

アカゲザル全身80組織の季節の遺伝子発現地図を作製

生理機能や病気リスクが季節や性別によって変わる謎に迫る

【本研究のポイント】

- ・ ヒトに近縁な雌雄のアカゲザルの全身 80 組織を 1 年を通して解析し、網羅的な季節の遺伝子発現地図を作製した。
- ・ 80 組織における 54,000 個を超える遺伝子注 1) を網羅的に調べ、季節変動遺伝子を同定することに成功した。
- ・ 季節の遺伝子発現地図によって、さまざまな生理機能や疾患の季節変化の分子基盤が明らかになった。
- ・ 薬の効果が季節によって変化する可能性を指摘するとともに、お酒の酔いやすさが冬と夏で変化することを明らかにした。
- ・ 今回同定した遺伝子の発現様式を、検索、ダウンロードできるウェブデータベースを構築した。

【研究概要】

代謝、免疫、内分泌などの生理機能は季節によってダイナミックに変化します。また、心疾患、脳血管疾患、インフルエンザ、精神疾患など、多くの疾患は冬に重症化し、死亡率も冬季に上昇しますが、それらの季節変化を制御する分子基盤は謎に包まれていました。

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (WPI-ITbM^{*}) および大学院生命農学研究科の吉村 崇 教授、陳 君鳳 (チェン ジュンファン) 特任助教、沖村 光佑 博士、任 亮 博士らの研究グループは、京都大学 ヒト行動進化研究センターの今井 啓雄 教授、大石 高生 准教授、宮部 貴子 助教、龍谷大学農学部 (現 名古屋大学生物機能開発利用研究センター) の永野 惇 教授らとの共同研究により、ヒトに近縁な霊長類のアカゲザルの全身80組織について、1年を通して網羅的な季節の遺伝子発現地図を作製し、さまざまな生理機能や疾患の1年のリズムを制御する分子基盤を明らかにしました。

本研究成果は、2025 年 4 月 28 日 18 時 (日本時間) に英国の科学雑誌「Nature Communications」でオンライン公開されました。

【研究背景】

熱帯以外の地域では季節によって環境が大きく変化します。この環境の季節変化に適応するため、動物は繁殖活動、換毛、冬眠、渡りなど、さまざまな生理機能や行動を大きく変化させています。

ヒトにおいてもホルモン分泌や代謝、睡眠、免疫機能などに季節の変化が報告されています。さらに心疾患、脳血管疾患、インフルエンザ、肺炎、自己免疫疾患、うつ病、統合失調症などの罹患率が冬に上昇し、死亡率も冬季に上昇します。しかし、これらの季節のリズムの背後にある分子基盤は謎に包まれていました。

ヒトと遺伝的・生理的特徴が似ているアカゲザルは系統学的にヒトに近く、最も広く研究されている非ヒト霊長類^{注2)}の一つです。繁殖活動や換毛などに明瞭な季節応答を示すことから、季節に制御される生理機能や疾患の分子機構を理解するための優れたモデルでもあります。

【季節のリズムを刻む遺伝子を全身の組織で発見】

屋外の半自然条件下で飼育した雌雄のアカゲザルにおいて、2カ月に一度採血を行ったところ、性ホルモン、甲状腺ホルモンの他、さまざまな代謝物が季節のリズムを示すことが分かりました。また、全身の80組織で発現している54,000個以上の遺伝子を網羅的に調べたところ、全ての組織において季節によって発現変動する「季節変動遺伝子」を同定することに成功しました。

季節変動遺伝子を雌雄で比較すると、大きな性差が存在することが明らかになりました。さらに、個々の組織で同定した季節変動遺伝子について遺伝子オントロジー解析^{注3)}をしたところ、熱産生に重要な褐色脂肪組織ではエネルギー生成に関わる遺伝子群が、免疫機能に重要なリンパ節や脾臓では免疫機能に関わる遺伝子群が、それぞれ季節のリズムを刻んでいることが明らかになりました(図1)。

