

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02967

研究課題名(和文) 雑食性昆虫における栄養分選好性行動の代謝系および内分泌系による調節機構の解明

研究課題名(英文) Regulatory mechanisms of nutrient selective behavior by metabolic and endocrine control in omnivorous insects

研究代表者

永田 晋治 (NAGATA, SHINJI)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：40345179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、雑食性のフタホシコオロギで、栄養分選好性を分子レベルで探究した。期間内には、以下の成果を得た。NPF、インスリン様ペプチド、AKHが、脂質生合成経路と連携し行動調節していることが分かった。栄養分のセンサーである側心体のRNA-Sequencing解析により、AKHを中心とした内分泌ネットワークを明らかにした。食性を特徴づける餌成分として、脂質が重要であることが分かったが、化学構造の同定には至っていない。

本申請で掲げた最終目標まで到達できなかったものの、本成果の延長上に、全生物種で認められる本能的な栄養分選好性行動解明のパイロット研究となると期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、モデル昆虫化が進んでいるフタホシコオロギにおける内分泌系を網羅的に明らかにできたことは当該分野に貢献した。また、生物全般が持っている本能行動(摂食行動や共食い行動など)における分子レベルでの解明への大躍進ができた。

さらに、本研究で用いたフタホシコオロギは、近年に昆虫食で注目されている。この種の行動様式や代謝系が明らかになったことは、将来的に安全な代替タンパク質としてのフタホシコオロギを利用される可能性が高いことを考えると、本研究は生化学的な知見を増強する上で重要であったと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using an omnivorous cricket, we have obtained the following results; (1) NPF, Insulin-like peptide, and AKH function predominantly to modulate selective feeding by the combination with lipid metabolisms in the fat body; (2) RNA-sequencing analyses of corpora cardiaca have revealed the AKH-hub-endocrine network. (3) Lipidic compounds, which are yet chemically identified, are essential for feeding habitat in the crickets. Although results did not reach at the predicted goal during the this grant proposal period, the progress will contribute to the elucidation of nutritional selective behavior.

研究分野：分子認識化学

キーワード：昆虫 摂食行動 内分泌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

コオロギや鈴虫など雑食性昆虫は、植物食と動物食をバランスよく食べないと、成長・生殖・行動が異常となる。このバランス良く食べるメカニズムは、Self-selection として 1930 年代に提唱されているが、生理学的な研究に留まり、分子レベルで記述するには至っていない。申請者は、雑食性のフタホシコオロギを用いて、栄養分選好性が脳神経系の分泌系と、脂肪体の代謝系が協働的に機能することを見い出した。そこで、Self-selection の本質である「何を食べたいか」を分子レベルで解明することを最終目標とし、内分泌系を代謝系に関わる分子メカニズムの大枠を俯瞰することを目的とする。

2. 研究の目的

生物は自ら必要とする栄養分を探餌し摂食する本能行動を備えている。この生物が普遍的に備えている栄養分依存的な摂食行動は「Self-selection」として 1930 年代に提唱されているが、その分子レベルでの調節機構は明らかになっていない。この分子メカニズムの解明を目指し、本申請研究では栄養分選好性行動の調節分子群の同定とその機能解明を目的とし、雑食性昆虫であるフタホシコオロギを用いて、以下の 3 つの研究を行う。

脂肪体での代謝系情報を伝える栄養分選好性を調節する因子を探索する。

栄養センサーである CC-CA のホルモン類を網羅的に同定し、摂食行動およびエネルギーホメオスタシスを調節する内分泌系を明らかにする。

餌中の動物食および植物食を特徴づける成分を見出す。

最終的には、 - を統合的に探求していく。

3. 研究の方法

本申請研究の研究目的で挙げた 3 つの項目 ~ に沿って、それぞれの研究計画を以下に記した。なお、本申請研究では、雑食性の直翅目昆虫であるフタホシコオロギ *Gryllus bimaculatus* を用いた。

脂肪体由来の栄養分選好性調節因子の探索；脂肪体の代謝変化が栄養分選好性行動を修飾することが既にわかっているので、先ず脂肪体において、代謝系の変化と連動する分泌性の因子を探索する。実際には、交尾、過密飼育、免疫系賦活化などの各条件での脂肪体の RNA-sequencing 解析を行い代謝系の変動を検討する。また、メタボローム解析から、脂肪体における代謝系の変動を確認する。

摂食行動およびエネルギーホメオスタシスを調節する CC-CA における内分泌系；昆虫の栄養センサーと考えられている側心体および内分泌器官であるアラタ体の複合体(CC-CA)を出発材料とした RNA-sequencing 解析により、CC-CA で発現するホルモンおよびホルモン受容体をまず同定する。このことで、CC-CA の内分泌系の Input と Output を検討する。平成 31 年度では化学合成などによるペプチドホルモンの調製も行う。また、栄養分選好性行動の際の各ホルモンの量的・質的な解析の前段階として、調製した各ホルモンを投与した後、体液中のトレハロースレベル(血糖値)や脂質レベルの変化を検討する。

動物食および植物食を特徴づける餌中の栄養成分の同定；フタホシコオロギの通常飼育に用いている Cat food と Rabbit food の成分中で動物食あるいは植物食を特徴づけている成分を見出す。実際には、Cat food あるいは Rabbit food を出発材料とし、HPLC などを用いて精製分離し、動物食あるいは植物食を特徴づけている成分を探索する。

