRY* 遺伝子の代わりに性を決定する新しい遺伝子は、*SRY* 遺伝子が利用するエンハンサー^{※3} を介さず、別のエンハンサーを介して *SOX9* 遺伝子の転写調節を行っていることが、本研究の成果から示唆されました（図3）。

(今後への期待)

哺乳類のY染色体は、進化の過程で極端に遺伝子の数を減らし、とても小さな染色体になっています。このY染色体の退化（正確には矮小化への進化）は現在も進行中だと考えられており、将来、Y染色体が消失してしまうという報告もあります。しかし、本研究の成果から、Y染色体の消失に伴い *SRY* 遺伝子が失われてしまったとしても、オス化が起きる仕組みがわかりました。ヒトのY染色体が、

アマミトゲネズミと同じ進化の道を辿るかはわかりませんが、本研究の成果から、Y染色体が消失しても男性がいなくなることはないことが示唆されました。

SRY 遺伝子の代わりに性を決定する新しい遺伝子がどのようなものなのかは、まだはっきりとはわかっていません。今後はこの新しい遺伝子を発見することで、*SRY* 遺伝子やY染色体に依存しない性決定の仕組みの全貌が明らかになることが期待されます。

お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院理学研究院 教授 黒岩 麻里（くろいわ あさと）

TEL：011-706-2752/3522 FAX：011-706-2619 E-mail：asatok@sci.hokudai.ac.jp

ホームページ：<https://sites.google.com/site/kuroiwagroup/home/>

[用語解説]

1. プロモーター：遺伝子の転写制御を担う領域。
2. レポータージーンアッセイ：タンパク質やホルモンなどの働きを標的遺伝子の活性化を指標として検出する方法。
3. エンハンサー：遺伝子の転写量を大幅に増大させることができる領域。

[参考図]

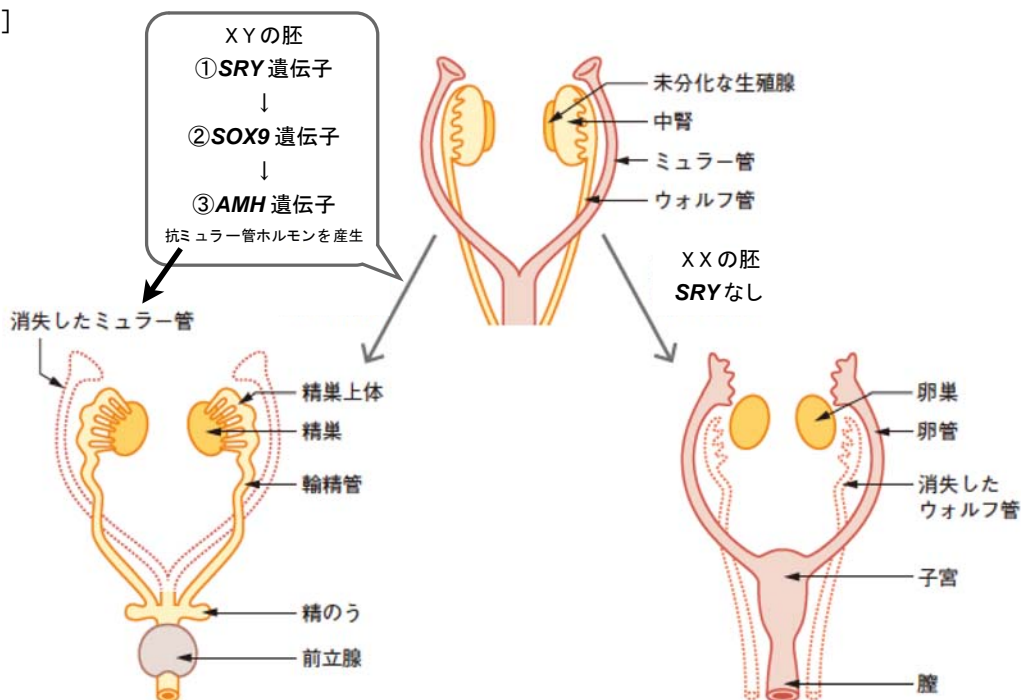


図1 XY型の胚では生殖腺において *SRY* 遺伝子が発現し、*SOX9* 遺伝子の転写調節を行う。*SOX9* 遺伝子は *AMH* 遺伝子の転写調節を行い、*AMH* 遺伝子から産生された抗ミュラー管ホルモンがミュラー管を退行させる。残されたウォルフ管は、精巣から分泌された男性ホルモンの働きにより、精巣以外の雄性生殖器（精巣上体、輸精管、精のう等）へと発生する。XX型胚では *SRY* 遺伝子の発現がないため、卵巣が分化する。また、男性ホルモンの分泌もないためウォルフ管が退行し、残されたミュラー管が卵巣以外の雌性生殖器（卵管、子宮、膣の一部等）へと発生する。