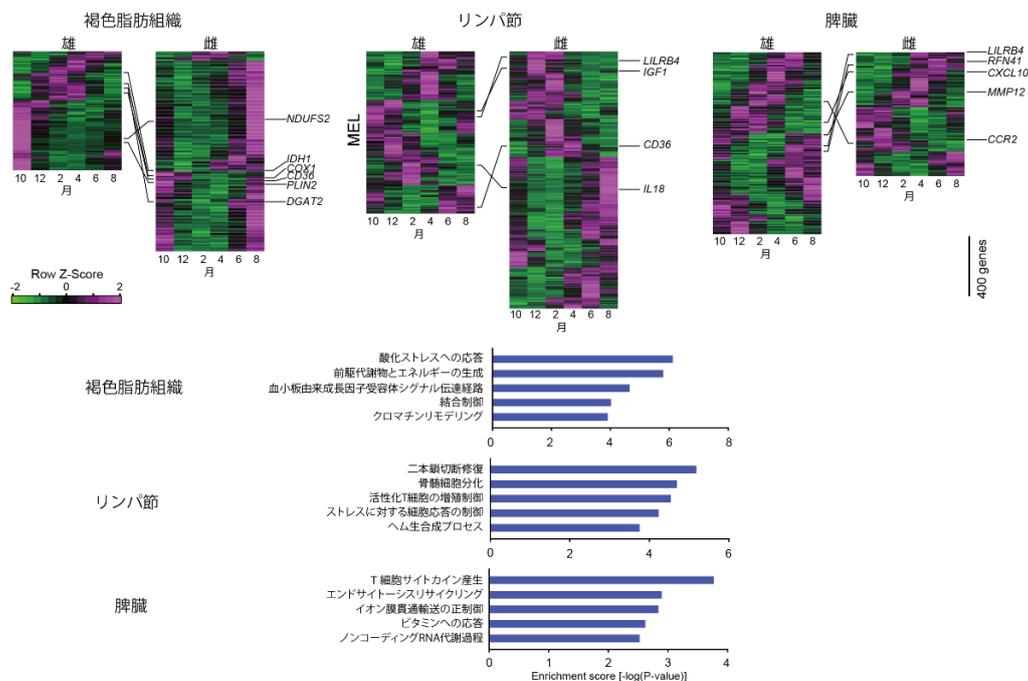


図1. (上) 各組織で同定した季節変動遺伝子の発現様式.マゼンタ、緑はそれぞれ各遺伝子の発現の高い時期、低い時期を示している。(下) 三つの組織の季節変動遺伝子に関わる生物学的プロセス.

【季節変動遺伝子を制御する因子の発見】

同定した季節変動遺伝子の働きを、アカゲザルを使って検証するのは困難なため、マウスを使って検証することにしました。まずマウスを短日・低温の冬の条件と、長日・温暖の夏の条件で飼育したところ、驚いたことに心臓や脾臓、腎臓などの臓器重量が、夏より冬に重くなっていることが分かりました。詳しく調べてみると、冬にはそれらの臓器で細胞分裂が増加し、細胞のサイズが大きくなっていることが明らかになりました(図2左)。

つまり、従来ヒトと同様に明瞭な季節応答を示さないと考えられていたマウスにおいても、冬と夏では身体が大きく変化していたことから、アカゲザルで見出した季節変動遺伝子の機能を調べる上で、マウスは良いモデルであることが示されたのです。

本研究では 19,000 個余りの遺伝子が、アカゲザルのさまざまな組織で季節のリズムを刻むことが分かりました。多くの組織に共通する季節変動遺伝子は酸化的リン酸化^{注4)}に関わる遺伝子でした (図 2 中央)。これらの遺伝子の季節性を制御する候補因子をデータベースから探索したところ、GA 結合タンパク質(GABP)が最有力候補として浮上しました (図 2 右)。そこで GABP が季節変動遺伝子を制御する可能性を検証するために、GABP のノックアウトマウスを作製し、冬と夏の環境にそれぞれ暴露したところ、臓器重量や細胞分裂、細胞サイズの季節変化が、野生型のマウスに比べて減弱していることが明らかになりました。すなわち、GABP というタンパク質が動物の季節適応に重要な役割を果たしていることが明らかになったのです。

