

動物に春を告げるホルモンを発見

－甲状腺刺激ホルモンの新機能－

この度、名古屋大学大学院生命農学研究科の吉村崇准教授の研究グループは、理化学研究所発生・再生科学総合研究センター機能ゲノミクスユニット、宇都宮大学農学部、岐阜大学農学部、東京大学大学院新領域創成科学研究科、英国ロスリン研究所との共同研究により、脊椎動物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、英国科学誌「Nature(ネイチャー)」(3月20日号)に掲載されました。

【ポイント】

- ・ 包括的ゲノム解析を通じて脊椎動物が季節を感知する仕組みを解明
- ・ 下垂体と甲状腺刺激ホルモンの全く新しい機能を発見
- ・ 家畜、家禽、魚介類の生産性の向上やヒトの季節性感情障害の理解に寄与

【特色】

・ 日本を代表する鳥の一種、ウズラを用いた我が国ならではの研究成果
ウズラは Japanese quail (*Coturnix japonica*)という英名、学名を持ち、日本で家禽化された唯一の動物種である。室町時代より武士の間で鳴き声を楽しむために飼い馴らされるようになった。愛知県が日本一の生産量を誇る。

【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准教授の研究グループは理化学研究所発生・再生科学総合研究センター機能ゲノミクスユニット、宇都宮大学農学部、岐阜大学農学部、東京大学大学院新領域創成科学研究科、英国ロスリン研究所との共同研究により、脊椎動物が季節を感知する仕組みを世界で初めて解明しました。

動物は四季の環境の変化を予知して、繁殖活動、換羽(毛)、渡り、冬眠などの行動を変化させることが知られていましたが、そのメカニズムは謎に包まれていました。今回の研究では季節の変化に鋭敏に反応するウズラにおいて、包括的なゲノム解析を行いました。

研究グループはまず、短日条件(冬の光条件)で飼育したウズラを長日条件(春の光条件)に移した際に脳内で変動する遺伝子を、時系列を追ってDNAマイクロアレイ解析によって探索し、ウエーブ状に発現が誘導される遺伝子群を同定しました。その

結果、長日刺激によって下垂体隆起葉において最初に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。甲状腺刺激ホルモンはその名の示すとおり、甲状腺に作用して体温調整や代謝活動を制御するホルモンとして古くから知られていましたが、今回の成果によって、脳に直接作用し、春を告げるという全く新しい機能を持つことが明らかになりました。多くの動物の繁殖活動はヒトとは異なり、ある特定の季節に営まれます。また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知られています。今回の成果は家畜、家禽、魚介類などの生産性の向上や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、英国科学誌「Nature(ネイチャー)」(3月20日号)に掲載されます。

【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、2,000 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。

鳥類は空を飛ぶために可能な限り身体を軽量化しており、生殖腺も必要な時期に限って発達させるなど、極めて洗練された季節適応能力を持つことが知られています。また最近、ニワトリゲノムが解読され、鳥類においても哺乳類と同様に最先端のゲノム科学技術を駆使することが可能になってきました。そこで、今回の研究ではウズラに包括的なゲノム解析技術を適用し、動物が季節を読み取る仕組みを解析しました。

【成果の内容】

DNA マイクロアレイを用いて包括的かつ経時的な遺伝子発現解析を行い、約 3 万個の遺伝子の中から、日長の変化によって変動する遺伝子を約 200 個同定しました。その中で最も初期に発現誘導を受ける遺伝子群に着目したところ、甲状腺刺激ホルモン(TSH)を見出しました。そこでこのホルモンについて解析したところ、甲状腺刺激ホルモンは長日刺激によって下垂体隆起葉において発現誘導を受け、脳の視床下部に存在する甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR)に結合することが明らかになりました。本研究グループは従来の研究において視床下部内の 2 型脱ヨウ素酵素(DIO2)が生殖腺の発達を促すことを示していましたが、本研究成果によって、甲状腺刺激ホルモ

