

昆虫生命科学研究の現状と将来の方向性について
—多様性創出原理の分子レベルでの解明を目指して—

平成19年2月

昆虫生命科学研究10年計画検討委員会

目 次

I. はじめに	1
II. 昆虫生命科学研究の歴史と現状	2
III. 今後10年における昆虫研究の重点領域	7
【全体の研究戦略】	7
【STEP 1】昆虫固有の注目すべき生命現象	8
1. 脳と行動	9
a) 昆虫に共通した脳と行動	9
b) 昆虫種に固有な脳構造と行動 – ミツバチを例として –	9
・行動の特徴	
・脳の特徴	
c) 異分野との融合による昆虫脳研究の今後の発展方向	11
・昆虫センサーを模倣した機械システムの知能化	
・昆虫の脳神経系を介した昆虫の行動制御	
2. 内分泌系	13
a) 神経ペプチドシステムの注目すべき現象	13
・昆虫種間における相違点	
・生物一般に共通する点	
b) 幼若ホルモン (JH) の注目すべき現象	15
c) エクジステロイドの注目すべき現象	16
d) 環境情報の受容・処理機構	17
e) 昆虫のボディサイズおよび器官の大きさを決定する機構の多様性	18
3. 生体防御	19
a) 昆虫生体防御研究と自然免疫の普遍性	19
b) ウイルスに対する生体防御機構の解明	20
c) マラリア等の原虫に対する生体防御反応	21
d) 抗菌タンパク質応用の新たなアプローチ	22
4. 生物間相互作用	24
a) 社会性昆虫の特異な生物間相互作用	24
・社会性昆虫に見られる表現型多型 – シロアリのカースト分化	
・他の社会性昆虫の社会性	
・表現型多型としてのカースト	
・化学コミュニケーション	

b) 昆虫－植物間相互作用の分子機構	28
・耐虫性低分子化合物と耐虫性タンパク質	
・耐虫性に特化した組織：乳液	
・昆虫の適応機構	
c) 昆虫と微生物との相互作用	31
・病原犠牲物の感染・伝搬機構	
・共生微生物と宿主との共生機構	
・宿主の栄養と共生微生物	
・宿主の生殖、性決定と共生微生物	
・共生微生物のゲノム	
【STEP 2】 昆虫の生命現象を解析する研究戦略	36
1. 遺伝子レベルでの解析戦略	37
a) DNA マイクロアレイ	37
b) トランスジェニック技術	38
c) 遺伝子発現制御システム	38
d) 発現調節配列（エンハンサー、プロモーター）の探索	40
e) 遺伝子機能阻害	41
f) トランスジェニック系統の維持と保存	41
g) 培養細胞による解析系	42
2. 細胞、個体レベルでの解析戦略	45
a) 蛍光技術を用いた細胞の形態や動態の記載法	45
b) 個体レベルでの解析方法 ー昆虫の自由行動の解析ー	46
c) 細胞レベルと個体レベルの同時解析 ー固定した昆虫を用いた解析ー	46
3. 情報データベースの統合	46
【STEP. 3】 昆虫の多様な生命現象を発現する遺伝子機能およびゲノム構造の解析	49
1. ゲノム情報とバイオインフォマティクス	49
a) 昆虫ゲノム研究の現状	49
b) 昆虫における比較ゲノム解析	51
c) 分散型動原体	51
d) インフォマティクスの重要性	52
e) 統合化データベースの構築	52
f) 統合化データベースの活用	52
g) 昆虫における RNA 研究の現状	53
2. 昆虫種特異的現象に関わる遺伝子の同定とそのゲノム構造種間比較	56

a) 脳神経系	56
・昆虫種固有な現象に関わる遺伝子同定とそのゲノム構造解析	
・昆虫の種特異性に着目した新規機能遺伝子の同定戦略	
b) 内分泌系	58
・神経ペプチドシグナリング機能分化の解明	
・エクジステロイド・JH 合成系に関わる酵素遺伝子群・信号伝達系の解明	
c) 昆虫におけるリポドバイオロジー	61
d) ウイルスと昆虫との相互作用	62
・昆虫ウイルスに対する防御機構の解明	
・宿主制御因子の解析	
e) 共生微生物との相互作用	65
f) 昆虫の社会性および表現型多型	66
・カースト分化の至近メカニズムの解明	
・シロアリにおけるカースト特異的遺伝子の同定	
・表現型多型に関与する遺伝子発現動態の同定	
・進化発生学的研究	
・生物間相互作用	
・化学生態学的解析	
・害虫駆除・外来種問題	
g) ボディプラン等適応形質	70
・翅の起源の解明	
・斑紋と擬態に関与する遺伝子の同定と機能解明	
【STEP 4】 昆虫から得られた研究成果による社会への貢献	74
1. 昆虫制御技術の開発	74
a) 遺伝子組換え昆虫を利用した昆虫制御	74
・農業害虫の防除への利用	
・受粉昆虫、天敵への利用	
・衛生害虫への利用	
b) ゲノム情報を利用した殺虫剤開発	77
・リード化合物の探索・選定	
・リード化合物から開発化合物の創製	
c) 虫害抵抗性品種を用いた害虫防除	80
2. 昆虫を用いた有用物質生産	81
a) 遺伝子組換えカイコを用いた有用タンパク質生産系の開発	82
・遺伝子発現量の改善	

・ヒト型糖鎖を有するタンパク質発現系の開発	
3. 昆虫由来の有用生理活性物質の利用	84
a) 抗微生物タンパク質の社会へ応用	84
・医療への貢献	
・農林・水産業への貢献	
b) 昆虫共生菌産生物質の利用	86
IV. まとめ：これからの昆虫生命科学研究に向けて	89

昆虫生命科学研究10年計画検討委員会委員（50音順）

- 片岡宏誌 東京大学新領域創成科学研究科教授
- 神崎亮平 東京大学先端科学技術研究センター教授
- 木内信 (独) 農業生物資源研究所昆虫科学研究領域制御剤標的遺伝子研究ユニット長
- 久保健雄 東京大学大学院理学研究科生物科学専攻細胞生理化学研究室教授
- 嶋田透 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 鈴木幸一 岩手大学農学部応用昆虫学研究室教授
- 高林純示 京大大学生態学研究センター教授
- 竹田敏 (独) 農業生物資源研究所昆虫科学研究領域長
- 鎮西康雄 三重大学医学部医動物学研究室教授
- 名取俊二 (独) 農業生物資源研究所理事
- 野田博明 (独) 農業生物資源研究所昆虫科学研究領域昆虫・微生物間相互作用研究ユニット長
- 早川洋一 佐賀大学農学部教授
- 伴戸久徳 北海道大学大学院農学研究科教授
- 深津武馬 (独) 産業総合研究所生物遺伝子資源研究部門生物資源情報基盤研究グループ長
- 松本正吾 (独) 理化学研究所分子昆虫研究室主任研究員
- 森肇 京都工芸繊維大学繊維科学部応用生物学科教授
- 柳沼利信 名古屋大学大学院農学生命科学研究科教授

昆虫生命科学研究10年計画検討委員会ワーキンググループ委員（50音順）

- 石橋純 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域制生体防御研究ユニット主任
研究員
- 葛西真治 国立感染症研究所昆虫医科学部主任研究官
- 加藤康仁 日本化薬株式会社
- 神村学 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域制御剤標的遺伝子研究ユニッ
ト主任研究員
- 姜媛瓊 （独）理化学研究所分子昆虫研究室主任研究員
- 日下部宜宏 九州大学大学院農学研究院蚕学教室助教授
- 倉田祥一郎 東北大学大学院薬学研究科教授
- 竹内秀明 東京大学大学院理学研究科生物科学専攻細胞生理化学研究室助手
- 田中良明 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域制御剤標的遺伝子研究ユニッ
ト主任研究員
- 富田正浩 ひろしま産業振興機構 広島県産業科学技術研究所主任研究員
- 新美輝幸 名古屋大学大学院農学生命科学研究科助手
- 畠山正統 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域制御剤標的遺伝子研究ユニッ
ト主任研究員
- 日本典秀 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域昆虫－昆虫・植物間相互作用
研究ユニット主任研究員
- 三浦徹 北海道大学地球環境科学研究院助教授
- 山本公子 （独）農業生物資源研究所昆虫科学研究領域昆虫ゲノム研究・情報解析ユ
ニット主任研究員

I. はじめに

昆虫は、人類が誕生した 500 万年前よりもずっとはやく今から約 4 億年前に現れた祖先生物（トビムシ）から急速に分化して生じた。特に、鳥類や翼竜出現以前の約 3 億年前の石炭紀に翅を得たことで、昆虫の移動範囲が急速に広まり、他の動物に先んじて様々な環境に生息範囲を拡大した。その過程で昆虫は特異な形態や生理・生態的特性を発達させ、あらゆる生物、環境と複雑な相互関係を発展させてきた。そして、2 億 5000 万年前には主要な進化を終え、現存する昆虫グループの大部分が出現していたと推測されている。つまり、人類が出現するずっと以前に、昆虫は地球上のあらゆる環境に適応できる能力を既に身につけていたのである。したがって、昆虫のもつ機能の中に今後の環境変化に適応していく上でのヒントが隠されているといえる。

生物学・生命科学の本来の目的は、生物の多様性と生命現象の普遍性を理解することである。従来は哺乳動物を中心とした生命現象の普遍性に重きが置かれ、昆虫のもつ多様性・特異性のような「生物多様性研究」が社会的に認知されたのはごく最近になってからである。しかし、昆虫の特異性に注目して得られた研究成果が、哺乳動物ばかりでなく全生物に敷衍できる普遍的な研究へと発展した例もある。例えば、ユスリカ幼虫の多糸性染色体におけるステロイドホルモンの作用機構の発見や自然免疫機構の発見は、昆虫研究に端を発した、脊椎動物にも普遍に存在する生命現象として、新たな生命科学 research の流れを創出した。また、現在多くの作物や家畜で一般に用いられているハイブリッド品種は、カイコで外山亀太郎らによって発見され実用化されていたもので、トウモロコシで最初のハイブリッド作物品種が開発される 10 数年前のことである。このように、昆虫生命科学のもつポテンシャルの高さは、過去の研究からも十分に窺える。従来は、昆虫を用いた研究の多くが、対象とする現象の複雑さと解析技術の未熟から、個々の昆虫種における特異性の追究だけに目が向けられていたため、特異性から見いだされる生命現象の普遍性への道筋を十分に示すことができなかった。しかし、近年の遺伝子組換え技術やゲノム解析技術の進歩により、各昆虫種のゲノム構造や機能の全体像を把握する基盤が整いつつあり、昆虫が有する生物機能の多様性について、同時に複数の昆虫種を用いて包括的に比較検討することが可能になった。このようなアプローチからは生物の生存に最小限必要な機能と、ある環境下にものみ必要な機能が解明されるであろう。また、ゲノムが解読されていない昆虫、例えばタバコスズメガやバッタを扱う研究者の中にも、カイコやショウジョウバエのゲノム情報を積極的に利用する動きが見られるようになった。「ゲノム」という柱を中心に各分野・各昆虫種に分散していた昆虫の研究者が連携する機運が生まれつつある今こそ、昆虫の研究者が勢力を結集して「昆虫生命科学研究」の可能性を積極的に社会にアピールすることが必要である。

本提案書は、昆虫および昆虫と密接に関係する微生物や植物を材料に研究を行っている研究者が、昆虫生命科学研究の現状と将来について討論し、今後 10 年の昆虫を用いた生命科学研究の進むべき方向についてまとめ、提案するものである。

II. 昆虫生命科学研究の歴史と現状

昆虫と人間の関わりは古く、人類の誕生直後から食物である植物の害虫あるいは衛生上有害な害虫との関わりは存在していたであろう。また、人間がカイコの繭を利用するようになったのは、中国の新石器時代(紀元前 7000~6000 年頃)といわれており、養蜂の起源は紀元前 2500~3500 年頃の古代エジプトに起源を発するといわれている。特に、カイコでは養蚕が開始された紀元前から数千年間に渡ってさまざまな品種改良がおこなわれたことが、カイコの遺伝的背景の独自性を確立させた。

自然科学の誕生後、特に 1910 年代の古典遺伝学においては、キイロショウジョウバエとカイコが学問的に大きく貢献した。例えば、エンドウマメを用いてメンデルが遺伝の法則を発見したのは 1865 年であるが、動物で最初にメンデルの法則を発見したのは、カイコを材料とした東京帝国大学の外山亀太郎の研究であり、1910 年のことである。また、1910 年代に米国のモルガン (コロンビア大学) がキイロショウジョウバエを研究材料に用いて、突然変異の誘発や、唾腺染色体操作技術の開発など、遺伝学の基礎的研究をしている。そして、米国カーネギー研究所の鈴木義昭はカイコを用いて 1972 年に真核生物で初めて、遺伝子のメッセンジャーRNA (絹タンパク質フィブロイン) を単離することに成功しており、これは、分子生物学における卓越した研究である。

キイロショウジョウバエが生物学の実験材料として注目を浴びたのは、前述したように 1910 年代にモルガンによって遺伝学研究の材料として用いられたことによる。その後、突然変異誘発法、唾腺染色体を利用した遺伝子マッピング、一度生じた突然変異を保持するためのバランス染色体 (致死的な遺伝子を保持することもできる) の活用など、生物学の実験材料としての優位性を高めていった。キイロショウジョウバエについては、さらに、1980 年代に、P 因子というトランスポゾン (動く遺伝子) の発見とその利用による形質転換技術が確立され、遺伝子の導入が自由に行われるようになった。2000 年には、昆虫で最初に全ゲノムが解読され、モデル生物としてのキイロキイロショウジョウバエの地位は確立された。キイロキイロショウジョウバエでは、ゲノム解読に基づくゲノムインフォマティクスを用いた遺伝子機能の解析のほか、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析、RNAi (RNA interference、RNA 干渉) 法による遺伝子発現の抑制、遺伝子ターゲティング (遺伝子破壊) などの手法を用いて遺伝子機能の解明が進められている。今後もキイロショウジョウバエが生命科学の中核を担うのは間違いのないところであろう。

一方で、昆虫に特徴的な現象である変態や休眠の研究にキイロショウジョウバエはあまり貢献していない。これはキイロショウジョウバエは体が小さいためにホルモンなど物質の側から解析するには不向きであること、変態に重要な役割を担う幼若ホルモンの作用が未だに不明であること、またキイロショウジョウバエでは休眠がないことなどによるものである。これらの現象の解明には、カイコやタバコスズメガなど大型のチョウ目昆虫が主に用いられてきた。昆虫の脱皮ホルモンや性フェロモンは、日本から提供された 50 万

頭のカイコ蛹を材料としてドイツの研究グループによって化学構造が決定された。また、幼若ホルモン（JH）はセクロピアサンの腹部から分離同定されている。一方、昆虫の変態・休眠の制御系において最上位に位置する前胸腺刺激ホルモンや休眠ホルモンなどのペプチドホルモンの構造決定は、日本が中心となって進められてきた。特に、前胸腺刺激ホルモンは昆虫発育制御の最上位に位置するホルモンであり、研究の意義は大きい。前胸腺刺激ホルモンや休眠ホルモンを構造決定した 1980 年代後半から 90 年代前半では、数百万頭の脳や食道下神経節が精製に必要とされた。しかし、近年では質量分析技術の進歩により、脳 1 個からでもペプチドの構造を決定することが可能になった。このことにより、従来はペプチドの精製が困難であったショウジョウバエのような微少な昆虫の組織からでもペプチドを構造決定することが可能になっている。また、近年の全ゲノム解読により、特にホルモンの受容体解析が飛躍的に容易になり、受容体の側からホルモンの機能を解析することで新規の機能が解明される状況が整備されつつある。

昆虫はわずか百万個の神経細胞からなる極めて小さな脳しか持たないが、ミツバチやコオロギなどの昆虫はヒトに劣らない匂いの学習能力を持つ。また、ミツバチは巣や餌場などの周囲の景色を記憶したり、帰巢の際に太陽の方角や空の偏光パターンをコンパス情報として利用し、ダンスによって仲間へ蜜のありかを伝えることができる。このような高度な脳機能はカール・フォン・フリッシュによって発見され、彼は 1972 年にノーベル医学生理学賞を受賞している。このようにミツバチは複雑な視覚情報を記憶し、重力や音などの別の感覚情報に変換して仲間と空間情報を共有することができる。このような象徴的コミュニケーションはハチ以外の動物では高等霊長類やイルカでしか報告がない。したがって、昆虫の脳は、ヒトを含めた脊椎動物の脳にも適用できる「脳の共通原理」の発見や、嗅覚などの感覚受容など昆虫において特異的に発達を遂げた脳機能とその進化の解明、すなわち「脳の多様性と進化」を理解する良いモデルとなるであろう。昆虫の高度な脳機能は、主にキノコ体とよばれる中枢が重要な役割を担っているが、学習能力があるゴキブリ、ハチ、アリではキノコ体が特に発達しており、脳の全容積の 1 割以上を占める。つまり、昆虫は脳機能の高度化と形態あるいは遺伝子発現の関係を理解するモデルとなることが期待できる。

昆虫は自己を守る生体防御能力が高度に発達している。昆虫の生体防御機構としては、血球細胞による細菌の貪食や大型異物を取り囲む被嚢形成、血液凝固、抗菌タンパク質の合成などが知られている。これらの機構は生まれつき備わっているもので自然免疫とよばれている。自然免疫は最初に昆虫で発見されその後脊椎動物や他の無脊椎動物にも広く存在していることが明らかになった。昆虫の生体防御タンパク質は、センチンクバエで 1980 年代に初めて物質として報告されて以来、カイコ、カブトムシなど数多くの昆虫から見つかри、これまでに 200 種類以上が知られている。抗菌性タンパク質のうち、セクロピン型のものでディフェンシン型のは、細菌の細胞膜に穴を開けることにより殺菌効果を示し、院内感染菌として知られる多剤耐性菌（MRSA、グラム陽性細菌の一種）にも

効果があることから、医薬品としての応用が注目されている。さらに、これらの生体防御物質は、体表に傷をつけたときにのみ誘導されるのではなく、昆虫の変態期においては、成虫原基の発育因子としても作用していること、細菌等の侵入を感知する受容体がキイロシヨウジョウバエの初期発生において形態形成に関わる Toll 様受容体であることなど、生体防御と形態形成が共通した機構によって制御されていることが明らかになり、新たな展開を見せている。

昆虫体内に住み着いている共生微生物は、未知有用物質の宝庫とみなされている。全昆虫のうち、6割が共生微生物を持っていると推定されており、昆虫と微生物との共存関係の研究が進めば、生物における生命現象の基本的メカニズムだけでなく、生物進化の過程を理解するうえで貢献も期待される。昆虫に共生している微生物の進化生物学的観点からの研究が進められている例として、シロアリ体内に生息している共生微生物がもつセルラーゼ（セルロース分解酵素）や、昆虫の性や生殖活動をいくつかの仕組みで制御・支配しているウォルバキアと、アブラムシの共生微生物であるブフネラがあげられる。ウォルバキアは昆虫を含む節足動物の約 17%程度に共生している細菌である。原核生物で細胞内共生微生物であるウォルバキアの遺伝子は、アズキゾウムシのゲノムに種を越えて取り込まれることが、最近実験的に示され、遺伝子転移のメカニズム解明の糸口を与えてくれる生物として注目されている。また、アブラムシの共生微生物ブフネラについては、2000年に昆虫共生微生物としては世界で初めて、全ゲノム配列が解読された。昆虫の共生微生物はこれまで、人工培養が不可能であったことから研究が立ち遅れていたが、共生微生物を人工培養しなくても DNA を増幅させて配列を解析する技術が進み、興味ある現象が明らかにされつつある。例えば、昆虫に寄生するある種の RNA ウイルスの遺伝子翻訳開始には、AUG という一般的な開始コドンが必要としないことが明らかになった。これは、遺伝子翻訳機構の定説を変える新たな発見であり、昆虫の共生微生物の研究が生命科学の新しい展開の糸口になることを示唆している。昆虫の共生微生物は、将来のいろいろな医薬品や農薬の貴重な探索源になると考えられ、その遺伝子ライブラリーを構築することは、昆虫に関連した新しい産業の展開などの研究基盤となるものである。

昆虫に限らず、生物の全ゲノムの解読はこれまでの遺伝子の機能解析の手法を根本的に変えている。すなわち、逆遺伝子解析といわれるもので、ゲノムデータベースから当該遺伝子の機能を類推できるようになったからである。この方法を用いると、キイロシヨウジョウバエのゲノム情報から他生物の相同遺伝子の機能を推定できる。このように、ひとつの生物種における全ゲノムの解読は、その生物のあらゆる生命活動の解明に寄与するだけでなく、周辺分野に対してさまざまな波及効果をもたらす。昆虫ゲノム解読に関しては、2000年にキイロシヨウジョウバエのゲノム解読（米国セラ・ジェノミクス社と大学との共同研究チーム）、2002年にハマダラカのゲノム解読（米国セラ・ジェノミクス社とヨーロッパの国際共同研究チーム）、2004年にセイヨウミツバチ、2005年にコクヌストモドキがそれぞれ終了した。また、農業生物資源研究所を中心とした日本と中国で 2004年

にカイコの全ゲノムが解読された。これらの昆虫種以外にも今後 10 年間にオオサシガメやエンドウヒゲナガアブラムシ等他の昆虫種のゲノムも解読される予定である。多くの昆虫種でゲノム解読の例を積み重ねることによつてどのような意義があるだろうか。全生物に共通する基本的な遺伝子の機能は、キイロショウジョウバエなどのモデル生物やヒトゲノムで解明されるかもしれない。しかし、現実の生物はモデル生物をはるかに超える多様性を持っている。特に、昆虫の多様性は大きい。例えば、チョウ目に属するカイコは、ゲノム解読が終了したキイロショウジョウバエやハマダラカが属するハエ目とは、系統的分岐が今から少なくとも 2 億 4000 万年前といわれる隔りがある。この隔りは、哺乳類と鳥類のそれに相当する。したがって、各昆虫種のゲノムには個別の生物現象が見られ、それを支える固有の遺伝子システムが存在する。また、水平転移の実例は微生物で多く知られているが、動物では非常に稀である。ところが、カイコのゲノム中にはキチナーゼ遺伝子以外にも細菌から水平移動したと推定される遺伝子が何個か存在していることが分かっている。このように、昆虫種特異的現象に関わる遺伝子のゲノム構造、また昆虫固有のゲノム構造を昆虫種間で比較することは、昆虫生命科学研究の基礎的なゴールである生物多様性の創出原理の解明に大きく貢献するであろう。

昆虫や昆虫に感染する微生物の中には、絹タンパク質など特定のタンパク質を大量に生産する機能を有しているものがある。近年の遺伝子組換え技術の進歩に伴い、この強力なタンパク質生産能力を利用して本来昆虫が生産しない他生物のタンパク質を生産させる試みがなされている。カイコ膿病は核多角体病ウイルス(NPV)というバキュロウイルスによって惹き起こされる。多角体の主要構成タンパク質であるポリヘドリンは、感染後期の細胞のタンパク質成分の 20~30%を占めるほど多量であるにもかかわらず、ウイルスの増殖には必須ではない。このポリヘドリンの遺伝子をインターフェロンなどの外来遺伝子に置きかえれば、細胞内で正常に増殖したウイルスが、カイコ虫体内で目的の外来遺伝子を大量に発現させるであろうという発想のもと、新しいベクターとしてカイコ NPV を利用したシステムを確立し、ヒトの α -インターフェロンの発現に成功している。これはわが国初のバイオ動物用医薬品である。このバキュロウイルスベクターを利用した物質生産システムには、バキュロウイルスの持つ外来遺伝子の強力な発現能力や生産されたタンパク質に生理活性上重要な糖鎖が結合している等、大腸菌の系には無い利点があり、すでに様々な物質生産に用いられている。一方、遺伝子組換え技術の開発により、昆虫カイコ自身に物質を生産させる試みもなされている。この方法はバキュロウイルスベクターのシステムに比較して外来タンパク質の発現効率が低いという欠点はあるが、絹糸腺で外来遺伝子を発現させ繭糸中に組換えタンパク質として分泌させることができるため、バキュロウイルスのシステムのようなカイコの体液を採取する手間が省けるというメリットがある。また、安全性という面からもこの組換えカイコを用いた物質生産系は注目される。例えば現在利用されているコラーゲンの大部分はウシやブタ等の動物組織由来のものであり、これらのコラーゲンを医療に用いた場合、アレルギー反応や動物組織由来ウイルスやプリオ

ン等病原体混入の危険性が問題となる。しかし、カイコ等の昆虫を用いて組換え型ヒトコラーゲンを産生すれば、これらの問題は解決する。実際に工業化されるまでには、発現効率だけでなく、パブリックアクセプタンス等様々な問題があるものの、組み換え体昆虫の産業利用は昆虫研究の主要なゴールの一つである。

参考文献

1. 茂木伸一、島田純子、竹田敏（2003）科学技術動向月報 27（科学技術動向研究センター）

Ⅲ. 今後10年における昆虫研究の重点領域

【全体の研究戦略】

本委員会は今後10年の重点分野として、「脳と行動」、「内分泌系」、「生体防御」、「個体間相互作用」の4分野を選定し、昆虫の多様性の創出原理を分子レベルで解明することが、昆虫生命科学研究の方向であることと提案する。そのため、STEP 1では、昆虫の多様性と繁栄をもたらした仕組みを解明する上で重要な「脳と行動」、「内分泌系」、「生体防御」、「個体間相互作用」の4分野から、昆虫固有の注目すべき生命現象を紹介する。STEP 2では、昆虫の生命現象を分子レベルで解明するための解析技術の開発、特に遺伝子機能解析ツールの汎用化と脳・神経機能を個体レベルで解析する系の開発を目標とする。STEP 3では、昆虫のゲノム研究の進捗をふまえ、昆虫の多様な生命現象、特に、昆虫に特徴的な変態や休眠を制御する内分泌機構や脳神経系、病原微生物等との相互作用など、地球上の様々な環境に適応した進化のメカニズムを解明する。そして、STEP 4では、従来の昆虫利用研究とSTEP 1~3で得られた新たな技術を結びつけた社会への貢献、特に、有用な遺伝子組み換え昆虫の作出による産業への貢献を目標とする。

昆虫多様性の創出原理の解明

STEP1. 昆虫固有の注目すべき生命現象

脳と行動

内分泌系

生体防御

個体間相互作用

カイコ、ショウジョウバエ、ミツバチなどの昆虫を中心に上記4点について昆虫種間の共通点と特異性を網羅的に抽出する。同一種内での上記4点の相互関係についても抽出する



STEP2. 昆虫の生命現象を解析する研究戦略

異分野連携による個体レベルでの観察、解析手法の開発促進
新規遺伝子を同定する方法の共有
遺伝子操作法の開発と共有



STEP3. 昆虫の多様な生命現象を発現する遺伝子機能 およびゲノム構造の解析



STEP4. 昆虫から得られた研究成果による社会への貢献

【STEP 1】昆虫固有の注目すべき生命現象

昆虫は、人類が誕生するよりはるかに昔から地球上に存在し、種類と個体数の面でいえば最も繁栄している生物である。昆虫たちの繁栄をもたらした理由はいろいろあるが、その一つに極めて多様な生理機能や形態さらには生態を示すことが挙げられる。これは、昆虫が様々な環境に適応する過程で独自の多様性と数多くのユニークな機能や能力を獲得したためである。

昆虫の脳は、哺乳類の脳と比較して少数（最多でも 100 万個程度）の神経細胞によって構成されているにもかかわらず、反射・走性・本能行動・学習-記憶行動など高等脊椎動物の基本的行動様式をほとんど発現することができる。また、嗅覚や視覚などの感覚情報の処理に関しては極めて高度な能力を有している。例えば、雄のガはわずか 1 分子のフェロモンを感知し、遠くはなれた匂い源（雌）を探索することができるし、あるガはコウモリが発信する超音波をわずか 2 個の聴覚細胞で受容して、その捕食から逃れることができる。また、ミツバチは偏光を利用して餌場から巣箱までの視覚情報の積算を記憶することができる。つまり、昆虫は生存に最も必要な情報を的確に選び出すとともに、それに瞬時に対応する情報処理機構（脳）を発達させることで生存競争を勝ち残り、適応範囲を拡大させてきたと推測される。

昆虫は、硬いクチクラでできている外骨格によって体を支えているが、脱皮によって皮膚を脱いで大きくなり、さらに変態時に翅の獲得をはじめとする劇的な形態と生態の改変によって行動範囲を拡大する。また、昆虫は変温動物であるが、発育の途中で環境の変化に適応して冬眠や夏眠などの休眠状態に入ることによって生存に不利な環境を乗り越えている。こうした脱皮・変態や休眠は脱皮ホルモン（エクジステロイド）や幼若ホルモン（JH）、神経ペプチドなどの内分泌系によって制御されている。また、これらのホルモン類は社会性や性フェロモン分泌制御などの生殖行動にも関与する。したがって、昆虫の多様性の生理的・分子的基礎を理解する上では、内分泌系の機能解明が不可欠である。

昆虫が生息する環境は様々な病原微生物が存在する。例えばカブトムシ幼虫などは堆肥の中のような細菌、カビ等微生物の感染を受け易い環境下に生息している。しかし、昆虫は病原微生物に対抗するために強力な生体防御機構を発達させてきた。昆虫は脊椎動物にみられるような獲得免疫機構を持たないが、フェノール酸化酵素前駆体活性化系や幅広い抗菌活性を持つ抗菌タンパク質誘導合成系などの自然免疫機構を機能的に発達させたことにより強力な生体防御系を獲得した。また、抗菌タンパク質の中には 2 つの異なる生理機能、つまり病原微生物の感染防御機能と個体発生の制御機能を有しているものがある。これはゲノム上の遺伝子からつくられるタンパク質の種類は有限であることから、1 つのタンパク質をできるだけ有効に活用するため、昆虫が進化の過程で獲得したと推測される。

昆虫は、昆虫同士だけでなく微生物や植物、動物との密接な相互作用のもとに存在し、他種生物への柔軟な対応が適応度を高めたと推測される。例えば、多くの昆虫では微生物

との共生関係が成立しており、共生微生物が生産する栄養分や消化酵素等の助けを借りることにより様々な生息場所へのニッチの拡大や特殊な食性など新規機能が獲得された。また、昆虫の社会性は、同種他個体との相互作用により環境への適応度を高めたといえる。さらに、アリとアブラムシにみられるような昆虫-昆虫間での協力関係や、キノコを栽培するシロアリやアリなど、他生物種とも様々な形で密接な相互関係を築いている。

STEP1 では、昆虫の多様性と繁栄をもたらした仕組みを解明する上で重要な「脳と行動」、「内分泌系」、「生体防御」、「個体間相互作用」の4分野から、昆虫固有の注目すべき生命現象を紹介する。これらの現象を通して、生命科学における昆虫研究の意義を提示したい。

1. 脳と行動

a) 昆虫に共通した脳と行動

昆虫脳はほ乳類の脳と比較して容積が小さく（高々1 μ リットル程度）、少数（最多でも100万個程度）の神経細胞によって構成されている。このため昆虫脳は微小脳(minibrain)と呼ばれている(1)。一方で昆虫脳の情報処理能力はほ乳類に決して劣らない。昆虫は複眼で視覚情報を受容し、その情報処理の時間分解能はヒトよりはるかに短い。セイヨウミツバチの視覚の時間分解能は5msであり、我々が普段見ている動画ビデオ（1フレームあたり30ms）はセイヨウミツバチにはほとんど静止してみえる。また嗅覚情報処理も優れており、雄のガはわずか1分子のフェロモンを感知し、遠くはなれた匂い源（雌）を探索することができる。このように昆虫の微小脳は時々刻々と変化する外界情報を感知して適応的な行動を導出する高度かつ精緻な小規模情報処理回路とみなすことができる。昆虫脳の作動原理を明らかにするため、現在まで、比較的大きな神経細胞を持つバッタやガなどを用いた昆虫脳の神経生理学的な研究が多数行われて来ており、それにもとづき、感覚受容に関わる神経細胞、飛翔や匂い源定位に関わる神経系の同定および昆虫行動を発現する神経回路モデルの作成が行われている。またキイロショウジョウバエの遺伝学的手法を駆使して、神経発生、感覚情報処理（嗅覚、視覚、聴覚）、記憶学習、性行動に関わる神経回路及び遺伝子が網羅的に同定されている(1)。このような昆虫脳の研究は動物に共通した神経基盤の解明に大きく貢献している。例えば脳の一次嗅覚野での匂い情報処理の様式は昆虫とほ乳類で共通している神経発生、神経生理及び神経可塑性に関わる基本的な分子基盤についても、両者はほとんど共通していることが明らかになっている(1)。

b) 昆虫種に固有な脳構造と行動—セイヨウミツバチを例として—

昆虫は地球上の様々な環境に適応し、生活様式に応じて多様で特化した行動様式が見られる。ここでは最も精緻な行動様式と発達した脳構造を持つ昆虫の一例として、セイヨウミツバチについての知見を紹介する。

