

解説

動物の季節適応機構とヒトの身体の季節変化

吉村 崇

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所

1. はじめに

私たち日本人は古の時代より、四季を愛でる国民である。春になるとウグイスの初鳴きやサクラの開花が話題にのぼる。しかし現代社会においては、衣類やエアコンなどによって、1 年中快適に暮らすことができる。また、お金に糸目を付けなければ、年間を通じて世界中からあらゆる食材を入手できるため、現代人の生活から季節感が薄い。

一方、自然界に生息する野生の動物においては、気温や降水量の季節変動に伴って、得られる食料も変化する。そのため、四季の環境の変化に適応できるか否かは死活問題である。そのため動物たちは渡り、冬眠、換羽・換毛など、様々な行動や生理機能を季節に応じてダイナミックに変化させている(図1)。動物の行動の季節変化は紀元前 300 年代のギリシャの哲学者、アリストテレスの著書「動物誌」にも詳しく記述されている。このように人類は有史以来、四季折々の動物たちの営みに魅了されてきたが、その仕組みは長年謎に包まれていた。

私たちをとりまく環境は季節の他にも、24 時間周期の昼夜の変動を示し、明るさ、気温、湿度などが毎日繰り返し変化している。また、新月、満月には、大潮を迎え、上弦、下弦の月の時は、小潮になるといった具合に、月のリズムも存在する。つまり、生物は常に太陽、地球、月の三つが織りなす天体運動に伴う周期的な環境変動にさらされているのである。この営みは地球に生命が誕生した時から途絶えることなく続いていることから、生物は周期的に変動する環境に、より良く適応するために、進化の過程で概ね(おおむね)1 日、1 か月、1 年のリズム

をそれぞれ刻む体内時計、「概日(がいじつ)時計」、「概月時計」、「概年時計」を獲得してきた。

ここでは、近年の研究から明らかになってきた動物の季節適応機構や、ヒトの身体の時季変化について紹介したい。

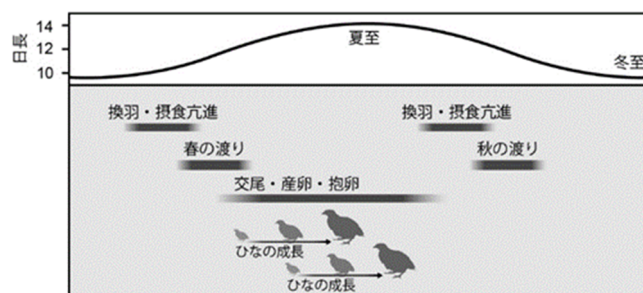


図1. ウズラの1年の営み。

2. 生物は日の長さで季節を知る

今から 100 年ほど前の 1920 年に、米国のガーナーとアラードは植物が 1 日の中の明るい時間の長さ(日長)をカレンダーとして利用することで、開花の時期を決定していることを発見した¹⁾。その後の研究で、植物だけでなく、昆虫、鳥類、哺乳類においても日長の情報が重要であることが相次いで発見され、日長の変化に応じて生物の様々な生理機能が変化する現象は「光周性(こうしゅうせい)」と呼ばれている。気温や降水量も 1 年を通じて変化するが、年によって、冷夏や空梅雨があったり、暖かい日の翌日が急に寒かったりするので、気温や降水量はあまりあてにならない情報である。一方、春分、夏至、秋分、冬至は毎年同じ時期に正確に訪れるため、生物が日長の変化をカレンダーとして利用しているのは理にかなっている。現代社会においても電照菊の栽培やニワトリの産卵な

どの農業の現場においては、日長の制御で農作物の生産性をコントロールしており、光周性の性質が利用されている。

3. ウズラの研究から明らかになった動物が春を感じる仕組み

多種多様な動物種の中で鳥類は特に洗練された季節適応能力を持つことが知られている。例えば、ウズラは室町時代から武士の間で飼い馴らされ、我が国で家畜化された唯一の動物であるが、中国と日本の間を渡る渡り鳥としても知られている(図 2)。したがって空を飛ぶためにできるだけ体を軽くする戦略をとっており、繁殖活動をする春から夏にかけてのみ、精巣や卵巣を発達させる。ウズラは繁殖活動を行わない秋から冬にかけては生殖腺を退縮させているが、日長が長くなると、たった 2 週間で精巣の重量が 100 倍以上も増加し、なんと繁殖期には脳よりも大きくなるのである。これほど、急速かつ劇的な季節応答を示す動物は珍しく、ウズラは動物が春を感じる仕組みを解明するための優れたモデルと言える。また私の所属する名古屋大学がある愛知県は、ウズラの日本一の産地であり、古くからウズラを使った研究が盛んであったため、我々はウズラを使って研究することにした。