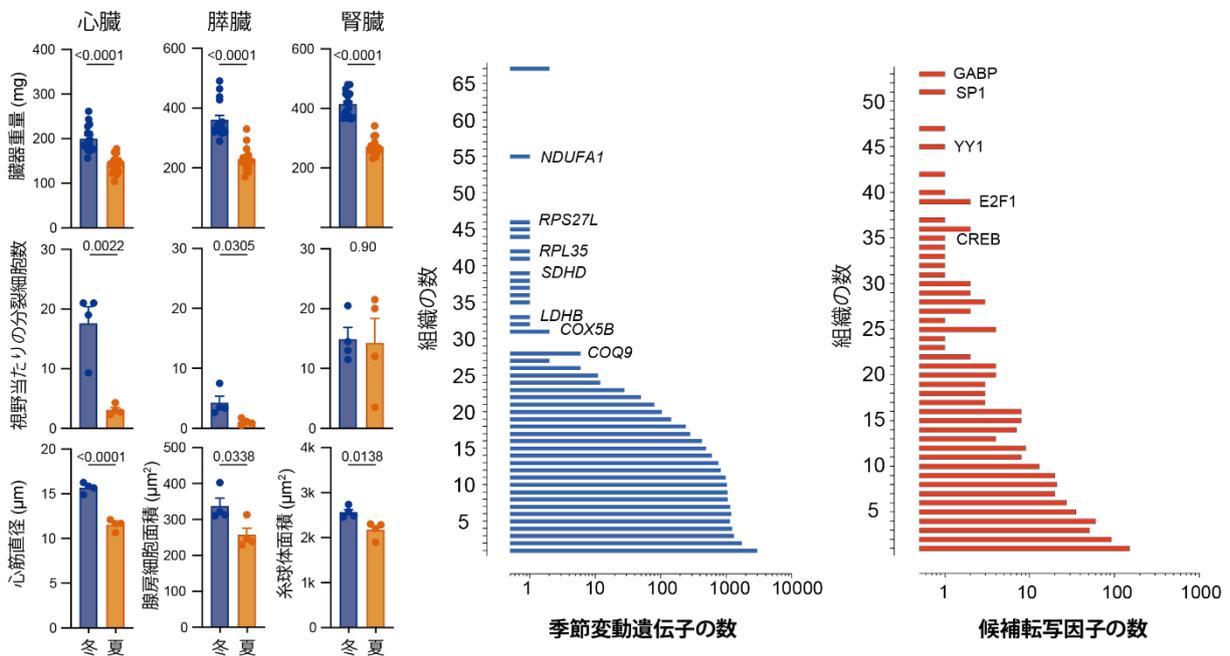


図 2. (左) マウスの心臓、脾臓、腎臓の臓器重量、細胞分裂、細胞サイズは夏より冬に大きくなる。(中央) さまざまな臓器に共通する季節変動遺伝子は酸化的リン酸化に関与する。(右) さまざまな組織に共通の季節変動遺伝子を制御する因子として GA 結合タンパク質(GABP)を同定した。

【病気のリスク遺伝子の季節変動】

次に、さまざまな疾患に季節変化をもたらす分子基盤を明らかにするために、アカゲザルで見出した季節変動遺伝子を、病気と遺伝子の関連を調べることができるデータベースで探索しました。その結果、肺では肺炎やインフルエンザのリスク遺伝子群が、大動脈では血管炎症や急性冠症候群のリスク遺伝子群が、脳では精神疾患のリスク遺伝子群が、季節に応じて発現変動していることが明らかになりました（図3）。今後、これらのリスク遺伝子をさらに詳しく調べることで、季節によって罹患率が異なるさまざまな病気の治療法を確立することが可能になると考えられます。