・行動の特徴

真社会性昆虫であるミツバチでは精緻な社会性行動が特に発達している。コロニーの雌蜂は、生殖に専念する1匹の女王蜂とコロニー維持の労働に一生を捧げる数万匹の働き蜂にカースト分化している。働き蜂の間では齢差分業が成立し、若齢の働き蜂（育児蜂）が巣内で育児や掃除に携わり、老齢の働き蜂（採餌蜂）が巣外で採餌を行う。齢差分業はコロニーの状況により制御されており、コロニー内で採集蜂が減少すると、若い蜂が採餌行動をする。このことから働き蜂の齢差分業は動物の社会性の発現モデルとして注目されている(1~5)。また、個々の行動も非常に能率的に行われている。採餌蜂は野外のランドマークや花の情報を記憶・識別して、効率よく採餌行動を行う。ミツバチは餌場とランドマークの形や色を連合して記憶するだけでなく、複数のランドマーク同士が「同じか違うか」といった抽象的な相互関係まで習得することができる(1)。この能力は同じ性質を持つ花の種類を識別するために発達したと予想されるが、昆虫の中ではセイヨウミツバチにしかみつかっていない。さらに、ミツバチは偏光を利用して太陽の位置を記憶し、餌場から巣箱までの視覚情報（オプティックフロー）の積算を距離として記憶する。帰巣した採餌蜂は、記憶した餌場の位置情報を「ダンス言語」という象徴的コミュニケーションを介して仲間に伝えることができる。餌を見つけた採餌蜂は巣内の垂直な巣板の上で独特の8の字ダンスを踊る。8の字の中央部では尻を細かく振りながら（尻振りダンス）直進する。尻振りダンスの時間が、餌場までの距離を表しており、直進方向と重力との向きが、餌場と太陽との角度を示している(1)。カール・フォン・フリッシュはダンス言語の解釈に成功し、1972年にノーベル医学生理学賞を受賞している。このようにミツバチは複雑な視覚情報を記憶し、重力や音などの別の感覚情報に変換して仲間と空間情報を共有することができる。このような象徴的コミュニケーションはハチ以外の動物では高等霊長類やイルカでしか報告がない。

・脳の特徴

ミツバチの脳容積も昆虫では普通であり、わずか1 μ リットル程度であり、ミツバチ脳における高度な情報処理機構は全く不明である。また分業やカースト分化を生み出す神経基盤も不明である。一方、他の昆虫と比較してミツバチ脳の構造の大きな特徴は昆虫の感覚統合中枢であるキノコ体の構造が発達している点である。キノコ体は記憶・学習にも関わり、キノコ体を欠損したキイロショウジョウバエ変異体やキノコ体を冷却したミセイヨウツバチでは嗅覚学習に異常が生じる(1, 5)。ミツバチの全脳容積に占めるキノコ体の割合は12%であり、一方でイエバエでは数%しかない。キノコ体はケニオン細胞という固有の介在神経から構成されている。セイヨウミツバチのケニオン細胞の数は約34万個あり、一方でキイロショウジョウバエでは約5000個程度である。さらにセイヨウミツバチではケニオン細胞は神経細胞体の大きさから大型と小型の2種類に分類され、傘部への樹上突起の投射様式も異なっている。大型ケニオン細胞は視覚情報、嗅覚情報を専門に処理

する2種類のサブタイプに分類され、小型ケニオン細胞は様々な感覚情報を受け取る。このようなケニオン細胞の機能分担は社会性ハチ目に固有のものであると考えられており、ミツバチキノコ体の機能は質的にも高度化していると考えられる(2, 3)。さらにセイヨウミツバチのキノコ体は高い構造可塑性を示し、加齢分業に伴ってキノコ体ニューロパイルの容積が30%近く変化する(3, 4)。そのためキノコ体の構造・機能の進化とミツバチの高度な社会性行動の関連が提唱されている。今後、ミツバチにおけるキノコ体のような、昆虫種に特徴的な脳構造や神経回路に着目することで、昆虫種固有な本能行動に関わる神経基盤が明らかになるかもしれない。

c) 異分野との融合による昆虫脳研究の今後の発展方向

昆虫生命科学、なかでも昆虫の行動や神経機構の解析を通じた研究からは、大きく次の2つのロードマップを策定することができる。1つは、昆虫のセンサー制御系の単純、高速、経済性から、機械システムの知能化をめざした研究である。IT(Information Technology)やRT(Robot Technology)などの分野への日本のイノベーション創出が求められている中、それらの領域への高い貢献が期待される領域である。2つ目は、昆虫の脳神経系の操作を介した昆虫行動制御の研究である。この研究は、昆虫の脳神経科学とゲノム情報を活用することにより、脳神経系のニューロンレベルの改変や設計、さらには、現在、脳科学で注目されているBMI(Brain Machine Interface)、あるいはBCI(Brain Computer Interface)の分野とも深く関連し、生物と機械システム、さらに遺伝子操作技術を融合した、まったく新しい融合科学領域であり、昆虫生命科学の世界からの展開が切望されている分野である。

・昆虫センサーを模倣した機械システムの知能化

「かしこい機械」「かしこい自動車」など、機械システムの知能化に関して、新たな切り口として、昆虫の持つセンサー、そして脳情報処理に注目が集まってきている。これまでに昆虫の複眼機能を活用した障害物回避ロボットや飛行制御システムやコオロギのメスがオスの鳴き声を検知する聴覚器官構造を利用した音源探索ロボットが考案され、特定の匂いを高感度で検知する触角機能を活用した匂い源探索ロボットも試作されている。最近の分析技術により、昆虫のセンサー運動制御系を神経レベルから神経回路として説明ができるようになってきた。このようなここ5年の昆虫の脳神経科学の飛躍は目覚ましいものがあり、単に昆虫のこのような機能の現象論的な理解にとどまらず、その神経回路機構を用いた機械システムの知能化、適応化を実現するための基礎が確立されたといえるだろう。このような背景のなか、昆虫のような単純な系による適応能を神経レベルでモデル化することが、工学者と生物学者の融合研究により始まっている(5-8)。

・昆虫の脳神経系の操作を介した昆虫行動制御

昆虫の脳をニューロンレベルで、自在に設計し、昆虫の行動を制御する方法論やその応用分野を築く方向である。生理学的アプローチによる脳神経回路機構の特定と、遺伝子操作技術が融合することにより、昆虫の行動制御ばかりではなく、脳内神経回路の人為的設計にまで、この分野の研究は展開する。カイコでは脳構成ニューロンの網羅徹底的研究が実施され、個々のニューロンの3次元構造や神経応答特性などをニューロンデータベースとして登録する作業が進められている。このようなデータベースと、ゲノム情報とのリンクにより、遺伝子情報からニューロン、さらに神経回路そして行動までを連携して操作することが可能となる。データベースから作成された脳神経回路をみながら、回路の一部を改変し、それによる行動発現の効果をシミュレーションしたうえで、遺伝子操作により実際の神経回路を設計することが、このような研究の展開から可能となるだろう。

また、近年のMEMS(Micro-Electrical Mechanical System)技術の進展により、微小な神経インターフェースの作製が可能となり、100チャンネルを越える超小型の神経電極により脳神経系を刺激し、また神経応答を計測できるようになった。この神経インターフェース技術により、昆虫の特定のニューロンを刺激し、特定の行動を誘発させることが可能となる。昆虫の脳は、哺乳類の脳に比べ桁違いに少数のニューロンにより構成され、特定のニューロンあるいは、特定のグループのニューロンが特定の行動パターン（定型的行動）を指令する機能をもっている。これは昆虫の脳の特徴であり、最新のMEMS技術と昆虫のこのような脳神経系の特徴を活用することにより、昆虫の神経系を直接制御し、行動を制御する道を拓くこととなるだろう。このような研究は、現在、脳科学で注目されているBMI(Brain Machine Interface)、あるいはBCI(Brain Computer Interface)の分野とも深く関連しており、生物と機械システムを融合した、さらには上述の遺伝子操作技術を融合させることにより、まったく新しい昆虫行動制御の設計論が融合科学領域として、昆虫科学の世界から創出されることが期待できる。

参考文献

1. 水波誠 (2006) 「昆虫-驚異の微小脳」(中公文庫)
2. 竹内秀明他「ミツバチをモデル生物とした分子行動生物学」総説、タンパク質核酸酵素, 49, 2542-2548. (2004)
3. Takeuchi, H. (2006) “Gene expression in the Honeybee Brain Mushroom Body and its Gene Orthologues” Evolution of Nervous Systems Vol.1, Books, Chapter 1.29. Edited by Kaas HJ, (Elsevier)
4. Robinson. G.E. et al. (1997) Bioessays 19: 1099–1108.
5. 神崎亮平 (2005) 昆虫の神経系と適応行動 日本ロボット学会誌 23(1):27-31
6. 池野英利, 西岡拓人, 関洋一, 神崎亮平(2005) コンテンツマネージメントシステムを用いた神経細胞データベースの開発. 日本神経回路学会誌 13:11-18
7. 神崎亮平 (2007) 昆虫の微小脳による環境情報処理と行動発現 シリーズ 21 世紀の

8. Kanzaki R (2007) How does a microbrain generate adaptive behavior? International Congress Series Brain-Inspired IT III Elsevier

2. 内分泌系

昆虫に特徴的な現象として、変態や休眠などが挙げられる。これらの現象は脱皮ホルモン(エクジステロイド)や幼若ホルモン(JH)、神経ペプチドなどによって制御されていることは古くから研究されてきた。特に、昆虫の変態・休眠を制御するペプチドホルモンである前胸腺刺激ホルモンや休眠ホルモンの構造決定など、ペプチドホルモンの研究領域は日本が中心となって進められてきた。また、近年の数種昆虫種における全ゲノム解読により、特にホルモンの受容体解析が飛躍的に容易になった。現在では受容体の側からペプチドホルモン等の機能を解析する“Reverse Endocrinology(逆内分泌学)”により新規の機能が解明される状況が整備されつつある。

a) 神経ペプチドシステムの注目すべき現象

・昆虫種間における相違点

神経ペプチドは、内因性のシグナル伝達物質として外的刺激情報の伝達や生理現象および行動の制御等様々な生命現象の制御に関わる。昆虫は多様な生活様式を営むため、昆虫種間で神経ペプチド分子のシグナリングに多様性があると推測される。ゲノム解読により、各昆虫のゲノム上にコードされている神経ペプチド分子およびそれらの受容体をゲノム情報によって網羅的に解析し、神経ペプチドシグナリングの全体像を包括的に比較することが可能になった。現在のところ全ゲノムが解読されているのは、完全変態昆虫であるキイロショウジョウバエ、ハマダラカ、セイヨウミツバチ、カイコおよびコクヌストモドキである。特に、セイヨウミツバチとキイロショウジョウバエにおける神経ペプチド・受容体の比較では、非常に興味深い点がいくつか明らかになった(1)。セイヨウミツバチ神経ペプチド受容体のオルソログはほとんどキイロショウジョウバエゲノム上に存在するが、遺伝子重複によって出現した神経ペプチド受容体のパラログはショウジョウバエに比較すると少ない。例えば、ピロキニンという神経ペプチドの受容体は、セイヨウミツバチでは2個、キイロショウジョウバエでは3個あり、さらにキイロショウジョウバエの受容体は1つはピロキニン-1を、残りの2つはピロキニン-2を認識するというようにピロキシニンの異なる分子種を認識する。このことは、受容体が遺伝子重複によって増加し、さらに異なるリガンドを認識するように機能分化したことを示している。また、昆虫が脱皮する際に翅の伸展や皮膚の硬化などを誘導するバーシコンという神経ペプチドは昆虫に広く存在するが、キイロショウジョウバエではヘテロダイマーであるのに対しセイヨウミツバチで

はゲノムの結果からホモダイマーである。つまり、バーシコンはもともとホモダイマーであったものが進化の過程でヘテロダイマーに変化したと考えられる。

一方、カイコはチョウ目に属しており、キイロショウジョウバエやハマダラカが属するハエ目とは、生物進化の過程での分岐が少なくとも2億4000万年前といわれるほどに隔たりがある。また、5000年以上もの年月をかけて人為的に選抜され完全に家畜化された特殊な昆虫でもある。カイコゲノム上には既に様々な昆虫種で報告された神経ペプチドのほとんどがゲノム上にコードされているのに加え、他の昆虫種からは未発見の神経ペプチドもいくつかコードされている。また、インスリン様ペプチドは動物一般に広く存在するが、脊椎動物ではゲノムあたり1もしくは2コピーであり、キイロショウジョウバエでもインシュリン様ペプチドは7個しかない。一方、カイコにはインスリン様ペプチドであるボンビキシンの分子種が少なくとも7ファミリー存在し、またゲノムあたり数十コピー遺伝子が存在する(2)。しかし、これら全ての遺伝子が発現するのではなく、特定の遺伝子のみが発現する特殊な発現様式を示す。こうした遺伝子重複による神経ペプチドパラログの増加は脂質動員ホルモン(Adipokinetic hormone, AKH)やSIFアミドペプチドなどでもみられる。つまり、カイコは他の昆虫種と比較してかなりユニークで多様な神経ペプチドシグナリングを有していると推測される。

一方、甲虫の一種コクヌストモドキのゲノム上には、コラゾニンやアラトスタチンA、ミオキニン等現在までにゲノムが解読された他の昆虫種では必ず存在する神経ペプチド分子と受容体のセットが存在しない。しかし、神経ペプチド受容体の総数はキイロショウジョウバエとあまり差がないと推定されている。このことは、受容体の側で神経ペプチドシグナリングの多様性を保持している可能性がある。

このように、現在ゲノムが解読された昆虫種だけでも神経ペプチドのシグナリングには種によって多様性があり、生物におけるリガンドと受容体の共進化を解明する良いモデルとなると考えられる。また、受容体の局在や機能解析から神経ペプチドの機能を推定する“Reverse Endocrinology(逆内分泌学)”により、幼若ホルモンやエクジステロイドの生合成などに新規の制御機構が発見されることが期待される。

・生物一般に共通する点

昆虫から同定された神経ペプチドは、高等動物とは異なった構造を有することから、昆虫が生物一般の神経系・内分泌系ネットワークのモデルとしては不適當である可能性が示唆されてきた。しかし、実際には共通した部分もかなりみられる。例えば、カルボキシル末端にRFamide(Arg-Phe-NH₂)モチーフを共有するRFアミドペプチドと呼ばれる神経ペプチドのファミリーは、神経を有する動物のなかで最も進化的起源の古いサンゴなどの刺胞動物から、脊椎動物と無脊椎動物それぞれの進化の頂点に立つ哺乳類と昆虫にまで広く存在する。このペプチドは、ミドリイシサンゴでは幼生の変態阻止、昆虫では脱皮ホルモンの分泌を抑制することによる脱皮・変態の阻止、脊椎動物では様々な脳下垂体ホルモ

ンの放出制御など、各生物種において発育の制御に重要な役割を担っている (3)。RF アミドペプチドは、最初に二枚貝 (*Macrocallista nimbosa*) の神経節から単離され、主に昆虫等の無脊椎動物において筋収縮などの作用を中心に研究が進められてきた。その後脊椎動物で内分泌の制御に関わることが解明され、さらに最近になってカイコでも内分泌の制御に関わることが発見された。このように、一見して共通性がないと思われる神経ペプチドシステムも、生物種を超えて機能が保存されている可能性がある。昆虫の神経ペプチドは多面的な作用を示すが、固有の種においてどれがそのペプチドの本質的な作用であるかを注意深く検討する必要がある。

以上、昆虫神経ペプチドシステムの相違点および生物一般に共通する点について述べた。しかし、神経ペプチドシグナリングの多様性と昆虫の形態・生活史の多様性との関連は解明されていない。神経ペプチドの作用の多様性を解明する上では分子の構造を解明するだけでは不十分で、神経ペプチド・受容体の分布や分泌経路・時期も包括的に把握することが必要である。ゲノムが解読された昆虫種については、神経ペプチド・受容体を網羅的に単離した後は、その組織・発育ステージ別発現プロファイルの作成、また免疫組織化学による神経ペプチドの分泌経路・時期を解明し、それらをデータベース化して各昆虫種における神経ペプチドのシステム全体を比較できる基盤を構築することが必要である。

b) 幼若ホルモン (JH) の注目すべき現象

昆虫の脱皮・変態や休眠は直接的にはエクジステロイドと JH によって制御されている。特に、JH は節足動物固有に存在するホルモンである。JH は昆虫の基本的な生命現象である脱皮・変態・休眠のほか、生殖腺成熟、卵発育、フェロモン生合成、相変異、階級分化などいろんな発育・挙動調節に関与している重要なホルモンであるが、そのシグナル伝達経路はほとんど何も分かっていない。特に、JH 受容体の解明は昆虫学に残された大きな問題の一つである。JH 受容体はステロイドのような核内受容体や膜受容体であると推定されているが、未だにその分子実態は不明である。JH と同じテルペノイドである植物のアブシジン酸の受容体も長い間未同定であったが、RNA 結合タンパク質の一種が受容体であることが今年になって解明された (4)。したがって、JH 受容体に関しては今後様々な観点からアプローチすることが必要であろう。

JH は体色や相変異などの表現型多型に関与するが、量的遺伝学の分野に関連してユニークな成果が報告されている (5)。タバコスズメガの野生型幼虫は温度条件に関わらず緑色の単型 (野生型) であるが、完全な黒色を示す突然変異系統 (black mutant) が存在する。この black mutant 4 齢幼虫に熱ショックを与えると、5 齢幼虫の体色は完全な黒色から緑色までの幅広い表現型を示す。こうした熱ショックによる体色を指標に選抜すると、熱ショックに対して緑色になるように選抜された系統は体色の表現型が多型を示すようになり (表現型多型系統)、逆に反応のないように選抜をかけた系統は温度に関わらず黒色

となる（黒色系統）。このことは、**black mutant** から選抜された系統は常温での JH 量は野生型に比べて少ないが、表現型多型系統と黒色系統では熱ショックによって分泌される JH 量に違いがあるように選抜されたと考えられる。一方、野生型では、常温での JH 量は常に閾値を超えているため、熱ショックによる表現型の変異が現れない。つまり、体色多型という可塑性の起源は常温での JH 量という量的なものであり、**black mutant** は常温での JH 量が閾値以下に下がったため、野生型では単型である体色等の表現型に可塑性が生じたと推定される。この結果は表現型可塑性の研究に対するひとつの方向性を指し示すものである。JH はアラタ体で合成されるが、JH 生合成経路の最終段階を司る JH 酸メチル基転移酵素 (Juvenile hormone acid methyltransferase; JHAMT) がカイコから単離され、さらにその他の JH 生合成酵素関連遺伝子や JH 代謝酵素、生合成を制御するアラトトロピンやアラトスタチンなどの神経ペプチドもカイコゲノム情報を利用して単離されつつある。カイコ自身ではこのような表現型多型の解析に有効な現象はない。しかし、タバコスズメガはカイコと同じチョウ目昆虫であり、シンテニー・マッピング (STEP3 参照) によりカイコの情報をを用いて表現型可塑性の起源を分子レベルで解明することが可能になるであろう。

c) エクジステロイドの注目すべき現象

エクジステロイドは JH と同様に昆虫の脱皮・変態をはじめとした様々な発育・挙動調節に関与している重要なステロイドホルモンであり、エクジステロイドの生合成やシグナリングを標的とした農薬の開発は害虫防除に非常に有効である。脊椎動物と昆虫ではステロイドホルモンの作用に大きな違いがある。脊椎動物の場合、性ホルモンやコルチコイドなど様々なステロイドホルモンがあり、それぞれが特異的な作用を担っている。一方、昆虫の場合、エクジステロイド、しかも 20-ヒドロキシエクダイソン (20E) という 1 種類の分子が脱皮、変態のみならず生殖器官の発育などあらゆる形質の発現を調節している。最近の研究から 20E はその受容体自身や受容体とパートナーを形成する核内因子の多様な組み合わせや、シグナリングに関与する核内因子や細胞特異的因子の多様性により作用を増幅し多彩な作用を引き起こしていることが現在明らかにされつつある。しかし、エクジステロイド分子自体の多様性、つまり 20E 以外の分子が特異的な作用をもつ可能性は 1960 年代から指摘されているものの解明されていない (6)。

エクジステロイド生合成経路や制御の分子機構も、最近になってようやく一端が解明され始めた。ショウジョウバエやカイコで前胸腺におけるエクジステロイド生合成に関与する酵素がいくつか単離され、その中の Cyp302a1/disembodied (dib-Bm) という酵素の発現がエクジステロイド生合成を制御する神経ペプチドである前胸腺刺激ホルモン (Prothoracicotropic hormone, PTH) によって誘導されることが示された (7)。しかし、エクジステロイド生合成経路には “Black-box” と呼ばれる中間体がまったく不明のステップが存在するなど、解明すべき問題は山積している。また、前胸腺におけるエクジス

テロイドの生合成は体液に分泌される PTH などの神経ペプチドによって制御されると考えられてきたが、今年になって神経を介した制御機構の存在がカイコで明らかにされた (8)。こうした液性因子と神経支配の二重制御機構をはじめ、脱皮ホルモンの生合成制御機構は当初考えられていたよりも複雑であることが明らかになりつつある。

エクジステロイドは昆虫ばかりでなく、昆虫に関係する生物にも存在する。植物には昆虫と同一構造のエクジステロイドばかりでなく、ボナステロンやシアステロンなど植物固有のエクジステロイドが昆虫の体内よりも多量に存在する。これらの植物エクジステロイドの役割は植物を加害する昆虫を防御するためと推測されているが不明な点が多い。また、昆虫に感染する微生物の中には、エクジステロイドの代謝酵素を生産することにより、宿主である昆虫の発育を制御して微生物の感染・増殖に有利な状況を維持するものがある (9)。このように昆虫をとりまく生物の中で、エクジステロイド合成・代謝関連遺伝子がどのように獲得されていったのかは生物間の共進化を考える上で非常に興味深い問題である。

d) 環境情報の受容・処理機構

昆虫の脱皮や変態などは、光や温度などの環境要因によって精緻に制御されている。これらの制御機構は、①光や温度などの環境情報の受容、②それらの情報を蓄積する機構（生物時計）、③直接の制御因子（ホルモン等）の分泌、が関与する。特に、②の生物時計に関しては、古くから多くの研究者が興味を抱いて研究を進めてきたが、③の制御因子が同定された以外は未解明な点が多い。昆虫の生物時計のうち、概日リズムを制御する概日時計の分子機構に関してはキイロショウジョウバエやフタホシコオロギなどで研究が進展している。一方、休眠などの光周測時機構（光周時計）に関してはほとんど解明が進んでいない。光周時計が概日時計と同じ機構なのか、それとも異なる機構、例えば砂時計型の測時機構であるかどうかに関しても、未だに結論は出ていない。キイロショウジョウバエの突然変異体を用いた研究では、概日時計と光周時計は別であることが示唆されているが、フタホシコオロギを用いた神経生理学的アプローチからは、視葉に存在する概日時計の波形変調が、光周測時機構に関わる可能性が示唆されている。一方、植物ではシロイソナズナやイネなどのゲノム解読によりこの分野の研究が急速に進んでいる。昆虫と同様に光や温度などの環境要因によって誘導される花成の制御には、光周期依存、温度に反応する春化依存、自律的、ジベレリン依存の計4つの促進経路が関与し、各々の経路からのシグナルの統合によって花成が誘導されることが解明されている (10)。また、個々の経路に関与する遺伝子も網羅的に単離されている。昆虫を用いた光周性の分子機構を解明する上では、最も分子的解析のしやすいキイロショウジョウバエでは光周反応が非常に弱いことが欠点であった。しかし、温度や光に明瞭な反応を示すカイコのゲノムが解読されたことで、こうした環境情報の受容・処理機構の解明が植物と同様に分子レベルで解明されることが期待される。

e) 昆虫のボディサイズおよび器官の大きさを決定する機構の多様性

昆虫の体や器官のサイズは種によって大きく異なる。また、ホルモン処理などをおこなっても一定の限界を超えることはない。一般に各昆虫の大きさは体を支える外骨格によって規定されると推測されているが、未だにその決定機構に関しては不明な点が多い。また、脱皮回数も昆虫種によって異なるが、その限界は頭蓋の大きさによって規定されると古くから推測されているものの、これも未だ解明されていない。最近のキイロショウジョウバエにおけるインシュリン様ペプチドの研究から、エクジステロイドの合成器官である前胸腺の大きさが幼虫脱皮の回数に関与し、その大きさの調節がインシュリングナリングによって行われるとの報告がなされている (10)。ただし、これが昆虫一般にあてはまる現象であるかどうかは今後の検討を要する。

参考文献

1. Hauser, F. et al. (2006) Prog. Neurobiol. 80:1-19.
2. 岩見雅史 (1998) 無脊椎動物のホルモン (日本比較内分泌学会編) pp37-70.
3. 田中良明 (2006) 蚕糸・昆虫バイオテック 75: 91-96.
4. Razem, F.A. et al. (2006) Nature. 430:290-294.
5. Suzuki, Y., Nijhout H.F. (2006) Science. 311:650-652.
6. 田中良明 (1995) 植物防疫 49: 15-18.
7. Niwa, R. et al. (2005) Insect Mol. Biol. 14: 563-571.
8. Yamanaka, N. et al. (2006) Proc. Natl. Sci. USA 103:8622-8627.
9. Kiuchi, M. et al. (2003) Arch. Insect Biochem. Physiol. 52:35-44.
10. Mirth, C. et al. (2005) Curr. Biol. 15:1796-1807.

用語解説

脱皮ホルモン (エクジステロイド) : 昆虫の脱皮または変態を促進する作用をもつステロイドホルモン。カイコでは産生組織である前胸腺からはホルモン前駆体であるエクダイソンが分泌され、体内で 20-ヒドロキシエクダイソン (20E) に代謝されて機能を発揮する。これらの類似構造を持つホルモンを総称してエクジステロイドと呼ばれる。1940 年に当時片倉工業研究所の福田宗一によってカイコの前胸腺から脱皮・変態を促進する物質が分泌されることが示され、その後 1954 年に A. Butenandt と P. Karlson によって単離された。昆虫以外の節足動物にも存在し同様の機能を有する。

幼若ホルモン (Juvenile hormone=JHと略) : セスキテルペン骨格構造を有する昆虫ホルモンでアラタ体で合成分泌される。昆虫の脱皮・変態、生殖、休眠、多型、分業、寿命など極めて多彩な生理現象を支配する。JHは、昆虫のグループ間で分子構造に違いがあり、

多くの昆虫に存在する基本的JHはJH IIIであるが、チョウ目昆虫には1〜3個の側鎖がエチル基に置換されたJH II, JH I, JH 0 が、高等なハエ目昆虫はエポキシド基を二つ持つJH III bisepoxideが存在する。甲殻類ではJH IIIの非エポキシドであるメチルファルネソエート (methyl farnesoate; MF)が存在する。また、カメムシ目昆虫には上記以外のJHが存在が示唆されるが構造は未決定である。JHの分子構造に種、グループ間差があることから、JH合成酵素やJH受容体の特性にも種、グループ間差があり、それらは害虫種、グループ選択的な成長制御剤開発の優れた標的となると考えられる。

前胸腺：昆虫の胸部に存在する腺組織。昆虫の脱皮・変態を誘導する脱皮ホルモンはこの組織で合成され、分泌される。形態は昆虫種によって異なっており、カイコでは第1気門付近に左右1対の組織が存在する。従来はPTTHなど液性の因子によってその活性が制御されていると考えられてきた。昆虫の中樞神経系から何本かの神経が前胸腺に投射しているが、それらの神経の役割はほとんど解明されていなかった。

オルソログ (Orthologue)：異なる種間で進化的に同一の祖先遺伝子から由来し、同一の機能をもつ遺伝子同士の組をオルソログ (直系) 遺伝子という。

パラログ (Paralogue)：1つの遺伝子が同一ゲノム内で複製され、別途に進化して元の遺伝子と異なる機能を持つに至った遺伝子をオルソログ遺伝子に対してパラログ遺伝子という。

3. 生体防御

昆虫の生体防御研究は、昆虫の特徴を活かした研究が生命科学研究に大きなインパクトを与え、新たな生命科学研究の流れを創出したという点において、昆虫研究の一つの成功例であるといえる。

a) 昆虫の生体防御研究と生物における自然免疫の普遍性

高等に位置づけられるとされる脊椎動物は、遺伝子の再編成により多様な抗体を作製し、抗体を主とした生体防御を行う。一方、95%にもおよぶ高等脊椎動物以外の動物種は、抗体を持たない。昆虫は、進化において前口動物の頂点に位置していることから、抗体や、効果的生体防御系を有しているものと考えられていた。スウェーデンの Boman らや、名取らは、セクロピアサンや、センチクバエを用いて、病原菌の感染や体表に傷が付くと、抗菌ペプチドや生体防御レクチンが誘導されることを明らかにした(1,2)。生体防御タンパク質の誘導は、当時は、昆虫に特有の生体防御反応と捉えられていたが、現在では昆虫か

らヒトにまで観察される普遍的な自然免疫応答であることが明らかにされている。これらの生体防御タンパク質は、新たな遺伝子発現を介して誘導される。1990 年になり、その遺伝子発現制御機構の解析から、シスエレメントとして哺乳動物の炎症時などに働く NF- κ B/Rel 結合配列に類似した配列が同定された。これを手がかりに、1996 年 Hoffmann らは、キイロショウジョウバエを用いて、Rel タンパク質の Dorsal が介在する Toll 受容体経路が、抗真菌ペプチド Drosomycin の発現を制御していることを見いだした(3)。その翌年、Janeway らによって、キイロショウジョウバエ Toll 受容体のホモログであるヒト Toll 様受容体 (TLR) が同定され、NF- κ B の制御に関わることが示された(4)。昆虫生体防御研究が生命科学研究に大きなインパクトを与えた瞬間であった。その後、ヒトとマウスでは 10 種類に及ぶ TLRs が同定され、それぞれが特異的に病原体構成成分を認識することが示されるに至り、感染防御における自然免疫研究という生命科学研究の新しい流れを創出することになった(5)。

自然免疫を制御するキイロショウジョウバエの Toll 経路と、哺乳動物の TLR 経路は、受容体だけでなく制御する細胞内因子群にも共通性が認められる。同様に、キイロショウジョウバエにおいて抗菌ペプチド産生を制御するもう一つの経路 imd 経路も、哺乳動物の自然免疫を制御する TNF 経路と相同性を示す。ところが、哺乳動物の TLRs が、病原体の構成成分を直接認識するのに対して、キイロショウジョウバエの Toll 受容体は病原体の認識には関わらない。2001 年、2002 年に相次いで、Toll 経路と imd 経路共に、その上流でペプチドグリカン認識タンパク質 (PGRP) ファミリーが、病原細菌の認識に関わることが示された(6-10)。PGRP は、芦田らによってカイコ体液中に発見されたタンパク質である(11)。カイコ PGRP は、細菌の細胞壁構成成分であるペプチドグリカンに結合し、試験管内再構成系でメラニン化を誘導するフェノール酸化酵素系を活性化する。キイロショウジョウバエでは、13 種、ヒト、マウスでは 4 種からなる PGRP ファミリーを形成している。ペプチドグリカンの構造には、細菌種によって多様性が見られる。倉田らは、キイロショウジョウバエ PGRP-LE が、グラム陰性菌などが有するジアミノピメリン酸を含むペプチドグリカンの特異的に認識し、グラム陰性菌に作用する抗菌ペプチド Diptericin を誘導することを示した(10)。その後、自然免疫におけるペプチドグリカンの識別の重要性は、哺乳動物でも確認され、広く認められるに至っている(12)。

b) ウイルスに対する生体防御機構の解明

昆虫のウイルスに対する生体防御機構は近年ようやく解明が進み始め、キイロショウジョウバエの RNA ウイルスに対する生体防御には、RNAi による防御反応が他の生物種と同様に機能していること、JAK/STAT 系や Toll 経路が関与していることが示されている(18-22)。また、ヒトに対する病原性ウイルスを媒介することから研究が進む力においても、RNAi がウイルスに対する生体防御として働いていることを示す報告がなされている(23)。

