

総説

爬虫類における性決定機構の多様性とその進化

松原和純

中部大学応用生物学部

要 旨

爬虫類では、温度依存性決定を示す種と遺伝性決定を示す種が系統的に混在する。系統樹に沿って性決定様式の進化過程を追うと、系統分化の様々な段階で性決定様式の変遷が起きたことが読み取られる。遠縁な種間で性染色体の相同性が見られたことから、特定の常染色体が性染色体として収斂進化することによって、新たな遺伝性決定が生じたと推定された。一方、温度依存性決定の分子機構では温度感受性タンパク質やエピジェネティック因子が中心的な働きを持つことが明らかとなった。更に、温度依存性決定と遺伝性決定を併せもつ種の解析から、二つの性決定機構の間での変遷過程も明らかになりつつある。

1. はじめに

有性生殖を行う種において個体発生の過程でその個体の性別が決定されることを性決定と言い、その時期や初期イベントは生物種により様々である。我々ヒトを含む哺乳類の場合、胚発生の過程で未分化の生殖腺から精巣もしくは卵巣へと分化が始まる事が性決定となる。そして、生物界全体に目を向けるとその性を決める方法には多様な方法がみられる (Bachtrog et al., 2014)。全ての哺乳類の性は、そのゲノム中に含まれる性染色体の組み合わせによって決定され、XX 染色体をもつ個体は雌に、XY 染色体をもつ個体は雄に発生する。一方、全ての鳥類は雌がヘテロ接合となる ZZ/ZW 型の性染色体をもつ。親から受け継ぐ性染色体の組み合わせによって性が決定されるので、これらの性決定様式は遺伝性決定 (GSD: Genotypic sex determination) とよばれる。遺伝性決定の他の一例としてミツバチやアリの仲間で見られる半倍数性による性決定があげられる。この性決定機構では受精卵から発生する二倍体の個体は雌(女王とワーカー)となり、未受精卵から発生する半数体の個体は雄となる。生物界には環境要因に依存して性が決まる種も見られ、それらの性決定様式を環境性決定とよぶ。この様な性決定方法の多様性は、

生物の系統分化の過程でその形質が徐々に変化してきた、つまり進化してきた事を表す。

爬虫類は多様な性決定様式が見られる分類群の一つである。哺乳類や鳥類と同様に GSD を示す種のみならず、環境性決定の一つである温度依存性決定 (TSD: temperature-dependent sex determination) を示す種も存在する。TSD を示す種では卵の温度によって性が決まり、それらのゲノムに雌雄差は見られない。脊椎動物において TSD を採用する種は魚類の一部と爬虫類の多くの種で発見されているが、TSD が爬虫類と魚類で独自に進化した形質であるのか、脊椎動物の共通祖先から潜在的に受け継がれてきた形質であるのか、現時点では答えは出ていない。爬虫類ではムカシトカゲ、ワニの全種が TSD を示し、ヘビの全種は GSD を示す。カメとトカゲには TSD, XX/XY 型の GSD, ZZ/ZW 型の GSD を示す種が混在しており、時には近縁種間でも性決定様式が異なる事例が見られる。従って爬虫類の進化過程において性が決定される仕組みは非常に移り変わりやすく、系統分化の様々な分岐で性決定様式の変遷が起きたと考えられる。これらの事から、爬虫類は性決定機構の進化研究において有用な研究対象と言える。

次世代シーケンシングを初めとした様々な研究技術の進展によって、爬虫類のような非モデル生物においても性決定や性分化の機構が明らかにされつつある。本稿では、爬虫類における性決定機構の多様性やその進化過程について概説する。

2. 爬虫類における性決定機構の多様性

分類学的に、爬虫類は哺乳類や鳥類と共に羊膜類(発生の初期段階に胚が羊膜をもつ動物の総称)に含まれる(図1)。爬虫類と哺乳類は姉妹群の関係にあり、分子系統解析によれば、両群は約3億1千万年前に分岐したと考えられている。また、鳥類は系統的には爬虫類の内部系統に位置する。現生鳥類は恐竜の直系の子孫となり、恐竜から鳥への進化の過程を現すような羽毛を持った恐竜の化石も多数出土している。現存する爬虫類はカメ目、ワニ目、ムカシトカゲ目、有鱗目(トカゲ亜目、ヘビ亜目、ミズトカゲ亜目)に分類され、カメ目は363種、ワニ目は27種、ムカシトカゲ目は1種、トカゲ亜目は7310種、ヘビ亜目は4038種、ミズトカゲ亜目は201種からなる(Uetz et al., 1995)。4目は約2億3千万年以上前に分岐したと考えられている。

上述したように哺乳類はXX/XY型の性染色体をもち、鳥類はそれとは反対のZZ/ZW型の性染色体をもつ(図1)。哺乳類においてはY染色体上のSRYが性決定遺伝子として同定されており(Sinclair et al.,

