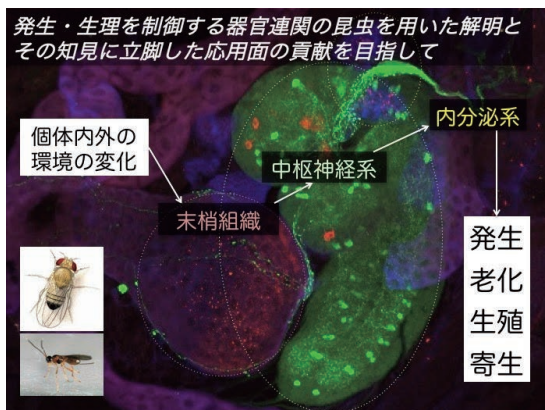


「多臓器連環による生命現象の制御」

自然界において生命体は、時々刻々と変化する環境にさらされながら生きている。そして生命体は、環境の変化に対しても自身の状態を一定に保つ恒常性（ホメオスタシス）と、逆に環境の変化に応じて自身を変えていく変容性（トランジスタシス）のメカニズムを有する。近年の研究の進展によって、ホメオスタシスとトランジスタシスの制御に際して、個体を構成する様々な器官の間で神経やホルモンを介した信号が交され、多くの器官が複雑な情報交信をしていることが明らかにされている。こうしたネットワークのことは「器官連環」あるいは「多臓器円環」とも呼ばれ、このネットワーク構造の破綻が病気の発症とも密接に関連することが示唆されつつある。私たちのグループは、器官間の相互作用とその意義の解明を目指し、キイロショウジョウバエを主なモデル生物とした研究を行っている。

In the natural world, organisms live while being exposed to ever-changing environments. To adapt to such environmental changes, organisms develop the mechanism of homeostasis, which keeps their state constant, and also that of transistasis, which properly change themselves according to environmental changes. Recent progress in research has revealed the complicated signal cross-talks via nerves and hormones between various organs that make up an individual in the control of homeostasis and transistasis. It has also been suggested that the failure of this interorgan communication often leads to the onset of diseases. Our group aims to elucidate the interorgan communication and its significance in homeostasis and transistasis. Our main model organism is the fruit fly *Drosophila melanogaster*, the excellent model organism of genetics



発生・生理を制御する器官連環（多臓器円環）の昆虫を用いた解明とその知見に立脚した応用面の貢献を目指して



2019年度 生理ダイナミクス集合写真

プロジェクトメンバー

教授

丹羽 隆介

外国人特別研究員

Sun Wei (重慶大学)

生命環境科学研究科

博士後期課程

稲葉 和恵

井村 英輔

上山 拓己

吉成 祐人

博士前期課程

海老原 佳奈

黒木 祥友

藤井 美月

星野 涼

生物学類

阿部 真生子

金谷 彩

清家 和樹

水野 陽介

技術補佐員

木瀬 玲子

秘書

古堅 久子

飯田 昌子

研究概要

生理ダイナミクス分野は令和元年度6月よりスタートした。令和元年度に発表できた原著論文はなかったが、主に以下に記載する6つのテーマの研究を実施しており、成果を挙げつつあると自負している。

【生殖幹細胞の増殖と維持のメカニズム】

卵は次世代に生命を継承する役割を担っており、その形成過程が適切に制御されることはヒトを含むあらゆる種の繁栄に重要である。ショウジョウバエにおいて、卵が質と量の両面において安定的に供給されるためには、卵の大本となるメス生殖幹細胞 (Female Germline Stem Cell; fGSC) の適切な増殖と維持が鍵である。従来、fGSCの増殖と維持には、fGSC周囲の細胞によって構成されるローカルな環境「ニッチ」から出るシグナル、いわゆるニッチシグナルが重要であることが、多くの研究から示されてきた。

一方で近年、ニッチとは異なる組織や器官に由来する遠距離シグナルが、ニッチを構成する体細胞によって受容されること、そしてその下流のシグナリングがfGSCの増殖と維持に必須であることが近年新たに見出されている (Ameku & Niwa *PLOS Genet.* 2016; Ameku et al. *PLOS Biol.* 2018; Yoshinari et al. *Curr. Opin. Insect Sci.* 2019; 図1)。

