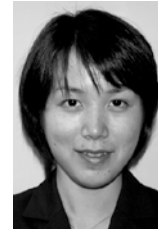


## 特集①

昆虫を用いた  
生命科学研究の動向

ライフサイエンス・医療ユニット

客員研究官

茂木  
島田  
竹田伸一\*  
純子\*\*  
敏\*\*\*

## 1. はじめに

生物学、生命科学研究分野における昆虫研究は、主にカイコとショウジョウバエをそれぞれ材料に用いて行われてきた。特に1910年代の古典遺伝学においては、これら2種類の昆虫が学問的に大きく貢献した。例えば、植物を用いてメンデルの遺伝の法則が発見されたのは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博士の研究であり、1910年のことである。また、1910年代に米国のモルガン博士（コロンビア大学）が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博士は

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。

ショウジョウバエを用いた研究は、唾腺染色体を用いた染色体操作技術、遺伝子導入技術、突然変異と遺伝子機能を結びつけた実験的手法の確立などを通じて、生物学の進展に重要な役割を果たしてきた。ショウジョウバエは、2000年に昆虫では初めて全ゲノムが解読され、昆虫の分子生物学研究におけるモデル生物としての地位が確立された。

一方、モデル生物として用いられるショウジョウバエだけを材料としていては、多種多様な昆虫が

それぞれ独自にもつ機能や生命現象を解析することはできず、特殊機能をもつさまざまな昆虫を材料にして研究する必要がある。例えば、昆虫の重要な特性のひとつである休眠という現象がショウジョウバエにはない。また、昆虫の特異的機能を支える多様な生体物質の多くは未知のものであり、生物資源として未開拓の資源である。そのような生物資源を生み出す多様な昆虫機能を解析することは、生命科学研究に貢献するだけでなく、生物資源の活用をはかる応用研究により産業の振興に多大な貢献を果たすことが期待される。

本稿では、このような生命科学研究における昆虫研究に焦点をあてて、最近の研究の動向の一端を紹介する。

## 2. 動物界における昆虫の位置づけと昆虫研究の重要性

昆虫は、体が頭部・胸部・腹部の3つに分かれていて6本の脚をもつ生物である。昆虫は、同じように節がある脚をもつエビやカニなどの甲殻類や、クモ類などとともに節足動物という動物群に属している。

## 2 - 1

動物界における昆虫の  
位置づけ

地球は今から46億年前に誕生し、

生命が誕生したのは約40億年前といわれる。そして、昆虫は3.5億年前に誕生し、ヒトは0.05億年前に誕生したと推定されている。

動物の進化系統図の上では、ヒトが脊椎動物の中で最も進化した動物であるのに対して、昆虫は優れた感覚機能を持ち、社会性を有する種が存在することなどから、無脊椎動物の頂点に立つ動物であると考えられている（図表1）。

また、およそ100万種と推定されている動物種のうち、ヒトを含

む脊椎動物が約4%であるのに対して、昆虫は約70%を占めている（図表2）。

昆虫が地球上で繁栄を勝ち取っている要因として多くの事柄があげられる。ショウジョウバエで10日～14日、カイコで50日程度と短期間に行われる世代交代と抜群の生殖能力、苛酷な生息環境を克服するのに役立つ休眠・変態、外敵から身を守る効果的な生体防御機構などである。これらはいずれも長年の進化の過程で獲得した環

