



東北大学



平成22年4月16日
東北大学脳科学グローバルCOE
東北大学大学院生命科学研究科

雄にしかない筋肉をつくりだす脳の中の仕組みを発見

—脳からの信号の出し手の細胞の性が、受け手の細胞の性を決定していく?—

ショウジョウバエの雄にしかない筋肉、ローレンス筋^{*1}があります。今回、東北大学大学院の野島鉄哉（博士研究員：研究当時、大学院生）と山元大輔教授らのグループは北海道教育大学の木村賢一教授との共同研究により、この筋肉を動かすことができ、また、つくるのに必須な単一の運動ニューロンを見つけ、その形成過程を明らかにしました。

ローレンス筋は、ショウジョウバエの成虫の雄の腹部第5節(A5)にしかありません。ローレンス筋ができるかどうかは、その筋肉を動かすことのできる脳のニューロンが雄であること、そしてそのためには、フルートレス (Fruitless) たんぱく質^{*2}の存在が必須であることが、これまでにわかっていました。しかし、肝心のニューロンそのものがどれかはわかっていませんでした。今回、*fruitless* が働かなくなった変異体の雄でローレンス筋がなくなっているところに、MARCM 法^{*3} を使って少数のニューロンにだけ *fruitless*⁺ を発現させ、ローレンス筋形成が回復した時にどのニューロンに *fruitless*⁺ が発現していたかを特定する方法で、ローレンス筋を作り出す単一運動ニューロンを同定しました。さらに、なぜ雄にしかないのか、なぜ A5 にしかできないのかについて、その機構の一端を解明しました。

本研究成果は、英国の科学雑誌『カレント・バイオロジー』 (*Current Biology*) に近く掲載されます。

【背景】

生物のからだの造りには性による違いがあります。キイロショウジョウバエでは、成虫（おとな）の雄にしかない一対の筋肉、“ローレンス筋” が知られており、それが形成されるかどうかは筋細胞の性ではなく、筋肉をコントロールする神経（運動ニューロン）の性が雄であるか否かで決まることが知られていました。しかし、その運動ニューロンの実体はこれまで不明であり、また、運動ニューロンがどのようにして筋肉を“男性化” するのも分かっていませんでした。今回、問題の運動ニューロンを特定するとともに、雄特異的な筋肉形成の仕組みを明らかにすることに成功しました。

【研究成果】

まず、ローレンス筋の上にある神経末端の近くに色素の詰まった極細ガラス管を置き、そこから神経に色素を取り込ませて、問題の運動ニューロンだけを標識しました。その結果、筋肉と同側に細胞体と一本の長い神経突起（軸索）のあるニューロンと、神経節の正中に細胞体があつて両側に軸索をのばすニューロンの2種類が、ローレンス筋につながっていることがわか

りました。

次に、これらのニューロンにローレンス筋を作る能力があるかどうかを調べました。*fruitless* 遺伝子の機能が失われた突然変異体の雄ではローレンス筋が欠如していますが、正常な *fruitless* 遺伝子を遺伝子組換えによって導入して運動ニューロンで働かせると、ローレンス筋が再び形成されるようになります。そこで、ローレンス筋に伸びている2種類のニューロンの一方に限定して正常型組換え *fruitless* 遺伝子を働かせてみたところ、軸索を1本だけ持つニューロン (**Mind** と命名) のみがローレンス筋を作る能力を持っていることがわかりました。ローレンス筋は雄の5番目の腹部体節にだけ形成されて、雄の他の体節や雌にはありません。雄の腹部第5体節以外のところや雌では、**Mind** ニューロンが発生の途中で細胞死によって失われるためと考えられます。

では、**Mind** ニューロンが生き延びさえすれば、ローレンス筋は形成されるのでしょうか？ **Mind** ニューロンから筋肉へ送られる“収縮しなさい”という情報の伝達は、化学物質によって担われています。**Mind** ニューロンからの化学物質の放出を止めてしまうと、もはやローレンス筋は形成されません。このことから、**Mind** ニューロンからは、収縮の司令をする物質のほかに、ローレンス筋の雄特異的な形成を支配している物質が放出されると推論されます。

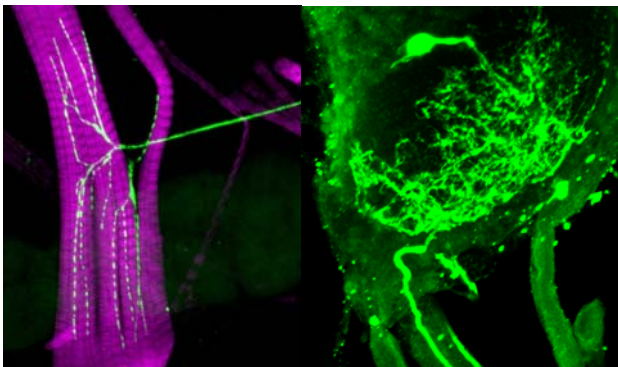
運動ニューロンが化学的シグナルを筋肉に送ってそれを“男性化”する、という「からだの性差」を生み出す仕組みが、こうして解明されたのです。

【今後の展開】

今後は、**Mind** ニューロンから放出されてローレンス筋を作るように働きかける化学物質の本体の特定を目指すこととなります。ローレンス筋以外にも性特異的な神経の接続相手となる神経、筋肉、腺などは数多くあり、今回発見されたのと同様の仕組みでそれらの相手組織が性的な特殊化を受けている可能性を検証していくことも重要です。ヒトのからだに見られる性差にもこの機構が寄与しているとしたら、発症に性差の認められる疾病の原因解明や治療への貢献が期待できるでしょう。

※本成果は、文部科学省特別推進研究「ショウジョウバエ *fruitless* 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」(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) 及び、同省グローバル COE プログラム (脳神経科学を社会へ還流する教育研究拠点、代表者：大隅典子 東北大学大学院医学系研究科教授) によるものです。

【図及び説明】



左：ローレンス筋上の **Mind** ニューロンの末端。右：MARCM 法によって染め出された神経節内の **Mind** ニューロン細胞体と樹状突起。

【用語説明】

- * 1 イギリスの発生生物学者、ピーター・ローレンスが発見した雄に固有の筋肉で、周囲の筋肉よりもひととき大きく、付着している位置も他の筋肉とは異なっている。その機能は不明。
- * 2 脳神経系の雄化因子として働くタンパク質。
- * 3 細胞が分裂する際に相同染色体の間でのつなぎかえを誘発し、たまたまつなぎかえが起こった細胞だけが標識される、あるいは変異型になるようにする手法。正常な細胞で出来たからだの中に、ほんの少数の異常な細胞や目印遺伝子を発現する細胞を作り出すことが出来る。

【論文題目】

Tetsuya Nojima, Ken-ichi Kimura, Masayuki Koganezawa, and Daisuke Yamamoto (2010) Neuronal synaptic outputs determine the sexual fate of postsynaptic targets. *Current Biology*, in press.

「シナプス前ニューロンからの出力がシナプス後細胞の性を決定する」

(お問い合わせ先)

東北大学大学院生命科学研究科

教授 山元 大輔 (やまもと だいすけ)

電話番号： 022-217-6218

Eメール： daichan@mail.tains.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学脳科学グローバルCOE

広報・コミュニケーション担当

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号： 022-717-7908

ファックス： 022-717-7923

Eメール： f-nagami@mail.tains.tohoku.ac.jp