

哺乳類の新しい性決定の仕組みを発見

—Y染色体と *Sry* 遺伝子が消失してもオスは消滅しない—

ポイント

- ・Y染色体と *Sry* 遺伝子なしにオスが生まれる哺乳類の新しい性決定メカニズムを世界で初めて発見。
- ・ヒトのY染色体が消えてしまっても、男性消滅を回避できる仕組みを明らかに。
- ・一般社会において、性の多様性の意義と重要性が科学的に理解されることに貢献。

概要

Y染色体と *Sry* 遺伝子をもたないアマミトゲネズミ (*Tokudaia osimensis*) という哺乳類種を対象に、世界で初めて *Sry* 遺伝子なしにオスが決定される仕組みを解明しました。

ヒトを含む哺乳類のほとんど全ては、男性（オス）はY染色体をもち、Y染色体上の *Sry* 遺伝子により性が決定されます。ほんの少数の種において、*Sry* 遺伝子がなくてもオスが生まれる例が報告されていますが、その性決定の仕組みはまったく明らかにされていませんでした。アマミトゲネズミは奄美大島だけに生息する日本の固有種で、国の天然記念物及び国内希少野生動植物種に指定されています。Y染色体が消失していることから、性染色体はX染色体1本のみをもつXO/XO型です。本種がY染色体をもたないことは、1970年代から知られていましたが、材料が希少であることから、長年にわたり研究が困難な状況にありました。研究グループは、保全生態調査、ゲノム解読、情報解析、ゲノム編集解析などを専門とする国内の研究者らの協力を得て、アマミトゲネズミのゲノム中の雌雄差を網羅的にスクリーニングし、唯一残されていた性差があるゲノム領域を特定しました。

性差のある領域が見つかったのは、1本のみ残されたX染色体ではなく、常染色体（3番染色体）上に存在する *Sox9* 遺伝子の近傍でした。この領域では、17 kb の配列の重複をオスのみがヘテロでもつことが明らかになりました。重複配列を詳しく解析した結果、Enh14 とよばれるエンハンサー配列が含まれることがわかりました。つまり、エンハンサーを含む配列が重複しているとオスに、重複していないとメスになることが予測されました。しかし、アマミトゲネズミの生体材料を用いた研究は不可能であるため、アマミトゲネズミのエンハンサー重複配列をもつマウスをゲノム編集技術により作り出すことに成功しました。重複配列をもつマウス胚では、XX でありながら卵巣に精巣分化を引き起こす遺伝子発現が確認されました。この結果は、この重複配列が性決定に働き得ることを示すものです。

Sry 遺伝子に依存しない哺乳類の性決定メカニズムの解明は、世界で初めてです。さらに、遺伝子そのものではなくエンハンサーという遺伝子調節領域により性が決定されるという発見も、大変珍しいものです。また、アマミトゲネズミでは常染色体が新しい性染色体へと進化していることが明らかになりました。このように、新しい性染色体が進化することを性染色体の転換（ターンオーバー）とよび、哺乳類における性染色体のターンオーバーはこれまでに報告がなく、これも世界で初めての発見です。以上のように、本研究は世界的にも大変インパクトの大きいものです。

なお、本研究成果は、2022年11月28日（月）に The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS, 米国科学アカデミー紀要) 誌に掲載されました。

【背景】

ヒトを含む哺乳類では、性染色体の組み合わせがXYだと男性（オス）、XXだと女性（メス）になります。これは、Y染色体上の *Sry* 遺伝子により性が決定されるからです（図1）。地球上に哺乳類は5,000種ほど生息しているといわれていますが、そのほとんどすべてがXX/XY型の性染色体をもち、Y染色体上に存在する *Sry* 遺伝子に依存して、性を決定しています。ほんの少数の種において、*Sry* 遺伝子がなくてもオスが生まれることが報告されていますが、その性決定の仕組みはまったく明らかにされていませんでした。