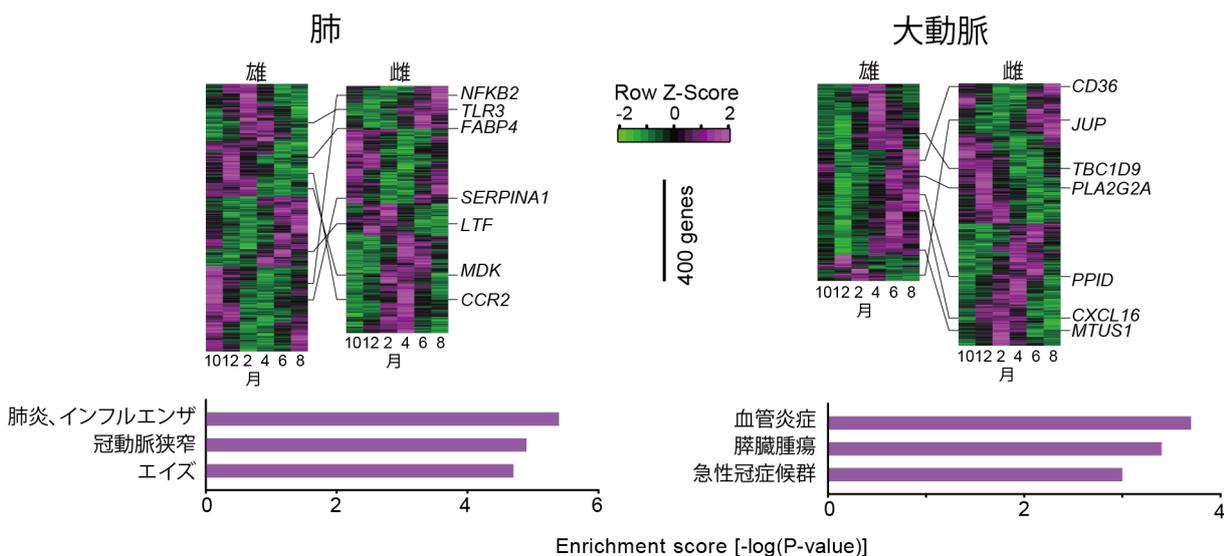


図3. (上) 肺と大動脈で同定した季節変動遺伝子の発現様式.マゼンタ、緑はそれぞれ各遺伝子の発現の高い時期、低い時期を示している. (下) 肺と大動脈の季節変動遺伝子が密接に関連する疾患を示す.

【夏は冬よりお酒に酔いやすい】

近年の研究からさまざまな薬の効果（薬効）が1日の中で変化することが明らかになり、投薬時刻を最適化することで副作用を最小限にする「時間治療」^{注5)}の重要性が認識されるようになってきました。しかし、薬効の季節変化については、これまで報告がありませんでした。そこでアカゲザルの季節変動遺伝子について、遺伝子と薬の相互作用を調べることができるデータベースで探索したところ、さまざまな薬の薬効が季節によって変化する可能性が示唆されました。

興味深いことに、その薬のリストの中にはアルコールも含まれていたもので、短日・低温の冬条件と、長日・温暖の夏条件で飼育したマウスに、それぞれ水かアルコールを飲ませたところ、自発活動量を調べるオープンフィールドテスト^{注6)}や運動協調性を調べるロータロッドテスト^{注7)}において、冬条件で飼育したマウスの方が、夏条件で飼育したマウスよりも、早く酩酊状態から回復することが明らかになりました（図4）。過去には急性アルコール中毒で入院する患者の数が夏に多いという報告がありましたが、この結果は夏の身体がアルコールに酔いやすいためである可能性を示唆していました。

