

平成 26 年 10 月 10 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学

Tel : 029-853-2039(広報室)

独立行政法人 農業生物資源研究所

Tel : 029-838-8469(広報室)

細胞内コレステロールの挙動調節に必須の新しい遺伝子「ノッペラボー」を発見 ～ショウジョウバエのステロイドホルモン生合成の研究から～

研究成果のポイント

1. キイロショウジョウバエを用いた研究から、ステロイドホルモン生合成器官でのコレステロールの挙動調節において必須の役割を担う新規遺伝子を発見し「ノッペラボー」と命名
2. 広範な作用を持つコレステロールの調節において、ノッペラボーはステロイドホルモン生合成器官のみで働くという新たな仕組みを解明
3. ヒトを含む動物のコレステロール動態調節に新たな作用機序の知見を与えると共に、昆虫の発育を制御する新たな農薬の開発ターゲットとなることが期待

国立大学法人筑波大学生命環境系の丹羽隆介准教授と大学院生の塩谷天、国立大学法人東京大学大学院新領域創成科学研究科の片岡宏誌教授、および独立行政法人農業生物資源研究所の篠田徹郎ユニット長らは、キイロショウジョウバエを主材料として、ステロイドホルモン生合成器官における細胞内コレステロールの挙動の調節に重要な役割を担う新規遺伝子を発見し、ショウジョウバエ胚の表現型を元に「*noppera-bo* (ノッペラボー)」と命名しました。

ステロイドホルモンは、生物種を問わず、個体の発育や恒常性の維持、さらには性的な成熟に重要な役割を担います。ステロイドホルモンは、生体中のコレステロールを出発材料にして生合成されますが、コレステロールがステロイドホルモン生合成器官の細胞にどのように取り込まれるのか、また細胞内でどのように適切に輸送されるのかについては、未だ不明な点が多く残されています。

本研究では、ノッペラボーの機能が失われるとステロイドホルモン生合成器官の細胞に異常なコレステロールの蓄積が生じることを明らかにしました。コレステロールは生体にとって広範な作用を持つ生理活性物質ですが、ノッペラボーはステロイドホルモン生合成器官におけるコレステロールの挙動調節にのみ作用する点で希有な機能を持ちます。今回の成果は、ヒトを含む高等動物を含めたコレステロール動態調節について新たな作用機序の知見を与えると共に、昆虫の発育を制御する新たな農薬の開発ターゲットとなることが期待されます。

本研究の成果は、2014年10月10日（英国時間）付でネイチャー出版グループの電子ジャーナル Scientific Reports で公開されました。

* 本研究は、科学技術振興機構・戦略的創造研究推進事業さきがけ「生体における動的恒常性維持・変容機構の解明と制御」（研究期間：平成24-27年度）、日本学術振興会・科学研究費補助金・若手研究（A）（課題番号25712010、研究期間：平成25～27年度）および基盤研究（A）（課題番号25252023、研究機関：平成25～平成29年度）、文部科学省・科学研究費補助金・新学術領域研究「配偶子幹細胞制御機構」公募研究（課題番号23116701、研究期間：平成23～24年度）の助成を得て実施されました。

研究の背景

ステロイドホルモン（注1）は、多細胞生物の種を問わず、個体の発育や性成熟、また恒常性の維持に重要な役割を持つ生理活性物質です。ステロイドホルモンは、生体内の特定の器官において生合成されますが、その生合成プロセスの出発材料は一般にコレステロール（注2）です。血中を巡回するコレステロールは生合成器官を構成する細胞に取り込まれ、その細胞内を適切に運搬されることで、細胞中のステロイドホルモン生合成酵素の元に届けられると考えられています。ステロイドホルモンが生体内で適切に生合成されるメカニズムを理解する上で、ステロイドホルモン生合成器官におけるコレステロールの取り込みや輸送にどのような遺伝子やタンパク質が関与しているかを理解することは極めて重要です。この問題に迫るためにこれまでに多くの研究が展開されてきましたが、実際には未だに不明な点が多く残されています。

地球上で最も反映した動物である昆虫においては、主要なステロイドホルモンは「エクジステロイド」（注3）です。特に昆虫の脱皮や変態の誘導に必須の役割を担っており（図1）、別名「脱皮ホルモン」とも呼ばれます。丹羽准教授の研究グループは、過去10年間、エクジステロイドが生合成される過程に関与する酵素群の同定で先駆的な研究を展開してきました。

