

脊椎動物の季節適応機構の解明とその応用

Understanding the seasonal adaptation mechanism and its application

課題番号：19H05643

吉村 崇 (YOSHIMURA Takashi)

名古屋大学・大学院生命農学研究科(WPI)・教授



研究の概要（4行以内）

動物は毎年繰り返される環境の季節変化により良く適応するために、日長や温度などの季節変化を手がかりとして様々な生理機能や行動を変化させている。またヒトの様々な疾患も冬季に重症化することが知られているが仕組みはわかっていない。本研究では動物の巧みな季節適応機構を明らかにするとともに、それを制御する分子を開発することを目的とする。

研究分野：動物生理化学、生理学および行動学関連

キーワード：光周性、季節適応、メダカ、ケミカルゲノミクス

1. 研究開始当初の背景

日長、温度、降水量など、生物をとりまく環境は季節に応じて変化する。生物はこれらの環境の季節変化に適応するために、繁殖、渡り、冬眠などの生理機能や行動を制御している。ヒトも例外ではなく、代謝、免疫機能、気分、病気のリスクなどが季節によって変化する。しかし動物が日長や温度の季節変化を感知しながら、身体の様々な生理機能に年周リズムを生み出し、環境の季節変化に巧みに適応する仕組みも明らかにされていない。

また、高緯度地方では人口の約1割が冬季にうつ病を発症する冬季うつ病に罹患することから大きな社会問題になっているが、仕組みは不明であり、発症機序の解明と新たな治療法の開発が求められている。

2. 研究の目的

本研究では洗練された季節応答性を示すだけでなく、生息地域の緯度によって遺伝的に異なる季節適応能を示すメダカをモデルとすることで、動物の季節適応の遺伝基盤を解明する。また、摂食、代謝、繁殖活動などの生理機能の年周リズムを支える分子基盤を明らかにする。さらに冬季のうつ様行動の発現機構を解明し、それを克服する分子を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

高緯度と低緯度に由来するメダカでは日長や温度を感知する仕組みが遺伝的に異なることを見出している。そこでそれらの違いを制御する遺伝基盤を明らかにすることで、

動物が日長と温度の変化を感知して、季節の変化に適応する仕組みを明らかにする。

また屋外の自然条件下で飼育したメダカから2年間にわたって採材した時系列試料を用いてRNA-seq解析を行った結果、多数の遺伝子の発現が年周変動することを見出している。そこで様々な生理機能の年周リズムを駆動する網羅的遺伝子発現地図を明らかにし、季節適応の分子基盤を明らかにする。

冬になるとメダカは社会性が低下するとともに不安様行動を示し、様々な生理機能の機能低下を示した。そこでケミカルゲノミクスのアプローチから、冬季の機能低下の発現機序を明らかにするとともに、機能低下を改善する分子を探索する。

4. これまでの成果

研究1. 日長による季節応答機構の解明

メダカは青森県から沖縄県までの幅広い地域に生息しているが、生息地域の緯度によって、遺伝的に季節応答性が異なることを見出している。この性質を利用して、異なる緯度に由来するメダカを交配し、量的形質遺伝子座(QTL)解析により、日長応答に関与する染色体領域を絞り込んだ。さらに、その領域に存在する遺伝子群について、親系統間でアミノ酸配列と発現量に違いのある遺伝子を絞り込んだ。

また、日長の変化がメダカの季節適応機構に及ぼす影響を検討した結果、long non-coding RNAがストレス応答の季節変化を制御することを明らかにした(Nakayama *et al.*, *Nat Ecol Evol* 2019)。

研究2. 温度による季節応答機構の解明

メダカは日長応答と同様に、温度応答においても生息地域の緯度によって、遺伝的に応答性が異なる。遺伝解析の結果、細胞内のエネルギー代謝に関与するリン酸化酵素をコードする遺伝子に着目した。温度応答の異なる二つのメダカ集団から、このリン酸化酵素を精製し、円偏光二色性スペクトル測定を用いて熱安定性を評価するとともに、酵素活性を測定したが、両集団間で違いはなかった。一方、このリン酸化酵素は両系統間で発現量に違いがあった。そのため、過剰発現変異体を作成し表現型を検討したところ、夏の高温耐性に影響を与えることが示唆されている。