我々は、fGSC制御に影響を及ぼす新たな遠距離シグナルをさらに同定することに成功すると共に、既知因子を含めた複数のシグナルのクロストークがどのようにfGSCの増殖や維持を調節しているのかを追究している。本研究は、ショウジョウバエfGSCに限らず、幹細胞一般における遠距離シグナルの意義の解明につながる。

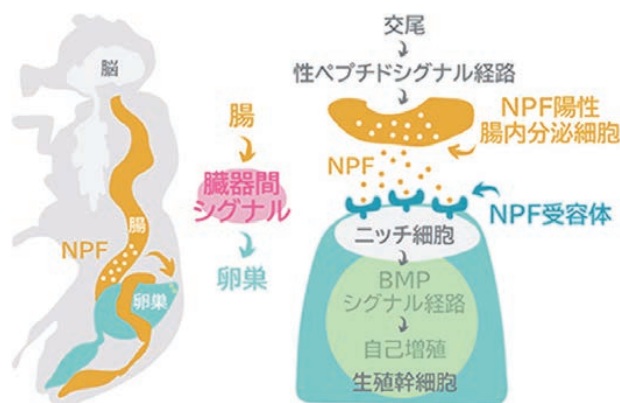


図1：メス生殖幹細胞 (fGSC) の増殖を制御するシグナルの一例。腸内分泌細胞由来の Neuropeptide F (NPF) が卵巣に働きかけ、fGSC 増殖を促す (Ameku et al. *PLOS Biol.* 2018)。

【栄養とエネルギーの代謝メカニズム】

生命活動を支えるエネルギー源を確保し、またそのエネルギー源を生体内で用いられる形で生成・蓄積・消費していくことは、あらゆる生物において根本的である。生命におけるエネルギー媒介物質であるアデノシン三リン酸 (ATP) の生成において、特に顕著な役割を担う原材料が糖と脂質である。食餌から摂取された糖は消化器を経て細胞内に取り込まれ、その後解糖系とクエン酸回路を経て ATP が生み出される。一方、必要なエネルギー量を超えた過剰な糖を摂取した場合には、動物はその糖を脂質に変換し、脂肪細胞に蓄え、飢餓に備える。これらのシステムの破綻は生命体に

様々な弊害をもたらし、特にヒトにおいては肥満などの生活習慣病に直結する。

我々は、この糖摂取に依存した脂質蓄積のメカニズムを制御する新たな制御因子の解明を目指している。これまでに、腸内分泌細胞由来のペプチドホルモンが糖依存的脂質代謝に必須の役割を果たすことを見出した。また、従来からヒトにおける抗肥満効果が提唱されている食品に注目し、この食品中のある種の成分がショウジョウバエにおいて脂肪蓄積や寿命に影響を及ぼすことを発見した。現在、さらなる解析を進めている。

【低温時に誘導される生殖休眠のメカニズム】

休眠は、生存に不利な環境下でエネルギー消費を減らすため、発生や生殖を一定期間抑制する生存戦略である。休眠は多くの動物で知られており、一部の昆虫では生殖に適さない冬季に卵巣などの生殖器官を著しく縮退させる生殖休眠が見られる。この生殖休眠の制御において中心的な役割を果たすホルモンが幼若ホルモン (Juvenile Hormone:以下、JH) である。JH は非休眠条件下では脂肪体に作用し、卵黄タンパク質の発現を誘導する。卵黄タンパク質は卵巣に輸送され、生殖細胞に蓄積する。一方で、低温、飢餓、あるいは短日条件といった冬季特異的な環境刺激にさらされた個体では、JH 量が低下し卵巣発達が抑制され生殖休眠が引き起こされる。しかし、環境刺激をアラタ体に伝え生殖休眠を制御するメカニズムは不明な点が多く残されている。

