

2020年5月8日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立研究開発法人理化学研究所

生物の個体サイズを決定するステロイドホルモン生合成の制御メカニズムを発見
～成長を調節する神経内分泌メカニズム～

研究成果のポイント

1. 個体サイズを決定する神経内分泌メカニズムを、キイロショウジョウバエにおいて、新たに発見しました。
2. コラゾニンというペプチドホルモンを産生する神経が、ステロイドホルモン生合成を制御し、個体の成長を調節することを明らかにしました。
3. 成長を調節する昆虫ステロイドホルモンの生合成を、発生段階特異的に制御する神経経路を同定した、初めての成果です。

国立大学法人筑波大学 生存ダイナミクス研究センター 丹羽隆介教授、島田裕子助教、同大学院生命環境科学研究科 博士後期課程3年(日本学術振興会特別研究員、現同大博士研究員)井村英輔らの研究グループは、個体サイズを決定する神経内分泌メカニズムを、モデル生物であるキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* で新たに発見しました。

生物は、生育環境に応じて成長と成熟を調節し、体を適切なサイズにして繁殖を成功させます。こうした成長と成熟のバランスを調節する生体分子の一つが、ステロイドホルモンです。しかし、その生合成の分子機構には不明な点が多く残されています。本研究グループは、キイロショウジョウバエにおいて、コラゾニンというペプチドホルモンを産生する神経が、ステロイドホルモン生合成を制御し、個体の成長を調節することを明らかにしました。本研究は、昆虫ステロイドホルモン生合成を、発生段階特異的に制御する神経経路を同定した、初めての成果です。コラゾニンの働きは、進化的に幅広く保存されたものであると考えられていることから、今回の成果は、動物に共通したステロイドホルモン生合成の制御メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

本研究は、理化学研究所生命機能科学研究センター 西村隆史博士、静岡県立大学食品栄養科学部食品生命科学科 大原裕也助教、大学共同利用機関法人情報システム研究機構国立遺伝学研究所 近藤周助教、および国立大学法人東北大学大学院生命科学研究科 谷本拓教授、ハーワードヒューズ医学研究所(米国) Albert Cardona 博士(現ケンブリッジ大学)、ボン大学(ドイツ) Mike J. Pankratz らの研究グループとの国際的な共同研究によって行われました。

本研究の成果は、2020年5月7日付「*Current Biology*」で公開されました。

* 本研究は、文部科学省および日本学術振興会の科学研究費補助金の研究助成金、公益財団法人内藤記念科学振興財団、公益財団法人井上科学振興財団、日本分子生物学会富澤純一・桂子基金の支援によって実施されました。

研究の背景

多くの生物の成長過程には、ヒトの思春期や昆虫の変態に代表されるように、生殖能力を有さない幼若期から生殖能力を有する成体期へと移行する成熟ステップが設けられています。すなわち、生物には、繁殖を成功させるために、生育環境に応じて体を適切なサイズにまで成長させた上で性的に成熟する制御機構が備わっています。こうした、成長と成熟の制御を担う主要な生体分子の一つが、ステロイドホルモン^{注1)}です。ステロイドホルモンは、適切なタイミングで機能するために、個体内外の環境に応答して生合成されます。しかし、その分子機構には不明な点が多く残されています。

昆虫は、環境依存的な成長と成熟を研究する上で優れたモデル系です。古くから、昆虫ステロイドホルモン「エクジステロイド^{注2)}」が前胸腺という生合成器官で産生され、昆虫の成熟ステップである脱皮と変態を制御することが、研究されてきました。とりわけ、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* では、幼虫期において、エクジステロイドの体内濃度が上昇と下降を繰り返しており、高い濃度のエクジステロイド(以下、ピークエクジステロイド)が成熟を促進的に、低い濃度のエクジステロイド(以下、基底エクジステロイド)が体成長を抑制的に制御していることが知られています。また、脳から前胸腺に伸びる前胸腺刺激ホルモン産生神経(Prothoracicotropic hormone-producing neurons、以下 PTHH 神経)が、両方のエクジステロイド生合成において重要な役割を持つことが報告されています(図 1)。PTHH 神経の活動を調節する機構はいくつか報告されていますが、それらはいずれもピークエクジステロイドの生合成制御に関与するもので、基底エクジステロイドの生合成制御メカニズムについてはよくわかっていませんでした。

研究内容と成果

そこで本研究グループは、前胸腺と PTHH 神経の両方との神経連絡を持つ、コラゾニン産生神経(Corazonin-producing neurons、以下 Crz 神経)に着目し、基底エクジステロイドの生合成制御メカニズムの解明を目指しました(図 2A)。コラゾニンは、様々な昆虫の生理機能を調節するペプチドホルモンの 1 つです。

