

平成 29 年 11 月 13 日

報道機関 各位

東北大学大学院生命科学研究科

## “女性脳”と“男性脳”を切り替えるスイッチ遺伝子を発見

—ショウジョウバエでの研究成果—

### 【概要】

女性と男性とでは、同じものを見たり聞いたりしても、受け止め方に大きな違いがあります。それは脳の回路の組み立てやその働き方に性差があるためと考えられますが、どのような仕組みによって男女の脳の違いが作られるのかは、秘密のベールに包まれていました。

このたび東北大学大学院生命科学研究科の山元大輔教授のグループは、ショウジョウバエの脳回路の雌雄差の研究を通じて、遺伝子のオン・オフを司る一つのタンパク質が、女性脳-男性脳の切り替えスイッチであることを突き止めました。

研究グループは、脳内で性フェロモンの検出に携わっている **mAL\*1** という名の脳細胞が雄に固有の突起(雄型突起)を持つことに着目して、この突起の有無を左右する遺伝子を探しました。その結果、ティーアールエフ 2 (**TRF2**)\*2 と呼ばれる“月並みな”雌雄共通のスイッチタンパク質が、その鍵を握っていることがわかりました。**TRF2** は、雌の脳では雄型突起を抑制する遺伝子\*3 の読み取りをオンにして、脳細胞を雌型にします。雄の脳では、雄型突起抑制遺伝子の読み取りを低下させる雄化タンパク質、フルートレス・エム (**FruM**)\*4 の援軍として働いて、抑制遺伝子をほぼ完全にオフにします。その結果、雄型突起は雄の脳細胞だけに作られるのです。

こうして、**TRF2** の遺伝子読み取りに対する働きに二面性があり、雄化タンパク質、**FruM** のない時にはオン・スイッチ、**FruM** のある時にはオフ・スイッチとして働くこと、そしてこの二面性によって、脳が雌型になるか雄型になるかが決まること、がわかったのです。

本研究成果は、Springer Nature (UK) 発行の online 科学誌『ネイチャー・コミュニケーションズ』(Nature Communications)にて 11 月 14 日 19 時(日本時間)に発表されます。

### 【背景】

ショウジョウバエのフルートレス (*fru*) 遺伝子の機能が失われると雄が同性愛化し、雌に求愛も交尾もしなくなるという発見にこの研究は端を発しています。その後の研究から、*fru* 遺伝子から作られる雄特異的 **FruM** タンパク質がロボ 1 (*robo1*) という遺伝子の読み取りをオフにすることによって、雄の脳の神経細胞の形が雄型になることがわかりましたが、何が雌の脳で *robo1* 遺伝子をオンにするのかは不明でした。その解明を目指した本研究によって、遺伝子の読み取りを雌雄で正反対に制御する働きを **TRF2** タンパク質が有していることが発見されたのです。