1990), SRYを持つとその個体はオスへと発生する。この性決定機構は少数の例外を除く全ての哺乳類で保存されている。鳥類全般ではZ染色体上のDMRT1が性決定を担っていると考えられている。W染色体上にはDMRT1は存在せず、ゲノム中にDMRT1を雄は2つ、雌は1つ持つことになるので、初期胚の未分化生殖腺においてDMRT1の発現量に雌雄間で差が生じる。それがきっかけとなり生殖腺の性分化が開始すると考えられている(Smith et al., 2009)。一方、同じ羊膜類に分類されながら爬虫類では多様な性決定様式がみられる(図1)。ワニ目の全ての種、ムカシトカゲ目の全ての種、カメ目の多くの種、有鱗目の一部の種はTSDを示し、その他の種で

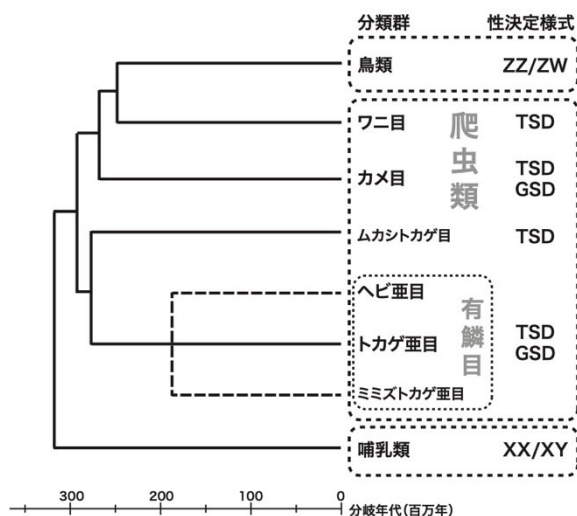


図1. 哺乳類、鳥類、爬虫類の系統関係と各分類群の性決定様式。

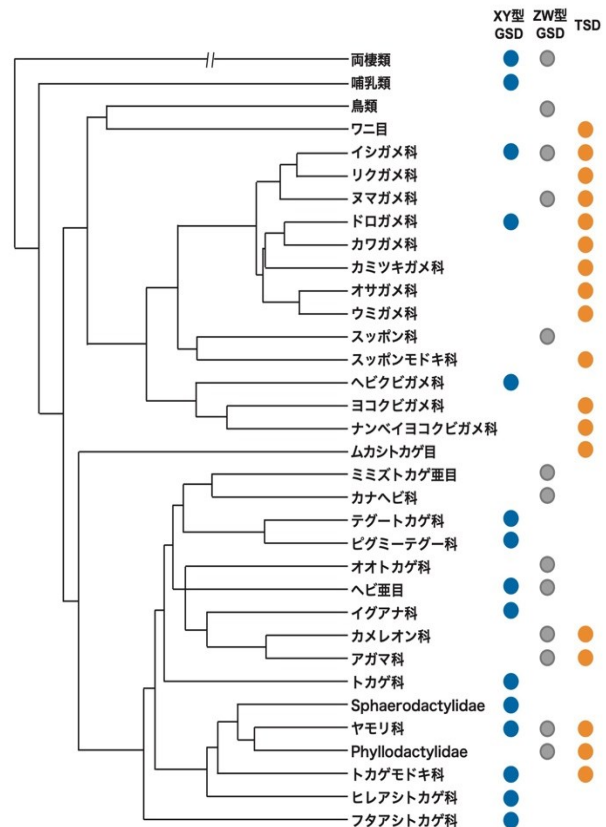


図2. 系統樹に照らし合わせた爬虫類における性決定様式の進化過程

現在までに性決定様式が報告されている種を分類群ごとにまとめ、分類群の系統関係と性決定様式を示した。トカゲ亜目とカメ目については科を最小の分類単位とし、また、鳥類、ワニ目、ムカシトカゲ目、ミズトカゲ亜目、ヘビ亜目はそれぞれを一つの分類単位とした。それぞれの分類群の中に一種でもXY型の性染色体、ZW型の性染色体、TSDのいずれかを示す種が報告されていれば、その分類群の右側にその性決定様式をマークした。

は遺伝的に性が決定され、カメ目や有鱗目には、TSD を示す種、XX/XY 型の性染色体をもつ種と ZZ/ZW 型の性染色体をもつ種が混在している。

図 2 は爬虫類における性決定様式の系統樹上の分布パターンを示す。この図では、例えば、イシガメ科には XY 型性染色体をもつ種、ZW 型性染色体をもつ種、TSD を示す種がそれぞれ少なくとも 1 種は存在することを表す。XY 型性染色体を伴った GSD から TSD への変遷、TSD から ZW 型性染色体を伴った GSD への変遷など、進化的に性決定様式が変化することを性決定様式のターンオーバーと呼ぶ。図 2 からカメ目と有鱗目では、XY, ZW, TSD を持つ種が様々な科に存在することが読み取られ、系統分化の過程で性決定様式のターンオーバーが何度も生じたと考えられる。また、この図において複数の性決定様式がプロットされた分類群では、同一科内や同一属内といった近縁種間においても性決定様式が異なるケースが発見されている。例えば、琉球諸島に生息するミナミヤモリ (*Gekko hokouensis*) と東アジアに広く分布するニホンヤモリ (*Gekko japonicus*) は同じヤモリ科 *Gekko* 属に属する近縁種である。しかし、その性決定様式は異なり、ミナミヤモリは ZZ/ZW 型の性染色体を持ち (Kawai et al., 2009)、一方、ニホンヤモリは TSD を示す (Tokunaga, 1985)。従って、これらの種が