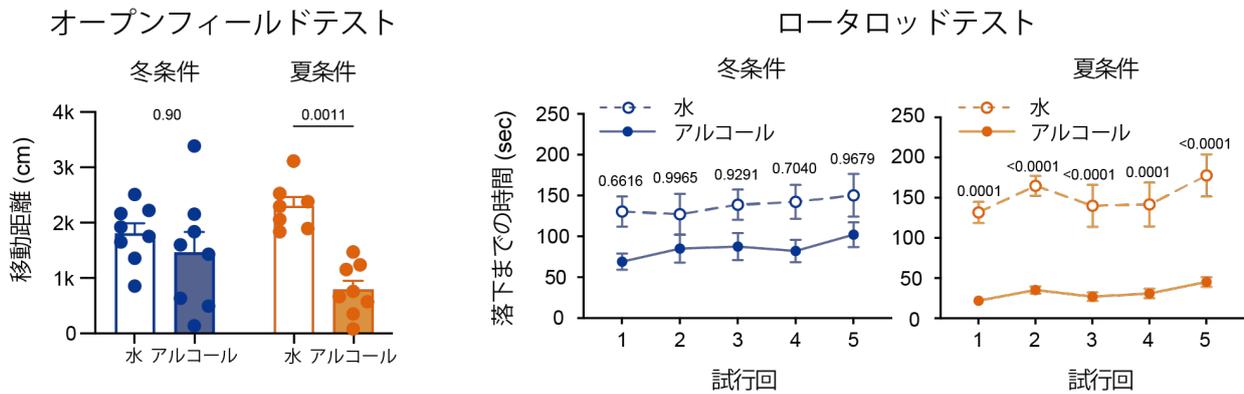


図 4. マウスのアルコール耐性に及ぼす冬条件と夏条件の影響. (左) 水、アルコールをそれぞれ摂取してから3時間後の自発活動量(移動距離)を比較すると、冬条件では活動量が回復していたのに対し、夏条件では活動量が回復していなかった. (右) 運動協調性を測るロータロッドテストの結果、アルコールを摂取して5時間後に冬条件では運動協調性が回復していたのに対して、夏条件では回復していなかった.

【成果の意義】

今回の研究では、雌雄のアカゲザルの全身 80 組織において 54,000 個を超える遺伝子の1年間の発現様式を網羅的に明らかにし、世界中の人が本研究で得られた膨大なデータを簡単に検索し、ダウンロードできるウェブデータベースを構築しました(図5)。(https://rhythm.itbm.nagoya-u.ac.jp/NHPSTA/)

また、今回の研究でさまざまな生理機能を制御する遺伝子や、さまざまな疾患のリスク遺伝子の発現に季節のリズムがあることが明らかになりました。季節に制御されるリスク遺伝子の詳細な解析と、季節変動遺伝子の薬理的な操作は、罹患率が季節によって変化する疾患の治療法の開発に貢献することが期待されます。また、季節変動遺伝子に顕著な雌雄差があることが分かりましたが、この結果はさまざまな疾患に対する感受性の性差のメカニズムの解明に役立つことが期待されます。

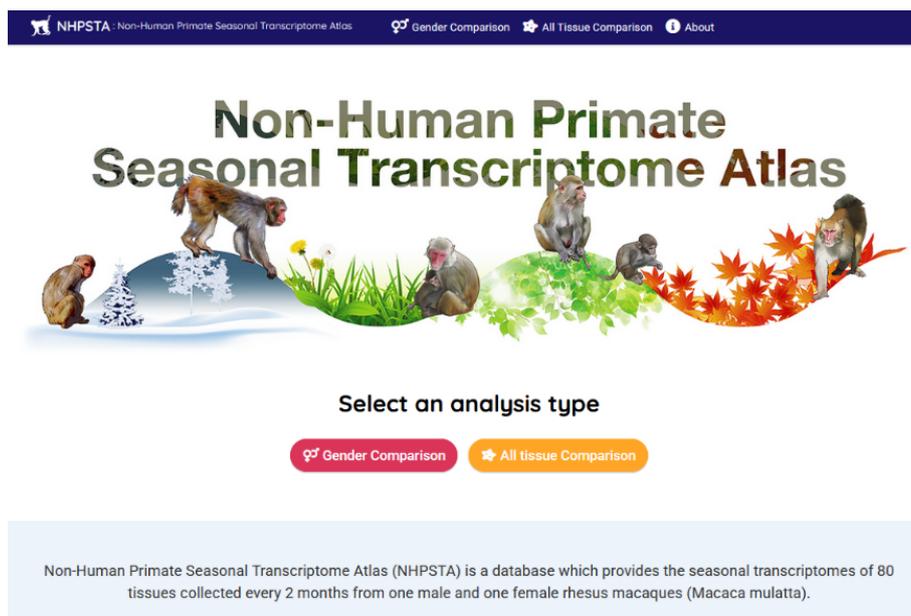


図5. 非ヒト霊長類の季節の遺伝子発現地図のウェブデータベース

【付記】

本研究は科学研究費補助金(26000013, 19H05643; 24H00058; 24H02303 吉村崇)、京都大学霊長類研究所の共同利用・共同研究(2018-C-28, 2019-B-9, 2020-A-2, 2021-A-4)等の支援を受けて実施しました。

【用語説明】

注1) 54,000個を超える遺伝子：

タンパク質に翻訳される遺伝子は種によって2～3万個といわれているが、広義にはタンパク質に翻訳されない非コードRNAや偽遺伝子などを含むDNA領域を指す。今回の解析では54,213個の遺伝子の発現を検出した。

