

【研究背景】

サンゴやウミガメ、ウミユスリカなど、沿岸部に生息する多くの動物は、新月や満月など、月の満ち欠けの情報を頼りに集団で一斉に産卵や繁殖活動を行います。これらの現象は沿岸部の動物において特に顕著ですが、アフリカのサバンナ地帯に生息するヌーなど、海から遠く離れた陸上の動物においても、繁殖活動や分娩のタイミングが月の満ち欠けと関係していることが古くから報告されていました。さらに興味深いことに、最近の研究から、私たちヒトにおいても、月経周期や睡眠、さらには双極性障害の躁（そう）と鬱（うつ）の周期が、月の満ち欠けの影響を受けることが明らかとなり、月の満ち欠けと生き物の営みの関係が注目を集めています。しかし、これらの月に関連した生物の営みを制御する仕組みは謎に包まれていました。

トヨタ紡織株式会社では潮の干満を産み出す起潮力に着目し、起潮力の変化に合わせた照明制御や給餌等で食料の生産性を高める技術開発に取り組んできました。名古屋大学トランスフォーメティブ生命分子研究所とトヨタ紡織株式会社は起潮力が生物に及ぼす影響を解明するために2018年から共同研究契約を締結し、2018年から共同研究を行ってきました。

【新月、満月の大潮に一斉に集団産卵するクサフグ】

クサフグは北海道南部から九州まで各地に分布する全長15cm程度のフグで、体背部が暗緑色のため、クサフグと呼ばれています。クサフグは普段ばらばらに生活していますが、繁殖期である5月中旬から7月中旬の新月と満月の大潮の日になると、数百匹から数千匹が大群となって海岸に押し寄せ、波打ち際に飛び込み、ピチピチと一斉に震えて、壮大な産卵ショーを繰り広げます（以降、ピチピチ行動と呼ぶ）（図1）。この一斉産卵の際には、放精された精子で海がミルクのように白く染まります。人々は古くからこの壮大な産卵ショーに魅了されてきましたが、なぜ、クサフグが新月と満月の満潮の時間に、大群で海岸に押し寄せて、一斉に集団産卵するのかは謎に包まれていました。



図1. クサフグの波打ち際での一斉集団産卵の様子

【大潮で産卵を引き起こす大潮遺伝子の発見】

生物のからだの中には様々な周期のリズムを刻む体内時計が備わっています。一番研究が進んでいるのは睡眠・覚醒のリズムに代表される1日周期のリズムで、概日（がいじつ）リズム、あるいは日周（にっしゅう）リズム^{注5}と呼ばれています。一方、1か月周期で観察される生物のリズムを月周（げっしゅう）リズムと呼びますが、クサフグの集団一斉産卵は新月と満月の大潮のタイミングで、2週間毎に（ひと月に2回）観察されるので、半月周（はんげっしゅう）リズムと呼ばれています。研究グループは、自然環境下で明瞭な半月周リズムを示すクサフグに着目することで、月のリズムの分子機構の解明に取り組みました。

まず、クサフグが産卵する大潮と、産卵しない小潮の間で、クサフグの脳の視床下部、下垂体において発現変動している遺伝子を網羅的に探索したところ、大潮で活性化する「大潮遺伝子」が87個、小潮で活性化する「小潮遺伝子」が38個見つかりました（図2左）。大潮遺伝子の中には繁殖活動を制御する司令塔の生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（*gnrh1*: gonadotropin releasing hormone 1）遺伝子がありました。

そこで次に、司令塔の *gnrh1* 遺伝子が大潮で活性化される仕組みを明らかにするために、空間的トランスクリプトーム解析^{注6}とプロモータ解析^{注7}を実施したところ（図2右）、大潮遺伝子の中の *cebpd*（CCAAT enhancer binding protein delta）という転写因子が *gnrh1* の発現を制御していることが明らかになりました。

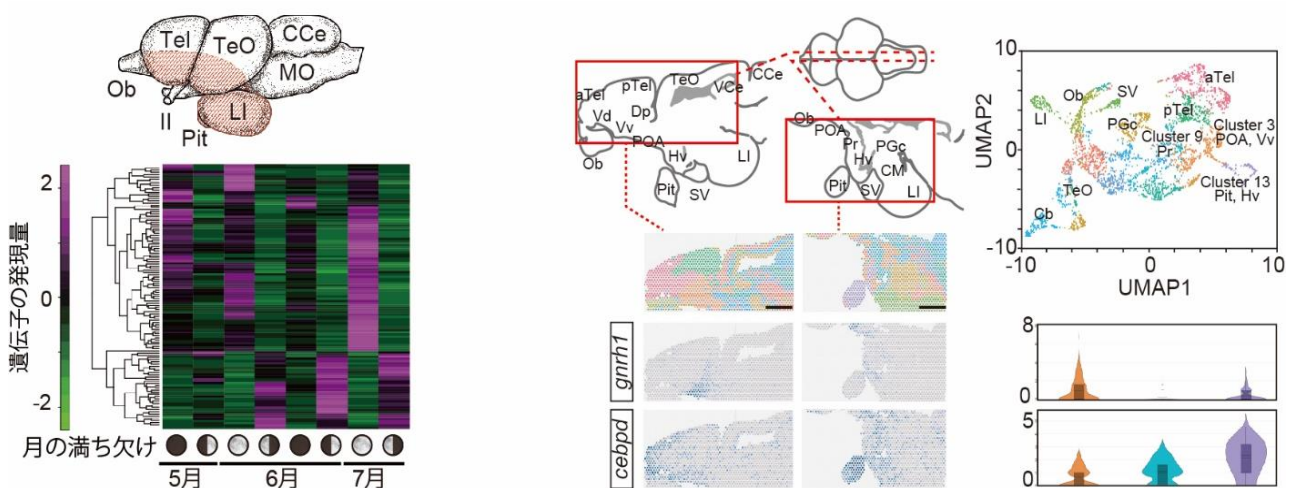


図2. 大潮で産卵活動を促す大潮遺伝子の発見。 左) 視床下部と下垂体を含む脳部位（赤色の網掛けの部位）（上図）で網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、87個の大潮遺伝子、38個の小潮遺伝子を発見した（下図）。 右) 空間的トランスクリプトーム解析で、脳内での全ての遺伝子の発現部位を明らかにしたところ、大潮で活性化する転写因子の *cebpd* 遺伝子が繁殖活動の司令塔の *gnrh1* 遺伝子と同じ部位で働いていることが明らかになった。

【プロスタグランジン E₂ はフェロモンとして一斉集団産卵を誘起する】

前述の網羅的な遺伝子発現解析では、*gnrh1* や *cebpd* の他にもプロスタグランジン E₂ (PGE₂) の受容体も大潮のタイミングで活性化していることが分かりました。キンギョやコイなどの淡水魚ではプロスタグランジン F_{2α} がフェロモンとして繁殖活動に関わることが知られていたため、クサフグでは PGE₂ が集団一斉産卵に関与しているのではないかと考えました。そこで、クサフグが集団一斉産卵している際に海水を採取して、液体クロマトグラフィー質量分析計^{注8)} で海水成分を分析してみたところ PGE₂ が検出され、産卵時に海水中に PGE₂ が分泌されていることが明らかになりました (図 3 左)。そこで、PGE₂ がフェロモンとして働くかを検討するため、海岸の産卵場を模した水槽を実験室に作って、PGE₂ を海水中に投与してみたところ、一斉産卵時に観察されるピチピチ行動が誘起されたことから (図 3 右)、産卵時に海水中に分泌される PGE₂ が、周囲のクサフグの産卵行動を誘起することで、集団での一斉産卵がおこることが分かりました。

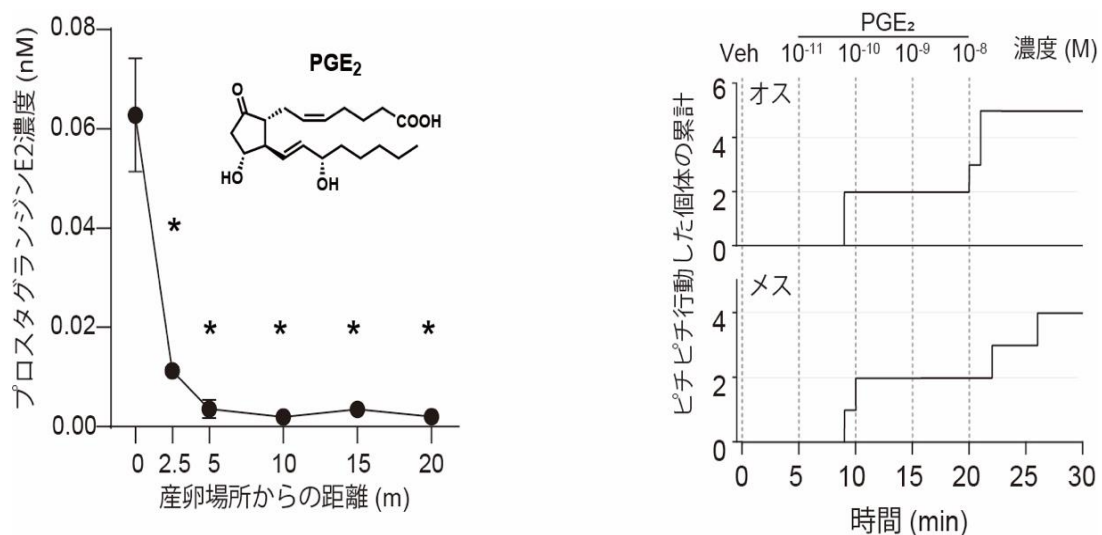


図 3. 産卵時に海水に放出されるプロスタグランジン E₂ (PGE₂) は周囲の個体の産卵行動を誘起する。左) 海水中の PGE₂ の濃度は産卵場所から離れるにつれて低くなった。右) 産卵場を模した水槽に PGE₂ を投与すると産卵時に観察されるピチピチ行動が誘起された。

【成果の意義】

人類は古の時代より、月と地球と太陽が織りなす天体運動によってもたらされる生物の不思議なリズム現象に魅了されてきましたが、その分子機構は謎に包まれています。

今回の研究では、明瞭な半月周リズムを示す野生のクサフグに最先端のゲノム科学を適用したエコゲノミクスによって、クサフグの繁殖活動の半月周リズムを制御する

cebpd という遺伝子を発見しました（図 4）。*CEBPD* 遺伝子はヒトにも存在しており、ヒトでは細胞の分化、増殖、成長、炎症、がんなどに関わることが知られています。*cebpd* 遺伝子は動物界に広く存在するため、クサフグ以外の動物においても月のリズムに関与しているか今後の研究が期待されます。

また、今回の研究では、 PGE_2 がフグの一斉産卵を誘起することが明らかになりました（図 4）。ヒトを含む哺乳類では PGE_2 は分娩時に子宮で大量に産生され、分娩を促します。魚類においても同じ PGE_2 が産卵を促します。分娩、産卵という違いはありますが、哺乳類でも魚類でも同じ分子が次世代を産む過程において重要な働きを担っているのです。また、フグにおいては産卵時に海水中に放出された PGE_2 を周囲の他個体がフェロモンとして利用することで、集団で一斉に産卵を同期させ、繁殖の成功率をあげている点も興味深いです。

今後、生物の月のリズムの分子機構がさらに解明されることで、動物、植物の生産性や健康の向上に資する応用研究がさらに加速することが期待されます。



図 4. 大潮でクサフグが集団産卵するしくみ。大潮になると活性化する転写因子の *cebpd* が繁殖活動の司令塔の *gnrh1* を刺激することで産卵行動が促される。1 匹が産卵した際に海水中に放出されるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) はフェロモンとして働き、周囲の個体の産卵、放精を促し、集団が同期して一斉に産卵する。（©高橋一誠／名古屋大学 WPI-ITbM）

【用語説明】

注1) エコゲノミクス：

生態学的に興味深い現象を、ゲノム情報を駆使して明らかにする研究手法。

注2) ケミカルバイオロジー：

化学的手法を駆使して生命現象を解明する研究手法。

注3) プロスタグランジンE₂ :

不飽和脂肪酸のアラキドン酸からつくられる生理活性物質で、分娩の他、発熱、疼痛、血管拡張など、体のなかで様々な働きが知られている。

注4) フェロモン :

体の中で作られて体外に分泌されると、同種他個体の行動や生理機能に特有の反応を引き起こす物質のこと。

注5) 概日リズム :

時間の手がかりのない恒常条件下においても、継続して観察される約24時間周期の内因性のリズム。一方、外部環境が変動する環境下で、1日周期で観察される生物のリズムは日周リズムと呼ばれる。日周リズムには概日時計によって制御される生物リズムと、温度や光など24時間周期で変動する環境因子に応答しているだけで、内因性の概日時計に駆動されていないリズムも含まれる。

注6) 空間的トランスクリプトーム解析 :

組織切片上で組織や細胞の位置情報を保持したまま、網羅的な遺伝子発現情報を得る解析方法。

注7) プロモータ解析 :

遺伝子の転写調節機構を生物発光などを用いて明らかにする方法。

注8) 液体クロマトグラフィー質量分析計 :

液体クロマトグラフで分離した成分をイオン化し、質量電荷比ごとに分離して、質量検出器で検出する方法。

【論文情報】

雑誌名 : Current Biology オンライン版

論文タイトル : Prostaglandin E₂ synchronizes lunar-regulated beach-spawning in grass puffers (プロスタグランジンE₂は月によって制御される一斉集団産卵を同期させる)

著者 : Junfeng Chen, Yuma Katada, Kousuke Okimura, Taiki Yamaguchi, Ying-Jey Guh, Tomoya Nakayama, Michiyo Maruyama, Yuko Furukawa, Yusuke Nakane, Naoyuki Yamamoto, Yoshikatsu Sato, Hironori Ando, Asako Sugimura, Kazufumi Tabata, Ayato Sato, and Takashi Yoshimura (陳 君鳳、片田 祐真、沖村 光祐、山口 大輝、顧 穎傑、中山 友哉、丸山 迪代、古川 祐子、中根 右

介、山本 直之、佐藤 良勝、安東 宏徳、杉村 麻子、田畑 和文、佐藤 綾人、
吉村 崇) (下線は本学関係者)

DOI: 10.1016/j.cub.2022.09.062

URL: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(22\)01604-9](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(22)01604-9)

※【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。