共通祖先から分岐した後、どちらかの系統で性決定様式が変遷したと推定される。この様に、系統進化の比較的最近においても性決定様式のターンオーバーが起こった事例も見られる。

3. 性染色体の収斂進化

爬虫類の進化過程で生じた性決定様式のターンオーバーの中には、TSD から GSD, GSD から別の性染色体による GSD へのターンオーバーも含まれると推定される。そして、それに伴って新たな性染色体が獲得されたと考えられる。性染色体の遺伝連鎖群の種間比較はこの様な新規の性染色体が生じる機構を探るための有効なアプローチの一つである。

図 3 に、これまでに性染色体上の遺伝子群が同定された 15 種について、それらの性染色体とニワトリ染色体との相同性を要約した。ニワトリの染色体を基準にすると、例えば、カメ目ヘビクビガメ科のマックオーリーマゲクビガメ (*Emydura macquarii*) の XY 染色体はニワトリの 4 番染色体に、スッポン科のスッポン (*Pelodiscus sinensis*) の ZW 染色体はニワトリの 15 番染色体に相同性をもつことが明らかとなった。進化系統樹と見比べると種間の性染色体の相同性と類縁関係には相関が無いことが読み取られる。顕著な例として、同じヤモリ科に属するマーブルゲッコウの ZW 染

目	亜目、科	和名	学名	性染色体	相同なニワトリ染色体														
					1	2	4	5	6	9	14	15	17	23	27	28	31	Z	
カメ目	ヘビクビガメ科	マックオーリーマゲクビガメ	<i>Emydura macquarii</i>	XY															
	スッポン科	スッポン	<i>Pelodiscus sinensis</i>	ZW															
	イシガメ科	ホオジロクロガメ	<i>Siebenrockiella crassicollis</i>	XY															
	ドロガメ科	スジオオニオイガメ	<i>Staurotypus triporcatus</i>	XY															
		サルヴィンオオニオイガメ	<i>S. salvinii</i>	XY															
有鱗目	ヒレアシトカゲ科		<i>Aprasia parapulchella</i>	XY															
	ヤモリ科	マーブルゲツコー	<i>Christinus marmoratus</i>	ZW															
		ミナミヤモリ	<i>Gekko hokouensis</i>	ZW															
	カナヘビ科	ニワカナヘビ	<i>Lacerta agilis</i>	ZW															
	オオトカゲ科	トゲオオトカゲ	<i>Varanus acanthurus</i>	ZW															
	ヘビ亜目	シマヘビ	<i>Elaphe quadrivirgata</i>	ZW															
		ビルマニシキヘビ	<i>Python bivittatus</i>	XY															
	イグアナ科	グリーンアノール	<i>Anolis carolinensis</i>	XY															
			<i>Basiliscus vittatus</i>	XY															
	アガマ科	フトアゴヒゲトカゲ	<i>Pogona vitticeps</i>	ZW															

図 3 爬虫類 14 種の性染色体とニワトリ染色体の相同性

Matsuda et al. (2005), Matsubara et al. (2006), Kawagoshi et al. (2009, 2012, 2014), Kawai et al. (2009), Alföldi et al. (2011), Srikuhnath et al. (2014), Deakin et al. (2016), Gamble et al. (2017), Zhu et al. (2022) のデータをもとに作成した。爬虫類各種の性染色体とニワトリの各染色体の間で相同性が見られる升をプロットした。例えば、ヘビクビガメ科の *Emydura macquarii* の性染色体はニワトリの 4 番染色体と相同性をもつことを示す。ニワトリの染色体は一部を抜粋していることに注意。和名が不明な種は空欄とした。

色体とミナミヤモリの ZW 染色体には相同性が見られず、これらの種の性染色体は共通祖先がもっていた異なる常染色体に由来すると考えられる。この様に見ると、全体的にはニワトリも含めたこれら 15 種(系統)の殆どで独立して性染色体が獲得されたと考えられる。

図 3 でもう一つ着目すべきことは、ニワトリと *Staurotypus* 属 2 種とミナミヤモリ、マッコオリーマゲクビガメと *A. parapulchella*, スッポンとイグアナ科 2 種(グリーンアノールと *B. vittatus*), *C. marmoratus* とフトアゴヒゲトカゲの間に性染色体の相同性が見られる点である。各組に含まれる種は系統樹上で近縁関係にはないことから、同じ常染色体が収斂進化によってそれぞれの種(系統)で性染色体に分化したと考えるのが妥当である。ニワトリを含めた 15 種のうち 4 組の種で性染色体が同じ常染色体に由来することは偶然の結果とは考えにくく、これらの 4 つの染色体は潜在的に性染色体として進化しやすい性質をもっていたと考えられる。その要因の一つとして、それぞれのペアの性染色体に含まれる性分化関連遺伝子が性決定遺伝子に収斂進化した可能性があげられる。例えば、スジオオニオイガメとミナミヤモリの性染色体はニワトリの性染色体と相同性を持つ。上述したように *DMRT1* は鳥類における性決定遺伝子の最有力候補として考えられている。ミナミヤモリの Z と W 染色体間では逆位が生じており、*DMRT1* は逆位が生じた領域に位置する。逆位が生じた領域では Z と W 染色体間で組換えが抑制されるため、W 染色体上の逆位が生じた領域の塩基配列に一度変異が蓄積されると、それは固定されることになる。当研究グループでは、ミナミヤモリのゲノム解析を行い、*DMRT1* の Z と W ホモログの間において複数の変異箇所を同定した。現在、それらの塩基配列の変異による発現制御や機能への影響について解析を進めている。