しかし、DNA ウイルスに対する防御機構は未だ解明されていない。DNA ウイルスであるバキュロウイルスの一種の核多角体病ウイルスをはじめとするウイルス病は養蚕業に対して大きな被害を及ぼしてきた。世界第二の絹産出国であるインドでは核多角体病ウイルスの脅威は依然衰えていない。また、近縁のウイルスがクルマエビ等の養殖に莫大な被害を与えている。一方、バキュロウイルスは広く分子生物学、生化学実験のみならず、産業的にもタンパク質の発現に使われている(24)だけではなく、その種特異的な殺虫活性から、害虫防除のための生物農薬としても実用化されている。更に近年は、哺乳類に対する遺伝子治療のベクターとしての利用も考えられている。

昆虫のバキュロウイルスに対する生体防御機構については、宿主がバキュロウイルス感染細胞をアポトーシスによって排除し、感染を拡大しないようにするのに対し、バキュロウイルスが P35 のようなアポトーシスを防ぐタンパク質を発現して対抗していること(25)、消化管内に存在するキチンにより構成された囲食膜により、食下されたウイルスを中腸細胞と隔離し、物理的に防御を行っていること(26)、消化管に存在するリパーゼ及びトリプシン様セリンプロテアーゼが多角体包埋ウイルスに対する防御に関与していること(27, 28)の他は、ほとんど明らかになっていなかった。山川らは、カイコ体液中に存在し、BmNPV の増殖を抑制するペプチドを単離、構造決定した(29)。このような抗ウイルス因子の発見は極めて重要な意味を持つ。このペプチドの作用機構を解明し、バキュロウイルスの病害防御、利用の両面からの技術開発が行われることが期待される。

昆虫病原性ウイルスの1つであるカイコ濃核病ウイルスについては、カイコに3つの抵抗性遺伝子の存在が明らかになっていたが、カイコゲノム配列の解読に伴い、その一つの劣性遺伝子 *nsd-2* についてはその遺伝子が明らかになった。このようにゲノム解析から抵抗性遺伝子の同定が加速化することが期待される。

c) マラリア等の原虫に対する生体防御反応

昆虫生体防御機構の研究の中で、人類の健康問題に直結するのが媒介昆虫と病原微生物の関係である。マラリアは世界三大伝染病の一つとして数えられ、ハマダラカ (*Anopheles gambiae*) が媒介するマラリア原虫が引き起こす感染症であり、今日でも世界中で年間約三億人が感染し、数百万人が死亡するほどの深刻な被害を与えている。マラリア原虫は細胞表面の抗原を変異させるため、ワクチンの開発は困難であり、更に近年、殺虫剤に対して抵抗性を持つハマダラカ、特効薬とされたクロロキンに対する薬剤耐性を獲得したマラリア原虫の出現から、これまで以上にマラリアの流行が危惧されている。ハマダラカゲノムは昆虫ではキイロショウジョウバエに続き、2002年10月に全配列が解読された。現在、ポストゲノム解析が行われており、マラリア媒介に関わる遺伝子の検索が進んでいる。通常、感染したハマダラカの体中で、マラリア原虫の3/4は中腸上皮を通過する際に消失するが、このときに働く免疫関連遺伝子がマラリア原虫に対する抵抗性を担うものとして注目が集まっている。マラリア原虫の表面成分を認識するパターン認識受容体

と思われる C-type lectin および Leusine rich-repeat immune gene、補体様タンパク質である TEP1、活性酸素に関わる SOD 等が、マラリア原虫のハマダラカへの感染に対して抵抗性を与える因子であることが確認されている(13, 14)。

これらの抵抗性遺伝子の働きを高めることにより、マラリアに対する抵抗性を持つハマダラカを作り出し、野外に放すことにより、マラリアをコントロールすることが考えられている。一方で、遺伝子操作をされたハマダラカを野外に放つことに対しては強い懸念がある。今後も慎重に検討すべき分野である。また、キイロショウジョウバエを利用し、マラリア媒介機構を解明するという斬新な試みもあり、その成果が期待される。

d) 抗菌タンパク質応用の新たなアプローチ

抗菌ペプチドは、強力な殺菌活性を有し、その医薬品としての応用が期待された。センチニクバエが産生する抗菌ペプチドについて、1994 年には、その活性中心の同定と、D-アミノ酸への置換による多剤耐性細菌への応用が行われ、画期的な成果を上げた(15)。しかし、昆虫が産生する低分子性の抗菌物質については、その応用が検討されているものの、抗菌ペプチドの応用は、コストの問題があり、第2世代というべきアプローチが模索されている。それは、昆虫とヒトの自然免疫機構の共通性を利用して、ヒトの持つ抗菌ペプチド産生などの自然免疫応答を人為的に制御しようとするものである。昆虫を用いて、抗菌ペプチドの産生を抑制、あるいは促進する低分子化合物がスクリーニングされ、その中には、ヒトの自然免疫応答にも作用する化合物が同定されている。このような化合物は、マラリアなど、近年深刻な問題となっている昆虫媒介性伝染病の対策としても期待できる。農作物の伝染病である軟腐病は、ショウジョウバエが媒介する場合もある。先のスクリーニングで同定されたシクロペンタンジオール誘導体は、*Erwinia carotovora* を保菌したショウジョウバエの生存率を低下させるが、保菌していない場合には生存率を低下させないことが示されている。したがって、このような化合物は、昆虫の生体防御系に作用し、昆虫媒介性伝染病に感染したキャリアー昆虫（保菌昆虫）のみを選択的に駆除出来るものと期待できる。

参考文献

1. Hultmark, D. et al. (1980) Eur. J. Biochem. 106: 7-16.
2. Komano, H. et al. (1980) J. Biol. Chem. 255: 2919-2924.
3. Lemaitre, B. et al. (1996) Cell 86: 973-983.
4. Medzhitov, R. et al. (1997) Nature 388: 10867-10871.
5. Akira, S. et al. (2001) Nat. Immunol. 2: 675-680.
6. Michel, T. et al. (2001) Nature, 414: 756-759.
7. Gottar, M. et al. (2002) Nature, 416: 640-644.
8. Choe, K.M. et al. (2002) Science, 296: 359-362.

9. Rämets, M. et al. (2002) Nature, 416: 644-648.
10. Takehana, A. et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99: 13705-13710.
11. Yoshida, H. et al. (1996) J. Biol. Chem. 271: 13854-13860.
12. Girardin, S. E. and Philpott, D. J. (2004) Eur. J. Immunol. 106: 7-16.
13. Watson, F.L. et al. (2005) Science 309: 1874-1878.
14. Kurata S. et al. (1989) J. Insect Physiol. 35: 559-565.
15. Alvarez-Bravo, J. et al. (1994) Biochem. J. 302: 535-538.
16. Brey P. T. and Hultmark, D. (1998) Molecular mechanisms of immune responses in insects.
17. C. Ji, Y. Wang et al. (2004) J Biol Chem 279, 34101-34106
18. C. Dostert et al., Nat Immunol 6, 946-953 (Sep, 2005).
19. D. Galiana-Arnoux et al. (2006) Nature Immunology 7, 590-597
20. R. van Rij et al., (2006) Genes Dev. 20, 2985-2995
21. X. Wang et al., (2006) Science 312, 452-454
22. R. A. Zambon et al. (2005) Proc Natl Acad Sci U S A 102, 7257-7262
23. K. M. Keene et al., (2004) Proc Natl Acad Sci U S A 101, 17240-17245
24. 前田進, 昆虫ウイルスとバイオテクノロジー (サイエンスハウス, 1993).
25. R. J. Clem, et al., (1991) Science 254, 1388-1390
26. T. Arakawa, (2003) J Invertebr Pathol 83, 261-263
27. K. M. Ponnuel et al., (2003) J Virol 77, 10725-10729 .
28. H. Nakazawa et al., (2004) Virology 321, 154-162.
29. 勾坂晶、山川稔、(2005) 蚕糸・昆虫機能学術講演会講演要旨集、p68
30. Y. Hu, S. Aksoy, (2005) Insect Biochem. Mol. Biol. 35, 105-115
31. B. M. Sadd, P. Schmid-Hempel, (2006) Curr Biol 16, 1206-1210
32. M. A. Osta, et al. (2004) Science 303, 2030-2032.

用語解説

自然免疫：全ての多細胞生物が生まれながらにして有する生体防御機構。顎を持つ高等脊椎動物のみが、自然免疫と獲得免疫を併せ持つ。昆虫など、その他の生物は、自然免疫のみで感染防御を行っている。自然免疫を制御する機構は、昆虫からヒトに至るまでよく保存されており、進化の初期に確立された機構であると考えられている。抗菌ペプチドの産生や貪食により感染する病原体を排除する。

抗菌ペプチド：昆虫やヒト、あるいは植物までが有する殺菌活性を有するペプチド。病原体の生体膜や細胞壁成分を標的とする場合が多く、多剤耐性細菌などにも有効である。

4. 生物間相互作用

a) 社会性昆虫の特異な生物間相互作用

昆虫は様々な個体間相互作用の中で多様な生活を営んでおり、同種他個体とのコミュニケーションを行うことで、生殖活動などが実現され適応度を上げている。社会性昆虫は、その中でも究極的な個体間コミュニケーション法を獲得した昆虫で、繁殖を犠牲にして血縁者の繁殖を助ける不妊カーストを持ち、それ故社会性昆虫のコロニーは「超個体」と呼ばれることもある(1)。ミツバチやアリ、シロアリなどの真社会性昆虫と呼ばれる昆虫種では、形態および行動の分化したカーストが精巧な分業と協同を行うことによって秩序ある社会行動が営まれており、近年の分子生物学・ゲノム学の発展にともない新たな研究の潮流を見せている(2)。

社会性昆虫において働きアリ（ハチ）や兵隊アリなど不妊カーストは、自らの子孫を残すことができないのに、どうやって進化したのかがダーウィン以来の謎であった。Hamilton (3)が血縁選択説を提唱して以来、行動生態学的な実証研究が、世界各国で行われ一大潮流となった。当時は専ら社会性の進化した究極要因を探る方に世の中の目が向いており、社会の秩序を保ち高度な社会行動を実現させるメカニズムに関しては、多くのことが未解明のままであった。

・社会性昆虫に見られる表現型多型—シロアリのカースト分化

社会性ハチ目に対してもう一方で不完全変態の真社会性昆虫であるシロアリは発生システムも社会性目などの完全変態昆虫と異なる上、世代時間も長く、研究は立ちおくれた。しかし、行動生態学的な研究や物質生態の研究はシロアリでも蓄積があった。というのもシロアリは熱帯雨林での現存量が多い上、植物遺体の分解者として生態系においてとりわけ重要なニッチを占めていたからである(4)。そのような経緯から、セルラーゼに関する研究も動物の中では積極的に行われてきており、日本人の研究者の活躍も貢献している(5)。また、近年では分子情報を元にした分子系統学的解析により、シロアリの社会性の進化過程に関しても様々な考察がなされており、シロアリは食材性キゴキブリ類から進化してきたという図式が確立しつつある(6)。

シロアリのコロニーでは形態の異なるカーストが存在し、その形態に適切な仕事が割り当てられることによって、秩序ある社会行動が実現している。先にも述べたように、防衛に特化した兵隊の形態などは、後胚発生過程でカーストの運命が決定した後で、そのカーストへと分化し形態を構築していく。例えば、攻撃に特化した兵隊では、大顎などの武器に相当する構造を肥大化させるなどの形態形成の過程が存在するはずである。既に様々な昆虫における形態形成過程などで知られるように、何らかの形態を改変する分子生物学的メカニズムがその根底には存在し、個体間相互作用などの外的要因が反映され、その個体の形態の発生が起こると考えられる(7,8)。

・他の社会性昆虫の社会性

アリ・ハチなどのハチ目社会性昆虫やシロアリなどの代表的な真社会性昆虫以外にも、多くの分類群で社会性が報告されており、アブラムシやアザミウマは、かなり高度な社会性を構築し不妊のカーストも保有することがわかっている(9,10)。アブラムシの社会性に関しては、日本は世界に先駆けており、世界初の兵隊アブラムシの報告も日本の研究者によるものであり(11)、さらにアブラムシでの兵隊特異的遺伝子発現の報告も最近日本人研究者によりなされている(12)。

・表現型多型としてのカースト

社会性昆虫のカーストは、個体間相互作用などによって発生過程を切り替えることにより異なる表現型を創出する「表現型多型 polyphenism」の1つである。全ての生物の発生は多少なりとも環境の影響に左右される（表現型可塑性）が、表現型多型では alternative な表現型を条件に応じて切り替える機構が備わっている(13)。表現型多型の研究は昆虫が最も研究例が多いが、多くの表現型多型現象で内分泌系か餌条件や気温、日照などの環境要因を媒介していることも示されている。

アリ・ハチ・シロアリでのカースト分化のメカニズムを理解する上でも、内分泌系の制御機構は無視できない(14)。特に幼若ホルモンは社会性ハチ目でも、シロアリでも、ほぼ全てのカースト分化で鍵となる振る舞いをするのが昔から知られている。世界の昆虫学において内分泌系の解析が進むにつれ、様々な解析方法なども社会性昆虫に応用されており、未だに謎は多いながらも確実にカースト分化に関わる知見は蓄積しつつある。社会性昆虫のカースト分化は、発生の過程で分化した多型個体同士が分業と協同を行う点で特筆に値する(15)。全ての個体が1つのカーストに分化しないよう、何らかのフィードバック機構があると考えられるが、その実体は未だ明らかにされていない。昆虫に見られる多様性の解析の基盤としても重要な分類群なのではないだろうか。

・化学コミュニケーション

また、化学生態学的な研究蓄積も社会性昆虫では多い。というのも「社会性」を維持するためには個体間コミュニケーションが必須であるからである。上述のカースト分化に携わるフィードバック機構も化学コミュニケーションによって成り立っているという見方が強い。未だに解明が待たれる部分は非常に多いが、社会性昆虫における外分泌腺や嗅覚受容体の多さなど、複雑な化学コミュニケーションを社会性昆虫が行っていることは間違いない(16)。

社会性昆虫は、各種の個体間相互作用のみならず、他生物種とも様々な形で密接な相互関係を築いている。例えば、アリの多くの種ではアブラムシを捕食者から防衛するかわ

りに、アブラムシが出す甘露をもらっている。また、シロアリやアリのいくつかの種類で巣内に「菌園」と呼ばれる構造を作り、菌類を栽培する種も知られている(1)。近年では特にアリと菌類さらにはバクテリアなど、3種以上の相互関係とその進化過程について解析も行われてきている(17)。

さらに、体内に共生する微生物も社会性昆虫のみならず多くの昆虫で報告され、昆虫の生命活動に必須であると考えられる。例えばシロアリでは、消化管内に共生原生動物とバクテリアを共生させており、植物遺体の難分解成分であるセルロースやリグニンなどの分解を微生物が担ったり、窒素分に乏しい餌でも生存できるための窒素固定バクテリアを消化管内に保持していることが報告されている(4,18)。

アブラムシなどでは細胞内共生バクテリアの研究が盛んであるが(19)、他にも多くの昆虫でこのような微生物との共生関係を成立させることで、様々な生息場所へのニッチの拡大や、特殊な機能の獲得ができるようになったのであろう。

一方、植物と昆虫の相互作用に関しては、植物と植物を加害する昆虫およびその昆虫を寄主とする寄生蜂の三者の相互作用においてユニークな現象が報告されている(20)。寄生蜂はその幼虫期に植食性昆虫に寄生し、最後に寄主を殺し成虫になるという生活史を持っているが、彼らは植物が寄主の食害に応答し誘導的に生産・放出する揮発性の情報化学物質(匂い情報)を感知することにより、標的となる寄主を発見し卵を産み付ける。この匂い情報は、多くの場合寄主の種特異的なものであり、寄生蜂はこの特異的な匂いを正確に認知し寄主を探索している。また、植物の側からすれば、こうした食害に応答した匂い情報の発信は一種の防御反応であると考えられる。このように、昆虫と植物間の進化の過程における攻防も昆虫の多様性を創出した要因の一つとして興味深い研究材料である。また、作物の側でこうした天敵誘引機能を強化することにより、効率的な害虫防除につながる可能性がある。

参考文献

1. Wilson, E. O. (1971) *The Insect Societies*. Harvard.
2. Robinson, G. E. et al. (2005) *Nature Rev. Genet.* 6: 257-270.
3. Hamilton, W. D. (1964) *J. Theor. Biol.* 7: 1-52.
4. 安部琢哉 (1989) シロアリの生態—熱帯の生態学入門. 東京大学出版会.
5. Watanabe, H. et al. (1998) *Nature* 23: 330-331.
6. Lo, N. et al. (2000) *Curr Biol* 29: 801-804.
7. Noirot, C. (1991) *Ethol. Ecol. Evolution, Special Issue* 1: 3-7.
8. Miura, T. (2001) *Insectes Soc.* 48: 216-223.
9. Stern, D. L. and Foster, W. A. (1996) *Biol. Rev.* 71: 27-79.
10. Crespi, B. J. and Mound, L. A. (1997) In: *The Evolution of Social Behavior in Insects and Arachnids* (Choe, J. C. and Crespi, B. J. eds.). Cambridge. pp. 166-180.

11. Aoki, S. (1977) *Kontyû* 45: 276-282.
12. Kutsukake, M. et al. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 101: 11338-11343.
13. Nijhout, H. F. (2003) *Evol. Dev.* 5: 9-18.
14. Nijhout, H. F. and Wheeler, D. E. (1982) *Quart. Rev. Biol.* 57: 109-133.
15. Miura, T. (2005) *Evol. Dev.* 7: 122-129.
16. Hölldobler, B. and Wilson, E. O. (1990) *The Ants*. Belknap.
17. Currie, C. R. et al. (2006) *Science* 311: 81-83.
18. 松本忠夫 (1983) 社会性昆虫の生態—シロアリとアリの生物学. 培風館.
19. 石川統 (1994) 昆虫を操るバクテリア. 平凡社.
20. 塩尻かおり・高林純示 (2003) *タンパク質核酸酵素* 48: 1779-1785.

用語解説

社会性昆虫：集団生活を行い、その集団の統合性と内部分化が著しい昆虫類のこと。社会性昆虫としてはアリ類、スズメバチ類、ハナバチ類、シロアリ類がよく知られているが、一部のアブラムシ類、アザミウマ類、寄生バチ類などにも社会性種が存在する。社会性昆虫の大きな特徴は、血縁者であるコロニーの成員の中に、生殖階級、労働階級、兵隊階級などと呼ばれる特殊化した個体が分化することである。たとえばミツバチのコロニーは1匹の女王蜂と多数の働き蜂から構成されており、顕著な形態分化（大きな女王蜂と小さな働き蜂）、労働分業（育児や採餌は働き蜂）、生殖分業（卵を産むのは女王蜂）が存在する。

コロニー：空間的に集合して生物個体が存在している状態のこと。社会性昆虫のコロニーでは、ふつう巣とよばれる限定された空間に、親子もしくは姉妹兄弟関係にある多数の血縁個体が集まって暮らしている。

カースト：社会性昆虫のコロニーでは、個体に割り当てられた仕事（タスク）に特殊化して、形態や行動が変化したいくつかのタイプが存在しており、これをカーストと呼ぶ。カーストには大きく分けて繁殖カースト（女王・王）と不妊カーストがいる。不妊カーストは、労働カースト（働きアリ、働きバチ）や防衛カースト（兵隊アリ）などのサブカーストに分けられる。どのようなカーストがどのような割合で存在するかは、種間で異なっている。

表現型可塑性：同じ遺伝子型を持つ個体において、周囲の環境によって表現型を変化させること。周囲の環境に合わせて個体の姿形が変化したりすることもある。同じ個体群の中に異なる遺伝子型の個体を含み、それらの姿形が異なる多型とは異なるものである。

表現型多型：表現型可塑性の1つで、結果として生じる表現型が不連続で2つ以上の型

に分けられる例。チョウの季節型や、バッタの相変異がこれに当たる。

b) 昆虫-植物間相互作用の分子機構

植物は長い進化の歴史の中で、植食昆虫による食害を受けてきた。また、人類の歴史において農作物は害虫によって多大な被害を受け続けてきた。移動して逃げるのできない植物は昆虫に食害される一方なのかというと、実はそうではない。多くの植物が植食昆虫に対する毒や成長阻害物質を利用した種々の防御機構を備えている。耐虫性、虫害抵抗性と言われる防御機構は、ここ数十年の研究で明らかになり、最近も新知見が次々に明らかになっている(1-3)。これまで知られてきたタンニンやアルカロイドなど植物に定常的かつ一様に分布する防御物質、防御機構に加え、最近は様々な新しい、昆虫の食害時にだけ、あるいは食害の場所にだけ防御を集中させるような、複雑で動的な植物防御メカニズムが発見されてきている(1,4-6)。また耐虫性において低分子有機化合物以外にも耐虫性タンパク質が非常に重要であることがわかってきた(5,7-10)。

一方昆虫は植物の防御を回避・解毒する機構を備えていることが明らかになっている。植物-植食昆虫間関係の理解は、昆虫や植物の様々な形質の進化や生態系を理解する上で重要なだけでなく、農作物を食害する害虫の防除する技術の開発においても重要である。

・耐虫性低分子化合物と耐虫性タンパク質

ここ数十年間の研究により植物から発見された顕著な毒物質として、代表的なものに、アルカロイド、青酸配糖体、強心配糖体、フラノクマリンなどがありその毒性発現機構は比較的良く研究されてきた(1,2)。また、顕著な毒性を示さないが、アミノ酸・糖・ビタミンなどの必須栄養素を破壊するあるいは代謝や消化・吸収を阻害することにより耐虫性を発現する重要なものもある。タンニン・ポリフェノール類などが消化酵素を変性阻害する事は比較的古くから知られていたが(1,2)、ポリフェノール類・イリドイド配糖体が必須アミノ酸を破壊することや糖類似アルカロイドが糖代謝を阻害することは、ごく最近になって明らかになった(1,7,11-14)。栄養代謝・消化阻害活性を示す有機化合物は今後も発見される可能性がある。最近になり、耐虫性を示す酵素・タンパク質の発見が増えている。消化酵素を阻害するプロテアーゼインヒビターやアミラーゼインヒビターは比較的昔から知られ植物で一般的であるし、ヒマの種子のリシンなどのリボソーム不活化酵素 (RIP タンパク質) なども以前から知られていたが、最近ではアミノ酸を分解するアルギナーゼ(15)、スレオニンデアミナーゼ(15)、グルタミナーゼ、脂肪酸を酸化するリポキシゲナーゼ、ビタミンを分解するチアミナーゼ・アスコルビン酸オキシダーゼ(7)、パパイヤ乳液に含まれるパパイン(9,10)やトウモロコシ食害時に誘導されてくる mir1 タンパク質(8)などのシステインプロテアーゼ、糖鎖に結合するタンパク質であるレクチン類(2)なども耐虫タンパク質であることが判明している。しかし、低分子性の耐虫性物質に比べ発見された耐虫性

タンパク質の数は少なく研究は明らかに遅れている。耐虫性タンパク質は遺伝子導入により耐虫性作物の遺伝育種が容易に行えるため応用価値が非常に高く、今後の研究が期待される。

・耐虫性に特化した組織：植物乳液

耐虫性物質は必ずしも植物体に一様に分布しているわけではない。最近の研究で植物には耐虫機能に特化した組織があることがわかってきた。その例として乳管・乳液がある。乳液はパイア・イチジク・クワ・ガガイモ・サツマイモ・タンポポなどの葉脈を傷つけた時に傷口から滲出してくる白い液体のことで、アルカロイド・強心配糖体・テルペン類・プロテアーゼ・キチナーゼ・キチン結合タンパク質・青酸配糖体分解タンパク質・グルタミン酸環化酵素・種々の機能不明タンパク質など様々な物質が含まれる(6,16)。最近乳液が耐虫性に重要な役割を持ち、これまで植物にとって本質的な機能が不明だった乳液中の主要成分が重要な耐虫性物質であることの発見が行われた(6)。例えばパイアやイチジクの乳液中に高濃度で含まれるシステインプロテアーゼ(9,10)やクワ乳液中に～2.5%の高濃度で含まれる糖類似アルカロイド(13,14)がこれらの植物が顕著な耐虫性を示す原因物質であることが判明した。これらの葉から乳液を除去すると耐虫性は失われる。昆虫が葉を食害すると食害の場所に高濃度の耐虫性物質を含む乳液が瞬時に大量に出現するため、乳液は体の小さな昆虫にとっては有効な防御機構になると考えられる。乳液にはグルタミン環化酵素やキチナーゼなどの植物にとっての本来の機能が不明な酵素が含まれているが(6,17)、これらの酵素をふくめて乳液に含まれる多くの機能不明なタンパク質・酵素・ペプチド類は耐虫性タンパク質の可能性がある。この意味で、乳液は遺伝子導入によって植物の耐虫性育種を行う素材となりうる耐虫性タンパク質の宝庫であり、今後の研究が期待される。

その他、これら耐虫性物質を安全な前駆体として蓄えておき、食害を受けたときのみ耐虫性物質として作用させる区画化戦略(1,11)、障害を受けた時に遺伝子誘導が起こり、耐虫性物質が生産される誘導防御メカニズムなど(4,5)、植物側の昆虫に対する防御機構には多くの興味ある現象が未解明のまま残されている。

・昆虫の適応機構

植物には上述のように種々の耐虫性機構や物質が存在するにも関わらず、そのような植物に特化して平然と食害している昆虫も少なからずいる。それらの昆虫は種々の生理的・行動的・生態的な適応をしている。低分子性の有毒物質（アルカロイド・フラノクマリン）への生理的な適応では P450 と呼ばれる酸化酵素によって毒性の低い水溶性物質に転換して解毒し排泄してしまうものなどがある（例えばセリ科植物の油管にふくまれるフラノクマリンを食べる昆虫）(1-3)。解毒は最も一般的だがそれ以外にも、イリドイド配糖体を含み必須アミノ酸をアルキル化してしまう作用をもつイボタノキをたべる昆虫では

消化管に中和物質であるグリシンを分泌する例(11,18)、アブラナ科を食べるコナガではカラシ油配糖体（有害なカラシ油の前駆体）を分解する酵素を消化液に分泌する例(19)がある。また、作用点が耐虫性物質に対して非感受性になることにより耐虫性を持つ昆虫も多い。例えば、プロテアーゼインヒビターを多く含む昆虫はプロテアーゼインヒビターによって阻害されないプロテアーゼを消化液中に持っているし(20)、糖類似アルカロイドという糖代謝酵素阻害剤を多量に含む乳液が傷口から滲出するクワの葉(13,14)を専門にたべるカイコの諸糖代謝酵素は他の昆虫と異なり糖類似アルカロイドによって阻害されない(21)。しかし、植物の耐虫性には昆虫の更にも上を行くものがあり、例えばフラノクマリンを多量に含むセリ科植物油管には、昆虫の解毒酵素である P450 酸化酵素の阻害剤も同時に含まれており解毒を防いでいることが報告されている(22)。

植物と昆虫の攻防関係は共進化現象であるとも言われ(23)、果てしなく続く軍拡競争のようでもあり昆虫と植物の進化を考える上で大変興味深い、害虫制御など農業上の応用も今後期待できる重要分野であろう。

参考文献：

1. Harborne, J. B. (1993) *Ecological Biochemistry* 4th ed., Academic Press.
2. Rosenthal G. A. and Berenbaum M. R. eds. (1991) *Herbivore* 2nd Ed. Vol. I. Academic Press.
3. Strauss, S. Y. and Zangerl A. R.(2002) In *Plant-Animal Interactions* (C. M. Herrera and O. Pellmyr eds.). Blackwell Publishing. pp. 77-106.
4. Karban, K. and Baldwin I. T. (1997) *Induced Responses to Herbivory*. The University of Chicago Press. 1-224 pp.
5. Orozco-Cardenas et al.(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 8273-8376.
6. 今野浩太郎 (2006) 植物の乳液. プラントミメティックス～植物に学ぶ～ (甲斐昌一・森川弘道監修). エヌ・ティー・エス. pp. 457-466.
7. Felton, G. W. and Gatehouse J. A. (1996) In *Biology of Insect Midgut*. (M. J. Lehane and Billingsley P. F. eds.). Chapman & Hall. Pp. 373-416.
8. Pechan, T. et al. (2000) *Plant Cell* 12:1031-1040.
9. Konno, K. et al. (2004) *Plant J.*, 37: 370-378.
10. 今野浩太郎(2005) *化学と生物* 43: 77-80.
11. Konno, K. et al. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 9159-9164.
12. Asano N. et al. (2000) *Tetrahyderon Asymmetry* 11: 1645-1680.
13. Konno, K. and Ono H. et al. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 103: 1337-1341.
14. 今野浩太郎 (2006) *BRAIN Techno News* 115: 19-24.
15. Chen, H. et al. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 19237-19242.
16. Farrel B. D., Dussourd, D. E. and Mitter C. (1991) *Am. Nat.* 138: 881-900.
17. Azarkan M. et al. (2004) *Phytochemistry* 65: 525-534.

18. Konno, K., Hirayama C. and Shinbo H. (1997) J. Insect Physiol. 43: 217-224.
19. Ratzka, A. et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 11223-11338.
20. Broadway, R. M. (1996) Arch. Insect Biochem. Physiol. 32:39-53.
21. Hirayama C., Konno K.ら未発表データ
22. Berenbaum M. and Neal J. J. (1985) J. Chem. Ecol. 11:1349-1358.
23. Ehrlich, P. R. and Raven R. H. (1964) Evolution 18: 586-608.

