



Y染色体をもたない哺乳類の 性決定メカニズム

1. はじめに

ヒトの全ゲノム配列の解読が進み、X染色体上には1,000個以上の機能遺伝子が連鎖している一方で、Y染色体には80個ほどの遺伝子しかなく、遺伝子の重複を除くとたったの30種類程度しか連鎖していないことがわかってきた。性染色体は元々一対の常染色体であったが、組換えの抑制に伴う変異の蓄積と欠失を繰り返し、長い進化の年月を経て、Y染色体は極端に小型化した。しかし、遺伝子の数は減少したものの、残された遺伝子の多くは、精巣形成や精子形成など、男性（オス）に必須な機能を担うようになった。つまり、Y染色体は哺乳類のオスにとって、なくてはならない存在となっている。

最もよく知られているY染色体上の遺伝子は、*SRY* (sex determining region on Y) 遺伝子である。*SRY* 遺伝子は哺乳類の性決定遺伝子であり、Y染色体を受け継いだXY個体では、初期生殖腺において*SRY*が発現することにより精巣分化が導かれる¹⁾。一方で、XX個体では*SRY*の発現がないため、卵巣分化が導かれる。ほとんどの哺乳類種において、このY染色体と*SRY*による性決定のシステムが保存されている。

2. Y染色体と*SRY* 遺伝子をもたない哺乳類

前述したように、哺乳類のY染色体はオスにとって大変重要な役割を担っている。しかし、そのY染色体をもたない哺乳類が存在する。トゲネズミは、南西諸島にのみ生息する日本の固有種で、哺乳類げっ歯目ネズミ亜科トゲネズミ属に分類される。1属3種で構成され、沖縄島にオキナワトゲネズミ (*Tokudaia muenninki*)、奄美大島にアマミトゲネズミ (*Tokudaia osimensis*)、徳之島にトクノシマトゲネズミ (*Tokudaia tokunoshimensis*) がそれぞれ生息し

ている (図1A)。オキナワトゲネズミは一般的な哺乳類と同様にXX/XY型の性染色体をもつが、アマミ、トクノシマトゲネズミはY染色体をもたず、オスもメスもX染色体1本のみのXO/XO型で、染色体数は奇数となる (アマミトゲネズミは25本、トクノシマトゲネズミは45本、図1B)。さらに、これら2種は、*SRY* 遺伝子も消失している²⁾。

筆者らが作製したトゲネズミ3種の分子系統樹より³⁾、トゲネズミ属の祖先種はY染色体をもち、オキナワトゲネズミが分岐した後に、アマミ、トクノシマトゲネズミ (以下、両種をあわせてXO型トゲネズミと表記) の共通祖先種においてY染色体が消失したと考えられる (図1A)。

3. 性決定メカニズムの謎

Y染色体と*SRY*を持たない哺乳類が存在するという事実から、*SRY*に替わる新しい性決定遺伝子の候補として、*SRY*と機能的に類似する遺伝子が想定できる。*SRY*は、DNA結合ドメインであるHMG boxをもつSOXファミリーに属する。よって、筆者らはHMG box配列を用いて、XO型トゲネズミのゲノムに対して、新しいSOXファミリー遺伝子のスクリーニングを試みた。しかし、期待されるような結果は得られなかった。

性決定遺伝子は、分類群によって様々であることが知られている。例えば、哺乳類の*SRY*は、他の脊椎動物分類群には存在しないし、メダカ (*Oryzias latipes*) の性決定遺伝子である*DMY*⁴⁾も、メダカとその近縁種のハイナンメダカ (*Oryzias curvinotus*) にしか保存されていない。一方で、性決定遺伝子の下流ではたらく性分化関連遺伝子は、分類群を超えて保存されていることが知られている。つまり、性分化に関わる遺伝子カスケードの途中で、遺伝子の重複が起こり、その重複遺伝子に突然変異が起きて、新しい性決定遺伝子となると考えられている⁵⁾。実際に、*SRY*は性分化に関わりX染色体に存在する*SOX3*の重複コピーであり、メダカの*DMY*は精巣分化にはたらく*DMRT1*の重複コピーであることが示唆されている。