4. 温度によって性が決まる仕組み

TSD を行う種では胚発生時の温度によって性が決定されるが、厳密には胚発生の全体を通しての温度ではなく、温度感受期(Temperature sensitive period,

TSP)に経験する温度によって性が決まる。孵卵までの日数は種間で異なり、また、同一種内でも条件によって孵卵までの日数は変わってくる。従って、TSP は受精してからの日数では無く、胚の発生ステージに依存し、具体的には未分化生殖腺が形成されてからそれが精巣または卵巣への分化を開始する期間となる。例えば、アカミガメでは発生ステージ 15 で未分化生殖腺が形成されステージ 18-19 で生殖腺の形態的な分化が始まる。従って、TSP は発生ステージ 15 から 20 の時期に該当する(Shoemaker & Crews, 2009)。図 4A に示すように温度と性比の関係は大きく 3 つのパターンに分けられ、低温で雌、高温で雄の割合が高くなる FM 型(Female-Male, 図 4A でのムカシトカゲ)、低温で雄、高温で雌の割合が高くなる MF 型(図 4A でのバーバーチズトカゲ)、低温と高温で雌、その中間で雄の割合が高くなる FMF 型(図 4A でのアメリカアリゲーター)が報告されている。雌が産まれる温度(Female-producing temperature, FPT)と雄が産まれる温度(Male-producing temperature, MPT)は種ごとに異なり、また FTP から MPT に移行する温度の幅(この間では雄と雌の両方が産まれる)も様々であることから(図 4)、それぞれの種の生息環境に適応して性が決まる温度領域も変化してきたと考えられている。

GSD を示す種では、その核型に形態的に区別のない性染色体が見られない種も含め、ゲノム上に必ず雌雄間で異なる DNA 配列が存在する。一方、TSD を示す種ではゲノムに雌雄差は無いと考えられている。しかし、発生の過程で雌化を導く遺伝子と雄化を導く遺伝子の発現に差異が現れることで性分化が起こる。つまり孵卵温度の変化が刺激となり遺伝子発現制御の変化が誘導されると考えられる。実際に TSD における性決定には温度感受性のタンパク質やエピジェネティック因子が重要な役割を果たすことが明らかになってきたので、それらについて紹介する。

2015 年にミシシッピワニにおける温度依存性決定の性決定遺伝子が基礎生物学研究所の井口泰泉博士の研究グループによって同定された(Yatsu et al., 2015)。その遺伝子が温度を感じるセンサータンパク

質の一つである *TRPV4* である。ミシシッピーワニは、33°Cで孵卵すると生まれてくる子供は全てオスに、30°Cでは全てメスになる(図 4)。TSP の生殖腺において *TRPV4* の顕著な発現が見られ、特に FPT よりも MPT で孵卵させた時の方がより *TRPV4* の発現量が高まることが同定された。*TRPV4* の阻害剤あるいは活性化剤を卵に塗布し、FPT や MPT で孵卵させた時の性分化への影響を調べた結果、*TRPV4* を阻害すると MPT で孵卵させても精巣の分化に働く *AMH* や *SOX9* の発現量が抑制され、一部の個体では生殖腺が卵巣の様な形態を呈することが示された。一方で、*TRPV4* の活性化剤を卵に塗布し、FPT で孵卵させた時は *AMH* や *SOX9* の発現量は上昇せず、また、卵巣の分化に働く *CYP19A1* の発現量が正常な発現を示した。これらのことから *TRPV4* はミシシッピーワニの性決定、特に雄化に寄与することが明らかとなった。既知の性分化関連遺伝子だけでは無く温度受容センサー遺伝子にも着目し、その性決定への関与を証明した初めての研究となる。

日本に特定外来生物として認知されているアカミガメは飼育や繁殖が比較的容易なことから、カメの発

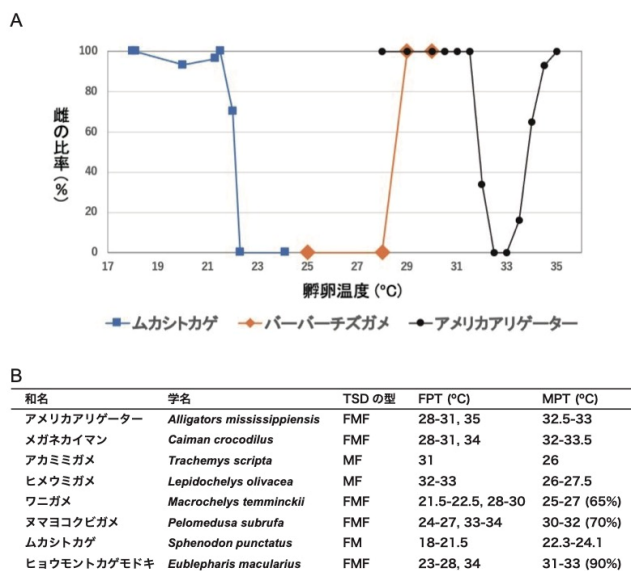


図 4. TSD の様々な種における孵卵温度と性比の関係。

データは Shoemaker & Crews (2009), Ewert et al. (1994), Lang & Andrews (1994), Mitchell et al. (2006), Tokunaga (1985) から引用した。ワニガメ、ヌマヨコビガメ、ヒョウモントカゲモドキでは MPT においても性比は完全に雄にはかたよらないので、MPT に続く括弧内に雄が産まれる割合を示した。