このような中で我々は、JH 生合成を低温依存的に調節するために必要な器官間相互作用のシステム、特に上位制御神経系の有力候補を同定した。昆虫生理学の長い歴史の中で、生殖休眠について多くの研究が展開されてきたが、我々の発見は外環境依存的な JH 生合成の調節メカニズムに大きな貢献をするものと期待できる。

【昆虫ステロイドホルモン生合成の調節メカニズム】

昆虫のステロイドホルモンであるエクジステロイドは、昆虫の広範な発生現象と生理現象、特に脱皮と変態に必須の役割を持つ (Uryu et al. *Zoolog. Lett.* 2015)。我々は先年、エクジステロイド生合成に関与する酵素群の同定を機能解析 (Niwa & Niwa. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2014)、生合成調節に関与する転写調節メカニズムの解明 (Komura-Kawa et al. *PLOS Genet.* 2015; Uryu et al. *Genetics* 2018)、そして生合成の上位制御神経系の発見 (Shimada-Niwa & Niwa *Nature Commun.* 2014; Niwa & Niwa *Dev. Growth Differ.* 2016) などで本研究領域に貢献してきた。

生理ダイナミクス分野においては、新たな転写調節因子や神経経路がエクジステロイド生合成に果たす役割をさらに研究している。また、エクジステロイド生合成活性を前胸腺と脳神経系などとの間の器官間相互作用の解明を進め、特に栄養と発生の関係 ("Nutri-Developmental Biology") に興味を持っている。並行して、生合成とは逆に、一度作られた活性型エクジステロイドを不活化させるシステムにも関心を持っている。

【昆虫発生・生理学の基礎的知見を活かした創農薬のケミカルバイオロジー】

我々は、昆虫発育に関与する分子を効率よく阻害する化合物を探索することで、環境調和型の農薬の開発という萌芽的研究に挑戦している。

上述のエクジステロイドは、哺乳類のステロイドホルモンと化学構造的に異なり、脊椎動物はエクジステロイドの生合成や作用に関わる分子群の多くを持たない。よって、エクジステロイドの生合成や作用の研究は、害虫に対する高い殺傷能・成長阻害能を示しつつも、昆虫以外の生物に対して副作用のない殺虫剤の開発においても重要な位置を占める (丹羽、*化学と生物* 2016)。しかし、我々を含めた世界の諸グループによってエクジステロイド生合成に関わる分子自体が見出されたのは、過去 15 年程度と比較的最近のことであり、生合成過程に注目した昆虫成長制御剤の成功はいまだ報告はない。

我々は、先年同定された酵素の 1 つである Noppera-bo (Enya et al. *Sci. Rep.* 2014) を阻害する化合物の同定と作用機序の研究を行っている。現在、東京大学創薬機構や高エネルギー加速器研究機構などとの共同研究によって、大規模化合物ライブラリーを用いたケミカルスクリーニングや X 線結晶構造解析を進めている。将来的には、我々が同定した化合物から、環境に優しい新たな殺虫剤のシーズを提案することを目指す。

【寄生蜂と宿主の相互作用】

寄生蜂とは、特定の生物種を宿主として、宿主から栄養を得て成長するハチ目昆虫の総称である。寄生蜂は、その種数において全昆虫種の約 20% を占めると推定されており、地球上で最も成功・繁栄している動物群の 1 つと考えられている。多くの場合、寄生蜂は宿主を直ちに殺すのではなく、寄生者と宿主が共に成長した挙句、寄生者にとって都合の良いタイミングで捕食する。このような「飼い殺し型捕食寄生」の実現のため、寄生蜂は宿主の発生過程を巧妙に操作するための生理活性物質や分子機構を数多く有している。しかしながら、その動物群としての重要性にも関わらず、生化学的・分子発生生物学的アプローチによる研究が大きく立ち後れている。

そこで我々は、遺伝学的解析に適したショウジョウバエと、これを宿主とする寄生蜂ニホンアソバラコマユバチ *Asobara japonica* に着目し、宿主の発生に与える影響を調べている。我々は現在までに、寄生蜂由来の毒腺に由来する何らかの成分が、ショウジョウバエの器官の細胞分裂や細胞死に大きな影響を及ぼすことを見出した。そこで、この毒成分の特定を目指し、この毒成分の作用の解明を通じて寄生蜂と宿主との分子レベルでの相互作用の解明を目指す。

本研究は、生殖ダイナミクス分野の島田裕子助教との共同研究である。

2019 年度研究業績

原著論文

該当なし

総説

Yoshinari Y, Kurogi Y, Ameku T, Niwa R

Endocrine regulation of female germline stem cells in the fruit fly *Drosophila melanogaster*.