筆者らは以上の知見をふまえて、哺乳類において性分化に重要なはたらきをもつ10種類の性分化関連遺伝子 [*ATRX*, *CBX2* (*M33*), *DMRT1*, *FGF9*, *NR0B1* (*DAX1*), *NR5A1* (*Ad4BP/SF1*), *RSPO1*, *SOX9*, *WNT4*, *WT1*] を対象とし、重複コピーの有無を確認した⁶⁾。マウスおよびヒトにおいて、これらの遺伝子にgain-of-function (重複、トランスジェニックマウス作製など) やloss-of-function (欠失、突然変異、ノックアウトあるいはノックダウンマウス作製など) が生じると、遺伝的な性と表現型の性が逆転す

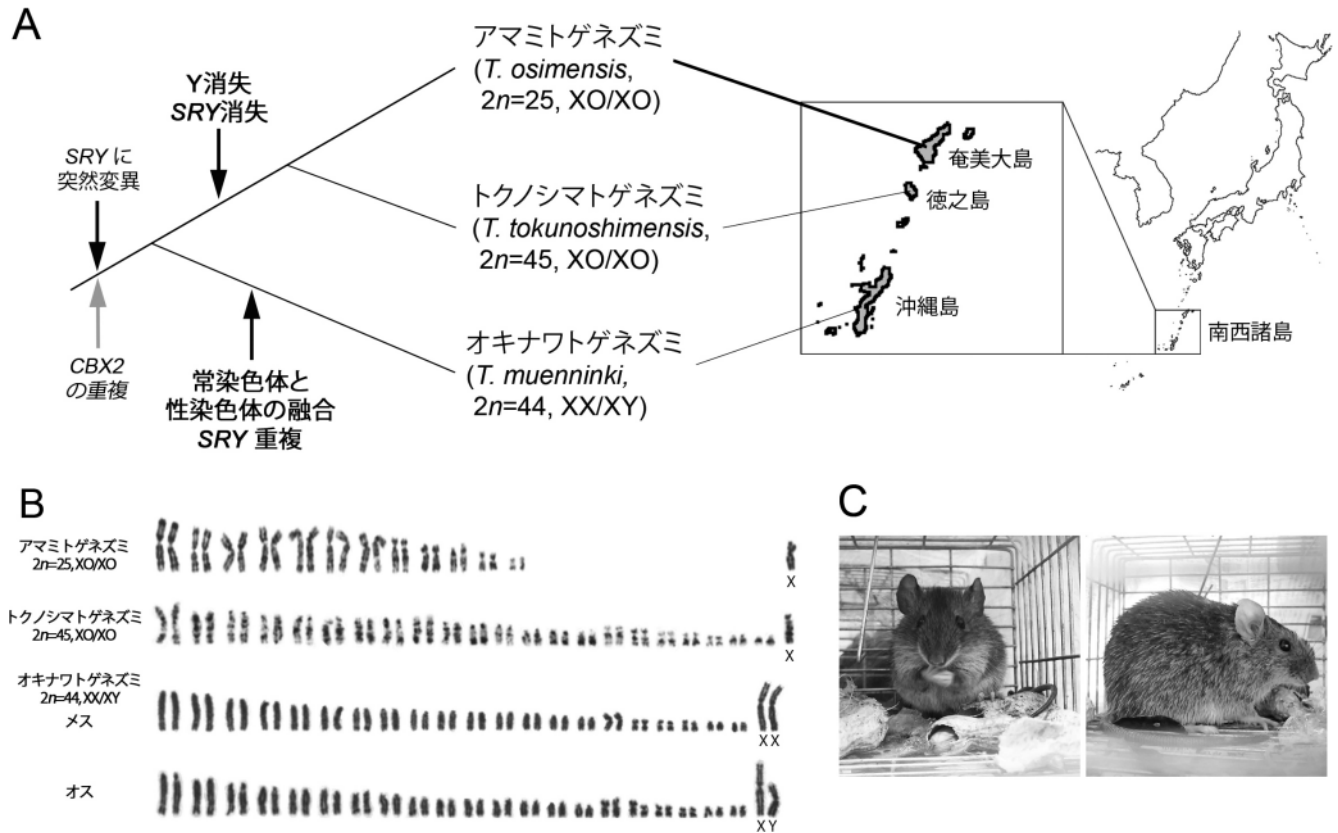


図1 トゲネズミ属3種の進化過程

(A) トゲネズミ属3種の分布と、祖先種において生じたと予想される進化的イベント。(B) 3種の染色体。(C) 捕獲されたオキナワトゲネズミ (*T. muenninki*, $2n=44$, XX/XY)。