## 【研究成果】

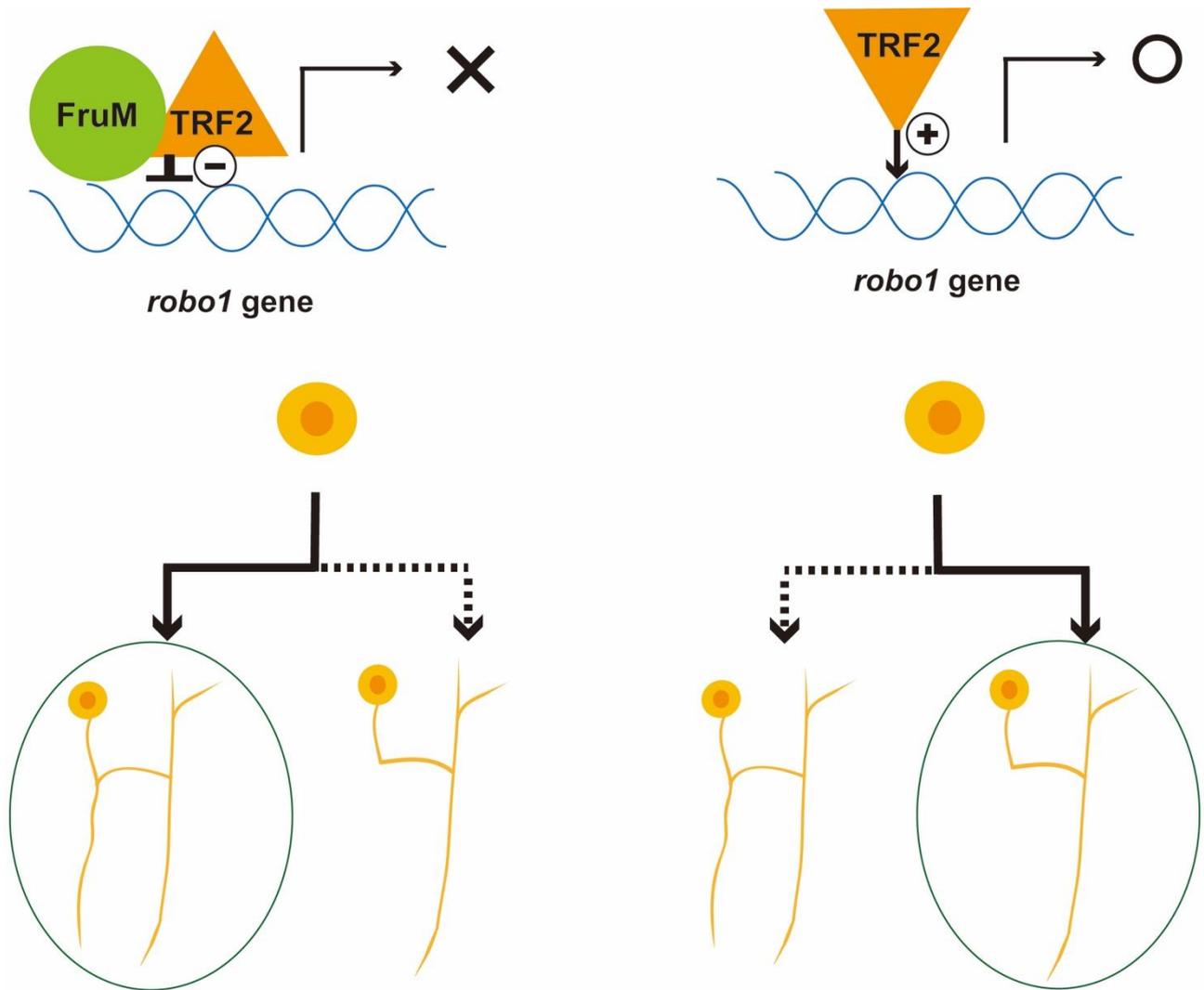
雄が雌に求愛せず、雄に求愛するように変化するショウジョウバエの突然変異体「サトリ」は、山元教授により 26 年前に分離されました。2005 年には、サトリ突然変異体の雄の脳細胞が、雄型から雌型にその姿を完全に変えていることが明らかになりました。つまり、サトリでは脳細胞が性転換しているのです。このことから、サトリ突然変異体で働かなくなった遺伝子、*fru* が、脳細胞の雄化因子であることがわかりました。雄にだけある脳細胞の突起は、雌では *robo1* 遺伝子の働きによってできないように抑制されていて、雄では FruM タンパク質の作用を受けて *robo1* 遺伝子の読み取りが低下する結果、この突起が形成されるというからくりが、2016 年までに解明されました。残る課題の一つは、雌で何が *robo1* 遺伝子のスイッチを入れるのか、ということでした。Fru に拮抗する作用を持つ遺伝子を網羅的に探したところ、いくつかの候補が得られましたが、その中に遺伝子の読み取りをオンにするごく一般的なタンパク質である TRF2 を作る遺伝子が含まれていました。驚いたことに、TRF2 をノックダウンすると、元々 FruM を持たない雌の脳細胞に雄型突起が生えてきたのです。この結果は、TRF2 が FruM とは独立に働いて脳細胞を雌型にする能力があることを示しています。