生学研究の有用な研究対象として広く用いられている。アカミガメは TSD を示し、31°Cで孵卵すると生まれてくる子孫の殆どは雌に、26°Cでは殆どの個体が雄になる(図 4B)。2018 年に、アカミガメではヒストン脱メチル化酵素の一つである *KDM6B* によって性決定が制御されることを実証する論文が報告された (Ge et al., 2018)。ヒストン修飾の一種である *H3K27me3* は遺伝子の転写の抑制化に働く。*KDM6B* はこの *H3K27me3* のメチル基を取り除くことで、遺伝子の転写を活性化させる。アカミガメの性分化期にある胚において孵卵温度と *KDM6B* の発現量の相関を調べたところ、MPT で保温された胚においては発生ステージが進むにつれて(ステージ 13~20)、*KDM6B* の発現量が上昇することが明らかとなった。この時、生殖腺以外の組織でもこの遺伝子の発現量が上昇することや、発生の途中で孵卵温度を変化 (MPT→FPT もしくは FPT→MPT) させるとそれに伴って *KDM6B* の発現量も変動することから、*KDM6B* の発現は温度によって制御されていることが示唆された。続いて、MPT で保温された胚に対して *KDM6B* の発現を抑制する処理を施すと、*DMRT1* の発現量が減少し、生殖腺の形態が雌化することが示された。さらに詳細な解析が進められた結果、MPT で保温された胚では、*KDM6B* が *DMRT1* のプロモーター領域の *H3K27me3* を脱メチル化することで *DMRT1* の転写を活性化させることが明らかにされた。従って、一連の解析結果から MPT 保温による *KDM6B* の発現量の

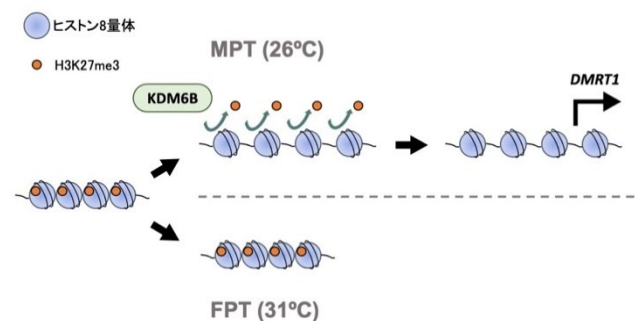


図 5. アカミガメにおける性決定機構の模式図

雄が発生する温度(26°C)では *KDM6B* の発現が上昇し、*KDM6B* は抑制的なヒストン修飾である *H3K27me3* を除去する。それによってクロマチンの状態が変化し、精巣決定遺伝子である *DMRT1* の転写が誘導される。

上昇, KDM6B による *DMRT1* プロモーター領域の H3K27me3 の脱メチル化, DMRT1 の発現量の上昇, 生殖腺の形態の雄化の流れが示されたことになる (図 5). FPT で保温された胚における KDM6B の強制発現や, *KDM6B* の温度応答の仕組みなど, 検証事項は残されているが, 本研究はエピジェネティック修飾による TSD の制御機構を解明した重要な研究成果と言える。

5. 性決定機構が移り変わる仕組み

性決定様式のターンオーバーには TSD から GSD, GSD から別の性染色体による GSD, GSD から TSD への 3 つのパターンがある. TSD から GSD への進化についての詳細なメカニズムは明らかになっていない. TSD の祖先種において性分化関連遺伝子の対立遺伝子間における機能分化が生じた事によって, GSD への変遷が起きた可能性が考えられるが, 今後, その実証が必要である. GSD から別の性染色体による GSD への変遷が起こるメカニズムについては, 最近, 他の脊椎動物種における優れた研究が報告されているので, そちらを参照されたい (Terao et al., 2022; Kitano et al., 2023)。

GSD から TSD へのターンオーバーのメカニズムの解明において鍵となるのが, TSD と GSD の両方を示す種である. 日本でもペットとして流通しているフトアゴヒゲトカゲ (*Pogona vitticeps*) は TSD と GSD の両方を行う事が示されている (Quinn et al., 2007). この種はその核型に ZZ/ZW 型の性染色体をもつ. 従って, 通常の飼育温度 (22~33°C) では遺伝的に性が決定され, 生まれてくる子孫の性比はほぼ 1 対 1 となる (図 6). しかし, 卵の孵卵温度を 34°C 以上にあげると性比が雌に偏ることが実験的に証明された (図 6). 高温下で孵化した個体の遺伝子型を調べるとそのうちの約 50% は ZZ 個体であったことから, 高温条件における性比の偏りは ZZ 個体が致死となったためでは無く, ZZ 個体の性転換によることが明らかとなった. また, 野生下においても実際に性転換個体が生まれていることが発見された (Holleley et al., 2015). これらの性転換個体は通常の雌と同様に繁殖能力をもつ.

