医療・ヘルスケア、創薬、畜産

ほ乳類性決定遺伝子 Sry のゲノム構造と進化に関する研究

生命機能研究科　エピゲノムダイナミクス研究室
教授 **立花 誠**
Researchmap https://researchmap.jp/read0192906

研究の概要

ほ乳類は性決定遺伝子 Sry の作用によってオス化する。1990年に Sry が発見されて以降、すべてのほ乳類の Sry は単一エキソン遺伝子であると信じられてきた。今回私たちは、マウス Sry は“隠れた”第2エキソンを包含し、ふたつのエキソンからなる新規の Sry 転写産物（Sry-T）を産生することを明らかにした。Sry-T を欠損した XY マウスはメスへと、Sry-T を発現させた XX マウスはオスへと性転換することを見出した。既知の単一エキソンからなる Sry 転写産物（Sry-S）に由来する SRY-S タンパク質は、C 末端のデグロン配列のために不安定である一方で、C 末端にデグロン配列が無い SRY-T タンパク質はより安定であることを明らかにした。これらの実験結果は、SRY-S ではなく SRY-T こそが真の性決定因子であることを示した。

研究の背景と結果

オスあるいはメスへの分化（性分化）は、種の維持のみならず種の進化にも必須である。ほ乳類では、Y 染色体上の遺伝子である Sry がオス化を誘導する。1990年に同定されて以降、すべてのほ乳類の Sry は単一エキソンからなる遺伝子であり、ただひとつのタンパク質しかコードしないと信じられてきた。今回私たちは、性決定期のマウスの生殖腺の転写産物を包括的に解析することにより、既知の Sry に隣接する領域に転写される配列があることを見出した。この配列が、既知の Sry の転写開始点から転写されて一度スプライシングされる新規の Sry 転写産物の3 ' 部分であること、すなわちこれまで未同定だった Sry の第2エキソンであることを明らかにした。既知の単一エキソン型転写産物（Sry-S）と、ふたつのエキソンからなる転写産物（Sry-T）は、それぞれ異なるふたつのタンパク質（SRY-S と SRY-T）をコードしていた。これらのタンパク質の配列を比較すると、DNA 結合ドメインおよび転写活性化に重要なポリグルタミン（poly-Q）配列を含むアミノ酸配列は共通である一方で、C 末端のアミノ酸配列だけが異なっていた。生化学的な解析により、SRY-S の C 末端はタンパク質分解モチーフであるデグロンを含有していた。一方で SRY-T の C 末端にはデグロンが存在しないため、SRY-T は SRY-S よりも7～8倍高いタンパク質の発現量を示すことを見出した。遺伝学的な解析により、SRY-T を欠損した XY マウスはメスへと性転換すること、SRY-T を異所的に発現した XX マウスはオスへと性転換することを明らかにした。これら一連の研究結果は、SRY-S ではなく、SRY-T こそが生体内で機能する真の性決定因子であることを物語っていた。

研究の意義と将来展望

Sry が単一エキソン遺伝子であることは、ほ乳類の発生の教科書にも明記されている公然の事実であった。本研究はそれを30年ぶりに覆すことになった。私たちが発見したマウス Sry の第2エキソンは、単一エキソン型 Sry-S がコードする SRY-S の不完全な機能を補うために近年になって進化したものと考えられる。今後は、ヒトを含めた様々なほ乳類の Sry の真の遺伝子構造に関する研究、とりわけ第2エキソンが存在するのかについて詳細な解析が行われるだろう。

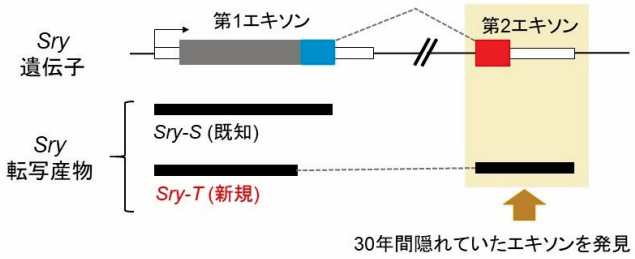

図1. Sry 遺伝子には“隠れた”第2エキソンが存在し、単一エキソンからなる転写産物（Sry-S）とふたつのエキソンからなる転写産物（Sry-T）を産生する

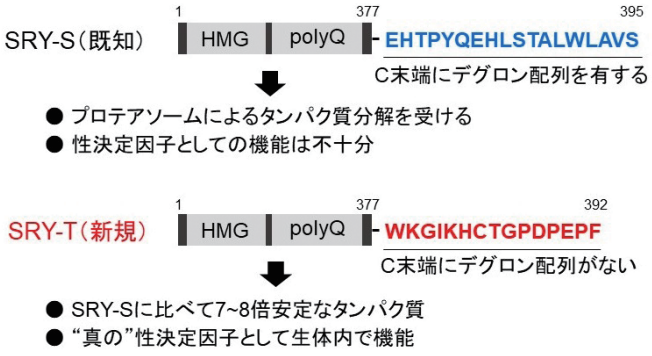

図2. 性決定因子 SRY-S と SRY-T の配列と機能の違い

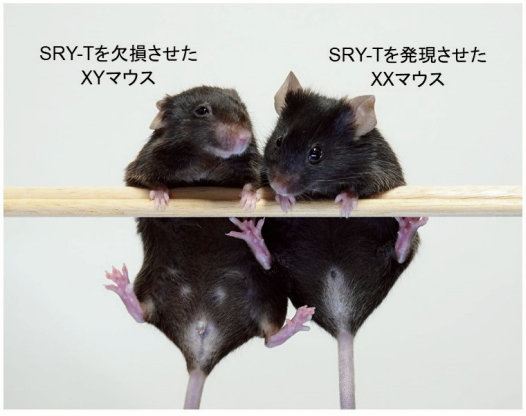

図3. SRY-T を欠損した XY マウスはメスへと、SRY-T を発現した XX マウスはオスへと性転換する

特　許
論　文　Miyawaki, Shingo; Kuroki, Shunsuke; Maeda, Ryo et al. The mouse Sry locus harbors a cryptic exon that is essential for male sex determination. Science 2020; 370(6512): 121-124. DOI: 10.1126/science.abb6430
参考 URL　https://tachibana-lab.net/
キーワード　性決定遺伝子、進化、ほ乳類、タンパク質分解