

論文審査の結果の要旨

氏名 前廣 清香

本論文は、生涯に渡って性転換が可能な真骨魚（メダカ）の脳における性差とその形成メカニズムを解析することで、脊椎動物における脳の性差形成の基本原理、特に脳の性的な可逆性を決める分子基盤を理解しようとするものであり、3つの章から構成されている。

第1章では、メダカの脳内に存在する性差を遺伝子レベルで明らかにするために、マイクロアレイ法を用いて発現に性差を示す遺伝子のスクリーニングを行った。その結果、これまでに脊椎動物の脳内で発現に性差を示すことが報告されていない3種類の遺伝子が同定された。1つ目はトランスグルタミナーゼファミリー遺伝子の一種である *fl3ala* であり、メスの脳の方で約15倍高い発現を示すことが明らかとなった。2つ目はインターロイキン6ファミリーサイトカインの一種である *cntfa*、3つ目はPDZ-LIMタンパク質ファミリーの一種である *pdlim3a* であり、それぞれオスの脳で約5.6倍、約3.6倍高い発現を示すことが分かった。また、*fl3ala* は常染色体に存在する一方で、*cntfa* と *pdlim3a* はともに性染色体上の偽常染色体領域に存在することが明らかとなった。

第2章では、前章で同定した *fl3ala* の詳細な発現解析を行った。その結果、*fl3ala* は視索前野内の2つの領域（下垂体ホルモンや性行動の制御に関わるとされる小細胞性領域 PMp および大細胞性領域 PMm）で発現しており、そこでの発現はメス特異的であることが明らかとなった。脳周辺部にも *fl3ala* の発現細胞は散在しており、その数はメスで多かった。また、各成熟ステージのメダカや人為的に性転換させたメダカ、生殖腺を除去して性ホルモンを投与したメダ

カの解析から、脳内のメス特異的な *fl3ala* の発現は、成熟した卵巣由来のエストロゲンに起因し、その性差は性成熟後でも完全に可逆的であることが明らかとなった。さらに、そこでのエストロゲンの作用は直接的なものであることも示唆された。以上の知見から、脳における *fl3ala* 発現の性差が、下垂体ホルモンや性行動の性差の形成やその逆転に関わっている可能性が考えられた。

第3章では、*cntfa* と *pdlim3a* についての発現解析を行った。前章と同様の解析を行った結果、両遺伝子とも Y 染色体アレルからの発現の方が X 染色体アレルからの発現よりも高く、その結果、オスに偏った発現の性差を示すものと考えられた。さらに、*cntfa* と *pdlim3a* いずれも性ホルモンによる制御を受けることも明らかとなり、それらの発現の性差は、性染色体構成の性差と体内ホルモン環境の性差が組み合わさった結果の産物であると考えられた。脊椎動物、特に真骨魚は種によって性染色体の構成が大きく異なっていることを考え合わせると、*cntfa* や *pdlim3a* のように性染色体上に存在し、発現に性差を示す遺伝子が、様々な形質における種特異的な性差をもたらしている可能性が考えられた。

これらの論文の各章で示された研究成果は、脳の性差とその形成メカニズムを理解する上で大変重要な知見であり、論文提出者の研究成果は博士（理学）の学位を受けるにふさわしいと判定した。

なお、本論文第1章～第3章は、岡良隆他数名との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。