性転換雌を飼育室内で繁殖させると, 興味深いことに通常の雌に比べて 1 回の繁殖シーズンに産卵する回数や 1 回の産卵で産む卵の数が多く, 1 回の繁殖シーズンで通常の雌に比べて有意に多くの卵を産卵することが示された (Holleley et al., 2015). また, 性転換雌から生まれた卵は通常の雌から生まれた卵よりもやや低い温度から性転換雌の生まれる頻度が高まることから, 性転換雌から生まれた胚は温度感受性がより高くなっていることが示唆された (Holleley et al., 2015). これらの結果から, 高温環境の中で世代を重ねていくと徐々に集団中に占める性転換雌の数が増えていき, 最終的には ZZ ♀と ZZ ♂から構成される集団に置き換わることが予想される. そして, その集団では性は温度のみで決まることになる. つまり GSD から TSD への性決定様式のターンオーバーが成立することになる. シミュレーションでは 32°C まではその温度環境で世代を重ねても GSD が維持されるが, 34°C では TSD に置き換わると推定されている。

通常の孵卵温度と高温の孵卵では, 性決定の分子メカニズムが異なる事が示唆されている. 通常の孵卵温度では, 性染色体上に存在する性分化関連遺伝子である *NR5A1* が性決定に関わると推定されている (Zhang et al., 2022). *NR5A1* の Z ホモログと W ホモログの転写産物を比較した結果, スプライシング異常により W ホモログからは異常な mRNA が転写され,

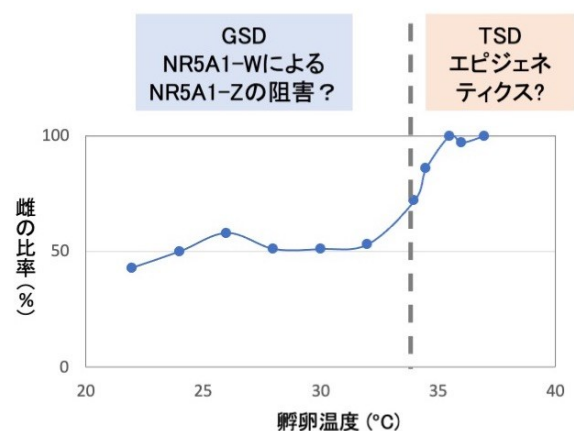


図 6. フトアゴヒゲトカゲにおける孵卵温度と性比の関係および推定の性決定機構

グラフは Quinn et al. (2007) からデータを引用し, 作成した。

本来の位置より早くストップコドンが生じている事が明らかとなった。それによって短縮型の *NR5A1* が作られ、それがドミナントネガティブの形で Z ホモログからの正常な *NR5A1* の働きを阻害するモデルが提唱されている。一方、高温の孵卵では、エピジェネティックな遺伝子発現制御の関与を示唆する研究結果が報告されている (Deveson et al., 2017)。雄個体、通常の雌個体、性転換雌個体において生殖腺や脳など様々な組織について転写産物を網羅的に解析し、個体間で比較したところ、性転換雌個体の生殖腺や脳において *JARID2* と *KDM6B* という遺伝子について異常な転写産物が同定された。性転換雌個体の生殖腺や脳において発現する *JARID2* と *KDM6B* の殆どの転写産物は本来スプライシングで取り除かれるイントロンの一つが残った状態であり、それにより翻訳の読み枠がずれ、正常なタンパク質が作られていないことが示された。*JARID2* と *KDM6B* は共にエピジェネティックな遺伝子発現の制御に関わる因子である。これら二つの因子の異常と性転換現象の詳細な関連については現時点で解明されていない。しかし、性分化関連遺伝子の対立遺伝子間での機能分化が GSD に関与し、エピジェネティック因子が TSD に関与するという構図は興味深い (図 6)。

爬虫類にはフトアゴヒゲトカゲの様に性染色体を持たながら、孵卵温度によって性比が変動する種が他にも報告されている (Shine et al., 2002)。実験的に証明されていないだけで、実は多くの爬虫類種が GSD と TSD の両方を示す可能性も考えられる。

6. まとめと今後の展望

本稿では、爬虫類における多様な性決定様式やその進化過程、GSD から TSD への性決定機構が移り変わる仕組みなどについて紹介した。爬虫類は両生類から鳥類や哺乳類への系統分化をつなぐ動物群であることもあり、性決定・性分化機構の進化学的な研究の対象としては非常に興味深い動物群と言える。今後期待されることの一つとしては、複数の GSD 種における性決定遺伝子の同定があげられる。これまで、爬虫類においては性成熟が早い、多産で

ある、体サイズが程々であるなどの発生学研究に適した条件を満たす実験動物種がいなかった。しかし、爬虫類飼育の知識や経験も蓄積され、人工繁殖が可能な種もいくつか出てきている。また、爬虫類種においてもゲノム解析は急速に進められている。これら、ゲノム解析や発生学研究の進展によって、近い将来、*TRPV4* や *KDM6B*, *NR5A1* に続く爬虫類における性決定の候補遺伝子が同定されると期待される。

