



東北大学

報道機関各位

平成 28 年 6 月 1 日
東北大学大学院生命科学研究科

脳と行動の雌雄を分かち遺伝子のスイッチを発見

—ショウジョウバエでの研究成果—

人間の所作には男女差があり、少なくともその一部は脳の働きの性による違いに起因すると推察されますが、その仕組みは不明です。脳と行動の性差は動物界に普遍的にみられる現象であることから、ヒトでは不可能な実験を動物で行うことで、“心の性”の生まれる仕組みが解明されるものと期待されていました。

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・伊藤弘樹研究員らは、ショウジョウバエを実験に用いて、脳と行動の雌雄による劇的な違いが、たった一つの遺伝子（“ロボ”という名前の遺伝子）のスイッチを入れるか、切るかによって生み出されることを立証しました。ロボ遺伝子はヒトにも有り、脳細胞が余分な突起を伸ばさないように抑制する働きをしています。ショウジョウバエの雄の脳では、脳を男性化する「雄化物質」がロボ遺伝子にくっ付き、そのスイッチを「オフ」にします。そのため、脳細胞は突起を伸ばして雄の形に成長します。雌の脳では、「雄化物質」がないのでロボ遺伝子のスイッチは「オン」となり、脳細胞は突起のない雌の形に成長します。こうして、脳に性差が生じる謎が解明されました。我々人類の脳も同じ仕組みで性差を獲得するのか、興味を持たれます。

本研究成果は、Cell Press(USA)発行の科学誌『カレント・バイオロジー』(Current Biology) Online 版で6月3日午前1時（日本時間）に発表されます。

【背景】

ショウジョウバエには、雌雄で全く違った形をした脳細胞があります。この性差は、問題の細胞が「雄化物質」を持つ（雄）か、持たない（雌）か、これによって決まります。しかし、「雄化物質」がなぜ脳細胞の形を雄化できるのか、「雄化物質」を持たない雌ではなぜ脳細胞が雌の形になるのか、一切不明でした。「雄化物質」は、あらかじめ定められた遺伝子に結合して、その働きをオン・オフするスイッチであると予想されます。今回、山元教授のグループは、ハエが持つ一万五千個の遺伝子の中から、「雄化物質」の指令のもと、脳細胞に雌雄差を賦与する切り札となっている遺伝子を、世界で初めて突き止めました。

【研究成果】

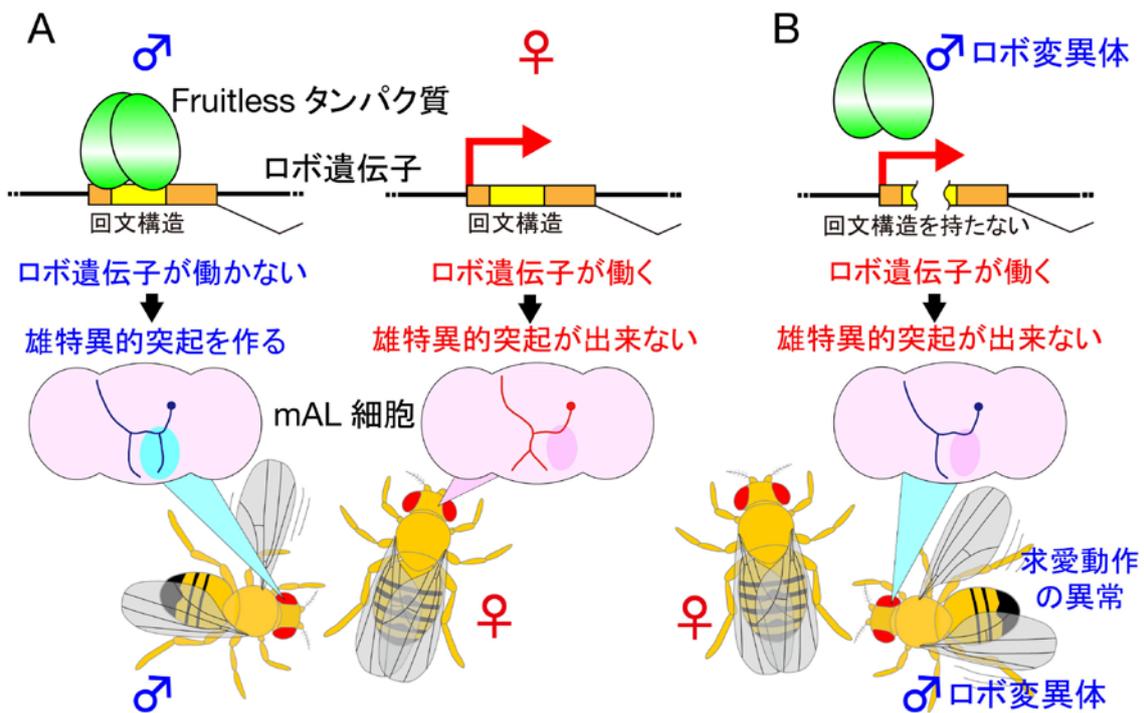
雄が求愛行動をするには、*fruitless**¹ と呼ばれる遺伝子の機能が必要です。*fruitless* 遺伝子は