注2) 非ヒト霊長類：

ヒトを除いたサル目霊長類 (Primates)。このうち、実験に用いるのはヒトに生理学的・系統的に近く、医薬品開発や安全性の評価において重要な役割を果たしているアカゲザルやニホンザルなどのマカク類が多い。

注3) 遺伝子オントロジー解析：

遺伝子ごとにMolecular Function (分子機能)、Cellular Component (細胞構成要素)、Biological Process (生物学的プロセス)という3つのカテゴリーごとに遺伝子機能が用語(Ontology)として定義づけされている。トランスクリプトーム解析等で抽出された分子群において統計的に特徴的な機能を抽出する情報科学的手法。Gene Ontology (GO)解析ともいう。

注4) 酸化的リン酸化：

細胞内でおこる呼吸に関連した現象で生物に不可欠なエネルギーの供給源のATP (アデノシン三リン酸) を産生する過程。ミトコンドリアの内膜で電子伝達系の酸化還元反応として共役してATPを産生する。

注5) 時間治療：

約24時間の内因性の時計機構である概日時計によって、薬の効果が1日の中で変化する。これを考慮に入れて、薬の効果を高め、副作用を軽減する治療法。

注6) オープンフィールドテスト：

新奇な環境での自発的な活動性や不安様行動を評価する行動テスト。

注7) ロータロッドテスト：

回転するロッド(軸)の上に置かれた動物が、ロッドの回転速度が徐々に速くなった際に落下するまでの時間を記録することで運動協調性や運動学習を評価する行動テスト。

【論文情報】

雑誌名： Nature Communications

論文タイトル： Non-human primate seasonal transcriptome atlas reveals seasonal changes in physiology and diseases (非ヒト霊長類の季節の遺伝子発現地図は生理機能と病気の季節変化を明らかにする)

著者： Junfeng Chen¹, Kousuke Okimura¹, Liang Ren¹, Yusuke Nakane¹, Tomoya Nakayama¹, Yang Chen¹, Kai Fukawa¹, Soutarou Sugiyama², Takayoshi

Natsume², Naoko Suda-Hashimoto², Mayumi Morimoto², Takako Miyabe-Nishiwaki², Takao Oishi², Yuma Katada¹, Manhui Zhang¹, Kohei Kobayashi¹, Shoko Matsumoto¹, Taiki Yamaguchi¹, Ying-Jey Guh¹, Issey Takahashi¹, Taeko Nishiwaki-Ohkawa¹, Daiki Sato, Yoshiharu Murata, Kenta Sumiyama¹, Atsushi J. Nagano, Hiroo Imai², Takashi Yoshimura¹ (陳君鳳¹、沖村 光佑¹、任 亮¹、中根 右介¹、中山 友哉¹、陳 曜¹、府川 凱¹、杉山 宗太郎²、夏目 尊好²、橋本 直子²、森本 真弓²、宮部 貴子²、大石 高生²、片田 祐真¹、張 漫慧¹、小林 耕平¹、松本 昇子¹、山口 大輝¹、顧 穎傑¹、高橋 一誠¹、大川 妙子¹、佐藤 大氣、村田 善晴、隅山 健太¹、永野 惇、今井 啓雄²、吉村 崇¹)

1：名古屋大学 2：京都大学ヒト行動進化研究センター

DOI: 10.1038/s41467-025-57994-1

※【WPI-ITbM について】 (<http://www.itbm.nagoya-u.ac.jp>)

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所 (ITbM) は、2012 年に文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム (WPI) の 1 つとして採択されました。

ITbM では、精緻にデザインされた機能をもつ分子 (化合物) を用いて、これまで明らかにされていなかった生命機能の解明を目指すと共に、化学者と生物学者が隣り合わせになって融合研究を行うミックス・ラボ、ミックス・オフィスで化学と生物学の融合領域研究を展開しています。「ミックス」をキーワードに、人々の思考、生活、行動を劇的に変えるトランスフォーマティブ分子の発見と開発を行い、社会が直面する環境問題、食料問題、医療技術の発展といったさまざまな課題に取り組んでいます。これまで 10 年間の取り組みが高く評価され、世界トップレベルの極めて高い研究水準と優れた研究環境にある研究拠点「WPI アカデミー」のメンバーに認定されました。