

脊椎動物の脳内光受容機構と季節性測時機構の解明 MECHANISMS UNDERLYING THE DEEP BRAIN PHOTORECEPTION AND SEASONAL TIME MEASUREMENT IN VERTEBRATES

吉村 崇 (YOSHIMURA TAKASHI)

名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授



研究の概要

熱帯以外の地域に生息する動物は日長の変化をカレンダーとして環境の季節変動に適応している。本研究ではウズラとマウスをモデルとして研究を展開し、下垂体隆起葉で合成される甲状腺刺激ホルモン(TSH)が脳に春の情報を伝え、生殖腺を活性化するマスターコントロール因子として機能していることを明らかにした。

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・獣医学 基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：生理、行動

1. 研究開始当初の背景

動物は四季の環境の変化により良く適応するために季節に応じて繁殖、換羽(毛)、代謝、渡り、冬眠などの生理機能や行動を積極的に変化させている。動物は日長(光周期)の情報をカレンダーとして利用しているため、これらの現象は光周性と呼ばれている。ウズラは様々な動物種の中で光周性研究の最も優れたモデルである。そこでウズラを用いて光周性の分子機構の解明に着手した。その結果、光周性を制御する鍵遺伝子(*DIO2*, *DIO3*)を同定し、視床下部内側基底部(MBH)における甲状腺ホルモンの局所的な活性化が光周性の制御に重要であることを明らかにしていた(Yoshimura et al., Nature 2003)。

2. 研究の目的

しかし「生物がどこで光を感じ、日の長さを測っているのか」という光周性の本質的な謎は未解明であったため、この全容の解明を目的とした。

3. 研究の方法

(1) DNAチップを用いてウズラの光周性を制御する遺伝子カスケードを明らかにした。
(2) 次にウズラで明らかにしたメカニズムが鳥類だけでなく、哺乳類にも幅広くあてはまることをノックアウトマウスを用いて証明した。
(3) 光周性の制御には約24時間のリズムを刻む概日時計が関与していることが古くか

ら知られているため、概日時計を制御する時計タンパク質に対する抗体を作成し、時計の局在を明らかにした。

4. これまでの成果

(1) DNAチップを用いたゲノムスケールの発現解析により、鳥類の光周性を制御する遺伝子カスケードを明らかにした。すなわち、長日刺激によって下垂体隆起葉(PT)で合成された甲状腺刺激ホルモン(TSH)は視床下部内側基底部(MBH)上衣細胞(EC)に存在するTSH受容体に結合すると、光周性を制御する鍵遺伝子 *DIO2*, *DIO3* の発現を制御することで季節繁殖を制御するのである(図1)(Nakao et al., Nature 2008)。