用語解説

耐虫性・虫害抵抗性・耐虫防御：一般には(1)植物が昆虫の食害を毒物質・消化阻害物質・硬さ・トゲなどで撃退して防ぐ能力と、(2)植物が食害による被害を受けても耐える能力、の2つの意味を持つが、本文章では1の意味で用いている。生態学でいう被食防衛という言葉は主に前者の意味をさす。物理的防御（硬さ、トゲ、毛、粘着物質）と化学的防御（毒、消化阻害物質・摂食阻害物質）に大きく分けられるが、毒を出す毛（タバコなど）や粘りけと毒の両方で昆虫の食害を防ぐ植物乳液な双方の特徴を兼ね備えるものも多い。

植物乳液 (latex)：植物の葉脈を傷つけたときに傷口（特に葉脈）から滲出する白色の液体。タンポポ、レタス、パラゴムノキ、インドゴムノキ、イチジク、サツマイモ、ヒルガオ、パパイヤ、ポインセチア、ケシなど多くの植物が乳液を分泌する。

c) 昆虫と微生物の相互作用

昆虫は多くの微生物と係わりを持っており、それぞれの微生物に対して特異的な相互作用を示す。これまで、昆虫微生物の研究は、カイコやミツバチのような有益昆虫の病気を防ぐこと、昆虫が媒介するヒトや動植物の病気の対策、病原体を用いた害虫防除など、社会的要請により進められてきたものが多かった。今後も、これらは、重要な課題となるが、その他、昆虫に共生する微生物が宿主昆虫の生理に及ぼす影響の解明や、微生物自体をベクターとして利用することなど幅広い展開が想定される。

・病原微生物の感染機構・伝播機構

病原微生物の感染機構は、医学関係を中心に研究が進展している。昆虫に関しては、微生物ごとに異なる感染の機構が考えられるが、十分な究明は行われていない。一方、微生物にかかりにくい系統がカイコなどでは知られており、抵抗性の遺伝子あるいは感染に必要な遺伝子の解明が進められようとしている。病原細菌 *Bacillus thuringiensis* に抵抗性を示す異なるカイコ系統が多く見つかっており、ゲノム解読がほぼ終わっているカイコでは、それらの関連遺伝子がクローニングされるのも時間の問題となっている。

昆虫やダニはヒトや動物・植物の病原体のベクターである。マラリア感染に係わる分子機構が徐々に解明されてきており、ウイルス媒介についてもその分子の機構解明による病原媒介阻止が考えられる。媒介虫による植物ウイルスの獲得吸汁や体内での増殖と永続的な伝播がどのようなメカニズムで起こるかについても、重要な課題である。個々の病原体と宿主昆虫との間に特徴ある分子機構が存在すると想定できる。

・共生微生物と宿主との共生機構

多くの昆虫が共生する微生物を有しており、とくにカメムシ目やコウチュウ目あるいはダニなどでは特徴ある共生微生物が多く見つかる。これらの共生微生物は、昆虫の細胞内で生息するものも多く、昆虫体内でバランスをとりながら、増殖している。また、微生物の増殖は明らかに昆虫の発育ステージと関連しており (1)、昆虫と微生物とのバランスを保障している分子機構は興味を持たれる。

また、共生微生物は特定の組織にだけ生息している。例えば、アブラムシの共生細菌 *Buchnera* は菌細胞塊のなかに存在しており、ヨコバイの共生細菌もマイセトームと呼ばれる特殊な器官に生息している。その他、卵巣にだけ共生している細菌やマルピーギ管に共生している細菌、中腸の膨らみ（盲のう部）にいる酵母様の糸状菌などが知られている。しかし、なぜその組織にだけ生息するかの機構は不明で、その分子機構は極めて興味ある対象であるとともに、微生物と宿主の相互作用を解明する格好のモデル系にもなりうる。

さらに、昆虫の共生微生物は特別な伝播の様式を持っている。特に、親から子孫への微生物の受け渡す垂直伝播の機構は巧妙である。カメムシ科のカメムシは消化管内に共生細菌を持っており、それらは毎世代卵の表面に塗布されて次世代に伝えられる。ウンカの酵母様共生微生物は、脂肪体細胞内に生息しているが、雌成虫の卵巣が発達する頃になると、脂肪体から出て卵巣小管の下部に侵入し、卵内に入り込む。卵内では特殊な球状の組織内に保持され、胚子発育の過程で脂肪体に感染していく。このウンカの酵母様共生微生物は昆虫の体内から出ることはなく、ほとんど細胞内に存在している。一部の共生微生物では、このような特殊な伝播機構が発達し、微生物は昆虫にとってすでに体に一部になっていると言っても過言ではない。

・宿主の栄養と共生微生物

上記のような昆虫と一体化したような微生物においては、宿主昆虫の生理や代謝に深く関わっていることが想定される。事実、アブラムシの共生細菌 *Buchnera* はアミノ酸の合成に係わっていることが明らかになっている。昆虫は他の動物同様に 20 種類ほどあるアミノ酸のうち約 10 種類を必須アミノ酸として摂取する必要がある。ところがアブラムシでは必須アミノ酸は 2~3 種類で、他の必須アミノ酸は共生細菌によって供給されている (2)。ウンカの酵母様共生微生物やシバンムシの酵母様共生微生物では、ステロールを作っており、これらが宿主のステロール源として使われていると推定されている (3, 4)。

また、老廃物の代謝に共生微生物が関わっていることも知られている (5)。

これらの栄養の供給ばかりでなく、共生微生物は宿主昆虫の寄主植物選択にも関係している。エンドウヒゲナガアブラムシは、*Buchnera* の他に二次共生細菌を持っていることが多いが、その細菌の一種がアブラムシのクローバーの選好性に関与していることが報告されている (6)。

・宿主の生殖・性決定と共生微生物

昆虫からは、昆虫にとっても微生物にとっても共生していることが必要な、いわゆる絶対共生菌以外にも、随意的に共生している微生物が多く見つかる。細菌とウイルスがその主なものであるが、これらのうち昆虫やダニにもっとも広く感染していて、特に宿主に重要な影響を与えている細菌がウォルバキア *Wolbachia* である (7)。ウォルバキアは、宿主昆虫に細胞質不和合性、単為生殖、オス殺し、メス化を引き起こす。それぞれに大変興味ある現象で、ウォルバキアは宿主の性や生殖を制御する細菌として注目を受けている。数年前に、ウォルバキアとは別の細菌でカルディニウムと名付けられた細菌が見つかった (8)。このカルディニウムも、細胞質不和合性、単為生殖、メス化を起こすことが報告されている。これらの細菌はいずれも細胞内で増殖しており、卵を通じて子孫に伝えられる。その宿主の性や生殖に係わる分子機構は不明で、その解明が重要な課題になっている。細胞質不和合性では、卵の初期発生が起こらず、受精、細胞周期、発生などの基本的な部分に関係していると考えられている。また、メス化では昆虫の性決定機構との関係が推定でき、性決定の分子機構からの解明が待たれる。

・共生微生物のゲノム解析

重要な微生物のゲノム解析と平行して、昆虫共生微生物のゲノム解析も進んでいる。アブラムシの *Buchnera* に始まり (9)、ツエツエバエの *Wigglesworthia* (10) ショウジョウバエのウォルバキア (11) などの全ゲノムが解読されている。また、もっともサイズの小さい生物としてキジラミの *Carsonella* が報告されている (12)。これらの共生菌のゲノム解析によって、共生細菌ではゲノムの減少が起こっていることが一般的に示されている。そして、その失った遺伝子と保持されている遺伝子から、微生物が宿主内で果たしている役割も推定できる。現在シーケンス技術がさらに進歩しており、微生物の全ゲノム解読はさらに加速されると思われる。共生の機構を微生物側のゲノムから解明する動きだけでなく、宿主生物側のゲノム解読も両者の共生機構に重要な情報を提供すると考えられる。アズキゾウムシでは、ウォルバキアのゲノムの一部が宿主のゾウムシのゲノムに水平転移していることが知られており (13)、ゲノムや遺伝子の転移もさらに明らかになってくると思われる。

参考文献

1. Noda, H. (1974) *Appl. Entomol. Zool.* 9, 275-277.
2. 石川統 (2000) 昆虫共生微生物. 「アブラムシの生物学」(石川統編) 東京大学出版会
3. Noda, H. and Koizumi, Y. (2003) *Insect Biochem Mol Biol* 33, 649-658.
4. Nasir, H. and Noda, H. (2003) *Archiv Insect Biochem Physiol* 52, 175-182.
5. Hongo, Y. et al. (2000) *Insect Biochem Mol Biol* 30, 173-182.
6. Tsuchida, T. et al. (2004) *Science* 303, 1989.
7. O'Neill, S.L. et al. (1997) "Influential Passengers." Oxford University Press.
8. Hunter, M.S. and Zchori-Fein, E. (2006) Inherited Bacteroidetes symbionts in arthropods. "Insect Symbiosis, vol. 2" (Bourtzis and Miller, eds) CRC press.
9. Shigenobu, S. et al. (2000) *Nature* 407, 81-86.
10. Akman, L. (2002) *Nat Genet* 32, 402-407.
11. Wu, M. et al. (2004) *PloS Biol* 2, 327-341.
12. Nakabachi, A. et al. (2006) *Science* 314, 267.
13. Kondo, N. (2002) *Pro Natl Acad Sci U S A* 99, 14280-14285.

用語解説

昆虫病原微生物：昆虫に感染する微生物は多く知られている。大きく分類すると、ウイルス、細菌、糸状菌、原生生物（微孢子虫など）に分けられる。広く昆虫類に感染する微生物もあれば、特定の昆虫類にだけ感染する微生物もある。昆虫は多様であり、その昆虫に感染する微生物も多様で、宿主昆虫との特異性が見られる場合が多い。

昆虫共生微生物：昆虫と関係を持っている微生物のほとんどが共生微生物と呼べる。昆虫の体表の特定の部分に共生しているものや、植物体内で昆虫と共生している微生物もある（体外共生）。消化管内に共生しているもの、昆虫の組織内に共生しているもの、また細胞内に入っているものなどある。ウイルス、細菌、糸状菌などである。宿主昆虫にとって必須の微生物と必須ではない微生物とがある。必須の微生物の場合、共生微生物の産生する物質を宿主が利用していることが多い。

マイセトーム、マイセトサイト：昆虫共生菌の存在する組織をマイセトーム、存在する細胞をマイセトサイトと呼ぶ。細菌の存在する細胞をバクテリオサイトと呼ぶ場合もある。微生物が共生する組織は、特別な形態をしていることもある。

細胞質不和合性：ウォルバキア細菌に感染した雄と非感染の雌との交尾から産まれた卵が発育しない現象。異なるウォルバキアに感染した雌雄の交尾でも不和合が見られる。ウォルバキアが精子に何らかの修飾をすることによって、卵の初期発生が異常になると考

えられる。しかし、同じ種類のウォルバキアに感染した雌が産んだ卵では、雄の精子がウォルバキアの影響を受けていても正常な発育となる。

単為生殖、オス殺し、メス化：ウォルバキア感染した昆虫の一部で、雌ばかりの子孫が生まれる単為生殖がみられる。このようになるのは、寄生蜂、アザミウマなど半数倍数性の性決定機構を持っているものと思われる。オス殺しは、ウォルバキアに感染している一部の昆虫で見られ、雄だけが死亡する。オス殺しは、ウォルバキア以外の微生物でも見つかっている。メス化では染色体構成は雄であるにもかかわらず、雌になってしまう。オス殺しやメス化では、性比が雌に片寄る。

<STEP1 まとめ>

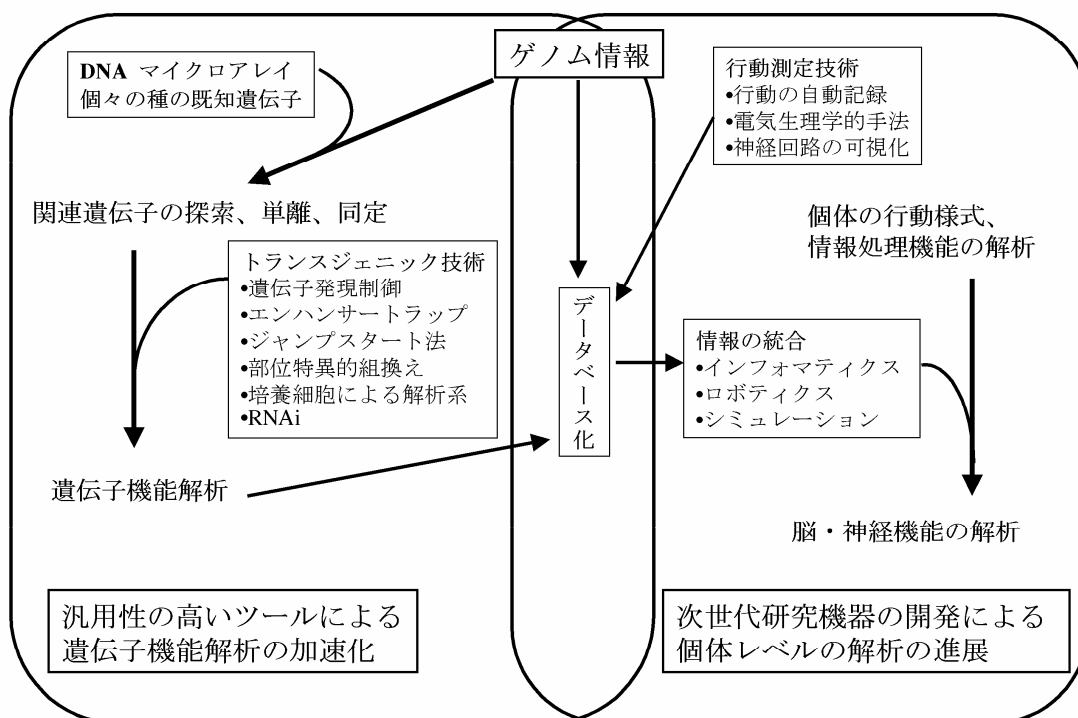
以上、昆虫固有の注目すべき生命現象について、「脳と行動」、「内分泌系」、「生体防御」、「個体間相互作用」の4分野から紹介した。これらの現象を解明し、利用する具体的な戦略に関してはSTEP2~4で述べるが、ここでは今後昆虫生命科学研究を推進する上での基盤整備に関して提言したい。

今後研究を推進する際には、上述した4分野間の研究情報交換や交流も重要である。昆虫の社会性を例にとっても、社会性の発現には脳機能と個体間相互作用ばかりでなく、JHや神経ペプチドなどの内分泌系もカースト分化や分業に伴う形態変化や行動を制御している。また、寄生蜂と寄主の個体間作用においても、寄生蜂が寄主の異物認識を狂わせて防御反応を避ける機構や、寄生蜂幼虫が十分成長するまで寄主の蛹化を阻止する機構は、生体防御や内分泌系の研究者からも非常に興味深い現象である。昆虫研究者は農学、理学、医学、薬学、工学等多岐にわたる領域において多様な研究をおこなっている。しかし、従来は異分野の研究者間で研究情報交換や共同研究は活発でなかった。今後10年は、上述した4分野を中心に研究者が共同して情報を整理、公開し、所属する学会が異なっても研究情報交換をスムーズにおこなえる体制を整備することが必要である。整理した情報はデータベース化して継続的に更新することが望ましい。しかし、カイコのゲノムデータベースを例にとっても、キイロショウジョウバエや他生物種のデータベースと比較して情報が十分であるとはいえない状況である。これはデータベースの管理を担当する専門のポストがなく、管理が各々の研究者の自己努力に委ねられているためであろう。今後幅広い分野の研究者、特に若手研究者が昆虫生命科学研究に興味をもってスムーズに参入できるよう、情報の管理・公開を担当する人的体制を整備すべきである。

【STEP 2】 昆虫の生命現象を解析する研究戦略

これまでにゲノムが解読されたいくつもの昆虫種のゲノム解析データを利用することで、個々の昆虫から目的の遺伝子を同定・単離することは、以前とは比較にならないほど容易になった。今後、昆虫の生命現象を解析するためには2つの戦略が考えられる。ひとつは、種をとわず汎用できる遺伝子操作技術を開発・利用し、遺伝子レベルで解析することである。もうひとつは、遺伝子操作を行った昆虫を用いて、細胞レベル、個体レベルで解析する技術を開発することである。また、将来的にゲノム、遺伝子、細胞、個体の相関関係をシステムとして統合的に理解するために、それぞれのレベルで得られた結果を統合したデータベース構築を進めることも必要である。

昆虫の生命現象の解析戦略



1. 遺伝子レベルでの解析戦略

昆虫では、キイロショウジョウバエ、ハマダラカ、ミツバチ、カイコ、コクヌストモドキなどで全ゲノム情報が明らかになった。これらは、ハエ目、ハチ目、チョウ目、およびコウチュウ目に属し、それぞれの昆虫目を代表する種と位置づけられている。主要な害虫あるいは有用昆虫の多くはこれらの目に属している。しかしながら、これらは全て完全変態昆虫で、バッタ目、カメムシ目、アザミウマ目など不完全変態昆虫についても、少なくとも重要昆虫を含む昆虫目では、そのグループを代表する種でゲノム情報が解析される必要がある。ゲノム情報が充実してくると、種固有の生命現象に着目して研究されてきた一般の昆虫（非モデル昆虫）でも、解析の進んでいる代表昆虫種のゲノム情報を利用し、あるいは目的を絞った EST 解析を行い、DNA マイクロアレイなどによって、機能が推測できる遺伝子の単離が容易になる。このような遺伝子の機能を個々の種で解析するためには、その遺伝子を制御し、本来発現しない時空間で発現させるノックイン、あるいは、本来発現している時空間で発現させないノックアウトの手法が必要となる。モデル昆虫のキイロショウジョウバエでは常套手段となっている、目的遺伝子をゲノム中に導入して形質転換し（トランスジェネシス）、それらの発現をコントロールするシステムを非モデル昆虫でも開発することが不可欠である。その際もっとも重要なことは、種を選ばず汎用できるシステムを構築することである。

a) DNA マイクロアレイ

ジーンチップと呼ばれることもある。スライドガラスやシリコン基板上に数百から数万種類の cDNA（RNA の逆鎖になる 1 本鎖 DNA）またはオリゴ DNA（数十塩基の短い 1 本鎖 DNA）を高密度に整列、固定したものである。様々な形で生物学研究に用いられているが、最も一般的な使用例は、異なる時期や組織、異なる系統、または各種の処理を行う前後に mRNA を抽出し、蛍光物質で標識した cDNA または RNA を作成してハイブリダイズさせ、蛍光強度を測定することにより、個々の mRNA の相対量を調べるというものである。これにより、非常に多数の遺伝子の発現を網羅的に解析することができる。DNA マイクロアレイは 1995 年にはじめて報告された比較的新しい技術であり、当初は癌研究を中心とした医学分野での利用に限られていたが、近年は様々な生物で利用されるようになってきている。

2006 年現在、昆虫に対して DNA マイクロアレイを使った論文が 200 本ほど報告されている (1)。そのほとんどがキイロショウジョウバエを使ったものであり、なかでも、特定の遺伝子の機能を調べるため、目的の遺伝子の変異株個体と正常な個体、あるいは、目的の遺伝子を強制発現させた個体と正常な個体とを比べて遺伝子発現プロファイルがどのように変わるかを解析した研究例が多い。解析対象の現象としては、発生や免疫、ストレス応答、性差などがある。ショウジョウバエ以外の昆虫で DNA マイクロアレイを使った研

究論文は 40 件ほどである。中でも、ゲノム解析が行われているミツバチとカイコの 2 種の有用昆虫およびハマダラカとネッタイシマカという世界的に重要な衛生害虫からの報告例が多い。ミツバチは社会性や脳機能、カイコは脱皮ホルモンの合成と作用、2 種のカでは伝染病媒介の阻止を最終目標とした研究が多い。

DNA マイクロアレイは、解析装置が数百万円以上と高価であり、解析にも 1 アレイあたり数万円以上と比較的費用がかかるものの、得られる情報量は膨大である。他の手法を用いた場合のコストと労力を考えると、画期的に安価で効率の良い手法と言える。ゲノム解析もしくは EST 解析が行われるか、近縁種で既存のアレイが存在するというのが条件になるが（キイロショウジョウバエのアレイを同属のオナジショウジョウバエ *D. simulans* に利用できている）、今後はモデル昆虫以外にも様々な虫を使った様々な研究に広く使われることが期待される。最も簡便には、目的の時期、組織の細胞で小規模な EST 解析を行い、得られた cDNA を利用して cDNA アレイを作成して解析するというものであり、これであれば短期間に比較的安価に実験を行える。実際、ゲノム解読がなされていない昆虫におけるマイクロアレイ実験は、全てこの方法をとっている。

b) トランスジェニック技術

昆虫の形質転換はトランスポゾンベクターを利用して、ハエ目、ハチ目、チョウ目、およびコウチュウ目にまたがる 20 種以上の昆虫で確立されている (2-4)。最も汎用性のあるのは、イラクサギンウワバ由来の piggyBac というトランスポゾンで、このトランスポゾンベクターはどの種にも適用可能で、望ましいベクターであろう (5)。piggyBac 以外にも Minos や Mos1、Hermes は複数の種で形質転換が可能なることから、形質転換率さえ考慮しなければこれらも汎用ベクターとして利用できる。現在、トランスジェニック個体をスクリーニングするための形質転換マーカーとして数種の蛍光タンパク質遺伝子が用いられているが、その数には限りがある。より多くの優れた形質転換マーカーが開発されることにより、遺伝子の機能を容易にかつ詳細に解析することが可能になる。今後、発現様式の異なる汎用可能なプロモーターで既存のマーカー遺伝子を制御する方法や、キイロショウジョウバエのように可視突然変異をマーカーとして利用する方法も検討する必要がある。

トランスポゾンが利用できない種では、共有できる遺伝子機能解析ツールのバリエーションは限られるが、ウイルスや精子をベクターとして利用する方法、ゲノムには導入できなくともプラスミドの注入により局所的に目的遺伝子を発現させる方法も考えられる。少なくとも主要な昆虫目では、その目を代表するような種でトランスジェニック技術が確立される必要がある。

c) 遺伝子発現制御システム

トランスジェニック技術が確立された種でも、遺伝子機能解析のための誤発現を誘発

するには、導入した目的遺伝子の発現を制御できるシステムが必要となる。そのためには、通常、発現時期、発現場所が特定できる遺伝子のプロモーターが必要である。ゲノム情報がわかってもプロモーター領域の特定には、個々の遺伝子の上流域を探索して動作確認するという従来のような地道な作業が要求され、非モデル昆虫では容易ではない。プロモーター情報が不十分な種では、トランスジェニック技術を活用して、別々に導入した誘発因子と応答因子の組合せを利用し、これらが同時に存在する場合（それぞれをもつ系統を交配して得られた子孫）に限って遺伝子を発現させるような、二元発現システム（binary expression system）が有効で現実的であろう（6, 7）。キイロショウジョウバエで頻用されている、酵母のガラクトース代謝系遺伝子の転写活性化因子（GAL4）とその転写調節応答エレメント（上流活性化配列, GAL upstream activating sequence: UAS）を利用した GAL4-UAS システムはその一例である。このシステムでは GAL4 の発現は熱ショックタンパク質遺伝子のプロモーターがよく使われるが、熱ショックを与えない場合にも余剰発現がみられるので、厳密な発現制御は保証できない。

プロモーターへの依存度が少ない binary expression system としては、大腸菌のテトラサイクリン耐性オペロンを利用した tTA-TRE（tetracycline-controlled transactivator-tTA-response element）システムがあり、キイロショウジョウバエをはじめいくつかの種ではその有効性が示されはじめている（6）。このシステムは、テトラサイクリンの有無によって、転写活性化因子（tTA）が、転写調節応答エレメント（TRE）へ結合することを制御して遺伝子の発現を調節する系である。テトラサイクリンがない場合には標的遺伝子の発現を誘発するが、テトラサイクリンがある場合には、tTA の TRE への結合が阻害されて標的遺伝子は発現しない（Tet-OFF）。また、改変した転写活性化因子（rtTA）を用いることで、テトラサイクリン存在下で TRE 下流の目的遺伝子の発現を「正」にも制御できる（Tet-ON）。Tet-ON は当初うまく機能しないとされていたが、現在ではキイロショウジョウバエで正常に作動することが確認されている。これらのシステムはテトラサイクリンの投与条件さえ検討すれば、発現時期については厳密に制御可能である。

Binary expression system による遺伝子発現制御が可能になると、部位特異的組換え（site-specific recombination）に係わる組換え酵素（recombinase）遺伝子とその認識配列を使ったシステムを利用して、多様な遺伝子操作が可能になる（8, 9）。出芽酵母の 2 μ m プラスミド由来の FLP-FRT システムやバクテリオファージ P1 由来の Cre-loxP システムでは、組換え酵素（FLP や Cre）が認識配列（FRT や loxP）で挟まれた DNA 領域を切り出すことができる。組み換え酵素遺伝子を発現する系統と、切り出し標的配列を持つ系統を交配し、組換え酵素遺伝子の発現を制御することで、標的配列の切り出しを制御する。たとえば、特定の DNA 配列を切り出すことによって、フレームシフトを起こさせた目的遺伝子を in-frame で読ませる、キメラ遺伝子を発現させる、制御するプロモーターの種類を変更するなどの遺伝子操作が可能になり、遺伝子機能解析に強力な手段を提供する。

それでも、時期特異的、組織特異的に厳密に発現を制御するには、より細かく遺伝子の発現を制御できるプロモーター、あるいはエンハンサーを新たに同定する必要がある。

d) 発現調節因子（エンハンサー、プロモーター）の探索

トランスジェネシスと tTA-TRE のような遺伝子発現制御システムが可能となった種では、トランスポゾン挿入を利用したエンハンサートラップによるプロモーターの探索ができる (7, 10)。弱いプロモーターの制御で tTA のような転写活性化因子を発現するコンストラクトを用いて形質転換すると、この構成がエンハンサーの影響下に入ると転写活性化因子を発現するようになる。このシステムを TRE のような転写調節応答エレメント下流にレポーター遺伝子を持つシステムと交配すると、レポーターの発現を指標にして、エンハンサーの作用機構を知ることができる。当該エンハンサーが調節する本来の遺伝子について、挿入配列を手がかりに知ることはもちろんのこと、被調節遺伝子が不明であっても、遺伝子発現の時空間を制御するツールとして利用できる。有用なエンハンサートラップシステムを得るためには、膨大なスクリーニングが必要となる。

これを改善できるのが、キイロショウジョウバエで開発されたジャンプスタート法で、ミューテーターシステムとジャンプスターターシステムを交配するだけで容易に多くのトランスポゾン挿入システムを作出できる優れた方法である (7)。現在、すでにカイコやコクヌストモドキでは、ジャンプスタート法が確立されている。いずれの場合も、ジャンプスターターシステムには、Minos とよばれるトランスポゾンベクターを利用して、piggyBac の転移酵素遺伝子をゲノム中に挿入したシステムが用いられている。この場合、異なる 2 種類のトランスポゾンによる形質転換体の作出が必要となる。この点をさらに改良した単一トランスポゾンを利用した、ジャンプスターターシステムとミューテーターシステムを同時に作出できるベクターも開発されている。このベクターはナミテントウでうまく作動することが示されているが、今後、他の昆虫種におけるこのベクターの有用性の検証が必要となろう。多くの昆虫でのエンハンサートラップシステムのスクリーニングにより、汎用性の高い有用なエンハンサーの同定が進展するものと期待される。

現在ではかなり長い DNA 鎖を合成することができるようになったので、ゲノム情報からプロモーター領域やエンハンサーの概要を知ることができれば、エンハンサー結合領域を重複させて強力にした人工プロモーターも構築できる。転写因子として働く eyeless (Pax-6) 遺伝子産物は rhodopsin 1 (rh1) 遺伝子上流の結合領域 (P3) と結合して rh1 の発現を制御している。この P3 領域を 3 回重複して持つプロモーター (3xP3) で制御された蛍光タンパク質遺伝子は、種を選ばず複眼で強く発現することから、トランスジェニックシステム選抜のためのレポーターとして汎用されている (11)。これは人工プロモーターの有効性を示すひとつの例である。

e) 遺伝子機能阻害

RNA interference (RNAi) は遺伝子機能阻害の手法としてもはや定着したといえる技術である (12)。RNAi は目的遺伝子の mRNA に対する二本鎖 RNA (dsRNA) を注入することにより、遺伝子ノックダウン個体を作成する手法で、多くの昆虫でその効果が示されている。二本鎖 RNA を産出するようなコンストラクトを構築し、遺伝子発現制御システムと組み合わせることにより、遺伝的 (誘導型) RNAi も可能になる (13)。しかしながら、RNAi が可能な種でもすべての発生段階で効果があるわけではない。たとえばコクヌストモドキなどのコウチュウ目では、maternal (母性効果) RNAi、embryonic (胚) RNAi、larval (幼虫) RNAi、pupal (蛹) RNAi の方法が確立され、発生段階をとわず個体レベルでの RNAi が可能である (14, 15)。一方、現時点ではチョウ目昆虫での RNAi の成功例は非常に少ない。今後、効率良く RNAi が行える種とそうでない種での (dsRNA 応答機構の) 比較解析も含め、それぞれの昆虫種で条件検討を行う必要がある。RNAi は転写産物を分解することにより達成できる遺伝子機能阻害であるが、最近ではさまざまな動物種で、転写産物の翻訳阻害により遺伝子機能を阻害する、モルフォリノ・オリゴヌクレオチド (morpholino oligonucleotide) の有効性も示されており、昆虫でも RNAi の代替手段として利用できる可能性がある。

f) トランスジェニック系統の維持と保存

多くの昆虫種でトランスジェネシスが可能になると必ず生じる問題は、確立された莫大な数のトランスジェニック系統をどうやって維持するかということである。系統維持が比較的簡単なキロシウジョウバエでもこれは深刻な問題である。また、トランスジェニックカイコを利用して医薬品を生産する場合を想定すると、培養細胞での医薬品生産と同様に、品質の同等性の保証が求められる。これらの問題解消のためには、配偶子や生殖巣の長期保存、人工授精や生殖巣移植、個体の長期保存の方法を開発する必要がある。いまのところ継代飼育することなく、トランスジェニック系統を安定に保存できるのは、人工授精と精子凍結保存の方法が確立されている 1 種 (カブラハバチ) のみである (16)。主としてほ乳類で行われている、精子を卵内に直接顕微注入する卵細胞質内精子注入法 (Intracytoplasmic sperm injection: ICSI) では、運動性を失った死んだ精子や精細胞も授精能のある配偶子として利用できる。ICSI の可否は、精子注入後の卵の人為付活にかかっており、昆虫でも人為的に卵を発生させることさえできれば、凍結保存した精子を使って系統を安定に保存できる道が開ける (17)。また、人為的に休眠を誘導したり、休眠期間を延長できれば、半永久的とはいわないまでも継代飼育なしにある程度の期間トランスジェニック系統を保存できると考えられる。系統の安定な保存は、トランスジェニック技術の確立と同様に重要な課題である。

g) 培養細胞による解析系

培養細胞は、個体導入前の導入遺伝子の動作確認などの予備実験に必須であり、適当な細胞株を利用することにより実験に要する時間と労力を大幅に軽減することができる。昆虫由来の培養細胞株は様々な昆虫から樹立され、現在は 500 株以上になると推定されている (18)。代表的なものとしては、Schneider S2 細胞 (キイロショウジョウバエ由来)、IPLB-SF9 細胞 (ヤガの 1 種 *Spodoptera frugiperda* 由来、通称 Sf9 細胞)、IPLB-SF21 (同前、通称 Sf21 細胞)、High Five 細胞 (イラクサギンウワバ由来) などを挙げることができ、外来遺伝子発現やバキュロウイルスによる組換えタンパク質の発現を目的として販売されている。特に、RNAi が非常に容易なこともあり、S2 細胞は遺伝子の機能解析によく利用されている。

しかし、昆虫由来の培養細胞は、哺乳類のものと比較すると種類が圧倒的に少なく、研究目的に応じて培養細胞を選択し利用するのが難しいのが現状である。例えば、増殖が早くて遺伝子導入効率が非常に高いヒトの Hela 細胞やマウスの NIH3T3 細胞、染色体外で複製可能なプラスミドがあるアフリカミドリザルの COS7 細胞は世界的に研究の共通ツールとなっているが、これらに相当する昆虫細胞はない。また、樹立された由来組織の性質を強く残している細胞などもほとんど存在しないし、薬剤選択マーカーの開発を含めた形質転換細胞のクローニング法の確立や細胞の同調培養法も確立されているとはいえない。今後は、既存の培養細胞を使った実験系を洗練させていくのみならず、さらに様々な形質をもつ昆虫細胞株を作出する必要がある。キイロショウジョウバエではごく最近、生殖細胞系列由来の培養細胞が確立された (19)。昆虫における幹細胞株の樹立は、今後の昆虫生命科学研究の発展のために非常に重要である。

<10 年後>

昆虫におけるトランスジェニック技術は加速化され、少なくとも各昆虫目の複数種でトランスジェネシスが可能になるであろう。これに伴い、さまざまな種で遺伝子の発現と翻訳制御、DNA の転移等に関わる機能配列が同定されると、汎用性の高い遺伝子発現制御、部位特異的組換え、エンハンサートラップなどのベクターが開発され、種をとわず同じシステムを使って遺伝子機能解析ができるようになると期待される。これらのツールが充実すると、遺伝子機能解析は飛躍的に進展し、現在キイロショウジョウバエで行われているような解析の多くが“普通の”昆虫でもできるようになると考えられる。とくに遺伝的 (誘導型) RNAi は、ゲノム解析で得られた想定遺伝子 (computed genes) を網羅的に破壊して、その機能を調べる手段として活用される。また、昆虫における培養幹細胞の樹立により、培養細胞系を使った遺伝子機能解析も進展する。

トランスジェニック技術による遺伝子機能解析は、今後 10 年で明らかに加速化されると思われる。これはひとえに、キイロショウジョウバエも含む、多くの種で共通に利用で

きる解析ツールの開発にかかっている。また、現在 20 をこえる昆虫種でトランスジェニック技術が確立されているものの、バッタ目、カメムシ目、ゴキブリ目のように、研究面でも、実用面でも重要な種で、未だに成功例が報告されていない。これらの分類群でのトランスジェニック技術の確立が重要となる。昆虫の遺伝子組換えに関しては、その技術もさることながら、拡散防止の点からも施設・設備の整った、拠点研究機関をおく必要があるかも知れない。

参考文献

1. 神村学、上田均 (2006) 植物防疫. 60: 483-485.
2. 田村俊樹 (2000) 日本蚕糸学雑誌. 69:1-12.
3. 畠山正統 (2005) 昆虫テクノロジー研究とその産業利用 (シーエムシー出版) pp238-245.
4. 新美輝幸, 柳沼利信 (2005) 昆虫と自然. 40:9-12.
5. Handler, A. M. (2002) Insect Biochem. Mol. Biol. 32: 1211-1220.
6. McGuire, S. E. et al. (2004) Trends Genet. 20: 384-391.
7. 山元大輔 (1994) 本能の分子遺伝学 pp67-74.
8. 武井ゆき, 他 (2003) 実験医学. 21: 1193-1197.
9. Jasinskiene, N. et al. (2003) Nucleic Acids Res. 31: e147.
10. 西田育巧 (1996) 昆虫 [超能力の秘密] (西田育巧編) pp13-14.
11. Horn, C. et al. (2002) Insect Biochem. Mol. Biol. 32: 1221-1235.
12. Hammond, S. M. et al. (2001) Nature Rev. Genet. 2: 110-119.
13. 上田龍, 他 (2002) 細胞工学. 931-940.
14. 新美輝幸, 他 (2003) 細胞工学. 22:80-85.
15. 新美輝幸, 柳沼利信 (2006) 日本比較内分泌学会ニュース. 121:32-37.
16. Hatakeyama, M. and Sumitani, M. (2005) Insect Mol. Biol. 14: 105-109.
17. 畠山正統 (1996) 生物の科学「遺伝」. Pp 45-50.
18. 今西重雄, 他 (2004) 生物工学. 82: 580-582.
19. Niki, Y. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103: 16325-16330.