初めに、Crz 神経のエクジステロイド生合成への関与を検証するために、Crz 神経の機能を阻害した際の発生への影響を観察しました。Crz 神経の機能を阻害すると、成熟には異常が見られませんでした。しかし、個体サイズが増大しました(図 2B)。さらに、体内のエクジステロイド濃度を計測したところ、Crz 神経の機能を阻害した個体では、個体サイズを決定づける 3 齢幼虫中期の基底エクジステロイド濃度の上昇が遅れることが判明しました(図 2C)。これらの結果から、Crz 神経が、基底エクジステロイド生合成の制御を介して体成長を調節することが示唆されました。

次に、Crz 神経から放出されるコラゾニンペプチドが、PTHH 神経で実際に受容されているかを検証するために、コラゾニンの受容体(Corazonin receptor、以下 CrzR)が PTHH 神経に存在しているかを調べました。興味深いことに、CrzR は PTHH 神経に存在しており、その量が 3 齢幼虫中期に高いことがわかりました(図 2D)。また、脳培養系を用いた実験から、PTHH 神経はこの時期特異的に Crz 神経に応答することがわかりました。加えて、PTHH 神経特異的に CrzR の機能を阻害した個体の発育を観察したところ、Crz 神経の機能を阻害した個体同様に、個体サイズが増大しました。これらの結果は、CrzR が 3 齢幼虫中期特異的に PTHH 神経で多く存在するために、Crz 神経が PTHH 神経に作用することを示唆しています。

最後に、Crz 神経がどのようなシグナルを受け取ってエクジステロイド生合成を制御しているかを検証するために、Crz 神経に入力する神経の探索を行いました。生体アミンの 1 種であるオクトパミンの受容体が Crz 神経で発現していたことから、オクトパミンを産生する神経(以下、オクトパミン神経)に着目すると、食道の下方にある神経節で、オクトパミン神経と Crz 神経が神経連絡をもつことが明らかになりました。この神経節には口器からの感覚入力が入ることから、Crz 神経がオクトパミン神経を介して栄養や味覚シグナルを受容していることが予測されます。

キイロショウジョウバエは、ステロイドホルモン研究の優れたモデルとして、歴史的に重要な貢献をしてきました。これまで、ピークエクジステロイドが成熟を制御することが長く研究されてきた一方で、基底エクジステロイドの機能及び

その生合成制御メカニズムは近年になって着目されはじめたばかりです。そのような中、本研究は、基底エクジステロイドの生合成のみを発生段階特異的に制御する神経経路を同定することに初めて成功しました(図 3)。

今後の展開

生物は多種多様な環境の中で繁殖を成功させるために、生育環境に応じて成長と成熟を調節します。本研究では、Crz 神経が栄養の環境シグナルを受け取り、個体サイズを調節することが示唆されています。今後さらに、Crz 神経によるサイズの調節が、栄養条件によって変化するかを調べる必要があります。

初めにヒトの思春期を例に挙げましたが、興味深いことに、脊椎動物のステロイドホルモン的一种である性ホルモン^{注3)}の生合成において中心的な役割を果たす性腺刺激ホルモン放出ホルモン^{注4)}の受容体が、CrzR の類縁分子であると考えられています。Crz 神経と CrzR が、個体内外のどのようなシグナル入力を受けるかの解明は、幼若期から成虫期への成長及び成熟を制御する、進化的に保存された神経内分泌メカニズムを理解する上で重要な手がかりになり得ます。本研究成果は、哺乳類を含む幅広い動物における、ステロイドホルモン生合成の制御メカニズムの解明に貢献することが期待されます。

