

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月24日現在

機関番号：17102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22880026

研究課題名（和文） 情動・代謝機能を制御する光周性機構の解明と栄養学的考察

研究課題名（英文） Photoperiodic regulation of affective status and metabolism

研究代表者

安尾 しのぶ (YASUO SHINOBU)

九州大学・大学院農学研究院・准教授

研究者番号：30574719

研究成果の概要（和文）：温帯地域の生物は季節を日の長さから読み取り，ストレス，情動，代謝などを変化させる。本研究ではラットやマウスを用いて，日長が副腎皮質刺激ホルモンに対する副腎の感受性を介してストレス反応系を制御することを明らかにした。また情動行動の光周性反応を示すマウス系統を探索し，季節性感情障害のモデル動物について新しい可能性を見出した。さらに，ラットにおいて日長が栄養選択性に影響を及ぼすことを解明した。

研究成果の概要（英文）：Mammalian species living in temperate zones exhibit seasonal fluctuations in stress responses, affective status, and metabolism. This study clarified that photoperiod regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis via adrenal sensitivity in rats and mice. This study also clarified a potential animal model for seasonal affective disorder, a model that exhibits photoperiodic responses of mood-related behaviors. This study further clarified the interaction between photoperiod and nutrition in rats.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,250,000	375,000	1,625,000
2011年度	1,150,000	345,000	1,495,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：基礎獣医学・基礎畜産学

キーワード：光周性・神経内分泌・副腎・糖質コルチコイド・栄養

1. 研究開始当初の背景

ストレスや情動，代謝機能は季節の影響を受け，家畜の生産性や飼育ストレスを左右する。ヒトでは冬季にうつを発症する季節性感情障害が知られる。近年，繁殖を制御する光周性制御機構は広く解明されたが，ストレスに関する光周性制御機構は，その表現型を明確に示す動物モデルが未確立のため，未知であった。生産性向上に向けた光周性の利用，また季節性感情障害の発症機序解明のため

には，適切な動物モデルを用いたストレスや情動の光周性制御機構の解析が欠かせない。

ストレスや情動は代謝機能と深く関わり，季節性感情障害の患者は過食や炭水化物飢餓を特徴とする。また自然条件では生物が入手できる栄養に季節変動が存在するため，光周性と栄養の密接な関連が示唆される。しかし，従来の栄養学には季節軸がほとんど考慮されていない。季節と栄養の関連が解明できれば，季節に応じて配合飼料の栄養バランス

を調節するなど効率的な畜産システムを提案できる。

2. 研究の目的

- (1) ストレス反応を制御する視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の光周性制御機構を解明すること
- (2) 情動行動の光周性反応を示す動物系統を見出すこと
- (3) 日長が栄養選択性や代謝に及ぼす影響を解明し、光周性と栄養との関連を解明すること

3. 研究の方法

(1) HPA 軸の光周性制御機構

季節繁殖性の Fischer 344 ラットを長日条件および短日条件で飼育し、副腎皮質刺激ホルモンやコルチコステロンの血中日内変動、また下垂体や副腎の上位ホルモンに対する感受性を調べた。また日長伝達ホルモンであるメラトニンの腹腔内投与実験や、メラニン合成酵素を欠く C57BL/6J マウスを用いた実験により、メラニン非依存的な HPA 軸の光周性制御機構を解析した。

(2) 情動行動の光周性反応

各種マウス系統を用いて、不安様行動 (高架式十字迷路試験) やうつ様行動 (強制水泳試験) の光周性反応を解析した。また季節性感情障害と関連の深い脳内モノアミンについて解析した。

(3) 日長と栄養選択性および代謝の関連

長日条件および短日条件で飼育した Fischer 344 ラットや Wistar ラットを用いて、高脂肪/低炭水化物食、低脂肪/高炭水化物食の選択実験を行った。また日長と栄養バランスとの相互作用について、摂食量や脂肪蓄積量、血中レプチン濃度などを解析した。