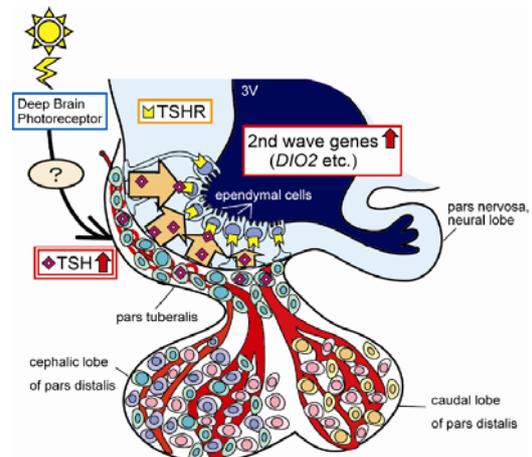


図1. 鳥類の光周性の制御機構

(2) 鳥類では日長の情報は脳深部に存在する脳内光受容器で受容され、光周性が制御されるのに対し、哺乳類では目が唯一の光受容器である。また哺乳類では日長の情報は松果体から夜間分泌されるメラトニンによって伝達されるのに対し、鳥類ではメラトニンは光周性の制御に不可欠ではないことから、鳥類と哺乳類の光周性の制御機構は全く異なると考えられてきた。本研究では鳥類で明らかにした仕組みが哺乳類にもあてはまることを、従来光周性の研究に不向きであると信じられていた周年繁殖動物のマウスをモデル動物として明らかにした。その結果、遺伝的にメラトニンを合成できないマウスは光周反応を示さない一方で、メラトニンを合成するマウスは脳内で日長の変化に反応していることを明らかにした。さらにノックアウトマウスを用いて MT1 メラトニン受容体及び TSH-TSH 受容体シグナル伝達系がメラトニンの情報を仲介していることを明らかにした(図2)(Ono et al., Proc Natl Acad Sci USA 2008; Yasuo et al., J Neurosci 2009)。

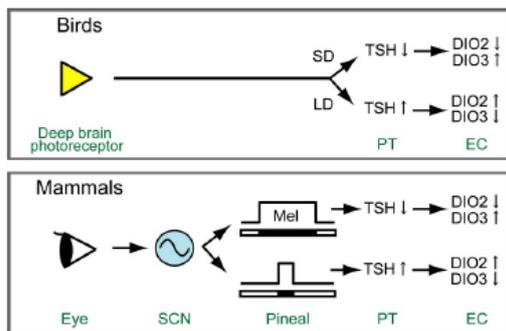


図2. 鳥類と哺乳類の光周性の制御機構

(3) 光周性の制御に概日時計が関与することは周知の事実であるが、光周性を制御する「光周時計」の局在は不明であった。そこで時計タンパク質の抗体を作成し、ウズラの脳内で概日時計の局在を検討したところ、下垂体隆起葉に時計が存在することが明らかになり、この時計が光周時計として働いている可能性が示唆された(Ikegami et al., J Comp Neurol 2009)。

5. 今後の計画

(1) 下垂体隆起葉の TSH が概日時計によって時刻依存的に光誘導を受ける仕組みを解明する。

(2) ウズラの脳内においてオプシンスーパーファミリーの網羅的発現解析を実施し、新規光受容器を同定した。今後、この新規光受容器の哺乳類オルソログの機能解析を実施し、生理機能を解明する。

6. これまでの発表論文等

主な原著論文

Nakao N, Ono H, Yamamura T, Anraku T, Takagi T, Higashi K, Yasuo S, Katou Y, Kageyama S, Uno Y, Kasukawa T, Iigo M, Sharp PJ, Iwasawa A, Suzuki Y, Sugano S, Niimi T, Mizutani M, Namikawa T, Ebihara S, Ueda HR, Yoshimura T. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 452, 317-322 (2008)

Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, Watanabe M, Nakane Y, Murai A, Ebihara S, Korf HW, Yoshimura T. Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 18238-18242 (2008)

Yasuo S, Yoshimura T, Ebihara S, Korf HW. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J Neurosci* 29, 2885-2889 (2009)

Ikegami K, Katou Y, Higashi K, Yoshimura T. Localization of circadian clock protein BMAL1 in the photoperiodic signal transduction machinery. *J Comp Neurol* 517, 397-404 (2009)

主な著書

Yoshimura T, Sharp PJ. Genetic and molecular mechanisms controlling the avian photoperiodic response. *Photoperiodism: The Biological Calendar* Nelson RJ, Denlinger DL, Somers DE eds. Oxford Univ. Press, pp. 446-460 (2009)

受賞

日本学術振興会賞「春を感知するウズラの生物時計の仕組み」日本学術振興会(2009.3)

日本畜産学会賞「鳥類、哺乳類の季節繁殖の分子基盤の解明」日本畜産学会(2009.3)

2010 Hoffenberg International Medal. Molecular and endocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. Society for Endocrinology (2010.3)

ホームページ等

<http://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~aphysiol/>
http://www.nagoya-u.ac.jp/pdf/research/news/20081118_agr.pdf?20100311

http://www.nagoya-u.ac.jp/pdf/research/news/20080321_agr.pdf?20100311

www.natureasia.com/nagoya-spotlight