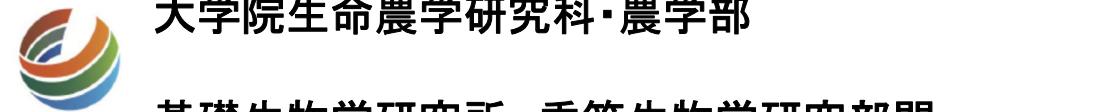


動物の巧みな生存戦略に学び、 食と健康の未来を開拓する： 異分野融合研究で体内時計を理解し、制御する



トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM)

大学院生命農学研究科・農学部



基礎生物学研究所 季節生物学研究部門



教授 吉村 崇

多種多様な動物を
使った比較生物学



生命農学研究科・農学部

日本が世界に誇る
メダカ遺伝資源



異分野融合による
ブレークスルー



名古屋大学
NAGOYA UNIVERSITY

シナジー
効果！



Shinomiya Shimmura

基礎生物学研究所
季節生物学
研究部門

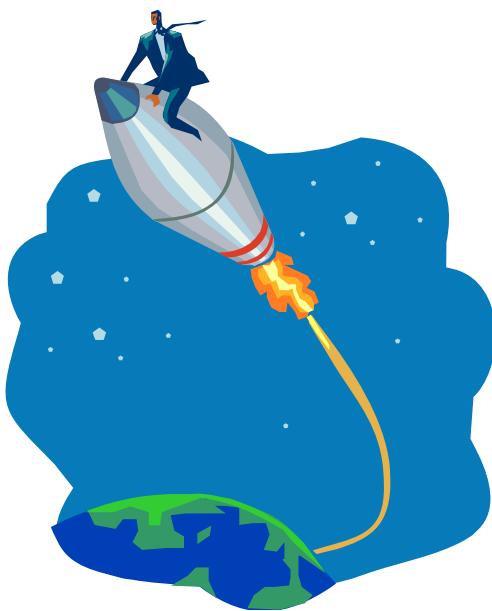
Itami Ooi Crudden Irle Kay Sato

世界屈指の合成化学

トランスフォーマティブ
生命分子研究所
(WPI-ITbM)



私には夢があります



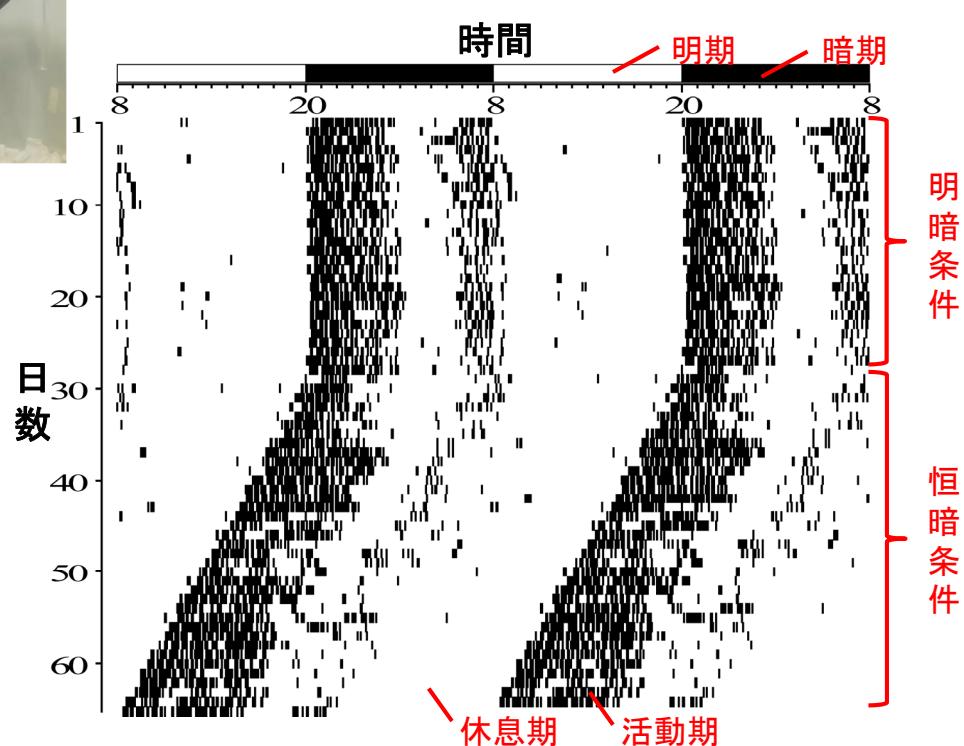
人生は一度だけ...

