

博士（人間科学）学位論文 概要書

脳の性決定因子、*fruitless* 遺伝子の機能を  
修飾する *Trf2* 遺伝子に関する研究

2007 年 7 月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

嶋 誠悟

Shima, Seigo

研究指導教員： 木村 一郎  
： 柴田 重信  
： 山元 大輔

生殖は生命体にとって自身の遺伝子の存続を支える最も重要な営みである。ショウジョウバエなど昆虫では各個体が誰から教わることなく本能的にそれを行う。これはその行動が遺伝的に規定されていることを示す。したがって性行動は、生物の行動がどのように遺伝子に影響されているのかを調べる最良の対象の一つである。キイロショウジョウバエ *fruitless* 遺伝子は、雄同士でおこる同性間での求愛というユニークな表現型を示す変異体として同定された。その後の研究で、*fruitless* 遺伝子の機能はニューロンの雄性化であり、*fruitless* 変異体においてはその機能が失われた結果、あるニューロンが脱雄性化し、性的嗜好が変化していることが示された。*fruitless* 遺伝子産物は、BTB ドメイン及び Zn フィンガーモチーフを持つことから、転写因子であることが予想されている。しかし、実験的支持は未だ得られていない。*fruitless* 遺伝子が転写因子をコードしているならば、その下流には性分化の実質的な機能を担っている遺伝子が存在しているはずである。そこで *fruitless* の下流に位置する実質的な遺伝子を探索することを主目的に、また、*fruitless* 遺伝子自体の転写や転写後の修飾を制御している因子の探索を副目的に Gene Search System を使用してスクリーニングを行った。GMR-Gal4 および Gene-Search System を用いて、*fruitless* 遺伝子を複眼原基に強制発現させると、複眼発生に顕著な異常を生じる。これと同時に発現させたときに複眼異常に影響を与える遺伝子を探索した。800 以上の GS 系統をスクリーニングし、この複眼異常に影響を与える、いくつかの修飾因子を同定した。その中のひとつ、*TATA-box-binding protein (TBP)-related factor (Trf2) (Trf2)* は基本転写構成要素として知られている。データベースの検索により、*Trf2* 遺伝子付近に P 因子の挿入を持つ系統を 7 系統、発見した。それらのうちの 2 つ PL28 系統及び GS7403 系統は、*Trf2* mRNA の転写量が減少している事が判明した。それゆえ、我々は、これらが、*Trf2* 変異体であることを確認した。PL28 系統及び GS7403 系統は両方とも蛹期の前部気門の反転に欠損を生じる。*trf2* 遺伝子をヒートショックプロモーターを利用して過剰発現したところ、この表現型は救済された。前部気門の反転欠損は、エクジステロイドシグナルに関する変異体に特徴的に見られる表現型であり、*fruitless* と *Trf2* がこのホルモン制御機構に関与する可能性を意味している。*Trf2* 遺伝子が *fruitless* 遺伝子の生体内での機能に影響しているかどうか調査する為に、*fruitless* 変異体の表現型に *Trf2* 変異がどのように影響するかを評価した。*fruitless* 変異体では行動異常に加えて、雄特異的筋肉の欠損を示す。この筋肉は、ローレンス筋と呼ばれ、成虫雄の腹部第 5 節に存在する。*Trf2* は複眼及び前部気門の反転においては、*fruitless* の機能を抑圧し、ローレンス筋の形成においては逆に増強する事が判明した。これらの結果は、*Trf2* 遺伝子が生体内において *fruitless* の機能を調整していることを示している。今回の実験において、特定の条件でローレンス筋形成の成否に *Trf2* は非常に顕著な影響を与えた。しかし、ニューロンレベルへと掘り下げて研究するには至らなかった。本研究の最終的な目的は、ニューロン回路の性差形成の分子機構解明であり、さらにその延長線上には心の理解という未踏の分野が広がっている。果たして心を定義する遺伝子は存在するのか、心を形成するのは「氏か育ちか」。現在、これらの質問に対する科学的な解答は存在しない。キイロショウジョウバエの行動の遺伝子 *fruitless* を研究する事は、また、その修飾因子である *Trf2* を研究する事は、その疑問に答えるための第一歩として有効なアプローチであると考えられる。