ン受容体に結合した甲状腺刺激ホルモンが 2 型脱ヨウ素酵素の発現を誘導することで、季節性の繁殖活動を制御していることが明らかになりました。

【成果の意義】

- ・ 下垂体は脳の視床下部の下にぶら下がる形で位置する内分泌器官であり、様々なホルモンを分泌します。下垂体は前葉、中葉、後葉、隆起葉に分類できますが、隆起葉の機能は謎に包まれていました。今回の研究によって、隆起葉において長日刺激によって合成される甲状腺刺激ホルモンは、視床下部に作用すると日長の情報を伝達し、生殖腺を発達させるという全く新しい機能を持つことが明らかになりました。これら下垂体隆起葉と甲状腺刺激ホルモンの新規機能の発見は従来の生物学、特に生理学、内分泌学の常識を覆すものでした。
- ・ 温帯に棲む多くの動物は限られた季節にしか繁殖活動を行いません。そこで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、家畜、家禽、魚介類等の食料の増産につながることを期待されます。また、ヒトにおいても限られた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が、そのメカニズムも明らかにされていません。本研究の成果はこの病気の理解にも貢献することが期待されます。

【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。
- ・ 甲状腺刺激ホルモン(Thyroid stimulating hormone: TSH): 視床下部から分泌される甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)によって、下垂体前葉より血中に分泌されるホルモン。甲状腺に働きかけ、甲状腺ホルモンの合成と分泌を促すことが知られていた。
- ・ 2 型脱ヨウ素酵素(DIO2): 甲状腺ホルモンを低活性型のサイロキシン(T_4)から活性型のトリヨードサイロニン(T_3)に変換する甲状腺ホルモン活性化酵素。本研究グループの従来の研究において、長日刺激によって視床下部内で 2 型脱ヨウ素酵素の発現が誘導されると、視床下部で局所的に活性型甲状腺ホルモン(T_3)濃度が上昇し、性腺発達を促されることが明らかになっていた(Yoshimura et al., (2003) Light-induced hormone conversion of T_4 to T_3 regulates photoperiodic response of gonads in birds. Nature 426, 178-181)。

