

報告番号 ※ 甲 第 2058 号

主論文の要旨

題名 ハト (*Columba livia*) における
サーカディアンリズムの中樞制御機構

氏名 大島五紀

主論文の要旨

報告番号

※甲第

号

氏名

大島五紀

生物は1日の環境条件の時間的変化に適応するために、内因性の計時機構を備えている。この機構に基づいて発現するリズムは光や温度の変化などの外部条件が一定のもとでも周期が約(circa) 1日(dies)を示す固有のリズムを持続することからサーカディアンリズム(Circadian rhythm)と呼ばれ、人間はもとより、下等な動植物にまで広げることができる。このようなリズム現象は古くから多くの研究者たちによって報告されてきたが、リズムを発生させる生物時計の局在およびその内部機構に研究の目が向けられ始めたのは比較的最近のことである。本研究ではハトにおけるサーカディアンリズムの制御機構を解明することを目的とし、以下の実験を行なった。サーカディアンリズムの研究を行なう場合、生物の体内に存在するペースメーカーのリズムを知ることが必要となる。しかし、ペースメーカーのリズムを直接測定することは困難であるため、通常はペースメーカーのリズムを反映すると思われるサーカディアンリズムを指標とし、間接的にその動きを調べる方法がとられる。この様なリズム指標として本研究では体温及び行動リズムを選び、第2章では1個体から体温及び行動リズムを同時に長期間連続して定量的に記録できる測定システムを開発した。開発したシステムは体温の測定においても、十分な精度と安定性を有しており、最長で3ヶ月以上にわたり、体温及び行動リズムを記録できた。さらに、定量的化した記録の数値解析によりリズムの有無を統計的に判定し、有意なリズムが検出された場合には周期を求めることが可能になった。この測定システムの完成により、体温リズムと行動リズムの周期や位相関係、さらに様々な処置に対するリズムの変

化を検討することが可能になった。第3章では、第2章で開発した測定システムを用いて、体温リズムと行動リズムの関係について、周期や位相などを調べると共に、サーカディアンリズム制御機構における構成要素について検討するために、光条件の変化や、眼球、松果体摘出、視床下部神経核の破壊などの外科的処置に伴う行動あるいは体温リズムの変化を調べた。この結果、行動リズムと体温リズムの間に周期や位相などの差は見られず、また光条件の変化や様々な外科的処置による行動と体温リズムの変化も極めてよく一致することから、これらのリズムを支配するオッシレーターは強固に結合しているか、あるいは同一であると考えられた。さらに、体温や行動リズムを制御する、サーカディアンリズム機構は、眼球、松果体、視床下部が主要な構成要素であり、特に眼球、松果体が重要であることが示された。第4章では、眼球、松果体で合成されるメラトニンが体温や行動リズムの制御因子として機能している可能性を検討するために、1個体から連続してメラトニンを測定するためのRIA法を開発した。開発したRIA法は、1個体から連続的に血漿メラトニンリズムを測定するために必要な感度と精度を有するものであった。次にこのRIA法を用いて、LD 12:12条件及びLLdim条件における、無処置個体での血漿メラトニンリズムと行動リズムの位相関係を調べた。さらに、眼球、松果体摘出などの外科的処置に伴う血漿メラトニンリズムの変化を調べ、第3章で得られた外科的処置に伴う行動、体温リズムの動態の変化と比較した。血漿メラトニンリズムと行動リズムの位相関係を調べた結果、LD及びLLdim条件の両方で明確なメラトニンリズムが観察され、しかもその位相は行動リズムの位相と常に一定(180°)の位相差を保っていた。一方、外科的処置を行なった場合、眼球、松果体の一方を摘出した場合には血漿メラトニンリズムは消失しなかったが、

両方を摘出するとメラトニンリズムは消失した。これらの結果は第3章で得られた、同様な処置に伴う行動リズムの動態変化と良く一致していた。したがって、第4章で得られた結果は、メラトニンが行動リズムの制御因子として機能している可能性を示唆するものと考えられる。第5章では、行動リズムの制御因子としてメラトニンが機能する可能性をより直接的に証明するために、L L d i m条件下で外因性メラトニンの周期的投与を行ない、行動リズムへの影響を調べた。メラトニンの投与は、無処置個体及び眼球、松果体の両方を摘出して内因性メラトニンを除去した個体(PX+EX個体)について行なった。この結果、無処置個体、PX+EX 個体の両方で、行動リズムは外因性メラトニンリズムに同調し、24時間の周期を示した。また、PX+EX 個体ではメラトニンの投与を中止しても、行動リズムは数日間継続した。以上の結果から、メラトニンが行動リズムの制御因子として働いていることが示唆され、さらにメラトニンリズムには同調するが、メラトニンリズムの存在なしには振動を継続できない、減衰オッシレーターが存在が示唆された。以上の実験結果をもとに、第6章では、ハトのサーカディアンリズム制御機構のモデルを提示した。このモデルはリズムの制御機構を構成するオッシレーターとして、眼球、松果体、視床下部を考え、これらのオッシレーターが神経性あるいは体液性に相互に結合することにより、安定したリズムが発生するものとした。また、眼球、松果体、視床下部にはそれぞれ光受容器が存在し、これらの光入力系を介した加算的光情報によりリズムの調節が行なわれると考えられる。オッシレーター相互の結合には、鳥類においても哺乳類同様、網膜-視床下部-松果体を結ぶ神経路が存在し、この神経路が結合に関与している可能性が考えられたが、眼球及び松果体で合成されるメラトニンが視床下部に働き、オッシレーターを同調させている可能性

も考えられる。本研究で示したモデルにより、鳥類において眼球や松果体除去がリズムへ及ぼす影響の種差を理解することができるばかりでなく、脊椎動物におけるサーカディアンリズム制御機構の系統発生的変化も理解することが可能となった。