

性行動を生み出す脳と遺伝子のしくみ

東北大学大学院生命科学科教授 山元大輔

1. はじめに

動物の行動は幾多の不思議に満ちている。何千キロの彼方から生まれ故郷の川に産卵のため戻って来るサケ、雌の前できらびやかな尾羽を広げ、奇妙な声を上げながら求愛するキジ、生け捕りにした虫を雌に差し出し、雌が宴に夢中になっている間に交尾をしてしまうオドリバエ、どれをとってもその奇抜さ、複雑さ、そして正確さに驚嘆を禁じ得ない。

彼らはしかし、こうしよう、ああしようと考えて、その行動をしているわけではないのだ。そもそも動物たちには“自覚”や“意識”はないというのが、生物学者の共通認識である。ある状況におかれると、自然に一連の複雑な行動が生み出されるように、脳の回路が出来ているのだ。我々人類にしても、歩いたり走ったりするとき、いちいち考えて足と手を出したりしないだろう。

そんな“自動装置”として脳が組み立てられ、予定通りに働くことができるのは、脳の設計図が前もって準備されていて、それに沿って正しく神経回路が組み立てられ、さらにしかるべき“ソフトウェア”がそこに“インストール”されるからに他ならない。

そこで当然の疑問が浮かび上がってくる。いったいその設計図とはどこにあり、ソフトウェアはどんな仕様をしているのか、である。脳は体の一部であり、体の設計図はゲノム(遺伝子の集合)に備わっているということは、もはや常識である。となれば、脳の設計図とそれを動かすソフトウェアを遺伝子に求めるのは、至極当然のなりゆきである。

それはつまり、行動が遺伝子によって規定される、ということでもある。顔の形や体型、糖尿病や様々なガンの発症リスクが遺伝子に大いに規定されるように、脳の機能である行動も遺伝子によって規定されるわけである。ヒトに当てはめれば、脳が支配する感情、性格傾向もまた、大いに遺伝的な背景を持つということである。

身体的特徴が遺伝的影響を強く受けることは、昔からすんなりと受け入れられてきたのに対して、行動については、遺伝的支配をことさら否定しようと

してきたという不思議な現実がある。脳の機能は“外から見えない”，ということが、行動と遺伝子のつながりから目をそらさせる要因となっていた。

このように行動には遺伝的な基盤がある。しかし、個々の行動を規定している遺伝子の実体については、長らく不明であった。しかし近年、多くの生物でゲノムの解読が進み、また遺伝子を一一つ操作して個体の行動にどのような変化が及ぶかを研究する中から、行動と遺伝子の対応が具体的に明らかになってきた。

私たちは、20年近くにわたって、キイロショウジョウバエの性行動を制御する遺伝子の特定とその働きについての研究を続けており、ついに遺伝子-脳-行動の相互のつながりを掌握するところまで来た。そこで本稿では、ようやく姿を現した行動を支配する脳の設計図の実像をご紹介します。

2. キイロショウジョウバエの性行動

キイロショウジョウバエの性行動は、定型的な幾つかの動作の連鎖からなっている。まず雌を見つけると、雄は自分の体軸を雌の方向へと向ける(定位)。雌は続いて雌に接近するが、雌は雄を避けるように走って遠ざかる。雄は直ちに追跡(トラッキング)を始め、うしろから雌の至近距離まで近づくと、片側の前脚を使って雌の腹部をたたく(タッピング)。そして雄は雌の傍らに走り寄り、片側の翅だけを使って激しく羽ばたきを続ける。数秒後、雌のうしろを通して反対側に回り込み、今度は先ほどとは逆の翅だけを用いて羽ばたきを行うのである。

この片翅振動によって発生する音が雌に対して催淫効果を発揮することから、それは求愛歌(ラブソング)と呼ばれている。求愛歌にさらされることによって、それまで雄から逃げる傾向にあった雌が、繰り返し立ち止まるようになり、次第に止まっている時間が長くなる。雄の両翅を切除しておくと、雄は求愛歌を歌っているつもりでも実際には音が出ないので、雌は逃げ続ける。しかし、録音しておいた求愛歌を流せば、翅をなくした雄に対しても、雌は

受け入れる体勢をとるようになるのである。

小型マイクロフォンを介して録音した求愛歌をオシロスコープ上で観測すると、スパイク状の音パルスの連続からなるパルス歌と、約160Hzの正弦波からなるサイン歌の2成分からこれが成り立っていることがわかる。パルス歌のパルス間隔(IPI)はキイロショウジョウバエでは平均35ミリ秒である。IPIは、約50~55秒の周期で伸び縮みを繰り返す。キイロショウジョウバエに非常に近縁のオナジショウジョウバエではIPIの平均間隔がおよそ50ミリ秒、変動周期は約35秒である。雌はこの変動周期の違いを聞き分けて、同種の雄の歌にさらされたときだけ、歩行運動の停止を示すのである。

