

科学研究費助成事業（特別推進研究）公表用資料
〔平成29年度研究進捗評価用〕

平成26年度採択分

平成29年 5月29日現在

研究課題名（和文） **脊椎動物の季節感知システムの設計原理の
解明とその応用**

研究課題名（英文） **Study of design principle underlying
seasonal time measurement and its application**

課題番号：26000013

研究代表者

吉村 崇 (YOSHIMURA TAKASHI)

名古屋大学・生命農学研究科(WPI)・教授



研究の概要：カレンダーを持たない動物が季節の変化を感知して適応する仕組みを、ユニークな季節適応機構を持つ動物種をモデルとして明らかにする。また、異分野融合研究を通じて、動物の季節繁殖やヒトの季節性疾患の制御を目指す。

研究分野：農学

キーワード：生理学、畜産学、ゲノム、合成化学

1. 研究開始当初の背景

(1) 生物をとりまく環境は季節に応じて変化する。生物は毎年繰り返されるこの季節変化に適応するために外的環境の季節変化を感知し、成長、繁殖、渡り、冬眠などの生理機能や行動を制御している。様々な動物の行動の季節変化は、2300年以上前のアリストテレスの著書「動物誌」にも詳述されており、有史以来人類は、生物の持つこの不思議な能力に魅了されてきた。しかしカレンダーを持たない動物がどのように季節の変化を感知し、適応しているのかは謎に包まれていた。

研究代表者は解きたい謎を解明するのに最も適したモデル動物を選び、様々な研究手法を投入することでこの謎の解明に取り組んできた。例えば、洗練された季節適応能力をもつウズラに機能ゲノミクスを適用し、春を感知する脳内情報伝達経路を明らかにした(Nature 2003, 2008)。すなわち、日照時間が長くなると下垂体の付け根に位置する下垂体隆起葉で合成・分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)が「春告げホルモン」として脳に春を伝え、脳内で局所的に甲状腺ホルモンが活性化することが鍵であることを明らかにした。また鳥類で明らかにした仕組みが哺乳類にも存在することをマウスを用いて明らかにした(PNAS 2008)。

2. 研究の目的

(1) 本研究では様々な動物種の特性を最大限に引き出しながら、動物の季節感知システムの設計原理の解明とその応用を目指した。

3. 研究の方法

(1) 季節感知の鍵因子の制御機構の解明
教科書によると TSH は下垂体前葉から分泌されて甲状腺を刺激するホルモンである。しかし研究代表者は長日条件下で下垂体隆起葉から分泌される TSH が脳に春を告げるマスターコントロール因子として働くことを解明した。隆起葉と前葉は隣接しており、両者の間には下垂体門脈血が流れているが、両組織で産生される TSH は血中で情報の混線をおこしていない。この仕組みをマウスを用いて解明することを計画した。

(2) 鳥類の季節適応の制御機構の解明
日長の短縮に低温刺激が加わるとウズラの生殖腺の退縮は加速する。これを制御する臓器間ネットワークの作動原理の解明を計画した。また、季節の変化を感知する脳深部光受容器の同定を目指した。

(3) 革新的分子の創出と季節適応の制御
概日時計を制御する分子は動物の繁殖や植物の開花、あるいは肥満やがんの創薬のターゲットとして注目を集めている。これらを皮切りに革新的機能分子を開発し、動物の生産性やヒトの季節性疾患を制御することを最終目標とした。

4. これまでの成果

(1) 下垂体前葉と隆起葉では TSH が異なる糖鎖修飾を受けることを明らかにした。また末梢血中に分泌された下垂体隆起葉の TSH は隆起葉特異的な糖鎖構造が免疫グロブリンやアルブミンに認識されてマクロ TSH と呼ばれる複合体を形成し、血中で生理活性を