性決定機構の変遷メカニズムについても研究例の蓄積が望まれる。本稿ではフトアゴヒゲトカゲにおける研究例を紹介したが、フトアゴヒゲトカゲで提唱された性決定機構のターンオーバーのモデルは特殊ケースなのか、一般化できるケースなのか、今後の他の分類群での研究が待たれる。近縁種間で性決定様式が異なる種での性決定機構の詳細な比較解析や、フトアゴヒゲトカゲの様に複数の性決定機構を持つ種での性決定機構についての詳細な研究事例が蓄積されれば、爬虫類で高頻度に性決定機構のターンオーバーが起きた理由やその仕組みの解明につながると期待される。

引用文献

- Alföldi J, Di Palma F, Grabherr M, Williams C, Kong L, Mauceli E, Russell P, Lowe CB, Glor RE, Jaffe JD, Ray DA, Boissinot S, Shedlock AM, Botka C, Castoe TA, Colbourne JK, Fujita MK, Moreno RG, ten Hallers BF, Haussler D, Heger A, Heiman D, Janes DE, Johnson J, de Jong PJ, Koriabine MY, Lara M, Novick PA, Organ CL, Peach SE, Poe S, Pollock DD, de Queiroz K, Sanger T, Searle S, Smith JD, Smith Z, Swofford R, Turner-Maier J, Wade J, Young S, Zadissa A, Edwards SV, Glenn TC, Schneider CJ, Losos JB, Lander ES, Breen M, Ponting CP, Lindblad-Toh K. 2011. The genome of the green anole lizard and a comparative analysis with birds and mammals. *Nature*. 477 (7366), 587-591.
- Bachtrog D, Mank JE, Peichel CL, Kirkpatrick M, Otto SP, Ashman T-L, Hahn MW, Kitano Jun, Mayrose I, Ming

- Ray, Perrin N, Ross L, Valenzuela N, Vamosi JC, The Tree of Sex Consortium. 2014. Sex determination: why so many ways of doing it? PLoS Biology. 12 (7), e1001899.
- Deakin, J. E. Edwards MJ, Patel H, O'Meally D, Lian J, Stenhouse R, Ryan S, Livermois AM, Azad B, Holleley CE, Li Q, Georges A. 2016. Anchoring genome sequence to chromosomes of the central bearded dragon (*Pogona vitticeps*) enables reconstruction of ancestral squamate macrochromosomes and identifies sequence content of the Z chromosome. BMC genomics. 17, 447.
- Deveson IW, Holleley CE, Blackburn J, Graves JAM, Mattick JS, Waters PD, Georges A. 2017. Differential intron retention in *Jumonji* chromatin modifier genes is implicated in reptile temperature-dependent sex determination. Science Advances. 3 (6), e1700731.
- Ewert MA, Jackson DR, Nelson CE. 1994. Patterns of temperature-dependent sex determination in turtles. Journal of Experimental Zoology. 270 (1), 3–15.
- Gamble T, Castoe TA, Nielsen SV, Banks JL, Card DC, Schield DR, Schuett GW, Booth W. 2017. The discovery of XY sex chromosomes in a *Boa* and *Python*. Current Biology. 27 (14), 2148–2153.
- Ge C, Ye J, Weber C, Sun W, Zhang H, Zhou Y, Cai C, Qian G, Capel B. 2018. The histone demethylase KDM6B regulates temperature-dependent sex determination in a turtle species. Science. 360 (6389), 645–648.
- Holleley CE, O'Meally D, Sarre SD, Graves JAM, Ezaz T, Matsubara K, Azad B, Zhang X, Georges A. 2015. Sex reversal triggers the rapid transition from genetic to temperature-dependent sex. Nature. 523 (7558), 79–82.
- Kawagoshi T, Nishida C, Matsuda Y. 2012. The origin and differentiation process of X and Y chromosomes of the black marsh turtle (*Siebenrockiella crassicolis*, Geoemydidae, Testudines). Chromosome Research. 20, 95–110.
- Kawagoshi T, Uno Y, Matsubara K, Matsuda Y, Nishida C. 2009. The ZW micro-sex chromosomes of the Chinese soft-shelled turtle (*Pelodiscus sinensis*, Trionychidae, Testudines) have the same origin as chicken chromosome 15. Cytogenetic and Genome Research. 125, 125–131.
- Kawagoshi T, Uno Y, Nishida C, Matsuda Y. 2014. The *Staurotypus* turtles and aves share the same origin of sex chromosomes but evolved different types of heterogametic sex determination. PLoS One. 9 (8), e105315.
- Kawai A, Ishijima J, Nishida C, Kosaka A, Ota H, Kohno S, Matsuda Y. 2009. The ZW sex chromosomes of *Gekko hokouensis* (Gekkonidae, Squamata) represent highly conserved homology with those of avian species. Chromosoma. 118, 43–51.
- Kitano J, Ansai S, Fujimoto S, Kakioka R, Sato M, Mandagi IF, Sumarto BKA, Yamahira K. 2023. A cryptic sex-linked locus revealed by the elimination of a master sex-determining locus in medaka fish. The American Naturalist. In press.
- Lang JW, Andrews HV. 1994. Temperature dependent sex determination in Crocodilians. Journal of Experimental Zoology. 270 (1), 28–44.
- Matsubara K, Tarui H, Toriba M, Yamada K, Nishida- Umehara C, Agata K, Matsuda Y. 2006. Evidence for different origin of sex chromosomes in snakes, birds, and mammals and step-wise differentiation of snake sex chromosomes. Proceedings of the National Academy of