こうして雌が立ち止まると、雄は雌の背後に回り、口吻で雌交尾器をなめる(リッキング)。続いて雄は雌の背中に乗ろうとする(交尾試行)が、雌は受け入れる“気分”になっていないと、様々な仕方で拒否する。逆に受け入れる生理状態になっている(受容的である)と、翅を立て、臍口を開いて交尾を受け入れる(交尾)。雄が雌に乗った(マウントした)状態で交尾は20分程度続き、その後、雄が交尾器の接続を解いて雌の背から降り(分離)、交尾は終了する。

一度交尾をすると雌の生理状態はスイッチを切り替えたように変化を遂げ、雄の求愛を受けても拒否行動をとり続けるようになる。一般的にはこの状態が交尾後1週間ほど持続すると言われている。

この一連の行動は、キイロショウジョウバエの全ての雄が一様に示すもので、途中のステップを飛ばして交尾に至ることはない。また、幼虫期から単独で飼育した場合でも、その雄は成虫となった後、全く正常に性行動をこなす。このことから、キイロショウジョウバエの性行動は、遺伝的に定められたパターンであると考えられる。

3. 動く遺伝子を使って突然変異を作る

ではいったい、どのような遺伝子たちが性行動の定型的運動プログラムを支えているのだろうか。この問いに答えるため、性行動に特異的な変化が生じた突然変異系統を利用することにした。ここで、突然変異は人為的に引き起こす。現在最も人気のある突然変異誘発方法は、“動く遺伝子”=トランスポゾンを利用するものである。トランスポゾンは元来ウイルスのように外からやってきたもので、宿主の染

色体に入ったまま、父母から伝えられる。ヒトでは、ゲノム全体の約半分がそれらによって占められている。トランスポゾンの種類は宿主によって違っており、ショウジョウバエで最もよく知られているのは、P因子である。

このP因子で作ったベクターを使えば、ベクターに組み入れたマーカーやその他の“小道具”を使って、P因子の挟まった周囲の染色体DNAを簡単に取り出してくる(クローニングする)ことができる。突然変異を起こしたショウジョウバエの遺伝子は言うまでもなくP因子の挟まった場所にあるので、この方法でクローニングされる染色体DNAには、突然変異体の表現型を引き起こしている変異型遺伝子(原因遺伝子、責任遺伝子という)そのものが含まれているというわけである。

4. 突然変異体 *satori* の実像

私たちはこの方針に沿って、約2000の潜在的突然変異系統を作出した。そして、その性行動を全て観察した結果、性行動の変化した8つの突然変異系統を発見することができた。その1つに *satori* がある。*satori* 突然変異体は雄が雌にほとんど関心を示さず、交尾をしないため不妊となる。性欲がなくなったものと考えて、“悟り”と命名したのである。

satori 突然変異体はその後の研究で、ある条件下では間違いなく求愛行動をとることがわかった。悟ってなどいなかったのである。その条件とは、雄同士をペアにする、ということであった。つまり、*satori* 突然変異体の雄は同性愛化していたのである(図1)。P因子ベクターの挿入によってある遺伝子が機能を失う

と、突如、雄の性指向性が異性愛から同性愛に切り替わるということになる。

この行動的变化と共に、形態的な変化が体の1ヶ所だけに現れる。雄成虫腹部の5

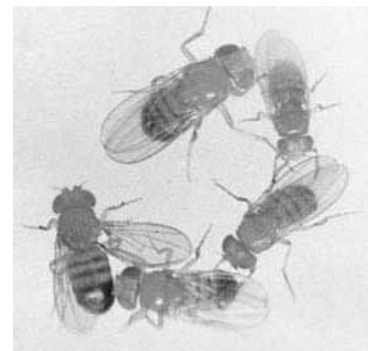


図1 同性愛化した *satori* 変異体の雄が互いに求愛して輪をつくったようす(小川もりと氏提供)。

番目の体節背中側に通常存在する一対の筋肉が消失するのである。この筋肉は雌には存在しない雄特異的筋肉で、発見者の名に因み、ローレンス筋と呼ばれている。そこで疑問が出るだろう。性行動の変化と筋肉の消失との間に、どんな関連があるのかと。

