

昆虫の発育を調節する神経ペプチドならびにステロイド

東京大学教授・農学博士 片岡宏誌

1. 業績要旨

1922年、S. Kopec は昆虫の脳がホルモンを分泌して変態を制御していることを発表した。当時の常識では脳が内分泌器官であるとは信じられず、しばらく顧みられることはなかった。1950年代になって、V. B. Wigglesworth や C. Williams らによって現在クラシカルスキームと呼ばれている昆虫の脱皮・変態の制御機構が明らかにされた。すなわち、脳から分泌される前胸腺刺激ホルモン (PTTH) が前胸腺に作用して脱皮ホルモン (ステロイドホルモンであるエクジソン) の合成・分泌を促し、その作用で新しい表皮が形成される。この時にアラタ体から幼若ホルモンが分泌されていると幼虫脱皮が、幼若ホルモンの分泌が抑えられていると幼虫から蛹へ、さらに成虫へと変態が起こる。エクジソンと幼若ホルモンは1960年代に欧米の研究者によって単離・構造決定されたが、PTTHは1960年代にペプチド性の物質 (神経ペプチド) であることが分かり、世界中の多くの昆虫学者が精製を試みたが、1980年代まで誰も単離に成功しなかった。

片岡教授の最大の業績は、数百万頭のカイコ蛾頭部からわずかに数百マイクログラムのPTTHを単離してアミノ酸配列を明らかにしたことにある。精製したペプチドからアミノ酸配列を解明できたのは、片岡教授によるカイコのPTTHのみであり、ペプチド精製ならびにアミノ酸配列決定の技術の高さを示している。片岡教授はアミノ酸配列だけではなく、PTTHがジスルフィド結合を介したホモダイマー構造をとることや、41残基目に付加している糖鎖構造も明らかにした。また、共同研究者とともに、様々な昆虫のPTTH遺伝子のクローニング、大腸菌を用いた活性型PTTHの大量発現やELISA法による血液中濃度の微量定量系の確立などを行い、PTTHによる脱皮・変態調節機構解明の礎を築いた。

さらに、神経ペプチドによるエクジソン生合成調節機構の全容解明を目指してカイコ前胸腺に作用する神経ペプチド類の精製・構造解析を行った。1999年に前胸腺抑制ペプチド (PTSP) を単離したのを皮切りに、2005年にエクジソン合成を抑制する神経ペプチド、ミオサプレッシン (MS) を単離・構造決定した。また、MSに関連するペプチド類を精製し、それらがMS遺伝子とは別の遺伝子にコードされたFMRPアミド関連ペプチド (FaRP) であり、同じく前胸腺抑制活性があることを明らかにした。加えて、FaRPは血液を介さず、胸部神経節で作られた後、前胸腺へ延びる神経軸索で運ばれるという新規経路で作用することも示した。PTSP、MS、FaRPのような前胸腺のエクジソン合成を抑制する神経ペプチドが複数存在する理由は、栄養を十分取って成長するまで、脱皮・変態が進まないように、二重三重に抑制をかけるためだと考えられる。また、温帯に生息する多くの鱗翅目昆虫は蛹期に発育を停止する蛹休眠が観察されるが、MSがこの蛹休眠を誘導することも共同研究者とともに解明した。

片岡教授は、1986年から2年間米国に留学し、羽化行動を誘導する羽化ホルモン（EH）、羽化後に利尿を誘起する利尿ホルモン（DH）、幼若ホルモンの生合成を調節するアラタ体刺激ホルモン（アラトトロピン、AT）とアラタ体抑制ホルモン（アラトスタチン、AS）の神経ペプチド類をタバコスズメガ頭部から精製して、その構造を世界に先駆けて明らかにした。いずれの神経ペプチドもそれまで多くの研究者によって精製が試みられたが、成功しておらず、ここでも片岡教授の卓越したペプチドの精製技術ならびに構造決定技術の高さを示した。

さらに、神経ペプチド類の作用機序にも興味をもち、神経ペプチド受容体の多くが GPCR であることに着目して、カイコゲノム上に存在する GPCR の網羅的解析を行った。その結果、カイコゲノム配列から 47 種類の GPCR を同定した。また、発育ステージの異なる 12 種類の組織を用いて定量 PCR 法により GPCR 遺伝子の時空間的な発現量の変化を解析した結果、組織ごとに発現している GPCR の種類が異なることや発育時期によって発現量が大きく変化することを明らかにした。その過程で、前胸腺に発現している GPCR のリガンド同定も進め、前胸腺活性化因子として、FXPRL-アミド類（FXPRLa）や、色素胞拡散因子（PDF）の神経ペプチドを新たに同定した。

一方、片岡教授は LC-MS/MS を用いたエクジソン生合成関連ステロイド類の微量定量法を確立した。この手法を用いてエクジソン生合成酵素の基質を解明するとともに、発育に伴う組織中のステロイド類の変動も解析した。この方法は、従来の RIA 法では測定できなかったコレステロールや生合成中間体も高感度で、しかも個別のステロイドを区別して 10 分以内に一斉定量できる画期的な定量法である。また、カイコ、ヨトウガなどの昆虫だけでなく、ダニのエクジソン生合成酵素類を世界に先駆けて明らかにした。さらに、カイコ生合成酵素類の各遺伝子発現が神経ペプチド類によって促進または抑制されることも明らかにした。

以上、片岡教授は化学的立場から、昆虫に特徴的な脱皮・変態、休眠など発育調節機構の解明に大きく貢献した。研究成果は Science 誌など国際誌で数多く公表したが、日本農芸化学会など日本の学会でも口頭発表または論文発表した。