Current Opinion in Insect Science 31: 14-19 (2019) DOI: 10.1016/j.cois.2018.07.001

黒木 祥友, 星野 涼, 丹羽 隆介 (2019)

ショウジョウバエにおいて環境依存的に生殖幹細胞増殖を制御する神経内分泌メカニズム.

生化学 91: 246-249 (2019) DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910246

学会発表等 (国際学会＊、招待講演＊＊)

稲葉和恵、小祝孝太郎、今村理世、塩谷天、荒井怜奈、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄、井上英史、藤川雄太、湯本史明、千田俊哉、丹羽隆介

“新規農薬開発に向けた昆虫グルタチオン S- 転移酵素 Noppera-bo の阻害剤探索”

第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会、神戸国際会議場・神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)

2019 年 6 月

小祝孝太郎、稲葉和恵、諸橋香奈、塩谷天、荒井怜奈、藤川雄太、井上英史、小島宏建、岡部隆義、長野哲雄、湯本史明、千田俊哉、丹羽隆介

昆虫特異的グルタチオン S 転移酵素による発生・分化制御機構の解明

第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会 合同年次大会、神戸国際会議場・神戸国際展示場 (兵庫県神戸市)

2019 年 6 月

＊＊Ryusuke Niwa

“Neuroendocrine control of gremlin stem cell proliferation and energy homeostasis in the fruit fly *Drosophila melanogaster*”

MRC London Institute of Medical Science Ad hoc Seminar, Medical Research Council London Institute of Medical Science (イギリス・ロンドン)

2019 年 6 月

、 * Kotaro Koiwai, Kazue Inaba, Kana Morohashi, Sora Enya, Riyo Imamura, Takayoshi Okabe, Hirotatsu Kojima, Tetsuo Nagano, Kaoru Fukazawa, Ryunosuke Yoshino, Takatsugu Hirokawa, Hideshi Inoue, Youth Fujikawa, Fumiaki Yumoto, Toshiya Senda, Ryusuke Niwa

“Combined experimental and computational approaches reveal a unique structural property of the Halloween glutathione Stransferase Noppera-bo”

4th International Insect Hormone Workshop, Orthodox Academy of Crete (ギリシャ・Kolymbari)

2019年7月

* Eisuke Imura, Takashi Nishimura, Yuya Ohhara, Hsin Kuang Lin, Shu Kondo, Hiromu Tanimoto, Ryusuke Niwa, Yuko Shimada-Niwa

“Corazonin neurons negatively control systemic body growth by regulating basal ecdysteroid biosynthesis via PTTH neurons in *Drosophila*”

4th International Insect Hormone Workshop, Orthodox Academy of Crete (ギリシャ・Kolymbari)

2019年7月4日

* Yuto Yoshinari, Ryo Hoshino, Shu Kondo, Yuko Shimada-Niwa, Hiromu Tanimoto, Ryusuke Niwa

“Sugar sensing midgut endocrine cells coordinate energy homeostasis through Adipokinetic hormone signaling in adult *Drosophila*”

4th International Insect Hormone Workshop, Orthodox Academy of Crete (ギリシャ・Kolymbari)

2019年7月

* Kazue Inaba, Kotaro Koiwai, Kana Morohashi, Sora Enya, Kana Ebihara, Riyo Imamura, Hirotatsu Kojima, Takayoshi Okabe, Tetsuo Nagano, Hideshi Inoue, Yuuta Fujikawa, Fumiaki Yumoto, Toshiya Senda, Ryusuke Niwa