楽しまないと損

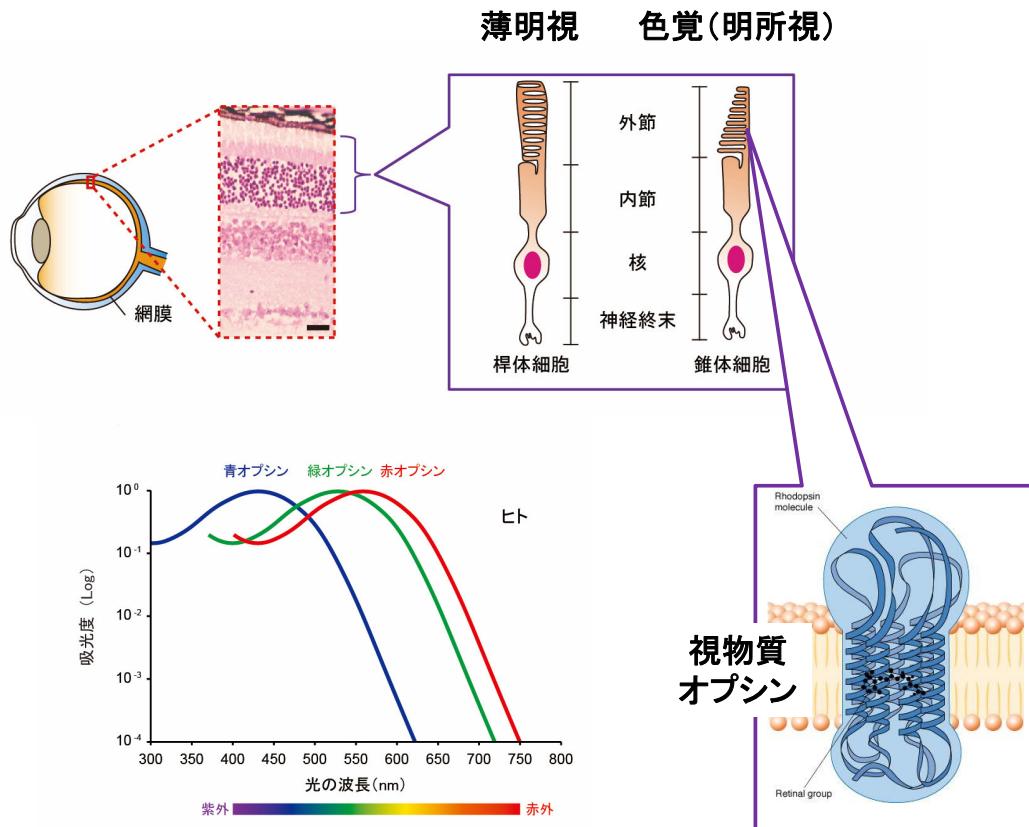
どうせやるなら
「あほちゃうか？」
ということに挑戦したい

ワクワクや夢について
今一度考える機会になれば幸いです

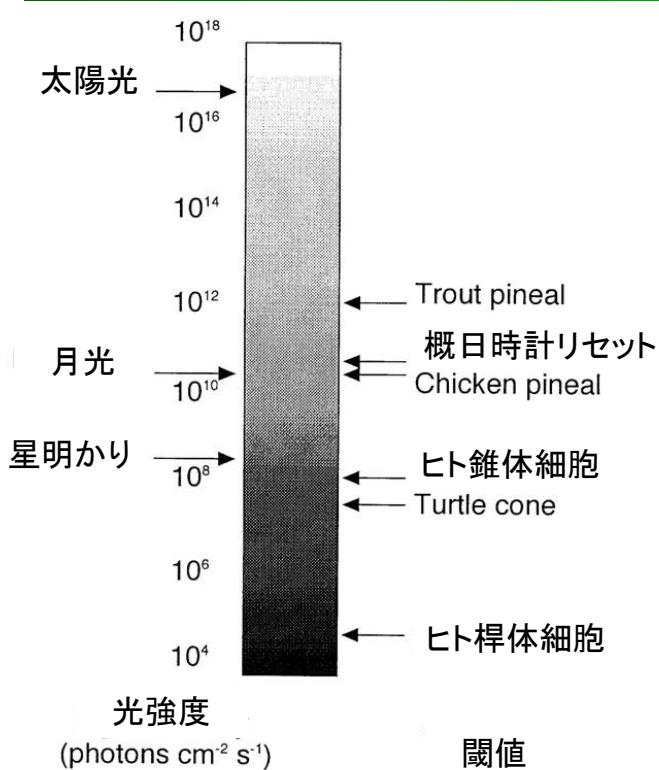
生物は時間の手がかりがなくとも
概日リズムを刻み続ける



ヒトの光受容器



様々な光受容器の感受性

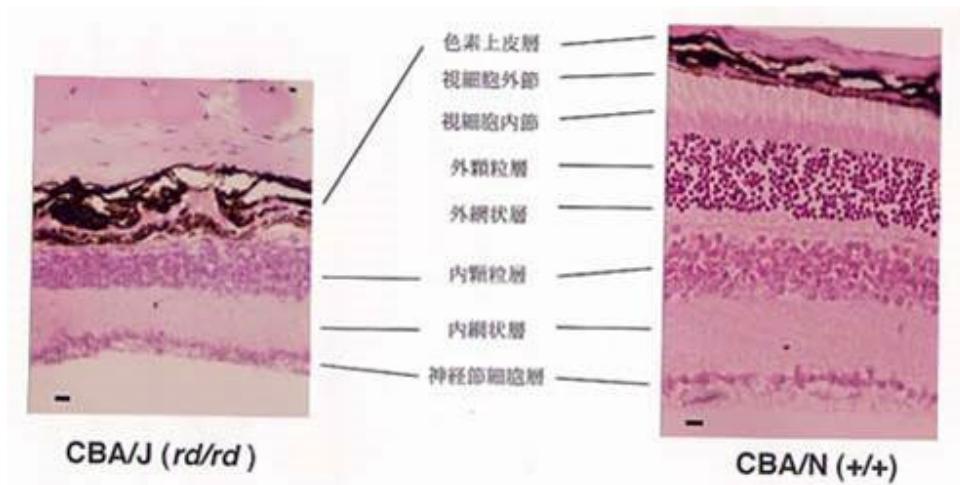


概日時計のリセットには
月明かりより強い光が必要

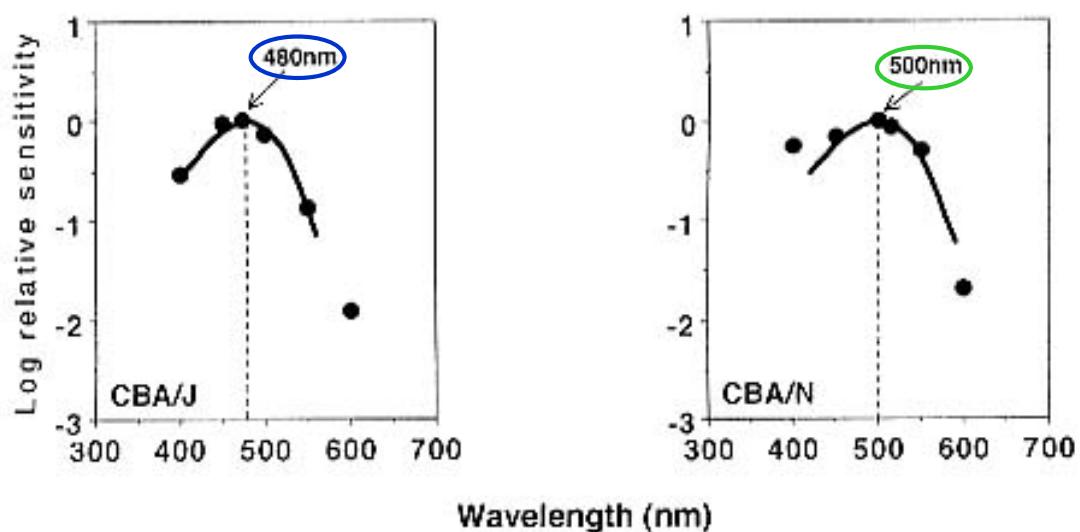
稻妻のように明るくても短い光で
は概日時計はリセットされない

概日時計のリセットには既知の
視細胞以外の光受容器が存在
している？

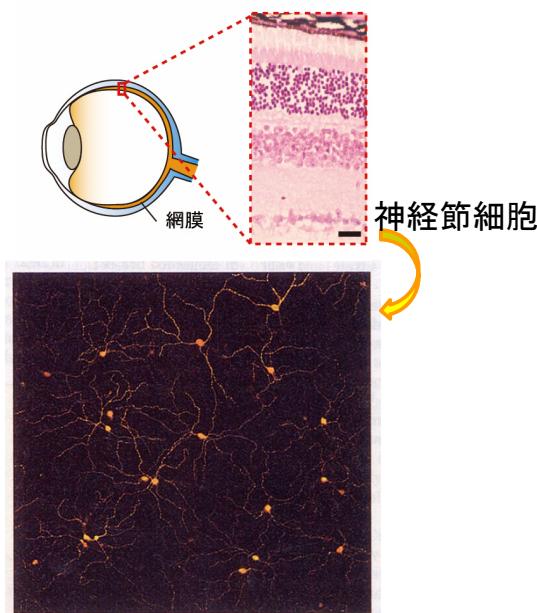
網膜の視細胞がない突然変異マウス



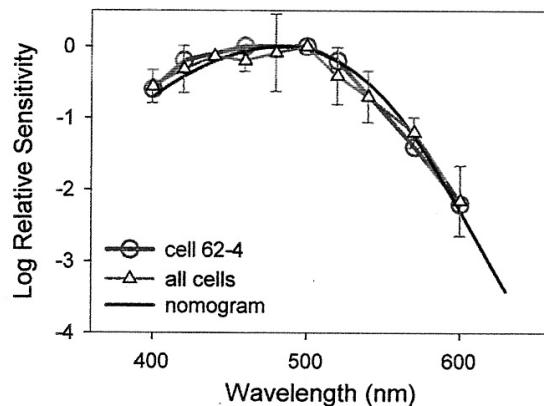
視細胞のないマウスは青色の光で 概日時計がリセットされる



神経節細胞に存在する新規な青色光受容器 メラノプシンが概日時計をリセットしている

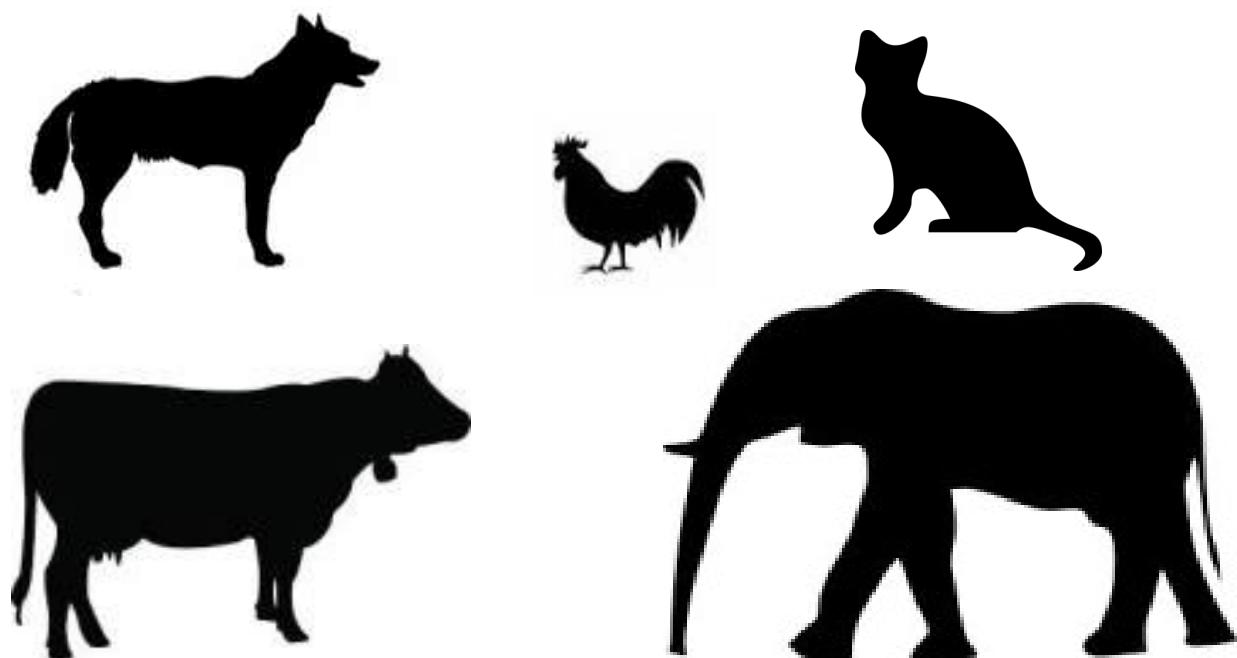


Provencio *et al.*, *Nature* (2002)



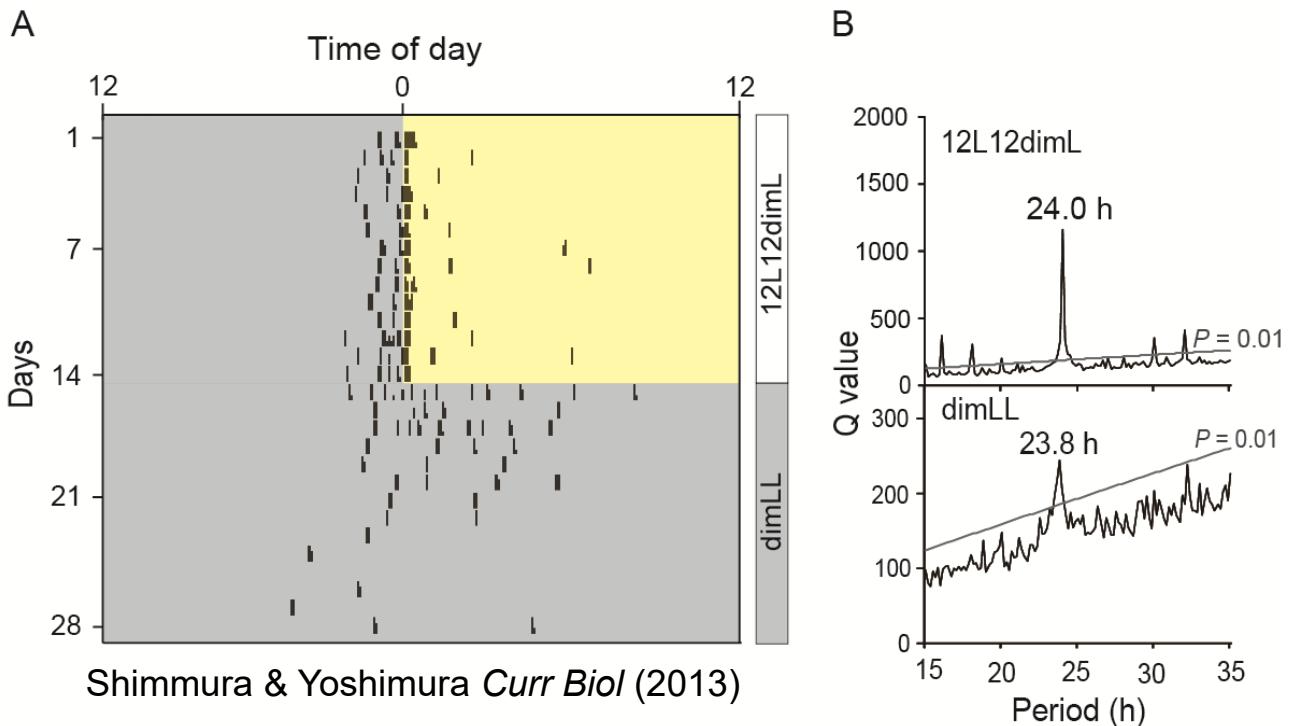
Berson *et al.*, *Science* (2002)

なぜ犬はワン、ネコはニヤーと鳴く？



教えてもらわなくても身につく種固有の発声：先天的発声

コケコッコーのタイミングは 体内時計によって決まっている



動物の行動や生理機能の季節変化

- 冬眠
- 渡り
- 換毛・換羽
- **繁殖活動**
- 体重
- 免疫機能



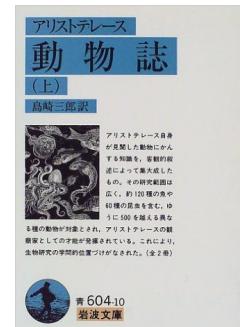
アリストテレス (BC384-322)

「動物誌: *historia animalium*」

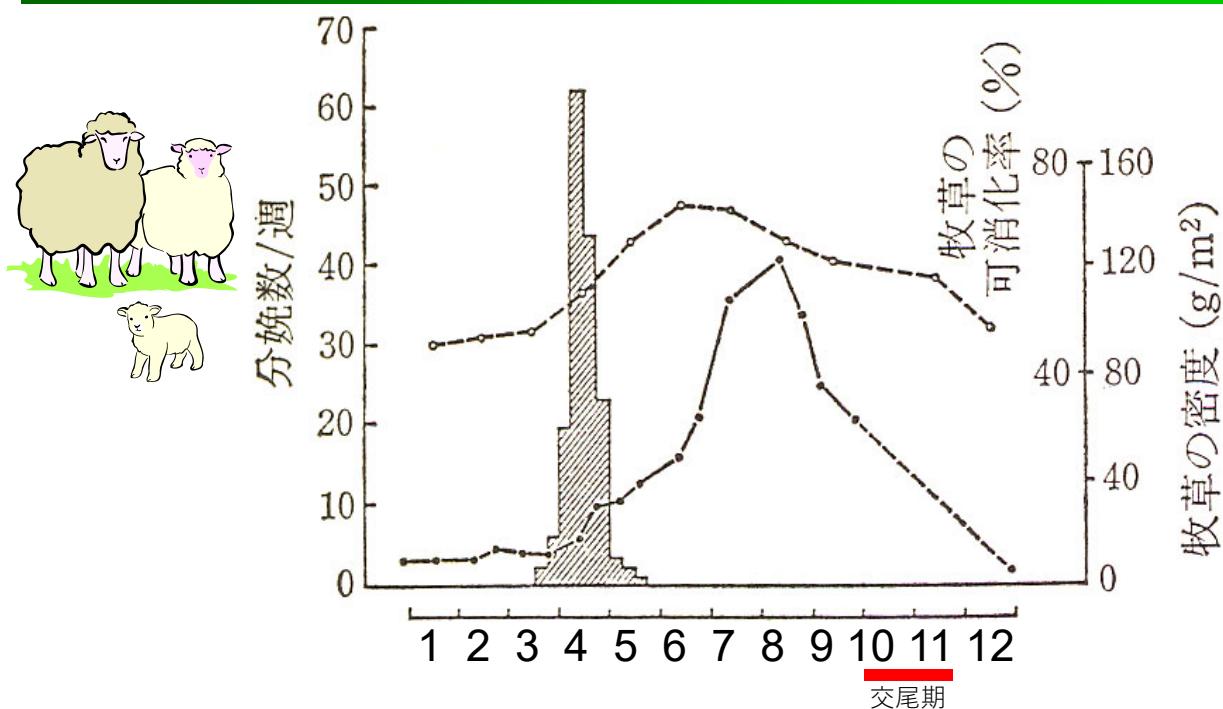
動物の行動は、すべて交尾や産児や食物の獲得に関係があり、寒さや暑さや季節の移り変わりに適応している。