およそ 10 万個ある脳の神経細胞のうち約 2000 個 (Fruitless 細胞と呼ぶ) で働いており、この遺伝子が雄の脳内のこれらの細胞で Fruitless タンパク質を合成し、一方雌の脳では Fruitless タンパク質を作らないことで、脳に性差を生み出します。つまり Fruitless タンパク質は脳の「雄化物質」なのです。Fruitless 細胞のうち、mAL の名で知られる細胞グループ (mAL 細胞群) は、雄では 3 か所に突起を伸ばしているのに対して、雌ではそのうちの 2 か所だけに突起を伸ばすという歴然とした性差があります。今回山元教授らは、この雄にしかない突起、雄特異的突起がなぜ雄にだけ作られるのか、という謎に挑みました。神経が突起を伸ばす際に使われる遺伝子を一つずつ人工的に阻害して神経細胞の形にどのような変化が現れるかを観察したのです。その結果、ロボという遺伝子の働きが低下すると雌の脳にも雄特異的突起が出来ることを発見しました*²。つまり、ロボ遺伝子は雌の脳内で、雄特異的突起が作られるのを妨害する働きをしていることとなります。雄の脳では、Fruitless タンパク質がロボ遺伝子にくっ付き、ロボ遺伝子を働けないようにしてしまうので、邪魔するものがなくなり、雄特異的突起が作られるわけです。この研究によって、Fruitless タンパク質がくっつく相手を見つける時に目印にしている DNA の暗号も判明しました。その暗号は、16 文字の回文構造、つまり「上から読んでも下から読んでも“同じ”」塩基配列でした*³。ロボ遺伝子がこの 16 文字の回文構造を持っているため、Fruitless タンパク質がそこに結合し、ロボ遺伝子の働きを抑制することが出来たわけです。ロボ遺伝子から 16 文字の回文構造を取り除くと、雄の mAL 細胞は雄特有の突起を伸ばすことが出来なくなり、求愛の動作も異常になりました。こうして、脳に性差が生み出される仕組みが、遺伝子の暗号から解明されたのです。

【今後の展開】

16 文字の回文構造をゲノム中から探し出すことによって、Fruitless タンパク質の結合する相手の遺伝子、つまり標的遺伝子が全て特定できる可能性が出てきました。Fruitless タンパク質の標的遺伝子は 100 個程度あると推察されますが、その全貌がわかれば、脳の性差を作り出す仕組みの大枠が解明され、雌雄の行動の違いが生まれる原因が明らかになると期待されます。
※ 本成果は、山元大輔教授を研究代表者とする文部科学省・基盤研究(S)、同・新学術領域研究、および伊藤弘樹研究員を研究代表者とする同・基盤研究(C)によるものです。

【図及び説明】



「雄化物質」である Fruitless タンパク質がロボ遺伝子のスイッチをオフ、オンし脳と行動の性差を作る仕組み

図 A: Fruitless タンパク質は雄の脳だけに存在します。ロボ遺伝子は脳の mAL 細胞に雄特異的な突起が作られるのを妨害しますが、Fruitless タンパク質はロボ遺伝子の回文構造にくっ付きロボ遺伝子の働きを阻害するため、雄の mAL では雄特異的な突起が作られます。一方、雌の脳には Fruitless タンパク質が存在せずロボ遺伝子が働くため雌の mAL では雄特異的な突起が作られません。

図 B: ロボ遺伝子の回文構造を取り除いた雄（ロボ変異体）では Fruitless タンパク質がロボ遺伝子に結合できません。そのためロボ遺伝子が働き mAL の雄特異的な突起がなくなり、雄の求愛の動作も異常になります。

【用語説明】

*¹ **fruitless 遺伝子**: *fruitless* 遺伝子は、キイロショウジョウバエの雄が同性愛化する突然変異、*satori* の原因遺伝子として山元らにより同定されました。*fruitless* 遺伝子により雄の神経細胞で産生される Fruitless タンパク質は、幾つもの標的遺伝子の調節配列に結合してその転写を抑制又は促進する転写調節因子で、細胞の性を決める働きを持つもう一つの遺伝子、*doublesex* と共に、脳神経系を雌雄で違ったものに組み立てます。結果として異なる回路を持つに至った雌雄は、それぞれの性に特有の行動をとることになります。

*² **遺伝子の働きを抑制する実験の方法**: 遺伝子は DNA で出来ていますが、働くときには RNA のコピー (mRNA) が作られて、そこに写し取られた暗号からタンパク質が作られます。mRNA に貼りついてそれを分解するのが RNAi です。本研究では、ロボ遺伝子の mRNA を分解する RNAi を使ってその働きを阻害しています。

*³ **Fruitless タンパク質が結合する DNA 塩基配列**: 実際の配列は **TTCGCTGC GCCG**

TGAA です。アルファベットは塩基の名前の略号で、**T**はチミン、**C**はシトシン、**G**はグアニン、**A**はアデニンです。**T**は**A**と向き合って対をつくり（対合）、**C**は**G**と向き合って対を作ります。上記の暗号は左端と右端が対をなし、そこから一つずつ内側に向かって8対の塩基が対合する配列となっています。これを回文構造と言います。

【論文題目】

Fruitless represses *robo1* transcription to shape male-specific neural morphology and behavior in *Drosophila*. *Curr. Biol.*, in press.

「ショウジョウバエの Fruitless タンパク質は *robo1* 遺伝子の転写を抑制することによって雄特異的なニューロンの形態と行動とを作り出す」

(お問い合わせ先)

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

ファックス： 022-217-5704

Eメール： lifsci-pr@ige.tohoku.ac.jp