る性転換が引き起こされる。また、全ての遺伝子がマウスおよびヒトにおいてシングルコピーで存在する。

スクリーニングの結果、*NROB1* (*DAX1*) 遺伝子と *CBX2* (*M33*) 遺伝子が、XO型トゲネズミのゲノム中でマルチコピー化していることが示唆された。特に *CBX2* は、FISH マッピングにより二対の染色体上にシグナルが確認され、重複コピーが転座 (あるいは転位) した可能性が考えられた。さらに、ゲノム中のコピー数を定量した結果、*NROB1* は雌雄ともにシングルコピーであったが、*CBX2* はマルチコピー化しており、オスにおいてコピー数が多いという結果を得た。*CBX2* はポリコム遺伝子群の一つであり、*CBX2* のノックアウトマウスでは、XY型でありながら卵巣と正常な雌型外部生殖器が形成される⁷⁾。また、*CBX2* に突然変異をもつヒトでは、XY型でありながら正常な女性型外部生殖器をもつ⁸⁾。これらの報告から、*CBX2* は生殖腺が卵巣化するのを防ぐはたらきを担うと考えられているが、詳細な機能は不明である。*CBX2* が *SRY* に替

わる性決定のマスター遺伝子であるかは、明確ではない。しかし、*CBX2* のコピー数が多いことは精巢形成 (オス決定) に有利であると考えられるため、*SRY* をもたない XO型トゲネズミの性分化に何らかの関わりがあると期待される。よって、現在は重複した *CBX2* が存在するゲノム配列の解析と機能性について検証している。

4. Y染色体の進化—消失と巨大化—

前述したように、哺乳類のY染色体上には *SRY* 遺伝子以外にも、オスにとって重要な遺伝子が数多く存在する。トゲネズミではこれらY連鎖遺伝子も *SRY* と同様に全て消えてしまったのであろうか？ 筆者らは元Y連鎖遺伝子の行方とY染色体の消失過程を詳細に調べるために、トゲネズミ祖先種においてY染色体上にあったと考えられる10個の遺伝子について調べた⁹⁾ (Koumotoら、未発表)。これらのうち、精子形成に必須と考えられている *RBM1A1* 遺伝子が、*SRY* と同様に、XO型トゲネズミの

ゲノム中から消失していた。しかし、残り全ての遺伝子は、X染色体の長腕末端部に存在した。つまり、Y染色体の遺伝子が存在した領域は、まとめてX染色体に転座することで消失を免れていた(図2)。また、現在までに、XO型トゲネズミがもつ1本のXに雌雄差は確認されておらず、元々Y染色体上にあった遺伝子は、メスも保有している。これら遺伝子は、ヒトやマウスではY染色体上にあるため、精巣でしか発現していないが、XO型トゲネズミでは精巣のみならず卵巣でも発現していた⁹⁾。

オキナワトゲネズミ(以下XY型トゲネズミと表記、図1C)はXX/XY型であるが、XとY染色体ともに大型の染色体である(図1B)⁹⁾。マウスの染色体特異的DNAプローブをXY型トゲネズミの染色体標本にハイブリダイズさせるZoo-FISH解析により、XY型トゲネズミのXとY染色体には常染色体が融合し、巨大XとYになっていることがわかった¹⁰⁾(図2)。また、XY型トゲネズミのY染色体上にはSRY遺伝子が存在するが、偽遺伝子化したコピーも含めると70以上もの重複コピーが存在することも

明らかとなった。完全なORF配列をもつものは、少なくとも3コピーが確認されているが、どのコピーにおいても前述したHMGドメイン中に一アミノ酸置換が確認されている³⁾。HMGドメイン中のアミノ酸置換はSRYのDNA結合に大きく影響することが報告されており、例え一つのアミノ酸置換でもSRYが正常にはたらかずにXY型でも精巣が形成されず、女性の表現型を示す性転換症が多く報告されている¹¹⁾。特に、XY型トゲネズミに確認されたアミノ酸置換は、HMGドメインのDNA結合表面部位にあたるため、SRYの標的DNA配列への結合能の低下が予想される。さらに、XY型トゲネズミのXとY染色体に融合した元常染色体領域には、XO型トゲネズミにおいて新しい性決定遺伝子の候補として挙げられたCBX2が存在していた¹⁰⁾。以上の結果を得て筆者らは、XY型トゲネズミにおいてもSRYは実質機能しておらず、Y染色体に融合した元常染色体領域が新生Y染色体(neo-Y)として獲得、進化したのだろうと考え、現在、neo-Y領域のゲノム配列解析を進めている。

