

メダカに見る性染色体の進化

竹花 佑介

新潟大学自然科学系特任助教

脊椎動物の多くはXX/XY型の性染色体構成によって性が決まるが、ZZ/ZW型などの性染色体構成をもつものや、発生時の温度によって性が決まるものもある。こうした性染色体や性の決定様式は、どのように進化してきたのか。メダカ属を用いた研究で、道筋の一端がみえてきた。

哺乳類の性染色体はXX/XY型で、その構成がXX型だと雌に、XY型だと雄になる。また、鳥類やヘビ類はZZ/ZW型で、ZZ型が雌にZW型が雄になる。一方、ヘビ類以外の爬虫類、両生類、魚類では、XX/XY型やZZ/ZW型以外に、発生時の温度に依存するものも知られている。とくに魚類の性決定様式は実にさまざままで、その決定様式が進化の過程で頻繁に変化してきたことが伺える。

これまで、こうした多彩な性決定様式の分子基盤はほとんど明らかにされてこなかった。遺伝子の実体がわかっているのは、哺乳類の*SRY/Sry*とメダカの*DMY*だけである。ともに性染色体上に位置し、雄へと分化させる「性決定遺伝子」として機能する。

DMRT1の重複で生まれたDMY

メダカ属の魚類は種によって14対から24対の染色体をもっており、モデル生物であるメダカは24対の染色体（このうち1番染色体がXとYの性染色体に対応する）をもつ。*DMY* 遺伝子は2002年に同定されたが、Y染色体上にあり、かつショウジョウバエの*DSX*タンパク質と線虫*MAB-3*タンパク質がともにもつ「DNAに結合するための領域 (DMドメイン)」を含んでいたために*DMY*と名付けられた。ちなみに、脊椎動物はDMドメインをコードする*DMRT* 遺伝子を複数もつことが報告されており、メダカでは*DMY* 以外

に4つの*DMRT* 遺伝子 (*DMRT1*~*DMRT4*) が知られている。

DMY のアミノ酸配列は*DMRT1* と90%という高い相同性を示し、また*DMY* を含む約260kbの「Y染色体に特異的な領域」はメダカ9番染色体の*DMRT1* 周辺領域と相同性があった。これらのことから、進化のある段階で9番

染色体の*DMRT1* を含む領域がコピーされ、現在のY染色体である1番染色体に挿入されたことにより、*DMY* が生じたと考えられている。

メダカ属はこれまでに20種が知られており、東南アジアを中心に、インドから日本まで広く分布している (図1)。これらは、分子系統の解析から3つのグ



図1 代表的なメダカ属魚類の分布
赤はjavanicusグループ、青はlatipesグループ、緑はcelebensisグループを示す。

ループ (*javanicus*グループ、*latipes*グループ、*celebensis*グループ) に分けられている (図2)。興味深いことに、メダカと同じ*latipes*グループに属するハイナンメダカでは、やはりY染色体上に*DMY*の相同遺伝子が発見されたが、同じメダカ属でもハイナンメダカ以外の近縁種には*DMY*が認められなかった。

さらに、メダカ属の*DMY*と*DMRT1*のアミノ酸配列を用いた分子系統解析から、*DMY*は*latipes*グループ内で派生した新しい遺伝子であることが明らかにされた。このことは、*DMRT1*の重複による*DMY*の出現が、メダカ属の種分化の過程で起きたことを強く示唆しており、メダカ・ハイナンメダカ以外のメダカ属魚類は、別の性決定遺伝子を用いていることを予感させた。つま

り、ヒトとマウスの解析から同定された*SRY/Sry*がほとんどの哺乳類に共通の性決定遺伝子であるのに対し、*DMY*はメダカ属の2種だけに特異的な性決定遺伝子だったのである。