重要性
学際性
わかりやすさ



ヒツジの出産時期と牧草の関係



エサが豊富な時期に仔を産むために季節の変化を予知している

繁殖期は妊娠・孵卵期間と関連している

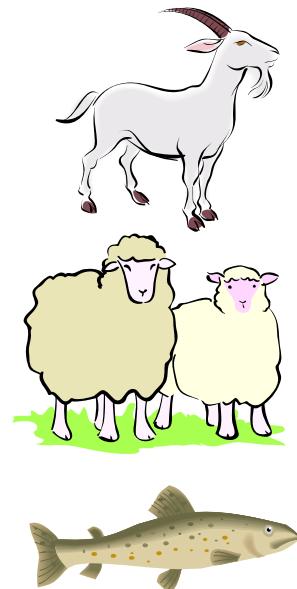
長日繁殖動物



周年繁殖動物



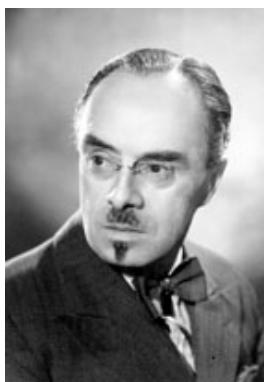
短日繁殖動物



繁殖の季節性を制御できれば食料の生産性を向上できる

季節の感知には日長が重要である
(光周性: Photoperiodism)

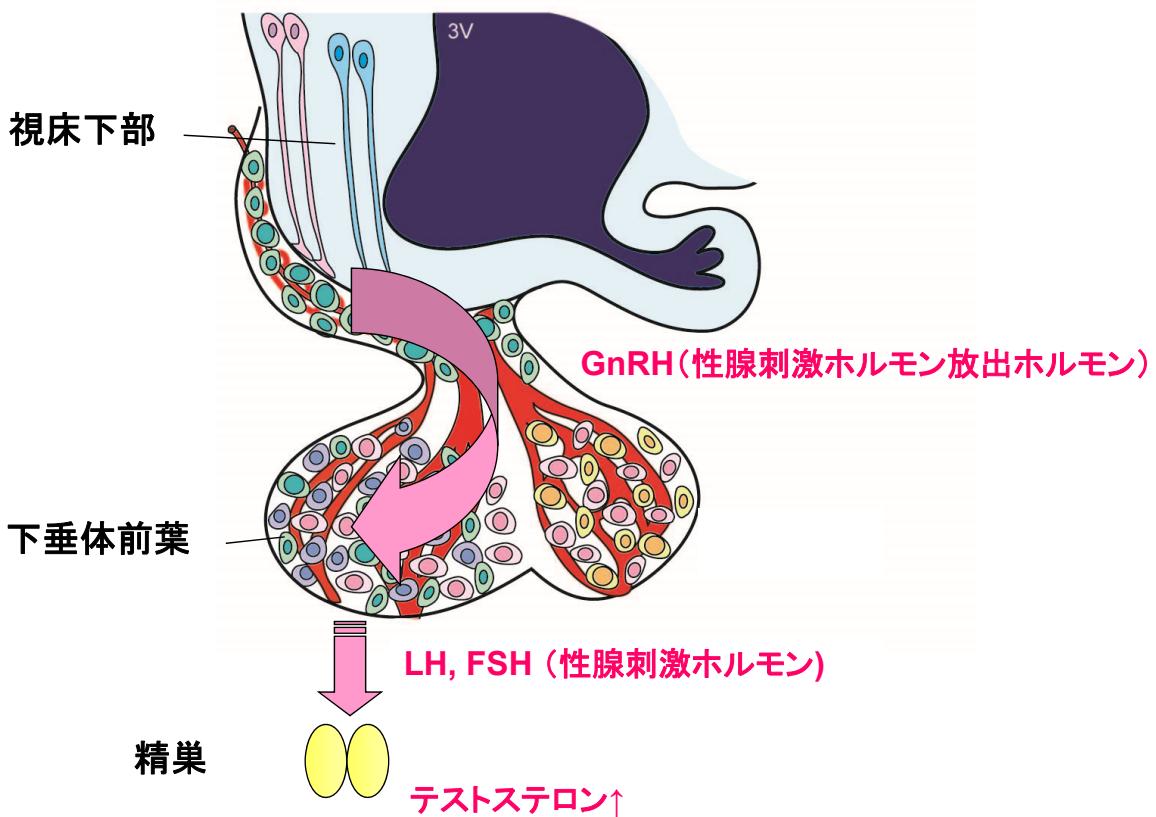
William Rowan (1925) *Nature*



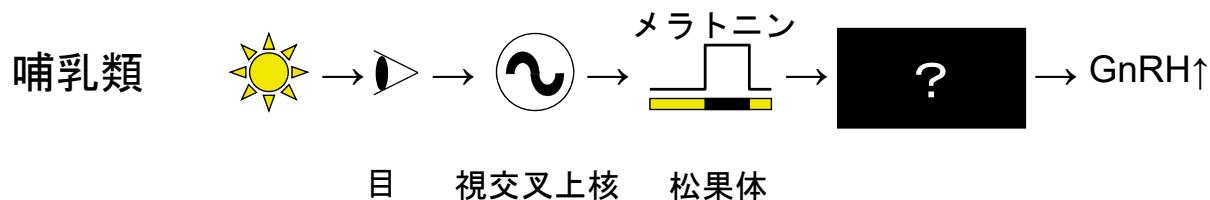
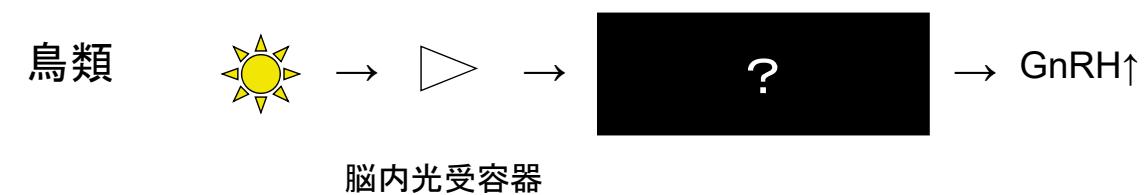
冬にユキヒメドリに光を
照射すると精巣が発達
することを報告した

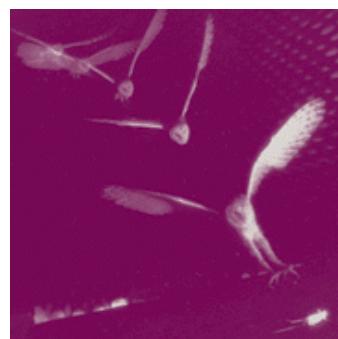
視床下部-下垂体-性腺 軸

Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) axis



鳥類と哺乳類の光周性の制御機構(~2000)





Prof. Masakazu Konishi (Caltech.edu)



アウグスト クローグ博士
(1920年 ノーベル賞)
クローグの原則
“多くの謎にはそれを解明するのに
最も都合の良い動物がいる”

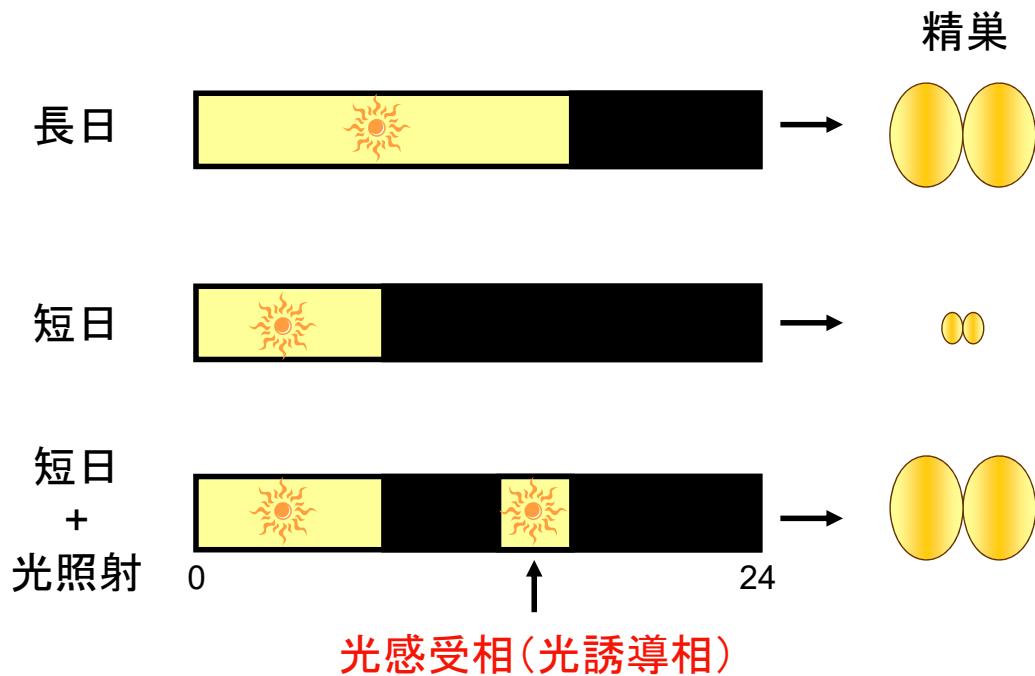
ウズラ Japanese quail (*Coturnix japonica*)



独創性

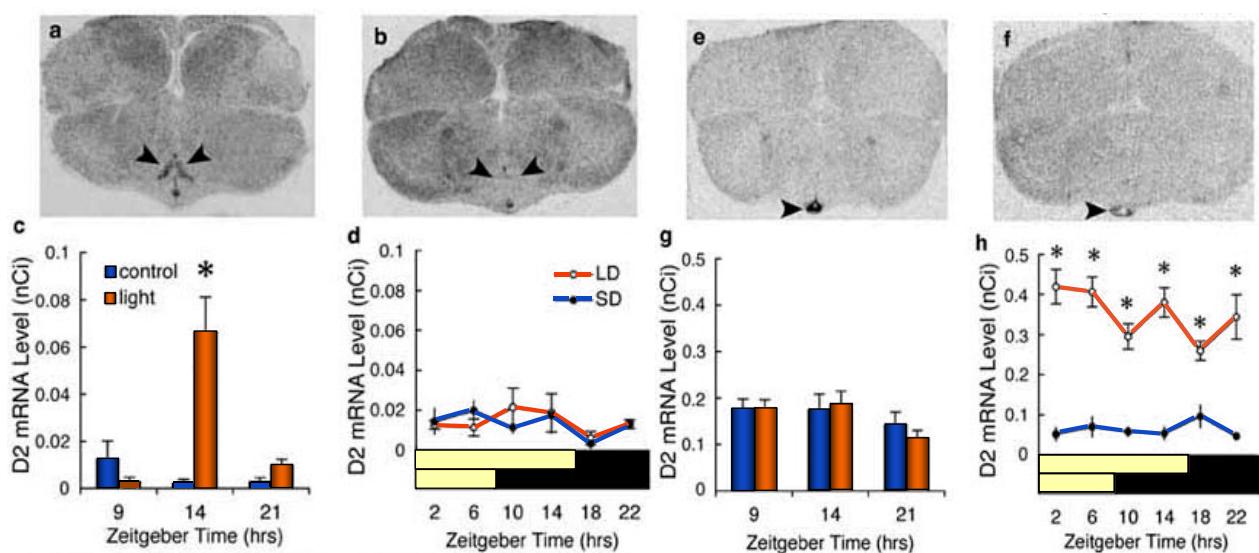
愛知県はウズラの日本一の産地：
年間500万羽を生産

夜の真ん中に光を浴びると春を感じる



Follett & Sharp, *Nature* (1969)