境への適応能力である。このようなさまざまな適応能力によって実現した無限ともいふべき多様性をもつ昆虫は、生物資源という観点からも非常に魅力的な研究対象である。

2-2

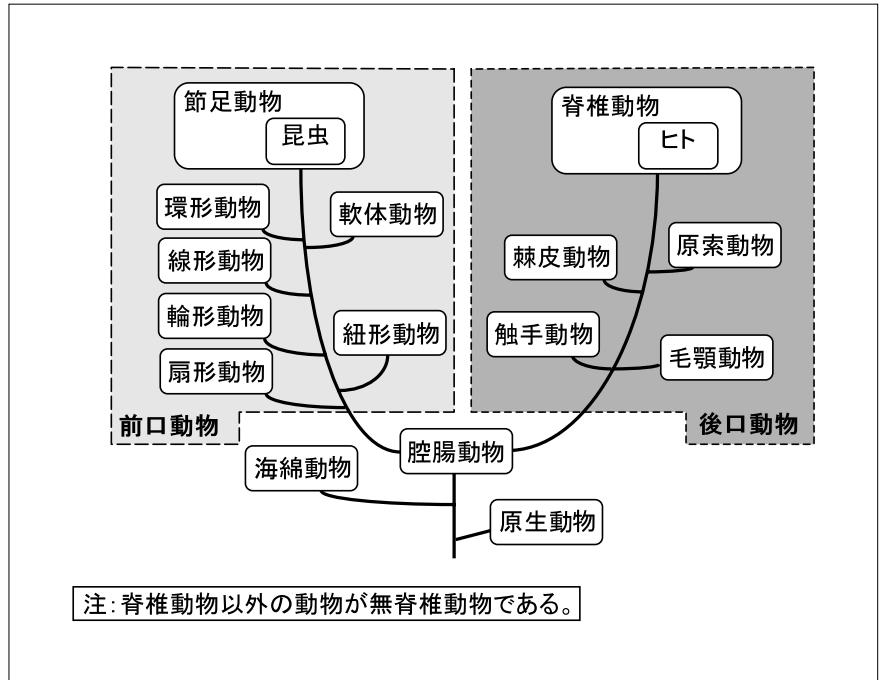
生命科学における昆虫研究の重要性

ショウジョウバエやカイコを用いた研究により、発生生物学、遺伝学、分子生物学などの基礎的知見が得られている。この成果のひとつとしてショウジョウバエやカイコにおいて遺伝子組換え操作が可能になった。カイコと人畜の間には共通の病原菌がないので、カイコの遺伝子を組み換える手法により生産させた有用物質にはヒトや家畜への病原菌が含まれないという点で安全性が高いと考えられている。実際に外来遺伝子を導入したウイルスを用いてカイコでインターフェロンなどの有用物質を生産させる技術が開発されている。現在、ネコのインターフェロンについては商品化されている。

一方、無脊椎動物の頂点にたつ昆虫は、ヒトとは異なる生命の仕組みを数多くもっている。それら昆虫の生命活動の特異性を解明することは、生命科学研究に新たな切り口からの示唆を与える。例えば、脊椎動物のような抗原抗体反応による免疫システムを持たない昆虫が生産する抗菌性物質の中には、多剤耐性菌(MRSA)に効果を示すものがあり、昆虫由来医薬品としての応用が注目されている。

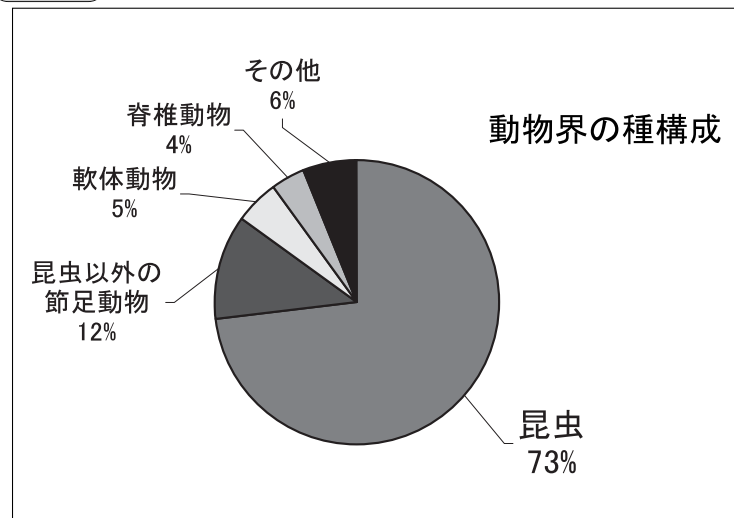
また、医療分野や産業分野への応用研究としての昆虫研究も重要である。マラリア原虫を媒介するハマダラカや、眠り病の原因となる原虫トリパノソーマを媒介するツェツェバエなど、病気のベクター(運び屋)になる昆虫に関する研

図表1 昆虫の動物進化系統図における位置づけ



理化学研究所 名取俊二特別招聘研究員作成資料をもとに科学技術動向研究センターにて一部改変

図表2 昆虫は動物種の約70%を占める



E.O.Wilson 「The diversity of life」 Harvard University Press, Cambridge, 1992 ; 大貫昌子・牧野俊一 翻訳「生物多様性」岩波書店、1995、をもとに科学技術動向研究センターにて一部改変

究も世界的に重要な研究分野である。ハマダラカについてはショウジョウバエに続いて昆虫では2番目に全ゲノムが解読されている。昆虫ホルモンの研究などにより人為的に昆虫の発育を制御することができるになれば、これらベクターの駆除にも役立つと期待される。