“Identification and characterization of chemical inhibitors of the Halloween glutathione Stransferase Noppera-bo from the fruit fly *Drosophila melanogaster* and the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*”

4th International Insect Hormone Workshop, Orthodox Academy of Crete (ギリシャ・Kolymbari)

2019年7月

* Takumi Kamiyama, Naoki Tani, Akira Nakamura, Ryusuke Niwa

“Poly(A) Binding Protein regulates spok expression through nuclear translocation of its transcription factor Molting defective in *Drosophila*”

4th International Insect Hormone Workshop, Orthodox Academy of Crete (ギリシャ・Kolymbari)

2019年7月

*、** Ryusuke Niwa

“Neuroendocrinal control of female germline stem cell proliferation in the fruit fly *Drosophila melanogaster*”

The 4th International Conference of Insect Genomics (ICIG) and the 7th International Symposium on Insect Physiology, Biochemistry and Molecular Biology (IPBMB), YueLai International Convention Center (中華人民共和国・重慶市)

2019年7月

** Ryusuke Niwa

“Interorgan communication between the gut, the ovary, and the endocrine gland: A lesson from the gut-derived Neuropeptide F in the fruit fly *Drosophila melanogaster*”

Southwest University Academic Report, 西南大学 (中華人民共和国・重慶市)

2019年7月

*、** Ryusuke Niwa

“Neuroendocrine control of female germline stem cell proliferation in the fruit fly *Drosophila melanogaster*”

19th HFSP Awardees Meeting、つくば国際会議場 (茨城県つくば市)

2019年7月

** 丹羽隆介

“寄生蜂の生存戦略と細胞死”

第28回 Cell Death 学会学術集会、東京大学山上会館 (東京都文京区)

2019年7月

丹羽隆介

“キイロショウジョウバエの交尾依存的な生殖幹細胞増殖の神経-内分泌制御”

日本動物学会第90回大阪大会、大阪市立大学杉本キャンパス (大阪府大阪市)

2019年9月

星野涼、吉成祐人、近藤周、谷本拓、丹羽隆介

“キイロショウジョウバエ交尾後の生殖幹細胞増殖における栄養と腸ホルモンの役割”

日本動物学会第90回大阪大会、大阪市立大学杉本キャンパス (大阪府大阪市)

2019年9月

黒木祥友、井村英輔、溝口明、近藤周、谷本拓、丹羽隆介

“キイロショウジョウバエの低温条件に応答した生殖休眠を制御する神経-内分泌メカニズムの解析”

日本動物学会第 90 回大阪大会、大阪市立大学杉本キャンパス（大阪府大阪市）

2019 年 9 月

小祝孝太郎、稲葉和恵、湯本史明、丹羽隆介、山田悠介、千田俊哉

“Automated X-ray crystallographical inhibitors screening against an insect embryogenesis regulator, Noppera-bo”

CBI 学会 2019 年度大会、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

2019 年 10 月

小野肇、豊福美和子、藤永大輝、稲葉和恵、船橋智輝、藤川雄太、井上英史、片岡宏誌、丹羽隆介

“ステロール代謝およびエクダイソン生合成を介した植物トリテルペノイド cucurbitacin 類がショウジョウバエの発育に及ぼす影響”

日本農薬学会第 45 回大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）

2020 年 3 月

黒木祥友、井村英輔、溝口明、近藤周、谷本拓、丹羽隆介

“キイロショウジョウバエの生殖休眠を制御する神経-内分泌メカニズムの解析”

日本動物学会関東支部第 72 回大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）

2020 年 3 月

阿部真生子、渡辺佳織、服部佑佳子、上村匡、丹羽隆介

“ショウジョウバエの食性に影響を与える遺伝的要因と栄養的要因”

日本動物学会関東支部第 72 回大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）

2020 年 3 月

海老原佳奈、稲葉和恵、小祝孝太郎、高谷大輔、渡邊千鶴、藤川雄太、井上英史、佐久間知佐子、嘉糠洋陸、本間光貴、千田俊哉、丹羽隆介

“蚊（ネッタイシマカ）を標的とした昆虫ステロイドホルモン生合成制御因子 Noppera-bo の阻害剤探索”

