

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 太 田 航

論 文 題 目 哺乳類の時間的ニッチの制御機構

### 論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	吉 村 崇
委 員	名古屋大学教授	松 田 洋 一
委 員	名古屋大学教授	山 本 直 之
委 員	名古屋大学准教授	大 川 妙 子
委 員	名古屋大学特任講師	中 根 右 介
委 員	名古屋大学助教	塚 田 光

生物にとって、周辺環境の変化に適応できるか否かは死活問題である。夜行性動物にとっての「夜」、昼行性動物にとっての「昼」といった、活動を行ううえで自らの生存や種の繁栄に最も適した時期や時間帯を「時間的ニッチ」と呼ぶが、その制御機構には未解明な点が多く残されている。本論文では、生物の活動のタイミングを決定する仕組みとして「概日リズムの同調」と「マスキング反応」に着目し、自然界において動物の活動に大きく影響する環境因子である「光」と「温度」の観点から、時間的ニッチの制御機構について検討した。

概日リズムとは、ほぼすべての生物に確認されている約 24 時間周期の内在性のリズムのことを指す。その周期は主に外界の明暗サイクルの周期と一致するよう調節されており、これを概日リズムの光同調という。光同調は網膜神経節細胞層に発現するメラノプシンと視細胞層に存在する桿体・錐体光受容体を介して行われていると考えられてきた。しかし、第 2 章において、紫外光感受性の新規光受容タンパク質「オプシン 5」が網膜神経節細胞層に発現していることが明らかになった。そして、オプシン 5 ノックアウトマウスを用いた行動解析により、オプシン 5 を欠損する個体では紫外光に対する光同調能が低下することも明らかになった。しかし、マウスの網膜にはオプシン 5 の他にも紫外光感受性の UV 錐体オプシンが存在する。そこで網膜の視細胞が退化・消失する *rd1* 突然変異マウス (CBA/J 系統) との交配により作製したダブルミュータントマウス (オプシン 5 に加えて UV 錐体細胞を含む視細胞を欠損) について解析を行った結果、紫外光に対する光同調能がオプシン 5 の欠損と *rd1* 突然変異によって相加的に低下していた。さらに、紫外光パルスによる概日リズムの位相変位量や、概日リズム中枢である視床下部の視交叉上核 (suprachiasmatic nucleus: SCN) の活性化 (*Fos* 発現) を指標とした光応答にも有意な低下が認められた。以上の結果から、哺乳類においてオプシン 5 は紫外光に対する概日リズムの光同調に関与することが明らかとなった。ただし、オプシン 5 以外の既知の概日光受容体の機能をすべて欠損するマウスでは、網膜にオプシン 5 が残っているにもかかわらず紫外光への同調能が完全に失われたことから、オプシン 5 は概日光受容体そのものとして機能しているわけではなく、補助的な形で光同調に貢献しているものと考えられた。

概日リズムの同調は環境の周期的な変化を予測する形での適応であるのに対し、マスキング反応は概日振動体への影響を介さずに、外的な要因に直接反応して生じる適応現象とされている。第 3 章では、哺乳類の網膜外光受

容機構の存在について検討する過程で、環境温度の上昇に伴う活動の抑制（ネガティブマスキング反応）を見出した。哺乳類では、TRP (transient receptor potential) チャンネルというイオンチャンネルファミリーが、温度センサーとして機能していることが知られているため、この反応を制御する温度受容体を特定することを目的とし、入手可能なすべての TRP チャンネルノックアウトマウス (*Trpv1/3/4* 及び *Trpm2/8*) について行動解析を行った。その結果、*Trpm2* 及び *Trpm8* ノックアウトマウスにおいてマスキング割合の低下が確認された。また、マスキング反応を引き起こす温度刺激時において脳内活性化部位を *Fos* 発現を指標として検討した結果、体温調節中枢である視床下部の視索前野 (preoptic area: POA) や概日リズム中枢である SCN、回転輪活動の制御に関わる側坐核 (nucleus accumbens: NAc) などに活性化が認められた。またその他にも先行研究において上記の神経核と神経連絡が報告されている視床室傍核 (paraventricular nucleus of the thalamus: PVT) においても温度刺激による活性化を見出した。そこでイボテン酸の投与により PVT を局所破壊したところ、環境温度依存的ネガティブマスキング反応が有意に低下したことから、PVT がマスキング反応を仲介している可能性が示唆された。

これらの成果は、哺乳類において新規光受容タンパク質オプシン 5 の欠損が概日リズムの光同調に及ぼす影響と (第 2 章)、マスキング反応を制御する温度センサー・神経回路 (第 3 章) について新たな知見を加えており、将来的に時間的ニッチの制御機構の解明に貢献することが期待される。当審査委員会は、本論文が博士 (農学) の学位を授与するに値すると認め、合格と判定した。