さらに、昆虫からは各種の生理活性物質や有用生体高分子物質が見つかり、昆虫が、産業に有用な新しい化合物の探索源として注目されている。例えば、昆虫の共生微生物が産生する有用物質は、ヒトや家畜などの医薬品の探索源として期待されている。

### 3. 生命科学領域における昆虫研究の近年の重要な研究成果と動向

本章では、生命科学領域における昆虫研究の近年の重要な研究成果と動向の一端を紹介する。具体的には、大学などを中心として進められた基礎的・学術的研究から、すべての生命科学研究の基盤となる「昆虫の分子生物学研究」、昆虫が有する特異的機能の解明研究として「昆虫の発育制御とホルモン研究」、「昆虫の生体防御機構研究」、「昆虫の共生微生物研究」を取り上げる。

これらの基礎的な研究をふまえた応用研究には、例えば、農林水産省が取り組みつつある、昆虫機能を利用して産業化を目指す研究「昆虫テクノロジー」プロジェクトがある。このプロジェクトには、カイコゲノムの解読の集中的な推進と、それと並行して、ゲノム情報を活用して標的害虫を選択的に防除できる新しい農薬を作ること、遺伝子組換え技術を活用して

昆虫の有用タンパク質をカイコで大量に生産させること、そして、昆虫特有の物質を改変・加工して医療分野に適用が可能な新規素材の開発を進めることなどの研究目標が含まれている（図表3）。

#### 3-1 昆虫の分子生物学研究<sup>1,2)</sup>

昆虫における分子生物学研究においては、ショウジョウバエ研究が最も進んでいる。

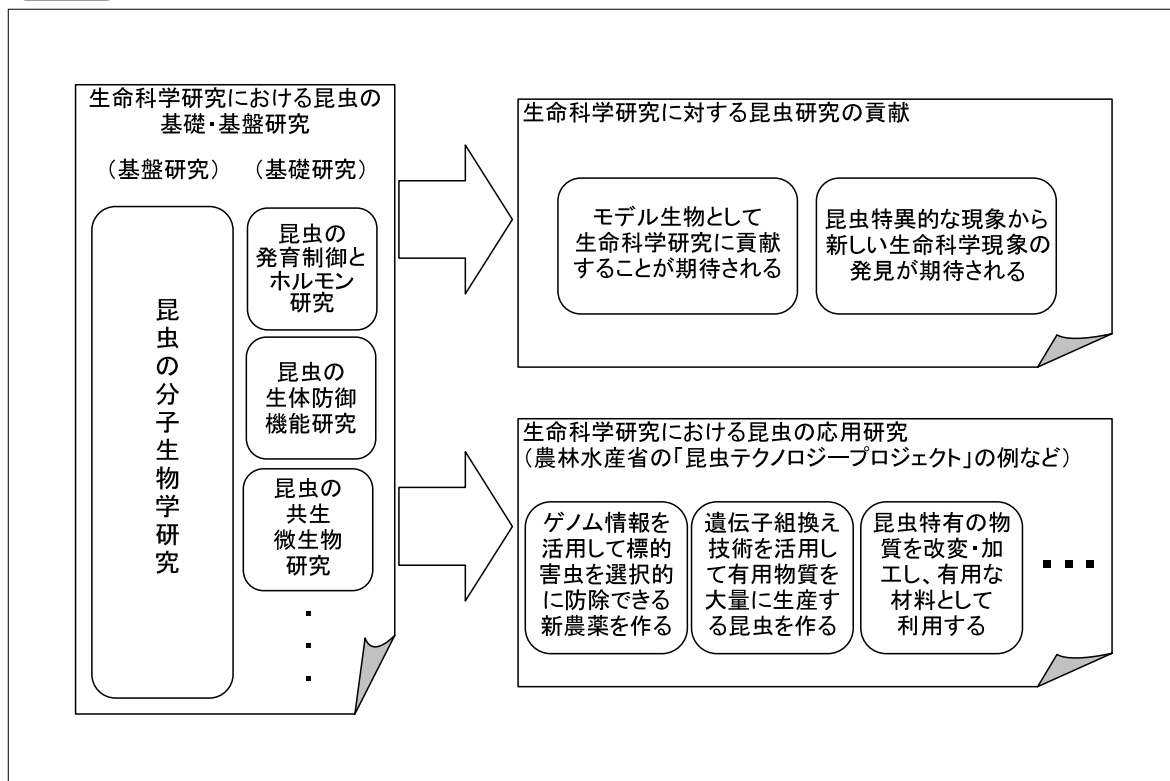
ショウジョウバエが生物学の実験材料として注目を浴びたのは、1910年代に米国のモルガン博士（コロンビア大学）によって遺伝学研究の材料として用いられて以来である。その後、突然変異誘発法、唾腺染色体の利用した遺伝子マッピング、一度起こった突然変異を保持するためのバランス染色体（致死的な遺伝子を保持する

