

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

研究課題名	哺乳類の網膜外光受容機構の解明
研究機関・部局・職名	名古屋大学・大学院生命農学研究科・教授
氏名	吉村 崇

【研究目的】

四季の存在する地域に生息する動物は季節の移ろいに応じて、繁殖、渡り、冬眠などの生理機能や行動を巧みに変化させながら環境の季節変動に適応している。その際、生物は日照時間の変化をカレンダーとして利用することから、この現象は光周性と呼ばれている。様々な動物種の中で鳥類、とりわけウズラは洗練された光周性制御機構を持つ。そこで研究代表者はウズラをモデルとして光周性の制御機構の解明に取り組んできた。その結果、下垂体隆起葉から分泌される甲状腺刺激ホルモン(TSH)が脳に春を告げる「春告げホルモン」として働いていることを明らかにした。哺乳類においては眼が唯一の光受容器官とされているが、哺乳類以外の脊椎動物は脳内に存在する脳深部光受容器で光を受容することが知られていた。しかし脳深部光受容器の実体は謎に包まれたままであった。そこでウズラの光周性を制御する脳深部光受容器を探索したところ、新規な光受容器、オプシン5が脳内に発現していることを明らかにした。そこで本研究では哺乳類のオプシン5の局在、光応答能および生理機能を明らかにすることを目的とした。またこれに加え、鳥類、魚類の脳内光受容機構を明らかにして、脊椎動物の光受容機構の進化と起源について考察した。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

鳥類の解析から見出した哺乳類のオプシン5の脳内発現を検討し、光応答性についても明らかにしている。さらに、ノックアウトマウスの解析により、紫外線に対する行動リズムの同調低下を認めており、限定的であるにせよ、一定の成果が得られたと思われる。オプシン5ニューロン発現スライスを用いた研究は興味深く、今後の進展が期待される。成果は独自性があり、科学的にも高く評価できる。しかし、紫外線照射時や環境温度の上昇によるマスキングによる行動抑制という、研究者の新たな研究

方向は概日リズム機構や光受容機構との関係が不明確である。

今後の展開として、紫外線による熱産生と概日リズムとの関連性は大変興味深い課題であり、TRP チャンネルとの関連性の発見もメカニズム解明に向けた重要な進捗と思われる。ただし、当初の目的にある哺乳類における網膜外光受容の生理的意義が明らかになるような研究成果に向けた集約的な研究の展開は見られなかった。また、ヒト検体での解析に進展があまり見られないのは残念であった。今後、医学部などとの共同研究体制を築いて、バイオバンクなどを活用した様々な方法でヒトオプシン5の発現を検証すべきだと思われる。新たな概念（知見）の構築に向け、今後の進展を大いに期待する。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

哺乳類における視覚以外の光感受とその応答に関して、すばらしい成果をあげており、順調な進捗状況と認められる。鳥類の解析から見出した哺乳類のオプシン5の脳内発現を検討し、光応答性についても明らかにしている。さらに、ノックアウトマウスの解析により、紫外線に対する行動リズムの同調低下を認めており、限定的であるにせよ、一定の成果が見込まれ、今後の進展が期待される。特に、マウスのオプシン5発現ニューロンのスライス研究も期待される。また、魚類の血管嚢が日照時間を感知して季節繁殖を制御する季節センサーであることを明らかにした実験は、哺乳類の成果では無いにせよ、研究者の特色を生かした重要な成果である。

研究代表者は、紫外線や環境温度による行動抑制（研究者の言うネガティブマスキング）に関して報告と展望を行ってきた。概日リズムが環境温度によってどのように制御されるのかは、非常に興味のある現象である。しかし、研究者の提示したデータからは、紫外線や環境温度によってもたらされた行動リズムへの影響は、単に行動の抑制であり、概日リズム機構とは関係が認められない。マスキングの脳内機構解明のため、研究者はTRP受容体ノックアウトマウスの行動量の解析を行なっているが、TRP受容体のように多くの領域に発現する物質では、その機能解明はかなり限局される。今後、他分野の神経科学専門家との共同研究を含め、未解決だった課題に慎重な方策、展開が望まれる。