4. 研究成果

(1) HPA 軸の光周性制御機構

短日条件で飼育した Fischer 344 ラットではコルチコステロンの強い日内リズムが検出されたが、長日条件で飼育したラットでは有意なリズムが検出されなかった (図 1)。一方、副腎皮質刺激ホルモンについては、どちらの日長条件でも日内リズムが見られなかった (図 1)。また、デキサメタゾン投与下で副腎皮質刺激ホルモンを腹腔内投与すると、短日条件で副腎のコルチコステロン放出反応性が有意に増大していた。さらに、メラトニンを腹腔内投与してもコルチコステロンの日内リズムに影響しなかったこと (図 2)、メラニン合成酵素を欠く C57BL/6J でも短日条件でコルチコステロンのリズム増幅が見られたことから、日長はメラニン非依存

的に副腎の感受性を制御し、コルチコステロンのリズムを調節することが解明された (Otsuka et al., PLoS ONE, in press)。

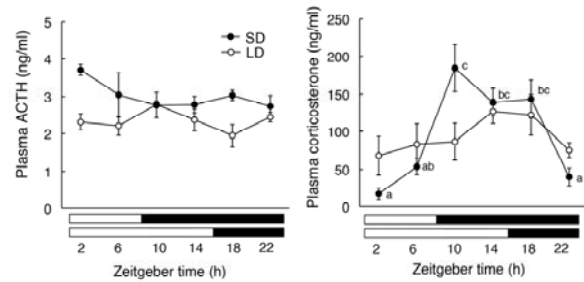


図 1 日長が Fischer 344 ラットの血中副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) およびコルチコステロン濃度の日内変動に及ぼす影響。SD, 短日条件; LD, 長日条件, 異符号間に有意差あり

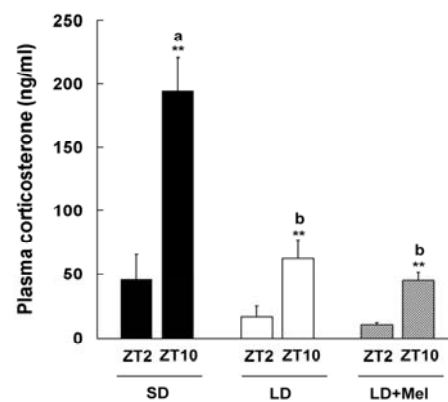


図 2 短日条件 (SD), 長日条件 (LD), および長日条件下でのメラトニン投与条件 (LD+Mel) における Fischer 344 ラットの血中コルチコステロンの日内リズム。メラトニンは長日条件の暗期開始 2 時間前に腹腔内投与にて 3 週間与えた。メラトニン投与はコルチコステロンリズムに影響を及ぼさなかった。t-test, ** $P < 0.01$; 異符号間に有意差あり

コルチコステロンの日内リズムには副腎の時計遺伝子やその下流のステロイド合成酵素が関与しているため、本研究ではさらに日長が C57BL/6J マウスの副腎における各種遺伝子発現に及ぼす影響を解析した。その結果、時計遺伝子をはじめ、コルチコステロンの律速酵素である StAR など多くの遺伝子発現リズムに変化が見られ、日長とコルチコステロンリズムを繋ぐ分子機構が示唆された (Otsuka et al., PLoS ONE, in press)。

以上の HPA 軸に関する結果は、ストレス関連の光周性制御機構を初めて解明したものであり、世界に与えたインパクトは大きい。特に、従来光周性に不可欠と考えられていたメラトニンが HPA 軸の光周性に必須ではないと示した点は、新しいパラダイムを提唱する重要な成果である。

(2) 情動行動の光周性反応

幾つかのマウス系統を用いて情動に関する行動解析を行った結果、短日条件でうつ様行動や不安様行動が増加する系統が見出された。さらに、幾つかの脳内モノアミン含量やその前駆アミノ酸含量が日長により変動することが解明された。

これらの結果は季節性感情障害の患者における報告と合致しており、本研究で見出したマウス系統が季節性感情障害のモデル動物として利用可能である可能性を示唆する。今後、これらのマウスを用いて季節性感情障害の治療に用いられる高照度光療法の影響解明や、発症機序の解明など、基礎研究を広く推進してゆく道が開かれた。