こともできる）の活用など、生物学的実験材料としての優位性を高めていった。

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ショウジョウバエの地位は確立された。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。

モデル生物の全ゲノムの解読は

図表3 生命科学領域における昆虫研究の動向



科学技術動向研究センターにて作成

これまでの遺伝子の機能解析の手法を根本的に変えた。つまり、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、ショウジョウバエのゲノム情報から他の生物のホモログの遺伝子(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年にショ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)がそれぞれ終了した。わが国が進めている昆虫ゲノム解析研究としてカイコゲノム研究がある(図表4)。

カイコは鱗翅目昆虫に属しており、ゲノム解読が終了したショウ

図表4 昆虫ゲノム解読プロジェクトの状況

	昆虫の種類	ゲノムサイズ	ゲノム解読プロジェクト
カイコ	鱗翅目昆虫	5.4億塩基対	進行中(日本)
ショウジョウバエ	双翅目昆虫	1.8億塩基対	2000年終了(米国)
ハマダラカ		2.8億塩基対	2002年終了(欧米)

参考文献<sup>3)</sup>より引用

ジョウバエやハマダラカが属する双翅目昆虫とは、生物進化の過程での分岐が今から少なくとも2億4千万年前といわれるほどに隔たりにある。この隔たりは、哺乳類と鳥類とのものに相当し、ショウジョウバエ、ハマダラカという昆虫でゲノム解読が終了したからといって、カイコのゲノム解読の必要性が薄れる性質のものではない。

カイコのゲノム研究は現在、昆虫生命科学の重点領域としてわが国のみならず世界的にも注目を集めている。農林水産省では2002年度補正予算によりカイコ全ゲノムをショットガン方式による解読に着手した。このショットガン方式による解読は2003年度以降も「昆虫テクノロジー」プロジェクトの中で精力的に推進し、で

きるだけ早い時期に解読を終了することとしている(図表5)。現状ではカイコゲノムの全塩基配列の解読は緒についたばかりで、遺伝子の機能解析、ゲノム創薬などゲノムの利用という観点からは、早急に解読を達成する必要がある。カイコ的全ゲノムの早期完全解読に向けて、わが国においてヒトやマウスあるいは各種微生物ゲノムの解読を行った実績のある機関などからのより一層の研究支援が必要である。

遺伝子操作により有用物質を昆虫で生産させる手法を産業に応用する際には、カイコの方がショウジョウバエよりも向いていると考えられている。その大きな理由として、均一な絹タンパク質を体外に大量に作るというカイコ特有のシ

図表5 カイコゲノム研究を進めてきた主なプロジェクトと成果

年代	プロジェクト	成果
1996～1998年度	戦略基礎研究「昆虫ウイルスと宿主との分子応答機構とその応用」	カイコEST <sup>①</sup> データベースの構築、BAC <sup>②</sup> ライブラリーの作成等
1999～2003年度	未来開拓事業「昆虫の性決定の遺伝子ネットワーク」	カイコ性染色体の構造解析、カイコESTデータベースの構築、ESTマイクロアレイ作成、物理地図(BACコンティグ)作成等
1999～2002年度	農林水産省「動物ゲノムの解析—昆虫ゲノム」	
2000～2004年度	生研機構「カイコの遺伝子機能解析システムの構築」	
2002年度	農林水産省「動物ゲノムの解析—昆虫ゲノム」(補正予算による)	全ゲノムショットガン方式で全ゲノム解読開始
2003年度～	農林水産省「昆虫テクノロジー」	

科学技術動向研究センター作成(一部略称で表記)

### 用語説明

①EST (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は細胞内で発現された遺伝子の塩基配列を表し、ESTは細胞内で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。

②BAC (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。BACは取り扱いが容易なため、全ゲノムを網羅する整列化ライブラリーを構築する際に用いられる。