また、ウズラでされている細胞レベルのオプシン5の検索は、哺乳類でも脳スライスでの電気生理など、細胞レベルでの機能解明が望まれる。その上で、このノックアウトマウスを用いた、季節性感情障害など気分障害の解析を進展させて欲しい。さらに期待であるが、野生型マウスがオプシン5を介して紫外光を受容する生理的意義を解明すると、より生物学的意義が深まり、また同時に社会的波及効果が期待されるようになると思われる。

③ 研究の成果

・ これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)
<p>哺乳類における視覚以外の光感受は以前から想定されていた課題ではあるが、その真偽や実体は全く不明であった。申請者は当該分子を同定し、その役割を解明しつつあり、他に例を見ない、先進的な成果を提示している。鳥類や魚類で見出された網膜外光受容機構が哺乳類においてもオプシン 5 という単一分子を介した機構で存在することは、非常に重要な発見である。また、マウスの解析により髄液接触ニューロンで構成される血管嚢が、季節センサーであるとの発見は興味深い。これらの生理的意義を明確にしたり、何らかの病態や社会現象と関連づけられたりすることが期待される。作製されたオプシン5のノックアウトマウスがその手段になる可能性はある。そのような意味において十分な先進性と優位性を認める。紫外線による熱産生と概日リズムとの関連性は大変興味深い課題である。しかし、TRP チャネルとの関連性の発見があったと報告されているが、報告書の記載レベルでの判断ではまだその因果関係が不明確でブレイクスルーと呼ぶべき段階とは言えない。紫外線でない光でも温度変化を生じさせるし、それらとの切り分けが明確にすることを期待する。また、前述したように、哺乳類における網膜外光受容の生理的意義が明らかになるような研究成果を期待したい。応用に関しては、すぐにどうするということではなさそうであるが、生命現象を深く正確に理解することは、普段の健康維持にとって欠かせないことは言うまでもない。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input type="checkbox"/>見込まれる ・ <input checked="" type="checkbox"/>見込まれない)
<p>魚類の血管嚢が日照時間を感知して季節繁殖を制御する季節センサーであることを明らかにした実験は、哺乳類の成果では無いが、動物の光による内分泌制御機構の解明に非常に重要な成果だと言える。哺乳類のオプシン5の光応答性、紫外線に対する行動リズムへの影響は、将来の研究の進展が期待される。それは、光感受は体内時計のリセットや、鬱気質の改善などに大きく関わると考えられているからである。</p> <p>鳥類でよく知られる光周性の原理が哺乳類にも適応される可能性が示されることで、人々の興味を引くことは必定だが、社会的・経済的課題の解決への貢献は、少なくとも間接的には見込まれる。ただ、病気との関連性については、将来的な希望的観測においては期待されるが、遺伝子欠損マウスにおいて何らかの病態に関連する異常性が認められたり、紫外線量や脳内オプシン5の変動と何らかの病勢との関連性が認められたりすることがあれば、研究代表者が述べたようなことも期待できる。今後の問題であろう。</p> <p>生命現象を深く理解することは、普段の健康維持にとって欠かせないことは言うま</p>

でもない。逆に、このようなデリケートな生命システムに関して、安易な創薬・薬剤で対処することの無意味さを明らかにできるものと期待される。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・適切なマネジメントが (■行われた ・ □行われなかった)

特に問題点は見当たらない。ただ、研究実施体制においては、研究代表者の研究室だけでの遂行よりも、他機関との共同体制も勘案材料であった。例えば、報告書の記述範囲では、ヒトでの解析においてはどのような検体を用いたか不明であるので(健康人か患者検体か、年齢、性別などの情報欠如)、その精度は不明確である。初期の段階でヒト検体での精査が指摘されているので、医学部などとの共同研究体制をとり、バイオバンクなどを活用して様々な検体、様々な方法でヒトオプシン5の発現を検証すべきだと思われた。また、ヒトに限らず、サルなどの他の霊長類での検証も視野に入れると研究の遂行力が増したはずである。マウスにおけるパッチクランプの専門家は数多く存在しているので、そのような共同研究体制も構築できると研究推進に加速度がついたはず、と思われる。

高評価の雑誌を含めた、査読付き英文論文 13 報の報告や学会発表等など、適切に行われている。しかし、本研究課題と直接関連するものは少ないのが残念である。大学や研究機関での一般公開に積極的に取り組む姿勢や実施状況を認める。機会を捕らえ、一般に向けての情報発信もしていると思われる。毎年国民に対する情報発信が行われ、良好である。