研究3. 年周リズムの駆動機構の解明

屋外の自然条件下で飼育したメダカから視床下部、下垂体を2年間にわたって採材して得た時系列試料について、RNA-seq解析を実施した結果、約3400個の遺伝子が年周変動することを明らかにした。この中には概日リズムを刻む時計遺伝子を含め、日内変動すると考えられる遺伝子も含まれていた。そこで、春分、夏至、秋分、冬至において、24時間の時系列試料を採取しRNA-seq解析を行うことで、日内変動を伴わず季節変動する「狭義の季節変動遺伝子」を絞り込むことに成功した。またこの結果から、気候が似ている春と秋の遺伝子発現の状態は大きく異なっており、春と冬、夏と秋がそれぞれ非常に似通っていることが明らかになった。その他、バイオインフォマティクス解析により、季節毎に変動する情報伝達経路を明らかにした。また様々な生理機能に年周リズムを生み出す遺伝子ネットワークを明らかにするために、single cell RNA-seq解析を実施するとともに、メダカの脳において網羅的遺伝発現地図を作成した。

研究4. 冬季うつ様行動の理解とその制御

行動実験により、冬になるとメダカの社会性が低下し、不安様行動が増加することを明らかにした。メダカの脳において、メタボローム解析、トランスクリプトーム解析を行ったところ、うつ病と関連する複数の因子が季節変動していることが明らかになった。さらにケミカルゲノミクスのアプローチを適用することで、メダカの冬季のうつ様行動を改善するセラストロールを発見するとともに、NRF2抗酸化経路が冬季のうつ様行動に関与することを明らかにした(Nakayama et al., *PNAS* 2020)。

また、冬季うつ病患者ではうつ病を発症する冬季にのみ、目の光感受性が低下し、これが冬季うつ病のリスクを高めることが指摘されていたが、その仕組みは不明であった。マウスをモデルとして冬季の目の光感受性の低下をもたらす原因遺伝子 *Th* を明らかに

するとともに、ドパミン受容体のアゴニストによって目の光感受性を改善できることを示した(Okimura et al., *Sci Rep* 2021)。

5. 今後の計画

これまでの研究に引き続いて、日長応答および温度応答に関与する遺伝子の変異体を作成し、動物が環境情報を感知し、季節の変化に適応する仕組みを明らかにする。また様々な生理機能の年周リズムの背後には、エピソード的な制御が関与することが考えられていることから、エピゲノムの季節動態を明らかにするとともに、年周変動を駆動する遺伝子ネットワークを明らかにする。

既にメダカの冬季うつ様行動を改善する分子を見出しているが、哺乳類にも作用する分子を開発する。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

Okimura K, Nakane Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Yoshimura T. Photoperiodic regulation of dopamine signaling regulates seasonal changes in retinal photosensitivity in mice. *Scientific Reports* 11, 1843 (2021)

Nakayama T, Okimura K, Shen J, Guh YJ, Tamai TK, Shimada A, Minou S, Okushi Y, Shimmura T, Furukawa Y, Kadofusa N, Sato A, Nishimura T, Tanaka M, Nakayama K, Shiina N, Yamamoto N, Loudon AS, Nishiwaki-Ohkawa T, Shinomiya A, Nabeshima T, Nakane Y, Yoshimura T. Seasonal changes in NRF2 antioxidant pathway regulates winter depression-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 117, 9594-9603 (2020)

Chen J, Okimura K, Yoshimura T. Light and hormones in seasonal regulation of reproduction and mood. *Endocrinology* 161, 1-8 (2020)

Ikegami K, Refetoff S, Van Cauter E, Yoshimura T. Interconnection between circadian clocks and thyroid function. *Nature Reviews Endocrinology* 15, 590-600 (2019)

Nakayama T, Shimmura T, Shinomiya A, Okimura K, Takehana Y, Furukawa Y, Shimo T, Senga T, Nakatsukasa M, Nishimura T, Tanaka M, Okubo K, Kamei Y, Naruse K, Yoshimura T. Seasonal regulation of the lncRNA *LDAIR* modulates self-protective behaviors during the breeding season. *Nature Ecology & Evolution* 3, 845-852 (2019)

Yoshimura T. Aschoff and Honma Prize for Biological Rhythm Research, Aschoff and Honma Memorial Foundation (2020)

Yoshimura T. Axelrod Lectureship Award, European Biological Rhythms Society (2019)

7. ホームページ等

<https://www.agr.nagoya-u.ac.jp/~aphysiol/>