

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学

国立大学法人佐賀大学

ストレスにさらされた昆虫個体の死に必要な遺伝子を発見

ストレスにさらされた昆虫の個体死を誘導するために必要な遺伝子およびシグナル経路を発見しました。許容範囲を超えるストレスにさらされるとこのシグナル経路が活性化し、神経細胞の死が促進されて最終的に昆虫を死に至らしめることが分かりました。

生物は、温度や紫外線、個体間相互作用などさまざまなストレスを受けながら生き延びています。許容範囲内のストレスであれば耐性を発揮することで生存できます。その一方で、許容レベルを超える過剰なストレス（致死ストレス）を受けた場合、個体は死に至りますが、そのようなストレス依存的な個体死の制御メカニズムは未解明のままでした。

本研究グループは、モデル生物であるキイロショウジョウバエの幼虫を実験材料に用いて解析を行い、致死ストレス応答性遺伝子として *Phaedra1* (*Phae1*) を同定しました。*Phae1* は、神経細胞において細胞死に必要なタンパク質を活性化させ、その結果として個体死を誘導することを見いだしました。また、*Phae1* の遺伝子発現は、転写因子 *Zeste* により制御されていることが分かりました。さらに、*Phae1* の遺伝子発現に影響を与える化合物を探索したところ、シグナル伝達因子 mTOR の阻害剤であるラパマイシンが、*Phae1* の遺伝子発現を抑制することを明らかにしました。すなわち、神経特異的な *mTor* 遺伝子の機能低下は *Zeste* と *Phae1* のタンパク質発現を抑制し、致死ストレス後の生存率を増加させました。以上の結果から、mTOR-*Zeste*-*Phae1* 経路が、キイロショウジョウバエのストレス依存的な個体死を制御しているものと結論付けました。

研究代表者

筑波大学生存ダイナミクス研究センター

松村 崇志 助教

丹羽 隆介 教授

佐賀大学

早川 洋一 名誉教授

研究の背景

ストレスとは、生物から生体反応を引き出す環境的または物理的な刺激です。自然界において生物は、高温や低温、紫外線照射、あるいは社会における個体間相互作用など、さまざまなストレスに曝露されながら生きています。この際、許容範囲内のストレスであれば、そのストレスに対する耐性を発揮することで生存できます。その一方で、受け止められる以上の過剰なストレス（致死ストレス）を受けた場合は、個体は死に至ります。

致死ストレスによる個体死の原因は、一般に、ストレスに伴う全身的な恒常性の破綻に伴う受動的なものと考えられていますが、昆虫や線虫を用いた近年の研究では、遺伝的メカニズムを利用した能動的プロセスであることが示唆されています。しかし、それらの先行研究においても、具体的にどのような遺伝子が個体死誘導の能動的メカニズムに関与するのかは、ほとんど解明されていません。そこで、本研究グループは、遺伝学的ツールが充実しているキョウジョウバエ（以下、ショウジョウバエ）を用いて、ストレス誘導性個体死の制御遺伝子を探索しました。

研究内容と成果

本研究ではまず、ショウジョウバエ幼虫の高温ストレスについて調べ、38°C以下では死亡しませんが、40°C以上の致死ストレスを受けた場合はすべての個体が死亡することを明らかにしました。次に、この38°Cの非致死ストレスと40°Cの致死ストレス曝露後の幼虫の遺伝子発現変動を調べるために、RNA-seq解析^{注1)}を実施しました。その結果、致死ストレス曝露後4時間以内に発現量が4倍以上の増加する遺伝子として、*Phaedra1*（以下、*Phae1*）を同定しました。*Phae1*は、酵素であるキモトリプシン型セリンプロテアーゼ^{注2)}をコードする遺伝子として知られています。（図1）。