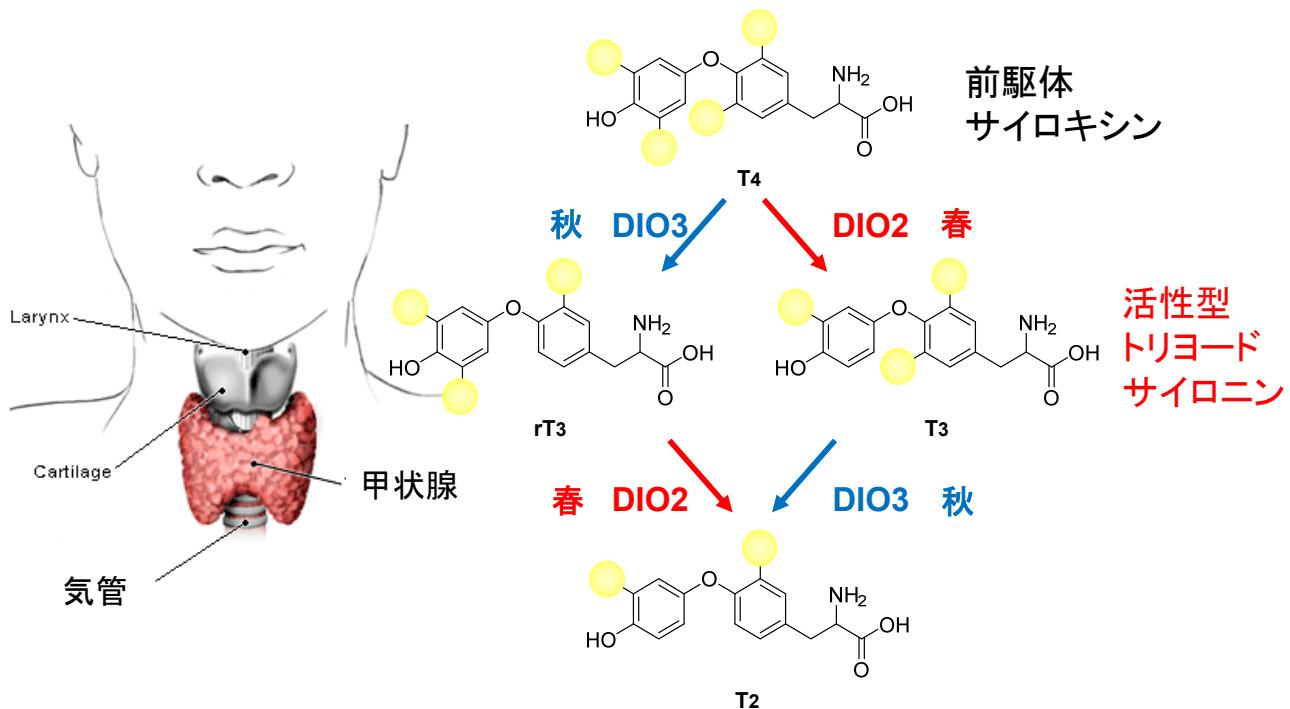
長日刺激によって視床下部で DIO2遺伝子の発現が誘導された



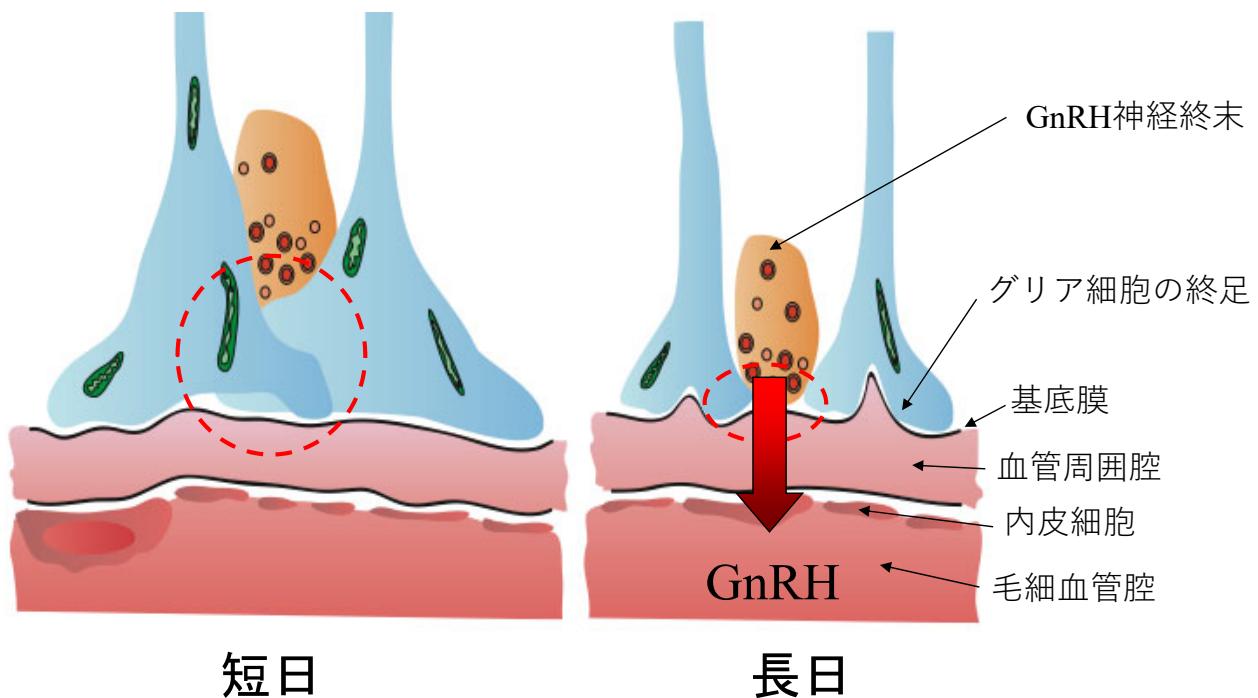
重要性
学際性

Yoshimura et al., *Nature* (2003)

DIO2は甲状腺ホルモンを活性化する酵素だった

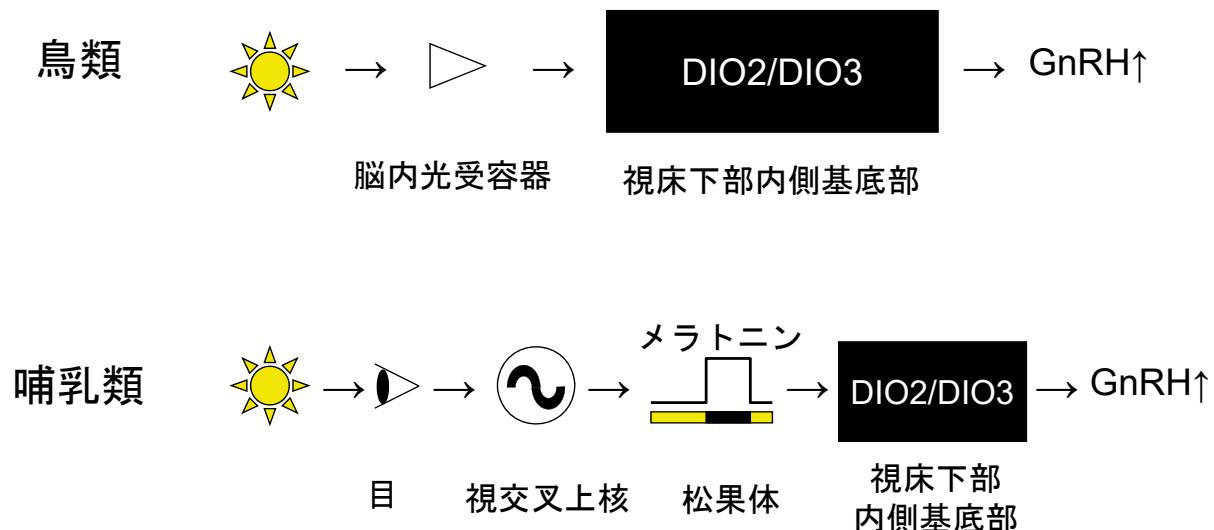


日長の変化による脳の形態変化

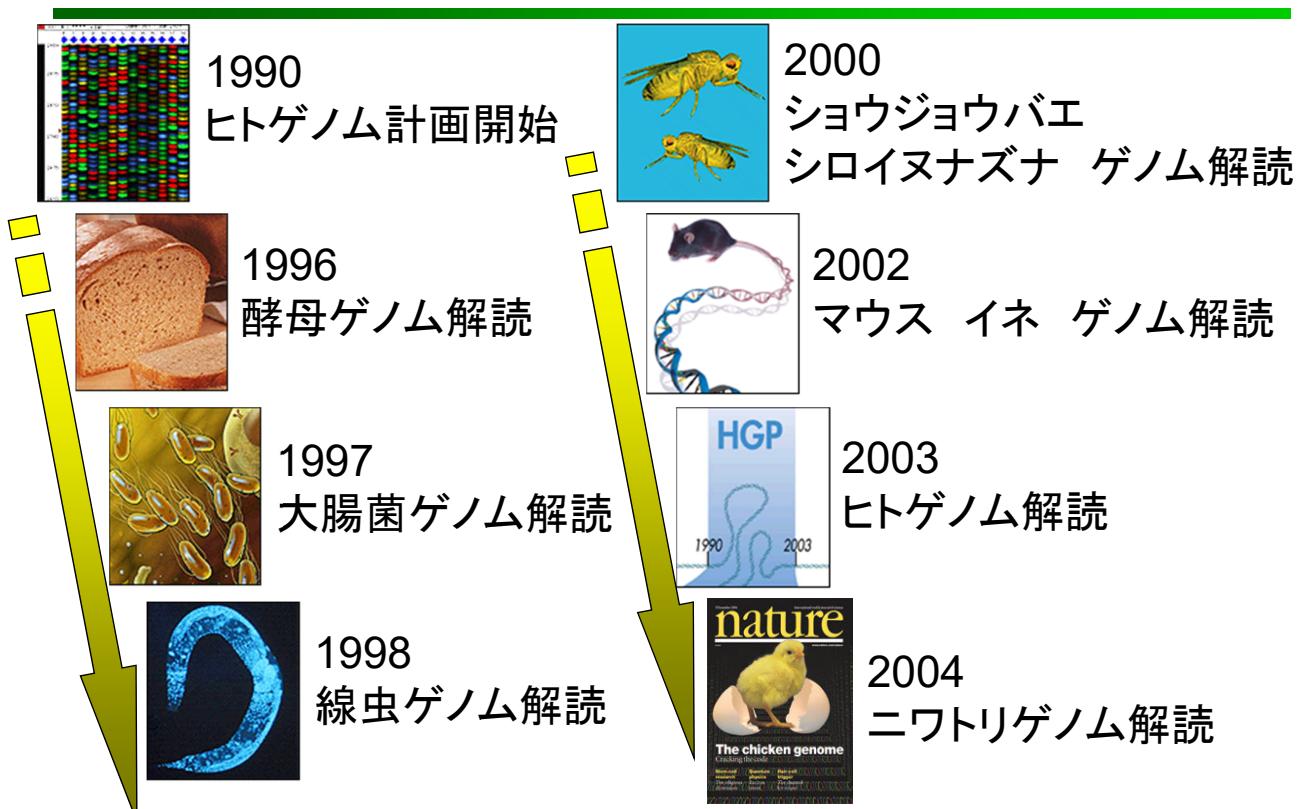


Yamamura et al., *Endocrinology* (2004)

鳥類と哺乳類の光周性の制御機構(2004)



ゲノム: 生命の設計図 (ある生物が持つ全ての遺伝情報)



