

## 脳内で直接光を感知して繁殖活動を制御する脳深部光受容器を同定

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)の吉村崇教授と中根右介博士らの研究グループは、鳥類の脳内で直接光を感知して、繁殖活動の季節変化を制御する脳深部光受容器を同定しました。

哺乳類以外の脊椎動物が脳深部で光を感知することは、100年以上前から知られていましたが、脳深部光受容器の実体は明らかにされていませんでした。今回、研究グループはウズラの脳深部に存在する「脳脊髄液接触ニューロン」と呼ばれる神経細胞が、直接光に応答することを明らかにしました。また、この細胞に発現している「オプシン5」という光受容蛋白質の働きを阻害すると、脳に春を告げる「春告げホルモン」の誘導が抑制されました。これらの結果から、オプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンが脳の中で春の訪れを感知して、繁殖活動を制御する脳深部光受容器であることが明らかになりました。

この成果は2014年7月7日発行の米科学誌カレント・バイオロジーに掲載され、同号の表紙を飾ります。

### 【背景】

熱帯以外の地域に生息する動物は日照時間の変化をカレンダーとして利用し、四季の環境の変化に適応しています。例えば、多くの動物は、仔が温暖で食料が豊富な時期に生育できるように、特定の季節にのみ繁殖活動を行う「季節繁殖」と呼ばれる生存戦略をとっています。

哺乳類においては眼が唯一の光受容器官です。一方、哺乳類以外の脊椎動物は脳の中で直接光を受容して、日照時間の変化を感知していることが古くから知られていましたが、それを司る光受容器は明らかにされていませんでした。吉村らの研究グループは従来の研究で、ウズラの脳深部にある視床下部の室傍器官(paraventricular organ: PVO)に新規な光受容蛋白質「オプシン5」が存在することを明らかにしていました(Nakane et al., PNAS, 2010)。このオプシン5は、第三脳室に向かって突起を伸ばす「脳脊髄液接触ニューロン (cerebrospinal fluid-contacting neuron: CSF-contacting neuron)」と呼ばれる神経細胞に発現していました(図1)。しかしオプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンが直接光を感じている証拠はありませんでした。

## 【成果の内容】

本研究では、スライスパッチクランプ法という方法を用いて、オプシン5を発現している脳脊髄液接触ニューロンの光応答性を検討しました。その結果、光の照射によって細胞が興奮する(活動電位が発生する)ことが明らかになりました(図2)。さらに、神経伝達物質の働きを阻害して、他の神経細胞からの入力を遮断しても、この光に対する応答が消失しなかったことから(図3)、オプシン5を発現している脳脊髄液接触ニューロンが直接光を受容していることが示されました。また、RNA 干渉法を用いて、この脳脊髄液接触ニューロンに発現しているオプシン5の働きを阻害すると、下垂体隆起葉 (pars tuberalis: PT) から分泌され脳に春を告げる「春告げホルモン (thyroid-stimulating hormone: TSH) 」の誘導が抑制されたことから(図4)、オプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンが、脳内で直接光を感知し、繁殖活動を制御する脳深部光受容器であると結論付けられました。

## 【成果の意義】

脳脊髄液接触ニューロンは脳室に突起を伸ばしているため、脳室に分泌物を放出するという仮説や、脳脊髄液中に存在する分子を感知する化学受容器であるという仮説が提唱されてきました。また、脳脊髄液接触ニューロンは眼の視細胞に特徴的な外節構造こそ持ちませんが、発生段階の網膜の視細胞と形態が類似しており、視細胞に観察される繊毛構造を有していることから(図5)、脳深部光受容器の候補とも考えられてきましたが、論争に決着がついていませんでした。今回の研究により、この神経細胞が脳深部光受容器として働いていることが明らかになりました。眼は発生学的にみると、第三脳室から膨らんで形成されることから、オプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンは眼の視細胞と起源をともにする、祖先的な光受容器であることが考えられました。今回の研究で、この光受容器が季節繁殖の制御に関わることが明らかになりました。本研究の成果は眼や光受容器の進化という観点から興味深いだけでなく、将来動物の生産性の向上に貢献することも期待されます。

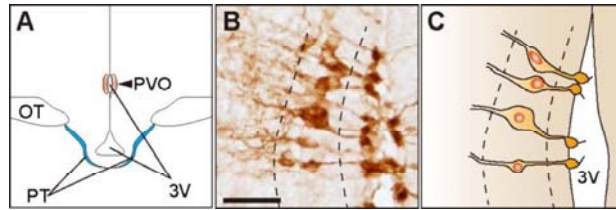


図1. オプシン5を発現している脳脊髄液接触ニューロンはウズラの視床下部の室傍器官(PVO)に存在する。A. ウズラの視床下部の模式図。室傍器官は第三脳室 (3V) に面している。B,C. オプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンは第三脳室に突起を伸ばしている。OT: 視神経, PT: 下垂体隆起葉, Scale bar: 20  $\mu$ m.