用語解説

piggyBac : チョウ目昆虫のイラクサギンウワバ (*Trichoplucia ni*) から得られた転移因子 (トランスポゾン) の一種で、DNAからDNAに直接転移できる。転移を触媒する転移酵素遺伝子の両端に逆方向反復配列 (Inverted terminal repeat: ITR) をもち、この部位で切り出され、ゲノム中のTTAA配列を特異的に認識して、ITRに挟まれた領域を挿入する性質がある。ITRに挟まれる領域に目的遺伝子を挿入したプラスミドを形質転換ベクターとして使い、転移酵素を産出するプラスミドとともに卵や胚に注入することで、遺伝子組換え

をおこさせる。PiggyBac由来のベクターは、昆虫において最も汎用性の高い形質転換ベクターとして利用されている。これまでにコウチュウ目、チョウ目、ハチ目、ハエ目の多くの種でトランスジェニック個体が作出されている。

tTa-TREシステム：大腸菌のテトラサイクリン耐性オペロンを利用した発現制御システム。この系の転写活性化因子（tTA）は、テトラサイクリンの非存在下では転写調節応答エレメント（TRE）に結合可能であるが、テトラサイクリン存在下ではTREに対する結合能が抑制されるため、転写の活性化は起こらない（Tet-OFF）。一方、改変した転写活性化因子（rtTA）を用いると、Tet-OFFとは逆に、テトラサイクリン存在下でTRE下流の目的遺伝子の発現を誘導することができる（Tet-ON）。したがって、人為的にテトラサイクリンの投与を調節することで、時期特異的な遺伝子発現制御が可能になる優れた遺伝子発現制御システムである。

エンハンサートラップ法：遺伝子発現に必要最低限のプロモーター（ミニマルプロモーター）の下流にレポーター遺伝子を繋いだコンストラクトを組み込んだ形質転換ベクターがゲノム中に挿入されると、挿入された近傍のエンハンサーの影響を受けてレポーター遺伝子が発現する系統が得られる。この原理を利用したエンハンサートラップ法により、レポーター遺伝子の発現パターンに従って、ゲノム中のエンハンサーの検出が可能になる。ゲノム中にランダムに挿入されたエンハンサートラップ系統をジャンプスタート法により多数樹立し、目的とする発現を示す系統をスクリーニングする。

ジャンプスタート法：トランスポゾンがゲノム中で転移するためには、二種類の因子（転移酵素遺伝子とターゲット配列）が必要である。トランスポゾンは、転移酵素がその両端のターゲット配列となる逆末端反復配列（**Inverted Terminal Repeat**）に挟まれた領域を切断し新たなゲノムの部位に挿入することによって転移する。ジャンプスタート法では、ゲノム中で不動化した二種類の因子がそれぞれ導入された系統、すなわち転移酵素遺伝子のみをもつジャンプスターター因子とITRのみをもつミュテーター因子をそれぞれもつ形質転換系統（ジャンプスターターおよびミュテーター）を利用する。これらの二系統を交配して得られる次世代で、両因子をもつ個体ではジャンプスターター因子から供給される転移酵素の働きにより、ミュテーター因子に転移が生じる。この個体と野生型個体を交配して得られる次世代の中でミュテーター因子のみをもつ個体を選別すれば、新たに転移したミュテーター因子はゲノム中に安定して存在する。この様な交配によって、ゲノム中にトランスポゾンベクターがランダムに挿入された系統を多数得ることができる。

RNA干渉法（RNAi）：試験管内で合成した二本鎖RNAを生体内に導入することにより、同じ塩基配列を持つ遺伝子の発現を抑制する手法。遺伝子機能を解析する上で変異体解析

にかわる手法として注目されている。特にヒトの病気治療やミツバチの行動解析の場合は変異体作成が難しいため極めて有効な手段になると期待されている。2006年、アンドリュー・ファイアーとクレイグ・メローはRNA干渉法を発見した功績よりノーベル生理学・医学賞を受賞した。

Larval (幼虫) RNAi法：初期胚への二本鎖RNAのインジェクションによる従来のRNAi法 (embryonic RNAi 法) は、後胚発生期において RNAiの効果が持続しないため、後胚発生期の現象解明には有効ではなかった。しかしながら、幼虫体への二本鎖RNAのインジェクションによるLarval RNAi法では、後胚発生期・成虫期での遺伝子の機能阻害が可能となる。特にナミテントウでは、larval RNAi法により非常に高い効率で成虫での表現型が誘導される。

2. 細胞、個体レベルでの解析戦略

生命現象の動態を細胞レベルと個体レベルで記載するツールは、遺伝子の機能を解析する上で必須である。最近では蛍光を用いた技術の進歩により1細胞のレベルでその動態を可視化できるようになった。また昆虫の個体レベルでの行動を記載する技術が動画解析技術や電子デバイスの開発によって急速に進展している。

a) 蛍光技術を用いた細胞の形態や動態の記載法

近年の蛍光検出技術により、1細胞レベルでその形態や動態を可視化する技術が急速に発達している。たとえばショウジョウバエの脳では、遺伝学的手法を用いて特定の神経回路に蛍光タンパク質を発現させて、個々の神経細胞の形態を可視化することが技術的に可能である。また神経興奮依存に蛍光特性が変化するタンパク質も開発されており、特定の細胞回路の神経興奮を検出することができる。現在では日本のグループにより、4000系統以上のショウジョウバエを用いて全神経細胞を記載するプロジェクトが進行中で、聴覚、視覚、嗅覚の情報処理を担う神経回路構造が単一細胞レベルで記載されている。またカイコなどの遺伝子導入が可能な昆虫では神経回路特異的なプロモーターが検索され、ショウジョウバエと同じように特定の神経細胞をラベルできるようになった。例えば、PTTH 分泌細胞特異的に蛍光タンパク質を発現するカイコの系統が作出された。また遺伝子導入ができない昆虫では、蛍光物質を神経細胞内に微量注入することで単一の神経細胞の形態を蛍光ラベルできる。またカルシウムの濃度依存に蛍光特性が変化するインジケータを局所注入することにより、カルシウムイメージングによる特定脳領野の神経興奮の測定が可能である。これらの手法はカイコガ、アリ、ゴキブリ、ミツバチなど様々な昆虫の匂い情報処理の研究に適応されている。

b) 個体レベルでの解析方法 ー昆虫の自由行動の解析ー

これまではミツバチをはじめ、昆虫の行動は自由行動する個体の観察から明らかにされてきた。最近では昆虫の自由行動を自動的に記録する手法が発達している。例えば、採餌蜂の飛行ルートをレーダーで追跡して働き蜂の採餌戦略を詳細に解析したり、各個体にバーコードを付けて個体別に行動を自動記録する技術も報告されている。またビデオと CCD カメラを使用して昆虫の行動を動画解析ソフトによって自動解析する手法も発達してきている。またバツヤガなどの大型の昆虫を用いたときには、小型 (0.2 から 0.3 グラム) の無線機 (テレメトリー) を装着し、自由飛行する個体の運動神経の興奮をリアルタイムで記録することができる (1)。ショウジョウバエでは、遺伝子改変個体の自由行動を解析することにより、嗅覚学習や性行動に関わる遺伝子、神経回路が同定されている。

c) 細胞レベルと個体レベルの同時解析 ー固定した昆虫を用いた解析ー

生命現象を細胞レベルと個体レベルで同時に、リアルタイムで解析するためには、固定した昆虫を用いて解析する必要がある。たとえば、学習・記憶において神経細胞の活動と個体の行動を同時に記載するためには、研究室内で固定した個体を用いた学習行動アッセイ系を確立する必要がある。ミツバチを用いると、固定した状態でパブロフ型の連合学習を成立させることができる。固定したハチにショ糖溶液を与えると口吻伸展反射を起こすが、同時に匂い刺激 (条件付け刺激) を与えるトレーニングを繰り返すと、匂い刺激だけで口吻伸展反射を起こすようになる。これまでにドイツのグループが精力的に固定した蜂を用いてミツバチの嗅覚学習の神経基盤を解析している (1, 2)。固定した昆虫を用いると頭部のクチクラをはがして脳を露出した状態で、カルシウムイメージングや電気生理学的手法を用いて神経活動をリアルタイムでモニターできる (3)。また薬理学的手法やアンチセンス (逆鎖) RNA、RNA 干渉法などの遺伝子発現制御技術に適応してミツバチの嗅覚学習の分子的基盤も明らかになりつつある (3)。今年になって日本のグループは固定したミツバチで匂い刺激の代わりに視覚刺激を条件刺激に用いてパブロフ型の連合学習系を確立した (4)。今後、ミツバチの視覚記憶・認知の研究も嗅覚記憶の研究と同様に進展していくことが予想される。また日本の工学系のグループは固定した昆虫を用いて仮想上の空間を歩行または飛行させる実験機器を開発しており、カイコガの匂い源探索行動やスズメガの衝突回避行動に関わる神経活動のリアルタイム測定を行っている。またドイツのグループは固定したショウジョウバエに発光ダイオードを用いたスクリーンを提示する実験機器を開発し、視覚情報処理に関わる神経・分子基盤について遺伝学的手法を駆使して解析している (5)。

3. 情報データベースの統合

ゲノム、遺伝子、細胞、個体と異なる階層で得られたデータを統合的に理解するため

には、まず、共通のデータベースに統合する必要がある。最近ではニューロインフォマティクスといわれる脳神経科学と情報科学を融合した新しい研究分野が提案され、データベース構築をめざした世界的規模での研究協力が展開されている。昆虫の脳機能もニューロインフォマティクスの対象になっており、日本のグループはカイコガの神経細胞形態と生理特性に関する情報をデータベース化することを試みている。カイコでは脳構成ニューロンの網羅徹底的研究が実施され、個々のニューロンの3次元構造や神経応答特性などをニューロンデータベースとして登録する作業が進められている。このようなデータベースと、ゲノム情報とのリンクにより、遺伝子情報からニューロン、さらに神経回路そして行動までを連携して操作することが可能となる。データベースから作成された脳神経回路をみながら、回路の一部を改変し、それによる行動発現の効果をシミュレーションしたうえで、遺伝子操作により実際の神経回路を設計することが、このような研究の展開から可能となるだろう。

<今後10年の展望>

今後10年は(1) 遺伝子操作法、(2) 蛍光を用いた細胞の可視化技術、(3) 個体レベルでの形態と行動の記載技術がさらに発達し、さまざまな昆虫を用いて異なる階層(遺伝子レベル、細胞レベル、個体レベル)での研究が可能になることが予想される。今後10年ではこれらの研究で明らかになった膨大な知見を共通のデータベース上で蓄積、整理して、情報工学の分野と連携することにより脳機能をシステムとして理解できるようになることが期待される。

参考文献

1. 富永, 桑沢編 (2005) もうひとつの脳ー微小脳の研究入門 (培風館)
2. 水波誠 (2006) 「昆虫-驚異の微小脳」(中公文庫)
3. Menzel, R. et al. (2006) Cell. 124: 237-239.
4. Hori, S. et al. (2006) J. Comp. Physiol. A. 192: 691-700.
5. Quinn, W.G. (2006) Nature 439:546-548.

用語解説

パブロフ型連合学習記憶：ロシアの生理学者イヴァン・ペテロビッチ・パブロフが犬の唾液の分泌量を測定する装置を作成し、ベルをの音と同時にエサを与える事を繰り返した結果、ベルを鳴らただけで唾液を出すようになったことを見いだした。パブロフは1904年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。一般にベルの音を条件付き刺激、エサを無条件刺激と呼ぶ。無条件刺激によって誘発される反射(唾液の分泌)が、条件付き刺激でも誘発されるようになる現象をパブロフ型連合学習記憶または古典的条件付けといわれる。

RNA干渉法：試験管内で合成した二本鎖RNAを生体内に導入することにより、同じ塩基配列を持つ遺伝子の発現を抑制する手法。遺伝子機能を解析する上で変異体解析にかわる手法として注目されている。特にヒトの病気治療やミツバチの行動解析の場合は変異体作成が難しいため極めて有効な手段になると期待されている。2006年、アンドリュー・ファイアーとクレイグ・メローはRNA干渉法を発見した功績よりノーベル生理学・医学賞を受賞した。

カルシウムイメージング：カルシウムはセカンドメッセンジャーとして細胞内の様々なシグナルを媒介している。神経細胞でも神経活動にともない、細胞内カルシウム濃度が上昇するため、カルシウム濃度変化を蛍光により可視化することで、神経活動をリアルタイムでモニターできる。方法はカルシウムと結合する蛍光プローブを組織内に注入し、共焦点顕微鏡や高速に画像を取得できるCCDカメラで検出する。遺伝子導入が可能な生物では、カルシウム依存的に蛍光特性が変化するタンパク質（カメレオンなど）を目的細胞に強制発現する。電気生理学的手法と比較して、時間分解能はよくないが、一度に多くの細胞の活動を可視化できるという長所がある。

転写制御調節領域：ゲノムDNA配列のなかで、遺伝子の転写活性化に必要な領域をプロモーター、転写活性の調整に必要な領域をエンハンサーといい、両者によって遺伝子の転写量が空間、時間特異的に決定される。プロモーター、エンハンサー上に種々のDNA結合タンパク質が結合しタンパク質の複合体が形成されることにより、転写活性が調節されると考えられている。

バイオインフォマテクス：生命科学と情報科学が融合した学問分野。コンピューターを使って遺伝子情報を解析し、相同性のある配列を検索する技術が発達している。例えば種間でゲノム配列を比較して、相同性のある配列を検出したり、機能未知遺伝子の配列を既知の機能遺伝子と比較して機能予測をすることができる。最近ではデータベース化された実験結果を元に、遺伝子のカスケードや遺伝子間の相互作用を予測することもできる。

【STEP 3】 昆虫の多様な生命現象を発現する遺伝子機能およびゲノム構造の解析

近年、他の動植物研究と同様に昆虫生命科学研究においても様々な昆虫のゲノム塩基配列情報がもたらされ、研究の焦点は遺伝子の同定単離や機能解析など、ポストゲノムシーケンス研究へと移行しつつある。

これまでに行われた動物や植物のゲノム研究の事例をみても、モデル生物における全ゲノム塩基配列解読の成果は、単に解析に用いた生物種における生命現象の解明に繋がるだけでなく、近縁種の遺伝子研究に対しても大きな影響を与えている。現在では、いわゆるリバースジェネティクス（逆遺伝学）手法が確立されており、モデル生物のゲノム情報から近縁の他の生物種の相同遺伝子の機能を推定できるようになり、遺伝子機能研究の手法を大きく変えている。

昆虫研究は、キイロシヨウジョウバエを中心に進展してきた。キイロシヨウジョウバエは、多くの突然変異体を有し、世代間隔が短く飼育も容易であることから古典遺伝学の時代から多くの研究者が研究材料とし、これまでに膨大な遺伝学的、分子生物学的情報が蓄積されている。その結果、例えば、唾腺染色体を利用した染色体操作法や遺伝子導入技術、ミュータントパネルの確立など常に革新的な研究により昆虫研究をリードし、他の昆虫のゲノム研究に多大な示唆と影響を与えてきた。さらに、2000年に昆虫で最初に全ゲノムが解読されたことにより昆虫の生命科学研究におけるモデル生物としての地位を確立している。

しかしながら、キイロシヨウジョウバエの研究により昆虫の生命現象のアウトラインを理解することはできても、多種多様な昆虫におけるすべての生命現象を解明することはできない。例をあげれば、休眠現象のようにキイロシヨウジョウバエには存在せず、他の多くの昆虫においては重要な特性は、その特性を持つ昆虫そのものを材料にして研究する必要がある。地球上におけるほとんどあらゆる環境に適応して進化した昆虫は、多様な生命現象とそれらを発現する遺伝子群を獲得してきたが、それらの多くは未だ十分な解析が行われておらず、多数の機能未知遺伝子が存在するものと考えられる。これら未知遺伝子を個々に解析することは、これまでは容易ではなかった。しかし、ゲノムデータベースという日々増強され続ける強力な解析ツールを手に入れた今こそが、多種多様でしかも生物資源としても有望な素材である昆虫の生命科学研究を一気に飛躍させるチャンスである。

1. ゲノム情報とバイオインフォマティクス

a) 昆虫ゲノム研究の現状

近年様々な生物種でゲノム解析がなされ膨大な情報が日々生産されている。昆虫に関しても、2000年のキイロシヨウジョウバエ *Drosophila melanogaster* (1)をはじめとし、2002年には熱帯熱マラリアのおもな媒介蚊であるハマダラカ *Anopheles gambiae* (2)のゲノ

ム情報の概要が公表された。2004 年には日本と中国で別個にチョウ目昆虫のモデルとしてカイコ *Bombyx mori* (3,4,7)ゲノムが解読され、さらに両方のデータを融合した高精度のゲノム情報が 2007 年に公開予定である。また、2006 年には社会性昆虫の代表としてセイヨウミツバチ *Apis mellifera* (5)のゲノム全塩基配列が、国際ミツバチゲノム解読コンソーシアムから公表された。また、コウチュウ目の代表としてコクヌストモドキ *Tribolium cataneum* のゲノム情報もインターネット上で公開されている。2002 年にベンチャー企業が行ったオオタバコガ *Heliothis virescens* のデータは残念ながら未だ公開されていない。

①キイロショウジョウバエゲノム

ゲノムサイズは 165 Mb、約 1.4 万個の 遺伝子 があると推測されている。ヒトの病気の原因として知られている遺伝子の 61%がキイロショウジョウバエにもあり、パーキンソン病やハンチントン病などのヒト疾患の病理メカニズムを解明するためのモデルとしても注目されている。ゲノム解読に基づくゲノムインフォマティクスを用いた遺伝子機能の解析、マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析、RNAi (RNA 干渉) 法による遺伝子発現の抑制、遺伝子ターゲッティング (遺伝子破壊) など、様々な手法を用いて遺伝子機能の解明が進められている。

②ハマダラカゲノム

ゲノムサイズはキイロショウジョウバエゲノムの倍近い 287 Mb、約 1.4 万個の 遺伝子 があると推測されている。同時に解読されたマラリア原虫のゲノム情報 (23Mb) と合わせ解析する事で、病原体と媒介虫の相互関係や新規抗マラリア薬・ワクチンの開発、蚊の生体防御機能や殺虫剤耐性機構の解明などを通じて新規殺虫剤の開発等多くの情報をもたらす事が期待される。

③セイヨウミツバチゲノム

ゲノムサイズは 280 Mb。セイヨウミツバチは、社会的行動の重要なモデル動物である。女王バチを頂点とした複雑な社会構造を発達させ、コミュニケーションにダンスを使うことでも有名である。ゲノム解析の結果、ほかの昆虫に比べて、先天性免疫関連遺伝子、クチクラ形成タンパク質遺伝子、味覚受容体遺伝子の数が少なく、逆に嗅覚受容体遺伝子は多い事が分かった。また花蜜や花粉の利用にかかわる新規遺伝子も見つかった。これは、セイヨウミツバチが、高度な認識能力を持ち、花の色や形、香りを見分ける学習能力も高いことと深く関係している。セイヨウミツバチとほかの昆虫のゲノムを詳しく比較することにより、発生・分化や社会性行動の分子メカニズムの遺伝子レベルでの解明が期待される。

④カイコゲノム

ゲノムサイズは 475 Mb、約 2 万個の遺伝子があると推測されている(6)。カイコが属するチョウ目昆虫は農業害虫の中で最も重要なグループであり、薬剤抵抗性の発生のメカニズム等の解明等を通じて低環境負荷の殺虫剤の開発などが期待される。また、日本では近年養蚕農家数が減少しているが、養蚕業はアジア諸国では未だ重要な基幹産業である。ゲノム情報を利用して耐病性で優れたカイコや付加価値のあるシルクの生産などにつながる優良品種が育成できれば、これらの国の養蚕業に貢献できるとともに国内に新たな産業を創出できると期待される。カイコは高度に家畜化された昆虫で、逃げない、飛ばないため扱いやすく、所謂昆虫工場として真核生物由来タンパク質や新規産業用素材など有用物質生産の場としても利用されており、昆虫産業に大きく貢献すると期待されている。また、カイコの祖先種であるクワコとゲノムレベルでの比較を行うことにより、昆虫ではほぼ唯一とも思われる家畜化の過程が明らかになることも期待される。

b) 昆虫における比較ゲノム解析

様々な種でゲノム情報が解析され公開されてきたことで、昆虫においてもゲノム情報の比較からその進化が再検討され始めている。生物の進化研究は、ダーウィンが 1859 年に種の起源を発表したことから始まり、生物の形態など生物学的知見や化石情報などに基づいた進化の系統樹が作成されてきた。その後分子生物学の発展とともに、タンパク質のアミノ酸配列や相同遺伝子の塩基配列情報、及び 16S rRNA やミトコンドリア遺伝子等を比較した分子系統樹が描かれるようになったが、ここにきてゲノム情報の蓄積により、分子進化研究においても個々の遺伝子比較だけでなく、ゲノム全体での比較が可能となり新たな知見が得られつつある。昆虫においても、キイロショウジョウバエ、ハマダラカ、カイコ、セイヨウミツバチ、コクヌストモドキのゲノムを比較した結果、ミツバチが最も早く 3 億年前に他の 4 種と分岐している事を示す結果がでている (5)。

今後、ゲノム情報は更に蓄積されると予想され、昆虫間あるいは昆虫と脊椎動物間でのゲノム構造の比較が進めば、昆虫の持つ多様性や特異性、また、それらの中に存在する生物の普遍的システムが自ずと見えてくると思われる。

c) 分散型動原体

動原体は、染色体を娘細胞へ正確に分配、伝達するために必須な領域であり、多くの生物では一カ所に局在している(局在型動原体)。しかし、チョウ目昆虫では、動原体が染色体全体に分散している。このような動原体は、分散型動原体と呼ばれている。動原体はヘテロクロマチンの形成機構等とも強く関わっており、昆虫動原体の研究は、動原体の成り立ちとクロマチンダイナミクスの形成機構についての貴重な情報を提供できると考えられる。しかしながら現在まで昆虫の分散型動原体に関する知見は非常に少ない。原子間力顕微鏡像による染色体観察では、局在型動原体(オオムギ)に比べ染色体にくびれ等の特徴がないことが分っている。また、カイコ全ゲノム塩基配列情報からは、他の生物種で

は比較的良好に保存されているセントロメア領域局在化タンパク質 CENP-A のホモログ候補遺伝子が今のところ見つかっていない。この結果から分散型動原体では、染色体分配に関して研究が進んでいる局在型動原体とは全く異なった機構を持ち、分配に関与するタンパク質の機能もかなり違っている可能性も考えられる。分散型動原体は、昆虫以外にも植物や線形動物にも存在しており、飼育が容易で世代サイクルの早いカイコを材料に用いることで、分散型動原体の染色体分配メカニズムの解明に貢献できるかもしれない。

d) バイオインフォマティクスの重要性

ゲノム情報の蓄積に伴い、昆虫（に限らないが）の生命科学研究のあり方も少し前とは大きな変貌を遂げつつある。その最も大きな要因は膨大な情報を管理するコンピュータとインターネットという共有の仕組みの発展にある。これにより現代の研究者は、共同研究等していなくても世界中の研究室の産出した研究データを自分の研究室にしながら楽に手に入れることができるようになった。

現在では、研究の進捗を左右するファクターとして、如何にデータを生み出すかに加えて、如何にデータを収集・管理し利用しやすい環境を整えるかが重要になっている。このため、分子生物学的知見と情報科学を融合したバイオインフォマティクスがここ数年で急速に発展した。

e) 統合化データベースの構築

ほとんどのゲノム研究においては、全ゲノム塩基配列解析単独ではなく、cDNA 解析やミュータントパネル等による遺伝子の機能解析やプロテオミクスも平行して進められている。カイコゲノム研究においても EST 等のデータベースやマイクロアレイ等による発現遺伝子解析システムが整備され、さらに、フィンガープリントコンティグを中心とした BAC 物理地図や BAC をマーカーとした連鎖地図の構築など、ゲノム解析による基盤の整備が着々と進行中である。また、これらの情報を利用したポジショナルクローニングも進行中であり、その研究成果からまた新たな情報の蓄積が生まれてきている。

重要な事は、これらの日々蓄積されるデータ間に有機的なリンクを張ることで機能的な統合化データベースを構築することである。研究室の情報だけでなく、公開された世界中の関連情報を積極的に（できれば自動的に）取り込む機構を持ち、また逆に世界の研究者に利用してもらえるように効果的に情報を発信する仕組みを持たせる事も重要である。

f) 統合化データベースの活用

現在多くのゲノムサイトが独自に開発した統合化データベースを公開している。昆虫でもキイロショウジョウバエの FlyBase、セイヨウミツバチの BeeBase、コクヌストモドキの BeetleBase、カイコの KAIKOBASE など種毎にそれぞれ公開されている。今後は種間での比較ゲノム研究も進むと考えられる事から、これらの種毎のデータベース間にもり

リンクを張る必要がある。そのためには各データベースで共通に使えるプラットフォームの開発等で国際協力体制を整備する事も重要である。

データベース等のゲノム情報は研究を促進するためのツールであり、活用してこそ意味を持つ。したがって、昆虫の研究者は、積極的にこれを利用し、使い勝手などの改良点の意見を開発者に伝えるとともに、新たな研究成果ができれば速やかにデータベースに登録し、より良いデータベースをともに育てるという意識を持つことも大事になるであろう。

g) 昆虫における RNA 研究の現状

近年、多くの真核生物において、20~30 塩基からなる新規な低分子 RNA の存在が報告されている。これら低分子 RNA は、他の遺伝子の発現を調節したり染色体の構築に関与したりする。低分子 RNA は、長さ、作用機序、および生成過程の違いなどによっていくつかのカテゴリーに分類されている。例えば micro RNA (miRNA)は、ヘアピン型の前駆体から切り出された後、相補的な配列を持つ mRNA に結合してその切断や翻訳抑制を行なう(8)。また、trans acting siRNA (tasiRNA)は、2本鎖 DNA の両鎖から転写されることにより長い2本鎖 RNA (dsRNA)の前駆体を形成し、それらが切断されることによって生成する。tasiRNA は標的の mRNA を切断する機能をもつ。miRNA と tasiRNA は、いずれも転写後の mRNA の働きを抑制する機能がある。

一方、染色体に作用しクロマチン構造の形成へ関与すると推定されている低分子 RNA もある。これらは、転写の抑制に関与する。分裂酵母においてセントロメア領域に一致する配列をもつ低分子 RNA が発見されたのに続き、シロイヌナズナ、テトラヒメナ、キイロシヨウジョウバエ、ゼブラフィッシュから反復配列に相同な低分子 RNA (repeat associated siRNA: rasiRNA)が発見された(9)。ゲノム上の反復配列は、ヒストンの修飾や DNA のシトシン塩基のメチル化によってヘテロクロマチン化が引き起こされ、その発現が抑制されているが、rasiRNA もヘテロクロマチン化と連動して反復配列の発現を抑制している可能性が高い。

miRNA や rasiRNA は 25 塩基より短いものがほとんどであるが、ごく最近、哺乳動物の精巣から、より長い 28-33 塩基の低分子 RNA が発見された。それらは生殖幹細胞の分化に関与するタンパク質 PIWI に結合しているため、piwi-interacting RNA (piRNA)と呼ばれている(10)。piRNA はゲノム上で遺伝子や反復配列密度の低い領域にクラスターを形成しており、片方の DNA 鎖に偏ってヒットする。しかし、piRNA の生成過程や機能に関してはほとんど未解明である。

以上のように低分子 RNA には多彩で重要な機能が存在するが、昆虫における低分子 RNA はキイロシヨウジョウバエ以外ではほとんど研究されていない。カイコにおける低分子 RNA の解析は、ゲノム配列上での miRNA の存在が in silico で予測されているに留まっている。最近、船隈・嶋田らは、ゲノム特定領域研究およびナショナルバイオリソースプロジェクトの支援をうけて、低分子 RNA の大規模な探索を試みている。カイコでは

卵巣や胚子には多量の低分子 RNA が存在し、28 塩基前後のサイズのバンドがアクリルアミドゲルの EtBr 染色で容易に検出できる。これをライブラリー化して約 70,000 クローンの RNA の塩基配列を決定したところ、約 38,000 種類の RNA が同定された。その配列は、カイコの染色体上のあちらこちらにクラスターを成して存在しており、その領域は卵巣で発現する遺伝子が少ない領域に相当する。したがって、カイコの低分子 RNA は、何らかの遺伝子発現抑制機能をもつ可能性がある。また、これら低分子 RNA の配列は反復配列に相同性を持つものが少なからず存在し、その標的配列では DNA メチル化が亢進していることも分かっているので、それらは rasiRNA と類似した機能を有する可能性もある。

カイコには、他の生物に比べても圧倒的に多種類の低分子 RNA が存在することが特徴である。また、カイコには、mRNA と同等の、数百ヌクレオチド以上の長さをもつ非コード RNA も存在することが知られている(11)。これらの事情は、おそらく他のチョウ目昆虫でも同様であろう。

< 10 年後 >

10 年後には、環境適応性や社会性等に関わるいくつかの原因遺伝子が特定され地球環境の保全や新規の治療薬の開発等へ利用が始まっていることが想定される。また、比較ゲノム研究が飛躍的に進展し、昆虫間でのシンテニーから昆虫の進化や進化の過程で獲得した昆虫特異な能力の一部の要因が解明され、昆虫工場や昆虫ロボット等産業利用が進む事が期待される。具体的には、カイコから得られた JH 生合成酵素関連遺伝子や JH 代謝酵素、生合成を制御するアラトトロピンやアラトスタチンなどの神経ペプチド遺伝子について、シンテニー・マッピングによりカイコ以外の昆虫、特にスズメガなど表現型多型の解析に有利な昆虫でこれらの遺伝子のオルソログを単離し、これらの遺伝子について、系統間で発現を比較する研究が計画されている。これにより体色など表現型の可塑性の起源が分子レベルで解明される事が期待される。

分散型動原体研究が進み、染色体上の遺伝子密度やリピート配列の分布等の知見や染色体の微細構造の解析が進む事で、ヒトやイネ等局在型動原体を用いた場合より取り扱いの容易な、新たな人工染色体構築へつながる可能性もある。

一方、インフォーマティクスにおいては、コンピュータ及びデータベースが更に進化し、DNA マイクロアレイ、定量的プロテオミクス、既知の物理的相互作用データベースなど蓄積された情報を利用して生命現象のいくつかをバーチャルに再現できるようになっていると期待される。また、そこから実験だけでは得られない新たな知見が見いだされ、全く新しい研究分野が生じている可能性も高い。

また、近年急速に進展中の RNA 研究に関して、ヒトや植物などのゲノム研究では、今後 10 年間で、RNA の機能がタンパク質コード遺伝子と同等あるいはそれ以上に重視されるようになると思われている。昆虫における RNA 研究も、ゲノムの解読された種で急速に進むであろう。特に、低分子 RNA とエピジェネティクスとの関わりが重要であり、

DNA のメチル化がほとんど観察されないショウジョウバエは、そういう意味では必ずしもよいモデルではない。カイコには DNA のメチル化、ヒストンの修飾、そして低分子 RNA とエピジェネティクスの構成要素が揃っており、今後、比較エピジェネティクスのモデルとして重要な位置を占める可能性がある。

参考文献

1. Mark D. Adams et al., (2000) Science 287: 2185-2195
2. Robert A. Holt et al., (2002) Science 298: 129-149
3. Kazuei Mita et al., (2004) DNA Research 11: 27 - 35.
4. Qingyou Xia et al., (2004) Science 10: 1937-1940.
5. Honeybee Genome Sequencing Consortium et al. (2006) Nature 443: 931-949
6. 川崎建次郎他 (2005) 昆虫テクノロジー研究とその産業利用 (株)シーエムシー出版
7. 三田和英他 (2005) 農林水産技術 研究ジャーナル 28: 16-19
8. Behura SK. (2006) Insect Biochem. Mol. Biol. 37: 3-9 (Review).
9. Vagin VV, Sigova A, Li C, Seitz H, Gvozdev V, Zamore PD. (2006) Science 313: 320-324.
10. Lau NC, Seto AG, Kim J, Kuramochi-Miyagawa S, Nakano T, Bartel DP, Kingston RE. (2006) Science 313: 363-367.
11. Funaguma S, Hashimoto S, Suzuki Y, Omuro N, Sugano S, Mita K, Katsuma S, Shimada T (2007) Insect Biochem. Mol. Biol. 37: 147-.