種分化と性染色体の起源

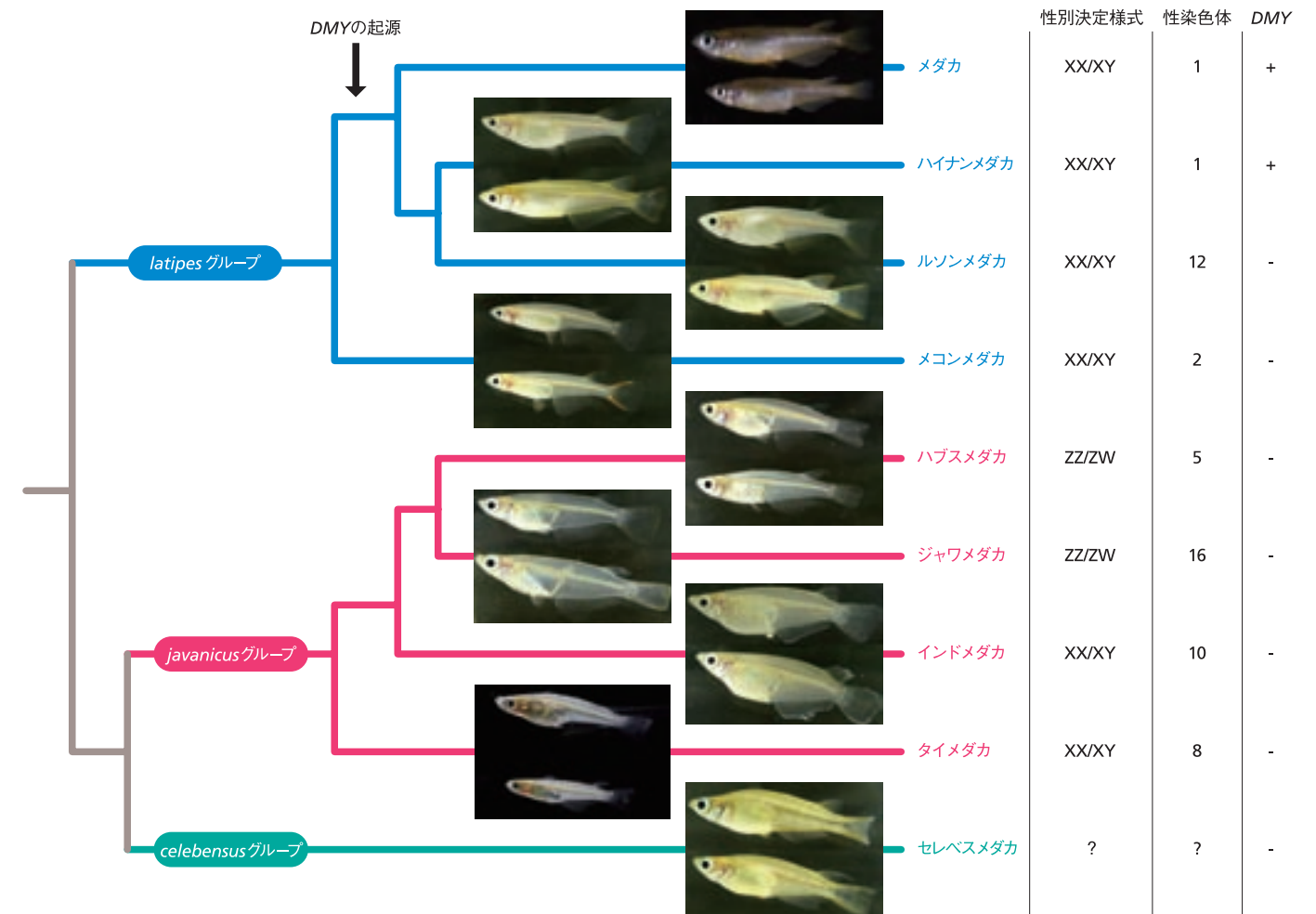
そこで私たちは、*DMY*をもたないメダカ属魚類の性決定遺伝子を明らかにするための研究を始めた。研究を進めるにつれ、彼らの性決定様式や性染色体が従来考えられていたよりも著しく多様であることがわかってきた (図2)。

第1に、*latipes*グループの4種 (メダカ、ハイナンメダカ、ルソンメダカ、メコンメダカ) は、いずれもXX/XY型の性決定様式であるが、*DMY*はメダカとハイナンメダカにしか存在しないことが実際に確か

められた。第2に、ルソンメダカとメコンメダカから「性にともなって連鎖する遺伝子上の目印 (性連鎖マーカー)」を探したうえで性染色体地図を作製したところ、ルソンメダカの性染色体はメダカの常染色体12番と、メコンメダカの性染色体はメダカの常染色体2番と相同であることが明らかになった。

一方、*javanicus*グループでは、タイメダカとインドメダカがXX/XY型であるのに対し、ハブスメダカとジャワメダカはZZ/ZW型であることが判明した。しかも、これら4種の性染色体はそれぞれメダカの常染色体8番、10番、5番、16番と相同であり、ルソンメダカやメコンメダカの性染色体とも異なることが明らかになった。これらのことは、メダカ属が種ごとに異なる性染色体を独立に進