研究内容と成果

今回、丹羽准教授らの研究グループは、モデル動物として広く用いられているキイロショウジョウバエを主材料として、エクジステロイド生合成に関わる新しい遺伝子の同定を行いました。そして、エクジステロイド生合成器官で特異的に働く新しい遺伝子「ノッペラボー」を見出しました。ノッペラボー遺伝子は、「グルタチオンS-転移酵素（以下、GST）」（注4）と呼ばれるファミリーに属する酵素の生成を指令（コード）していました。GSTファミリーは、もともと生体内における解毒作用を担うことで極めて著名な酵素群です。しかし今回の研究では、新発見のノッペラボー遺伝子の産物は解毒機能を担うのではなく、ステロイドホルモンという極めて重要な整理活性物質の生合成に関わることを明らかにしました。ノッペラボー遺伝子が失われると、ショウジョウバエの発育の進行に異常が生じ、胚発生、脱皮、変態の過程が阻害されました。特に、ノッペラボーの機能が完全に失われた胚においては、胚発生の進行が途中で停止し、胚表皮に形成される体節構造がなくなって「ツルツル」の胚となりました（図2）。この「ツルツル」の表現型は、エクジステロイド欠損ショウジョウバエの典型的な表現型です。これまでの研究から、この「ツルツル」を引き起こす原因遺伝子群には、お化けや幽霊の名前が付けられており、一群を相称して「ハロウィーン遺伝子群」（注5）と呼ばれています。丹羽准教授らはこの慣習に倣い、今回新たに発見した遺伝子を、顔がない（ツルツル）日本のお化けにちなんで「ノッペラボー」と命名しました。

研究グループはさらに、このエクジステロイド生合成の異常は、細胞内におけるコレステロールの挙動の異常であることを示しました。具体的には、ノッペラボーの機能が失われたエクジステロイド産生器官においては、細胞内コレステロール量が異常に蓄積されていることが分かりました。一連の表現型から、ノッペラボーはエクジステロイド産生器官において酵素活性（グルタチオンS-転移活性）を介してコレステロール輸送を調節し、ステロイドホルモン生合成酵素群へと適切に運搬する役割を担うことが示唆されました（図3）。これ

までのコレステロールの動態調節の研究においては、主にコレステロール結合性の膜受容体や細胞内輸送因子に多くの関心が払われてきました。それに対して今回の発見は、酵素による何らかの触媒反応がコレステロールの動態調節に必要であることを示す点で新奇性が高いものです。さらに、コレステロールは基本的にありとあらゆる細胞に存在して細胞の生存に重要な役割を担いますが、ノッペラポーはステロイドホルモン生合成器官でのみ特異的に機能します。この細胞種の特異性の観点からも、ノッペラポーは珍しいコレステロール動態調節因子であると言えます。研究グループによる今回の発見は、これまでにまったく考えられていなかったコレステロールの動態調節の新たな仕組みを解明したものです。

今後の展開

研究グループによる今回の研究は、キイロショウジョウバエでの遺伝子機能の解明に焦点を当てたものです。しかし、ステロイドホルモン生合成においてコレステロールが出発材料として用いられることは多細胞生物において普遍的であること、また GST ファミリーはあらゆる多細胞生物のゲノムに組み込まれている（コードされている）ことを考えると、GST を介した同様のメカニズムがヒトなどのほ乳類にも存在する可能性の検討が今後の重要な課題の1つです。

さらに、ノッペラポーの酵素活性（グルタチオン S-転移活性）に影響を及ぼすような薬剤を開発できれば、ステロイドホルモン生合成器官でのコレステロールの取り込みや輸送に影響を及ぼすことが期待されます。これは、ノッペラポーをターゲットとした阻害剤を発見することによって、昆虫の発育を制御する新たな農薬の創造につながる可能性を提示するものであり、昆虫ホルモンを攪乱するタイプの新たな創農薬の有力なターゲットとなりえます。また、もしもヒトを含む動物においても GST を介したメカニズムが存在するのであれば、ヒトのコレステロール動態調節をする新たな薬剤の開発ターゲットとなる可能性も期待されます。