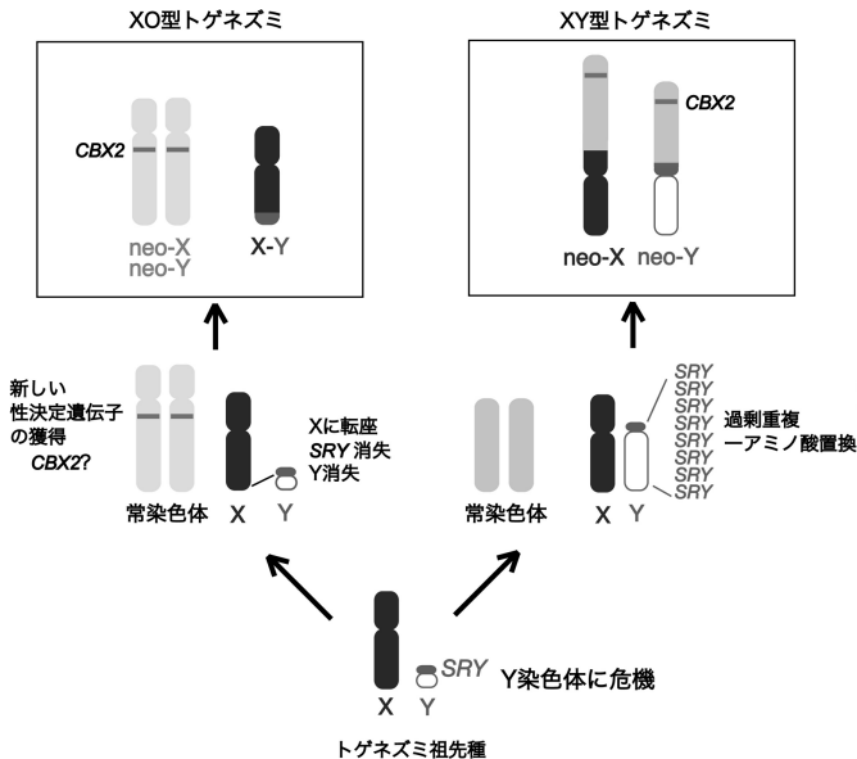


図2 現在までに推定されているY染色体進化の過程

トゲネズミ祖先種において、Y染色体になんらかの危機が生じたが、アマミ、トクノシマトゲネズミ(XO型トゲネズミ)の祖先種系統では、他の染色体上に新たな性決定遺伝子を獲得し、Y染色体の一部をX染色体に転座させ、雄性を維持しながらY染色体を消失した。一方で、オキナワトゲネズミ(XY型トゲネズミ)の祖先種系統では、常染色体と融合することによりY染色体を維持した。

5. Y染色体の危機を乗り越える巧みな戦術

筆者らは、トゲネズミ属の祖先種において、Y染色体を維持する上で困難な状況があったのだらうと推測している。その困難な状況とは、現時点では、偽常染色体領域(PAR)に生じた変異だらうと予測している。XO型トゲネズミの元Y染色体領域が、X染色体の長腕末端部に転座していることは前述した通りである。一般的に、YからXへの転座は、PARを介して生じる。しかし、XO型トゲネズミにみられる転座は、PARとは逆の領域で生じている⁹⁾。このことから、トゲネズミ祖先種においてPARに変異が起き、精子形成のための減数分裂が進まず、妊性をもつオス個体の数が減少したのではないかと考えている。それをクリアするために、一方では新しい性決定遺伝子を獲得してY染色体を消失させたのに対し、もう一方ではY染色体に常染色体を融合させ、巨大化させるという手段をとった(図2)。近縁種間において、消失と巨大化という二極化した現象が生じたY染色体の進化過程は大変興味深い。