実はこの筋肉を発見したピーター・ローレンスによって、重要な事実が明らかにされていた。それは、雄特異的筋肉の形成が、そこに伸びる運動神経による誘導の結果である、という知見である。誘導というとカエルの初期胚の原口背唇部がまず頭に浮かぶが、発生の過程では至る所でこうした誘導が起こっている。ローレンス筋は、神経は雌(性染色体構成がXX)で筋肉は雄(XYまたはXO)、またはその逆の組み合わせの“性モザイク”のハエを作り出し、神経が雄でさえあれば、筋肉が雌であっても雄型の筋肉が作られることを示したのだった。この研究を考慮すれば、*satori*突然変異体で性指向性と雄特異的筋肉の異常が同時に起きることは説明可能だ。性指向性の変化はどう考えても脳の機能的変化によるであろう。ローレンス筋の欠如は、運動神経の異常の二次的結果ではないだろうか。そうであれば、*satori*突然変異体では、神経細胞の性決定が異常になっている、という仮説が説得力を持って浮上してくる。

5. *satori*の原因遺伝子をつきとめる

神経細胞の性を決める遺伝子とは、いったいどんなものなのだろうか。私たちは*satori*変異体の染色体からP因子のまわりのDNAをクローニングした。DNAはA, T, G, Cの四つの塩基の並ぶ順番によって遺伝情報を暗号化している。そこで、クローニングしたDNAの塩基配列をシーケンサーを使って決定した。遺伝子の塩基配列は伝令RNAに写し取られ(転写)、運搬RNAの助けを借りてアミノ酸の連鎖へと置き換えられる(翻訳)。塩基配列を決定した後、続いてコンピュータによって暗号表に照らし合わせ、どのようなアミノ酸のつながったタンパク質が出来るのかを予測する。そして、既に機能のわかっているタンパク質の中に、よく似たアミノ酸配列を持ったものがないか、データベース中を探すのである。こうして部分的であれ似たタンパク質が既に存在すれば、新しく見つかったタンパク質も、類似の機能を有していると推論できる。

この方法によって、*satori*遺伝子(正式には*fruit-*

less 遺伝子という)が暗号化しているタンパク質は、特定のDNAに結合して、結合されたDNAの近くにある遺伝子から伝令RNAを読み取らせたり、読み取りを停止させたりするスイッチの役目をするもの(転写因子)だということがわかってきた。つまり、細胞を雄型にする遺伝子、雌型にする遺伝子に結合して、その細胞の性を決めるスイッチの役目を果たしているタンパク質であろう。

面白いことに、*satori*遺伝子からタンパク質が実際に作られるのは雄(XYまたはXO)の神経細胞だけであり、雌(XX)の神経細胞では*Satori*タンパク質がまったくないことがわかってきた。つまり、*Satori*タンパク質があればその細胞は雄としての性質を獲得し、*Satori*タンパク質がなければ、その細胞は雌として発生するのだから。

この仮説が正しければ、本来存在しない雌の神経細胞に、人為的に*Satori*タンパク質を持たせれば、雄の性質を獲得するはずである。そこで、私たちは*satori*遺伝子をP因子ベクターに組み込んでそれを持つ形質転換ショウジョウバエを作り、強引に雌の神経細胞に*Satori*タンパク質を作らせた。すると、雌の腹部に本来ないはずの雄特異的筋肉、ローレンス筋が形成されたのである。また、オーストリアのグループは、染色体上の*satori*遺伝子そのものを操作して、雌であろうが雄であろうが、常に*Satori*タンパク質が作られる形質転換バエを作成した。すると、この形質転換バエの雌は、片翅を打ちふるわせる典型的な雄の行動パターンで他の雌に求愛した。

こうした実験から、*satori*遺伝子は神経細胞の性決定因子であり、そこからタンパク質が作られれば神経細胞は雄化し、作られなければ雌化するということがわかった。*satori*変異体の雄が同性愛行動を示したのは、求愛の相手を“判断”する神経細胞から*Satori*タンパク質が失われ、その細胞がいわば“雌化”して、雄に対して性行動をとるように働いた結果と考えられるだろう。

しかし、これで全てが解決したわけではない。脳が雄化する、雌化するといっても、実際どこがどう変化するのか、不明だからである。雄と雌の脳、そもそもそれはどこに違いがあるのだろうか。

6. 脳の性差の実体

脳の性差は*satori*遺伝子がタンパク質を作って機

能している神経細胞のうちのどれかに見つかるはずである。もとより遺伝子は体の全細胞で活動して(転写されて)いるわけではなく、それを必要とする細胞でだけ、働いているのである。

