



Title	Regulation of maternal and feeding behaviors in lactating mice by the circadian clock
Author(s)	村上, 温美
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/103243
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (村 上 温 美)

論文題名

Regulation of maternal and feeding behaviors in lactating mice by the circadian clock
(授乳期マウスにおける母性行動と摂食行動の概日時計による制御)

論文内容の要旨

仔を養育する行動のことを母性行動といい、仔の生存に必須の行動である。仔が未熟な状態で誕生する種にとっては生存戦略にとって極めて重要である。仔育て中の母マウスは仔の生存と成熟に全力を傾けるが、自らの生存や乳汁産生のために莫大なエネルギーと栄養を必要とし、その需要を満たすための摂食行動もとらなければならない。さらに、増加した摂食行動と乳汁産生の副産物として体温が上昇する。本研究では、このように、大きく変化した生理状態の中で、概日時計はどのように母体を制御し、複数の行動を両立させているのかを明らかにすることを目的とした。

出産直後から離乳まで長期間行われ、授乳や仔の体温維持のために仔に覆いかぶさる姿勢であるクラウチングを指標とし、母性行動を解析したところ、LD条件とDD条件のいずれにおいても日リズムを示した。この母性行動リズムは時計遺伝子*Period*をすべて欠損した*Per-null* (*Per1*^{-/-}, *Per2*^{-/-}, *Per3*^{-/-}) マウスでは消失したことから、クラウチングリズムは概日時計の制御下にあることが示唆された。野生型マウスでは、暗期の後半に長いクラウチングが観察された(クラウチングドミナントタイム)。このクラウチングドミナントタイムは、未経産マウスでも母マウスでも体温が大きく下降する時間と一致していたことから、体温の降下するタイミングが集中的にクラウチングするのに適した時間帯である可能性が考えられた。

さらに、母マウスの摂食行動を解析したところ、非授乳マウスが摂食を行う暗期の前半に加えて、明期の摂食行動が顕著に増加していた。授乳期に母マウスから仔を取り上げると、母マウスの摂食行動リズムが非授乳マウスのそれにすみやかに戻ることから、明期に増大した摂食行動は概日時計によって制御されるものではなく、エネルギー需要の増大への反応と考えられた。

哺乳類の概日時計中枢は脳底にある視床下部視交叉上核(SCN: **S**uprachiasmatic **n**ucleus)に存在し、時計遺伝子の転写・翻訳のフィードバックループ制御によって約24時間の自律振動を生み出している。母マウスのSCNにおける時計遺伝子発現リズムは、授乳の影響を受けず、未経産マウスと同様に強い振動を維持していた。一方で、乳汁産生のために代謝や摂食行動パターンが変化している母マウスの肝臓では、代謝に関連する下流の遺伝子は発現リズムや発現量に変化が見られた。肝臓における代謝リズムは概日時計の制御からはずれて、授乳期の母マウスの生理状態に合わせて変化していると考えられる。

これらの結果から、授乳期マウスでは行動や生理状態が大きく変化しているが、SCNの中枢時計はその影響を受けずに強い振動リズムを維持し、この概日時計の制御を受けながら、この時期に重要な母性行動と摂食行動が、それぞれの行動にもっとも適した時間帯に集中的に現れることがわかった。これに加えて、仔の生存や授乳期のエネルギー需要の増大に対応するための行動成分もあることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (村上 温美)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	志賀 向子
	副 査	教授	古屋 秀隆
	副 査	准教授	富永 恵子
	副 査		
	副 査		

論文審査の結果の要旨

地球上の生物のさまざまな生理現象は、生物がもつ体内時計（概日時計）のはたらきにより安定した概日リズムを示す。しかし、生物が特殊な内的あるいは外的状況下にあるとき、その概日リズムがどのような影響を受けるかについては不明な点が多い。申請者は、特殊な生理状態にある授乳期マウスが、仔と自身の生存の両立のために、母性行動と摂食行動という複数の重要な行動をどのように時間的に制御しながら発現しているかを明らかにする目的で、以下の研究を行った。

出産直前から出産後 2 週間にかけて母マウス (BALB/c) の様子をビデオ録画し、クラウチング（授乳や仔の体温維持のために仔に覆いかぶさる姿勢）と摂食行動について解析した。授乳期には自発行動量が顕著に減少し自身の行動リズムが消失するが、一日の 80-90% を母性行動や摂食行動に費やしていた。野生型マウスでは、明暗 (LD) 条件と恒常暗 (DD) 条件のいずれにおいても明瞭なクラウチング行動の日周リズムを示したが、時計遺伝子 *Period* をすべて欠損した *Per*-null (*Per1*^{-/-}, *Per2*^{-/-}, *Per3*^{-/-}) マウスでは、その日周リズムは認められなかった。*Period* 遺伝子をヘテロでもつ *Per*-hetero 仔マウス（成体では短周期の概日リズムを示す）と同居させた時も、野生型母マウスは野生型の周期のクラウチングリズムを示し、*Per*-null 母マウスはクラウチングリズムを示さなかった。したがって、クラウチングリズムは母マウスの概日時計に駆動される現象であることが示唆された。また、LD 条件の暗期後半と DD 条件の主観的夜の後半の、体温リズムの急激な減少が先行する時間帯にクラウチングが集中したことから、クラウチングで生じる温度上昇を緩和するに適した時間帯にクラウチングを集中させる概日リズム制御が存在することが示唆された。授乳期の摂食行動は、未経産マウスで集中する暗期前半に加えて、明期には未経産マウスの約 5 倍に増加していた。しかし、授乳期マウスから仔を除くと、すみやかに未経産マウスの摂食行動パターンに戻ったことから、暗期前半以外での摂食行動の増加は概日時計の制御下になく、エネルギー需要の増大に伴うものであると考えられる。また、授乳期マウスの中枢時計である視床下部視交叉上核の時計遺伝子発現は未経産マウスのそれと変わらず、明瞭な振動リズムを示していた。そして、肝臓における概日時計コアループの時計遺伝子発現リズムにも変化が見られなかったことから、末梢時計にも影響がないことが分かった。一方、末梢時計の振動リズムと乖離した糖や脂質の代謝関連遺伝子の顕著な変化が起こっていた。これは乳汁産生の増大に適応した変化だと考えられる。

以上の結果から、授乳期マウスは行動パターンの大きな変化を示すが、振動リズムを維持した概日時計により、複数の行動がそれぞれに適した時間帯に発現するように制御されていることが明らかとなった。一方で、エネルギー需要の増大に適応するために、概日リズム制御をはずれた行動や代謝の変化も同時に起こることが明らかとなった。本研究は、授乳期マウスが、特殊な生理状態にある生物の行動や代謝リズムの変化と概日時計の関与を解明する優れた研究対象の一つとなることを示した。

審査結果

本論文は授乳期マウスを用いて生活史の特定期間に変化する内的要因の中枢と末梢の概日時計に与える影響を調べ、概日時計がその要因に合わせて複数の行動や生理機能を制御することを同一個体で見事に示した。これらの結果は、生物に普遍的に存在する概日時計の機能について理解を深め、時間生物学および動物行動生理学において重要な知見をもたらしていることから、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。