何とかY染色体の危機を乗り越えたトゲネズミだが、現在、人為的な要因により絶滅に危機に瀕している¹²⁾。トゲネズミが遂げた興味深い進化は、日本の豊かな自然がもたらした生物多様性の一面であり、日本の宝である。このような素晴らしい哺乳類種が日本固有に生息している事実をできるだけ多くの人に知ってもらうこと、また、筆者らの研究成果がトゲネズミの保全活動への契機となること、目下最大の目標である。

謝辞

本研究は、以下の方達にご協力いただいております。徳島大学 村田知慧、森林総合研究所 山田文雄、環境省 阿部慎太郎、中田勝士、岡山理科大学 城ヶ原貴通、宮崎大学 越本知大、篠原明男、八千代エンジニヤリング 河内紀浩、理化学研究所 黒木陽子、北海道大学 西田千鶴子(敬称略)。また、本研究は内藤記念科学振興財団の助成を受けています。

- 1) Koopman, P., Gubbay, J., Vivian, N., Goodfellow, P., & Lovell-Badge, R. (1991) *Nature*, 351, 117–121.
- 2) Sutou, S., Mitsui, Y., & Tsuchiya, K. (2001) *Mammal Genome*, 12, 17–21.
- 3) Murata, C., Yamada, F., Kawauchi, N., Matsuda, Y., & Kuroiwa, A. (2010) *Chromosome Res.*, 18, 623–634.
- 4) Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda,

- C., Kobayashi, T., Morrey, C.E., Shibata, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Hori, H., Hamaguchi, S., & Sakaizumi, M. (2002) *Nature*, 417, 559–563.
- 5) Schartl, M. (2004) *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 14, 634–641.
- 6) Kuroiwa, A., Handa, S., Nishiyama, C., Chiba, E., Yamada, F., Abe, S., & Matsuda, Y. (2011) *Chromosome Res.*, 19, 635–644.
- 7) Katoh-Fukui, Y., Tsuchiya, R., Shiroishi, T., Nakahara, Y., Hashimoto, N., Noguchi, K., & Higashinakagawa, T. (1998) *Nature*, 393, 688–692.
- 8) Biason-Lauber, A., Konrad, D., Meyer, M., DeBeaufort, C., & Schoenle, E.J. (2009) *Am. J. Hum. Genet.*, 84, 658–663.
- 9) Kuroiwa, A., Ishiguchi, Y., Yamada, F., Abe, S., & Matsuda, Y. (2010) *Chromosoma*, 119, 519–526.
- 10) Murata, C., Yamada, F., Kawauchi, N., Matsuda, Y., & Kuroiwa, A. (2012) *Chromosome Res.*, 20, 111–125.
- 11) Wilhelm, D., Palmer, S., & Koopman, P. (2007) *Physiol. Rev.*, 87, 1–28.
- 12) Yamada, F., Kawauchi, N., Nakata, K., Abe, S., Kotaka, N., Takashima, A., Murata, C., & Kuroiwa, A. (2010) *Mammal Study*, 35, 243–255.

黒岩 麻里

(北海道大学大学院理学研究院生物科学部門
旧 動物染色体研究室)

Sex-determining mechanism of the Y-absent mammal
Asato Kuroiwa (Laboratory of Animal Cytogenetics, Department of Bioscience, Faculty of Science, North10, West8, Kita-ku, Sapporo 060-0810, Japan)

葉緑体酸素発生系タンパク質の分子進化と植物の環境適応

1. はじめに

一般的に光合成は、「植物が太陽光を利用して二酸化炭素を吸収し、糖に変換すると同時に酸素を発生する反応」として理解される。厳密にはこれを「酸素発生型光合成」と呼ぶが、その最初のステップは太陽エネルギーを利用して水分子を分解し、酸素と水素イオン、そして二酸化炭素の還元に必要な電子を取り出す反応から始まる。この反応を行うのが、真核生物の場合、葉緑体という細胞内小器官に存在する光化学系II(photosystem II, 以下、PSIIと略す)と呼ばれるタンパク質複合体である。酸素発生型光合成を行う生物には高等植物だけでなく、コケや真核藻類、さらには原核生物であるシアノバクテリア(ラン藻)も含まれる。このうちシアノバクテリアは、太古の時代に真核生物