図表6 主な昆虫のホルモンの機能と構造決定

昆虫ホルモン名	分子種	主な機能	単離と構造決定
脱皮ホルモン	ステロイド	脱皮・変態の制御	Butenandtら（ドイツ）（1954）
幼若ホルモン	テルペノイド	脱皮・変態および生殖の制御	Röllerら（ドイツ）（1967）
ペプチドホルモン			
ボンピキシン	ペプチド	細胞増殖の誘導・促進	長澤寛道、鈴木昭憲ら（1984）
前胸腺刺激ホルモン	ペプチド	脱皮ホルモンの分泌制御	川上厚志、鈴木昭憲ら（1990）
休眠ホルモン	ペプチド	カイコ卵休眠の誘導	今井邦雄、山下興亜ら（1992）

科学技術動向研究センター作成

ステムを使えることなどがあげられる。ただし、カイコの卵には固い卵殻があり、卵の遺伝子操作がやや難しいという不利な点もある。

3 - 2

昆虫の発育制御とホルモン研究

昆虫ホルモンとしては、脱皮ホルモンと幼若ホルモンが脱皮・変態などを制御することが比較的早くから知られていた。そして、最近、脱皮ホルモンと幼若ホルモンを制御する脳ホルモンとして各種のペプチドホルモンの構造が明らかになった。図表6に示したように、昆虫ホルモン（特にペプチドホルモン）の研究分野は、前胸腺刺激ホルモンや休眠ホルモンの構造決定など、わが国が独壇場の研究領域である。

特に、前胸腺刺激ホルモンの研究は、昆虫発育制御の鍵となるホルモンでありその意義は大きい。わが国においてホルモン精製の実験材料となるカイコを大量に入手することができたことが、この研究成果につながったことも特筆すべきである。

1989～1992年度にかけては、文部省科学研究費補助金（科研費）特別推進研究「前胸腺刺激ホルモンを中心とした昆虫脳ペプチド類の構造、機能および動態」で、東京大学農学部鈴木昭憲博士が中心となり、前胸腺刺激ホルモンをはじめ、脳に存在する数多くのペ

プチドホルモンの構造決定を世界に先駆けて成功し、その機能解析を進めた。

また、科研費重点領域研究「昆虫の変態・休眠の分子機構」（代表者：山下興亜博士、1996～1999年度）において、カイコ休眠ホルモンの作用機構、環境応答性、神経内分泌制御系の解明など昆虫におけるホルモン作用の解析を中心にした研究が進められ、ペプチドホルモンの生合成と分泌調節、血中での動態と標的器官での作用、脱皮ホルモン受容体の遺伝子発現機能などの解明が行われた。これらの研究課題は未来開拓事業における「昆虫特異機能の発現機構と開発」（代表者：山下興亜博士、1999～2003年度）に引き継がれ、さらに推進される。

3 - 3

昆虫の生体防御機構研究

昆虫の繁栄の原因のひとつとして、自己を守る生体防御能力が発達していることがあげられる。

昆虫が体表に傷害を負うと、体内に抗菌性の化学物質を作って、侵入する微生物に対抗することが知られている。理化学研究所の名取俊二博士は、1996～1999年度の科研費重点領域研究「昆虫の生体防御機構」や、1999～2002年度の科学技術振興事業団（JST）の戦略的基礎研究推進事業（CREST）における「生体防御のメカニズム」などで、センチクバ

エの抗菌性タンパク質に関わる研究を進めてきた。その結果、センチクバエが外敵から身を守るための手段として、低分子化合物からペプチド、タンパク質に至るまで各種の生体防御に関わる化学物質を産生することを明らかにしている。さらに、これらの生体防御物質は、単に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するという新たな知見を示した。

昆虫の生体防御物質は、センチクバエだけではなく、カイコ、カブトムシなど数多くの昆虫から見つかっている。初めての物質が1980年代に報告されて以来、これまでに200種類以上が知られている。

昆虫の生体防御物質のうち、抗菌性タンパク質の例を図表7に示した。抗菌性タンパク質はアミノ酸配列の類似性からいくつかのグループに分類されている。

農業生物資源研究所の山川稔博士は、1996年度から科学技術振興調整費によって進められた中核的研究拠点（COE）育成プロジェクト「昆虫機能利用研究」の中で、カイコ、カブトムシなどから抗菌性タンパク質を単離し、その作用メカニズムを研究してきた。その研究は2001年度から生物系特定産業技術研究推進機構（生研機構）の「昆虫の抗微生物タンパク質の特性解明と改変」プロジェクトに引き継がれ推進されている。抗菌性タンパク質のうち、セクロピン