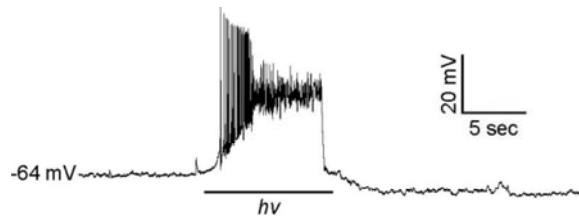


図2. オプシン5を発現する脳脊髄液接触ニューロンの光応答。hv は光刺激を与えた時間を示している。

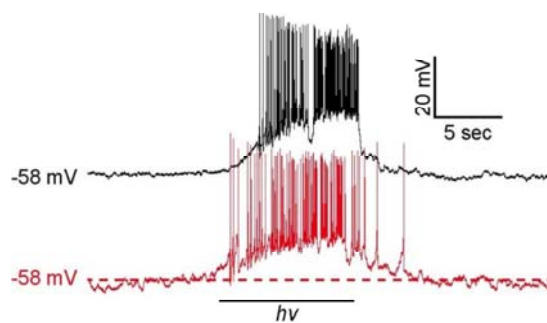


図3. オプシン5陽性脳脊髄液接触ニューロンの光応答(黒線)は神経伝達物質の阻害剤によっても阻害されない(赤線)。hv は光刺激を与えた時間を示している。

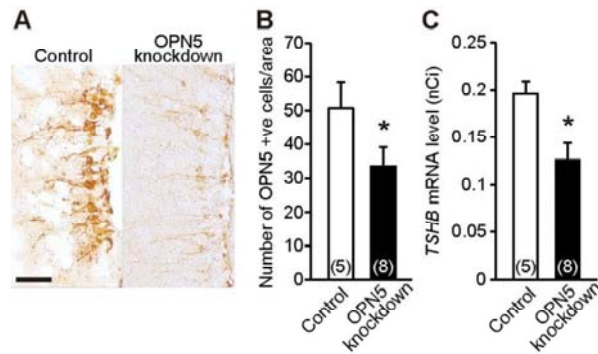


図4. RNA干渉法によるオプシン5のノックダウン (OPN5 knockdown) によって (A, B)、春告げホルモン (TSHB) の光誘導が抑制された (C)。Control は対照群を示す。Scale bar: 50  $\mu$ m.

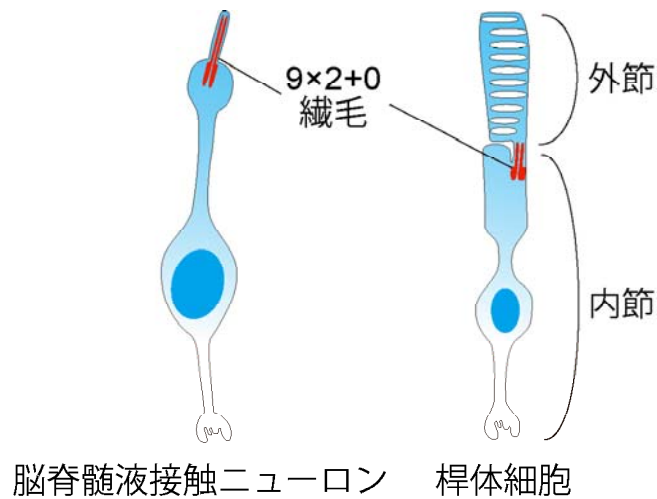


図5. 脳脊髄液接触ニューロンは網膜の桿体細胞のような発達した外節構造は持たないが、視細胞と同様、繊毛構造を持つ。

#### 【用語説明】

- ・ スライスパッチクランプ法: 脳のスライス標本にガラス電極をあてて、細胞から記録をとる電気生理学的手法の一つ。
- ・ 春告げホルモン: 鳥類、哺乳類を使った最近の研究から、動物が春を感じる際には、下垂体の付け根に位置する下垂体隆起葉と呼ばれる部位で産生される甲状腺刺激ホルモン (thyroid-stimulating hormone: TSH) が脳に作用し、脳に春を告げることが明らかにされた (Nakao et al., Nature, 2008)。
- ・ 脳室: 脳の中にある腔。脳脊髄液で満たされている。左右一対の側脳室、正中の第三脳室、第四脳室につながっている。
- ・ 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF): 脳脊髄内を満たしている血液由来の体液。脈絡叢で産生され、細胞成分はほとんど含まれず、脳の電氣的活動に貢献するとともにクッションの役割も果たしている。

#### 【論文名、著者、掲載雑誌名】

“Intrinsic photosensitivity of deep brain photoreceptor”

(脳深部光受容器の内因性光感受性)

Yusuke Nakane, Tsuyoshi Shimmura, Hideki Abe and Takashi Yoshimura

(中根右介、新村毅、阿部秀樹、吉村崇)

Current Biology 2014, 24, R596-R597.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.05.038>