

令和元年6月5日現在

機関番号：82401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19433

研究課題名(和文)最適制御理論に基づく環境依存的な成長と代謝の調節機構に関するeco-devo研究

研究課題名(英文) Toward understanding of regulatory mechanism of body growth and metabolism based on optimal control theory

研究代表者

西村 隆史(Nishimura, Takashi)

国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：90568099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：生物種特異的に最終的な体の大きさがどのように決定されるかを理解するには、遺伝子と環境の相互作用が成長や代謝にどう影響するかを明らかにする必要がある。多くの動植物の発育段階は、成長期と成熟期の二相に分かれており、成熟期への進行が不可逆的に最終サイズを決める一因となる。モデル生物のキイロショウジョウバエを用いた本研究により、成熟期への進行を定める閾値が、性成熟を支えるエネルギー配分の切り替え点になっていること、また閾値到達後にホルモンの作用により代謝プログラムの変化が起きることを明らかにした。生活史戦略としての代謝調節機構が明らかになり、生命の設計原理の一端が解明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、発生と生態という異なる時空間スケールの階層をつなぐ数理モデルを構築し、検証する点に学術的な意義がある。こうした方法論の発展は今後の生物学をより統合的に理解することに貢献すると考えられる。また、本研究で対象としている適応的な栄養応答性の代謝変化は、昆虫に限られた現象ではなく、多くの動食物にも共通する現象である。ヒトでは胎児期を低栄養状態で過ごした成人は糖尿病リスクが高く、発生の可塑性が代謝や成長に影響を与える例として知られている。本研究成果は、このような発生可塑性の理解や、成熟期特有の代謝変化の理解にも繋るため、社会的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：In order to understand how species-specific final body size is determined, it is important to clarify how gene-environment interactions affect growth and metabolism at the level of organisms. The growth of many multicellular organisms are divided into two phases: the growth phase and the maturation phase. The progression to the maturation phase irreversibly determines the final body size. Using the fruit fly *Drosophila* as a model animal, we found that the threshold, which determines the progression to the maturation phase, adaptively optimizes energy allocation to support sexual maturation. Moreover, we revealed that metabolic remodeling occurs after reaching the threshold through the action of endocrine hormones. Our study contributes to our understanding of the metabolic regulation as a life history strategy.

研究分野：発生生物学

キーワード：遺伝学 進化生態学 代謝生理学 個体成長 体サイズ 内分泌ホルモン

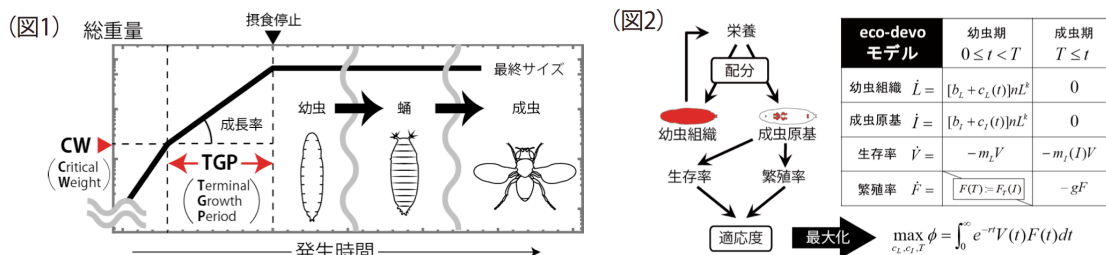
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多細胞生物の体の大きさは、遺伝情報だけで完全に定められているわけではなく、発生の間に置かれた環境の栄養や温度にも依存して変化する。生物種特異的に最終的な体の大きさがどのように決定されるかを知るには、遺伝子と環境の相互作用が成長や代謝にどう影響するかを理解しなければならない。

モデル生物キイロショウジョウバエのように蛹期を持つ完全変態昆虫の成長は幼虫期で起こり、また内分泌ホルモンの状態によって明確に区別される二つのフェイズを持つ(図1)。後半のフェイズはTerminal Growth Period(TGP)と呼ばれ、幼虫の重量がCritical Weight(CW)と呼ばれる閾値に達することで開始される。近年の分子遺伝学的研究により、完全変態昆虫の最終サイズは、TGP・CW・成長率の三つのパラメータによって決まることがわかってきた。これらのパラメータは、種や環境によって適応的に変わり、個体の成長や代謝に影響を与える。よって、生物種特異的な体サイズ調節メカニズムを解明するには、従来の発生生物学の枠組みを越え、環境との相互作用を適応応答として記述する進化生態学の観点を取り込む必要があった。

