

脊椎動物の季節繁殖の制御機構

名古屋大学大学院生命農学研究科
池上 啓介, 吉村 崇

はじめに

赤道付近を除く地域では、毎日の日照時間（日長）が1年を通じて変化し季節が生じる。四季の変化は生物の生存や、種の保存に大きな影響を与えるため、生物は日長を感知することで繁殖時期を特定の季節に限定し、環境の変化に適応しながら種を維持してきた。例えば妊娠期間が約1年のウマや数週間のハムスター、孵卵期間の短い鳥類などは、日が長くなる春から夏に繁殖活動を行うため長日繁殖動物といわれている。一方、妊娠期間が約半年のヒツジやヤギは秋から冬の日の短い季節に繁殖活動を行うため、短日繁殖動物といわれている。いずれの場合も、春から夏にかけて出産し、餌が豊富なよい条件下で仔が成長できるように遺伝的にプログラムされている。このプログラムにより下垂体門脈血中の性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone: GnRH）が季節の変化に応じて変化し黄体形成ホルモン（Luteinizing hormone: LH）や卵胞刺激ホルモン（Follicle stimulating hormone: FSH）が増減し、性腺発達や繁殖行動が制御されている。ここでは、脊椎動物の季節繁殖のメカニズムについて、われわれの最新の研究成果を踏まえて紹介する。

鳥類の季節繁殖の制御機構

1925年に Rowan は、ユキヒメドリが日長の変化に伴って生殖腺を発達させること（光周性）を脊椎動物においてはじめて報告した [1]。以来、鳥類は顕著な光周性を示すことから光周性の研究に用いられてきた。特に、長日繁殖動物のウズラ (*Coturnix japonica*) は短日から長日に移行すると、その日の終わりには血中 LH が上昇し、精巣が短期間で劇的に発達するため光周性の優れたモデル動物として知られている。近年の研究で光周性の制御中枢は視床下部内側基底部 (Mediobasal hypothalamus: MBH) の第3脳室上衣細胞 (タニサイト) とその近傍に位置する下垂体隆起葉 (pars tuberalis: PT) に存在することが明らかにされた。すなわち明期の長さが12時間を越えると、PTで発現してくる甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone: TSH) が光周性を

制御するマスターコントロール因子として働くことが明らかにされた [2, 3, 4]。そして、PTから分泌されたTSHはタニサイトに存在するTSH受容体を介して2型脱ヨウ素酵素 (*DIO2*) 遺伝子の発現を誘導することがわかった [3]。*DIO2*はタニサイトにおいて長日条件下で特異的に発現し、organic anion transporting polypeptide 1c1 (*Oatp1c1*) トランスポーターを介して [5] 第3脳室から取り込まれた甲状腺ホルモンの T_4 (thyroxine) を局所的に活性型ホルモンである T_3 (triiodothyronine) に変換する [2]。長日条件下でMBHで局所的に合成された T_3 は正中隆起 (median eminence: ME) に位置するグリア細胞とGnRH神経終末の形態変化を誘導し、GnRH神経終末がMEと下垂体門脈との境界にある基底膜と接する割合を増加させる。その結果、GnRHが下垂体門脈へと放出され、下垂体前葉からのLH分泌量が上昇し性腺が発達する可能性が指摘されている [2, 6, 7]。

哺乳類の季節繁殖の制御機構

哺乳類以外の脊椎動物は、眼以外に松果体や脳深部に光受容器をもっている。しかし、哺乳類は眼が唯一の光受容器官であり、眼で受容された光の情報は概日時計の存在する視床下部の視交叉上核 (SCN) を介して松果体に伝わり、そこから夜間に分泌されるメラトニンの分泌パターンにより日長情報が伝達される。長日繁殖動物のハムスターでは暗期が短くなりメラトニンの分泌亢進時間が短くなる春から夏にかけて妊娠・出産を行うが、短日繁殖動物であるヒツジやヤギは暗期が長くなりメラトニンの分泌亢進時間が長くなる秋から冬にかけて繁殖活動を行い、春から夏は発情が休止する。実際、ハムスターの松果体を除去すると生殖腺発達、体重増加、換毛などの光周性を示さなくなる [8]。最近のわれわれの研究で、周年繁殖動物であるマウスでも長日に移行するとウズラと同様にTSHや*DIO2*が増加することが明らかになった。さらにメラトニンの脳室内投与によってこれらの発現が抑制されることがわかった。このことから、光周性研究に不向きとされてきたマウスが有用なモデル動物になりうることを示唆された [4]。さらに、ノック

アウトマウスを用いた実験により松果体から血中に放出されたメラトニンはPTに存在するメラトニン受容体(MT₁)を介してTSH-TSH受容体シグナル伝達系を制御し季節繁殖を制御することも明らかになった[4, 9].

季節繁殖と概日時計

繁殖のタイミングを決めるうえで特に重要なのが日長であり、それを感知するのが約24時間の内因性のリズムを刻む概日時計であることは現象として古くから知られていた[10]. 概日時計は地球上のほとんどの生物に備わる基本的な性質であり、睡眠覚醒のリズムやホルモン分泌、代謝といった生体機能や行動などと関係している。哺乳類ではSCNがリズム発振の中核であり、鳥類ではSCNの他に松果体と網膜も概日時計の中核である。鳥類においてそれらの中枢の破壊や除去を試みても性腺の発達などには影響がなかったことから、概日時計中枢以外の概日時計の存在が示唆され、その概日時計による日長測定機構はこれまで多くの研究者が取り組んできたが、未だ解明に至っていない。近年、鳥類において光周性の制御中枢であるMBHやPTで時計遺伝子が発現し、PTで日長の変化によりリズムが変化することが確認された[13,14]. また、時計タンパク質の局在も確認されたため、日長を測定する概日時計はMBHやPTに存在する可能性が示唆された[15]. 哺乳類でもMBHやPTでの時計遺伝子の研究が進み、PTでの時計遺伝子の発現リズムが日長により変化するという報告がされている[16].

おわりに

長年にわたり、哺乳類と鳥類の季節繁殖の制御機構は異なると考えられてきたが、近年の研究によって基本的な分子機構は共通していることがわかった(図)。しかし、動物が概日時計を使って日長を測定する仕組み(光周性の本質)は謎に包まれたままであり、今後の研究の発展が望まれる。

引用文献

1. Rowan W (1925) Relation of light to bird migration and developmental changes. *Nature* 115, 494-495.
2. Yoshimura T, Yasuo S, Watanabe M, Iigo M, Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S (2003) Light-induced hormone conversion of T₄ to T₃ regulates photoperiodic response

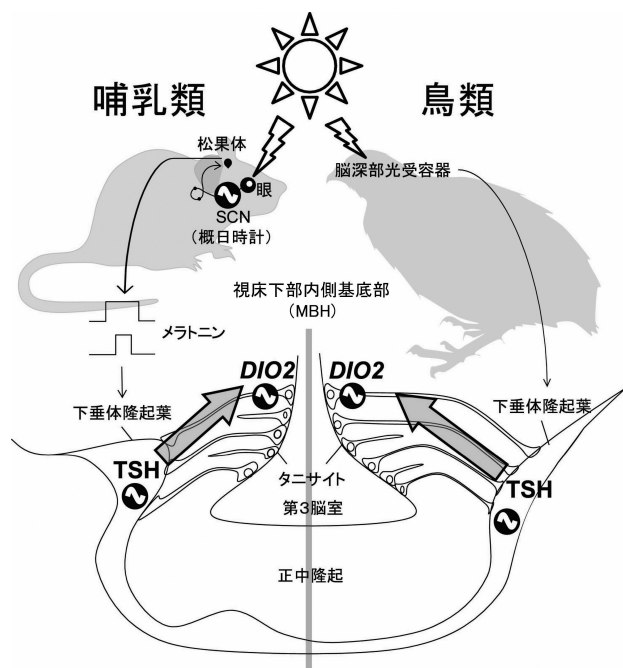


図 哺乳類と鳥類の季節繁殖の分子制御機構

of gonads in birds. *Nature* 426, 178-181.

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 (2008) Thyrotropin in the pars tuberalis triggers photoperiodic response. *Nature* 452, 317-322.
4. Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, Watanabe M, Nakane Y, Murai A, Ebihara S, Korf HW, Yoshimura T (2008) Involvement of thyrotropin in photoperiodic signal transduction in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 105, 18238-18242.
5. Nakao N, Takagi T, Iigo M, Tsukamoto T, Yasuo S, Masuda T, Yanagisawa T, Ebihara S, Yoshimura T (2006) Possible involvement of organic anion transporting polypeptide 1c1 in the photoperiodic response of gonads in birds. *Endocrinology* 147, 1067-1073.
6. Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S, Yoshimura T (2004) Seasonal morphological changes in the neuro-glial interaction between gonadotropin-releasing hormone nerve terminals and glial endfeet in Japanese quail. *Endocrinology* 145, 4264-4267.
7. Yamamura T, Yasuo S, Hirunagi K, Ebihara S, Yoshimura T (2006) T₃ implantation mimics photoperiodically reduced encasement of nerve terminals by glial processes in the median eminence of Japanese quail. *Cell Tissue Res* 324, 175-179.
8. Hoffman RA, Reiter RJ (1965) Pineal gland: influence on gonads of male hamsters. *Science* 148, 1609-1611.
9. Yasuo S, Yoshimura T, Ebihara S, Korf HW (2009) Mela-

- tonin transmits photoperiodic signals through the MT1 melatonin receptor. *J Neurosci* 29, 2885-2889
10. Follett BK, Sharp PJ (1969) Circadian rhythmicity in photoperiodically induced gonadotrophin release and gonadal growth in the quail. *Nature* 223, 968-971.
 11. Siopes TD, Wilson WO (1974) Extraocular modification of photoreception in intact and pinealectomized coturnix. *Poult Sci* 53, 2035-2041.
 12. Davies DT, Follett BK (1975) The neuroendocrine control of gonadotrophin release in the Japanese quail. II. The role of the anterior hypothalamus. *Proc R Soc Lond B* 191, 303-315.
 13. Yasuo S, Watanabe M, Tsukada A, Takagi T, Iigo M, Shimada K, Ebihara S, Yoshimura T (2004) Photoinducible phase-specific light induction of *Cry1* gene in the pars tuberalis of Japanese quail. *Endocrinology* 145, 1612-1616.
 14. Yasuo S, Watanabe M, Okabayashi N, Ebihara S, Yoshimura T (2003) Circadian clock genes and photoperiodism: Comprehensive analysis of clock gene expression in the mediobasal hypothalamus, the suprachiasmatic nucleus, and the pineal gland of Japanese quail under various light schedules. *Endocrinology* 144, 3742-3748.
 15. Ikegami K, Katou Y, Higashi K, Yoshimura T (2009) Localization of circadian clock protein BMAL1 in the photoperiodic signal transduction machinery in Japanese quail. *J Comp Neurol* 517, 397-404.
 16. Hazlerigg DG, Andersson H, Johnston JD, Lincoln G (2004) Molecular characterization of the long-day response in the soay sheep, a seasonal mammal. *Curr Biol* 14, 334-339.