

# 哺乳類の性決定機構の起源と進化-有袋類のオスは遺伝的にどのように決められるのか-

## Understanding the evolution of sex determining systems through functional analysis of marsupial SRYs

総合研究大学院大学

桂 有加子

派遣期間

2013年4月1日～2013年9月30日

研究機関

Prince Henry's Institute of Medical Research, Monash Medical Centre,  
246 Clayton Road, Clayton VIC 3168

研究指導者

Prof. Vincent Harley

Sex determination systems vary among organisms. In the species where sex is genetically determined, a gene on the sex chromosome determines sex of an individual. It is believed that such male-determining genes derive from a different origin, and have independently evolved in each lineage such as mammals, birds, and fishes. In a XY system for sex-determination, the sex determining gene is located on the Y chromosome. In placental mammals, known as eutherians that include humans and mice, *SRY* on the Y chromosome is the male-determining gene. To understand how marsupial male can be genetically determined, we have identified molecular evolution and function of male determining gene *SRY*, and identified testis-expressed genes in marsupials by transcriptome analyses. Based on the molecular evolutionary and biochemical analyses, marsupial (wallabies, koalas and so on) *SRY* sequences are not conserved well compared to eutherian *SRY*, but the function of marsupial *SRY* is similar to eutherians. This study suggests that marsupial male determining gene is also *SRY*.

### 研究目的

性決定のしくみは生物により異なり、多様に進化してきた。遺伝的にオスが決められる種では、Y染色体上の遺伝子が性を決める。その遺伝子は雄性決定遺伝子と呼ばれ、オスの未分化精巣ではじめに発現し、下流遺伝子を制御することにより精巣の発達を促す。様々な遺伝子がこれまでに雄性決定遺伝子として報告されているが、それらの遺伝子の起源は異なり、各系統で独自に雄性決定遺伝子を獲得したと考えられている。

私は、これまで哺乳類を対象に雄性決定遺伝子 *SRY* がいつ、どのように誕生したのかについて研究してきた。哺乳類のなかでも初期に分化した有袋類は *SRY* のホモログを Y 染色体上にもっているが、単孔類はもっていない。また、*SRY* は染色体間の組換え抑制により *SOX3* から分化したと考えられていて、真獣類・有袋類の *SOX3* は

X染色体上にあるが、単孔類では常染色体上にある。このような観察事実から、これまで *SRY* は真獣類と有袋類の共通祖先で誕生したと考えられてきた。しかし、有袋類での *SRY* の機能とその進化プロセス、また有袋類独自の性決定機構については研究がほとんど行われていないため、哺乳類のなかで性決定機構がどのように進化して、いつ *SRY* がオス決定の機能を獲得したのかについてはわかっていない。

有袋類を用いた実験・解析により、哺乳類の雄性決定遺伝子 (*SRY*) はいつ、どのようにオス決定の機能を獲得し、進化してきたのか、有袋類独自のオス決定・分化のしくみは何かを明らかにする。

具体的には、有袋類 *SRY* の分子進化的解析により、有袋類 *SRY* が真獣類とは異なる機能分化を経て進化してきた可能性を検討する。また、データ解析

により示された系統間で異なる SRY のアミノ酸置換の意義、有袋類 SRY がオス決定能をもっているかどうかについて実験的に評価する。

## 研究経過

これまでに、以下の解析を行っている。

### 1) 有袋類 SRY 遺伝子の塩基配列収集

有袋類 SRY の塩基配列は、データベースから入手できる種が限られているため、現有の有袋類 DNA サンプルを用いて、SRY の塩基配列を周辺領域を含めて同定した。

### 2) 分子進化学的解析:有袋類と真獣類 SRY の進化プロセス

有袋類・真獣類 SRY のアミノ酸配列を整列・比較し、系統解析を行い、アミノ酸の置換速度や祖先配列等を推測した。

### 3) 生化学的機能解析:有袋類 SRY タンパク質の機能予測・オス決定能の評価

SRY は転写因子で、標的配列 (DNA 配列) に結合し、オスの精巣分化に必須の遺伝子 (SOX9) の発現を調整するという特徴をもっている。その特徴を使って、SRY タンパク質が特定の DNA 配列に結合するかを指標に有袋類 (ワラビー) SRY がオス決定能をもっているかどうかを生化学的解析 (レポーターアッセイ) により調べた。

4) 発現解析:有袋類の精巣発現遺伝子の網羅的同定  
次世代シーケンサーを用いた RNA-Seq 法により、有袋類 2 種 (ワラビー・タスマニアデビル) 精巣・脳に発現する遺伝子を網羅的に同定した。

## 考察

有袋類と真獣類 SRY では、それぞれの系統に特異的なアミノ酸置換があり、加えて多くの置換が真獣類系統で蓄積していることがわかった。また、有袋類の SRY に、タンパク質機能に関わるアミノ酸に置換がみつかった。例えば、コアラでは SRY の核輸送

に必須のアミノ酸 (R75W)、カンガルーでは SRY タンパク質の三次元構造に重要なアミノ酸 (Y124F) 等、20 種類のアミノ酸に置換がみつかった。そのことから、有袋類と真獣類の SRY が異なる機能分化を経た可能性があると考えた。そこで、有袋類 SRY の機能をレポーターアッセイにより調べたが、予想に反して、有袋類 SRY の機能は真獣類 SRY のものと類似していることが示唆された。

現在、精巣・脳に発現する mRNA の配列を網羅的に同定し、有袋類に特異的な精巣遺伝子の同定を試みている。これまでに、先行研究のデータとの比較により、222 遺伝子が有袋類に特異的な精巣発現遺伝子であることがわかった。今後、有袋類に特異的な精巣遺伝子の進化学的解析を引き続き行う。

## 研究の発表

口頭発表

該当無し

誌上発表

該当無し