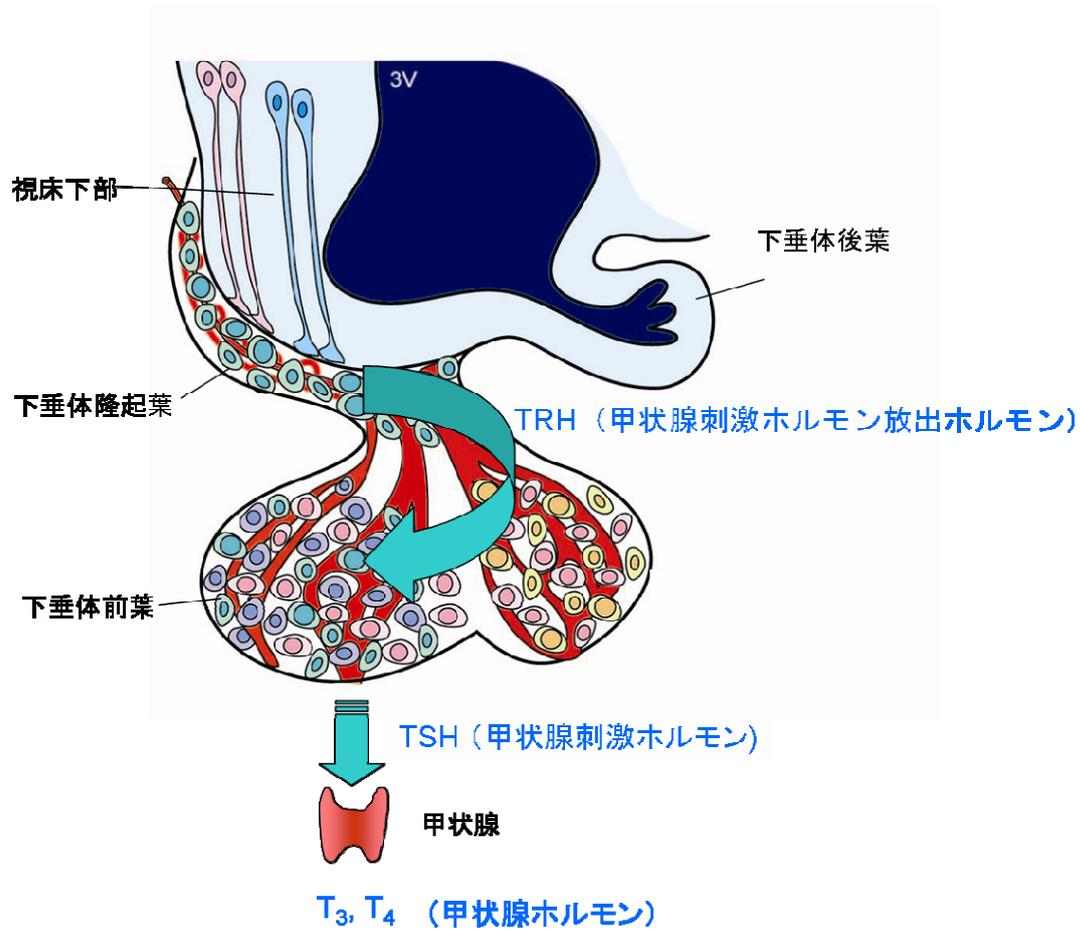


図 1. 甲状腺ホルモンを制御する視床下部—下垂体—甲状腺軸の模式図
 視床下部から甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)が分泌されると下垂体前葉に作用し、甲状腺刺激ホルモン(TSH)が血中へ分泌される。TSHは甲状腺に作用すると甲状腺ホルモン T_4 , T_3 の合成、分泌を促す。

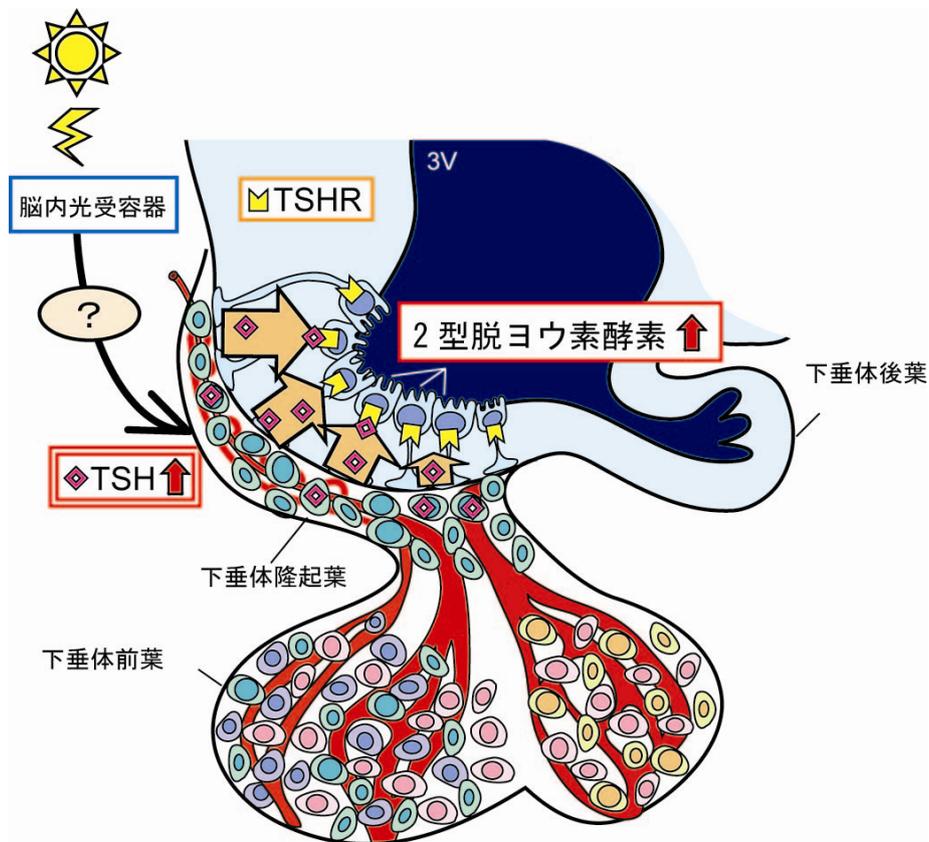


図 2. 下垂体隆起葉の甲状腺刺激ホルモンは視床下部へ春の情報を伝える
 長日刺激を受けると下垂体隆起葉では甲状腺刺激ホルモン(TSH)が合成され、視床下部の甲状腺刺激ホルモン受容体(TSHR)に作用し、2型脱ヨウ素酵素を介して生殖腺の発達を促す。
 甲状腺刺激ホルモンは甲状腺に働くホルモンであるというのが従来の常識であったが、本研究成果によって脳に作用し、季節の情報を伝達するという全く新しい機能を持つことが明らかになった。また同時に、これまで不明であった下垂体隆起葉の機能の解明にもつながった。