まず、春の光刺激を与えたウズラと、与えていないウズラにおいて脳の視床下部で発現量が異なっている遺伝子を探索したところ、春の光刺激を与えたときにのみ、発現が誘導される *DIO2* 遺伝子を見出した。*DIO2* 遺伝子は甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンを活性化する酵素(2 型脱ヨウ素酵素)をコードしていた。そのため、春に視床下部で甲状腺ホルモンが局所的に活性化されることが、繁殖活動を開始する鍵であることが明らかになった²⁾。

その後、2004 年になると鳥類においてもゲノム情報が解読されて、網羅的な遺伝子発現解析を行える環境が整った。そこでゲノムスケールの網羅的な遺伝子発現解析を行ったところ、下垂体の付け根に位置し、機能が未解明であった「下垂体隆起葉」と呼ばれる部位から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)が、脳に作用し *DIO2*

遺伝子を活性化することで、脳に春を伝える「春告げホルモン」として働いていることを見出した³⁾。

教科書には下垂体から分泌される甲状腺刺激ホルモンは、その名が示す通り、「甲状腺を刺激するホルモン」として記述されているが、発見駆動型の網羅的な研究手法を採用したおかげで、古くから良く知られている甲状腺刺激ホルモンというホルモンの、「春告げホルモン」という予想外の働きがあることが明らかになった。その後の様々な動物を使った研究で、ウズラで明らかにした仕組みが哺乳類にも広く共通する仕組みであることが明らかになっている。



図 2. ウズラとウズラの精巣の季節変化。

4. メダカの研究から明らかになった色覚の季節変化

我々の研究の特徴は、ユニークな環境適応戦略を持つ様々な動物に着目することで、動物に普遍的な生命現象を解明する点にあり、これまで 20 種類以上の動物を扱ってきた。その中の一つがメダカであるが、我々は屋外の自然条件下でメダカを飼育する過程で、メダカの行動が冬と夏では大きく異なることに気が付いた。すなわち、夏はメダカが水槽全体を活発に動き回るのに対して、冬は水槽の底でじっとしているのである(図3A)。この行動の違いに興味を持ち、原因を

明らかにするためにいくつかの行動実験を行った。

一般的に魚類は、強い光をあてると、その光を避ける「負の走光性」を示す。そこで水槽の横から光を照射してみると、夏の環境で飼育したメダカは光を避けたのに対して、冬の環境で飼育したメダカは無反応だった。つまり、光に対する感受性が夏と冬では異なることが明らかになった(図3B)。次に我々は、眼の光感受性が異なるのなら、色の見え方も違うのではないかと考えた。そこでコンピュータグラフィックスを駆使して作成したリアルなバーチャルメダカをスクリーンに映して、メダカの反応を見ることにした。バーチャルメダカの体色を変えてメダカに提示してみたところ、メダカの色覚が夏と冬で異なっていることが明らかになった。そこでメダカの眼で何がおこっているかを調べてみたところ、驚いたことに、眼の光受容器が冬にはあまり働いていないことが明らかになったのである⁴⁾。その後、論文を検索してみたところ、仕組みはわかっていないものの、ヒトにおいても目の光感受性や色覚が季節によって変化するという報告があることに気がついた⁵⁾。そのため、メダカで明らかになった仕組みが我々ヒトにも備わっているかもしれない。

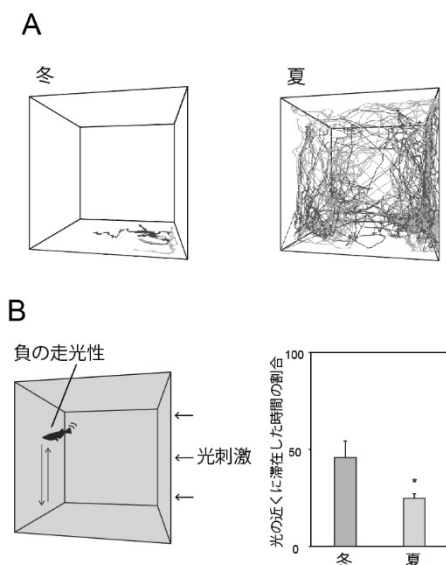


図3. メダカの行動の季節変化. A. 冬と夏の環境でそれぞれ飼育したメダカが泳いだ軌跡を示している. B. 夏のメダカは光を避けるのに対し、冬のメダカの行動は光の影響を受けない。

