

## ネズミが季節を感じる仕組みを解明

この度、名古屋大学大学院生命農学研究科の吉村崇教授の研究グループは、ネズミが季節を感知する仕組みを世界で初めて解明しました。

なお、本研究成果は、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America: PNAS」に11月17日の週にオンライン掲載されます。

### 【ポイント】

- ・ 季節を感じる能力がないと考えられていたマウスが季節を感じることを発見
- ・ メラトニンが季節の情報を脳に伝達する仕組みを遺伝子改変マウスを用いて解明
- ・ ヒトの季節性感情障害の理解に寄与

### 【特色】

マウス(ハツカネズミ)は全ゲノムが解読されており、遺伝子改変技術が発達しているため、ヒトの体の仕組みの解明や病気の克服に貢献するモデル動物として様々な研究に広く利用されています。自然界に生息する動物の多くは餌が豊富で温暖な春に出産ラッシュを迎えますが、マウスはヒトと同様、一年を通して繁殖するため、季節を感知する能力がないと考えられていました。本研究では、脳の遺伝子の動向を観察した結果、マウスが季節を感知する能力を持つことが明らかになりました。また、遺伝子改変マウスを用いてマウスが季節を感知する仕組みを解明しました。

### 【概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科及び鳥類バイオサイエンス研究センターの吉村崇教授の研究グループはマウスをモデルとして、我々哺乳類が季節を感知する仕組みを世界で初めて解明しました。

動物は自然界で生き残るために、四季の環境の変化を予知して、繁殖、換毛、冬眠などの行動を限られた季節にだけ示します。哺乳類では夜間、血液中に分泌されるメラトニンが日長の情報をコードし、全身に季節の情報を伝えることが知られていました。しかし、メラトニンがどこに、どのように働いて季節性の行動が制御されているかは謎に包まれていました。

研究グループは正常なマウスと遺伝的にメラトニンを欠損するマウスに加えて、遺伝子改変技術によって甲状腺刺激ホルモン受容体を欠損したマウスを研究に用いることで、メラトニンが下垂体隆起葉の甲状腺刺激ホルモン(TSH)を介して視床下部に季節の情報を伝達していることを明らかにしました。

ヒトもマウスと同様に季節を感知する能力を持たないと考えられていますが、ヒトにおいても特定の季節にうつ病を発症する季節性感情障害という病気があります。今回の成果はヒトの季節性感情障害の理解につながるものとして期待されます。

本研究成果は、米国科学アカデミー紀要に 11 月 17 日の週にオンライン掲載されます。

#### 【背景】

今日先進国では一年を通して様々な食材を入手することが可能であり、季節の影響は小さくなっています。しかし自然界では季節によって入手できる食料が異なるため、動物が子孫を残していくためには、食料が多く、条件の良い時期を選ぶことが不可欠です。したがってウグイスのさえずり、渡り鳥の到来、リスやクマの冬眠などの営みは毎年決まった時期に正確に繰り返されています。これら動物の行動の季節変化については紀元前 300 年代の哲学者アリストテレスの著書「動物誌」*Historia Animalium* にも詳しく記述されていますが、2,300 年以上経った現在も、動物がいかに季節を感知し、四季の変化に適応しているかは明らかにされていませんでした。

研究グループは最近、季節の変化に鋭敏に反応するウズラを研究材料として、包括的な遺伝子発現解析を実施し、長日刺激によって下垂体隆起葉で発現誘導される甲状腺刺激ホルモン(TSH)が脳内の視床下部と呼ばれる部位に作用し、生殖腺の発達を促すことを突き止めました(英科学誌*ネイチャー*に発表 2008.3.20)。

本研究では、過去 100 年余りの育種によって、様々な遺伝的変異を持つ系統が確立されており、遺伝子改変技術が発達しているマウスをモデル動物として、ウズラで明らかになった季節を読み取る仕組みが、私たち哺乳類にも広くあてはまることを明らかにしました。

#### 【成果の内容】

哺乳類では松果体から夜間に分泌されるメラトニンが日長の情報を全身に伝達することが知られていましたが、メラトニンがどのように季節性の行動をコントロールしているかは謎に包まれていました。マウスゲノム計画にも用いられた C57BL 系統は、メラトニンの前駆物質であるセロトニンからメラトニンを合成する酵素を遺伝的に欠損しており、メラトニンを作ることができません。研究グループはメラトニンを遺伝的に合成できない C57BL マウスとメラトニンを合成できる正常な CBA マウスに短日刺激と長日刺激を与えた場合、メラトニンを持つ CBA マウスだけが季節を感じる能力を持つことを遺伝子発現のレベルで明らかにしました。また、メラトニンを合成できない C57BL マウスもメラトニンを外部から投与すると、これに反応する能力を持つことを示しました。さらにメラトニンの情報が、メラトニン受容体が高密度に分布する下垂体隆起葉から、甲状腺刺激ホルモン(TSH)を介して視床下部に伝えられていることを、TSH 受容体を欠損する遺伝子改変マウス(ノックアウトマウス)を用いて検証しました。その結

果、TSH 受容体を欠損するマウスでは、日長の情報がメラトニンによって視床下部に伝達されないことを明らかにしました。以上の結果から、哺乳類においてはメラトニンという液性の因子に変換された日長の情報は、下垂体隆起葉に伝えられると TSH というホルモンの情報に変換され、視床下部に伝えられることが明らかになりました。

#### 【成果の意義】

- ・ 本研究によって、マウスに季節を感知する能力が備わっていることが明らかになりました。今後、マウスをモデルとしてヒトの季節性感情障害についての理解が進むことが期待されます。
- ・ ヤギやヒツジは秋に、ウマは春に繁殖活動を行います。本研究の成果をもとにこれらの家畜の繁殖活動の季節性を自由にコントロールすることができれば、食料の増産につながることを期待されます。

本研究は主に日本学術振興会、科学研究費補助金「若手研究(S)」で実施している研究課題「脊椎動物の脳内光受容機構と季節性測時機構の解明」(平成 19~23 年度)(研究代表者:吉村崇)により実施しました。

#### 【補足説明】

- ・ 視床下部:自律神経系や内分泌系を制御するとともに情動行動や本能的行動も調節する生命活動の司令塔。
- ・ メラトニン:脳の松果体から夜間血液中に分泌されるホルモン。欧米では時差ぼけや不眠症に効くサプリメントとして市販されている。メラトニンの分泌時間は夜の長さを反映するため、哺乳類では季節(日長)の情報を全身に伝えるホルモンとしても知られていた。



図. 季節によって時計のスピードが変化する和時計と季節を感じるマウス.  
和時計は夜を六等分、昼を六等分して時刻を表示するため、季節によって 1 時間の長さに変化する（昼の 1 時間は冬より夏のほうが長く、夜の 1 時間は夏より冬のほうが長い）。（写真提供：名古屋大学吉村崇）