

研究種目： 若手研究(S)
研究期間： 2007 ~ 2011
課題番号： 19678002
研究課題名(和文) 脊椎動物の脳内光受容機構と季節性測時機構の解明
研究課題名(英文) MECHANISMS UNDERLYING THE DEEP BRAIN PHOTORECEPTION AND SEASONAL TIME MEASUREMENT IN VERTEBRATES

研究代表者

吉村 崇 (YOSHIMURA TAKASHI)
名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授
研究者番号： 40291413

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. 研究計画の概要

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。しかし「動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。

(1) 鳥類の光周性を制御する遺伝子カスケードの解明

DNAチップを用いたゲノムスケールの発現解析により、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) 哺乳類の光周性の制御機構の解明

鳥類で明らかにした日長情報の伝達機構が、哺乳類にも幅広くあてはまることをマウスをモデル動物として証明した。

(3) 鳥類の脳内光受容器の同定

哺乳類以外の脊椎動物は脳内で光を受容し、光周性を制御することが知られている。そこでウズラの脳深部に存在する脳内光受容器の同定を試みた。

(4) 光周時計の局在の解明

日長の測定には概日時計が関与しているため、光周性を制御する概日時計の局在を明らかにした。

(5) 鳥類の日長測定機構の解明

光周性を制御するマスターコントロール

因子、TSHの下垂体隆起葉における時刻依存的な光誘導機構が概日時計によってどのように制御されているか(日長測定機構)を解明することを目的とした。

2. 研究の進捗状況

(1) 鳥類の光周性を制御する遺伝子カスケードの解明

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)の上皮細胞(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(Nakao et al., Nature 2008)。

(2) 哺乳類の光周性の制御機構の解明

鳥類と哺乳類の光周性の制御機構は全く異なると長年考えられてきた。そこで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(Ono et al., Proc Natl Acad Sci USA 2008; Yasuo et al., J Neurosci 2009)。

(3) 鳥類の脳内光受容器の同定

ウズラの脳内においてオブシンスーパーファミリーの網羅的発現解析を実施し、脳深部に唯一発現する新規な光受容器を同定することに成功した。さらにこの新規な光受容器をアフリカツメガエル卵母細胞に強制発現させ、電気生理学的手法により機能解析を行った。

(4) 光周時計の局在の解明

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) 鳥類の日長測定機構の解明

下垂体隆起葉において、クロマチンリモデリングがTSHの光誘導にあわせておこることを確認しており、これが日長測定の鍵を握っていると考えている。

3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している。

理由：本研究では、鳥類の脳内光受容機構の解明と日長測定機構の解明を目的としていた。鳥類の脳内光受容機構の解明については既に予定していた全ての研究が終了し、当初予定していなかった哺乳類のオルソログの機能解析に移行している。また、日長測定機構の解明についても計画通り、順調に研究が進展しているため。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 鳥類の日長測定機構の解明

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引き続き検討する。

(2) 哺乳類新規光受容器の解析

今回同定したウズラの脳内光受容器には哺乳類オルソログが存在するが、これが光受容能を持つことは明らかにされていない。そこで、光に応答することを証明し、吸収波長特性を明らかにする。また、発現部位を詳細に明らかにする。さらに、ノックアウトマウスを用いて、生理機能を明らかにする。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕(計13件)

1. Ikegami K, Katou Y, Higashi K,

Yoshimura T. Localization of circadian clock protein BMAL1 in the photoperiodic signal transduction machinery. *Journal of Comparative Neurology* 517, 397-404 (2009) (査読有)

2. Yasuo S, Yoshimura T, Ebihara S, Korf HW. Melatonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *Journal of Neuroscience* 29, 2885-2889 (2009) (査読有)
3. 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. *Proceedings of National Academy of Science of the U.S.A.* 105, 18238-18242 (2008) (査読有)
4. 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) (査読有)

〔学会発表〕(計38件：全て招待講演)

1. Yoshimura T. Molecular and endocrine mechanism of seasonal reproduction in birds and mammals. *Society for Endocrinology BES 2010*, Manchester (2010. 3. 17) (基調講演)
2. Yoshimura T. Functional genomics analysis of photoperiodic time measurement. *9th International Symposium on Avian Endocrinology*. Leuven, Belgium (2008. 7. 12) (基調講演)

〔図書〕(計2件)

1. 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 University Press, pp. 446-460 (2009)

〔その他〕

新聞報道

1. 2008. 3. 19 英国 Telegraph 紙
2. 2008. 3. 20 朝日新聞など5紙
3. 2008. 4. 23 米国 CNN.com
4. 2008. 11. 18 朝日新聞など4紙
5. 2008. 11. 19 日刊工業新聞