

1. 研究課題名：ショウジョウバエ *fru* 遺伝子による脳神経系と行動の性決定機構に関する研究
2. 研究期間：平成 18 年度～平成 22 年度
3. 研究代表者：山元 大輔（東北大学・大学院生命科学研究科・教授）

#### 4. 研究代表者からの報告

##### (1) 研究課題の目的及び意義

有性生殖をする生物では、異性を認識して接近し、つがうことによって、子孫が生まれていく。その基盤には性行動の基本を形作る遺伝子群が存在し、それらが脳の特徴を決定づけると考えられる。ここに想定される“行動を制御する遺伝子”の実体はほとんど不明であるが、数少ない例外にキイロショウジョウバエの *fruitless* 遺伝子がある。*fruitless* 遺伝子の変異体は雄が同性愛化することから、異性の認識にこの遺伝子が関与するものと考えられる。分子レベルの研究により、*fruitless* 遺伝子は脳を雄化し、それによって行動を雄化するものと推定された。

本研究では *fruitless* 遺伝子を tool として、脳の性差を単一細胞レベルで明らかにする。特に、性行動司令を生み出す介在ニューロン群の同定を第一に行い、それらに感覚情報を送り込む入力系、ならびに司令を受けて運動出力を下位に送る出力系ニューロンの特定を目指す。

その一方で、*fruitless* 遺伝子がニューロン回路の性差を生み出す分子メカニズムの解明を進める。*Fruitless* タンパク質は転写調節因子であることが想定されるので、共同して働く補因子や標的遺伝子群を順次同定することにより、性差誘導の仕組みを分子の相互作用として理解することを目指す。

以上の研究により脳の性差の実体とそれを生み出す一般機構が解明され、性差医学や育種技術の向上に寄与する道が開けるものと期待される。

##### (2) 研究の進展状況及び成果の概要

- ① 雄型性行動を開始させる「司令ニューロン=14Sb」を同定した。雌の脳内の 14Sb だけを片側雄に転換するだけで、雄の性行動を引き起こすことが出来た。14Sb は *fruitless* と *doublesex* との二重支配を受ける特異な細胞集団である（投稿準備中）。
- ② 性差を示す *fruitless* 発現介在ニューロン=mAL が、フェロモン受容体候補の Gr32a を発現する感覚ニューロンからシナプス入力を受ける可能性を強く示唆する結果を得つつある（さらに実験継続中）。
- ③ Gr32a 発現感覚ニューロンが、雄の性行動の特定のステップの正常な実行に必要であることを明らかにしつつある（さらに実験継続中）。
- ④ Gr32a などフェロモン受容体候補を発現する感覚ニューロンの中枢終末、ならびにそのシナプス後ニューロン (mAL を想定) の活動記録を得るべく、Ca<sup>++</sup>蛍光イメージングのシステムを構築した（さらに実験継続中）。
- ⑤ Tiling array による *fruitless* 標的遺伝子群の探索に向け、タグ付き *fruitless* mini-gene を構築し、その形質転換体を作成して、この mini-gene が *fruitless* 特異的な機能を発揮することを *in vivo* で立証した（さらに実験継続中）。
- ⑥ 染色体上で *Fruitless* がクロマチン制御因子の HP1 ならびに Rpd3 と Bonus を介し複合体を形成することを示した（投稿中）。

#### 5. 審査部会における所見

##### A (現行のまま推進すればよい)

本研究は、ショウジョウバエ *fruitless* (*fru*) 遺伝子を tool として、脳と行動における性差の制御機構の解明を目指している。概ね当初の計画に沿って着実に進行しており、特に、雄型性行動を開始させる指令ニューロン 14Sb の同定、フェロモンと Gr32a 発現ニューロンの関連解析、*fru* 蛋白質と相互作用する因子の解析などにおける知見は興味深く、注目すべきである。これらの成果を基にした今後の研究方針も明確かつ意欲的であり、国際的視点からも質の高い独自の研究展開が期待できる。研究費は、博士研究員、技術員の雇用、必要備品の購入等に有効に利用されている。