

【主論文の要約】

哺乳類の時間的ニッチの制御機構

名古屋大学大学院生命農学研究科 動物機能制御学研究分野

太田 航

生物にとって、周辺環境の変化に適応できるかどう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」といったような、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。本研究では、生物の活動のタイミングを決定する様式として「概日リズムの同調」と「マスキング反応」に着目し、自然界において生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保存されている約 24 時間周期の内在性のリズム現象のことを指す。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、視細胞層に存在する桿体・錐体光受容体を介して、すべての光入力が担われているとされている。しかし、第 2 章の冒頭に記した発現解析により、紫外光感受性の新規光受容タンパク質「オプシン 5」の遺伝子も網膜神経節細胞層に発現していることが確認された。そして、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。また、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ことから、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) についても同様に解析した結果、紫外光に対する光同調能は相加的に低下した。更に、紫外光パルスによる概日リズムの位相変位量や、リズム中枢である SCN の活性化度合いといった光応答にも有意な低下が認められた。以上の結

果から、哺乳類におけるオプシン 5 は紫外光に対する概日リズムの光同調に関与した機能をもつことが明らかとなった。ただし、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ではなく補助的な形で光同調に貢献しているものと思われる（第 2 章）。

概日リズムの同調が、環境の周期的な変化を予測する形での適応であることに対し、マスキング反応は概日リズムの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において、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）が観察された。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の特定を目的とし、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。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、これら 2 つのダブルノックアウトマウスでは更なる低下傾向が認められた。また、マスキング反応を引き起こす温度刺激時における脳内活性化 (*Fos* 発現) 部位を検討した結果、体温調節中枢である視床下部の視索前野 (POA) や概日リズム中枢である視交叉上核 (SCN)、更には回転輪活動の制御に関わる側坐核 (NAc) などの活性化が認められた。そして、先行研究によりこれらすべての神経核と密な神経投射関係にあることが知られている視床室傍核 (PVT) もまた、温度刺激により活性化していた。イボテン酸の投与により PVT を局所破壊することで、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 はマスキング反応の仲介地点 (インターフェイス) としての機能を担っている可能性が示唆される。これらの結果は、これまで知られていなかったマスキング反応を制御する温度センサーや神経回路について新たな知見を加えるものであり、将来的に時間的ニッチの制御機構解明への貢献が期待される（第 3 章）。