

インフラディアンリズムの設計原理の解明とその制御

	研究代表者	名古屋大学・生命農学研究科(WPI)・教授 吉村 崇 (よしむら たかし)	研究者番号：40291413
	研究課題情報	課題番号：24H00058 キーワード：体内時計、概年リズム、概半月リズム	研究期間：2024年度～2028年度

なぜこの研究を行おうと思ったのか（研究の背景・目的）

●研究の全体像

クサフグやサンゴ、ウミガメは満月や新月に一齐に産卵する。また様々な動物の繁殖活動、渡り、冬眠は特定の季節に行われる。アリストテレスの「動物誌」にも記されているように、人類は有史以来、これら神秘的な動物の営みに魅了されてきた。これらの営みは約半月、約1年という24時間よりも長い周期の「インフラディアンリズム」を刻む体内時計、すなわち、「概半月時計（がいはんげつどけい）」、「概年時計（がいねんどけい）」に制御されているが、それらをつかさどる仕組みは未だいかなる生物においても明らかにされていない。研究代表者は最近、明瞭な概半月リズム、概年リズムを示すクサフグやメダカ、アカゲザルに着目することで、「概半月遺伝子」、「概年遺伝子」をそれぞれ同定することに成功した。本研究では生物学に残された大きな謎であるインフラディアンリズムの仕組みを明らかにするとともに、月と季節に支配される生理機能や疾患を理解することを目指す。

概半月リズム



交尾  
分娩  
月経周期  
双極性障害  
睡眠

概年リズム



心疾患  
脳血管疾患  
精神疾患  
気管支炎、肺炎  
インフルエンザ

冬季に死亡率が上昇

図1 様々な生理機能や疾患が、月と季節のリズムを示すが、その仕組みは謎に包まれている

●研究の背景

太陽、地球、月が織りなす天体運動により、我々を取り巻く環境は周期的に変化している。繰り返し訪れる環境の変化に、より良く適応するために、生物は進化の過程で様々な周期の体内時計を獲得してきた。海に生息する動物はもちろんのこと、サバナのヌーの繁殖活動や、ヒトの双極性障害、月経周期、睡眠なども月のリズムを示す。また、実験室内の環境の変化のない恒常条件下で飼育された「メダカ」という小魚が約1年周期のリズムを示すように、動物の体内には約1年周期のリズムを刻む概年時計も存在し、繁殖活動や渡り、冬眠のタイミングを決定している。紀元前300年代のアリストテレスの著書「動物誌」にも詳しく記されているように、人類は有史以来、これら動物たちの示す月や季節の神秘的なリズムに魅了されてきた。睡眠覚醒リズムに代表される約1日周期の概日時計（がいじつどけい）の仕組みについては、近年大幅に理解が進んだものの、月のリズムや季節のリズムなど、24時間よりも長い周期を示す「インフラディアンリズム」が刻まれる仕組みは、未だいかなる生物においても全く未解明であり、アリストテレス以来、2,300年以上にわたって生物学に残された大きな謎である。

●本研究の目的

研究代表者はこれまでの研究で脊椎動物が春を感じる仕組みを解明してきた(図2)。本研究では生物学に残された謎であるインフラディアンリズムの仕組みを解明するとともに、インフラディアンリズムに支配される生理機能や疾患を理解することを目的とする。

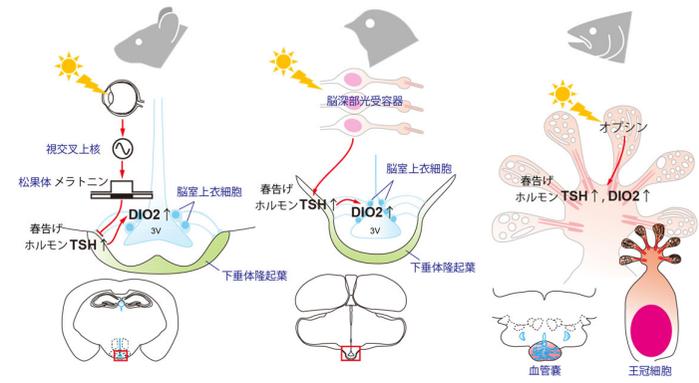


図2 これまでに明らかにしてきた脊椎動物が春を感じるしくみ

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

●概半月リズムの仕組みの解明

月のリズムを示す生物のほとんどが、満月、新月の両方に応答する半月周期リズムを示すことから、月に一度観察される月周期リズムの背後にも約半月のリズムを刻む「概半月時計」があると考えられている。研究代表者は最近、満月、新月の大潮の日に一齐に集団産卵し、明瞭な半月周期リズムを刻むクサフグにおいて大潮と小潮でそれぞれ活性化する「大潮遺伝子」と「小潮遺伝子」を同定することに成功した。また、大潮遺伝子、小潮遺伝子の上流領域に保存されている転写因子の結合配列を探索したところ、それらの遺伝子に共通する転写因子結合配列を発見することに成功した。本研究ではクサフグで見出した制御機構を突破口として動物界に普遍的な月のリズムの制御機構を解明する。

●概年リズムの仕組みの解明

明瞭な概年リズムを示すメダカとアカゲザルをモデルとして研究を展開してきた。屋外の自然条件下で飼育したメダカの脳（視床下部と下垂体）を2年間にわたり、毎月解析し、1年のリズムを刻む季節変動遺伝子を同定した。また、実験室の恒常条件下においても毎月解析することで、既に自然条件と恒常条件の両条件下で約1年のリズムを刻む「概年遺伝子」を同定している（図3）。さらに屋外の自然条件下で飼育したアカゲザルの全身80組織を2か月に一度、1年を通して解析したところ、様々な組織で共通する季節変動遺伝子とそれを制御すると考えられる転写因子を見出した。そこでメダカとアカゲザルで得られた結果をもとに、両種に保存された概年時計の仕組みを明らかにする。

●月と季節によって制御される生理機能と疾患の理解

ヒトの双極性障害、月経周期、睡眠は月のリズムを示す。また心疾患、脳血管疾患、肺炎、インフルエンザ、精神疾患は冬に重症化し、冬季に死亡率が顕著に上昇する。しかしこれらの生理機能や疾患がインフラディアンリズムを示す仕組みは不明である。これらの仕組みの解明と制御は、ヒトの生活の質の向上のみならず、地球温暖化などの環境変動に左右されている動物の生産にも重要である。そこで同定した概半月遺伝子、概年遺伝子を解析し、特定の月相や季節で重症化する疾患の原因遺伝子を同定するとともに、それらを標的とする化合物の探索、薬効の変動を明らかにする。また月と季節によって制御される繁殖活動や生理機能を制御する鍵遺伝子を同定し、化合物とゲノム編集によって制御することを目指す。

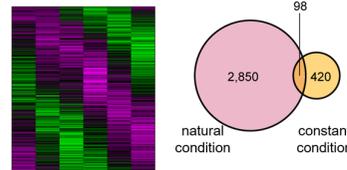


図3 メダカの研究から自然条件、恒常条件の両方で約1年のリズムを刻む概年遺伝子を同定した