*satori*遺伝子が働いている細胞を脳の中に染め出してみると、それはおよそ2000個存在していた。2000個というと神経系の研究の尺度ではきわめて限られた数ではあるが、個々の神経細胞の形を見極めるには多すぎる数である。神経細胞は長い突起(軸索)や細かい枝(樹状突起)を持っているため、それらが重なっていると、どれがどの細胞に属するのか、わからなくなってしまうのだ。そこで、目印遺伝子(クラゲ発光タンパク質GFPの遺伝子)を1個、または数個の細胞だけで活性化する最先端技術を使って、*satori*遺伝子が働いている神経細胞を1つずつ分類していった。北海道教育大学の木村賢一博士と共同でこの研究を進め、ついに脳の神経細胞の1集団に、はっきりとした性差があることを突き止めたのである(図2)。

その細胞集団は雄では脳片側半球あたり30個の細胞からなり、雌では5個からなっている。さらに、雄では軸索が脳の左右両側に伸びるのに対して、雌では細胞体(核のある部位)とは反対の側だけに伸びるというはっきりした違いがあった。つまり、元々同じ細胞であったはずのものが、雄では30個、雌では5個と数の違いが発生の途上で生じ、しかも枝の張り方が違うことによって、それらが作る神経回路も雌雄で異なってくるというわけである。この神経回路の違いが、雄型の行動と雌型の行動の違いをもたらす究極の原因ではないだろうか。

では、なぜこうした性差が生じるのだろうか。実は細胞死という現象がここに関与している。予定細胞死を起こす遺伝子の主だったもの3つを一気に取り去ってみると、雌にも30個の細胞が出来てきたからだ。そして、こうして出来てきた細胞は、左右両方に軸索を伸ばした。つまり、細胞死を抑制すると、雌の脳にも雄型の神経回路が出来たのだ。

結局、雌は、放っておけば雄型の回路を作る神経細胞を予定細胞死によって取り去り、それによって雌型の脳を確立する。一方、雄ではこの細胞死が起こらないので、雄型の神経回路が出来た。そして、雄で細胞死が起こらないのは、雄にしかない*Satori*タンパク質が、細胞死遺伝子の活動を止めるからな

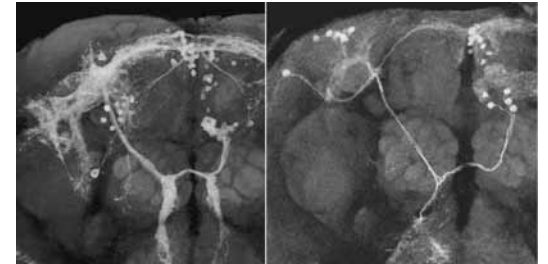


図2 数と形が雌雄で異なる神経細胞集団を染色した像。(左)雄の脳、(右)雌の脳。Kimura K-I et al.(2005). Nature 438, 229-233. を改変。

のである。

*satori*遺伝子が機能を失い、そのタンパク質がなくなった*satori*突然変異体の脳のこの細胞集団は、雄でも5個からなり、雌型の軸索を持つ。つまり、この細胞が作る神経回路が完全に雌化して、その結果、同性愛の性指向性を示すようになったのである。*satori*遺伝子の支配を受ける神経回路は、求愛を開始するかどうかを決定するところだけに関与し、実際の性行動の運動パターンを生み出す下位の神経回路は*satori*遺伝子の支配を受けていないため、作られる性行動のパターン自体は雄型なのだろう。

こうした一連の研究によって、1つの遺伝子が脳の神経回路の組み立てにどのように関わり、その設計図に狂いが生ずると、行動がどう変化するのか、その仕組みの一端が明らかになってきた。性行動全体を作り出す神経回路の全貌を明らかにするには、なおも多くの研究が必要であり、その回路がどのように作動するのかについては、行動時にその活動を電気生理学や光学的測定によって記録することを通じて、解明されなければならない。また、ショウジョウバエで明らかになった脳の性分化と行動の遺伝子支配の構図が、ヒトを含む各種の動物に敷衍できるものであるのか否か、比較生物学的研究の展開にも期待が持たれる。

参考文献

- (1) 山元大輔『心と遺伝子』(中公新書ラクレ, 2006)。
- (2) 西田育巧編『ネオ生物学シリーズ 昆虫』(共立出版, 1996)
- (3) 山口恒夫, 富永佳也, 桑澤清明編『もうひとつの脳』(培風館, 2005)