今回、研究グループは、Y染色体と *Sry* 遺伝子をもたないアマミトゲネズミ (*Tokudaia osimensis*) という種を対象に研究を行い、世界で初めて *Sry* 遺伝子なしにオスが決定される仕組みを解明しました。アマミトゲネズミは奄美大島だけに生息する日本の固有種で、国の天然記念物及び国内希少野生動物種に指定されています。Y染色体が消失していることから、性染色体はX染色体1本のみをもつXO/XO型です。本種がY染色体をもたないことは、1970年代から知られていましたが、材料が希少であることから、長年にわたり研究が困難な状況にありました。研究グループは、保全生態調査を専門とする研究者及びゲノム解読と情報解析を専門とする研究者らの協力を得て、アマミトゲネズミのゲノム中の雌雄差を網羅的にスクリーニングし、唯一残されていた性差があるゲノム領域を特定しました。それは、1本のみ残されたX染色体ではなく、常染色体上にある遺伝子の近傍領域でした。よって、この領域により性が決定されることを証明するために、生体を用いた実験が重要となります。しかし、アマミトゲネズミの生体材料を用いた研究は不可能であるため、ゲノム編集マウスの作成を専門とする研究者の協力を得て、アマミトゲネズミの性差領域をもつマウスをゲノム編集技術により作り出すことに成功しました。

【研究手法】

アマミトゲネズミのオス個体において、*de novo* アセンブリ解析^{*1}によりゲノム配列情報を整備しました。このゲノム配列情報に、オス3個体、メス3個体のゲノム情報（解読した塩基配列の断片）をマップし、雌雄間でマップされる断片の数が異なる領域（Copy Number Variants, CNVs）をスクリーニングしました。CNVsが見られる領域は性差があると見なすことができ、計41ヶ所に検出されました。さらに詳細な解析により、真の性差をもつ領域は1ヶ所のみであることがわかりました。その領域は常染色体（3番染色体）に存在する *Sox9* 遺伝子の近傍430 kbに存在し、17 kbの領域の重複をオスのみがヘテロでもつことが明らかになりました（図2）。重複配列を詳しく解析した結果、Enh14とよばれるエンハンサー^{*2}配列が含まれることがわかりました。そこで、ゲノム編集技術を利用し、アマミトゲネズミのEnh14を重複してもつマウスを作成しました（図3）。このマウスの卵巣及び精巣の形態を観察し、さらに遺伝子発現の解析を行いました。すると、XXマウス胚の卵巣で、本来は発現しないはずの *Sox9* 遺伝子の発現が認められました。この結果は、この重複配列が性決定に働き得ることを示すものです。

【研究成果】

アマミトゲネズミのオスはY染色体をもたないため、X染色体1本のXOです。さらに、メスもXOであるため、X染色体が性を決定しているという説もありました。しかし、今回の解析からX染色体に性差はなく、唯一残された性差は、常染色体上に存在する *Sox9* 遺伝子の近傍にオスのみがエンハンサー領域を含む領域の重複をもつこと、が明らかになりました（図2）。

Sox9 遺伝子は、*Sry* 遺伝子のターゲットとなる遺伝子で、ヒトやマウスでは、*Sry* 遺伝子を作るタン

パク質が、*Sox9* 遺伝子上流のエンハンサー配列に結合し、*Sox9* 遺伝子の発現を促進することが知られています（図 4）。*Sox9* 遺伝子は、精巣の分化・発達に機能する主要な遺伝子で、精巣以外のオスの生殖器官を分化させる働きもあります。*Sry* 遺伝子をもたないアマミトゲネズミでは、このエンハンサー配列が重複することで、*Sry* 遺伝子なしに *Sox9* 遺伝子を発現させることが可能となっていることが、今回の研究で明らかになりました。つまり、エンハンサーを含む領域の重複の有無が、性を決定しているということです。

Sry 遺伝子に依存しない哺乳類の性決定メカニズムの解明は、世界で初めてのものです。さらに、遺伝子そのものではなくエンハンサーという遺伝子調節領域により性が決定されるという発見も、大変珍しいものです。また、X 染色体に性差はないことから、X 染色体はすでに性染色体ではないことが明らかになりました。性差があることがわかった 3 番染色体のうち、重複がある方が新しい Y 染色体、重複がない方が新しい X 染色体になっていることが明らかになりました。このように、新しい性染色体が生まれることを性染色体の転換（ターンオーバー）とよび、哺乳類における性染色体のターンオーバーはこれまでに報告がなく、これも世界で初めての発見です（図 2）。以上のように、本研究は世界的にも大変インパクトの大きいものとなりました。

【今後への期待】

重複したエンハンサーに結合するタンパク質（転写因子^{*3}）がどのようなものかはわかっていないため、転写因子を同定し、さらに詳しい性決定メカニズムを明らかにすることが今後の課題です。本研究の進展により、これまでにわかっていない哺乳類の性決定メカニズムを分子レベルで理解すること、哺乳類の性決定の進化に新しい知見をもたらすことにつながります。