日本動物学会関東支部第 72 回大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）

2020 年 3 月

島田裕子、上山拓己、片山南美、田中裕之、豊田敦、伊藤武彦、丹羽隆介
“ショウジョウバエを宿主とする内部寄生蜂 *Asobara japonica* のゲノムシーケンシング”
第 64 回日本応用動物昆虫学会大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）
2020 年 3 月

Maiko Abe, Kaori Watanabe, Yukako Hattori, Tadashi Uemura, Ryusuke Niwa
“Genetic and nutritional factors affecting high sugar tolerance in *Drosophila*”
第 64 回日本応用動物昆虫学会大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）
2020 年 3 月

Yoshitomo Kurogi, Eisuke Imura, Akira Mizoguchi, Shu Kondo, Hiromu Tanimoto, Ryusuke Niwa
“Neuronal control of reproduction dormancy under a cold condition in the fruit fly *Drosophila melanogaster*”
第 64 回日本応用動物昆虫学会大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）
2020 年 3 月

小野肇、豊福美和子、藤永大輝、稲葉和恵、船橋智輝、藤川雄太、井上英史、片岡宏誌、丹羽隆介
“植物トリテルペノイド cucurbitacin B によるエクダイソン生合成の阻害”
第 64 回日本応用動物昆虫学会大会（新型コロナウイルス感染症のため、みなし開催）
2020 年 3 月

受賞

稲葉和恵（生命環境学群 生物学類）
平成 31 年度 生命環境学群長表彰 受賞

阿部真生子（生命環境学群 生物学類）
平成 31 年度 生命環境学群長表彰 受賞

特許

該当なし

アウトリーチ活動

丹羽隆介

土浦日本大学中等教育学校向け 出前授業およびTARA センター研究室(令和元年9月17日、24日)

丹羽隆介

筑波大学附属駒場中学校向け特別講座(令和2年2月6日)

学会および社会的活動

丹羽隆介

日本発生生物学会・生物科学学会連合担当委員

日本応用動物昆虫学会・第64回日本応用動物昆虫学会/プログラム委員長

日本応用動物昆虫学会・編集委員

日本医学会・「奇形」を含む医学用語の置換えに関するワーキンググループ/委員

第4期ナショナルバイオリソースプロジェクト「ショウジョウバエ」・運営委員

International Insect Hormone Workshop・Organizing committee member(運営委員)

日本ショウジョウバエ研究会・世話人会代表

Scientific Reports (Nature Publishing Group)・Editorial Board(編集委員)

Frontiers in Experimental Endocrinology (Frontiers)・Review Editorial Board(査読編集委員)

Current Opinion in Insect Science (Elsevier)・Special Section Editor(特別号編集委員)

科学研究費補助金・外部資金獲得状況

丹羽隆介

研究種目名：新学術領域研究(公募研究)

研究課題名：生殖幹細胞インテグリティ制御におけるホルモンと神経伝達物質の役割の解明

研究期間：2019年度～2020年度

丹羽隆介

研究種目名：挑戦的研究(萌芽)

研究課題名：構造生物学的着想に基づく昆虫グルタチオンS-転移酵素 Nobo の内在性基質の同定

研究期間：2018年度～2019年度

丹羽隆介（分担）

研究種目名：国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）/革新的先端研究開発支援事業「全ライフコースを対象とした個体の機能低下機構の解明」

研究課題名：成長期の栄養履歴が後期ライフステージに与える機能低下のメカニズム

研究期間：2017年度～2022年度

丹羽隆介（分担）

研究種目名：基盤研究(A)

研究課題名：微生物を介した植物の間接誘導防衛機構の解明にもとづく次世代昆虫制御物質の創出

研究期間：2017年度～2020年度

丹羽隆介

研究種目名：公益財団法人武田科学振興財団 2017年度ライフサイエンス研究奨励

研究課題名：病原菌感染に伴う生殖幹細胞増殖の分子メカニズムの解明

研究期間：2017年度～2019年度