用語解説

ゲノム：ある生物の遺伝的特性全体を規定する遺伝情報の最小単位。

リバースジェネティクス (逆遺伝学)：目的の遺伝子を選択的に破壊することで、その遺伝子の生体内における機能を解析することである。手法として従来の遺伝学と全く逆の手順を踏んでいることから、逆遺伝学と呼ばれる。

EST (expressed sequence tag 発現配列タグ)：メッセンジャーRNAの相補的 (complementary) DNA (cDNA) の部分塩基配列をESTと呼ぶ。cDNAは細胞内で発現する遺伝子の塩基配列を表し、ESTは発現している遺伝子に到達する手段のひとつと考えられている。

BAC (bacterial artificial chromosome バクテリア人工染色体)：100 キロ塩基を超えるゲノム断片を挿入できるバクテリア由来の人工染色体。あらゆる生物種のゲノム解析において、全ゲノムを網羅する整列化ライブラリーを構築する際の標準リソースとして用いられている。

シンテニー：異なる種の染色体間で、遺伝子が同じ順番で配置されていること、もしくはその領域を指す。

系統樹：共通祖先を有すると考えられるいろいろな生物種（あるいはそれらの含む細胞内小器官(ミトコンドリア、葉緑体)や遺伝子(あるいはタンパク質のアミノ酸配列)など)の間の進化的関係を樹木状に表現した図（樹状図）である。枝分かかれは系統の分岐を示し、枝の長さ、高さは進化の程度や時間経過を表す。

2. 昆虫種特異的現象に関わる遺伝子の同定とそのゲノム構造種間比較

昆虫においてはショウジョウバエをはじめセイヨウミツバチ、カ、カイコガのゲノム情報が解読された。これらの情報を有効利用することで、新規機能タンパク質の同定が容易になるだけでなく、ゲノム構造の比較により、昆虫進化を分子レベルで解析することが可能になった。近年では Evo-Devo（進化発生学）とよばれる分野で、種間の「形態、発生」の差に着目し、その形態の違いを生み出す分子機構が世界的に注目を集めている。昆虫は多彩な環境に適応するために、形態だけでなく、「脳神経系」、「内分泌」、「生体防御」、「生物間相互作用」の様式も多様性に富んでいる。これらの昆虫種固有な現象に関わる遺伝子を同定し、その遺伝子のゲノム構造を種間で比較することで、昆虫が多様性を獲得した系譜をゲノムに探ることができる。

a) 脳神経系

・昆虫種固有な現象に関わる遺伝子同定とそのゲノム構造解析

昆虫種固有な現象の一例として、セイヨウミツバチの社会性行動を挙げる。これまでにセイヨウミツバチの社会性行動に関わる候補遺伝子として、加齢分業に従って発現変動する遺伝子群やミツバチ脳内でキノコ体に選択的に発現する遺伝子群が検索されている。その結果、日本と米国の研究グループによって働き蜂の加齢分業やキノコ体機能に関わると予想される遺伝子が多数同定されている (1-3)。加齢分業はセイヨウミツバチ固有の行動制御様式であり、それに従う脳内の遺伝子発現変動もセイヨウミツバチ固有の現象である。またミツバチのキノコ体選択的な遺伝子は、他の昆虫種では脳内の発現様式が異なる場合がある (1,2)。そのため、これらの遺伝子の発現制御機構に関わるゲノム領域を解明し、そのゲノム構造を昆虫種間で比較することで、「どのようなゲノム構造の変化がミツバチ固有な行動と脳機能を生み出したのか？」という問いにアプローチすることができる。現在、セイヨウミツバチのキノコ体に分業・選択的な遺伝子発現に関わる転写制御調節領域をバイオインフォマテクスを駆使してセイヨウミツバチゲノム中から検索する研究

が始まっている。すでに、育児蜂と採餌蜂で発現が変動する遺伝子群のプロモーター領域に共通して含まれる既知の転写制御モチーフがいくつか同定されている (4)。

・昆虫の種特異性に着目した新規機能遺伝子の同定戦略

生物種固有な現象に関わる遺伝子の機能解析から、動物一般に共通した分子機構が解明される例としてセイヨウミツバチの脳研究を紹介する。セイヨウミツバチ脳の高次中枢であるキノコ体では神経可塑性や神経回路形成に関わる遺伝子群の発現が協調的に増強しており、セイヨウミツバチキノコ体は高次神経機能に関わる新規候補遺伝子を同定するための遺伝子ソースになっている。セイヨウミツバチのキノコ体選択的な遺伝子である **Mblk-1** は新規転写因子をコードしており、そのホモログ遺伝子はセンチウ、キイロショウジョウバエ、マウス、ヒトにも存在する。キイロショウジョウバエホモログ遺伝子はステロイドホルモン依存に誘導される神経細胞死のカスケードに関わり、ヒトホモログ遺伝子はステロイドホルモン受容体の転写抑制因子をコードすることが報告されていた (1,2)。しかしながら神経細胞での機能はどの動物種においても不明だった。近年、日本のグループが最も単純なモデル生物であるセンチウでホモログ (**mbr-1**) の解析を行った結果、**mbr-1** もセンチウの神経細胞に発現しており、その欠損変異体は成長過程で生じる過剰な神経突起の「剪断」に異常を示すことを見いだした (5)。セイヨウミツバチのキノコ体も加齢分業に従って形態が変化することから、**Mblk-1** の機能は動物種間で保存されている可能性がある。またほ乳類でも発生や成長過程で過剰な神経突起が「剪断」されることが機能的な神経回路形成に必要である。セイヨウミツバチ脳から同定されている多くの機能未知遺伝子群の機能解析は昆虫の社会性の理解だけでなく、動物一般の神経機構の分子的基盤の理解にもインパクトを与えることができるはずである。

< 10年後 >

昆虫ゲノムサイズはマウスやヒトと比較して小さく、昆虫種間で表現型の多様性が富んでいることから、昆虫はゲノムと進化の関連を研究する上で優れたモデルになる。我々ヒトでは進化の過程で脳新皮質の構造が発達した事が、ヒト固有の知能や言語を含む高度な社会性行動を可能にしたと考えられるが、「どのような遺伝子及びゲノム構造の変化が高度な社会性行動の発達に関わる脳進化を生み出したか？」という問いについては実証的に解くことができない。セイヨウミツバチは特定の脳構造 (キノコ体) が発達しておりかつ種固有な高度な社会性行動を示すことから、今後 10 年でセイヨウミツバチが動物の脳と行動進化の一般原理を実証的に解明するための優れたモデルになることが期待される。

進化的に特化した組織や器官に着目して新規な遺伝子を同定する研究戦略は古くから成功を収めている。例えば 1980 年代にシビレエイの電気発生器官からアセチルコリン受容体 α サブユニット、デンキウナギの電気器官からナトリウムチャンネルの cDNA クローニングが達成されている。現在、最も研究が進んでいるモデル生物であるキイロ

ショウジョウバエの遺伝子の数は1万6千種類といわれているが、その機能がデータベースに登録されているのはまだ4割程度しかない。今後10年で昆虫種固有の現象に関わる機能未知遺伝子に注目することにより、モデル生物の変異体解析だけでは分からなかった遺伝子の機能が明らかになることが期待される。

参考文献

1. 竹内秀明他 (2004) タンパク質核酸酵素 49: 2542-2548
2. Takeuchi, H. (2006) Evolution of Nervous Systems 1: Chapter 1-29. (Elsevier)
3. Honeybee Genome Sequencing Consortium (2006) Nature 443: 931-949.
4. Sinha, S. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103:16352-16357.
5. Kage, E., Hayashi, Y. et al. (2005) Curr. Biol. 15:1554-1559.

用語解説

転写制御調節領域：ゲノムDNA配列のなかで、遺伝子の転写活性化に必要な領域をプロモーター、転写活性の調整に必要な領域をエンハンサーといい、両者によって遺伝子の転写量が空間、時間特異的に決定される。プロモーター、エンハンサー上に種々のDNA結合タンパク質が結合しタンパク質の複合体が形成されることにより、転写活性が調節されると考えられている。

バイオインフォマテクス：生命科学と情報科学が融合した学問分野。コンピューターを使って遺伝子情報を解析し、相同性のある配列を検索する技術が発達している。例えば種間でゲノム配列を比較して、相同性のある配列を検出したり、機能未知遺伝子の配列を既知の機能遺伝子と比較して機能予測をすることができる。最近ではデータベース化された実験結果を元に、遺伝子のカスケードや遺伝子間の相互作用を予測することもできる。

b) 内分泌系

昆虫に特徴的な変態や休眠を制御する内分泌機構、例えばエクジステロイドや JH、神経ペプチドは昆虫の発育や形態変化に重要な役割を果たしている。内分泌機構に関与する遺伝子の同定や遺伝子機能の昆虫種間における比較は、昆虫の多様性を解明する上で重要である。また、これらの遺伝子産物を用いた新規の農薬開発や、成長速度や体サイズ、休眠の制御など、既存の有用昆虫の機能の強化につながることを期待される。

・神経ペプチドシグナリング機能分化の解明

STEP 1 で述べたように、現在ゲノムが解読された昆虫種だけでも神経ペプチドのシグナリングには種によって多様性があり、生物におけるリガンドと受容体の共進化を解明す

る良いモデルとなると考えられる。しかし、神経ペプチドシグナリングの多様性と昆虫の形態・生活史の多様性との関連は解明されていない。神経ペプチドの作用の多様性を解明する上では分子の構造を解明するだけでは不十分で、神経ペプチド・受容体の分布や分泌経路・時期も包括的に把握することが必要である。そのため、ゲノムが解読された昆虫種について、以下のステップで神経ペプチドシグナリングの全体像を解明することが必要となる。

- ① 神経ペプチド・受容体遺伝子の網羅的単離。
 - ② 定量的 RT-PCR や *in situ* ハイブリダイゼーションによる神経ペプチド・受容体の組織・発育ステージ別発現プロファイルの作成。
 - ③ 昆虫種間で組織や発育ステージによって発現のみられた遺伝子を中心に完全長 cDNA をクローニングし、ゲノム情報を利用してそれらの遺伝子の発現調節領域を比較する。
 - ④ 免疫組織化学および質量分析による神経ペプチドの分泌経路・時期の解明。
- ①から④までをデータベース化し、各昆虫種における神経ペプチドのシステム全体を比較できる基盤の構築。

・エクジステロイド・JH 合成系に関わる酵素遺伝子群・信号伝達系の解明

エクジステロイドは昆虫の脱皮や蛹化などの変態に重要な働きをもたらすステロイドホルモンである。その働きは古くから知られていたが、体内におけるその合成系が明らかになってきたのはつい最近のことである。昆虫は体内でステロイド骨格を合成することができないため、肉食昆虫ではコレステロールを、植食性昆虫はステロールを原料にして、さまざまな合成過程を経て最も活性の高い 20-ヒドロキシエクダイソンを合成する。ステロイド骨格に水酸基を付加していく合成過程では、シトクロム P450 酸化酵素系が大きく関与している。これまでに、Cyp314a1(Shade)、Cyp315a1(Shadow)、Cyp302a1(Disembodied)、Cyp306a1(Phantom)、Cyp307a1(Spook)といった分子種が関与していることが明らかになっている(4)。コレステロールから始まり、いくつかの前駆体を経て 20-ヒドロキシエクダイソンへと合成されるおおよその過程は全ての昆虫体内で起こっているとされるが、これらのうち一点でも遮断されると正常な発育、変態は妨げられる。テブフェノジド、クロマフェノジド、メトキシフェノジドといった近年開発された殺虫剤はエクジステロイドアゴニストとして、昆虫の変態、発育をかく乱することによりその殺虫活性を発揮するものであるが、逆にエクジステロイド合成系を遮断することにより、同様な効果を狙うことも可能かもしれない。つまり、エクジステロイド合成系を担っているシトクロム P450 は、いずれも新規殺虫剤の作用点として発展する可能性がある。シトクロム P450 はすでに農薬としての実績があり、これを作用点とする殺菌剤が開発されているし、抗結核菌薬のように P450 を標的とする医薬品も存在する。前述の通り、エクジステロイドは全ての昆虫で共通した構造を有するホルモンであり、これからも様々な昆虫から Halloween gene と同様の活性を持つ酵素群が報告されてくるであろう。タンパクの一

次配列の相同性は高くなくても、活性中心の構造的普遍性が見えてくるはずである。そのような情報の蓄積は今後、構造活性相関の知識を応用したリガンド（＝新規殺虫剤）予測に重要な情報をもたらす可能性を秘めている。その他、昆虫種の特異性が今後詳細に明らかになれば、その特異性を利用した殺虫スペクトラムの狭い殺虫剤の開発へと結びつくであろう(5)。

幼若ホルモン(JH)生合成の後期経路に属する酵素群は昆虫特異的なため、ヒトや非標的生物にやさしい昆虫成長制御剤(IGR)開発の優れた標的分子として期待される。しかし、きわめて微小なJH合成器官であるアラタ体から、生化学的な手法によってJH合成酵素を精製するのは不可能に近く、その分子実態は永く不明であった。最近の分子生物学的手法の進歩により、JH生合成経路の最終段階を司るJH酸メチル基転移酵素(Juvenile hormone acid methyltransferase; JHAMT)をコードする遺伝子がカイコから、次いでワモンゴキブリからJHエポキシヒドラーゼが単離された。さらに、農業生物資源研究所を中心にカイコのアラタ体ESTデータベースを構築し、その情報をもとにJH合成系酵素およびその関連遺伝子群を網羅的に単離する研究が現在進行中である。また、JH生合成を制御する神経ペプチドおよびそれらの受容体候補遺伝子群は既に単離されているので、それらの神経ペプチドがJH合成経路のどのステップに作用するかを今後の研究で解明する。このようにJH生合成経路の分子の実体とその制御機構を明らかにできれば、昆虫生理学分野における不朽の成果となることは間違いない。

<10年後>

ゲノムが解読された昆虫種間の比較により、神経ペプチドシグナリングの多様性と形態・生活史の多様性の関連が進化的に理解される。また、昆虫種に対応した防除に有効な、昆虫普遍的あるいは種特異的な神経ペプチドシグナリングを標的とした新規農薬・殺虫剤開発への貢献が期待できる。

エクジステロイド合成酵素、JH生合成酵素、JH分解酵素、JH応答遺伝子(受容体を含む)も昆虫に特異性が高く、かつ昆虫の生存に必須の分子である。これらの遺伝子産物を用いて特定の害虫にだけ作用する新規のIGRもしくは殺虫剤の共力剤が開発され、安全な農作物を安定的に供給することが可能になる。また、JHネットワークのキー遺伝子を改変することで昆虫の成長、休眠、生殖等を人為的にコントロールすることが可能になる。これによりカイコなど有用昆虫の成長速度の促進・抑制、体サイズの大型化・小型化、休眠の誘導と解除による天敵昆虫等の長期保存、ミツバチの行動の改変などが可能になり、既存の有用昆虫の機能を大幅に強化することが可能である。

参考文献

1. Daborn, P.J. et al., (2002) *Science* 297: 2253-2256.
2. Catania, F. et al., (2004) *Molecular Ecology* 13: 2491-2504.

3. David, J. et al., (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 102: 4080-4084.
4. Gilbert, L.I. (2004) Molecular and Cellular Endocrinology 215: 1-10.
5. 葛西真治、富田隆史 (2003) 日本農薬学会誌 28: 473-478.
6. Shinoda, T. and Itoyama, K. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100: 11986-1199.

用語解説

アラタ体(corpora allata) : アラタ体は昆虫の脳の後方に存在する内分泌器官で基本的に唯一のJH合成器官である。アラタ体はごく微小な器官であり、例えば昆虫では最も大型の部類に入るカイコの終齢幼虫でもそのサイズはわずか直径 0.2 mm程度しかない。

幼若ホルモン合成経路 : JH合成は、アセチルCoAを出発材料としてファルネシルピロリン酸(FPP)になるまでの前期経路と、その後の後期経路に大別される。後期経路で、FPPが脱リン酸化されてファルネソール、その後2段階の酸化を受けてファルネサル、ファルネセン酸となり、最終段階でメチル化とエポキシド化を受けてホルモン活性を有するJHとなる。前期経路は脊椎動物のコレステロール合成系と共通のメバロン酸経路であるが、後期経路はJH合成に特徴的な反応で、特に最終段階のメチル化とエポキシド化と昆虫のアラタ体に特異的な酵素が触媒すると考えられている。

c) 昆虫におけるリポドバイオロジー

昆虫の脱皮・変態を支える脱皮ホルモン、幼若ホルモンの化学的実体は、各々、ステロイドおよびテルペノイドである。ホルモン分子自体は前胸腺（または、その相同器官）、アラタ体という内分泌腺で生合成される。一方、昆虫の特徴的な生命現象のひとつに、フェロモンによる化学交信がある。チョウ目昆虫の多くは、脂肪酸を修飾しつつ様々な直鎖脂肪族化合物のフェロモン成分を生合成し、複数の成分を特定の割合にブレンドすることで種固有の性フェロモンとする。これらフェロモン成分も腹部体節の節間膜が機能的に分化してできたフェロモン腺で生合成される。これら脱皮ホルモン、幼若ホルモン、性フェロモンという3つの脂質合成系は、最終産物が化学的、生理機能的に異なるものの、いずれも昆虫固有の脂質合成系である。特化した器官の産生細胞で合成され、さらに、それらの生合成と分泌（放出）が外部シグナルである神経分泌ホルモンにより制御されるという共通した側面を持つ(1-2)。これら脂質合成系は、ペプチドホルモン受容体を介した細胞内シグナル伝達やカルシウムシグナリングという今日の生命科学研究における中心テーマを包含している。また、リポジェネシスやリポリシス、細胞内への脂質の取り込み、細胞内脂質輸送と放出、脂質ダイナミクスに関わるメンブレントラフィッキングなど、昆虫独自の系として、高等脊椎動物でも未解明な部分が多い脂質生物学における重要課題を数多く含んでいる。したがって、これら脂質合成系をターゲットとした包括的研究は、昆

虫固有の生命現象の解明とその成果に基づく応用面での展開が期待されるだけでなく、生物共通の脂質生物学の発展にも貢献する昆虫発信型の先端研究となるものと期待される。

近年、様々な昆虫のゲノムシーケンス情報の取得が可能となり、遺伝子の機能解析を通して多様な昆虫生命現象が分子レベルで解析されつつある。神経ホルモンによる制御を含め、昆虫脂質合成系の分子機構の理解において、ゲノム情報が整ったカイコは個別に器官レベルでの解析ができる、理想に近い実験昆虫といえる。将来、さらに、個々の脂質産生細胞の培養細胞系が確立されれば、これらの現象を解析する上での強力なツールとなることは疑いがない。

チョウ目性フェロモンの種特異性を利用し、フェロモン製剤により標的害虫でのみ雌雄間での交信を錯乱させる手法が有効な手法として期待されている。近年、分子生物学的手法により近年多くのガ類で性フェロモン生合成酵素遺伝子が積極的に同定されており、今後これらの遺伝子を利用した新たな農業害虫制御技術の創成が期待できる。具体的には、性フェロモン前駆体が生物共通の脂肪酸合成系を介して作り出されることから、農作物周辺に植生する雑草などに標的害虫の性フェロモン生合成酵素遺伝子を導入することである。標的植物に恒常的に性フェロモンを大量に産生させられれば、フェロモン製剤を定期的に設置するような人手を必要としない低コストでの害虫防除が期待できる。

参考文献

1. Matsumoto S., Hull J. J., Ohnishi A., Moto K., and Fonagy A.: *J. Insect Physiol.*, in press (2007).
2. Moto K., Yoshiga T., Yamamoto M., Takahashi S., Okano K., Ando T., Nakata T., and Matsumoto S.: "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*", 100, 9156-9161 (2003).
3. Moto K., Suzuki M. G., Hull J. J., Kurata R., Takahashi S., Yamamoto M., Okano K., Imai K., Ando T., and Matsumoto S.: "*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*", 101, 8631-8636 (2004).

d) 昆虫とウイルスとの相互作用

細菌やカビ、ウイルス、原生動物などの病原微生物の侵入・感染に対して昆虫も様々な対抗策を講じる。病原体は、時には昆虫の成育を制御しながら昆虫の生体防御機構に打ち勝つことによって、昆虫体内で増殖できる。多様な昆虫が進化してきたように、病原体も同じように昆虫とともに進化を遂げてきたことが伺える。昆虫と病原体との相互作用の解析は、単に病原体の増殖過程の解明だけでなく、昆虫の防御機構に関連する未知の機能の解明にもつながる可能性が高い。さらに、昆虫機能の利用や有害昆虫の効率的な防除法の開発にもつながる。ここでは昆虫の病原体のうち、ウイルス（特にバキュロウイルス）を用いたアプローチにより解明が期待される昆虫機能について記述する。

昆虫ウイルスは数種類のグループに分けられるが、代表的なものがバキュロウイルス

である。昆虫ウイルスは、一般に生活環が短い宿主（昆虫）に特化したユニークな分子機構を備えている。その一つが包埋体（封入体）と呼ばれるタンパク質の結晶構造で、ウイルス粒子を自然環境で長期間安定に守る役割をする。バキュロウイルスは、包埋体以外に形態の異なったウイルス粒子（出芽ウイルス）を作り、野外でのウイルスの保護と個体内での感染の効率化という異なる二つの目的に応じて形態を使い分けている。バキュロウイルス科に属する核多角体病ウイルス（NPV）は多角体と呼ばれる包埋体を作るが、この多角体はウイルス粒子の形成と直接関係ないことから、多角体遺伝子の翻訳領域を外来遺伝子に置き替え、昆虫細胞や昆虫（カイコ）系においてその遺伝子を多量に発現させることができる(1)。この NPV による外来遺伝子発現システムは、昆虫機能を利用したバイオテクノロジーの中で、最も成功を収めた技術である。一方、昆虫ウイルスは害虫防除の素材としても古くから注目されている。バキュロウイルス農薬は、安全性という面で化学農薬より優れているが、即効性が無い・製造コストが高いということから広範囲での実用化には至っていない。また、バキュロウイルスは限られた昆虫種からしか発見されておらず、個々のウイルスが感染できる宿主範囲は非常に狭いため、家畜やヒトなどを含めた他の生物には感染せず、安全性が高いとされている。従って、バキュロウイルスの感染機構の解明は、新しい害虫防除法の開発や発現ベクターとしての効率化など、昆虫機能を利用したバイオテクノロジーにおいても重要な知見を提供すると期待される。

・昆虫のウイルスに対する防御機構の解明

昆虫の体はクチクラで覆われており、ウイルスは容易に侵入できない。そこで、ウイルスは経口的に中腸を経て体内に侵入する。ウイルスによって、中腸組織のみで増殖が終了するもの、血体腔に侵入し脂肪体などの組織まで感染が進むもの、体内のほとんどの組織を侵すものなどがある。しかし、ウイルスの受容体はまだ単離されておらず、またウイルスに対する昆虫の防御反応の詳細についてもほとんどわかっていない。最近、カイコの中腸内消化液に含まれるリパーゼやプロテアーゼの活性により、バキュロウイルスの感染力が低下するという結果が報告された(2,3)。これは体内へ侵入する前段階の知見として非常に面白いが、侵入したウイルスに対して昆虫が示す防御機構に関しては未だに未解明な部分が多い。一方、ウイルスの増殖は宿主細胞に依存している。そのため、子孫を残す過程で宿主細胞のさまざまな因子を必要とする。そこで、ウイルスの遺伝子産物と相互作用する宿主の因子の同定や、ウイルス感染により発現が制御される宿主の遺伝子の探索を行い、増殖における機能を解析することにより、ウイルスに対して昆虫が示す防御機構の解明に手がかりを提供できると考えられる。さらに、ウイルスの受容体の同定を含め、中腸からの侵入機構解明にも寄与できる可能性がある。

・宿主制御因子の解析

近年、バキュロウイルスのゲノム解析も盛んに行われており、現在までに約 30 種のウ

ウイルスのゲノム全塩基配列が公開されている。バキュロウイルス分野もポストゲノムに参入した。これまでに蓄積された遺伝子解析やゲノム解析の比較から、バキュロウイルスがコードする遺伝子には、ウイルスゲノムの複製や粒子の構成に必要なタンパク質の遺伝子に加え、昆虫を宿主とするウイルス特有の遺伝子や他生物の先がけになった新規遺伝子などユニークなものが存在することが明らかにされている。例えば宿主の発育を制御する酵素 (ecdysteroid UDP-glucosyltransferase) や宿主の細胞死を抑制する因子 (p35 と iap 関連遺伝子) などがある (4)。また、カイコを用いた解析から、感染虫の徘徊行動がバキュロウイルスの遺伝子産物によって促進されることが報告された (5)。これらを含めバキュロウイルスがコードする多くの遺伝子は宿主遺伝子のホモログであり、進化の過程で宿主より獲得し、宿主に対する制御を可能にしていると推定されている。言い換えると、バキュロウイルスは宿主制御因子の宝庫である。さらに、すべてのバキュロウイルスに共通する遺伝子以外に、各々のウイルスに特異的に存在する遺伝子がある。バキュロウイルスが示す宿主特異性の狭さという観点から、これらの遺伝子の存在は興味深い。バキュロウイルスがコードする遺伝子の機能の解析・同定は、昆虫との共進化の過程で獲得してきた昆虫制御の仕組みの理解につながると期待される。さらに、ポストゲノム解析として、カイコの NPV に関しては各々の遺伝子を欠損させたウイルスが作製されている (6)。これら欠損ウイルスライブラリーを有効に用いて解析することにより、昆虫個体における感染経路を明らかにすることも期待できる。

< 10年後 >

現在、数種類の昆虫のゲノムシーケンスが明らかになりつつあるが、昆虫ウイルスはこれら昆虫遺伝子の機能を同定する手がかりとして重要な役割を果たすと考えられる。また、10年後には今よりも安全な食品に対する要求はさらに厳しくなっていると予想され、昆虫ウイルスと宿主間の相互作用や昆虫が示す防御機構に関して蓄積される知見を基に、有害昆虫の安全で効率的な防除法の提案が期待される。さらに、受容体や宿主側の関与など昆虫ウイルスの感染機構についても様々なことが明らかになり、現在より効率の良い発現ベクターの開発など、昆虫機能を利用したバイオテクノロジーに対してこれまで以上の重要な貢献をしていると考えられる。

参考文献

1. 前田進 (1993) 昆虫ウイルスとバイオテクノロジー (サイエンスハウス)
2. Ponnuvel K. M. et al. (2003) J. Virol. 77:10725-10729.
3. Nakazawa, H. et al. (2004) Virology 321:154-162.
4. O'Reilly, D. R. and Miller, L. K. (1989) Science 245:1110-1112.
5. Kamita, S. G. et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102:2584-2589.
6. Gomi, S. et al. (1999) RIKEN Review 22:39-41.

用語解説

バキュロウイルス：主として昆虫を侵す環状2本鎖DNAウイルスの科名。バキュロウイルスはウイルス粒子の構造により、核多角体病ウイルス（NPV）と顆粒病ウイルス（GV）の2種類に分けられる。

ウイルス粒子：ウイルスゲノム核酸とそれを包むタンパク質からなる。バキュロウイルスの場合には、この基本構造（キャプシド）の外側にエンベロープをもつ。また、バキュロウイルスは、2種類のウイルス粒子、出芽型ウイルスと包埋型ウイルスを作るが、キャプシドの外側のエンベロープ構造が異なる。

Ecdysteroid UDP-glucosyl transferase (EGT)：昆虫の脱皮ホルモンであるエクジステロイドに糖を修飾する酵素。糖が付加されたエクジステロイドは、生物的活性を失う。

P35：バキュロウイルスで発見されたアポトーシス抑制遺伝子産物。カスパーゼにより切断され、切断断片がカスパーゼと安定な複合体を形成し、カスパーゼの活性を阻害する。

IAP (inhibitor of apoptosis)：バキュロウイルスで発見されたアポトーシス抑制遺伝子産物。RING フィンガーモチーフと BIR (baculovirus IAP repeat) モチーフを持つ。IAP のホモログはウイルスだけでなく、哺乳類に至る多くの生物種に存在している。

e) 共生微生物との相互作用

昆虫と共生微生物との関係は、昆虫が適応度を高めた要因の一つである他種生物への柔軟な対応を示す例として注目されている。また、昆虫と微生物との共生関係の研究が進めば、生物における生命現象の基本的メカニズムだけでなく、生物進化の過程を理解することにも貢献すると期待される。例えば、キジラミの共生細菌であるガンマプロテオバクテリアの一種は、16万塩基対弱と生物で最小のゲノムサイズしかもたないが(1)、必須アミノ酸の生合成に関わる遺伝子を多数持っている。これは、宿主であるキジラミが栄養源としている樹液中には必須アミノ酸が乏しいため、共生細菌が必須アミノ酸の供給に働いていると考えられている。また、この細菌は自身の生存に必須の多くの遺伝子を宿主に依存しており、細菌の遺伝子が宿主の細胞核へと移行している可能性も考えられる。つまり、この細菌はアミノ酸の生合成オルガネラへとまさに進化しつつあるとも考えられ、ミトコンドリアなど共生由来のオルガネラの起源を考える際の一つのモデルになる。また、多くの昆虫やダニに共生している細胞内細菌であるウォルバキアは、宿主に対して細胞質不和合性や単為生殖、雌性化、雄殺しなどを引き起こす、「性や生殖を操る微生物」であ

る(2)。この細菌の研究は、昆虫の性の決定、生殖の機構、卵の形成の機構などに関して基礎的な新しい知見を与えるものと期待される。

昆虫の共生微生物はほぼ例外なく難培養性であることが研究推進上大きな問題であった。しかし、最近では共生微生物を人工培養せずに全ゲノムを解析するという画期的なアプローチ（メタゲノム解析）が開発された(3)。今後は、メタゲノム解析により最初に共生微生物の生物機能の全リストをライブラリー化し、その中から医薬品や農薬等に有用な物質を探索する。また、共生微生物と宿主の共生関係の分子機構を解明するため、アブラムシ等宿主側の全ゲノムを解読し、宿主と微生物の関係をゲノム情報から包括的に解析を試みる。

< 10年後 >

共生微生物のゲノム解析により、共生関係の基盤となる生理機構の解明、あるいは宿主表現型の利己的操作に関する分子機構が解明される。また、共生微生物と宿主昆虫の間の機能分担等が両者のゲノム解析から解明され、生物進化の過程の理解に貢献するであろう。さらに、共生微生物が生産する生理活性物質は、医薬品や農薬の貴重な探索源として脚光を浴びるであろう。

参考文献

1. Nakabachi, A. et al. (2006) *Science* 314:267.
2. 野田博明 (2004) *化学と生物*. 42:294-299.
3. 服部正平 (2005) *タンパク質核酸酵素* 50:2231-2236.

f) 昆虫の社会性および表現型多型

最近の分子生物学的解析方法の発展と、キイロショウジョウバエやカイコを初めとするモデル昆虫での生物学的知識と遺伝情報をはじめとするデータベースの構築により、非モデル生物で世代時間も長いとされる社会性昆虫の研究動向も変化を遂げてきた。遺伝子の発現レベルから、社会行動を担う脳機能の解析や、カースト分化に伴う発生システムの解明が進み、また、セイヨウミツバチを筆頭として遺伝子発現に関するデータベースやゲノム情報も蓄積され、2006年の秋にはセイヨウミツバチのゲノム解読が終了した(1)。

・カースト分化の至近メカニズムの解明

セイヨウミツバチでは近年、労働カーストと繁殖カーストへの分化に関する研究が、生理学・分子生物学などのアプローチで精力的に行われ(2)、最近では多くのハチ目昆虫で同様の解析が進められてきている。カーストが発生するステージでの発現の異なる遺伝子の同定には、*differential display* 法や *subtraction* 法が最も簡便な方法として有名である。

最近になって、シロアリでも分子生物学を基盤としたカースト分化の発生機構の解明も試みられ、日本とアメリカを中心にカースト分化に伴う遺伝子発現の差違の検出などが行われている。このことと相まって、いくつかのシロアリの種で EST データベースも構築されている。シロアリは世代時間も長い上、コロニーごとに繁殖を行うため、遺伝学的解析を行うのは事実上不可能である。しかし、RNAi 法による遺伝子機能解析もシロアリで可能であることが示され(3)、カースト分化メカニズム解明に期待が持たれている。

・シロアリにおけるカースト特異的遺伝子の同定

シロアリにおける、カースト特異的遺伝子の同定は、行われてきている。例えば、兵隊カーストなど特別な機能を持つカーストで発現する遺伝子の同定や、カースト分化過程での遺伝子発現動態などから研究が進められている。シロアリの兵隊分化は、幼若ホルモンやその類似体により誘導が可能であり、シロアリ各種での実験結果が蓄積してきている。今後は、生理学的な操作実験と分子生物学的解析のコンビネーションにより、実際の分化過程で発現が誘導される遺伝子の同定とその機能解析が進むであろう。応用的側面としては、シロアリに特有の遺伝子産物で有用であると考えられるものの1つにセルラーゼ遺伝子がある。植物遺体をはじめ膨大な現存量があるセルロースの分解と再利用にシロアリに見られるようなセルラーゼなど酵素の有効利用が重要となると考えられる

ゲノム情報や遺伝子情報がデータベース上に蓄積されてくるに従い、分子系統学的解析も飛躍的にその精度を増した。シロアリに関しては、2000 年を境に分子系統学的研究が隆盛を極め、最近では、困難とされたアリ類（ハチ目アリ科）の体系的な分子系統学的解析がなされている(4)。今後はゲノムレベルでの比較から進化過程を考察する方法も開発されると考えられる。また、個々の遺伝子の分子進化が、社会性の獲得にどのように寄与してきたかなどの解析が行われていくと考えられる。2006 年夏の国際社会性昆虫学会で国際シロアリゲノムコンソーシアムが設立された。シロアリのゲノムサイズに関する知識なども蓄積されつつあり、今後の研究動向が期待される。

・表現型多型に関与する遺伝子発現動態の同定

社会性昆虫のみならず表現型多型を示すコウチュウ類やアブラムシでは、遺伝子発現解析が行われつつある。エンドウヒゲナガアブラムシではゲノムプロジェクトが進行しており、生殖多型や翅多型を司る遺伝子の同定も試みられている。表現型多型や表現型可塑性には環境条件を遺伝子発現の切り替えに反映する仕組みがあると想定されており、生理状態を切り替える仕組みには幼若ホルモンなどの従来から知られていた因子のほかにインスリンシグナルカスケードの重要性も示唆されており、今後研究が発展されるとおもわれる(5)。

・進化発生学的研究

種間比較を行うことで、そのグループにおける進化過程やその要因を考察することが可能となるが、進化発生学(Evo-Devo)は、最近になって発展してきた代表的な比較生物学的解析手法である(6)。動物のボディプランの進化を解明することを目標にしている分野であるが、社会性昆虫ではカーストによってボディプランも異なる点で更に興味深い。アリなどではワーカーでは無翅となるが、無翅化の過程でどのような遺伝子発現の制御が行われているかも解析されている(7)。進化発生学や比較生物学的観点からも社会性昆虫種間のゲノム情報が蓄積すれば、様々な考察が可能となるであろう。

・害虫駆除・外来種問題

ここで述べたシロアリやアリは害虫や外来種としても重要な意味をもたらす。家屋にダメージを与えるシロアリのカースト分化の仕組みや生理機構を解明することで、他生物には無害な駆除方法を開発することも可能であろう。また、ヒアリなどの数種のアリは放浪性で、分布域を急速に拡大することができる。このような種ではコロニー間の認識の機構が甘く、女王が複数存在する多女王制や、複数のコロニーが融合したスーパーコロニーを作る。近年では fire ant において多女王制に関与する遺伝的要因なども解明されつつあり、外来種のコントロールなどに応用できる可能性も示されている。

<10年後>

10年後はセイヨウミツバチのみならず、アリやシロアリ、アブラムシなどでの全ゲノム配列が決定され遺伝情報のソースとしてデータベース等も充実していると考えられる。上記に上げたような社会性昆虫や表現型多型に関わるトピックは枚挙にいとまがないが、多くの現象についても分子レベルでの解明が推し進められていることが予想される。表現型の環境への影響は特定の生物種だけに見られる現象ではないので、昆虫を中心とした解析から他生物種への適用・応用も行われることであろう。もちろん、生物学的な資源としても重要であり、未知の遺伝子産物など、人間社会への貢献も期待される。

参考文献

1. Honeybee Genome Sequencing Consortium (2006) Nature 443: 931-949.
2. Evans, J. D. and Wheeler, D. E. (2001) Genome Biol 2: RESEARCH0001.
3. Zhou, X. et al. (2006) Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103: 4499-4504.
4. Moreau, C. S. et al. (2006) Science 312: 101-104.
5. Emlen, D. J. et al. (2006) Heredity 97: 179-191.
6. Carroll, S. B. et al. (2001) From DNA to Diversity. Blackwell.
7. Abouheif, E. and Wray, G. A. (2000) Science 297: 249-252.
8. Wilson, A. C. C. et al. (2006) BMC Genomics 7: 50.