参考図

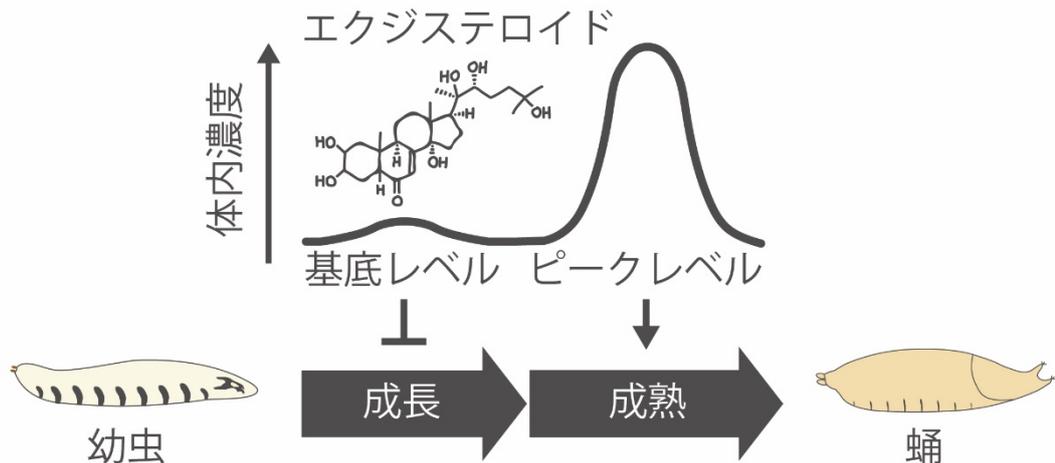


図1: エクジステロイドによる成長と成熟の制御

ショウジョウバエでは、幼虫期においてエクジステロイドの体内濃度が上昇と下降を繰り返しており、基底レベルのエクジステロイドが成長を抑制的に、ピークレベルのエクジステロイドが成熟を促進的に制御している。

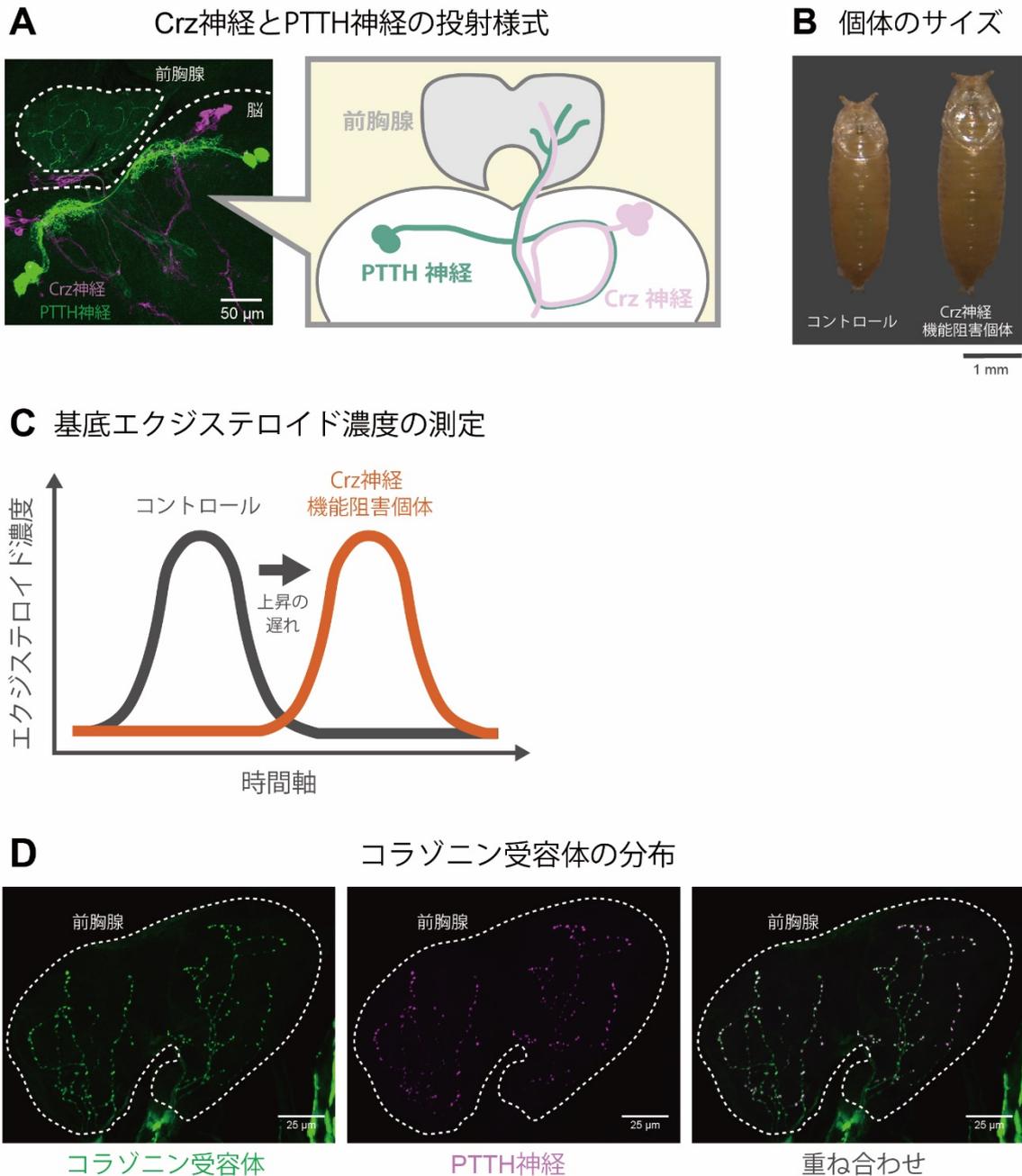


図2: コラゾニン産生神経による基底エクジステロイド生合成を介した体サイズの調節

- (A) コラゾニン産生神経(Crz 神経、紫)と前胸腺刺激ホルモン産生神経(PTTH 神経、緑)の投射様式の観察。Crz 神経は前胸腺とPTTH 神経の両方に神経連絡を持つ。
- (B) ショウジョウバエ蛹の体サイズ。Crz 神経の機能阻害個体ではコントロール個体に比べて体サイズが増大した。
- (C) 体サイズを決定づける3 齢幼虫中期のエクジステロイド濃度の測定。Crz 神経の機能阻害個体では、コントロール個体に比べて基底エクジステロイド濃度の上昇が遅れた。
- (D) コラゾニン受容体の分布の観察。コラゾニン受容体のシグナル(緑)はPTTH 神経のシグナル(紫)と重なった。

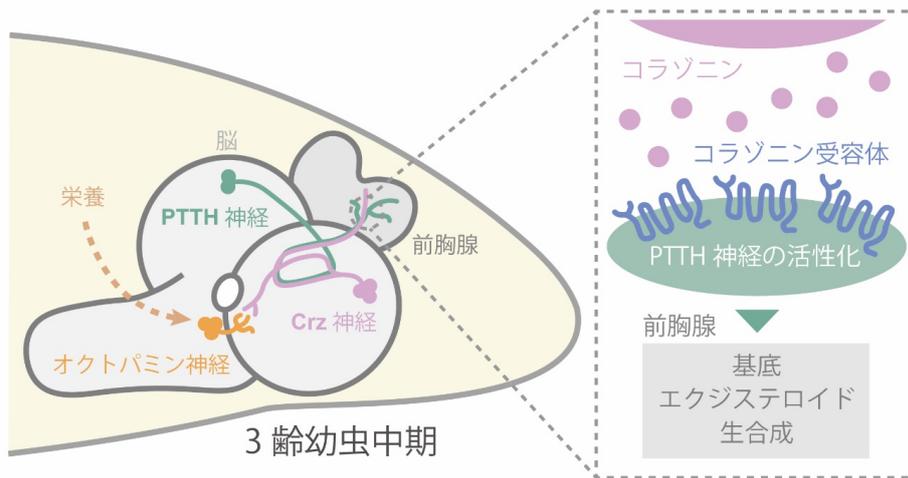


図3:基底エクジステロイド生合成を制御する神経内分泌メカニズムのモデル図

個体サイズを決定づける 3 齢幼虫中期に、Crz 神経はオクトパミン神経を介して栄養シグナルを受け取る。Crz 神経から放出されるコラゾニンは、コラゾニン受容体に受け取られて PTTH 神経を活性化し、前胸腺での基底エクジステロイド生合成を制御する。

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有するホルモンの総称。細胞膜を通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。

注2) 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。幼虫期において前胸腺と呼ばれる内分泌器官で産生されて、個体全体の成長や脱皮・変態の誘導を司る。成虫では生殖や記憶学習を制御する。

注3) 性ホルモン

脊椎動物の生殖腺から分泌されるステロイドホルモン。生殖器の発育や機能維持などに関係する。雄性ホルモンと雌性ホルモンがあり、その分泌は下垂体の性腺刺激ホルモンにより調節される。

注4) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

視床下部で合成、分泌されるペプチドホルモン。下垂体に作用し、性腺刺激ホルモンを分泌させる。

掲載論文

【題名】The Corazonin-PTTH Neuronal Axis Controls Systemic Body Growth by Regulating Basal Ecdysteroid Biosynthesis in *Drosophila melanogaster*

(キイロショウジョウバエの Crz-PTTH 神経経路が基底エクジステロイド生合成を介して体成長を調節する)

【著者名】Eisuke Imura(井村英輔), Yuko Shimada-Niwa(島田裕子), Takashi Nishimura(西村隆史), Sebastian Hückesfeld, Philipp Schlegel, Yuya Ohhara(大原裕也), Shu Kondo(近藤周), Hiromu Tanimoto(谷本拓), Albert Cardona, Michael J Pankratz, Ryusuke Niwa(丹羽隆介)

【掲載誌】Current Biology (DOI: 10.1016/j.cub.2020.03.050)

問い合わせ先

島田 裕子 (しまだ ゆうこ)

筑波大学 生存ダイナミクス研究センター(TARA) 助教