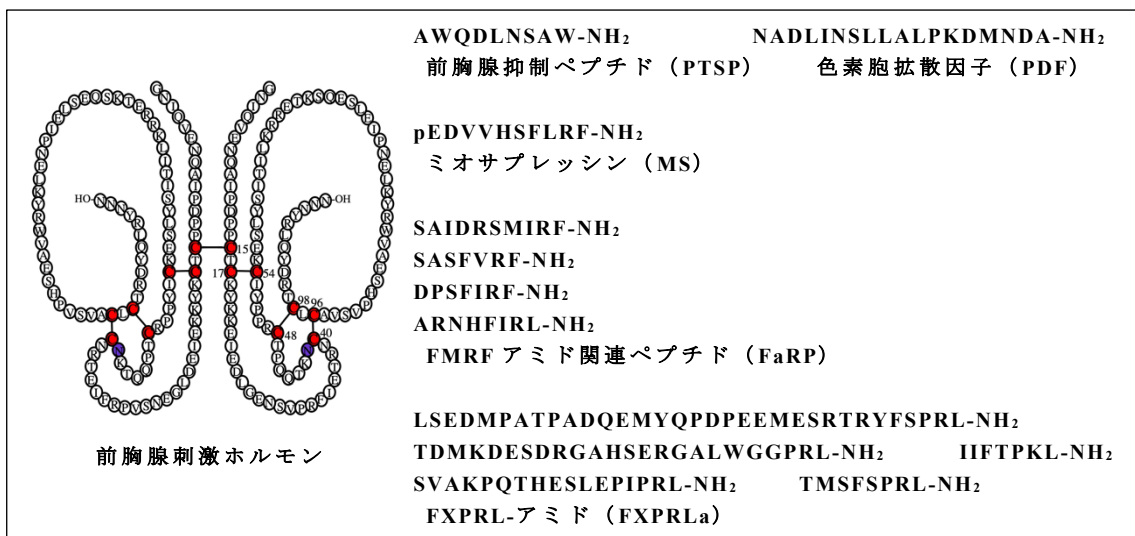


図 片岡教授が同定した前胸腺に作用する神経ペプチド類

2. 論文等、主な関連研究業績

- (1) H. Kataoka, H. Nagasawa, A. Isogai, S. Tamura, A. Mizoguchi, Y. Fujiwara, C. Suzuki, H. Ishizaki and A. Suzuki. (1987) Isolation and partial characterization of prothoracicotropic hormone of the silkworm, *Bombyx mori*. *Agric. Biol. Chem.*, 51, 1067-1076.
- (2) H. Kataoka, A. Toschi, J. P. Li, R. L. Carney, D. A. Schooley and S. J. Kramer. (1989) Identification of an allatotropin from adult *Manduca sexta*. *Science*, 243, 1481-1483.
- (3) H. Kataoka, H. Nagasawa, A. Isogai, H. Ishizaki and A. Suzuki. (1991) Prothoracicotropic hormone of the silkworm, *Bombyx mori*: amino acid sequence and dimeric structure. *Agric Biol. Chem.*, 55, 73-86.
- (4) Y.-J. Hua, Y. Tanaka, K. Nakamura, M. Sakakibara and H. Kataoka. (1999) Identification of a prothoracicostatic peptide (PTSP) from the larval brain of the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Biol. Chem.*, 274, 31169-31173.
- (5) N. Yamanaka, Yue-Jin Hua, A. Mizoguchi, K. Watanabe, R. Niwa, Y. Tanaka and H. Kataoka. (2005) Identification of a novel prothoracicostatic hormone and its receptor in the silkworm, *Bombyx mori*. *J. Biol. Chem.*, 280, 14684-14690.
- (6) N. Yamanaka, D. Zitnan, Y.-J. Kim, M. E. Adams, Y.-J. Hua, Y. Suzuki, M. Suzuki, A. Suzuki, H. Satake, A. Mizoguchi, K. Asaoka, Y. Tanaka and H. Kataoka. (2006) Regulation of insect steroid hormone biosynthesis by innervating peptidergic neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103, 8622-8627.
- (7) N. Yamanaka, N. Honda, N. Osato, R. Niwa, A. Mizoguchi and H. Kataoka. (2007) Differential regulation of Ecdysteroidogenic P450 gene expression in the silkworm, *Bombyx mori*. *Biosci. Biothech. Biochem.*, 71, 2808-281
- (8) F. Igarashi, J. Hikiba, M. H. Ogihara, T. Nakaoka, M. Suzuki and H. Kataoka. (2011) A highly specific and sensitive quantification analysis of the sterols in silkworm larvae by HPLC/APCI-MS/MS. *Anal. Biochem.*, 419, 123-132.
- (9) J. Hikiba, M. H. Ogihara, M. Iga, K. Saito, Y. Fujimoto, M. Suzuki, and H. Kataoka. (2013) Simultaneous quantification of individual intermediate steroids in silkworm ecdysone biosynthesis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry with multiple reaction monitoring. *J. Chromatography B*, 915-916, 52-56.
- (10) S. Nagata, J. Kobayashi, H. Kataoka and A. Suzuki. (2014) Structural determination of an *N*-glycan moiety attached to the prothoracicotropic hormone from the silkworm *Bombyx mori*. *Biosci. Biothech. Biochem.*, 78, 1381-1383.
- (11) M. H. Ogiyama, D. Taylor and Hiroshi Kataoka. (2019) Steroid hormone in *Acari*, its function and synthesis. *Applied Entomology and Zoology*, 54, 323-338.

原著論文 128 編、総説・著書 26 編。

研究業績等に関する詳しい情報は、以下のホームページで参照できます。

原著論文：https://researchmap.jp/read0007558/published_papers

総説・著書等：<https://researchmap.jp/read0007558/misc?limit=20&start=1>

3. 論文キーワード

昆虫神経ペプチド

脱皮変態

エクジソン