一方、雄では TRF2 をノックダウンすると雄型突起が失われてしまいました。つまり雄では、TRF2 が雄化因子として働くことになり、雌雄で逆の作用を持つという結果になりました。以上はハエの体の中での出来事ですが、お皿に取り出した細胞<sup>\*5</sup>を使って *robo1* 遺伝子の読み取りに対する TRF2 の働きを調べたところ、TRF2 はそれ単独では読み取りをオンにする作用を発揮する反面、FruM と一緒の時には、FruM による読み取りの抑制をさらに強める、ということが判明しました。こうして、TRF2 が脳の性的二型を司るヤヌスの二面性を持つタンパク質であることが発見されたのです。

## 【今後の展開】

TRF2 はヒトの遺伝子の読み取りでも大きな働きをしていることから、ヒトの脳の性分化に於いても二面性を発揮して重要な機能を持っている可能性があるでしょう。特に、ヒトの性指向性や性自認<sup>\*6</sup>に果たすその役割の解明が待たれます。本成果は、山元大輔教授を研究代表者とする科研費・基盤研究(S)、同・新学術領域研究、および挑戦的萌芽研究によるものです。

【図及び説明】



図の説明:mAL ニューロンに於ける TRF2 の分子レベルでの作用(上段)と細胞レベルでの効果(下段)

左:FruM が存在するときには、FruM の標的遺伝子である *robo1* の転写を FruM とともに抑制する。Robo1 タンパク質は同側神経突起の形成を抑制するので、*robo1* の転写が抑制されると同側神経突起の形成が起こる。

右:FruM が不在ときには TRF2 は *robo1* 遺伝子の転写を促進するため、同側突起は形成されない

【用語説明】

\*1 mAL 細胞: 次の 3 つの点で性的二型を示す。細胞数が雌は片側あたり 5 個、雄では 30 個。反対側突起の先端は雌では二股に分岐するが雄では分岐しない。同側突起は雌にはなく雄だけが持つ。

\*2 TRF2: TATA-binding protein-related factor 2。千を超える遺伝子の読み取り(転写)を活性化する働きで知られる転写因子。

\*3 雄型突起抑制遺伝子: *roundabout1* (*robo1*) 遺伝子のことで、細胞膜に埋設された受容体タン

パク質、Robo1 を作る。Robo1 は Slit というシグナルの結合を受け細胞突起の伸長を止める働きをする。この遺伝子の転写は FruM により雄では抑制されるため、雄型突起が伸長する。

\*4 **FruM**: 雄特異的 Fruitless (Fru)タンパク質を指す。FruM は性決定遺伝子カスケードの一員、*fru* 遺伝子の産物で、神経の雄化因子。クロマチン構造修飾を介して転写を制御する。

\*5 **お皿に取り出した細胞**: 株化細胞と呼ばれ、培養液中に置けば分裂を繰り返していつまでも植え継ぎが可能。このような細胞に *robo1* 遺伝子のプロモーターとホタルの蛍光タンパク質コード配列を融合したレポーター人工遺伝子を入れて、転写に対する TRF2 タンパク質の効果をみる実験を行った。

\*6 **性指向性や性自認**: 前者はゲイ/レズビアンに対してストレートを対置して恋愛相手の性を規定し、後者は自身の自覚的な性と肉体的な性の一致、不一致を指す。

### 【論文題目】

**The core-promoter factor TRF2 mediates a Fruitless action to masculinize neurobehavioral traits in *Drosophila*, in press.**

「プロモーター結合因子の TRF2 はショウジョウバエの神経行動形質を雄化する Fruitless タンパク質の作用を仲介する」

DOI: 10.1038/s41467-017-01623-z

お問い合わせ先

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 山元 大輔 (やまもと だいすけ)

電話番号: 022-217-6218

Eメール: daichan@m.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

担当: 高橋 さやか (たかはし さやか)

電話番号: 022-217-6193

Eメール: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp