

動物における光周性の分子・神経内分泌基盤

安尾しのぶ[✉]

九州大学大学院農学研究院 代謝・行動制御学

脊椎動物における光周性の分子生物学的研究は黎明期を超え、発展期に突入した。概日時計遺伝子との関わりや光周性制御遺伝子の同定により、日照時間の変化というシンプルな刺激が脳内でダイナミックな分子変化を生じることが解明されてきたのである。同時に、光周性をつかさどる中枢が脳視床下部と下垂体隆起葉との連携からなる複合系であることが解明され、時空間的な制御メカニズムがその姿を表してきた。これらの研究は、実験前には予想もできなかった結果の数々が積み重なったものであることは言うまでもない。また、季節によって変化する代謝や情動、免疫系の制御機構など、未解明の課題において、今後さらなる真摯な取り組みと新しい発見へと続けたい。本稿では、動物の光周性研究にて筆者が目撃した「予想外の発見」に焦点をあててこれまでの研究を俯瞰するとともに、今後の発展に向けた取り組みを紹介する。

1. はじめに

研究者にとって、最も喜びにあふれる瞬間とはどんな瞬間であろうか？ 画期的なアイデアを思いついた瞬間、素晴らしい実験結果を得た瞬間、感動を人に伝える瞬間、技巧的な実験が一度で上手くいった瞬間、など、10人に聞けば10通りの答えが挙げられるだろう。では筆者の場合はというと、「意外な真実がみえた瞬間」に無性の喜びを感じる。この「瞬間」は、予期せぬ実験結果によって新たな真実を示唆する道が開ける「瞬間」であり、まだ真実が証明されているわけではない。しかし、実験結果の隙間から漏れ出る真実の匂いには抗し難いものがある。

脊椎動物における光周性の研究は、季節繁殖をつかさどる脳内鍵遺伝子群の同定により、ここ数年で飛躍的に発展してきた。筆者は光周性の分子生物学的研究の黎明期ともいえる時計遺伝子の発現解析時から、各種鍵遺伝子の同定まで十年余りという素晴らしい期間に光周性の研究にたずさわることができ、この発展の裏に横たわる数々の「予想外の発見」を目撃してきた。幸運なことに自ら関わることができたものもあれば、人づてに聞いて「そんな上

手い仕組みがあっているのか」と驚嘆させられたことも多い。一年という季節サイクルを生物がどのように読み取り活用しているのか。我々人間はカレンダーをめくり、花々が咲き始めるのを見てようやく「もう春だなあ」と衣替えを始めたが、実は意識より先に体が季節に反応しているのならば、その生物学的仕組みをいかに活用して健康生活に繋げられるのか。光周性研究が発展してきたとはいえ、解明が待たれる興味深い課題が数多くある。言いかえれば、予想外の驚愕的な結果が、我々の手によって明かされるのを待っている。本稿では、筆者がこれまでに接してきた予想外の結果に触れながら光周性研究を概説し、今後の発展へといかに繋げたいかを紹介する。筆者の視点を中心に概説するため、総説の要素と経験談の要素が混在するがご容赦いただきたい。

2. 時計遺伝子と光周性

動物の光周性の分子生物学的研究において、最初に広範囲で研究が進められたのは時計遺伝子による日長計測機構であろう。哺乳類の時計遺伝子がクローニングされ、時計の振動機構が解明されると、

✉syasuo@brs.kyushu-u.ac.jp

視交叉上核やメラトニン主要ターゲット部位である下垂体隆起葉 (Pars tuberalis, PT) の時計により日長がいかにか読み取られるのかが研究の焦点となった。そしてイギリスのグループを中心に、ハムスターのPTで*Per1*の発現リズムの振幅が長日条件で高まることや [1]、ヒツジのPTで様々な時計遺伝子の位相が日長により変化することなどが報告され [2]、「季節時計は日長により動く」ことが次第に解明されてきた。PTにおいて、メラトニンが転写因子である時計遺伝子を使って下流遺伝子群を調節する仕組みは大変リーズナブルである。

そのころ筆者は名古屋大学大学院生命農学研究科の海老原史樹文先生のもとへ入学し、同研究科の吉村崇先生によって鳥類で初めてクローニングされたウズラ時計遺伝子の情報をもとに、鳥類の視交叉上核の同定、そして鳥類の光周性中枢である視床下部内側基底部 (mediobasal hypothalamus, MBH) における発現解析を行なうことになった。当初は、哺乳類のように時計遺伝子が日長に応じてガンガンに動き、下流経路を調節すると予想していたが、結果は全く逆で、発現リズムがほとんど変化しないというものであった [3]。と、一言で書いてしまえる結論であるが、この結論を得るのは大変な道のりであった。なにしろ、変化がないことを示すには、一つ一つの可能性を地道につぶしていかねばならない。そのため、長日条件、短日条件、恒暗条件、恒明条件、3つの光中断条件、光パルス実験、とあらゆる条件で24時間6ポイントサンプリングを2~3ヶ月間毎週行い、使用ウズラ総数はゆうに200羽を超え、その合間をぬって一日13時間の切片作成、膨大な量の*in situ* hybridizationの日々である。実験結果を左うちわで楽しむ余裕は全くなく、疲れたと思うエネルギーすら節約する日々であったが、気がついた時には膨大なデータが積みもり、「季節により動かない時計」という哺乳類と異なる新しい説を示していた [3]。光周性の分子生物学的知見が乏しかったため時計の機能解析にまで至らなかったが、膨大なデータが結論を強くサポートしたと信じている。有り難いことに、この論文は*Endocrinology*のNews & Viewsに選ばれ、業績を獲得したことよりもむしろ、大変な仕事を評価して頂いたことが大きな喜びであった。

では当時、なぜ哺乳類で注目されていたPTに注目しなかったのか？ 後の節で詳述するが、今やPTは鳥類における光周性の最重要部位として脚光を浴びているのに、なぜ当時は無視したのか？ 答

えは簡単である。当時はウズラのPTに関する知見はほとんどなく、1960年代から数多く出版されている鳥類光周性の論文にも登場しなかった。哺乳類でPTが注目されていた理由はメラトニン受容体が高濃度で存在するため、日長計測にメラトニンを用いない鳥類では注目する理由がなかったといえる [4]。ところが、偶然の結果から、ウズラのPTの重要性が解明された。上記のMBHにおける時計遺伝子発現の解析中、MBHの発現シグナル周囲にゴミのようなシグナルが黒々と光っていたのである。実体が分からないままそのシグナルを定量すると、驚いたことに、*Cry1*のシグナルが光感受相への光パルスで著しい上昇を示していることが分かった。折しも、Dardenteらにより哺乳類のPTでメラトニンが*Cry1*の発現を誘導することが報告された矢先である [5]。この段階でようやく「このシグナルはPTかもしれない」と沸き立ち、PTのマーカーであるglycoprotein alpha-subunitの発現により、晴れてPTと証明された [6]。哺乳類でメラトニンが行なっている仕事を鳥類では光が直接担当し、結果として同じアウトプットに収束するとは、生物の多様性と統一性はなんとエレガントに組み合わせられているのだろう。そして偶然 (必然?) の結果にはなんとという宝物が潜んでいるのだろう。そう思わずにはいられない結果である。

3. 光周性の脳内鍵遺伝子

ウズラの光周性モデル動物としての強みは、迅速かつ明確な光周性反応である。一日の長日刺激で性腺刺激ホルモンの放出が高まるのみならず、光感受相に光パルスを与えるだけでも同じ反応が起こる [7]。言い換えれば、光周性スイッチのタイミングが明確であり、ピンポイントで仕組みの解明に取り組むことができる。この性質をもとに、吉村先生を中心に光周性の鍵遺伝子、すなわち日長情報と生理機能を橋渡しする機能遺伝子が探索されてきた。そして最初に同定された遺伝子が、甲状腺ホルモンの活性化酵素であるII型脱ヨード酵素 (*type 2 deiodinase, Dio2*) である [8]。長日条件にてMBHにおける*Dio2*の発現が急速に誘導され、プロホルモンのthyroxin (T_4) から合成された活性型甲状腺ホルモン (triiodothyronine, T_3) がゴナドトロピン放出ホルモン神経とグリア細胞の形態変化を通じて生殖腺を発達させる [9]。喉にある甲状腺と脳内の光周性機構とは何とも突飛なカップリングであり、正直、研究初期にはピンとこなかった。しか

し、*Dio2*の光周性制御機能を示すデータが重なるにつれて、またFollettやKarschらの光周性と甲状腺ホルモンに関する80～90年代の一連の論文 [10, 11] を読み進めるにつれて、点と点が有機的に繋がってゆく感覚を今でも強烈に覚えている。*Dio2*の重要性をいち早く捉えられ、機能証明まで一気に導かれた吉村先生の洞察力・行動力には大変多くのことを学ばせていただいた。

*Dio2*の論文がNatureに発表された直後には、*Dio2*の影にもう一つ大きな爆弾が潜んでいようとは誰も予想していなかったであろう。当時、別路線の実験を進めていたが、*Dio2*の発現結果が芳しくなく、仕方なく甲状腺ホルモンの不活性化酵素であるIII型脱ヨード酵素 (*type 3 deiodinase, Dio3*) の発現に目を向けることになった。とはいえ、光周性のメカニズムは*Dio2*で十分説明できるため、「切片が余っているからついでに調べておこう」という軽い気持ちであった。しかし、結果は驚くべきものであった。長日条件で発現が誘導される*Dio2*とは全く逆に、*Dio3*の発現は長日条件で抑制されていたのである [12]。活性化酵素が増えると同時に、不活性化酵素が減る—そんな出来すぎた仕組みを世界で最初に目撃できるとは、本当に研究者はやめられない。レベルは全くもって違うが、イスラエルのAvram Hershko教授は、世界中でタンパク質の生成経路が脚光をあびる中、大学院生のAaron Chiechanoverに与えるテーマが尽きてしまい、仕方なくタンパク質分解の仕事に彼に与えたところ、その結果がユビキチンシステムの発見に繋がり、2004年のノーベル化学賞受賞に至ったという (Abram Hershko, Aaron Chiechanover, Irwin Rose共同受賞)。筆者は2007年のリンダウ会議 (ノーベル賞受賞者と若手研究者が交流する会議) に参加した際、幸運にもHershko教授の話をうかがう機会があった。「誰もまだ注目していない点に取り組みば、面白い結果が出るかもしれないし、出ないかもしれない。そんなことどちらでもいいではないか」とヒョウヒョウと語る教授の言葉が心に残っている。

そして時代は一網打尽のゲノムワイドな解析に繋がる。2008年、ウズラにおいて光周性反応を引き起こす分子カスケードが網羅的に解析された [13]。もちろんターゲットはウズラの光周性中枢であるMBH、すなわち*Dio2*や*Dio3*が働いて性腺軸を調節する脳部位である。しかし、ここでまた常識をくつがえす結果が現れる。長日刺激に真っ先に反応する

のはMBH内の遺伝子ではなく、MBHを取り囲むPTの甲状腺刺激ホルモンベータサブユニット (*thyrotropin beta-subunit, TSHB*) と*eyes absent 3 (EYA3)* だったのである。そして、PTで合成された甲状腺刺激ホルモンがMBHの受容体に作用して*Dio2*や*Dio3*を動かす。鳥類光周性の歴史では注目度の低かったPTが実は光周性反応の要であるとは、まさに「真実は小説より奇なり」である。

4. 哺乳類の光周性

光周性研究の目覚ましい発展は、哺乳類においても例外ではない。実は鳥類よりも一足早くゲノムワイドな解析があちこちで行なわれており、ジャンガリアンハムスターで視床下部のT₄-binding proteinが光周性に関わることや [14]、retinoidシグナリングが体重の季節変化に関わること [15] などが次々と報告されていた。これらの報告はウズラで重要性が見いだされた*Dio2*や*Dio3*などと重複せず (T₄-binding proteinはニアミスであるが)、一見、鳥類と哺乳類とで別のメカニズムが存在するように思える。しかし、基本的に哺乳類の研究は数ヶ月間じつくりと日長条件に同調させた際に見られる状態を焦点としており、長日刺激の初期に起こるクリティカルな変化を焦点としたウズラの実験とは根本が異なる。ではウズラと同じ焦点のもと、ハムスターに長日刺激を与えたらどうなるかということ、*Dio2*や*Dio3*はウズラと同様、日長に反応する [16]。しかも、哺乳類ではこれらの遺伝子発現がメラトニンに制御されている [16]。すなわち、鳥類と哺乳類において光周性の中核メカニズムに関わる遺伝子は保存されているが、入力経路のみが異なる。この保存性に立ち、哺乳類独自の研究ではバールに包まれていた事象が、鳥類の研究によって脚光を浴びるようになった。例えば、PTにおける*TSHB*の発現が日長に影響を受けることは1988年の時点で既にハムスターで報告されていたが [17]、その機能は全く分かっていなかった。前節で述べた2008年のウズラにおける研究から、光周反応の引き金因子としての役割が突然クローズアップされたのである。

脳内光周性反応における主要な役者が解明され、これまで太刀打ちできなかった様々な光周性の謎に切り込むことができる—筆者がドイツへ渡ったのはこのような好機であった。ここで、ドイツ留学時の研究に移る前に、公私含めて100回ほど聞かれた質問、「なぜドイツなのか？」の答えに触れておきたい。ちなみに、この質問の裏には「なぜ研究留学者

の大多数がめざすアメリカではないのか？」との含みがある。一言で答えるならば、「ヨーロッパが好きで、自分に合っているから」なのだが、そう思う決定打はヨーロッパの雰囲気にある。ヨーロッパは伝統を重んじる気質から、見た目が派手な研究よりも、コツコツと時間をかけて積み上げる研究が重視される。研究者たちは自身が本質とを感じる研究を誰が何と言おうとことんまで突き詰め、社会はそれを広く受入れている。そのため、研究者同士の関わりは競争をベースにしたものではなく、尊重や受容をベースに成り立っている。このような雰囲気に惹き付けられ、ヨーロッパの中でも特に重厚感あふれる研究が盛んなドイツにて、Horst-Werner Korf教授に4年間お世話になったわけである。Korf教授の包容力に助けられ、ドイツ生活では雑音を気にせず純粹に研究に没頭できたと同時に、日本の常識ではありえないような人々の行動様式や出来事に直面し、生まれて以来30年近く日本で築いてきた価値観がいとも簡単に崩れ落ちた。とはいっても日本的価値観を捨てたのではなく、ドイツの価値観との融合から幅広い視点が養えたように思う。余談であるが、最近の学生は海外離れが進んでいると聞かすが、少しでも自分の殻が窮屈だと感じるならば、とりあえず海外へ飛び出してみることをお勧めする。研究水準のみに着目すれば、今や海外へ行かずとも日本国内でも立派な研究ができるが、海外生活の意義は研究内容以外の次元にも溢れている。

ドイツでは、かねてより疑問に思っていたメラトニン受容体の謎に取り組むことになった。哺乳類では*Dio2*や*Dio3*がMBH内のグリア細胞であるタニサイトに発現し、メラトニンの投与によってその発現量が調節される [16]。しかし、タニサイトには既知のメラトニン受容体MT1やMT2が存在しない(数年後にPTのTSHがタニサイトのTSH受容体経由で*Dio2*や*Dio3*を調節できると分かったが、当時はそのようなメカニズムを夢にも思わなかった)。そして興味深いことに、メラトニン関連受容体のGPR50がタニサイトに発現し [18]、さらにMT3/QR2の存在も示唆されている [19]。筆者は既に、光周性研究には予想外のことが幾らでも起こりうる「何でもあり」状態と認識していたため、MT1・MT2以外の受容体の重要性を示すつもりで、C3Hをバックグラウンドにもつメラトニン受容体のノックアウトマウス (MT1 KO, MT2 KO, MT1/MT2 KO) で*Dio2*や*Dio3*の発現を調べた。ちなみに光周性の研究で周年繁殖性のマウスを利用できる背景に

は、CBAなどメラトニン合成能を持つ系統では、*Dio2*や*Dio3*の発現がウズラやハムスターと同様、日長に反応するという知見がある [20]。しかし結果は、MT1を欠損すると光周性反応が起こらないというものであった [21]。これはこれでMT1の機能を直接証明する重要なデータなのだが、多少拍子抜けしてしまった。が、続きはまだあった。1996年にWeaverらによりハムスターのMT2遺伝子がnatural knockoutされていることが示され [22]、MT2受容体は光周性に関係がないと認識されていたが、驚いたことに、筆者らの結果によると、MT2のノックアウトマウスでは*Dio3*の光周性反応が野生型よりも強かったのである [22]。つまり、MT2は光周性反応を弱める働きを持ち、ハムスターでは強力な光周性反応を獲得して生存率を高く維持するために、MT2がnatural knockoutされたことを示唆する。遺伝子がいかに自然淘汰されてきたのかについては実験的な証明が困難であるが、大変ロマンのかき立てられる説である。

ドイツ留学時代には、PTからのプロラクチン制御因子としてのエンドカンナビノイドなど、他にも驚きの結果に支えられた研究をさせていただいたが、本会誌の前号 (Vol. 16, No. 1) で既に紹介していることを書き添えておく。

5. 季節と情動、ストレス、栄養—光周性の新たな展開へ

新しい研究環境は、新しい課題へとシフトするチャンスである。そして環境の変化が大きければ大きいほど、課題を飛躍させるチャンスは大きい。筆者は2009年の12月から九州大学大学院農学研究院に着任し、栄養学に30年以上たずさわっておられる古瀬充宏教授にお世話になっている。教員ポストの自由と責任のもと、新しい研究グループで新しい課題をゼロから始めるチャンスに恵まれた。

ここで筆者はあらためて光周性研究を一步引いた視点から眺めてみた。すると、季節と生物の関わりの大きく複雑な構図がおぼろげながら見えてきた。季節リズムは生物にとって宿命であり、生物はそのリズムに多様な性質を上手く絡ませながら、より良く生きる術を身につけてきた。生存率にダイレクトな影響を及ぼす生殖機能のみならず、代謝やストレス反応、情動、また免疫に至るまで、生物は今何をすべきで何をすべきでないかを体で知っている。近年解明されてきた光周性の分子機構はその優れた仕組みを目に見える形で示しつつあるが、果たしてそ

れが全体の階層的構造を束ねるマスター機構であるのか、あるいは独立した光周性の各機能のうち生殖機能に特異的な機構であるのか、まだ誰も知らない。もし前者であるならば、人間社会において深刻な問題である冬期うつ病や季節的な自殺率の変動、また脂肪率、免疫機能の季節変化との繋がりはどうなっているのか。あるいは後者の場合には、一体どのような仕組みが各機能の背後にあるのか。また各機能同士には如何なる関連があるのか。考えを巡らせれば、光周性の研究が取り組まなければならない課題が多くある。もちろん全ての側面を一気に検討することは不可能であるが、まずは起点として、生殖以外の光周性のメカニズム、すなわちストレス・情動の光周性からの取り組みを進めている。光周性の全貌が一つの山とするならば、未開の登山道を開拓すればいつか他の登山道と繋がるかもしれないし繋がらないかもしれない。先のことは全く分からないが、今は地道に新しい足場を固めている。とはいえ、古くから多くの動物モデルが報告されてきた季節繁殖と異なり、ストレス・情動については明確な反応性を示す動物モデルを作成するところからのスタートである。山あり谷ありの日々であるが、多くの方々に支えられていることを励みに、少しずつでも前進を続けたい。

新しい環境はまた、新旧の融合が生まれるチャンスでもある。現研究室の古瀬先生は、栄養によってストレスやうつ症状を軽減させる研究を進めてこられ、数々の栄養素を同定されてきた [23]。他にも、研究室内では栄養とアレルギーの関係や生後発達期の栄養など、生体に対する栄養の重要性が広く研究されている。これらを知るにつれて、筆者は根本的な疑問を抱きはじめた。そもそも栄養の根源は地球上に育つ植物やそれを食べる動物であり、そこには当然季節がかかわる。植物には旬の季節があり、野生生物には季節繁殖性があるのだ。ならば、栄養の季節サイクルは生物にいかなる影響を及ぼすのであろうか？ 生物は元来、季節ごとに異なった栄養バランスに慣れ親しんできたが、そこに生物学的な意義はあるのだろうか？ 人間が今や年中同じものを食べ続けることが、季節に制御されるメカニズムにいかなる影響を及ぼすのだろうか？ 現在、時間薬理学や時間栄養学によって、同じ薬や栄養でも摂取する時刻によりその効果が異なることが解明されてきているが、同じ原理で、季節ごとに体が必要とする栄養が異なることは十分あり得る。このような観点から、「季節栄養学」としての科学的知見

を深めるべく、こちらも地道に足固めを行なっている。

6. おわりに

これまで10年余り光周性研究にたずさわって、ようやく1年前に独立グループを形成したという段階で学術奨励賞という栄誉をいただいたことは、今後に向けて強く背中を押されたようで、あらためて気持ちが引き締まる思いである。大学の教員はポストク時代には無かった仕事が膨大にあり、この1年間はとにかく仕事をこなすことで手一杯であったが、徐々に研究と教育のバランスが取れてきたように思う。研究に関しては新たなテーマに取り組み初めたとはいえ、これまで光周性もリズムも関わっていない研究室に飛び込んだため、明暗を調節する飼育箱(コフィン)制作からスタートしたが、大阪大学の中村渉先生の懇切丁寧なご協力もあり、学生たちと共になんとか飼育環境を整えることができた。研究道具もノウハウも手探り状態であるが、多方面から手助けをいただいております、感謝している。またそれをきっかけに、異分野の研究者から共同研究の声をかけていただくことも増え、あらためて学際的な時間生物学の中で育てていただいた意義を感じている。自らの研究を掘り進めると同時に、横型の融合分野を増やしていく形でも、時間生物学の発展に貢献できればと思う。

昨年から色々と研究の種をまき、現在、ようやく生育するものが見え隠れする段階であるが、容赦なくはっきりとした出口や業績を求められるプレッシャーは強い。それでも、このような時だからこそ、本質的な仕事を大切に育て抜く気持ちが試されているように思う。自分の前にその片鱗を見せてくれた真実に対して、本来の姿まで近づけてあげるのが我々研究者の責任ではなからうか。時間生物学会の皆様には、どうか、今後を温かく見守っていただきたい。

謝辞

これまでの研究を導き、また深い洞察を与えてくださった名古屋大学の海老原史樹文教授ならびに吉村崇教授、そしてドイツで温かくご指導してくださったHorst-Werner Korf教授に感謝いたします。新天地のスタートを力強くサポートして下さった九州大学の古瀬充宏教授、ならびに友永省三助教に深く感謝いたします。現在、手探り状態の研究にも関わらず、楽しく研究を進めてくれている大学院生

の皆様にも感謝いたします。また時間生物学会の先生方には、国内外の学会等ふとしたきっかけで温かく交流していただき、この場をお借りしてお礼を申し上げます。本稿では青臭いことも述べさせていただきましたが、研究に対する想いを熱く語るような雰囲気を学会内に築き上げてくださった学会員の皆様に、感謝を申し上げます。

追伸

最後になりましたが、東日本大震災で被災された方々、また二次的被害を被られた方々に、心よりお見舞いを申し上げます。

引用文献

- 1) Messenger S, Ross AW, Barrett P, Morgan PJ: Proc Natl Acad Sci U S A 96: 9938-9943 (1999)
- 2) Lincoln G, Messenger S, Andersson H, Hazlerigg D: Proc Natl Acad Sci U S A 99: 13890-13895 (2002)
- 3) Yasuo S, Watanabe M, Okabayashi N, Ebihara S, Yoshimura T: Endocrinology 144: 3742-3748 (2003)
- 4) Gwinner E, Hau M, Heigl S: Brain Res Bull 44: 439-444 (1997)
- 5) Dardente H, Menet JS, Poirel VJ, Streicher D, Gauer F, Vivien-Roels B, Klosen P, Pevet P, Masson-Pevet M: Mol Brain Res 114: 101-106 (2003)
- 6) Yasuo S, Watanabe M, Tsukada A, Takagi T, Iigo M, Shimada K, Ebihara S, Yoshiura T: Endocrinology 145: 1612-1616 (2004)
- 7) Follett BK, Sharp PJ: Nature 223: 968-971 (1969)
- 8) Yoshimura T, Yasuo S, Watanabe M, Iigo M, Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S: Nature 426: 178-181 (2003)
- 9) Yamamura T, Hirunagi K, Ebihara S, Yoshimura T: Endocrinology 145: 4264-4267 (2004)
- 10) Follett BK, Nicholls TJ: J Exp Zool 232: 573-580 (1984)
- 11) Karsch FJ, Dahl GE, Hachigian TM, Thrun LA: J Reprod Fert Suppl 49: 409-422 (1995)
- 12) Yasuo S, Watanabe M, Nakao N, Takagi T, Follett BK, Ebihara S, Yoshimura T: Endocrinology 146: 2551-2554 (2005)
- 13) 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: Nature 452: 317-322 (2008)
- 14) Prendergast BJ, Mosinger B, Kolattukudy PE, Nelson RJ: Proc Natl Acad Sci U S A 99: 16291-16296 (2002)
- 15) Ross AW, Webster CA, Mercer JG, Moar KM, Ebling FJ, Schuhler S, Barrett P, Morgan PJ: Endocrinology 145: 13-20 (2004)
- 16) Watanabe M, Yasuo S, Watanabe T, Yamamura T, Nakao N, Ebihara S, Yoshimura T: Endocrinology 145: 1546-1549 (2004)
- 17) Wittkowski W, Bergmann M, Hoffmann K, Pera F: Cell Tissue Res 251: 183-187 (1988)
- 18) Barrett P, Ivanova E, Graham ES, Ross AW, Wilson D, Ple H, Melcer JG, Ebling FJ, Schuhler S, Dupre SM, Loudon A, Morgan PJ: J Endocrinol 191: 687-698 (2006)
- 19) Boutin JA, Audinot V, Ferry G, Delagrangre P: Trends Pharmacol Sci 26: 412-419 (2005)
- 20) Ono H, Hoshino Y, Yasuo S, Watanabe M, Nakane Y, Murai A, Ebihara S, Korf HW, Yoshimura T: Proc Natl Acad Sci 105: 18238-18242 (2008)
- 21) Yasuo S, Yoshimura T, Ebihara S, Korf HW: J Neurosci 29: 2885-2889 (2009)
- 22) Weaver DR, Liu C, Reppert SM: Mol Endocrinol 10: 1478-1487 (1996)
- 23) Yamane H, Kurauchi I, Denbow DM, Furuse M: Asian-Aust J Anim Sci 22: 296-304 (2009)