システム生物学： 生命をシステムとして理解する

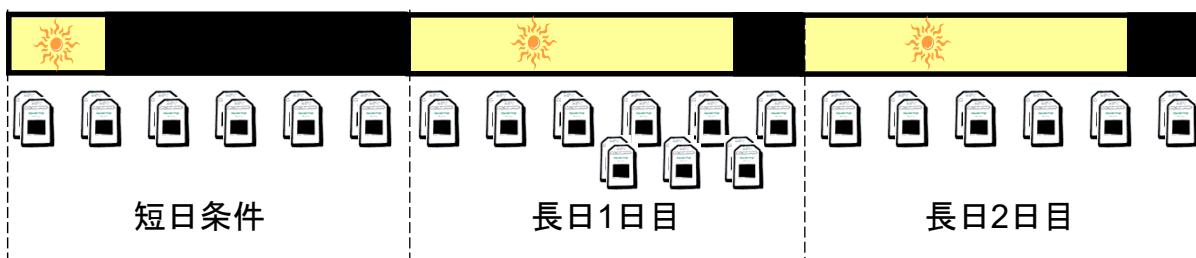


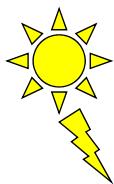
光周性のシステム生物学 エレガンス

DIO3

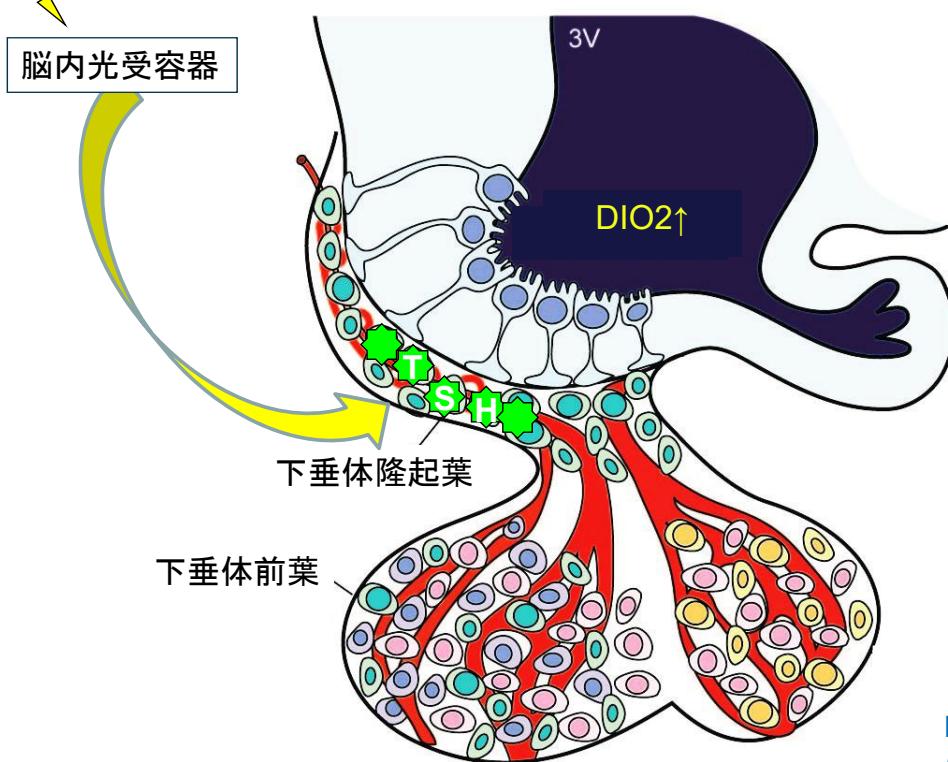


DIO2

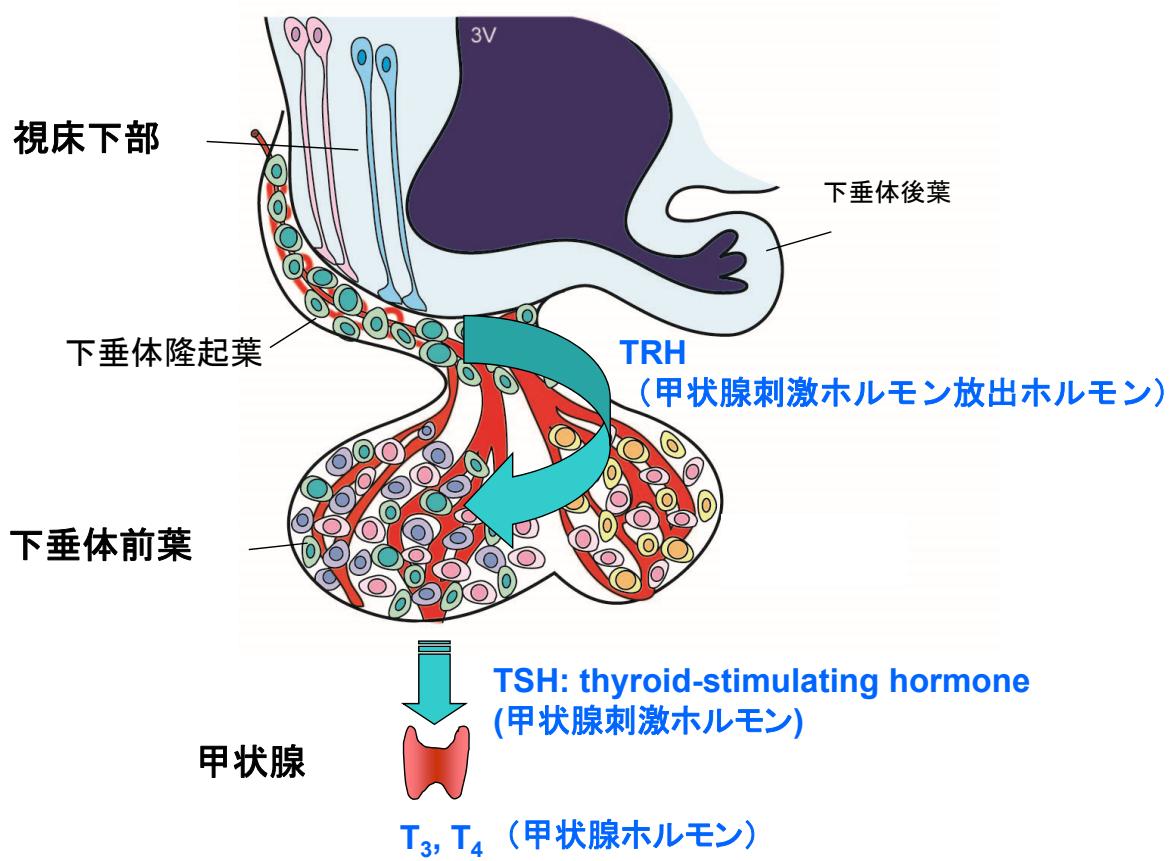




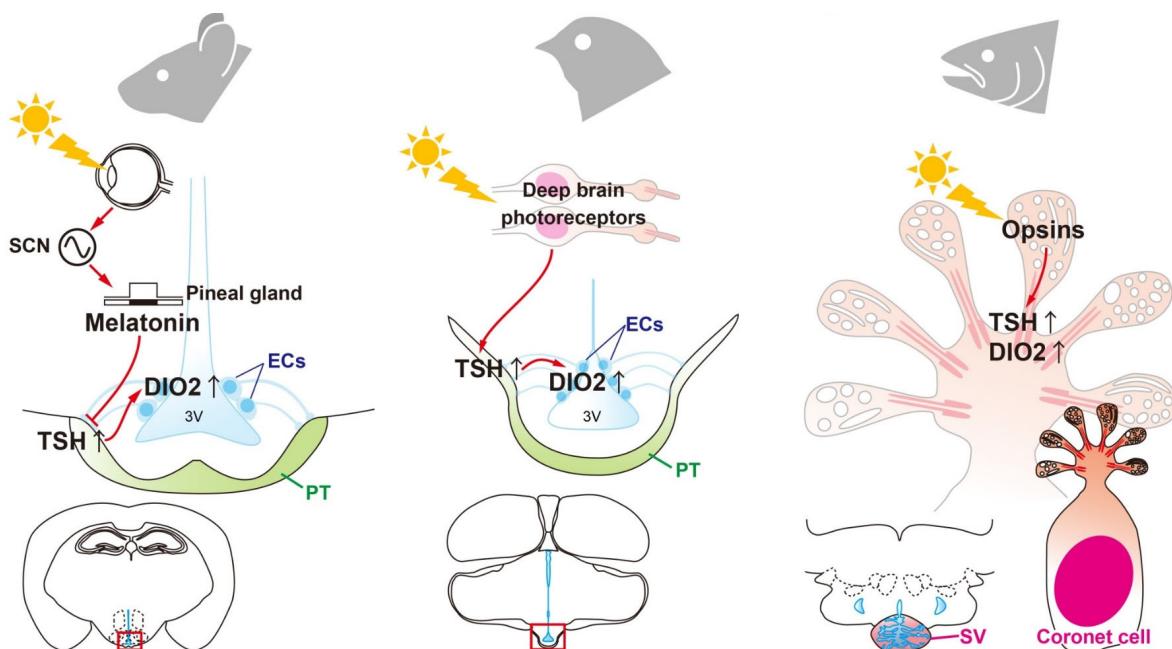
下垂体隆起葉のTSHは視床下部に春を告げる「春告げホルモン」だった



TSHは甲状腺を刺激する下垂体前葉ホルモン



脊椎動物の光周性の制御機構の普遍性と多様性

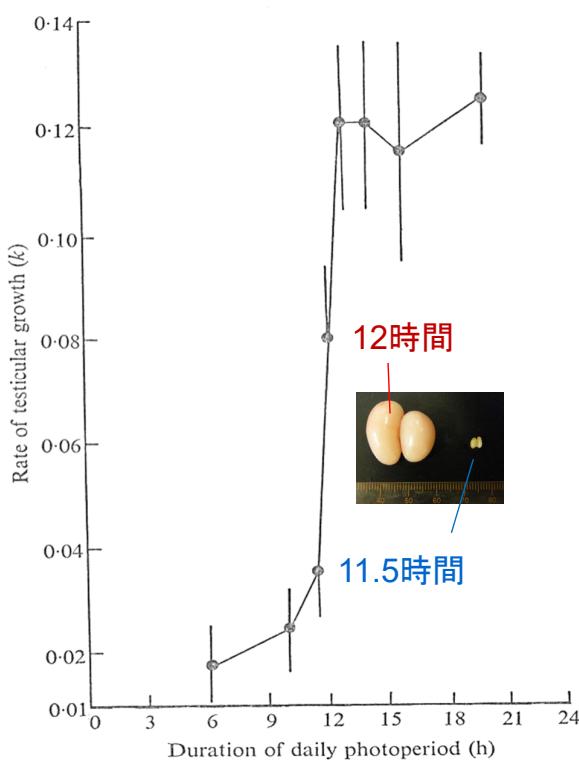


Ono et al., PNAS (2008)
Yasuo et al., J Neurosci (2009)
Ikegami et al., Cell Reports (2014)

Yoshimura et al., Nature (2003)
Nakao et al., Nature (2008)
Nakane et al., PNAS (2010)
Nakane et al., Curr Biol (2014)

Nakane et al.,
Nat Commun (2013)

ウズラはわずか30分の日長の違いを区別できる



概日時計が臨界日長を
規定する仕組みは謎

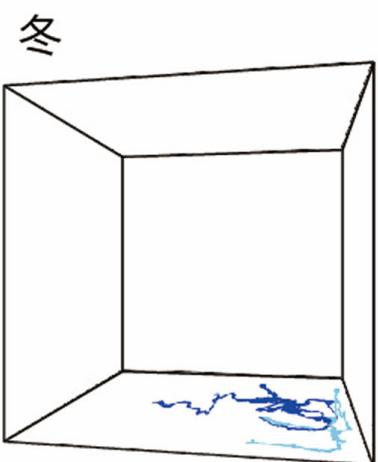
Follett & Maung (1978) *J Endocrinol*



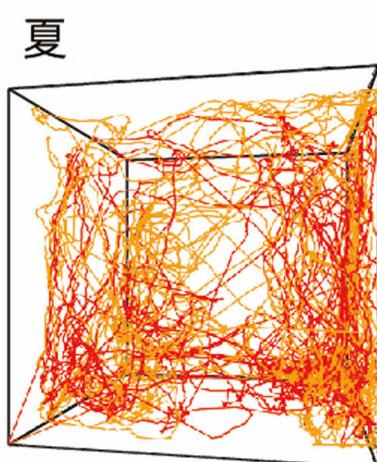
基礎生物学研究所
季節生物学研究部門



メダカの行動は季節によって異なる



底でじっとしている

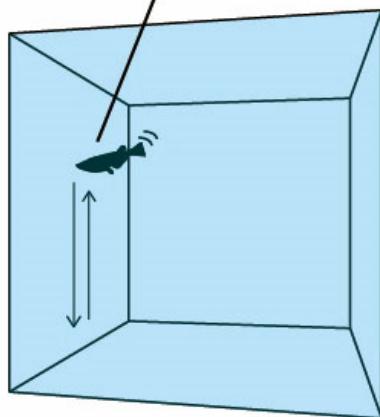


活発に泳ぎ回る

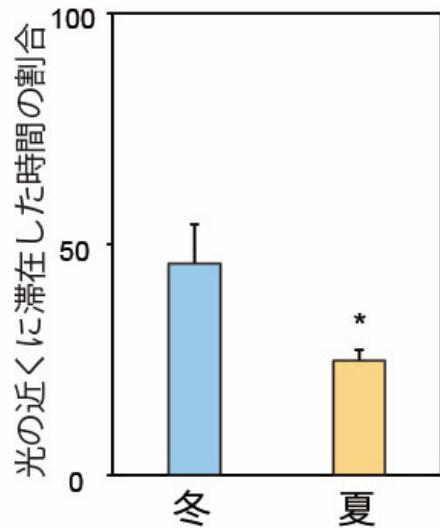
Shimmura et al.,
Nature Communications (2017)

メダカの光への応答性は季節によって異なる

負の走光性



光刺激



メダカは夏に婚姻色を発達させる

夏

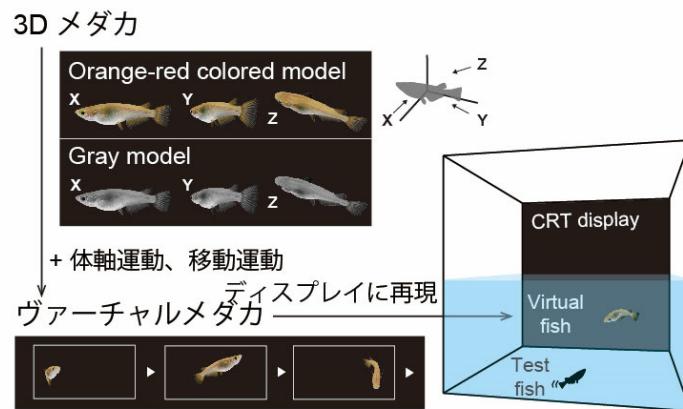


冬

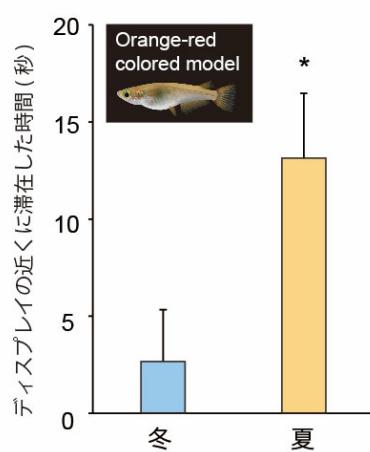


黒い点・線が増え、赤・橙色が濃くなる

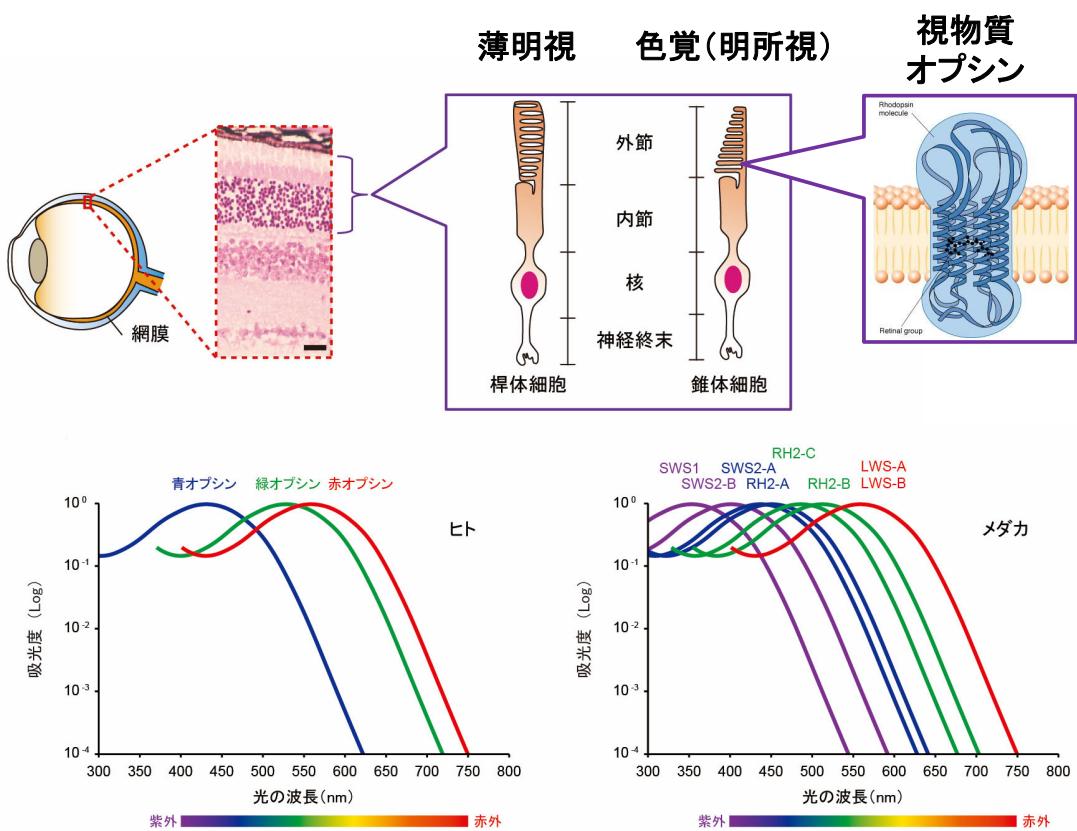
3D-CGメダカで体色に対する嗜好性を調べた



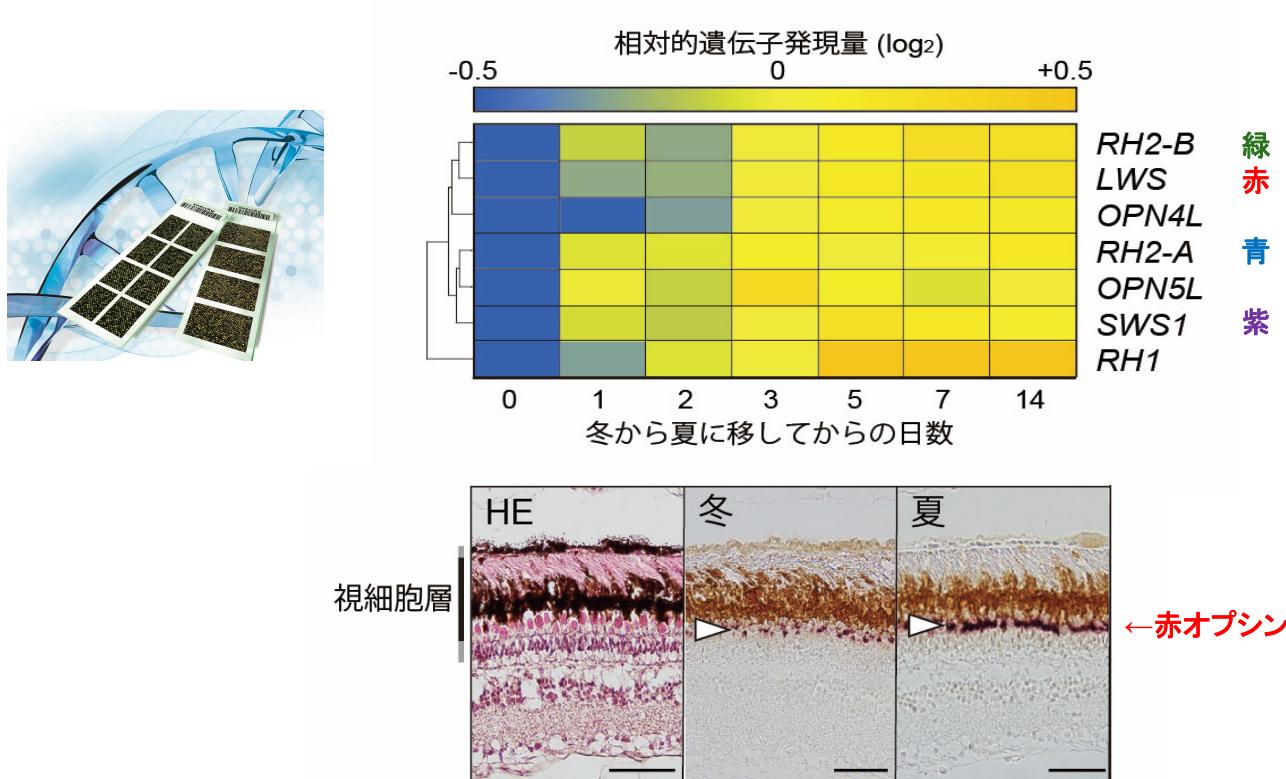
婚姻色には夏のメダカだけが誘引された



メダカはヒトより多様な視物質を持つ



メダカのオプシンの発現は夏に劇的に上昇していた



ヒトの色覚にも季節変化があることが報告されている

Nature (1993)

The Nagel anomaloscope and seasonal variation of colour vision

G. Jordan & J. D. Mollon

Department of Experimental Psychology, University of Cambridge,
Downing Street, Cambridge CB2 3EB, UK

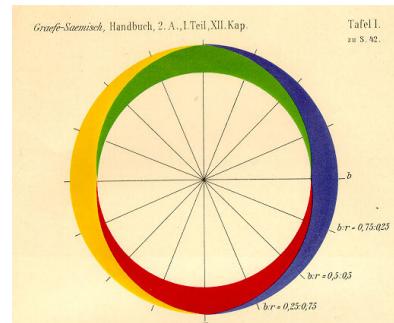
IN 1948 the German physicist, Manfred Richter, reported that colour vision has a seasonal variation^{1,2}. For four colour-normal subjects, he found a sinusoidal variation in the proportion of red and green required to match a monochromatic yellow, the equation known as the 'Rayleigh match'³. In summer, subjects required more red in their mixture. The measurements were made with the Nagel anomaloscope, an instrument introduced in 1907^{4,5} and which today, essentially unchanged, remains the definitive clinical instrument for classifying the many phenotypic variations in colour vision. The variation that Richter recorded in the red-green ratio was large (three Nagel units), and it now takes on fresh interest because it is comparable in size to the difference in Nagel settings later reported between normal observers of different genetic types^{6,7}. We have been able to replicate Richter's result, but report here that it is almost certainly instrumental: the Nagel anomaloscope proves to be very sensitive to ambient temperature.

Curr Biol (2015)

Correspondence

Human colour perception changes between seasons

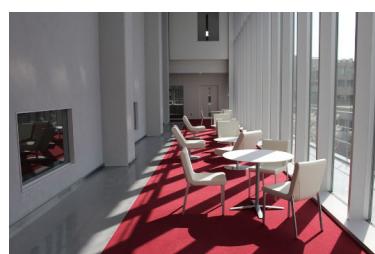
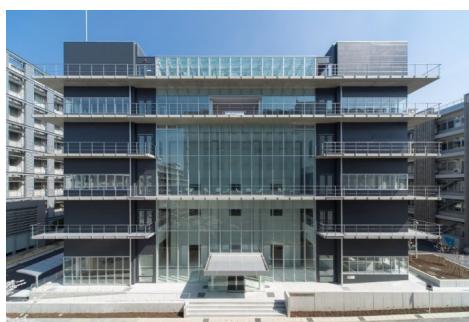
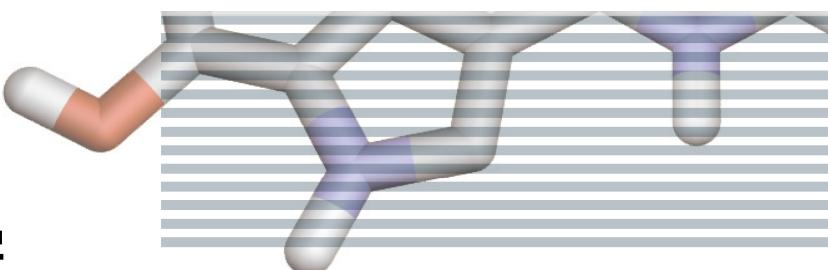
Lauren E. Welbourne^{1,*}
Antony B. Morland^{1,2},
and Alex R. Wade¹



ユニーク色：それ以上分解できない純粋な色



名古屋大学
トランスフォーマティブ生命分子研究所



世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)

The **World Premier International Research Center Initiative** (WPI) was launched in 2007 by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) in a drive to build within Japan **globally visible research centers** that boast a very high research standard and outstanding research environment, sufficiently attractive to prompt frontline researchers from around the world to want to work in them. These centers are given a high degree of autonomy, allowing them to revolutionize conventional modes of research operation and administration in Japan.