参考図

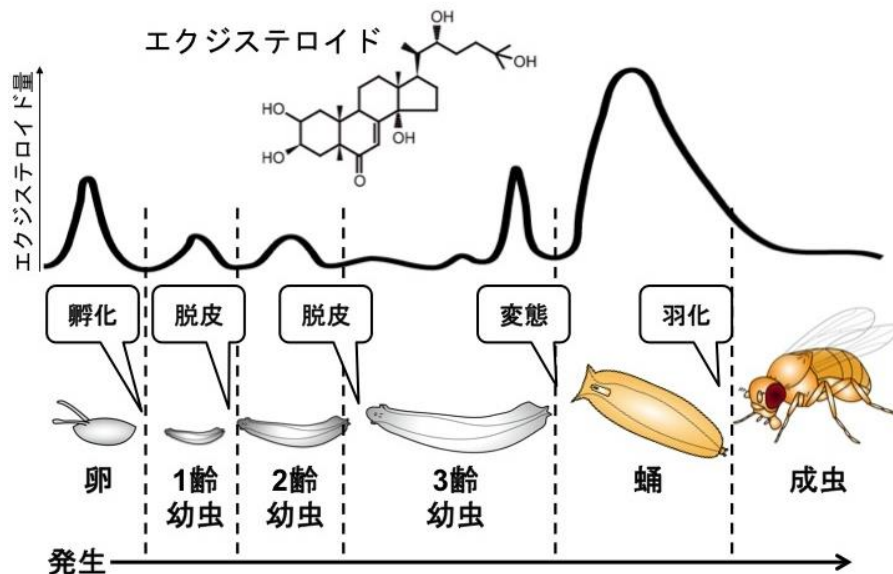


図1：昆虫の発生の進行とエクジステロイド

体液中を循環するエクジステロイドが適切な上昇と下降を繰り返すことで、昆虫の発生過程における孵化、脱皮、変態、そして羽化という「区切り」が誘導されます。

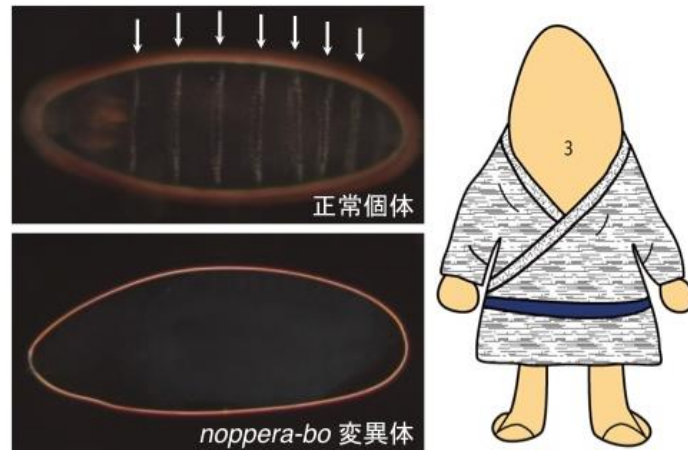


図2：正常個体および *noppera-bo* 変異体の胚の表皮構造

正常個体の胚においては昆虫に特徴的な体節構造（矢印）が観察されるが、*noppera-bo* 変異体では認められず「ツルツル」の表現型を示します。この表面構造の喪失が日本のお化け「のっぺらぼう」を想起させたことから、遺伝子名を *noppera-bo* と命名しました。