そこで研究代表者は、研究分担者と共同で進化生態学の観点から最適な発生パターンを予測するeco-devo(生態発生学)モデルを構築した(図2)。このモデルでは、閾値の到達により幼虫器官から成虫器官へのエネルギー配分の切り替えが起こることを予測している。しかし、初期のモデルでは栄養が成長のみに投資されると仮定している上、検証は完全変態昆虫の中でもやや系統の離れた二種でしか行われなかった。また、発育進行に伴って成長速度が変わるだけでなく、栄養の貯蔵・放出といった代謝経路にも動的な変化が観察される。よって、種間で異なる成長パターンを理解するためには、数理モデルのさらなる発展と複数の近縁種を用いた実験的な検証が必須であった。



2. 研究の目的

本研究の目標は、発生生物学において記述的研究しかされてこなかった生物種特有の「環境依存的に起こる成長と代謝の変化」という現象を、時空間スケールの異なる生態学の立場から捉え直し、より原理的かつ数理科学的な理解に繋げることにある。そこで、最適な発生パターンを予測する数理モデルを構築し、モデルの発展と実験的検証により、環境応答性の成長・代謝変化という現象の至近要因と究極要因を同時に突き止め、生命の設計原理を明らかにすることを試みた。

3. 研究の方法

モデル生物キイロショウジョウバエに加えて、体サイズの異なる複数のショウジョウバエ近縁種を用いて、幼虫期における成長と代謝に関わる基礎データを取得した。器官成長を理解する目的で、組織学的な手法にて器官サイズの測定を経時的に行った。発育タイミングの制御に関わるステロイドホルモン(エクダイソン)の経時的定量を行い、種間での差異を比較検討した。また、代謝産物の変動を理解する目的で、質量分析装置を用いた網羅的なメタボローム解析を

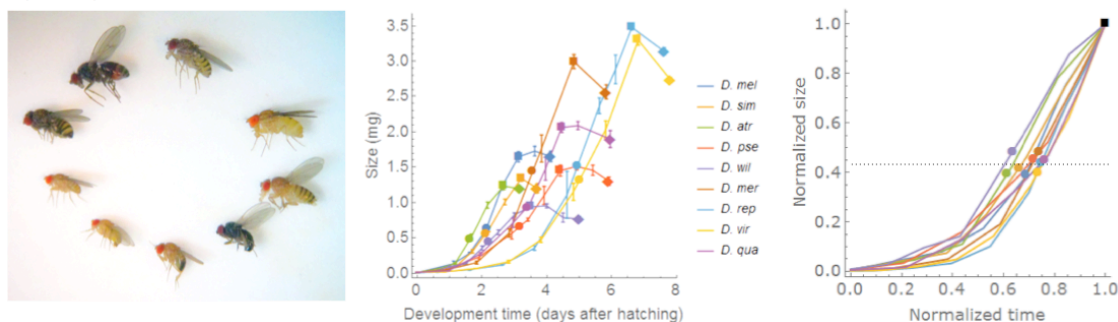
実施した。取得した実験データから、申請者らが独自に作成した理論モデルへのフィードバックを行い、数理モデルの発展と検証を行った。

4. 研究成果

(1) 閾値がエネルギー配分の切り替え点であることを予測した数理モデルを検証するために、同一飼育条件で飼育可能であり、尚かつ体サイズが異なるショウジョウバエ近縁種を9種選択し(図3左)、幼虫期と蛹期における成長曲線のデータを取得した(図3中央)。計測した種間で、幼虫期の成長期間は最大2.5倍異なり、最終サイズも最大4倍の差があった。幼虫の摂食期間は最終サイズとおおよそ比例していた。蛹期に向けた閾値を実験的に測定した結果、値は種間で異なるものの、最大体重の約45%の値が閾値になることを見いだした(図3右)。一方で、幼虫期間の長さや成長速度には負の相関があり、閾値が最大サイズを決める大きな要因になっていることが分かった。これらの実験結果は、理論モデルから予測される値と高い相関関係にあることが分かった。さらに、発育タイミングの制御に関わるステロイドホルモンの経時的な定量を行い、種間での差異を比較した。その結果、幼虫期の期間に関わらず、蛹期に向けてエクダイソン濃度の上昇が観察された。さらに、幼虫期のTGPが短い種ほど、濃度上昇率が高いことが判明した。

数理モデルを実験的に検証した本研究により、閾値そのものがエネルギー配分の切り替えを実現するのに最適な発育段階であり、最終サイズを決める重要な意義を持つことが分かった。本研究で得られた成果をまとめて、現在論文投稿中である。

(図3)



(2) 飢餓に対する一般的な生理応答として、貯蔵エネルギーを消費することで延命する。実際、キイロショウジョウバエの脂肪体(哺乳類の肝臓に相当する)に貯蔵されている多糖グリコーゲンは、飢餓時に速やかに分解され、血糖維持と飢餓耐性に重要であることを明らかにした(発表論文2)。一方で、幼虫は次に来る発育段階としての蛹期(計画的な飢餓)に向けて栄養を貯蔵する必要がある。これら二つの相反する要求がある時に、どのような飢餓応答が最適なのか?

この問いに答えるため、新たな数理モデルを構築した。最適制御理論に基づく数理解析の結果、閾値に達した後の個体において、確率的に生じる飢餓に対する生理応答は、貯蔵栄養の消費から保持へ代謝シフトすることが最適であることが分かった。一方、閾値に到達前の個体では、予想通り、生存のために貯蔵エネルギーを消費することが最適であった。実験的に検証した結果、閾値到達後の幼虫において、脂肪体に貯蔵されている多糖グリコーゲンと中性脂肪、さらに血糖トレハロースが、飢餓状態にも関わらず一定量を維持し続けることを見いだした。これら貯蔵栄養の飢餓応答の代謝変化に、ステロイドホルモンが関わることを明らかにした。一方で、筋肉に貯蔵されたグリコーゲンと小腸上皮細胞に貯蔵されている中性脂肪は、発育段階に関わらず飢餓時に消費された。また、飢餓時に起こるオートファジーは、閾値の前後で変わりなく誘導された。よって、蛹期に向けた発育プログラムが開始すると、器官特異的に貯蔵エネルギーの消費が抑制

されることを明らかにした。また、閾値後の飢餓条件下では、個体レベルで代謝活動を抑えていることも見いだした。本研究で得られた成果をまとめて、現在論文投稿中である。

以前の研究から、血糖トレハロースを欠損する変異体は、蛹期に致死であることが分かっている（松田ら、2015）。一方で、グリコーゲンを欠損する変異体は、蛹期で致死性を示さないことが判明した（発表論文1）。しかしながら、血糖トレハロースが少ない状態で脂肪体グリコーゲンを欠損させると、蛹期の致死性が上昇した（発表論文2）。よって、飢餓時でも保持される脂肪体グリコーゲンは、必須ではないものの、変態時のエネルギーバックアップとしての役割を果たしていると思われる。

一連の研究を通して、生物種特異的な体サイズ調節メカニズムと生活史戦略としての適応的な代謝調節機構が明らかになり、生命の設計原理の一端が解明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 2 件）

- ① Yamada T, Habara O, Yoshii Y, Matsushita R, Kubo H, Nojima Y, and Nishimura T#. The role of glycogen in development and adult fitness in *Drosophila*. *Development*. 146(8): 176149, 2019 査読有り
- ② Yamada T, Habara O, Kubo H, and Nishimura T#. Fat body glycogen serves as a metabolic safeguard for the maintenance of sugar levels in *Drosophila*. *Development*. 145(6): 158865, 2018 査読有り

〔学会発表〕（計 9 件）

- ① 廣中謙一, 山田 貴佑記, 羽原 興子, 森下喜弘, 西村隆史
「生活史戦略としての代謝 ～ショウジョウバエ糖代謝における飢餓応答を例に～」
2018 年度定量生物学の会年会、大阪、2019 年 1 月
- ② 西村隆史
「A missense mutation in insulin receptor causes a stage-specific intolerance to unbalanced diet in *Drosophila*」
日本ショウジョウバエ研究集会 JDRC13、京都、2018 年 9 月
- ③ 吉井悠華, 西村隆史
「Crucial role of sugar metabolism in the female meiosis in *Drosophila*」
日本ショウジョウバエ研究集会 JDRC13、京都、2018 年 9 月
- ④ 山田貴佑記, 羽原興子, 西村隆史
「Glycogen is essential for hypoxia tolerance in *Drosophila*」
日本ショウジョウバエ研究集会 JDRC13、京都、2018 年 9 月
- ⑤ 松下亮太, 西村隆史
「ショウジョウバエ成虫期におけるトレハロース代謝の重要性和発育安定性への寄与」
第 40 回日本分子生物学会年会、神戸、2017 年 12 月
- ⑥ 山田貴佑記, 羽原興子, 西村隆史
「キイロショウジョウバエの低酸素耐性にグリコーゲン代謝は必須である」
第 40 回日本分子生物学会年会、神戸、2017 年 12 月

⑦ 山田貴佑記, 羽原興子, 西村隆史

「ショウジョウバエ蛹期の変態過程における糖代謝の調節機構」

第40回日本分子生物学会年会、神戸、2017年12月

⑧ Ken-ichi Hironaka, Koichi Fujimoto, Takashi Nishimura

「Scaling of critical weight for metamorphosis in the genus *Drosophila*」

The 3rd International Insect Hormone Workshop、栃木、2017年7月

⑨ Takayuki Yamada, Okiko Habara, and Takashi Nishimura

「Significance of sugar metabolism for developmental transition in *Drosophila*」

The 3rd International Insect Hormone Workshop、栃木、2017年7月

[その他]

研究室ホームページ

<https://www.bdr.riken.jp/jp/research/labs/nishimura-t/index.html>

研究成果の要約

「脂肪体のグリコーゲンは飢餓に対する最後の砦」

http://www.cdb.riken.jp/news/2018/researches/0316_15071.html

6. 研究組織

(2) 研究協力者

研究分担者氏名：廣中 謙一

ローマ字氏名：(Hironaka, Ken-ichi)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。