WPI centers and WPI Academy

Two new centers

- The University of Tokyo: _____
International Research Center for Neurointelligence (IRCN)
 - Kanazawa University: _____
Nano Life Science Institute (NanoLSI)

- Nagoya University:—
Institute of Transformative
Bio-Molecules (ITbM)

- Kyushu University:
International Institute for
Carbon-Neutral Energy
Research (T²CNER)

Five centers (WPI Academy)

- Tohoku University:
Advanced Institute for Materials Research (AIMR)
 - National Institute for Materials Science:
International Center for Materials Nanoarchitectonics (MANA)
 - The University of Tokyo:
Kavli Institute for the Physics and Mathematics of the Universe (Kavli IPMU)
 - Kyoto University:
Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS)
 - Osaka University:
Immunology Frontier Research Center (IFReC)
 - Tokyo Institute of Technology:
Earth-Life Science Institute (ELSI)

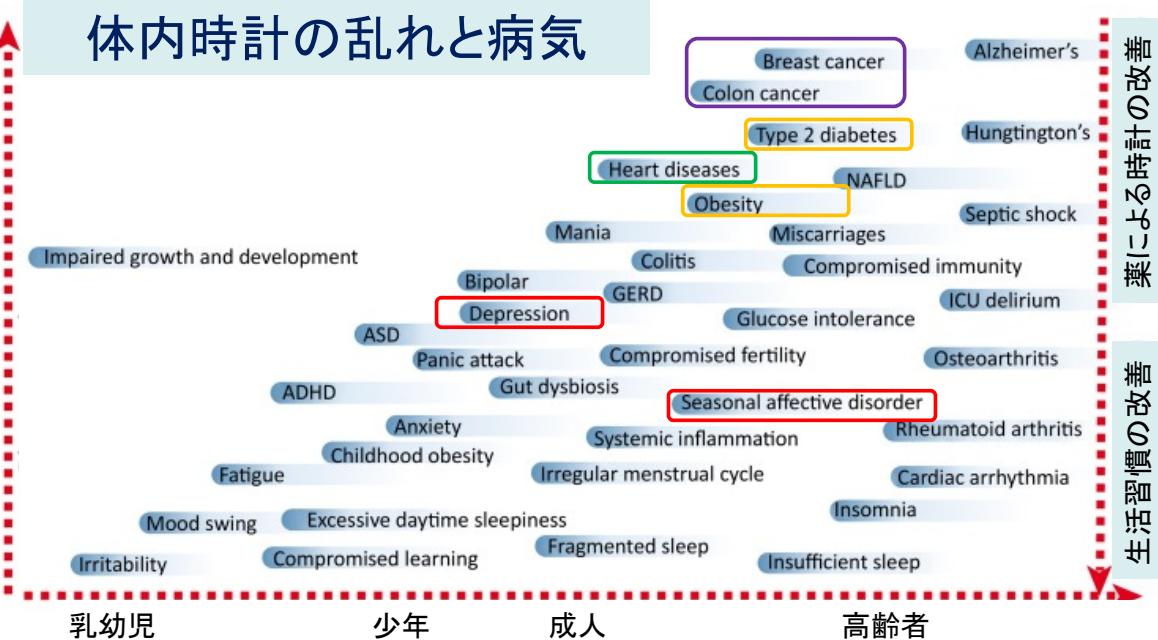


M. Kotani M. Aono H. Murayama S. Kitagawa S. Akira P. Sofronis M. Yanagisawa K. Hirose K. Itami K. T. Hensch T. Fukuma
 AIMR Director MANA Director Kayli IIPMU Director iCeMS Director IFReC Director ICNER Director IIIS Director ELSI Director ITbM Director IRON Director NanolSI Director

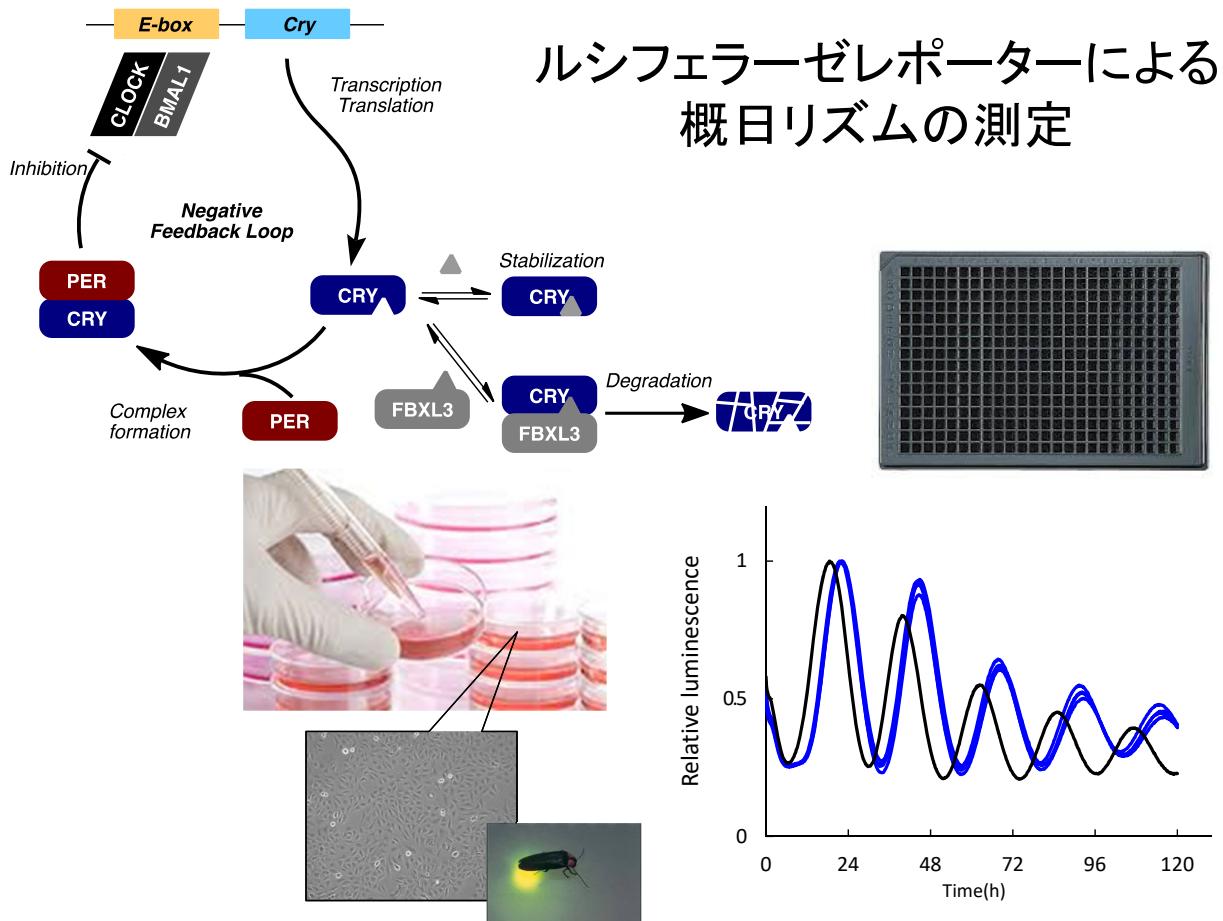
現代社会の不規則な生活に起因する体内時計の不調は生活習慣病、がん、心疾患、うつ病を引き起こす

体内時計の乱れと病気

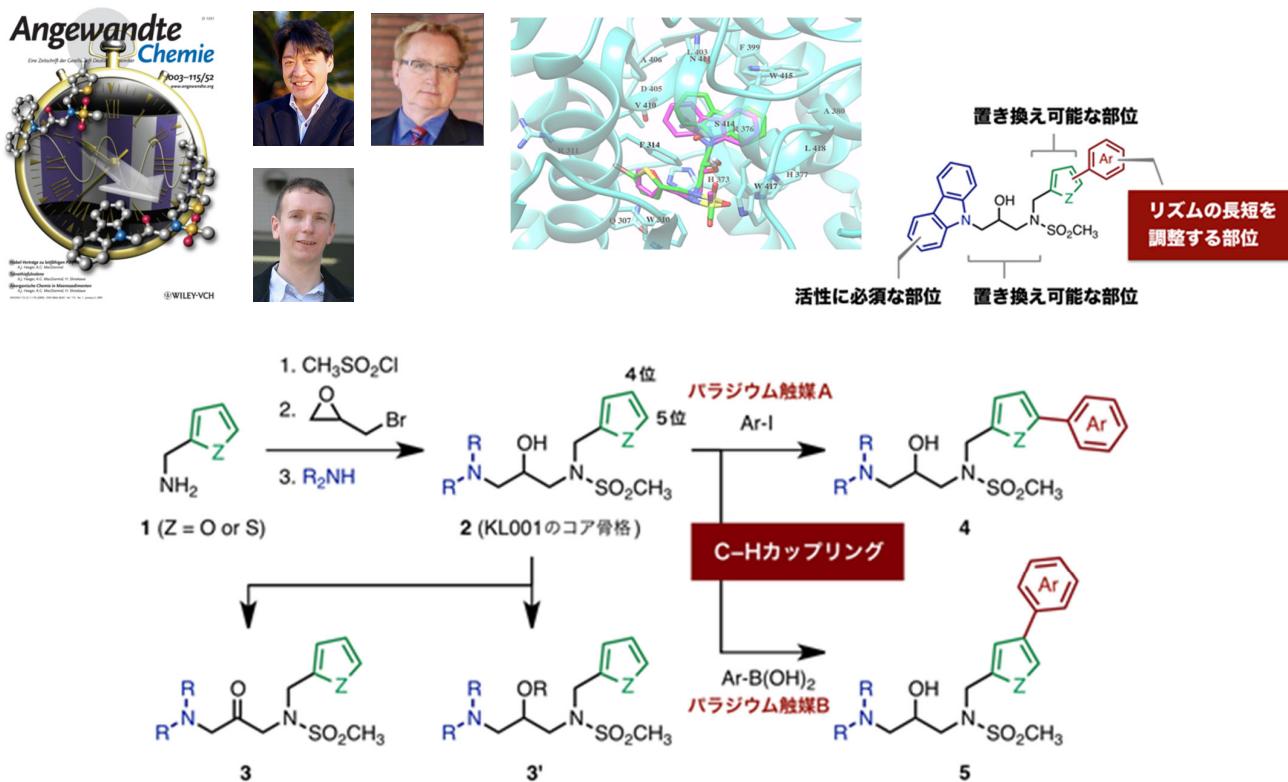
病気の深刻度



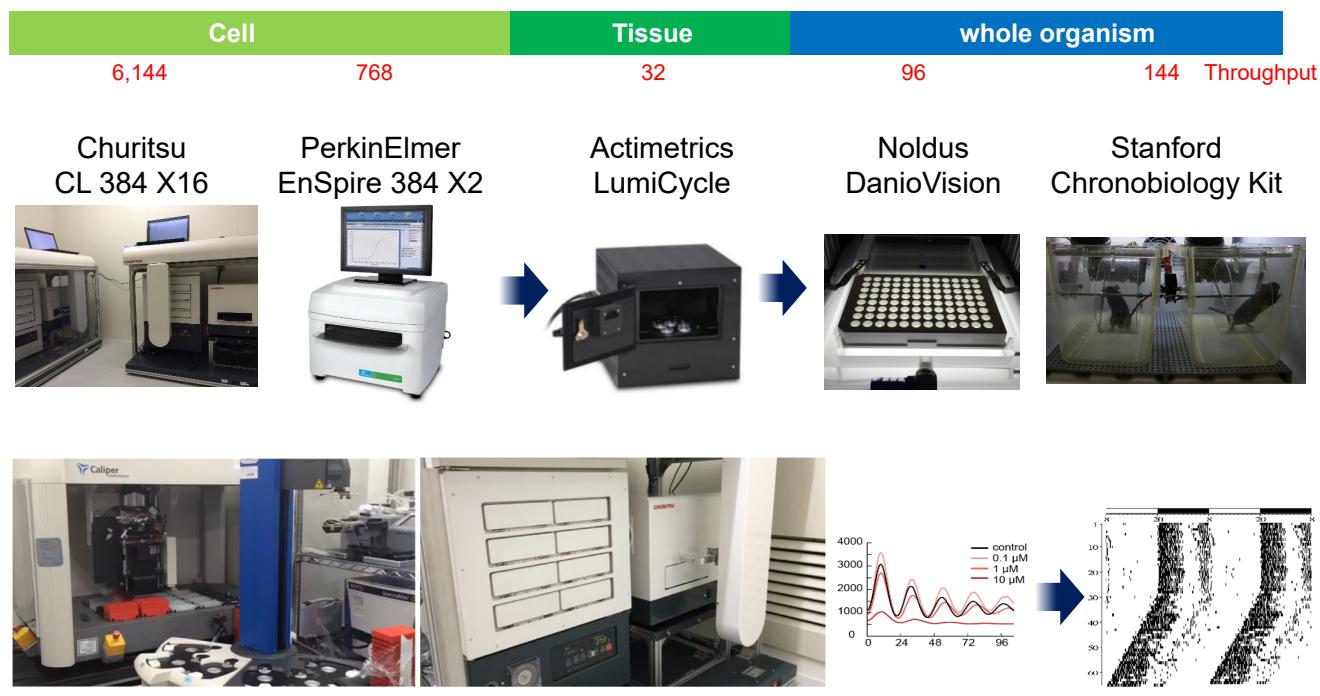
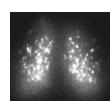
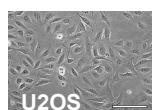
Sulli *et al.*, *Trends Pharmacol Sci* (2018)を改変