図2 メダカ属魚類の系統関係と性決定様式



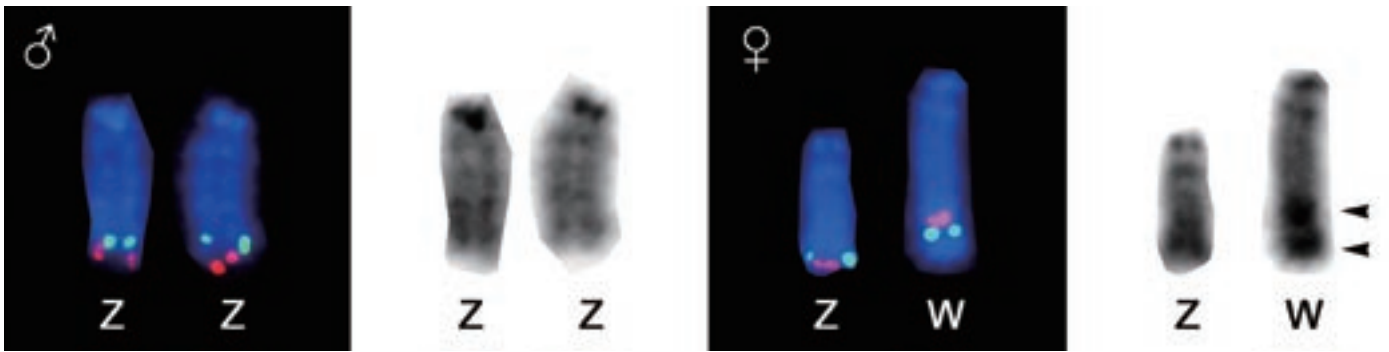


図3 FISH法を用いて特定したハブスメダカの性染色体
異なる2つの性連鎖マーカーを緑と赤で示している。W染色体で逆位が生じているため、シグナルの順序がZ染色体とW染色体で逆になっている。白黒写真はDAPIで青く染めた染色体の色調を変換したもの。W染色体特異的に濃染されるヘテロクロマチン領域（矢印部分）が認められる。

化させてきたことを示しているだけでなく、それぞれの種の性染色体上に異なる性決定遺伝子が存在することを示唆している。

総括すると以下のことがいえそうである。第1に、少なくとも、*DMY*の誕生以前に分岐したメコンメダカや*javanicus*グループには、*DMY*とは異なる性決定遺伝子が存在している。第2に、メダカ、ハイナンメダカ、ルソンメダカの共通祖先の時代に*DMY*が生じ、その後で、ルソンメダカでのみ新たな性決定遺伝子が生じた。

性染色体の分化も種によってさまざま

実は、ヒトのようにX染色体とY染色体で形態が大きく異なる性染色体も、もとは一組の常染色体から生じたと考えられている。分化の過程で両染色体間の組み換えが起きにくくなり、片方の染色体だけに突然変異や同じ配列の繰り返し（反復配列）が蓄積することによってかたちが大きく異なるXとYの性染色体が誕生したと思われる。

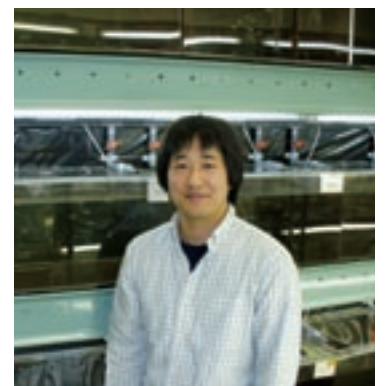
私たちは、ある方法（FISH法）を用いて、メダカ属の性染色体を細胞内で染め分けてみた。すると、ルソンメダカやインドメダカではメダカと同様にX染色体とY染色体が同じ形態をしており、ほとんど分化していないことがわかった。一方、ハブスメダカのW染色体はZ染色体よりやや大きく、W染色体に特異的な逆

位（ある領域の配列がもとの配列とは逆向きになっていること）とヘテロクロマチンの蓄積が確認された（図3）。これらのことから、W染色体の一部に逆位が生じたことによって、性染色体間の組み換えが起きにくくなり、そこに反復配列が蓄積したことによって、性染色体の異型化が進んだことが考えられた。つまり、性染色体の異型化の程度も、種によってさまざまだといえそうなのである。

メダカ属を用いたさらなる研究

こうした成果から、メダカ属には異なる性決定様式（XX/XY型とZZ/ZW型）だけでなく、異型化の程度が異なるさまざまな性染色体が独立に進化しており、これらの性染色体上には、それぞれ異なる性決定遺伝子が存在すると考えられる。

私たちは今、ルソンメダカとインドメダカの性決定遺伝子を突き止めたいと考え、ポジショナルクローニングを始めている。両種とも性決定遺伝子周辺の組み換えの頻度が高く、細菌由来の人工染色体クローン（BACライブラリー）を利用することによって候補領域が数十万塩基の範囲に絞られてきている。今後の解析によって性決定遺伝子が明らかになれば、脊椎動物の性決定様式や性染色体が進化の過程でどのように変化してきたのかを理解する手がかりが得られると期待される。



竹花佑介（たけはな・ゆうすけ）
メダカの系統地理解析をしていた大学院時代に、メダカの性決定遺伝子*DMY*が同定された。これに刺激を受けてメダカ近縁種の性染色体研究を始め、性決定様式・性染色体の著しい多様性を目の当たりにしてきた。この多様化の謎を分子レベルで明らかにしたいと考え、現在はインドメダカ性決定遺伝子のポジショナルクローニングに取り組んでいる。