

## 2021 年度日仏海洋学会賞

# 魚類における環境ストレスの解明と健魚育成への応用に関する研究

中野 俊樹（東北大学大学院農学研究科）

この度は思いもかけず、日仏海洋学会賞を頂くことになり、身に余る光栄です。大学院を修了後、教育研究者として大学に勤める機会を得て以来、多くの共同研究者と学生に恵まれ基礎と応用の狭間で地道に行ってきた研究がこのような形で認められたことは望外の喜びであり、それらの共同研究を代表して栄えある賞を頂いたものと理解し御礼申し上げます。

## 1. はじめに

世界的な漁業資源減少のため養殖に対する需要は年々増加しており、FAO によると全漁業生産量の約半分が養殖によると報告されている。世界の養殖生産量は 8200 万トン強であるが、そのうちの約 6 割を魚類養殖が占めている [1]。そして 2050 年までには養殖水産物が水産物由来の主要タンパク質源になると推定され、適正なモニタリングと評価による養殖環境と養殖魚の健康と品質の管理は今後ますます重要になると思われる [2, 3]。気候変動、赤潮、医薬品、過密、化学物質などローカルとグローバルな要因が複合した環境ストレスは、漁獲量や養殖の生産性、そして漁獲物の品質に影響を与える。我々は国内外の共同研究者や学生らと共に養殖対象種を用い遺伝子、細胞および個体レベルで魚類における環境ストレスに対する反応（応答）と防御の解明に取り組み、その結果を養殖魚の健康に応用する研究を行ってきた。以下にそれら研究成果の概要について紹介する。

## 2. ストレスとは

Everybody knows what stress is and nobody knows what it is [4].

この言葉はストレスの概念を初めて生物に適用したハンス・セリエによるものである。彼は外的刺激要因に反応する生体内の状態をストレス、そしてそれを引き起こす刺激をストレスサーと定義した。しかし現在では、生体に様々な反応を起こす刺激、すなわちストレスサーのことをストレスと捉え、それに対する生体変化をストレス反応と呼んでいる。喩えるならストレスはゴムボールを指で押した時のへこんだ状態であり、圧力のようにストレスを誘導する外的要因がストレッ

サーである。ストレスを受けると動物体内では「中枢神経系」、ホルモン分泌の「内分泌系」および生体防御の「免疫系」の三つのネットワークがクロストークし、恒常性を維持しようとする。

## 3. 環境ストレスに対する反応

### 3.1. ストレスタンパク質への影響

細胞における特徴的なストレス反応は、一群のストレスタンパク質の発現である。代表的なストレスタンパク質はヒートショックタンパク質 (HSP) で、熱により誘導されることから HSP と命名された。しかし、熱以外の様々なストレスでも発現することから近年ではストレスタンパク質と呼ばれ、分子量 70kDa の HSP70 の研究が最も進んでいる。ストレスホルモン・コルチゾルを冷水性のニジマスに投与し熱ストレス後の反応を調べたところ、HSP の発現が抑制されることを見出した。このことは熱帯性のティラピアでは異なっており、魚種や棲息環境による反応の違いに興味を持たれる [5]。また、養殖現場で汎用される抗生物質オキシテトラサイクリンの過剰投与による化学的ストレスでも、ギンザケにおける HSP の発現が抑制されることが分かった [6]。さらに養殖ヒラメに甚大な被害を及ぼす細菌エドワルジエラによる疾病では、HSP や活性酸素消去酵素スーパーオキシドディスムターゼ (SOD) の発現が増大することを明らかにした [7]。

### 3.2. 成長関連因子への影響

魚類の成長は成長ホルモン (GH) とインシュリン様成長因子 (IGF-I) の系で制御されていることが知られている。水槽内の追い回しや空中暴露などのハンドリングによる生理学的ストレスが、IGF-I や GH 受容体など成長関連因子の発現に影響を与えた [8]。このことは比較的マイルドなストレス、すなわち、ストレスの適切なコントロールによる成長関連因子の発現調節の可能性を示唆している。

### 3.3. 体内で誘導されるストレスの質の評価

上述のような種々のストレスが、組織中の HSP、生体の重要な抗酸化物質グルタチオン (GSH)、過酸化脂質などの挙動に及ぼす影響の総合的な解析より、生体内の酸化還元バランスが酸化側に傾き酸化が促進されていることが分かった。すなわち、体内で誘導されるストレスの多くが活性酸素

の関与する酸化ストレスであると推察される [9, 10]. このことは、環境ストレスに対する抗ストレス物質を選択する上で役立ち、その効能と作用機序に科学的根拠を与える。さらにストレスのバイオマーカー (生化学的パラメータ) として HSP や GSH などの成分が優れており、それらマーカーを組み合わせることにより体内で誘導されるストレスの質と程度が評価できると思われる。