この *Phae1* の生理機能を詳細に解析したところ、*Phae1* の発現は、致死ストレス条件下において、脳神経系において顕著に誘導されることが明らかになりました。そこで、神経系での *Phae1* の生理機能を解析するために、遺伝子発現誘導システム GAL4-UAS 系^{注3)} を活用し、神経細胞特異的に *Phae1* の遺伝子発現量を操作しました。*Phae1* を過剰発現させると、細胞死誘導に必須の酵素カスパーゼ3^{注4)} の活性化を引き起こし、神経細胞死が誘導されました。一方で、致死ストレス環境下で *Phae1* の発現を神経系全体で抑制した場合には致死ストレス後の脳神経系の細胞死が抑えられ、個体死誘導が有意に抑制されました。従って、*Phae1* が、致死ストレスによって誘導される個体死に重要な役割を担う、新規メディエーターであることが示唆されました。

一般に、ある遺伝子の発現は、遺伝子の近傍にあるエンハンサーと呼ばれるゲノム中の領域によって制御されます。そこで、*Phae1* の遺伝子発現量を制御する転写因子を同定するために、ゲノム中の *Phae1* 遺伝子の近傍 DNA 領域による遺伝子発現調節活性を検討しました。その結果、*Phae1* 遺伝子領域の上流540bp^{注5)} から550bpの間のわずか10bpの領域を削除するだけで、*Phae1* 遺伝子のストレス応答性が失われることが分かりました。すなわち、この10bpがストレス応答に必須のエンハンサー領域であることが示唆されました。

多くの場合、エンハンサーには特定の転写因子^{注6)}が結合し、その近傍の遺伝子発現が制御されます。そこで、この10bpの領域の塩基配列情報を元にして、この配列に結合しうる転写因子を既存のデータベースから検索したところ、転写因子 Zeste の結合モチーフがヒットし、実際に生化学的解析を行うと、Zeste タンパク質が *Phae1* のエンハンサー領域に直接結合することが確認されました。さらに、*zeste* の機能欠損変異体では、ストレスによって誘導される *Phae1* の発現が顕著に抑制され、致死ストレス後のショウジョウバエの生存率も有意に増加しました。以上の結果から、ストレスによって誘導される個体死は、Zeste 依存的に誘導される *Phae1* によって制御されていることが明らかとなりました。

加えて、Zeste 依存的な *Phae1* の発現量を制御するシグナル経路を特定するために、低分子化合物の阻害剤スクリーニングを行いました。その結果、シグナル伝達因子 mTOR (mechanistic target of rapamycin) の阻害剤として知られているラパマイシンを用いると、*Phae1* の遺伝子発現やストレス誘導性の細胞死を抑制することが分かりました。また、神経系特異的に *mTor* 遺伝子をノックダウンしたショウジョウバエは、Zeste と *Phae1* のタンパク質レベルが低下し、致死ストレス後の生存率が野生型の個体よりも高くなることも確認しました。すなわち、mTOR 経路が Zeste および *Phae1* の発現を調節し、ストレス誘導性の個体死に関与していることが示唆されました (図 2)。

今後の展開

本研究により、*Phae1* が神経細胞でのカスパーゼ 3 の活性化を介してストレス依存的個体死を誘導することが明らかとなりました。今後は、ストレスによって誘導される個体死が遺伝学的制御されている理由や、mTOR-Zeste-*Phae1* 経路の個体に対する生物学的意義を追求していきます。

mTOR が種を超えて広く保存されていること、昆虫以外の動物でも Zeste や *Phae1* の類似構造を持つ遺伝子が細胞死に関わっていること踏まえると、mTOR-Zeste-*Phae1* 経路は動物全体で保存されている可能性があります。従って、*Phae1* を介した個体死制御機構の解明は、哺乳動物を含む動物の個体死制御メカニズムの理解に貢献できると期待されます。また、mTOR-Zeste-*Phae1* 経路が昆虫の個体死を直接制御していることから、新規殺虫剤の開発などにも活用できる可能性があります。

参考図

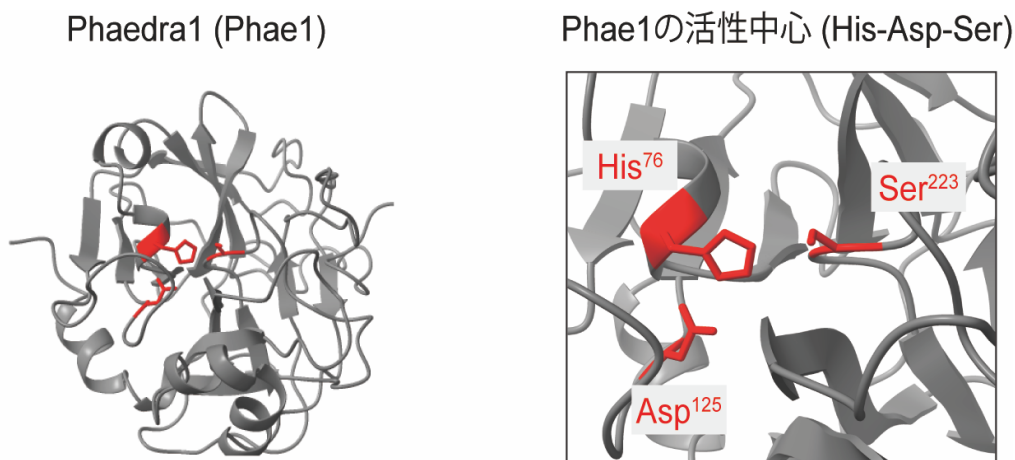


図 1 : Alphafold2 (タンパク質の構造を予測する AI プログラム) を用いて予測したショウジョウバエ *Phaedra1* (*Phae1*) の立体構造。*Phae1* は典型的なセリンプロテアーゼの活性中心 (セリン、アスパラギン酸、ヒスチジン) を持つ。

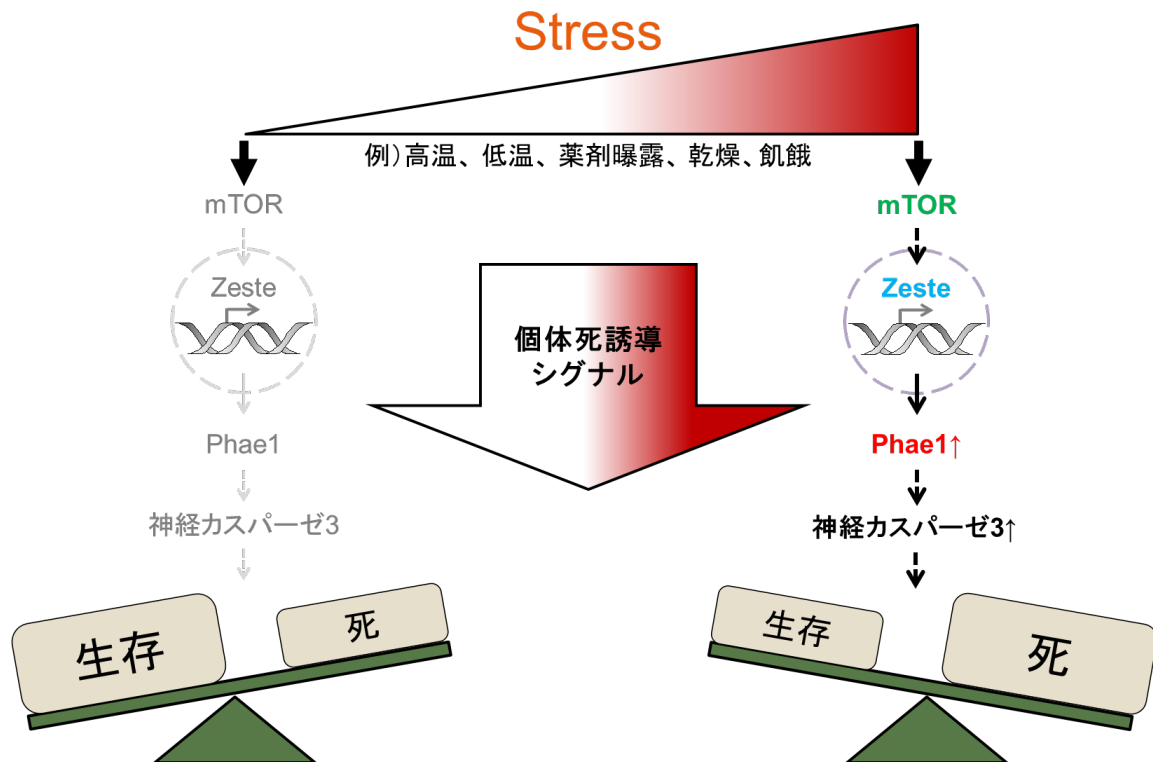


図 2: 本研究で明らかになった個体死誘導シグナルの概略図。許容範囲内のストレスであれば、Zeste や Phae1 のタンパク質発現量は低い状態が保たれ、個体は生存することができる（左側）。一方、致死ストレスを受けた際には、mTOR-Zeste-Phae1 経路が神経細胞でのカスパーゼ 3 活性化を介して細胞死を誘導し、個体死に至る（右側）。

用語解説

注 1) RNA-seq (mRNA sequencing)

遺伝子発現変化を網羅的に解析する手法。特定の条件下での生物個体、組織、細胞から RNA を抽出し、次世代シーケンサーを用いて遺伝子の発現量を解析する。

注 2) プロテアーゼ (protease)

タンパク質を分解する酵素。活性中心の触媒残基によって、セリンプロテアーゼやシステインプロテアーゼなどのグループに分類される。キモトリプシンはセリンプロテアーゼのグループに含まれる。

注 3) GAL4-UAS 系 (GAL4-UAS system)

ショウジョウバエの遺伝子発現誘導システムの一つ。組織特異的に遺伝子の強制発現やノックダウンを行うために用いられる。

注 4) カスパーゼ (caspase)

細胞死に関わるシステイン型プロテアーゼ（酵素）の一群であり、動物で広く保存されている。カスパーゼ 3 は細胞死を執行する機能を持つため、エフェクターカスパーゼとも呼ばれる。

注 5) bp (base pair)

DNA の長さの単位。塩基対 (base pair) の数で表す。

注 6) 転写因子 (transcription factor)

遺伝子発現を制御するタンパク質。DNA の中の、遺伝子の転写量を高めるエンハンサー領域内に存在する結合モチーフと呼ばれる配列に結合し、転写を開始させる。

研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 特別研究員 DC2 研究奨励費「昆虫のストレス応答性の解析」(19J12272)、同 特別研究員 PD 研究奨励費「昆虫の致死ストレスに対する応答性の分子生理遺伝学的解析」(22KJ0339)、同 若手研究「昆虫におけるプログラムされた個体死の分子遺伝学的解析」(24K18156)、文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラム～(JPMXP1323015486)、熊本大学発生医学研究所共同研究 (K24-15) の支援により実施されました。

掲載論文

- 【題 名】 Stress-induced organismal death is genetically regulated by the mTOR-Zeste-Phae1 axis.
(ストレス誘導性個体死は mTOR-Zeste-Phae1 軸によって遺伝的に制御されている)
- 【著者名】 Takashi Matsumura (松村 崇志、筑波大学生存ダイナミクス研究センター、助教)
Masasuke Ryuda (龍田 勝輔、佐賀大学総合分析実験センター、助教)
Hitoshi Matsumoto (松本 均、佐賀大学農学部応用生物科学科、博士研究員)
Takumi Kamiyama (上山 拓己、筑波大学生存ダイナミクス研究センター、助教)
Kyoko Jinnai (陣内 響子、東京理科大学生命システム工学部博士後期課程(当時))
Shu Kondo (近藤 周、東京理科大学生命システム工学部、准教授)
Akira Nakamura (中村 輝、熊本大学発生医学研究所、教授)
Yoichi Hayakawa (早川 洋一、佐賀大学農学部応用生物科学科、名誉教授)
Ryusuke Niwa (丹羽 隆介、筑波大学生存ダイナミクス研究センター、教授)
- 【掲載誌】 *Proceedings of the National Academy of Sciences*
- 【掲載日】 2025 年 9 月 9 日
- 【DOI】 10.1073/pnas.24270141

問い合わせ先

【研究に関すること】

丹羽 隆介 (にわ りゅうすけ)
筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 教授
URL: <https://sites.google.com/view/niwa-lab-tsukuba>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局
TEL: 029-853-2040
E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

佐賀大学広報室
TEL: 0952-28-8153/0952-28-8921
E-mail: sagakoho@mail.admin.saga-u.ac.jp