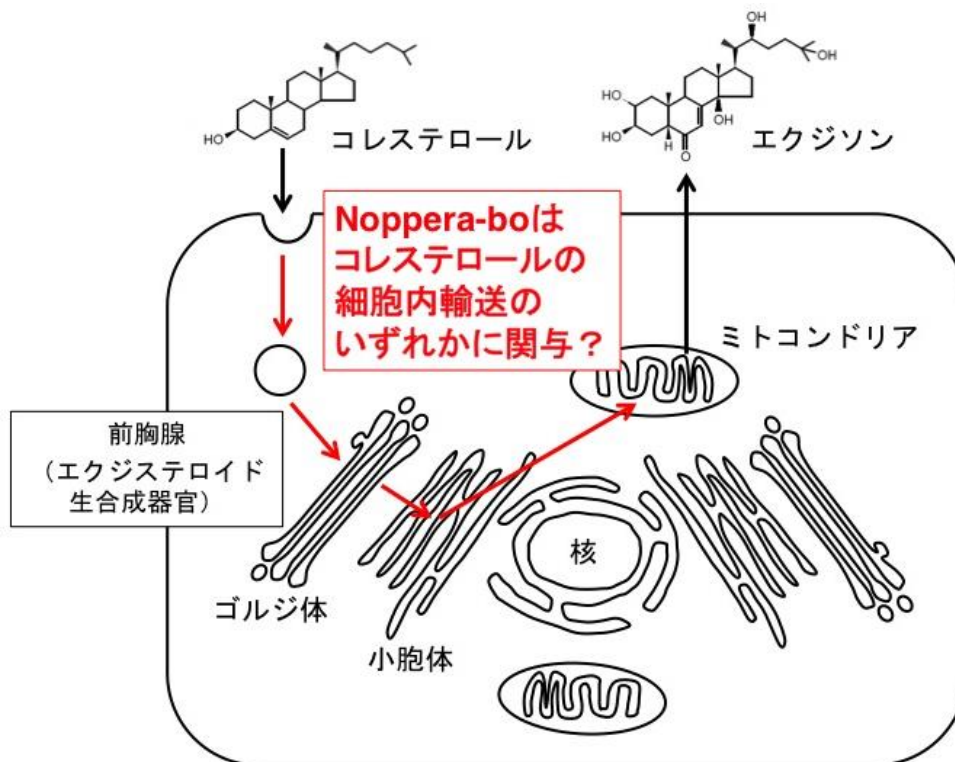


図3：ステロイドホルモン生合成器官における *Noppera-bo* の機能のモデル図

本研究から、エクジステロイド生合成器官である前胸腺において、*Noppera-bo* がエクジステロイド生合成の出発材料であるコレステロールの細胞内輸送に関与することが示唆されました。

用語解説

注1) ステロイドホルモン

化学構造的にステロイド核を持つホルモンの総称であり、細胞膜を透過して細胞内での遺伝子の発現を直接制御する性質を持つ。生物分類群ごとに固有のステロイドホルモンが存在するが、ヒトを含むほ乳類においては性ホルモンであるテストステロンやエストラジオールが有名である。

注2) コレステロール

ステロイドホルモンの原材料であると共に、細胞膜を構成する役割も持ち、またほ乳類においては胆汁酸やビタミンDの合成の原材料としても必須である。ほ乳類においては、コレステロールは食物から摂取する経路と自身で生合成する経路の2経路があるが、昆虫や線虫は生合成能力を持たない。血液中のコレステロール量が高い状態が血管疾患のリスクファクターであることがよく知られている。

注3) エクジステロイド

昆虫における主要なステロイドホルモンの総称。昆虫発生過程での脱皮と変態の誘導における役割が顕著であるが、近年では昆虫の免疫系の制御や成虫の記憶・学習にも関与することが報告されている。幼虫期の過程では、「前胸腺」と呼ばれる特別な内分泌器官で生合成される。

注4) グルタチオン S-転移酵素 (GST)

基質に対して「グルタチオン」というアミノ酸誘導体を付加する活性を持つ酵素のファミリー。大抵の生物種は10~40ほどの独立したGST遺伝子をゲノムに持つ。一般にGSTは、毒物にグルタチオンを付加する反応を介して毒物を細胞内から細胞外へと排出する機能を担うものが多く、動物の解毒における中心的存在である。その一方で、GSTのなかには、ノッペラボーのように解毒とは別の役割を持つものがある。

注5) ハロウィーン遺伝子群

エクジステロイド生合成に関与する酵素をコードする遺伝子の総称。これまでに同定された酵素の遺伝子の突然変異株はいずれも、ノッペラボー変異株と同様の「ツルツル」の胚上皮構造を持つ。上皮にまったく形態的な特徴がなくなることから「つかみ所がない」ということで「shroud」「spook」「phantom」「disembodied」「shadow」「shade」など、英語でお化けや幽霊の意味を持つ名称が与えられた。これらの遺伝子を総称するために、お化けが集まる祭りである「ハロウィーン」の名が、あるアメリカ人研究者によって冠された。

掲載論文

【題名】 A Halloween gene *noppera-bo* encodes a glutathione S-transferase essential for ecdysteroid biosynthesis via regulating the behaviour of cholesterol in *Drosophila*

(和文タイトル) ショウジョウバエのハロウィーン遺伝子 *noppera-bo* はグルタチオン S-転移酵素をコードし、コレステロールの挙動の制御を介したエクジステロイド生合成に必要なである

【著者名】 Sora Enya (塩谷天)、Tomotsune Ameku (天久朝恒)、Fumihiko Igarashi (五十嵐史彦)、Masatoshi Iga (伊賀正年)、Hiroshi Kataoka (片岡宏志)、Tetsuro Shinoda (篠田徹郎)、Ryusuke Niwa (丹羽隆介)

【掲載誌】 Scientific Reports

問い合わせ先

丹羽隆介 (にわ りゅうすけ)
筑波大学 生命環境系 准教授