#### 4. 健全な養殖魚の育成への応用 [9-14]

脂溶性色素のカロテノイドや植物性ポリフェノールのプロシアニジンなどがストレスによる組織傷害に効果があることを明らかにした。例えば、サケ科魚類の筋肉に特徴的な色調を与えるアスタキサンチンやそれを豊富に含む赤色酵母 *Xanthophyllomyces dendrorhous* (旧学名: *Phaffia rhodozyma*) がストレスによる肝機能不全を改善し、過酸化脂質の蓄積やトコフェロール (ビタミン E) の消費を抑えることを発見した。このことはアスタキサンチンが有する高い抗酸化性が酸化ストレスを効果的に抑制したものと考えられる。これらの成果の一部は養魚用飼料に応用され、抗ストレスおよび肝機能向上のサプリメントとして商品化されている。

#### 5. おわりに

我々は、魚類を対象に環境ストレスに関するユニークな研究を推進してきた。最近では従来の研究に加え、北米で販売が開始された GH 遺伝子組換えスーパーサーモンのリスク評価のためのメタボローム解析、採血を伴わずリアルタイムにストレスを見える化するバイオセンサデバイスの考案、ストレスと腸内細菌叢との相関などについて研究を展開している [15-18]. 今後も SDGs の達成に向けた持続可能な海洋の利用を目指し、様々な分野の知識を活用しそして研究者との交流を通して、科学的根拠に基づいた魚類のストレスマネジメントを追求していきたい。

#### 文 献

1. FAO (2020): The state of world fishery and aquaculture (SOFIA2020). Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, doi:10.4060/ca9229en.
2. Stentiford, G.D., et al. (2020): Sustainable aquaculture through the One Health lens. *Nature Food*, **1**, 468-474.
3. Costello, C., et al. (2020): The future of food from the sea. *Nature*, **588**, 95-102.
4. Selye, H. (1973): The evolution of the stress concept. *Am. Sci.*, **61**, 692-699.
5. Basu, N., et al. (2001): The effects of cortisol on heat shock protein 70 levels in two fish species. *Gen. Comp. Endocrinol.*, **124**, 97-105.
6. Nakano, T., S. Hayashi and N. Nagamine (2018): Effect of excessive doses of oxytetracycline on stress-related biomarker expression in coho salmon. *Environ. Sci. Pollut. Res.*, **25**, 7121-7128.
7. Nakano, T., et al. (2020): Effect of bacterial infection on the expression of stress proteins and antioxidative enzymes in Japanese flounder. *In Evolution of Marine Coastal Ecosystems Under the Pressure of Global Changes*, Ceccaldi, H.J. et al. (eds.), Springer-Nature AG, Switzerland, p. 111-127.
8. Nakano, T., et al. (2013): Acute physiological stress down-regulates mRNA expressions of growth-related genes in coho salmon. *PLoS ONE*, **8**, e71421. doi:10.1371/journal.pone.0071421.
9. Nakano, T. and G. Wiegertjes (2020): Properties of carotenoids in fish fitness: A review. *Mar. Drugs*, **18**, 10.3390/md18110568.
10. Nakano, T. (2020): Stress in fish and application of carotenoid for aquafeed as an anti-stress supplement. *In Encyclopedia of Marine Biotechnology*, S.-K. Kim (ed.), John Wiley & Sons Publications, USA, p. 2999-3019.
11. Nakano, T., et al. (2004): Positive biological actions of astaxanthin in rainbow trout. *Mar. Biotechnol.*, **6**, S100-S105.
12. Nakano, T., et al. (1999): Red yeast *Phaffia rhodozyma* reduces susceptibility of liver homogenate to lipid peroxidation in rainbow trout. *Fish. Sci.*, **65**, 961-962.
13. Nakano, T., et al. (1999): Effect of astaxanthin rich red yeast (*Phaffia rhodozyma*) on oxidative stress in rainbow trout. *Biochim. Biophys. Acta*, **1426**, 119-125.
14. Nakano, T., M. Tosa and M. Takeuchi (1995): Improvement of biochemical features in fish health by red yeast and synthetic astaxanthin. *J. Agric. Food Chem.*, **43**, 1570-1573.
15. Wu, H., et al. (2015): Fish stress become visible: A new attempt to use biosensor for real-time monitoring fish stress. *Biosens. Bioelectronics*, **67**, 503-510.
16. Wu, H., et al. (2019): Development of a novel enhanced biosensor system for real-time monitoring of fish stress using a self-assembled monolayer. *Biosensors*, **19**, 1518 (1-11).
17. Nakano, T., et al. (2011): Daily expression patterns of growth-related genes in growth hormone transgenic coho salmon, *Oncorhynchus kisutch*. *La mer*, **49**, 111-117.
18. Nakano, T., et al. (2019): Metabolome profiling of growth hormone transgenic coho salmon by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *In Oceanography challenges to future earth*, T. Komatsu, et al. (eds.), Springer Nature AG, Switzerland, p. 223-234.