また、詳しいメカニズムは明らかになっていませんが、ヒトでもアマミトゲネズミと類似した例があり、*Sox9* 遺伝子上流の領域が重複することで、性染色体が XX でも精巣が分化する性分化疾患^{*4}の報告があります。ヒトは、*Sry* 遺伝子に依存した性決定メカニズムをもつため、こういった例は、性分化が通常のように進まない疾患として、現在は医療の対象となっています。しかし、ヒトの Y 染色体はいつか消えてなくなってしまうだろうと予測されています。本研究の成果から、いつか Y 染色体が消失してしまった時、可能性のひとつとしてこのような変異が性決定を担うことが考えられます。

本研究成果が一般社会に広く知られることで、多様な性を単に疾患や少数派（マイノリティ）として捉えるのではなく、性の多様性には意義があり生物として重要なものであると、科学的な理解が深まることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業「新学術領域研究『学術研究支援基盤形成』」の「先進ゲノム解析研究推進プラットフォーム『先進ゲノム支援』(PAGS)」(16H06279)、日本学術振興会科学研究費補助金・基盤研究 (B) (課題名：シス因子による哺乳類の新しい性決定メカニズムの解明, 代表者：黒岩麻里) (22H0266702)、基盤研究 (B) (課題名：有胎盤哺乳類における SRY 遺伝子に依存しない新しい性決定メカニズムの解明, 代表者：黒岩麻里) (19H03267)、日本学術振興会科学研究費助成事業「新学術領域研究『ゲノム・遺伝子相関』」(26113701) の支援を受けて行われました。

論文情報

論文名	Turnover of mammal sex chromosomes in the <i>Sry</i> -deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of <i>Sox9</i> (<i>Sry</i> 遺伝子をもたないアマミトゲネズミでは、オス特異的な <i>Sox9</i> 遺伝子の転写制御を獲得することで性染色体の転換 (ターンオーバー) が起きている)
著者名	寺尾美穂 ^{1,a} 、小川湧也 ^{1,a} 、高田修治 ¹ 、梶谷 嶺 ² 、奥野未来 ^{2,b} 、持丸侑太 ² 、松岡健太郎 ² 、伊藤武彦 ² 、豊田 敦 ³ 、河野友宏 ⁴ 、城ヶ原貴通 ⁵ 、水島秀成 ⁶ 、黒岩麻里 ⁶ (¹ 国立成育医療研究センター、 ² 東京工業大学、 ³ 国立遺伝学研究所、 ⁴ 東京農業大学、 ⁵ 沖縄大学、 ⁶ 北海道大学) ^a 共同第一著者、 ^b 現在の所属は久留米大学・医学部
雑誌名	The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS, 米国科学アカデミー紀要) (自然科学・社会科学・人文科学の専門誌)
D O I	10.1073/pnas.2211574119
公表日	2022 年 11 月 28 日 (月)

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

国立成育医療研究センター広報企画室 (〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

T E L 03-3416-0181 メール koho@ncchd.go.jp

東京工業大学総務部広報課 (〒152-8550 東京都目黒区大岡山 2-12-1)

T E L 03-5734-2975 F A X 03-5734-3661 メール media@jim.titech.ac.jp

国立遺伝学研究所リサーチ・アドミニストレーター室広報チーム (〒411-8540 静岡県三島市谷田 1111)

T E L 055-981-5873 メール prkoho@nig.ac.jp

沖縄大学経営企画室 (〒902-8521 沖縄県那覇市国場 555 番地)

