

## 研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名： 性的可塑性の分子メカニズムに関する研究

2. 研究代表者： 長濱 嘉孝(自然科学研究機構 基礎生物学研究所 特任教授)

### 3. 研究内容および成果：

脊椎動物における生殖腺と脳の性的可塑性の保持に関する知見は極めて少ない。本研究では、脊椎動物の中で性的可塑性がもっとも高いと考えられる魚類(メダカなどの雌雄異体魚および性転換魚)を実験モデルに用いて、成体の生殖腺と脳(性行動)に保持されている性的可塑性の分子的基盤を明らかにすることを目指して進め、以下の成果を得た。

#### 1) 生殖腺の性分化に重要な因子：

メダカの性決定遺伝子Dmyの同定に続き、メダカの性分化の新しい制御因子として精巣分化ではGsdfを、卵巣分化ではエストロゲン受容体 $\beta 2$ (ER $\beta 2$ )とR-spondin1 (Rspo1)を同定した。このうち、GsdfはDmyの直下に作動する遺伝子である可能性が強く示唆された。

#### 2) 胚・稚魚期の性的可塑性：

胚・稚魚期の性ホルモンによる性転換は体細胞の遺伝子発現の転換によりもたらされることを明らかにした。このことは、性分化期の雌雄生殖腺の体細胞で性特異的に発現する遺伝子群(Dmrt1、Gsdf、Rspo1、ER $\beta 2$ 、Foxl2 など)をノックダウン及び過剰発現すると性ホルモンを処理しなくても完全な両方向への性転換が誘起されることから証明された。

#### 3) 成魚期の性的可塑性：

これまで性転換は起こらないとされてきた雌雄異体魚(ティラピア、メダカ)の雌成熟成魚を芳香化酵素阻害剤(AI)で処理し、卵巣内のエストロゲン合成を抑制することで、雌から機能的な雄に性転換させることに成功した。新たに形成される精巣組織の起源は成熟卵巣に常に存在する未分化生殖幹細胞(GSC)と体細胞の集塊(シスト)であることを見出した。

#### 4) 生殖細胞の性的可塑性：

ニジマスを用いて解析を行い、卵原細胞は生殖腺体細胞の性に依存して雄の生殖細胞に変換しうることを明らかにした。さらに、精原細胞と卵原細胞の分子レベルでの差を調べ、両者間の関係は、両者と始原生殖細胞の距離よりも近い関係にあり、極めて類似した細胞であることを示した。

#### 5) 性転換の分子メカニズム：

社会構造の変化にともない起こる性転換魚の雌から雄への性転換は卵巣におけるエストロゲン合成の低下により誘起されることを明らかにした。また、GSCと体細胞から構成されるシストが成熟雌の卵巣全体に分布し、エストロゲン低下の直後にこの体細胞でGsdfの発現が起こり精巣組織の発達へと続くことを明らかにした。

#### 6) 脳の性的可塑性:

雌雄の成熟メダカを性ホルモンで処理すると2-4日以内に逆の性行動が誘起されることを見出し、メダカでは成体でも脳の性的可塑性が保持されていることを示した。また、脳型芳香化酵素遺伝子(Cyp19a2)が成魚の視蓋最内層領域で雌脳に特異的に発現することを見出した。Cyp19a2は雌行動(雄の受け入れ)を促進する作用があると推察された。双方向性転換魚のオキナワベニハゼでも、脳のCyp19a2の発現は雌ステージから雄ステージへの転換時に減少し、逆の転換では増えることを明らかにした。

### 4. 事後評価結果

#### 4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文)0件/(英文)80件

口頭発表:(国内)105件/(海外)95件

特許出願:(国内)1件/(外国)0件

魚類には、成魚では性転換が見られない雌雄異体魚と性転換が見られる性転換魚があるが、これらを実験モデルに用い、稚魚期の生殖腺性分化に関わる因子群を同定した。同定された因子をノックダウンすることにより両方向への完全な性転換が起きることを示し、さらに、雌雄異体魚雌成魚でも芳香化酵素阻害剤によりエストロゲン産生を低下させることにより性転換を起こすことに成功した。性転換魚においても同様の機序で性転換が誘起されることを明らかにし、魚種横断的に分子制御の共通性を捉えたことは特筆に価する。生殖細胞自身も生殖腺体細胞の性に依存して性転換し得ることを明らかにした。

これらの成果は当初目的を十分に達成したものであり、また将来的に魚類の飼育、養殖における新技術の開発のカギとなることも期待されることから、高く評価される。

さらに、これらの性的可塑性に並行して起きる脳の可塑性を解析し、脳型芳香化酵素の特異的な発現が重要な役割を担うことを明らかにした。TILLING法を用いて脳型および卵巣型芳香化酵素遺伝子の変異体メダカの作出にも成功しており、今後、脳の性的可塑性の分子機構は、性と脳機能、行動、疾患などとの関連解明の基礎となる可能性も期待され、魚類を超えて脊椎動物の性と脳と行動にまで、研究の糸口を開く可能性が予見される。

#### 4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

本研究は、魚類における性転換を実験的に誘導し、その分子メカニズムを明らかにし、さらにこれらの機構とエストロゲン支配の因果関係を立証している。その基本経路は脊椎動物全般に当てはまることも示唆される。性の決定が脊椎動物において『生まれながらにして規定され、変わらない』ものではないことを立証する画期的な研究成果であり、性同一性障害に対する社会的理解に

も貢献し得るものであって、科学的にも社会的にも強いインパクトがある。

本研究は、日本のメダカを活用した独自の研究の発展の上に成り立つもので、国際的にも最先端の研究成果がもたらされた。本研究は、動物の性決定機構についての通念を打ち破る新しい知見をもたらし、性分化の研究分野に驚きをもたらしたもので、極めて高く評価される。

この成果は脳と行動の制御における遺伝要因と環境要因の相互作用に関する極めて優れた実験系を提示しており、魚類研究者の枠を超え、哺乳動物の脳研究者と広く議論され、成果が共有されることによって、精神疾患発症メカニズムの理解とそれに基づく治療戦略や創薬にも貢献することが期待される。

#### **4-3. その他特記事項(受賞等)**

##### 新聞報道

「メス→オス、メダカの性転換に成功」、2007年2月20日 読売新聞。他に中日新聞、日本経済新聞も同様の報道。