5. ヒトの季節性疾患の理解と克服にむけて

普段あまり意識することがないかもしれないが、実はヒトにおいても睡眠や、代謝、免疫機能、出産率などに季節の変化がある⁶⁾。例えば、冬は眠りが深く、夏は眠りが浅い。また、心疾患、脳血管疾患、気管支炎、肺炎、さらには様々な精神疾患などが冬季に重症化することが知られている。さらに、自殺率に季節の影響があり、日照時間が密接に関係していることが国内外で明らかになっている。これには冬季にうつ様症状を示す冬季うつ病(季節性感情障害)が関与していると考えられている。冬季うつ病の症状として、抑うつ状態、倦怠感、食欲・体重の変化、睡眠・概日リズムの変化、社交性の低下、性欲の低下などがあげられる。これらの症状は冬眠する動物や、ある特定の季節にだけ繁殖活動をする「季節繁殖動物」の表現型とも似通っているため、冬季うつ病は冬眠や季節繁殖の名残りであると指摘する研究者もいるが、仕組みはわかっていなかった。興味深いことに、ヒトの冬季うつ病患者は、うつを発症している冬季にのみ、眼の光感受性が低下することが報告されており、この症状は前述のメダカの表現型とも一致する。

近年、欧米では小型魚類が精神疾患のモデル動物として注目されており、メガファームも積極的に取り入れているが、我々はメダカをモデルとして冬季のうつ様行動の分子基盤の解明に取り組んできた。ヒトと小型魚類が全く異なる動物であることは明白であるが、興味深いことに神経伝達物質やそれらの受容体は哺乳類と魚類の間で種を超えて高度に保存されている。またヒトの向精神薬を水槽の中に滴下することで、小型魚類の行動を調節できる。そこで、メダカの行動を丁寧に観察してみたところ、冬に社会性が低下し、不安様行動を示すことが明らかになった。さらに、冬のメダカの脳においてはヒトのうつ病でみられるような神経伝達物質の変化や炎症反応が起こっていることが明らかになった。また、メダカの冬季のうつ様行動を改善する薬を探索したところ、冬にメダカ社会性を改善するような中国伝統医薬も見つかった⁷⁾。今後

の研究でヒトの冬季うつ病を克服するような薬が開発されることが期待されている。

引用文献

- 1) Garner WW, Allard HA. Effect of the relative length of day and night and other factors of the environment on growth and reproduction in plants. *Journal of Agricultural Research* 18, 553-606 (1920).
- 2) Yoshimura T, Yasuo S, Watanabe M, Iigo M, Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S. Light-induced hormone conversion of T4 to T3 regulates photoperiodic response of gonads in birds. *Nature* 426, 178-181 (2003)
- 3) Nakao N, Ono H, Yamamura T, Anraku T, Takagi T, Higashi K, Yasuo S, Katou Y, Kageyama S, Uno Y, Kasukawa T, Iigo M, Sharp PJ, Iwasawa A, Suzuki Y, Sugano S, Niimi T, Mizutani M, Namikawa T, Ebihara S, Ueda HR, Yoshimura T. Thyrotrophin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 452, 317-322 (2008)
- 4) Shimmura T, Nakayama T, Shinomiya A, Fukamachi S, Yasugi M, Watanabe E, Shimo T, Senga T, Nishimura T, Tanaka M, Kamei Y, Naruse K, Yoshimura T. Dynamic plasticity in phototransduction regulates seasonal changes in color perception. *Nature Communications* 8, 412 (2017)
- 5) Welbourne LE, Morland AB, Wade AR. Human colour perception changes between seasons. *Current Biology* 25, R646-647 (2015)
- 6) Stevenson TJ, Visser ME, Arnold W, Barrett P, Biello

- S, Dawson A, Denlinger DL, Dominoni D, Ebling FJ, Elton S, Evans N, Ferguson HM, Foster RG, Hau M, Haydon DT, Hazlerigg DG, Heideman P, Hopcraft JGC, Jonsson NN, Kronfeld-Schor N, Kumar V, Lincoln GA, MacLeod R, Martin SAM, Martinez-Bakker, M, Nelson RJ, Reed T, Robinson JE, Rock D, Schwartz WJ, Steffan-Dewenter I, Tauber E, Thackeray SJ, Umstatter C, Yoshimura T, Helm B. Disrupted seasonal biology impacts health, food security, and ecosystems. *Proceedings of the Royal Society B* 282, 1817 (2015)
- 7) Nakayama T, Okimura K, Shen J, Guh YJ, Tamai TK, Shimada A, Minou S, Okushi Y, Shimmura T, Furukawa Y, Kadofusa N, Sato A, Nishimura T, Tanaka M, Nakayama K, Shiina N, Yamamoto N, Loudon AS, Nishiwaki-Ohkawa T, Shinomiya A, Nabeshima T, Nakane Y, Yoshimura T. Seasonal changes in NRF2 antioxidant pathway regulates winter depression-like behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the U.S.A.* 117, 9594-9603 (2020)

Title: Mechanism of vertebrate seasonal adaptation and seasonal changes in human body

Author: Takashi Yoshimura

Addresses: Institute of Transformative Bio-Molecules (WPI-ITbM), Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601

Japan.

Keywords: photoperiodism, hormone, photoreceptor