- Sciences of the United States of America. 103 (48), 18190–18195.
- Matsuda Y, Nishida-Umehara C, Tarui H, Kuroiwa A, Yamada K, Isobe T, Ando J, Fujiwara A, Hirao Y, Nishimura O, Ishijima J, Hayashi A, Saito T, Murakami T, Murakami Y, Kuratani S, Agata K. 2005. Highly conserved linkage homology between birds and turtles: Bird and turtle chromosomes are precise counterparts of each other. *Chromosome Research*. 13, 601–615.
- Mitchell NJ, Nelson NJ, Cree A, Pledger S, Keall SN, Daugherty CH. 2006. Support for a rare pattern of temperature-dependent sex determination in archaic reptiles: evidence from two species of tuatara (*Sphenodon*). *Frontiers in Zoology*. 3, 9.
- Quinn AE, Georges A, Sarre SD, Guarino F, Ezaz T, and Graves JA. 2007. Temperature sex reversal implies sex gene dosage in a reptile. *Science*. 316, 411.
- Shine R, Elphick MJ, and Donnellan S. 2002. Co-occurrence of multiple, supposedly incompatible modes of sex determination in a lizard population. *Ecology Letters*. 5, 486–489.
- Shoemaker CM, Crews D. 2009. Analyzing the coordinated gene network underlying temperature-dependent sex determination in Reptiles. *Seminars in Cell & developmental biology*. 20 (3), 293–303.
- Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, Hawkins JR, Griffiths BL, Smith MJ, Foster JW, Frischauf AM, Lovell-Badge R, and Goodfellow PN. 1990. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*. 346 (6281), 240–244.
- Smith CA, Roeszler KN, Ohnesorg T, Cummins DM, Farlie PG, Doran TJ, and Sinclair AH. 2009. The avian Z-linked gene *DMRT1* is required for male sex determination in the chicken. *Nature*. 461, 267–271.
- Srikulnath K, Matsubara K, Uno Y, Nishida C, Olsson M, Matsuda Y. 2014. Identification of the linkage group of the Z sex chromosomes of the sand lizard (*Lacerta agilis*, Lacertidae) and elucidation of karyotype evolution in lacertid lizards. *Chromosoma*. 123, 563–575.
- Terao M, Ogawa Y, Takada S, Kajitani R, Okuno M, Mochimaru Y, Matsuoka K, Itoh T, Toyoda A, Kono T, Jogahara T, Mizushima S, Kuroiwa A. 2022. Turnover of mammal sex chromosomes in the *Sry*-deficient Amami spiny rat is due to male-specific upregulation of *Sox9*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 119 (49), e2211574119.
- Tokunaga S. 1985. Temperature-dependent sex determination in *Gekko japonicus* (Gekkonidae, Reptilia). *Development, Growth & Differentiation*. 27, 117–120.
- Uetz P, Freed P, Aguilar R, Reyes F, and Hošek J. 1995. The Reptile Database. <http://www.reptile-database.org> 【2023 年 5 月 9 日最終更新】
- Yatsu R, Miyagawa S, Kohno S, Saito S, Lowers RH, Ogino Y, Fukuta N, Katsu Y, Ohta Y, Tominaga M, Guillelte LJ Jr, and Iguchi T. 2015. TRPV4 associates environmental temperature and sex determination in the American alligator. *Scientific Reports*. 5, 18581.
- Zhang X, Wagner S, Holleley CE, Deakin J, Matsubara K, Deveson IW, O'Meally D, Patel HR, Ezaz T, Li Z, Wang C, Edwards M, Graves JAM, and Georges A. 2022. Sex-specific splicing of Z- and W-borne *nr5a1*

alleles suggests sex determination is controlled by chromosome conformation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 119(4), e2116475119.

Zhu ZX, Matsubara K, Shams F, Dobry J, Wapstra E, Gamble T, Sarre SD, Georges A, Graves JAM, Zhou Q, Tariq Ezaz. 2022. Diversity of reptile sex chromosome evolution revealed by cytogenetic and linked-read sequencing. Zoological Research. 43 (5), 719-733.

Title : Diversity of sex determination systems and its evolution in reptiles.

Author : Kazumi Matsubara

Address : College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Keywords : reptile, sex determination, sex chromosome

Summary

Diversity of sex determination systems and its evolution in reptiles.

Kazumi Matsubara

College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Sex-determining systems are highly divergent between different lineages of reptiles. Turtles and squamates include both of species with genotypic sex determination (GSD) and species with temperature-dependent sex determination (TSD). Evolutionary process of sex determination systems in reptiles has been highly complex, including transitions of the sex determination systems. Comparison of linkage homologies of sex chromosomes among various GSD species highlighted occurrences of convergent evolution of sex chromosomes in which some ancestral autosomes suitable for the role of sex determination have evolved into new sex chromosomes in multiple lineages. In TSD species, two critical genes for sex determination have been identified so far. One is a thermosensitive protein and the other is an epigenetic factor. Finally, we discuss mechanisms for temperature-induced transition from GSD to TSD.