体内時計を早回しする化合物の発見

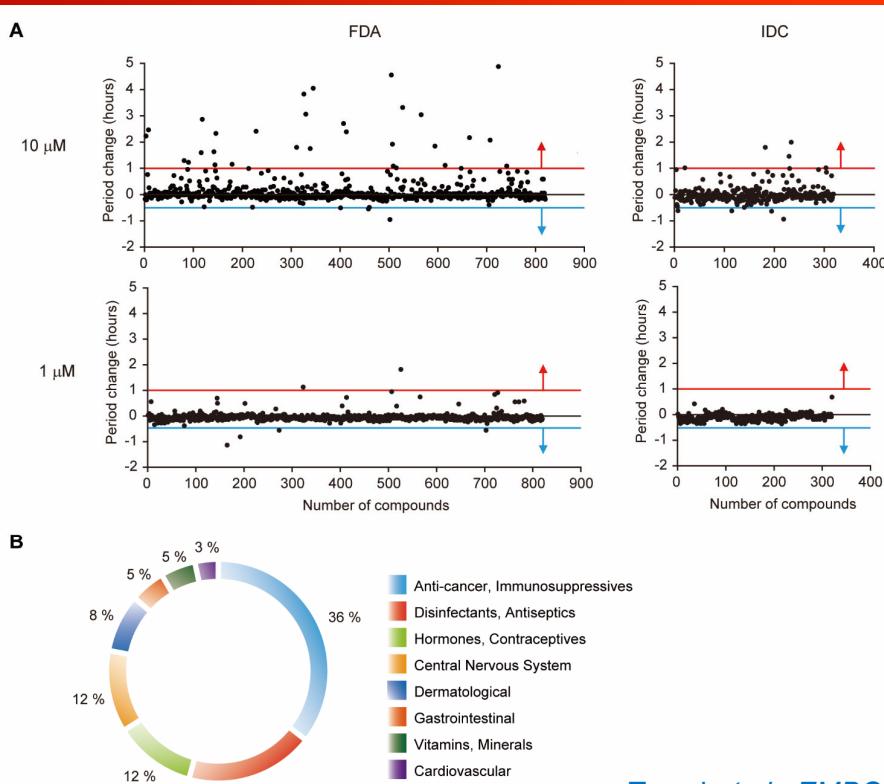


体内時計を調節する化合物の ハイスループットスクリーニング



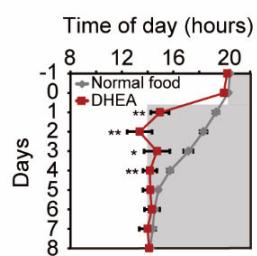
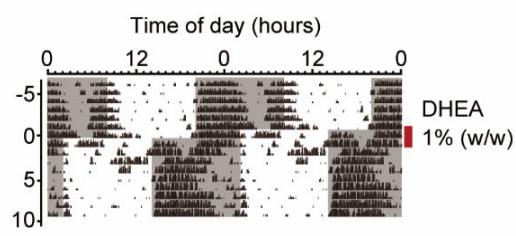
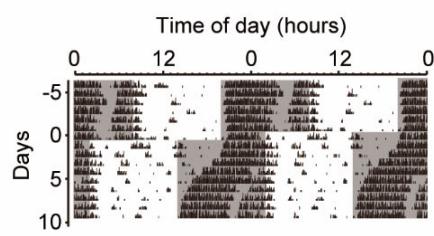
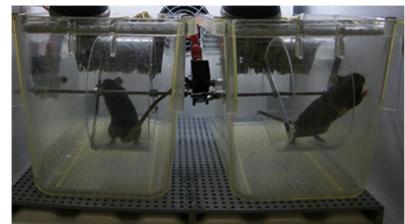
Automated Liquid Handling Workstation

既存薬のスクリーニングから体内時計の 周期を変える化合物を発見した





DHEAの混餌投与はマウスの時差ボケを軽減した



Tamai *et al.*, *EMBO Mol Med* (2018)

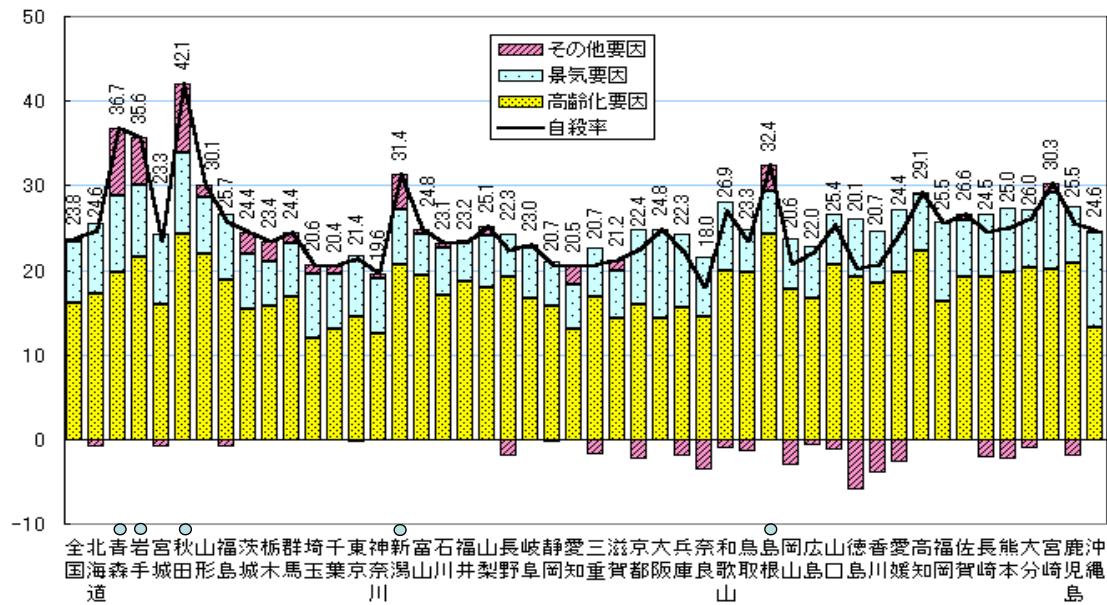
誕生月は病気の発症率に影響する

| Condition | Month of Birth | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|----------------|-----|-----|-------|-----|------|------|-----|------|-----|-----|-----|
| | Jan | Feb | Mar | April | May | June | July | Aug | Sept | Oct | Nov | Dec |
| Psychiatric disorders | | | | | | | | | | | | |
| Alcohol abuse | アルコール依存症 | | | | | | | | | | | |
| Autism | 自閉症 | | | | | | | | | | | |
| Bipolar | 双極性障害 | | | | | | | | | | | |
| Eating disorder | 摂食障害 | | | | | | | | | | | |
| Personality disorder | 人格障害 | | | | | | | | | | | |
| Neuroses | ノイローゼ | | | | | | | | | | | |
| SAD | 冬季うつ病 | | | | | | | | | | | |
| Schizoaffective disorder | | | | | | | | | | | | |
| Schizophrenia (N. hemisphere) | 統合 | ■ | | | | | | | | | ■ | |
| Schizophrenia (S. hemisphere) | 失調症 | | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | |
| Suicidal behaviour (W. Australia) | | | | | | | | | | | | |
| Neurological illness | | | | | | | | | | | | |
| Alzheimer's disease | | ■ | ■ | ■ | | | | | | | | |
| Amyotrophic lateral sclerosis | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| Down's syndrome | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | |
| Epilepsy | | ■ | ■ | | | | | | | | | ■ |
| Mental retardation | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | |
| Motor neuron disease | | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | |
| MS (Northern hemisphere) | 多発性 | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | |
| MS (Southern hemisphere) | 硬化症 | | | | | | | | | ■ | ■ | ■ |
| Narcolepsy | | | ■ | ■ | ■ | ■ | | | | | | |
| Parkinson's disease | | | | | ■ | ■ | ■ | | | | | |

Foster & Roenneberg, *Curr Biol* (2008)

自殺率は地域によって異なる

都道府県の自殺率(2002年)

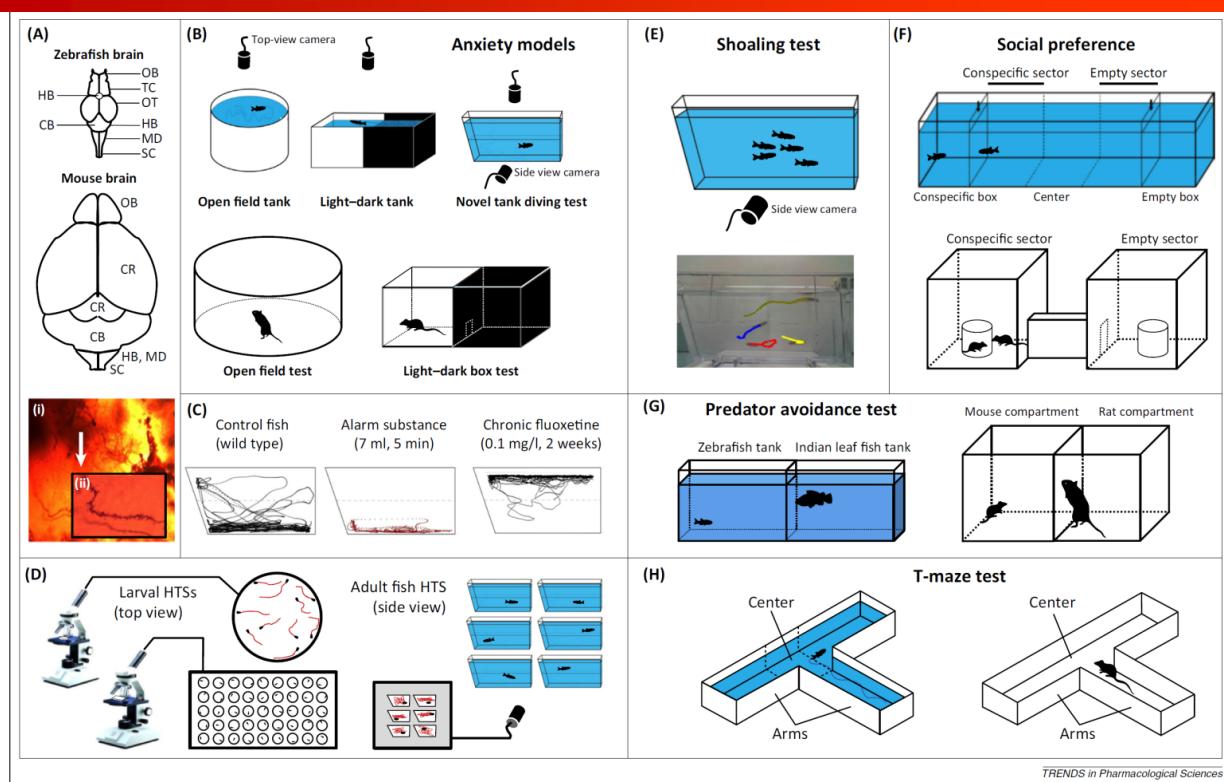


- 自殺率は日照時間と関係がある
- 自殺は温帯では春に多いが、熱帯では季節の偏りはない
- 季節性感情障害(冬季うつ病)の仕組みは謎に包まれている

冬季うつ病(季節性感情障害)の症状

- 抑うつ症状
- 倦怠感
- 睡眠異常・概日リズム異常
- 食欲・体重の変化
- 社会性の低下(ひきこもり)
- 性欲の低下

小型魚類は複雑な精神疾患を理解するためのモデルとして期待されている



Kalueff et al., *Trend Pharmacol Sci* (2014)