(3) 日長と栄養選択性および代謝の関連

長日条件で飼育した Fischer 344 ラットでは低脂肪/高炭水化物食を選択的に摂食したが、短日条件では高脂肪/低炭水化物食、低脂肪/高炭水化物食を同程度摂食した (図 3)。長日条件のラットは短日条件のラットより増体量や脂肪蓄積量が増大していた。また各日長条件で摂食した餌の量から炭水化物・タンパク質・脂肪由来のエネルギー摂取量を比較すると、長日条件では炭水化物およびタンパク質のエネルギー摂取量が増大していたが、脂肪摂取量は一定に保持されていた (図 4)。一方、Wistar ラットでは日長に関わらず低脂肪/高炭水化物食を選択的に摂食し、増体量や脂肪蓄積量に日長の影響は見られなかった。

次に、長日条件および短日条件下で高脂肪/低炭水化物食、低脂肪/高炭水化物食のどちらか一方のみを Fischer 344 ラットに給餌したところ、短日条件の高脂肪/低炭水化物食群では低脂肪/高炭水化物食群に比べてエネルギー摂取量が減少した。一方、体重や脂肪蓄積量、また血中レプチン濃度は餌の種類に関わらず日長で制御されていたため、短日条件の高脂肪/低炭水化物食群では飼料効率が上昇したことが分かる (図 5)。

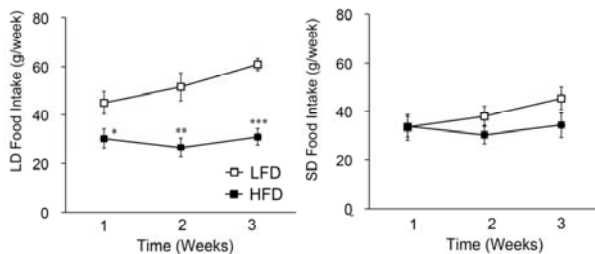


図 3 長日条件 (LD) および短日条件 (SD) における Fischer 344 ラットの低脂肪/高炭水化物食 (LFD)・高脂肪/低炭水化物食 (HFD) に対する選択性。LD のラットは LFD を選択的に摂食した。
 t -test, * P <0.05, ** P <0.01, *** P <0.001

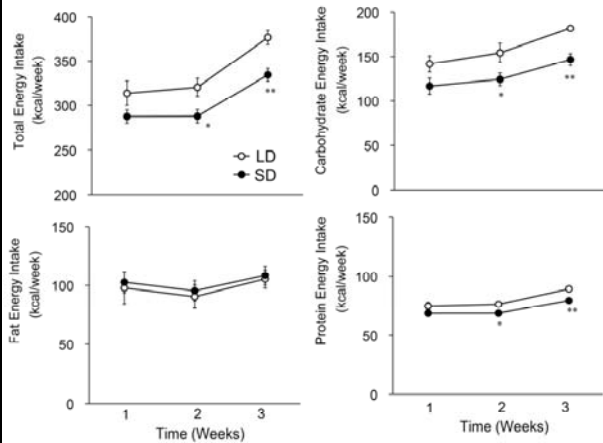


図 4 長日条件 (LD) および短日条件 (SD) における Fischer 344 ラットの総エネルギー摂取量、および炭水化物、脂肪、タンパク質由来のエネルギー摂取量。LD のラットは SD のラットに比べ炭水化物およびタンパク質由来のエネルギーを多く摂取した。 t -test, * P <0.05, ** P <0.01

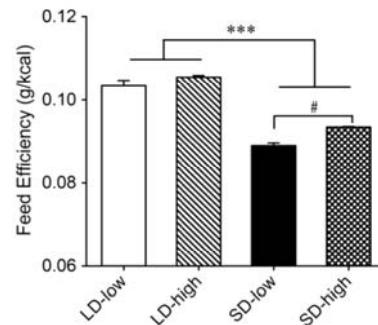


図 5 日長と栄養が Fischer 344 ラットの飼料効率に及ぼす影響。LD-low, 長日条件+低脂肪/高炭水化物食; LD-high, 長日条件+高脂肪/低炭水化物食; SD-low, 短日条件+低脂肪/高炭水化物食; SD-high, 長日条件+高脂肪/低炭水化物食, two-way ANOVA, *** P <0.001; t -test, # P <0.05