図表7 昆虫由来の抗菌性タンパク質の例

物質の種類	発見された主な昆虫種	作用対象
セクロピン型	カイコ、センチニクバエ、キイロショウジョウバエなど	グラム陽性細菌、グラム陰性細菌 <sup>③</sup>
ディフェンシン型	センチニクバエ、セイヨウミツバチ、マダラヤンマ、カメムシの一種、カブトムシなど	主にグラム陽性細菌
アタシン型	カイコ、センチニクバエ、キイロショウジョウバエなど	グラム陰性細菌
高グリシン含有抗菌性タンパク質型	センチニクバエ、キイロショウジョウバエ、セイヨウミツバチ、ゴミムシダマシの一種、ホシカメムシの一種など	グラム陰性細菌
高プロリン含有抗菌性タンパク質型	カイコ、ショウジョウバエの一種、セイヨウミツバチ、カメムシの一種など	グラム陰性細菌

参考文献<sup>4)</sup>をもとに科学技術動向研究センターにて一部改変

用語説明

③グラム陽性細菌、グラム陰性細菌

細菌はグラム陽性細菌とグラム陰性細菌に大きく分けられる。グラム陽性細菌はグラム染色法で紫色に染色される細菌であり、乳酸菌などが含ま

れる。多剤耐性菌（MRSA）もグラム陽性菌の一種である。グラム陰性細菌はグラム染色法で染色されない細菌であり、大腸菌などが含まれる。

型のものやディフェンシン型のもは、細菌の細胞膜に穴を開けることにより殺菌効果を示す作用があり、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が明らかにされており、昆虫由来医薬品としての応用が注目されている。

3-4

昆虫の共生微生物研究

昆虫は全部の動物種の7割程度を占める。そして、全昆虫の6割が共生微生物を持っていると推定されている。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。また、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ことに貢献することも期待される。

農業生物資源研究所の渡辺裕文博士は、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）に加えて

シロアリ自身もセルラーゼをもっていることを明らかにした。地球規模でのバイオマスとしてのセルロースの利用にシロアリとその共生微生物のセルラーゼを活用する研究が進んでいる。

その他、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、昆虫の性や生殖活動をいくつかのやり方で制御・支配しているウォルバキア（昆虫を含む節足動物の約17%程度に共生している微生物）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。これらの研究は、生研機構の「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」の中の「昆虫・微生物寄生共生系の分子機構の解明と利用」（1996～2000年度、代表者：石川統博士）で進められた。原核生物で細胞内共生微生物であるウォルバキアは真核生物であるアズキゾウムシへ遺伝子の水平転移（ある生物の遺伝子が種を越えて他の生物のゲノムに取り込まれる現象）を起こすことが最近、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、昆虫共生微生物としては世界で初めて、2000年に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新たな発見であり、昆虫の共生微生物の研究が生命科学研究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。

## 4. おわりに

昆虫を対象とした生命科学研究は各種昆虫の全ゲノム配列を研究基盤のひとつとするポストゲノム時代に突入しつつある。ショウジョウバエとハマダラカに続いて、これらとは進化系統図の上で大きく離れた位置にあるカイコの全ゲノム解読が完了することにより、ショウジョウバエやカイコなどのモデル生物のあらゆる生命活動の解明に寄与するだけでなく、昆虫の生命科学領域における理解がより一層深まることが予想される。カイコを用いた生物学研究の豊富な蓄積があるわが国においてカイコの全ゲノム解読プロジェクトを推進する意義は大きい。

このような研究基盤の上で、昆虫の発育制御とホルモン研究、昆虫の生体防御機能研究、昆虫の共生微生物研究などに代表される、昆虫が有する特異的機能の解明を進めることは、生命科学研究の一分野としても重要である。

### 謝 辞

本稿は、科学技術政策研究所において2003年4月16日に行われた理化学研究所の名取俊二特別招聘研究員による講演会「昆虫を用いた研究の動向と今後の見通し」を参考に我々の調査を加えてまとめたものである。本稿作成にあたり、農業生物資源研究所の研究者

の方々には各種情報をいただきました。文末にはなりますが、関係各位に深甚な感謝の意を表します。

### 参考文献

- 1) 日本分子生物学会編「ショウジョウバエの発生遺伝学」丸善、1989年
- 2) 相垣敏郎「ショウジョウバエゲノムの機能解析」蛋白質核酸酵素 pp.2436 - 2440、2001年
- 3) 竹田敏「昆虫機能の秘密」工業調査会、2003年
- 4) 鈴木幸一、竹田敏、桑野栄一、山川稔、伴戸久徳、本田洋、田村俊樹、木村澄「昆虫機能利用学」朝倉書店、1997年