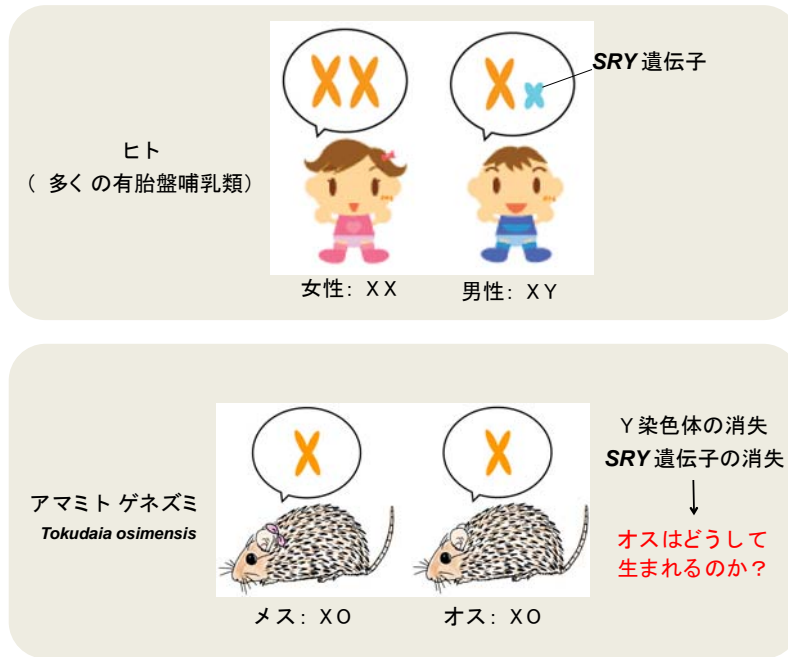


図2 多くの有胎盤哺乳類では、XXでメス（女性），XYでオス（男性）となり，Y染色体上の *SRY* 遺伝子が性を決定する。しかし，アマミトゲネズミは，雌雄ともにX染色体1本のみをもつXO型で，*SRY* 遺伝子も完全に消失している。

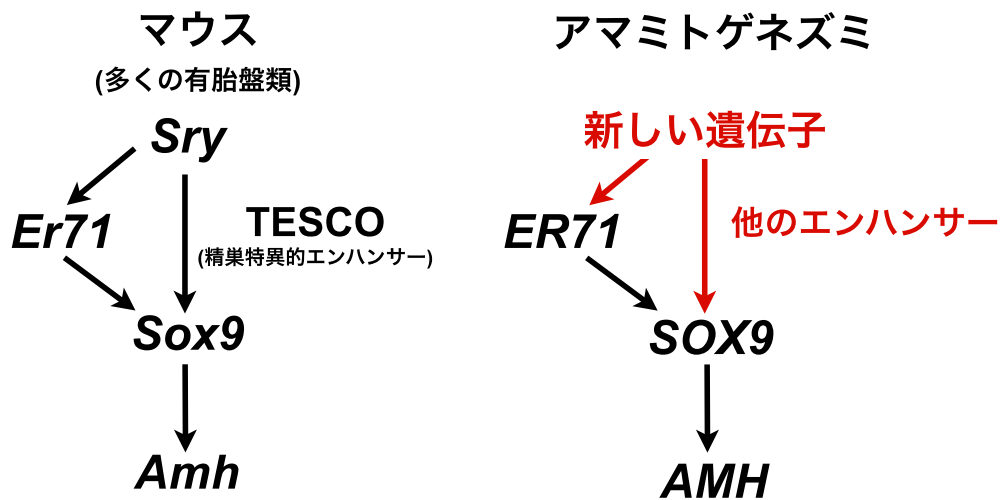


図3 マウス（多くの有胎盤哺乳類）とアマミトゲネズミの性決定（精巣決定）の仕組み。アマミトゲネズミでは，*SRY* 遺伝子に代わる新しい性決定遺伝子が，新たなエンハンサーを介して性決定を行う。その他の遺伝子の働きについては，マウスと同様に保存されている。