〔4. これまでの成果 (続き)〕

失うことで情報の混線を防ぎ、TSH が一人二役を演じていることを明らかにした (図 1) (Cell Rep. 2014)。

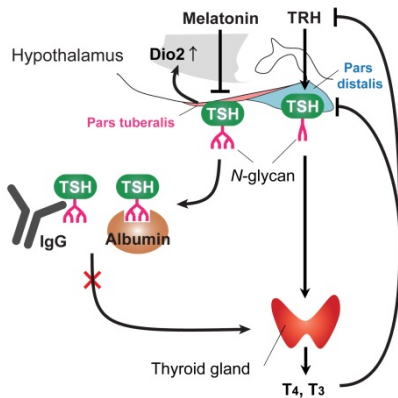


図 1. TSH が一人二役を担う仕組み

(2) 日長の短縮に低温刺激が加わるとウズラの生殖腺の退縮は加速する。この時、非ふるえ熱産生のために肝臓で活性化された甲状腺ホルモン T_3 が、精巣でオタマジャクシの変態に関わる遺伝子群を活性化することで精巣退縮を促すことを明らかにした(図 2)(Endocrinology 2015)。

また季節の変化を感知する脳深部光受容器を探索し、脳脊髄液接触ニューロンが脳深部光受容器であることを明らかにした(Curr. Biol. 2014)。

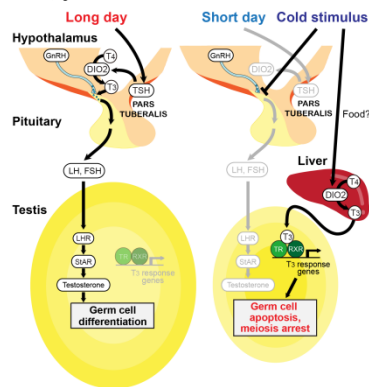


図 2. ウズラが冬に適応する仕組み

(3) 分子の力で臨界日長を短くできれば、短日条件下でも長日繁殖動物の繁殖活動を誘導できることが期待されるため、体内時計の周期短縮をもたらす化合物の開発を目指した。共同研究者の Kay らが時計タンパク質 CRY を安定化させ、体内時計の周期を延長する化合物として見出した KL001 に着目して構造活性相関を明らかにしたところ、置換基を付け替えるだけで体内時計の周期を短縮する化合物を作出することに成功した (Angew. Chem. Int. Ed. 2015)。

5. 今後の計画

(1) 臨界日長の設計原理の解明

生物はたった 30 分の日長の違いを区別できる。その境界となる日長を臨界日長と呼ぶが、臨界日長を規定する設計原理は未解明である。様々な地域で採集されたメダカ集団を検討したところ、緯度によって臨界日長が異なることが明らかになった。そこで臨界日長を規定する遺伝子を同定することを目的として量的形質遺伝子座 (QTL) を同定した。今後ゲノムワイド関連解析などを駆使して臨界日長を規定する遺伝基盤を解明する。

(2) 革新的分子の創出と季節適応の制御

季節感知に必須の役割を果たす概日時計を制御する分子を発見し、季節繁殖を制御するとともに、冬季うつ病の薬の開発を目指す。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

(1) Nakane Y, Shimmura T, Abe H, Yoshimura T. Intrinsic photosensitivity of a deep brain photoreceptor. *Current Biology* 24, R596-R597 (2014)

(2) Ikegami K, Liao XH, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T. Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin *Cell Reports* 9, 801-809 (2014)

(3) Ikegami K, Atsumi Y, Yorinaga E, Ono H, Murayama I, Nakane Y, Ota W, Arai N, Tega A, Iigo M, Darras VM, Tsutsui K, Hayashi Y, Yoshida S, Yoshimura T. Low temperature-induced circulating triiodothyronine accelerates seasonal testicular regression. *Endocrinology* 156, 647-659 (2015)

(4) Oshima T, Yamanaka I, Kumar A, Yamaguchi J, Nishiwaki-Ohkawa T, Muto K, Kawamura R, Hirota T, Yagita K, Irle S, Kay SA, Yoshimura T, Itami K. C-H activation generates period shortening molecules targeting cryptochrome in the mammalian circadian clock. *Angewandte Chemie International Edition* 54, 7193-7197 (2015)

(5) Van Meter Award, American Thyroid Association (2015)

(6) 日本比較内分泌学会奨励賞 (2015)

ホームページ等

<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp/en/member/s/t-yoshimura/>