以上の結果から、季節 (日長) と栄養バランスとの相互作用を考慮することで効率的な畜産に繋がる可能性が示唆され、新しい融合学問としての「季節栄養学」の基盤が形成された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Tsuyoshi Otsuka, Mariko Goto, Misato Kawai, Yuki Togo, Katsuyoshi Sato, Kazuo Katoh, Mitsuhiro Furuse, Shinobu Yasuo, Photoperiod regulates corticosterone rhythms by altered adrenal sensitivity via melatonin-independent mechanisms in Fischer 344 rats and C57BL/6J mice, PLoS

ONE, in press, 査読有

- ② 安尾しのぶ, 都合勇希, 大塚剛司, 古瀬充宏, 光周性の分子神経内分泌と季節栄養学, 栄養生理研究会報 55: 87-94, 2011, 査読有
- ③ Shinobu Yasuo, Horst-Werner Korf, The hypophysial pars tuberalis transduces photoperiodic signals via multiple pathways and messenger molecules, General and Comparative Endocrinology, 172(1): 15-22, 2011, 査読有
- [学会発表] (計 12 件)
- ① 大塚剛司, 都合勇希, 友永省三, 長澤麻央, 後藤真梨子, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, マウスにおける情動行動の光周性反応, 第 115 回日本畜産学会, 2012 年 3 月 29 日, 名古屋
- ② 松尾陽香, 後藤真梨子, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, L-リジン欠乏が哺乳類の概日時計機構に及ぼす影響, 第 115 回日本畜産学会, 2012 年 3 月 29 日, 名古屋
- ③ Shinobu Yasuo, Claudia Unfried, Joerg Bojunga, Masayuki Iigo, Tsuyoshi Otsuka, Yuki Togo, Yannik Schreiber, Gerd Geisslinger, Horst-Werner Korf, Sensitizing effects of 2-arachidonoylglycerol in hypophysis and hypothalamus of mammals, 107th Annual Meeting of Anatomische Gesellschaft, 2012 年 3 月 24 日, Frankfurt am Main, Germany
- ④ 安尾しのぶ, アミノ酸栄養と概日時計, 第 6 回栄養改善学会若手の会冬期シンポジウム, 2011 年 12 月 17 日, 福岡
- ⑤ 安尾しのぶ, 季節性感情障害の病態モデル動物の開発と解析, 第 18 回日本時間生物学会, 2011 年 11 月 25 日, 名古屋
- ⑥ 大塚剛司, 都合勇希, 後藤真梨子, 長澤麻央, 友永省三, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, マウスを用いた情動の光周性反応の解析, 第 18 回日本時間生物学会, 2011 年 11 月 24 日, 名古屋
- ⑦ 後藤真梨子, 大塚剛司, 河井美里, 都合勇希, 佐藤勝祥, 加藤和雄, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, 哺乳類の糖質コルチコイド分泌を制御する光周性制御機構, 第 18 回日本時間生物学会, 2011 年 11 月 24 日, 名古屋

- ⑧ 都合勇希, 大塚剛司, 後藤真梨子, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, 日長が季節繁殖性および周年繁殖性のラットの栄養選択性に及ぼす影響, 第 18 回日本時間生物学会, 2011 年 11 月 24 日, 名古屋
- ⑨ 松尾陽香, 後藤真梨子, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, L-リジン欠乏がマウスの概日時計に及ぼす影響, 日本アミノ酸学会第 5 回学術大会, 2011 年 11 月 4 日, 名古屋
- ⑩ 安尾しのぶ, 光周性の分子神経内分泌と季節栄養学, 家畜栄養生理研究会秋季集談会, 2011 年 10 月 22 日, 仙台
- ⑪ Shinobu Yasuo, Takashi Yoshimra, Shizufumi Ebihara, Horst-Werner Korf, Melatonin transmits the photoperiodic signals through MT1 receptor, Federation of American Societies for Experimental Biology (FASEB) Summer Research Conference “Melatonin Receptors: Actions and Therapeutic”, 2011 年 6 月 27 日, Snowmass Village, CO, USA
- ⑫ 大塚剛司, 都合勇希, 古瀬充宏, 安尾しのぶ, 日長が Fischer 344 ラットの不安行動に及ぼす影響, 第 17 回日本時間生物学会, 2010 年 11 月 21 日

[その他]
ホームページ等
<http://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/lrmb>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安尾しのぶ (YASUO SHINOBU)
九州大学・大学院農学研究院・准教授
研究者番号: 30574719

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし