

1年のリズムを刻む概年遺伝子を発見

繁殖や渡り、冬眠などのタイミングをはかる体内時計の謎に迫る

【本研究のポイント】

- ・ 生物の体内には約1年の内因性的リズムを刻む「概年(がいねん)時計^{注1)}」が存在するが、その仕組みはあらゆる生物において未解明である。
- ・ 季節変化のない実験室内の恒常条件下で、メダカに概年時計が存在することを明らかにし、1年のリズムを刻む「概年遺伝子」を世界で初めて同定した。
- ・ 概年遺伝子の機能から、脳内での細胞分裂、細胞分化が1年という長い周期のリズムを駆動するのに重要であることが示唆された。

【研究概要】

生物のからだの中には、概ね(おおむね)1年のリズムを刻む「概年時計」と呼ばれる体内時計が存在し、繁殖活動や渡り、冬眠などのタイミングを制御していますが、その仕組みはいかなる生物においても謎に包まれていました。

国立大学法人東海国立大学機構 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[※])及び大学院生命農学研究科の吉村 崇 教授、中山 友哉 特任助教(名古屋大学高等研究院 YLC教員)、谷川 未来 博士後期課程学生、大串 幸 博士前期課程学生らの研究グループは、大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 基礎生物学研究所/生命創成探究センターの青木 一洋 教授らとの共同研究により、メダカに概年時計が存在することを示しました。また数年間にわたるトランスクリプトーム解析^{注2)}の結果、1年のリズムを刻む「概年遺伝子」を同定することに成功し、脳内での細胞分裂、細胞分化が1年という長期的な「時」を刻むのに重要である可能性を示しました。

本研究成果は、2023年12月19日午前5時(日本時間)にアメリカの科学雑誌「米国科学アカデミー紀要」のオンライン版に掲載されました。

【研究背景】

地球の公転運動と地軸の傾きにより、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。野生生物にとって、季節による環境の変化に上手に適応できるか否かは死活問題です。地球上に生命が誕生して以来、季節の変化は毎年必ず訪れているため、生物は進化の過程で、季節の変化を予知して積極的に対応する仕組みを獲得しました。それが、概ね(おおむね)1年の内因性のリズムを刻む体内時計「概年(がいねん)時計」です。つまり、生物は季節の変化に対して、受け身で、行き当たりばったりの対応をしているわけではないのです。

春になると多くの動物が恋の季節を迎えます。一方、冬になると渡りや冬眠をして、厳しい環境を乗り切る動物がいます。概年時計はこれらの営みを適切な季節にタイミング良く行えるように、からだの中で1年の時を刻んでいるのです。しかし、生物が1年という長い周期のリズムを刻む仕組みは、いかなる生物においても明らかにされていませんでした。

【約1年の概年時計を持つメダカ】

青森県から沖縄県まで、日本各地に生息するメダカは古くから日本人に馴染み深い魚です。私たちはこれまでの研究で、メダカの繁殖活動や色覚、行動などが、季節によって顕著に変化することを報告してきました(*Nature Commun* 2013, *Nature Ecol Evol* 2019, *PNAS* 2020 など)。今回、私たちはメダカを屋外の自然条件下で2年間にわたって飼育し、生殖腺(卵巣)の発達の経時的な変化を観察したところ、メスのメダカの卵巣が毎年、4月、5月に発達し、梅雨の時期に一度退縮した後、再び7月、8月に発達するという明瞭なリズムを示すことを見出しました(図1)。

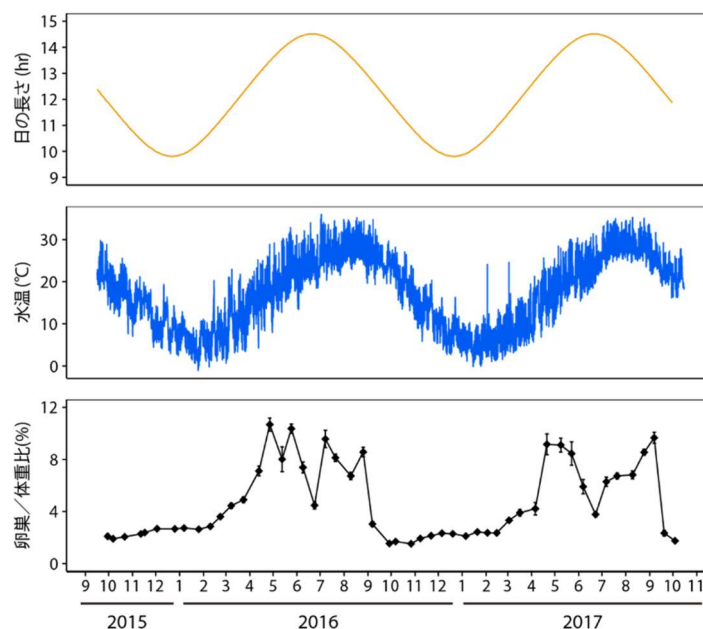


図1. メダカの生殖腺(卵巣)発達の季節変化

この生殖腺の発達のリズムがどのように生み出されているのかを推定するために、日の長さや水温などの環境因子の情報と、メダカ自身の生殖腺の大きさの情報を使って、線形回帰解析^{注3)}を行ったところ、メダカは外部環境からの情報よりも、直近の自分自身の生殖腺の大きさの情報を頼りに生殖腺の季節変化を制御していることが示唆されました。この結果はメダカが単純に外部環境の変化に応答しているだけではなく、自分のからだの中にある内因性の仕組み、すなわち概年時計によって繁殖活動の1年のリズムを駆動している可能性を支持していました。

そこで次に私たちは1年中、日照時間と水温が一定で、環境の季節変動がない実験室内の恒常条件下で、メダカを500日間にわたって飼育し、産卵のリズムを観察したところ、メダカが約半年周期の内因性の概年リズムを刻むことが明らかになりました(図2)。過去の研究で藻類、植物、昆虫、鳥類、哺乳類などの様々な生物種で、概年時計の存在が確認されていますが、恒常条件下における概年時計の周期は5か月から15か月と、種によって異なり幅があることが知られています。メダカの約半年という周期のリズムは1年と比べて、やや短い印象がありますが、他の生物と同様に、5か月から15か月の範囲の中におさまっていたことから、妥当な値と考えられました。

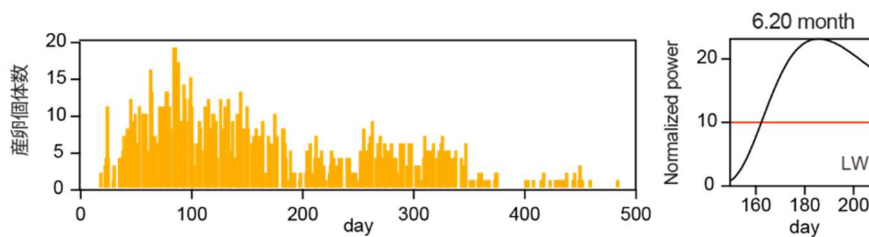


図2. メダカは実験室の恒常条件下で約半年の概年リズムを示した

【1年のリズムを刻む概年遺伝子の発見】

生物のからだの中には概年リズム以外にも、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約1日周期のリズムで、概日(がいじつ)リズム^{注4)}と呼ばれています。概日リズムは「時計遺伝子」と呼ばれる遺伝子の転写・翻訳のフィードバック機構^{注5)}によって刻まれることが明らかにされており、2017年にこの功績に対して米国の3名の研究者にノーベル生理学医学賞が授与されています。

ノビタキという小鳥は明瞭な概年リズムを示しますが、概年リズムの周期が異なるヨーロッパのノビタキと、アフリカのノビタキのF₁交雑世代が、両親集団の中間型の表現型を示したことから、概年時計も遺伝的に制御されていると考えられています。しかし、遺伝子の転写・翻訳は数時間程度で完了してしまうため、概年時計の仕組みを遺伝子の転写・翻訳フィードバック機構で説明するのは難しく、約1年という長期のリズムを生み出す仕組みはあらゆる生物において未解明でした。

研究グループでは概年時計が存在すると考えられているメダカの脳にある視床下部と下垂体^{注6)}を毎月、2年間にわたって採集し、トランスクリプトーム解析を行ったところ、3,341個の遺伝子が1年のリズムを刻んでいることを明らかにしました。また、季節変化

のない実験室内の恒常条件下においても約1年のリズムを刻む518個の「概年遺伝子」を同定することに世界で初めて成功しました。

今回見出した遺伝子の中でも、自然条件下、恒常条件下の両条件下で共通して1年のリズムを刻む98個の遺伝子が、1年のリズムを刻むのに最も重要であると考えられました。そこでその98個の遺伝子について遺伝子オントロジー解析^{注7)}を行ったところ、細胞分裂や細胞分化に関わる遺伝子が有意に多く含まれることが明らかになり、1年という長い周期のリズムを刻むには、脳内での細胞分裂、細胞分化が重要な役割を果たしていることが示唆されました(図3)。

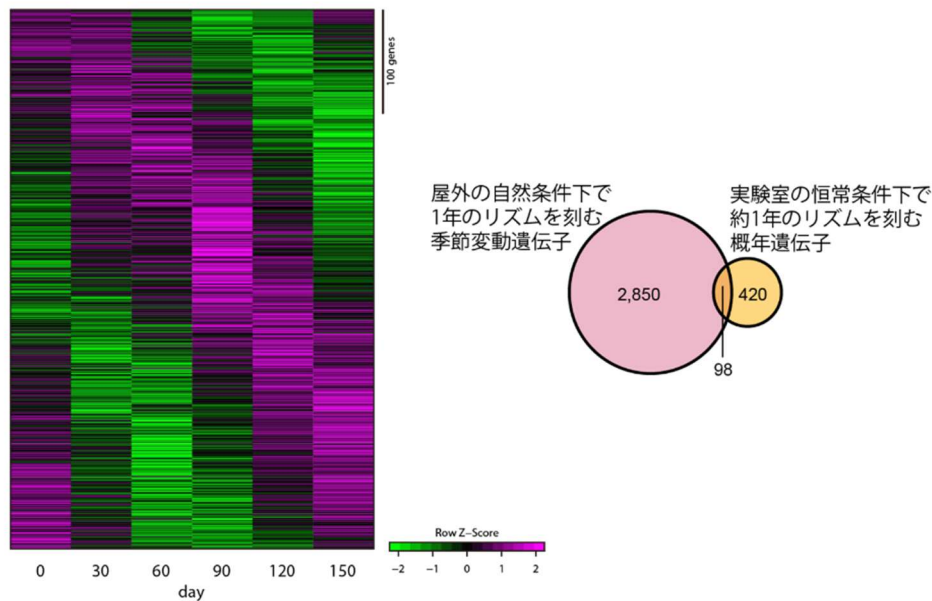


図3. (左) 恒常条件下で約1年のリズムを刻む概年遺伝子を同定した。(右) 自然条件下, 恒常条件下の両方で約1年のリズムを刻む98個の遺伝子が1年のリズムの発振に最も重要な遺伝子と考えられた。

【成果の意義】

植物の開花、動物の繁殖活動、渡り、冬眠などの生物の営みは、毎年決まった季節に行われます。ヒトにおいても心疾患、脳血管疾患、肺炎、インフルエンザなどのほか、うつ病、双極性障害、統合失調症などの精神疾患が冬に重症化し、冬季に死亡率が顕著に上昇します。これら様々な疾患の季節変化は私たちのからだの中にある概年時計によって支配されていると考えられていますが、その仕組みは分かっていません。

今回、メダカにおいて世界で初めて概年リズムを刻む概年遺伝子の存在が明らかになりました。今後、さらに概年遺伝子の働きを明らかにしていくことで、ヒトの季節性疾患の分子機構のほか、様々な生物にみられる季節にまつわる営みの分子機構が明らかになることが期待されます。

【付記】

本研究は科学研究費補助金(19H05643; 吉村崇、中山友哉、四宮愛、19H05546; 吉村崇、19H05798青木一洋)、ExCELLS(19-318, 20-322, 21-324, 23EXC323)等の支援を受けて実施しました。

【用語説明】

注1)概年(がいねん)時計:

環境の季節変化がない実験室内の恒常条件下でも観察される概ね(おおむね)1年の内因性のリズムを刻む体内時計。自然条件下では環境の季節変化に同調している。概年時計は毎年繰り返される季節の中で、繁殖活動、冬眠、渡りなどを適切なタイミングで行うのに役立っている。

注2)トランスクリプトーム解析:

組織や細胞内におけるすべての遺伝子転写産物(RNA)を網羅的に解析する研究方法。

注3)線形回帰解析:

既知の変数の値を使用して、未知の変数の値を予測するデータ分析手法。

注4)概日(がいじつ)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生物リズム。地球上のほとんどの生物に観察されており、昼夜の環境変動に適応するために、進化の過程で獲得された。

注5)転写・翻訳フィードバック機構:

時計遺伝子と呼ばれる特定の遺伝子から転写・翻訳されて作られた時計タンパク質が、自身の遺伝子発現を自己抑制するネガティブフィードバック制御によってリズムが生み出されるという仕組み。

注6)視床下部と下垂体:

脳の底部に位置し、様々なホルモンの分泌を制御する司令塔の役割を果たし、からだの恒常性の維持に必須の役割を果たしている。

注7)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。

【論文情報】

雑誌名: Proceedings of the National Academy of Sciences, USA (米国科学アカデミー紀要) オンライン版

論文タイトル:A transcriptional program underlying the circannual rhythms of gonadal development in medaka(メダカの生殖腺発達の概年リズムを支える転写プログラム)

著者: Tomoya Nakayama¹, Miki Tanikawa¹, Yuki Okushi¹, Thoma Itoh², Tsuyoshi Shimmura¹, Michiyo Maruyama¹, Taiki Yamaguchi¹, Akiko Matsumiya¹, Ai Shinomiya², Ying-Jey Guh¹, Junfeng Chen¹, Kiyoshi Naruse, Hiroshi Kudoh, Yohei Kondo², Honda Naoki, Kazuhiro Aoki², Atsushi J. Nagano, and Takashi Yoshimura¹(中山 友哉¹、谷川 未来¹、大串 幸¹、伊藤 冬馬²、新村 毅¹、丸山 迪代¹、山口 大輝¹、松宮 晃子¹、四宮 愛²、顧 穎傑¹、陳 君鳳¹、成瀬 清、工藤 洋、近藤 洋平²、本田 直樹、青木 一洋²、永野 惇、吉村 崇¹)

1:名古屋大学 2:基礎生物学研究所/生命創成探究センター

DOI: 10.1073/pnas.2313514120

URL: <https://doi.org/10.1073/pnas.2313514120>

※【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。