用語解説

社会性昆虫：集団生活を行い、その集団の統合性と内部分化が著しい昆虫類のこと。社会性昆虫としてはアリ類、スズメバチ類、ハナバチ類、シロアリ類がよく知られているが、一部のアブラムシ類、アザミウマ類、寄生バチ類などにも社会性種が存在する。社会性昆虫の大きな特徴は、血縁者であるコロニーの成員の中に、生殖階級、労働階級、兵隊階級などと呼ばれる特殊化した個体が分化することである。たとえばミツバチのコロニーは1匹の女王蜂と多数の働き蜂から構成されており、顕著な形態分化（大きな女王蜂と小さな働き蜂）、労働分業（育児や採餌は働き蜂）、生殖分業（卵を産むのは女王蜂）が存在する。

コロニー：空間的に集合して生物個体が存在している状態のこと。社会性昆虫のコロニーでは、ふつう巣とよばれる限定された空間に、親子もしくは姉妹兄弟関係にある多数の血縁個体が集まって暮らしている。

カースト：社会性昆虫のコロニーでは、個体に割り当てられた仕事（タスク）に特殊化して、形態や行動が変化したいくつかのタイプが存在しており、これをカーストと呼ぶ。カーストには大きく分けて繁殖カースト（女王・王）と不妊カーストがいる。不妊カーストは、労働カースト（働きアリ、働きバチ）や防衛カースト（兵隊アリ）などのサブカーストに分けられる。どのようなカーストがどのような割合で存在するかは、種間で異なっている。

表現型可塑性：同じ遺伝子型を持つ個体において、周囲の環境によって表現型を変化させること。周囲の環境に合わせて個体の姿形が変化したりすることもある。同じ個体群の中に異なる遺伝子型の個体を含み、それらの姿形が異なる多型とは異なるものである。

表現型多型：表現型可塑性の1つで、結果として生じる表現型が不連続で2つ以上の型に分けられる例。チョウの季節型や、バッタの相変異がこれに当たる。

differential display法：任意プライマーを用いたRT-PCRにより2つ以上の組織間で発現に差のある遺伝子を同定する方法。

subtraction法：2つの組織間発現に差のある遺伝子を逆転写したcDNAのハイブリダイゼーションによりさしひくことにより同定する方法。

EST：expressed sequence tagの略。cDNAライブラリーからランダムに選んだクローンの5'末端（あるいは3'末端）から数百塩基の配列を決定したものをデータベースに登録したもの。

フェロモン：動物または微生物が体内で生成して体外に分泌後、同種の他個体に一定の行動や発育の変化を促す生理活性物質のこと。

g) ボディプラン等適応形質

昆虫は、あらゆる生活環境に適応するために、その成虫構造を様々に多様化させ進化してきた。昆虫のモジュール構造からなる体制や脱皮に区切られた発生プロセスは、ボディプランを改変し新たな環境に適応することを比較的容易にしており、特に後胚発生において形態形成経路、ホルモン応答経路、環境応答経路、性分化経路からの情報の統合が体節や付属肢などの領域ごとに独立して行われるため可塑性に富み、他の生物群に比類のない多様な形態の創出を可能にした (1)。

成虫原基から成虫構造が形成される分子メカニズムの解明はキイロショウジョウバエを用いた研究を中心に進み、多数の遺伝子が同定されその機能が解析されている。しかしながら、特に変態期に最終的な構造が作られるメカニズムに関する理解は、モデル生物であるキイロショウジョウバエにおいてすら未だ不完全である。一方、非モデル昆虫には生理学的観点から変態を司るホルモン研究に関する知見の蓄積があるものの、昆虫の多様な成虫構造形成の分子機構に関する知見は皆無に等しいのが現状である。近年、Carrollらのグループは、キイロショウジョウバエで明らかにされた形態形成機構の成果に基づき、チョウの翅の眼状紋様形成に関与する遺伝子群を同定した (2)。この研究により、**candidate gene approach** が極めて有効であること、およびボディプランを司る遺伝子が予想以上の多面的な機能をもつことが明らかとなった。

これまでの進化発生学的研究は、進化的に保存性の高い遺伝子の発現パターンの比較を中心に進められてきた。昆虫においては形質転換体や RNAi 法などを利用した個体レベルでの遺伝子機能解析システムが急速に進展しつつあり、従来にはない新規のアプローチによる研究の展開が期待される。さらに、昆虫は種数が多いことから、豊富に存在する近縁種間で比較検討することにより、形態の多様性が生じた進化の過程をたどることが比較的容易である。昆虫の成虫構造の多様性創出メカニズムの解明によって得られる成果は、昆虫の独自性の理解に留まらず、広範な生物種で認められる共通したボディプランの分子機構から、いかに多様な形態が形成されるかという一般生物学に還元できる根本的な問題について多くの理解が得られることが期待される。

・翅の起源の解明

昆虫は空へ進出した最初の生物であり、その後様々な環境に適応するため極めて多様な翅を発展させてきた。翅の獲得は、昆虫がこの地球上で最も繁栄する生物群となる主要な要因の一つとなっている。肢とは独立に存在する翅は、他の生物にはない昆虫固有の特

徴であり、昆虫のみが進化の過程で独自に獲得した新奇形態である。しかしながら、昆虫による翅の獲得がどのようなメカニズムにより生じたかは、進化の過程における重要な出来事であるにも関わらず全く不明である。従来の研究では化石記録に基づいて行われ、約二世紀も前から昆虫の翅の起源に関する様々な仮説が提唱されてきた (2)。しかしながら、翅がどのような構造・器官に由来するかについての統一見解は未だ得られていない。

今後は、キイロショウジョウバエの翅形成機構から得られた膨大な知見に基づき翅原基特異的な発現を示す翅形成のマスター遺伝子などを分子マーカーに用いた進化発生学的研究により、有益な情報がもたらされると考えられる。特に、現存する生物で翅の起源の鍵となる器官として考えられている、昆虫に近縁な姉妹群である甲殻類の副肢（肢の一部で鰓として機能する）、進化の過程で翅を獲得することのなかった無翅昆虫のシミの側背板（胸部側方への突出した構造）や最も原始的な有翅昆虫のカゲロウ幼虫の腹部に存在する気管鰓（鰓として機能する）等に注目した遺伝子の発現解析や機能解析を行うことにより、翅を獲得した進化プロセスの分子基盤の解明が進むものと考えられる。

・斑紋と擬態に関与する遺伝子の同定と機能解明

昆虫の翅の斑紋は、最も多様性に富む形質と言っても過言ではない。ゲノム上のどのような変化によって多様な斑紋が創出されるかは、昆虫の多様性創出機構を探る上で大変興味深い問題である。しかしながら、翅の斑紋形成に関する分子レベルでの研究は、チョウの眼状紋や各種ショウジョウバエの翅のメラニンパターンに関する報告等に散見されるのみである。これまでの研究では、主に発現パターンの比較による解析が中心であり、遺伝子の機能解析については各種ショウジョウバエから得られた配列をキイロショウジョウバエに導入したレポーターアッセイ法により種間での共通性・多様性が検討されてきた。

斑紋形成に関してこれまでに明らかにされた遺伝子群は、眼状紋など翅の部分的なパターンの形成に関与するものであり、翅全体のグローバルなパターンを決定する遺伝子に関しては全く不明である。斑紋に関して種内に顕著な遺伝的多型が存在するナミテントウやオスジロアゲハでは、翅全体のグローバルな斑紋パターンは単一の遺伝子座によって決定されることが明らかにされている (3)。我が国において斑紋の遺伝学的研究の蓄積のあるナミテントウは、進化の過程で生じた遺伝子上の変化がどのように斑紋の多様性をもたらしたかを研究する格好の実験材料である(4, 5)。さらに、ナミテントウでは、下図のように larval RNAi 法や形質転換体を利用した遺伝子解析システムが確立され、今後斑紋形成に関与する遺伝子の同定が急速に進むものと期待される (4, 5)。

また、テントウムシの黒色と赤色からなる目立つ斑紋は、捕食者に味がまずいことをアピールするための警告色としての機能を持つ。捕食者から身を守るため、テントウムシに類似した擬態斑紋をもつ昆虫が数多く知られている (4, 6)。しかしながら、系統的に遠い関係にある昆虫種間において類似した擬態斑紋が形成されるメカニズムは未だ不明である。テントウムシの斑紋形成機構から得られる知見を利用して、擬態斑紋が獲得された進

化プロセスの解明への発展が期待される。

擬態には、上記のように無害なものが有害なものに似るベーツ型擬態以外に、有害なもの同士が似るミュラー型擬態の例も多くの昆虫について知られている (6, 7)。このなかで、ミュラー型擬態の発見の契機となったドクチョウは、生態学的な研究の蓄積に加え、最近詳細な DNA 連鎖地図が報告された。擬態を司る斑紋に関与する遺伝子座のいくつかは染色体上にマップされている。さらにゲノムプロジェクトも進行中であり、擬態斑紋形成メカニズム解明への進展が期待される。

< 10年後 >

上記で取り上げたボディプラン等適応形質以外に、昆虫に関する興味深い現象は、季節多型を示す翅紋様、アゲハチョウ幼虫の擬態、性的二型を示す触角・口器・翅、社会性昆虫のカーストに応じた多様な付属肢、相変異における体色・付属肢の修飾、ホタルの発光の起源、性決定機構の多様性など枚挙にいとまがない。今後 10 年間に、現在急速に進展しつつある遺伝子解析システムやゲノム情報を駆使することにより、これら多くの現象で鍵となる遺伝子の同定が進むものと考えられる。さらに、近縁種との比較解析により、昆虫のもつボディプラン等適応形質の獲得をもたらした遺伝子上の変化を特定する糸口が得られることが期待される。この様な研究の蓄積により昆虫の多様性創出機構に関する理解が進むことになろう。

参考文献

1. 三浦徹 (2005) 昆虫と自然. 40:2-4.
2. Carroll, S.B. et al. (2003) DNA から解き明かされる形づくりと進化の不思議 (上野直人・野地澄晴監訳).
3. 佐々治寛之 (1998) テントウムシの自然史. pp100-130.
4. 新美輝幸・柳沼利信 (2005) 昆虫と自然. 40:9-12.
5. 新美輝幸他 (2006) 蚕糸・昆虫バイオテック. 75:175-182.
6. W・ヴィックラー (1993) 擬態 自然も嘘をつく (羽田節子訳).
7. 藤原晴彦 (2007) 似せてだます擬態の不思議な世界.

用語解説

新奇形態：新たな適応性を持った先例のない形態。新奇形態は、新たな遺伝子の創出により獲得されるのではなく、既存の遺伝子の再利用により生じたと考えられている。

アロメトリー：体全体のサイズの変化に伴って、体の部分のサイズの変化が異なる比率になること。昆虫のみならず多くの生物で観察される。

<STEP 3 まとめ>

本章では昆虫のゲノム研究の進捗をふまえ、昆虫の多様な生命現象、特に、昆虫に特徴的な変態や休眠を制御する内分泌機構や脳神経系、病原微生物等との相互作用など、地球上の様々な環境に適応した進化のメカニズムを探る研究について、研究の現状と 10 年後の抱負を報告した。

昆虫は、地球上の様々な環境に適応し、形態だけでなく、変態や休眠など多くのユニークな能力を獲得し、その結果、全動物種の 7 割以上を占めるまでに多様化している。この昆虫の多様化のメカニズム、すなわち“昆虫の多様な生命現象を発現する遺伝子機能”をその歴史（進化）とともに理解することは、今後起こるであろう地球環境の変化に人類が対処していく術を学ぶ事に通じる。

進化との関連で注目されている分野が昆虫の共生微生物研究である。宿主昆虫への遺伝子の水平転移を起こすことが示されたウォルバキアや、ブフネラのように宿主であるアブラムシの食性や地理的分布に大きな影響を与えている例も見つかっている。共生微生物の多くが培養が困難であることから研究が遅れていたが、メタゲノム解析により培養をせずに塩基配列解析を行うことが可能になった。昆虫の共生微生物研究は、まだ未着手な部分が多く、将来的に医薬品や農薬等の分野で有望な情報源になると考えられている。ヒトにおいても乳酸菌などの「善玉」腸内細菌が生体にとって有益なバリエーションとして機能していると考えられており、今後様々な分野で共生細菌の研究が進み、興味深い新たな多くの知見を供給するものと期待できる。

過去 10 年間で分子生物学は飛躍的に進歩してきた。その大きな原動力の一つにシーケンス技術の革新があり、同時にコンピュータ能力の指数関数的な向上がある。次の 10 年でもコンピュータの能力は飛躍的に向上するであろうし、それに伴いポストゲノムシーケンス研究からもたらされる様々な情報—遺伝子やタンパク質の機能や構造、更には遺伝子やタンパク質間の相互作用等—の蓄積量も現在の比ではなく増えるであろう。また、今後はネットワークを介した横のつながりも重要になり、生物種間での相互作用や地球環境との相互作用等、ありとあらゆる情報がリンクを形成するようになり、研究者が把握すべき情報の総量はもはやヒトの脳の限界を超えると予想される。ここで重要になってくるのが次世代型バイオインフォマティクス研究者の育成である。バイオインフォマティクスは分子生物学と情報処理が必要に迫られて融合したまだ歴史の浅い学問であり、研究者の層も現時点では十分厚いとはいえない。分子生物学者のうち情報処理の分かる者、または生物学に興味のある情報処理学研究者が模索している場合が多く、真性バイオインフォマティクス研究者はいまだ一握りであろう。昆虫の分野でも状況は同じであり、次の 10 年で、ポストゲノムシーケンス研究の果実を確実に手にする意欲があるのであれば、データベース環境の充実とバイオインフォマティクス研究者の育成に十分な投資をする必要があることを提言したい。

【STEP 4】 昆虫から得られた研究成果による社会への貢献

昆虫生命科学研究の社会への貢献は2つの方向がある。一つは昆虫を材料とした基礎的研究を通じて、生物学の発展に寄与することである。昆虫はさまざまな特異的機能や形態の変異を拡大・強化することで進化してきた。そのため、多くは個性的であり、全体としての多様性は著しい。この多様性の創出の解析が昆虫生命科学研究の最大の目標であり、この解明を通じて、生物の普遍的原理を導き出すことによって、生命科学、生物学に貢献できる。

もう一つは、昆虫の新たな制御法や利活用法を開発することによって、我々社会の産業に貢献することである。昆虫による食害は古来農作物に多大な被害を与えてきた。害虫との戦いは有史以来続いており、画期的な化学農薬の出現によっても終わることはなかった。人類は環境への安全を確保した新たな害虫防除方位の開発は今後とも重要な課題である。一方、カイコによる繭・絹生産はわが国の近代化に大きく貢献した。また、ミツバチは欧米を中心に研究が進められ産業に利用された昆虫である。

この章では、今後の10年間において、従来の昆虫利用研究にSTEP1-3で得られた新たな技術を結びつけ、産業に貢献できると考えられる分野について纏めた。主な分野としては、①昆虫制御技術の開発、②昆虫を用いた有用物質の生産、③昆虫由来の有用生理活性物質の利用があげられる。

1. 昆虫制御技術の開発

昆虫は人間社会生活のあらゆる場面に関わりを持っている。その中でも、最大のものは農業生産における農業害虫であり、医療・衛生面における衛生害虫といわれるものである。農業においては、食料生産の約30%は昆虫の被害により失われているとされ、また、主にアフリカ地域でハマダラカに媒介されるマラリアは、毎年約200万人が命を落としている。

害虫を含めた昆虫制御は有史以来、人類の課題であり、昆虫生命科学研究の社会への貢献のもっとも重要な分野であることは言うまでもない。

a) 遺伝子組換え昆虫を利用した昆虫制御

農業害虫や衛生昆虫を制御する、つまり害虫防除にはこれまでは化学農薬を使った方法が主流であり、最近では天敵昆虫を利用した生物農薬もさかんに利用されている。また、不妊虫放飼法は、種特異的で環境への影響が少ない害虫防除法として認識され(1, 2)、国際的にも成功例がある。一方で、不妊虫放飼法は通常雄個体を大量に産出し、確実に不妊化でき、かつ放飼昆虫の品質は低下させない程度の放射線を照射する、といった制約がある。そのため実用化できる種は限られている。このような制約は、トランスジェニック技術と遺伝子発現を調節するシステムの応用により克服できると期待される(3-5)。昆虫に

おけるトランスジェニック技術は、現在、4つの目（ハエ目、チョウ目、コウチュウ目、ハチ目）にまたがる、20種以上の種で確立されており、今後さらに一般昆虫を含めたさまざまな昆虫種で確立されると考えられる。トランスジェニック技術を用いた汎用性のある遺伝子発現制御システムの開発と、ゲノム情報などを利用した個々の種での遺伝子機能解析の進展により、害虫防除にとどまらず、普通の昆虫に有用な性質を付加したり、あるいは害虫を有用昆虫に変えたりというような、新しい昆虫制御・昆虫管理が可能となる。しかしながら、遺伝子組換え昆虫の利用に当たっては、拡散防止措置、特に野生生物への影響の防止、の確保とパブリックアクセプタンスが大前提になることは言うまでもない。

・農業害虫の防除への利用

細胞周期や細胞死に係わる遺伝子致死を雄に導入し、胚発生の時期に発現させるようなプロモーターで制御する。このような条件致死のトランスジェニック雄と交尾した雌は、産卵するものの、その胚は発生途中で致死する。この方法は優性致死を誘発するという点では、従来の放射線照射による不妊化法とかわりはないが、ゲノム中に遺伝子を組込むため遺伝的に安定で、個体差をなくすることができる。トランスジェニックによる条件致死を利用した害虫防除法は、すでにミバエやカといったハエ目昆虫で実験室内での検討が行われ、拡散防止を措置した野外環境での検証も始まりつつある(7,8)。さらに、性決定遺伝子を同時に導入しておくことで、特定の性（不妊虫放飼の場合には雄）の個体を選択的に増殖することも容易になる。このように、トランスジェニック技術の応用は、すでに有効性が示されている不妊虫放飼法をさらに効果的にするものとして、農業害虫の防除に大きく貢献できるものと期待される。

・受粉昆虫、天敵への応用

トランスジェニック技術の利用は、有用昆虫の管理や制御へも応用可能である。ミツバチは多くの農作物の花粉を媒介する昆虫として、農業に欠かせない。ミツバチの花粉媒介の直接的な経済的な効果は米国内だけで100億ドル以上に達するといわれている(9)。トランスジェニック技術により、効率よく花粉媒介をする品種やダニに対してより強い耐性を持つ品種が作出できれば、安定した農作物の作出に国際的にも貢献することができる。また、受粉媒介昆虫として実用化されているセイヨウオオマルハナバチは外来種で、生態系への影響が大きいことから特定外来種に指定され、厳しい管理が要求されている(10-11)。このような種に条件致死や不妊など生存や生殖に関与する遺伝子、あるいは、交尾、営巣、攻撃性などの行動に関与する遺伝子を導入することにより、万一、環境中へ漏出した際にも生態系におよぼすリスクを最小限に抑えることができる。

化学農薬の代替法として、天敵と呼ばれる捕食性・寄生性昆虫の使用によって害虫の密度を制御する生物的防除技術の研究が進められ、近年ではわが国でも商品化された天敵資材の使用量が年々増加している。しかし、天敵資材が解決すべき課題が残されている。

例えば、放飼時期・量の予測が難しい、温度耐性が無い、冬期施設栽培の条件では休眠してしまう、大量増殖する際での品質管理が難しい、薬剤抵抗性が欠如している、寄主範囲が限定される、種の識別が困難であることなどである。これらの課題は天敵が生物であり、その進化の過程で獲得してきた生活史形質にもとづくものだけに、選抜による優良形質の固定という通常的手法では打破することが困難であるものが多い。そのため、トランスジェニック技術が有効な手段として期待される(12)。例えば、薬剤抵抗性や温度耐性、非休眠性に関与する遺伝子を改変または導入することで、化学農薬との併用や冬期・夏期における使用が可能になる。また、天敵を直接変えるのではないが、天敵を呼び寄せる作物側のシステムを解明し、トランスジェニックによりその機能を強化することで効率の良い防除が可能になることが期待される(13)。

・衛生害虫の防除

マラリア、黄熱病など、病原媒介性の昆虫によってもたらされる伝染病は、アフリカ地域を中心に年間数百万人以上の生命を奪い、現在では大都市でも発症例が見られ、もはや熱帯の発展途上国特有の問題ではなくなっている。これらの病原を媒介するハマダラカ *Anopheles* やネッタイシマカ *Aedes* の制御にも不妊虫放飼法は有効であると考えられ、トランスジェニック技術を利用した条件致死や性(雄)選択法なども開発されている(14, 15)。これらのカの制御は不妊虫放飼法によって対象種を撲滅しなくても、遺伝的改変によって病原微生物の感染性や増殖を抑えるような性質をカに付与し、媒介能力のある集団を減らすという方法も有効である(16, 17)。実験室内ではマラリア原虫の感染性や増殖が抑制されるトランスジェニックカも作出され(18, 19)、理論的にはこのようなカを野生の集団と置き換えることにより、マラリアの伝播を抑えることができるとされる。また、感染力の弱いマラリアを媒介するカの系統では、免疫機構に係わる遺伝子の関与が明らかにされつつあり(20, 21)、遺伝的改変のための候補となっている。さらに、カの体内(唾液腺内)で、感染性のない病原微生物由来のタンパク質を作らせれば、これらのカに刺されると予防接種と同様の効果が得られ、いわゆる生物ワクチンとしての利用が期待され、経済的に貧しい発展途上国では画期的な手段となり得る。

<10年後>

トランスジェニック技術を利用して、新しい昆虫管理技術が創出され、農業や医療への新たな応用が始まると期待される。改良型の不妊虫放飼法として遺伝子組換えを用いる方法は約10年前に提唱され、現在実験室内レベルでは可能となりつつある。今後は環境における安全性等の評価の結果次第であるが、条件致死遺伝子、あるいはこれらと有用遺伝子を組合せた新規遺伝形質をもった系統が作出され、温室等の閉鎖空間での受粉媒介昆虫や天敵昆虫への応用が現実になると考えられる。また、ミバエ等では限られた領域内であれば屋外での使用も始まると予想される。また、医療利用の最有力としては、マラリア

等の病原媒介昆虫の制御で、トランスジェニック技術を利用した病原伝播性の低い系統の作出と放飼、さらには無害の抗原タンパク質を唾液腺で合成するようなカ系統の作出による生物ワクチンも開発され、実用に向けたその有効性が検証される。

参考文献：

1. Krafusur, E. (1998) *J. Agric. Entomol.*, 15, 303-317.
2. Dyck, A. V. et al. (2005) in *Area-Wide Integrated Pest Management*. Springer, Heidelberg.
3. Alphey, L. (2002) *Insect Biochem. Mol. Biol.*, 32, 1243-1247.
4. Handler, A. (2002) *Genetica*, 116, 137-149.
5. Wimmer, E. A. (2005) *Nature Biotech.*, 432-433.
6. 畠山正統(2005) 昆虫テクノロジー研究とその産業利用 (ジーシーエム出版) pp.238-245
7. Gong, P. et al. (2005) *Nature Biotech.*, 23, 453-456.
8. Benedict, M. Q. and Robinson, A. S. (2003) *Trends Parasitol.*, 19 349-355.
9. Honeybee Sequencing: One Honey of an Idea (2002) *The Scientist*, 16:22.
10. Velthuis, H. H. W. and van Doorn, A. (2006) *Apidologie*, 37, 421-451.
11. Ings, T. C. et al. (2006) *J. Appl. Ecol.*, 43 940-948.
12. 野田隆志 (2003) 植物防疫 57, 524-529.
13. 前田太郎 (2005) 昆虫テクノロジー研究とその産業利用 (シーエムシー出版) pp 231-237.
14. Alphey L. et al. (2002) *Science*, 298, 119-121.
15. Catteruccia, F., et al. (2005) *Nature Biotech.*, 23, 1414-1417.
16. James, A. A. (2000) In: *Insect Transgenesis*. Handler, A. and James A. A. (eds.), CRC Press, Boca Raton, 319-333.
17. Christophides G. K. (2005) *Cell. Microbiol.*, 7, 325-333.
18. Ito, J., et al. (2002) *Nature*, 417, 452-455.
19. Moreira, L. A. et al. (2002) *J. Biol. Chem.*, 277, 40839-40843.
20. Blandin, S. et al. (2004) *Cell*, 116, 661-670.
21. Osta, M. A., et al. (2004) *Science*, 303, 2030-2032.

b) 昆虫ゲノム情報を利用した殺虫剤開発

新規殺虫剤の創製は、リード化合物の発見から始まる。多くの知見・情報・経験から候補化合物をデザイン・合成し、評価し殺虫活性を有する化合物を得て、リード化合物に設定する。次いでそのリード化合物を基に化合物展開し、殺虫活性・安全性等を考慮して最適化合物(開発化合物)を得る。さらに、フィールド試験・長期の安全性試験等を行って、

上市となる。殺虫剤開発を効率的に行う上での重要な課題は次の2点である。

- ①いかに殺虫剤に適したリード化合物を効率的に得るか。
 - ②リード化合物の選抜後、開発化合物の創製、上市までの期間をいかに短くするか。
- この2点を克服するために、昆虫生命科学研究成果が非常に有効である。

・リード化合物の探索・選定

リード化合物の探索・選定の一つには殺虫ターゲット分子探索からのアプローチがある。これは、最初に殺虫ターゲット分子を設定しておいて、*in vitro* スクリーニング系を構築し、その後HTS(ハイスループットスクリーニング)等のスクリーニングを行ってリード化合物を得る手法である(図1)。「望まれる殺虫剤コンセプト」に従って殺虫ターゲット分子を自由に設定することができるのが最大の特長であり、昆虫生命科学研究の進展により一番恩恵を受けるのがこの部分である。しかしながら *in vitro* スクリーニングを行って得られた活性化化合物が実際の昆虫に効かない場合があるという欠点がある。

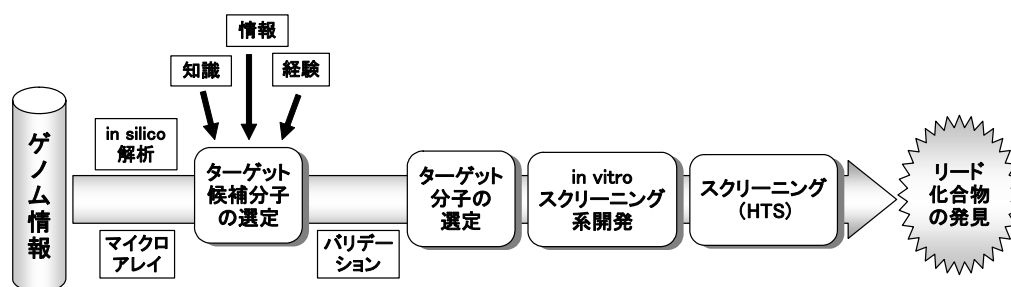


図1 殺虫ターゲット分子の探索からのリード化合物の発見

殺虫ターゲット候補遺伝子の選定はゲノム情報を利用することにより幅広く行えるようになった。マイクロアレイを使用することによって、ある特定の現象に関与する遺伝子群の推定ができる。例えば、昆虫の脱皮・変態には関与している多くの遺伝子産物が網羅的に解析できる。現在、エクジステロイドアゴニスト、幼若ホルモンアゴニスト、キチン生合成阻害剤が殺虫剤として上市されているが、その他にも新たな昆虫生育制御剤用ターゲット分子となる重要な遺伝子が見つかる可能性が高い。

また、殺虫ターゲット分子になりやすい GPCR、イオンチャネル、酵素、受容体等の情報(他の生物種の情報を含む)を利用するのも効率的である。昆虫特異的に作用する殺虫剤を創製しようとした場合でも、昆虫特異的なターゲット遺伝子に固執する必要はない。フルベンジアミド等は昆虫のリアノジンリセプターには作用するが、哺乳類のそれに対してはほとんど作用を示さない(1)。ヒトと昆虫との遺伝子構造の違いを解明し、積極的に利用すればよい。さらに、殺虫スペクトラムを広げる目的で既存剤のターゲット分子情報を他の昆虫に応用することも視野に入れる必要がある。

殺虫ターゲット候補分子を設定した後は、その候補分子が本当に殺虫剤のターゲット分子として適当かどうかの検証が必要である。検証の方法として、RNAi、ノックアウト昆虫の作製等の技術、化合物による検証等がある。RNAi は簡便な遺伝子機能阻害法として注目されているが、今後は特に防除が必要な害虫での簡便な方法の確立が望まれる。

in vitro スクリーニング系の開発はターゲット分子の機能を利用して構築する。ターゲット分子が酵素であれば基質または生成物の量を測定する系を構築すれば良く、核内受容体であればその転写活性化システムを利用してスクリーニング系を構築することが可能である。また、ターゲット分子の機能がわからない場合でも、表面プラズモン共鳴を利用すればスクリーニング系を構築できる(2)。また、大量の化合物を短時間にスクリーニングするために、HTS(ハイスループットスクリーニング)にも対応可能な系を構築するのが望ましい。

リード化合物の探索・選定のもう一つは殺虫活性を有する化合物からのアプローチである。このアプローチは、作用性が未知であるが殺虫活性を有する化合物がスタートとなる。まずはその化合物のターゲット分子を解明する。次にその情報を基にスクリーニング系を構築したり、分子設計に利用したりする。ターゲット分子の解明は、例えば、マイクロアレイを利用すれば何らかの情報が得ることが可能であるし、少なくともその遺伝子発現プロファイルを調査すれば、既存の薬剤とターゲット分子が同じかどうかは判断できると考えられる。このアプローチが有利な点は、弱いながらも殺虫活性を有する化合物が既に得られている点である。

・リード化合物から開発化合物の創製

この過程はリード化合物から各種誘導体を合成し、開発化合物を創製するステップである(図 2)。

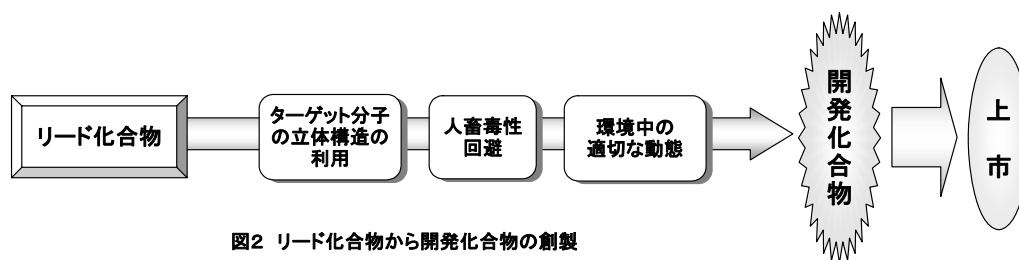


図2 リード化合物から開発化合物の創製

ターゲット分子のほとんどはタンパク質と考えられるが、タンパク質と活性化合物との結合様式を知ることは、リード化合物の最適化を行う上で非常に重要である。ターゲットタンパク質の立体構造は、X線構造解析により得ることができる。また、Protein Data Bank に登録されているデータを利用し、立体構造を推定する(ホモロジーモデリング)ことも可能である。立体構造がわかり、リード化合物との結合様式が解明できれば、それを

分子設計 (SBDD : Structure-Based Drug Design) に利用でき、バーチャルスクリーニングも行うことができる(2)。

< 10年後 >

10年後には、殺虫剤のターゲットとなる分子が多く解明され、安全で安心な新しいタイプの殺虫剤が生まれる基礎が出来上がっていると考えられる。ゲノム創農薬による殺虫剤の開発の成功例も出てきているであろう。また、殺虫剤の開発には現在 10年近い年月がかかっているが、昆虫生命科学の進歩と創薬関連技術の進歩により、その期間は短縮され、最短 6~7年で開発できるようになっているであろう。ただしこれを達成するには、昆虫生命学者、農薬研究者、計算科学者などの有機的なつながりが欠かせない。

参考文献：

1. M. Tohnishi et al. *J. Pestic. Sci.*, 30(4), 354 (2005)
2. 清水良, 日本農薬学会誌, 29(4), 391(2004)

c) 虫害抵抗性品種を用いた害虫防除

虫害抵抗性品種を用いた害虫防除法は、殺虫剤散布量を低減した環境保全型農業を推進する上で期待されているが、現状ではあまり普及していない。その理由の第一は、交配による従来の育種では、抵抗性品種に良食味品種を戻し交配しても、抵抗性系統由来の不良形質を完全に排除することが難しく、食味、外観、栽培特性等の悪化が避けられないことである。さらに、単一の抵抗性遺伝子を導入した品種を育成しても、それを連続的に栽培した場合、抵抗性品種を加害する害虫の系統 (バイオタイプ) が出現し、抵抗性が崩壊してしまう可能性が否定できないことである。

しかし、イネ等の作物では、ゲノム解読の完了により DNA マーカーの作出が容易になり、抵抗性系統由来の染色体断片の位置や大きさを DNA マーカーで精査しながら戻し交配を進めることができるようになった。これにより不良形質を完全に排除した抵抗性品種を短期間で育成することが可能となった。一方、害虫の「バイオタイプ」の出現機構は現時点で不明である。バイオタイプ出現機構の解明は、その出現を抑える抵抗性遺伝子の組み合わせや、複数の抵抗性品種を数年おきに入れ替えて栽培するなどの方法を可能とし、バイオタイプの発生を抑える育種方針や栽培方法が確立でき、抵抗性品種を用いた害虫防除の安定的な利用につながる。

国内の稲作においては、ツマグロヨコバイやトビイロウンカ等の吸汁性害虫の防除が重要である。それぞれの昆虫種に対する抵抗性遺伝子は、インド型イネ品種や野生イネ由来のものが複数知られており、多くの遺伝子が染色体上にマッピングされている (1, 2)。例えばツマグロヨコバイ抵抗性遺伝子では、Grh1 から Grh6 の 6 個の遺伝子が見つかった。

ており、マップベースクローニング法により遺伝子単離を目指した研究が進められている。一方で、いくつかの抵抗性遺伝子については、単一主働遺伝子を導入した場合に加害性のバイオタイプが出現することが室内実験で確かめられている(2)。現在、実験室で作出された加害性のバイオタイプを用い、バイオタイプで生じている変異をタンパク質や遺伝子レベルで特定する試みがなされている。ツマグロヨコバイでは、形質転換技術や RNAi を用いた遺伝子発現制御技術など、遺伝子の機能解析に必要な手法がまだ確立されてない。今後、ツマグロヨコバイでもこれらの手法を適用することにより遺伝子の機能解析研究が進展し、バイオタイプの出現機構の解明に寄与するものと期待される。トビイロウンカについても同様のアプローチのもと、抵抗性品種の利用を目指した研究が進展することが期待される。

10 年後には、DNA マーカー育種により、複数の虫害抵抗性遺伝子を保有した良食味品種が、イネ・小麦(3)・ダイズ等、多くの作物で作出されると考えられる。また、多くの害虫種で形質転換技術や遺伝子発現制御技術が使用できるようになり、バイオタイプの出現機構が解明されるだろう。これらの成果を受けて、多くの作物種で抵抗性品種を用いた減農薬の農業が普及することが期待される。

参考文献

1. 林秀介 (2002) 植物防疫 56 (11): 25-29.
2. 江雅宏 (2002) 北陸害虫研報 50: 131-136.
3. Harris, M. O. et al (2003) Ann. Rev Entomol. 48: 549-577.

2. 昆虫を用いた有用物質生産

近年のバイオテクノロジーの急速な発展により、生物の生命の維持に必須の役割を持つ多様なタンパク質の産業への利用は、これまで予想もできなかった程の大きな可能性をみせはじめた。ポストゲノム時代の到来により研究対象となる遺伝子、タンパク質の一次構造情報の入手は非常に容易になり、次の研究対象はタンパク質の機能と構造解析に移りつつある。遺伝子の一次構造情報をもとに組換えタンパク質を生産する方法は確立されているが、有用な生理活性を持つタンパク質の多くは、宿主細胞において強い毒性を示すため、未だに大量生産できないことや、細胞内で不溶化することが多く、大量生産には至っていない。このような現状において、昆虫での物質生産系は、現在汎用されているバキュロウイルスを利用したチョウ目昆虫宿主系と平行した形で、遺伝子組換え昆虫の利用がより高次の高効率組換えタンパク質生産系として発展が期待されている。

a) 遺伝子組換えカイコを用いた有用タンパク質生産系の開発

これまで、カイコを用いた組換えタンパク質生産系として、バキュロウイルスをベクターとして利用する方法が確立されている(1)。ベクターに様々な改良が加えられ、現在では、多くのタンパク質の発現が実現している(2)。1992年には東レがインターキャットを上市し、2000年からは片倉工業もタンパクの受注生産システムを軌道に乗せている。

一方、染色体内にタンパク質遺伝子を組み込んだ遺伝子組換えカイコ（トランスジェニックカイコ）が開発され、有用タンパク質を生産させる技術開発も進んでいる。遺伝子組換えカイコの作製には、piggyBacなどのDNA型トランスポゾンを利用した形質転換系が用いられる(3)。カイコは、絹糸腺で多量の絹タンパク質を合成し、一頭あたり0.3g前後にもおよぶ多量の絹タンパク質を繭として体外に分泌する。これは絹糸腺細胞が有する極めて高い絹タンパク質合成能力によっているが、この能力を利用することで大量のタンパク質を生産できる。

カイコの絹糸腺は前部、中部、後部の3つのパーツからなっているが、物質生産に利用できるのは、それぞれ、セリシン、フィブロインを主として生産する中部および後部糸腺である。遺伝子組換えはまず後部糸腺のフィブロンで成功した。後部絹糸腺で組換えタンパク質を発現する系としてはフィブロインH鎖、フィブロインL鎖などの遺伝子を用いた系が報告されている。また、中部絹糸腺を利用した系は活性のあるタンパク質の生産に有効なものとして、セリシン遺伝子を主に検討が進められている。

フィブロインL鎖の系を利用した初期の研究として、カイコにヒトのコラーゲン遺伝子を導入、生産させた例がある。また、細胞接着因子フィブロネクチンのDNA配列をフィブロインL鎖に繋ぐことにより、カイコが生産するフィブロインへの細胞の接着性を向上させることができています。

中部絹糸腺を用いる系は後部絹糸腺の系に較べるとタンパク質の抽出が容易で、タンパク質によっては繭を緩衝液に漬けることにより、簡単に回収できる(4)。そのため、有用物資の生産系としては汎用性が高く、すでに、一部企業において、サイトカインや抗体、酵素、アルブミンなど活性のあるタンパク質の生産が試みられ、その抽出にも成功している(5)。

遺伝子組換えカイコを用いて、新たな新しい繊維を作る取り組みも進んでいる。フィブロインL鎖やH鎖の遺伝子発現系を利用し、クモ糸、テンサン糸など繊維タンパク質の一次構造をコードするDNA配列を挿入することで、カイコの生体内で発現させることをねらっている。また、すでに、GFP、DsRedなどの蛍光色素をフィブロインで発現させることに成功し、暗視野下でUVを当てることによって蛍光を発する繊維が得られている。

・ 遺伝子発現量の改善

しかしながら、遺伝子組換えカイコの産業化には依然として課題が残されている。その一つが発現量（生産量）の改善である。後部絹糸腺および中部絹糸腺のタンパク質発現

系において、現時点での組換えタンパク質の発現量は、繭の重量に対して1%前後と(6)、必ずしも高いとはいえない。有用タンパク質を安価に生産するためには、発現量の改善が大きな課題であり、転写、翻訳、分泌の各生合成段階での効率を高める必要がある。また、新規な遺伝子導入方法の開発から、タンパク質発現量を改善することも必要となる。トランスポゾンベクターを用いた遺伝子導入法では、ゲノム中に1〜3コピーの遺伝子しか組み込むことができないことから、多くのコピー数の遺伝子を挿入できる新しい遺伝子導入法の開発も望まれる。また、相同組み換えにより、内在性絹タンパク質遺伝子プロモーターの下流に有用タンパク質遺伝子を組み込む、いわゆるノックインの手法の開発も必要と思われる。これらの研究を展開することにより、5〜10年後には、繭重量の10%以上を組換えタンパク質で置き換えることが実現できるであろう。これにより、組換えタンパク質の生産コストは、CHO細胞を用いた培養タンクでの生産系のコストの1/100以下に引き下げることができると期待される。

・ヒト型糖鎖タンパク質の生産

もう一つの課題はヒト型糖鎖を有するタンパク質発現系の開発である。カイコを含む昆虫の組換えタンパク質生産系では、タンパク質に糖鎖を付加させることができる点で、大腸菌等の生産系に比べて優位性がある。しかしながら、付加される糖鎖は、哺乳動物細胞で付加される糖鎖と同じではない。例えば、アスパラギン結合型の糖鎖の場合、昆虫で合成されるタンパク質の糖鎖は少数マンノース構造が大半であるが、哺乳動物では、マンノースの先に、N-アセチルグルコサミン、 β -ガラクトース、さらにシアル酸が付加された複合型糖鎖が付加される(2)。医薬品生産系としての遺伝子組換えカイコを目指すのであれば、哺乳動物型糖鎖を付加できる系の開発は避けておれない。

<10年後>

遺伝子組換えカイコにおける有用物質発現量の改善、ヒト型糖鎖を付加する技術の開発、および卵巣や精子の凍結保存技術の開発が進めば、中部絹糸腺の発現系によって、医薬品等として利用される有用タンパク質の生産が実現するであろう。トランスジェニックカイコの発現系を利用すれば、CHO細胞の生産系より低コストでタンパク質を生産でき、抗体医薬などの高価な医薬品の価格を下げるのが可能である。10年後には、大規模な昆虫工場が建設され、有用タンパク質の大量生産が実現している可能性がある。また、後部絹糸腺の発現系を利用して、絹糸の物理的性質が改善された高機能絹繊維が開発されるであろう。

参考文献：

1. Maeda, S. et al. (1985) Nature 315: 592-594
2. Kost, T.A. et al. (2005) Nat. Biotechnol. 23: 567-575
3. Tamura, T. et al. (2000) Nat. Biotechnol. 18: 81-84

4. Tomita, M. et al. (2007) Transgenic Res. in press
5. Ogawa, S. et al. (2007) J. Biotechnol. in press
6. Tomita, M. et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21: 52-56

3. 昆虫由来の有用生理活性物質の利用

昆虫が持つ生理活性物質を利用する試みも、昆虫研究の社会への貢献として大きな可能性を秘めている。例えば、蔓延する薬剤耐性菌に対する抗菌タンパク質の利用である。現在、至る所で薬剤耐性細菌が蔓延し、新たな抗生物質が開発されても、すぐにその抗生物質に対する耐性細菌が出現するなど、大きな社会問題となっている。既存の抗生物質にはない、細菌の細胞膜の膜バリア能を破壊することにより細菌を殺すという作用機構を持った昆虫由来の抗菌タンパク質は、その点で期待されている。また、昆虫体内という特殊な環境に棲息している微生物は、他の生物あるいは他環境に棲息している微生物にはない特別な物質を生産していると考えられ、その中に、人類に有用な生理活性物質を有している可能性は非常に高いものと注目されている。

a) 抗微生物タンパク質の社会へ応用

・医療への貢献

抗菌タンパク質の医療への応用としての一つの大きな方向として、蔓延する薬剤耐性菌に対する治療に対する可能性があげられる。現在、社会的にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）、多剤耐性緑膿菌のみならず、結核菌も薬剤耐性を獲得し、人類の脅威となっている。

抗菌タンパク質は細菌の細胞膜を標的としているため、既存の抗生物質にはない作用機構を持ち、薬剤耐性細菌に対しても効果を示す。また、細胞膜を標的とするため、耐性が生じにくいと考えられている。しかし、実用化するためには、細胞毒性、抗原性、コスト等の問題を解決しなければならない。抗原性の低下のためには、低分子量化が一つの解決法である。山川らの開発したカプトムシディフェンシンを元にした改変ペプチドは、わずか9残基の鎖長で薬剤耐性細菌に対して効果を示し、細胞毒性も見られず、MRSA 感染マウスに対しても治療効果を示した。このペプチドは抗菌活性のみならず、マウス体内で TNF- α 遺伝子の発現を抑制し、敗血症を防止する活性があることが明らかになった。また、この改変ペプチドは手術用縫合糸に含ませることで、バイオフィルムの形成が抑制された(1)。さらにこのペプチドは抗トリパノソーマ活性を示すことが明らかになっている。また、Shai らがミツバチ毒のメリチンを元に開発した改変ペプチドは、一部のガン細胞に対し抗ガン作用があることも明らかになっている(2)。このように事前に予想されなかった新たな効果がみられ、抗菌タンパク質の医療利用に期待が高まっている。

ペプチド性抗菌物質の投与にあたっては、安全性の確保が極めて重要である。一般に抗菌タンパク質は抗原性が非常に低いと考えられているが、抗原性が無いという証明は困難であり、これらの問題点をどのように克服していくかが鍵である。このため、非ペプチド性のミミックの開発や、抗菌ペプチドの作用機構の解明も重要である。前述のように多くは細胞膜を攻撃し、膜バリア能を破壊することにより抗菌活性を示しているが、細胞壁合成阻害、細胞内に侵入し DNA と結合することにより活性を示すものなどもあり、作用機構は一様ではない。これらの作用機構を理解し、それを利用した新たな発想の薬剤の開発が期待される。

・農業、水産業への利用

農作物の病害抵抗性を上げることができれば、農薬の使用を抑え、環境負荷を軽減した上で増産が期待できる。この目的のために、抗菌タンパク質遺伝子作物に導入した組換え植物の作製が試みられている。例えば、カイコセクロピン B を発現させた組換えイネは白葉枯病に対する抵抗性が高まった(3)。しかし、カラシナの抗菌タンパク質であるディフェンシンを発現し、いもち病や白葉枯病に対して抵抗性を示す組換えイネの、野外試験栽培にみられるように(4)、遺伝子組換え作物の野外栽培に対しては市民団体等による根強い反対があり、抗菌タンパク質を発現する組換え植物の実用化についても、慎重に議論を進める必要がある。

昆虫の病原ウイルスとして知られるバキュロウイルスは未だにインド、タイなど養蚕国においては大きな脅威となっている。その一方で、バキュロウイルス発現系として、広く分子生物学、生化学実験のみならず、産業的にもタンパク質の発現に使われている。また、その種特異的な殺虫活性から、低コストで環境負荷の低い生物農薬としても実用化されている。近年では、哺乳類に対する遺伝子治療のベクターとしての利用も考えられている。カイコにおける、抗ウイルスタンパク質をはじめとするバキュロウイルスに対する生体防御機構の解明は、抵抗性因子を過剰発現させた病害抵抗性カイコの作出につながる。また、逆に抵抗性因子のノックアウト、ノックダウンや阻害剤の開発によるウイルス感染の促進は、バキュロウイルス発現系の効率化、生物農薬の効率化をもたらすことが期待される。

バキュロウイルスはカイコなどのチョウ目昆虫にだけでなく、タイワンカブトムシなどのコウチュウ目昆虫、クルマエビなどの甲殻類の病原ともなるウイルスである。中でもクルマエビ白点病ウイルスは甲殻類の養殖業に対して甚大な被害を与えているが、いまだ有効な防除法がない。甲殻類は節足動物として昆虫と類似の生体防御機構を持つと考えられることから、昆虫のウイルスに対する生体防御機構の解明を通じて、節足動物ウイルス病に対する対策が開発されることが期待される。

< 10年後 >

現状では薬剤耐性細菌の感染、特に敗血症を引き起こした場合に打つ手がないが、昆虫抗菌タンパク質由来改変ペプチドの使用は大きな打開策となりうる。医薬品の開発には慎重な安全審査が求められるため長い時間がかかるが、10年後には昆虫抗菌タンパク質由来の医薬品が臨床試験段階に入り、細菌感染症のみならず原虫病やガンに対しても治療薬としての可能性を開花させることが出来ると期待される。また、事前に予想されなかった活性物質が発見されることが期待される。

b) 昆虫共生菌産生物質の利用

昆虫の体内に生息する微生物は、昆虫体内という特殊環境から、他にはない特別な物質を生産していると考えられてきた。アブラムシの共生細菌であるブフネラは宿主昆虫の必須アミノ酸を供給しており(5)、ウンカの共生酵母は宿主にステロールを供給している(6)。また、昆虫の窒素代謝に関連し、老廃物の尿酸などを昆虫が窒素源として再利用できるようにしている共生微生物も知られている(7)。ニコチンを含むタバコを寄主植物としているタバコシバンムシでは、ニコチンなどの有害物質の解毒に働いていると考えられている 1-naphthyl acetate esterase などの加水分解酵素が、共生酵母によって作られている(8)。さらに、ヤマトシロアリの消化管からは、タイプの異なる複数のセルラーゼ遺伝子が見つかり、それぞれシロアリと共生菌とに由来するものがある。また、キシラナーゼやリグニン分解に係わる酵素など、まだ解析されていないものも多い(9)。これらの共生細菌が産生する物質はさらに多岐にわたると考えられる。

センチクバエから見つかった抗菌物質の一つである 5-S-GAD は、抗腫瘍活性、血管申請阻害活性、抗酸化活性、ラジカル消去活性など多様な生理活性を示す。現在、白内障に対する点眼剤としての開発が行われている。この物質はキイロショウジョウバエには存在せず、共生微生物由来の酵素などが、この物質の生産に関与しているかもしれないと推定されている。また、昆虫の共生微生物自身が、抗菌物質などを生産して、昆虫の生体防御機構を助けているのではないかと考えられてきた。そこで、昆虫から共生微生物を分離して、新しい抗生物質を探索するという研究が進められてきた。共生微生物は培養できないものも多いが、まず、比較的培養の容易なものを対象に各種病原微生物に対する抗菌活性のスクリーニングが試みられた。その結果、ウンカから分離された細菌から、イネのシラハガレ病に特異的に効果を示す新規の物質が見つかった(10)。しかしながら、昆虫の生息環境に存在する微生物のなかには、培養を初めてまもなく死滅する菌も多いとされている。この目的のためには培養法の検討が重要と考えられる(11)。

一方、自然界に多数生息している難培養性の微生物を資源と捉え、ゲノム解析から微生物の機能を推定し、機能性物質をとりだそうという研究も始まっている。対象とする細菌の遺伝子をオペロン単位などの大きな DNA 断片として別の細菌に組み込むことによって、物質を生産させ、新しい機能性物資を見つけるという試みである。また、最近では、

昆虫共生細菌のゲノムを解析が盛んに行われるようになり、さらにそのゲノムの一部を発現ベクターに組み込んで、物質を生産させるシステムが開発されようとしている。

<10年後>

昆虫共生菌が産生する物質として、これまでは、宿主昆虫の栄養に注目されることが多かった。しかし、今後、有用な新規の物質の発見と利用が重要になる。宿主昆虫と共生菌との生物間相互作用系のなかで働く物質の同定が期待されている。ゲノム解析が急速進んでおり、それらの中から、新規の抗菌性物質や薬理作用を有する新規の物質の発見が期待できる。また、昆虫の性や生殖に関係するウォルバキアやカルディニウムの様な細菌による、宿主昆虫の制御機構の一端が明らかになり、その利用が考えられるようになるであろう。

参考文献

1. 石橋純・山川稔 (in press) バイオプロセスを利用した有用物質生産技術ハンドブック エヌ・ティー・エス.
2. Papo, N. and Shai, Y. (2005) Cell Mol Life Sci 62, p784-90.
3. Sharma, A. et al. (2000) FEBS Lett 484,p7-11.
4. 川田元滋 (2003) 中央農業総合研究センターニュース vol.7,p.5.
5. Shigenobu, S. et al. (2000) Nature. 407, 81-86.
6. Noda, H. and Koizumi, Y. (2003) Insect Biochem. Mol. Biol. 33, 649-658.
7. Hongoh, Y. et al. (2000) Insect Biochem Mol Biol 30, 173-82.
8. Dowd, P.F. (1992) J Indust Microbiol 9, 149-161.
9. Watanabe, H. and Tokuda, G. (2001) Cell Mol Life Sci 58, 1168-1178
10. 科学技術庁研究開発局 (1987) 新共生微生物の生産する生理活性物質の探索・利用技術に関する研究-研究成果報告書. 1-118.
11. 野田博明 (2000) 「微生物の資材化：研究の最前線」 鈴井ら編 pp.244-258, ソフトサイエンス社, 東京

用語解説

不妊虫放飼法 (Sterile Insect Technique: SIT) : 放射線等を照射して、精子の染色体上に優性致死となるような突然変異を誘発した雄と交尾した雌は、生存力のある子孫を残せない。このように不妊化した雄を、大量に、くり返し野外に放出することで、種特異的に害虫を防除する方法。北米のラセンウジバエの根絶以降、国際的にもいくつかの成功例がある。沖縄でのウリミバエの根絶もこの方法で行われた成功例のひとつ。

HTS(ハイスループットスクリーニング) : 化合物ライブラリーの中から、目的の活性を有

する化合物を高速で(数千～数万点/日)スクリーニングすること。

SBDD (Structure-Based Drug Design) : タンパク質の立体構造データから、コンピューター上でそのタンパク質に結合する化合物を合理的に設計すること。

バーチャルスクリーニング : タンパク質の立体構造データを利用し、コンピューター上でタンパク質と化合物とが結合するかどうかをシミュレーションすることにより、化合物をスクリーニングすること。

トランスポゾン : ゲノム上を動く遺伝子。転位因子とも呼ぶ。昆虫などでは、トランスポゾンの転移能力を利用して、ベクターから宿主染色体へ目的遺伝子を転移させる遺伝子導入法が確立している。

薬剤耐性細菌 : 抗生物質に対して耐性を持つ細菌。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) や多剤耐性緑膿菌が代表的。治療が困難で、院内感染を引き起こし問題となっている。

<STEP 4 まとめ>

トランスジェニック昆虫を用いる場合、問題となるのが環境への影響である。我が国では「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律 (カルタヘナ法)」が定められている。上記の例の多くは、温室中や野外に放すことにより大きな効果を発揮するものであり、拡散防止措置をとらない第一種使用が前提である。トランスジェニック昆虫の実用化の前に、まずは安全性の確保が極めて重要である。仮に野外に放しても、繁殖せず、世代を更新しない、他へ遺伝子を伝搬しない等、これらが制御可能であることを示さねばならない。トランスジェニック昆虫が制御不能な状況であれば、いかに人類に大きな貢献をもたらすとしても、実用化されることは非常に困難であろう。一方で、食料増産や伝染病の克服は人類の悲願でもあり、今後ともトランスジェニック昆虫の制御技術も含めた技術開発を続けていく必要がある。また、遺伝子組換え生物の第一種使用に関しては、主に植物について規定が定められており、トランスジェニック昆虫についてはほとんど想定されていない。非常に慎重な生物多様性影響評価が要求されるのは言うまでもないが、環境への影響、人類社会へもたらされる利益を慎重に検討し、冷静な議論を重ねることによって、遺伝子組換え生物のみならず他の生物にも対応した基準を早期に策定する必要があると考えられる。

IV. まとめ：これからの昆虫生命科学研究に向けて

本提案書では、今後 10 年の重点分野として、「脳と行動」、「内分泌系」、「生体防御」、「個体間相互作用」をとりあげ、これら 4 分野における昆虫の特異性に注目し、ゲノム情報を駆使して昆虫多様性の創出原理を分子レベルで解明する研究課題について提言した。また、これらの研究成果によって蓄積された情報を利用した社会への貢献、特に、有用な遺伝子組み換え昆虫の作出による産業への貢献を目標とする研究戦略の提案を行った。

昆虫のゲノムは祖先から引き継いだ遺伝子を改造しただけでなく、新たな遺伝子を創出したり、途中で遺伝子を廃棄したりしてきた。また、遺伝子機能（使い方）の違いも多様性を発現する仕組みである。現生昆虫の多様な形態と生態は、ゲノム構造とゲノム機能の種間差異が表現された結果である。こうしたゲノム構造や機能の変化は、その昆虫種が生息する環境に適応する過程でおこったことであり、昆虫種全体で進化の過程を把握することにより、人類が今後経験するであろう環境の変化、たとえば温暖化などの変化に適応するためにどのような機能の強化が必要であるかについてヒントが得られるであろう。

昆虫多様性の創出原理を分子レベルで解明するためには、まず種を選ばず汎用できる遺伝子機能解析システムを構築することが必要である。昆虫の場合、現状では遺伝子組み換えや RNAi により機能解析ができる昆虫種は限られており、かつそれらの昆虫種が必ずしも農業上や衛生上の大害虫というわけではない。したがって、キイロショウジョウバエやカイコ、コクヌストモドキなどの実験用昆虫で得られた成果が、そのまま应用到直結できる状況にはない。また、数種の昆虫で解明された遺伝子の機能が、他の昆虫種でも共通の機能を有する保証はない。しかし、遺伝子機能解析技術が汎用化されることで、遺伝子機能の多様性の解明や、害虫防除などの応用に直結できることが可能になるであろう。

昆虫においては、2006 年秋の時点で、キイロショウジョウバエ、ハマダラカ、カイコ、セイヨウミツバチ、コクヌストモドキの全ゲノム塩基配列が解読され、オオサシガメやエンドウヒゲナガアブラムシなどでもゲノム解読が計画されている。今後は、進化の過程を解明する上では最も原始的な昆虫種といわれるシミやトビムシなどのゲノム解読もおこなう必要がある。これらの昆虫は食性や休眠性・変態、行動、形態が異なっており、ゲノムの構造や機能を比較することで多様性を生み出す分子機構の解明が期待される。そのためには、各昆虫種においてゲノム配列情報だけでなく遺伝子の発現プロファイルなどの遺伝子機能データベースも整備し、さらに各昆虫種のデータ間に有機的なリンクを張ることで機能的な統合化データベースを構築することが必要である。加えて、これらの膨大なデータを扱うことができるバイオインフォマティクス研究者の育成に、昆虫研究の分野も十分な投資をする必要がある。

昆虫を用いた「多様性創出原理の解明」は、生物が置かれた環境で「生きるために何が必要か」を明確に示す、という点で生命科学に大きく貢献することは間違いない。一方で、これらの研究成果を社会に還元することも必要である。特に、有用な遺伝子組み換え

昆虫の作出による農業や医療など産業への貢献は、昆虫生命科学研究の主要なゴールの一つである。昆虫は翅を持ち移動能力があるため、害虫を完全に根絶するのは難しい。しかし、ワクチン生産カのように遺伝子組み換え技術により「害虫を益虫に変える」ことで、根絶という強引な手段を選ばずに被害を予防するという事も可能になる。また、物質生産においては、昆虫は哺乳類と進化的にまったく異なる生物であることが、逆にアレルギー反応や動物組織由来病原体混入の危険がないというメリットとなり、逃亡の心配がない、特定のタンパクを大量に合成する能力を有するといったカイコの特徴は、安全かつ効率的な物質生産系として有望である可能性を示している。こうした有用な遺伝子組み換え昆虫を作出する前提としては、例えば巨大な絹糸腺という昆虫種に特異的な組織における特殊な遺伝子発現制御機構など、用いる昆虫種の特異性を解明することが必要であることはいうまでもない。

今後の昆虫生命科学研究を活性化させるためには、高い研究能力と意欲をもった若い研究者（人材）の確保・養成が不可欠である。そのため、昆虫生命科学研究が魅力ある分野であることを、他の研究分野よりも積極的に若い世代にアピールする努力が必要である。最近では連携大学院制度が創設され、大学ばかりでなく研究機関も人材養成の責務を負うようになった。今後は、大学と研究機関が協力して若い世代への啓蒙活動や研究指導をおこなっていく必要がある。さらには、産業界との結びつきを深めることによって、懸案である学生やポストクの就職機会を増やし、人的流動を高めることも昆虫生命科学研究を活性化させるために不可避である。

最後に、本提案書は、昆虫生命科学研究に携わる研究者の参考書として、昆虫生命科学研究を志す学生の啓蒙書として、また企画立案を担当する研究行政担当者の指針として、役立てていただければ幸いである。今後の昆虫生命科学研究が、新たな農学・生命科学の発展、新しい産業の創出など、幅広い分野に波及・貢献していくことを期待して、本提案書のまとめとする。

昆虫生命科学研究 10 年計画検討委員会事務局

独立行政法人 農業生物資源研究所

〒305-8602 つくば市観音台 2-1-2

<http://www.nias.affrc.go.jp/>