T E L 098-832-2910 F A X 098-832-0083 メール keiei@okinawa-u.ac.jp

【参考図】

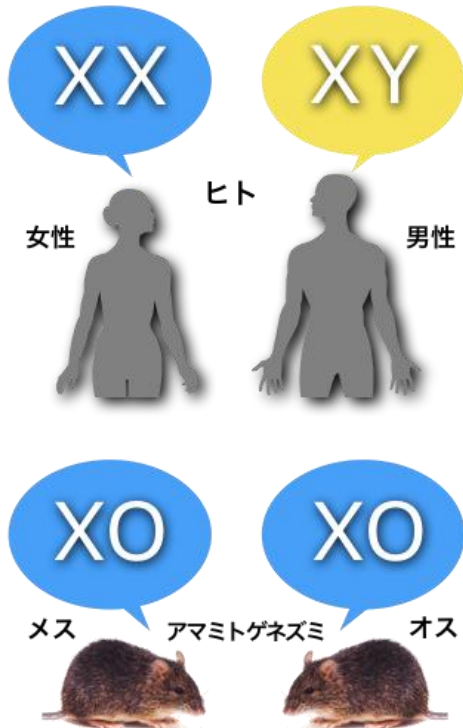


図1 ヒトとアマミトゲネズミの性染色体

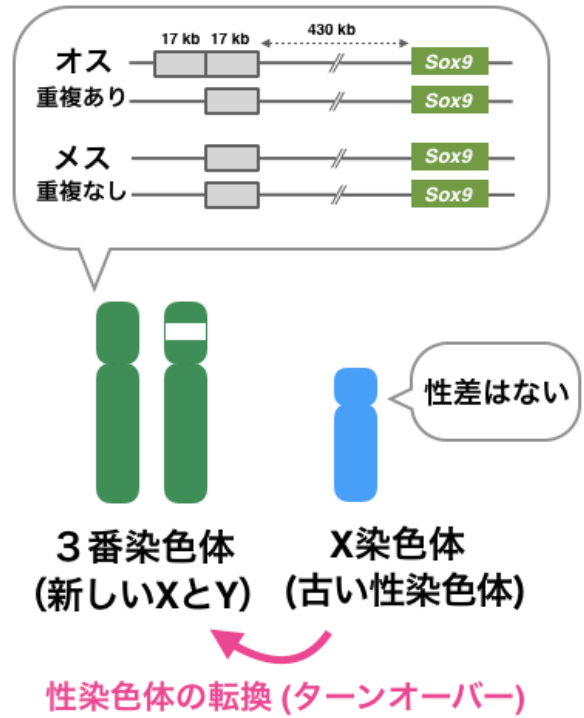


図2 オスのみがつ重複配列と性染色体の転換

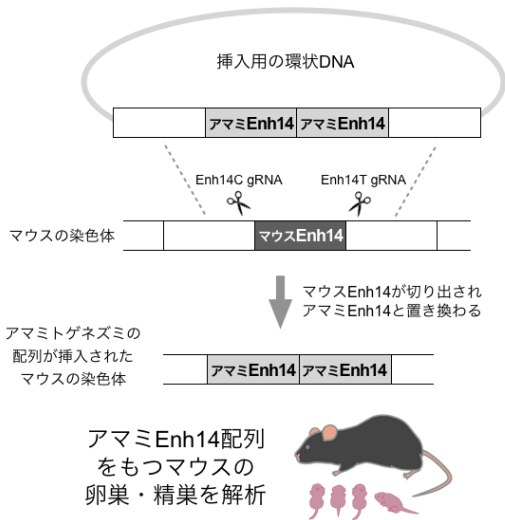


図3 ゲノム編集マウスの作成過程

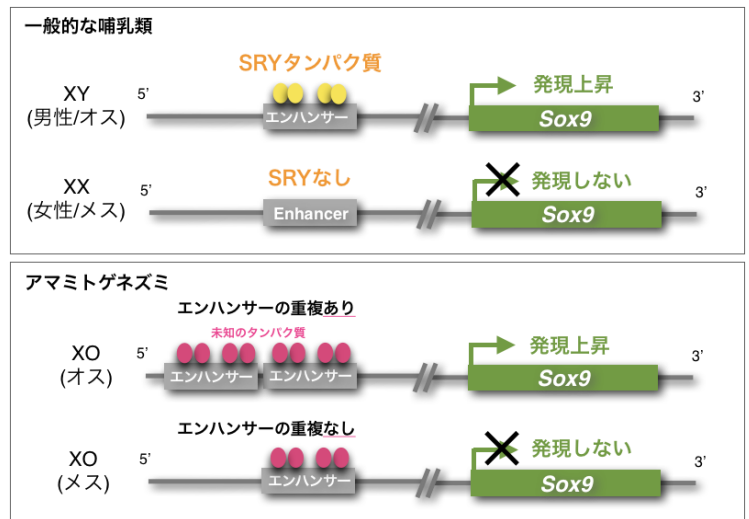


図4 新しく発見されたシス因子による性決定メカニズム
Sry 遺伝子に依存しないメカニズムは世界初

【用語解説】

- *1 *de novo* アセンブリ解析 … 生物種のゲノム配列解読を新規に行うこと。
- *2 エンハンサー … 遺伝子の転写量を増加させる作用をもつ DNA 領域のこと。
- *3 転写因子 … DNA に特異的に結合するタンパク質の一群。エンハンサーなどの DNA 領域に結合し、その遺伝子の転写調節を行う。
- *4 性分化疾患 … 性分化の過程で、染色体、生殖腺、内部・外部生殖器官が多くの人とは異なるパターンをとる疾患群のこと。その原因は多様であることが知られる。