4. 研究成果

研究目的の項目 ~ 別にそれぞれを記す。

脂肪体由来の栄養分選好性調節因子の探索：フタホシコオロギにおいて、栄養分選好性に関わる因子として脂肪体で発現しているペプチドホルモンであることが分かった。インスリンなどを始め、どの分泌性因子が重要であるかを明らかにするため、脂肪体由来の RNA-sequencing 解析を行った。それにより、インスリン以外にも、TNF- のオルソログなどを見出すことができた。これらは、スプライシングバリエーションの存在や、全長 cDNA の取得など知見としては不完全なものが多かった。これらは、近年発表されたゲノム情報のみでは解明困難と判断でき、今後独自にゲノム情報やホルモン類、その受容体の網羅的な解析を改めて行うことの必要性が明らかになった。

一方、RNAi スクリーニングにより、3 大栄養素の選好性行動に重要な因子の検出を試みた。その結果、3 大栄養素を選好するには脳神経系のペプチド性因子である NPF、インスリン様

ペプチド、AKH が特に重要であり、コオロギの選好性の基礎となっているのは脂質の選好性であることが明らかになった。一方、脂肪体での代謝系では、脂質生合成だけでなく、体表の炭化水素の生合成を担う FAS、ELOVL、CYP4G が重要であることが明らかとなった。さらに、自然免疫系に関わる転写因子および抗菌ペプチドの同定も部分構造であるが明らかにした。この免疫系も、選好摂食行動に関わることも示唆したデータが得られた。ただ、これら内分泌系と代謝系がどのように有機的に連携しているかは今後の研究の重要な課題である。

摂食行動およびエネルギーホメオスタシスを調節する CC-CA における内分泌系：栄養分のセンサーとして脳に付随している側心体(CC)における、内分泌調節機構を考察するため、CC を単離し、RNA-Sequencing 解析を行った。ここから、CC に発現している AKH をはじめとする各種内分泌性因子、およびホルモン制御に関わると考えられるホルモン受容体の発現プロファイルを作成した。しかし、各種ホルモンおよびその受容体の構造解析、配列解析はいまだ不完全であり、まずは信頼性の高いデータとすることを遂行中である。

動物食および植物食を特徴づける餌中の栄養成分の同定：雑食性のフタホシコオロギの栄養分選好性は、餌中の脂質成分が重要であることは上述の通りである。ところが、タンパク質の選好性と動物食、あるいは炭水化物の選好性と植物食は必ずしも一致していないことが再確認できた。脂質のうち、ステロールや脂質成分の分析結果から判断すると、選好性行動の違いは体内の脂質成分には起因していないことが考えられ、今後体全体での脂質の動態など総合的に検討する必要があることが分かった。

一方、食性の検定系を確立している中、コオロギで特徴的である共食い行動については、新たな検定法を確立することができ、今後さらに高効率で本能行動を分子レベルで明らかにすることができると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shinji Nagata, Hitomi Seike	4. 巻 38
2. 論文標題 昆虫の摂食行動の内分泌支配の概略	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 比較生理生化学	6. 最初と最後の頁 31 - 37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3330/hikakuseiriseika.38.31	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuneto K, Endo H, Shii F, Sasaki K, Nagata S, Sato R	4. 巻 18
2. 論文標題 Diet choice: the two-factor host acceptance system of silkworm larvae	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS Biology	6. 最初と最後の頁 e3000828
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pbio.3000828	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagata Shinji, Zhou Yi Jun	4. 巻 57
2. 論文標題 Feeding-modulating neuropeptides and peptide hormones in insects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advances in Insect Physiology	6. 最初と最後の頁 137 ~ 172
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/bs.aiip.2019.10.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumoto Sumihiro, Kutsuna Natsumaro, Daubnerov? Ivana, Roller Ladislav, ?it?an Du?an, Nagasawa Hiromichi, Nagata Shinji	4. 巻 14
2. 論文標題 Enterendocrine peptides regulate feeding behavior via controlling intestinal contraction of the silkworm Bombyx mori	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0219050
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0219050	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Sumihiro, Ohara Ayako, Nagai-Okatani Chiaki, Zhou Yi-Jun, Fujinaga Daiki, Seike Hitomi, Nagata Shinji	4. 巻 36
2. 論文標題 Antagonistic Effect of Short Neuropeptide F on Allatotropin-Inhibited Feeding Motivation of the Silkworm Larva, <i>Bombyx mori</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Zoological Science	6. 最初と最後の頁 58 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2108/zs180119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhou Yi Jun, Seike Hitomi, Nagata Shinji	4. 巻 280
2. 論文標題 Function of myosuppressin in regulating digestive function in the two-spotted cricket, <i>Gryllus bimaculatus</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	6. 最初と最後の頁 185 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ygcen.2019.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Nagata Shinji, Matsumoto Sumihiro
2. 発表標題 Simultaneous expression of neuropeptide receptors in the single enteroendocrine cells of <i>Bombyx mori</i> larvae
3. 学会等名 18th International Symposium on Molecular Insect Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhou YiJun, Nagata Shinji
2. 発表標題 An overview of endocrine communication between cerebral and peripheral signals at a sensory organ, corpora cardiac
3. 学会等名 18th International Symposium on Molecular Insect Science (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fujimori Haruna, Nagata Shinji
2. 発表標題 Characterization of DHCR24 orthologs in the phytophagous insect, Bombyx mori
3. 学会等名 10th Asia-Pacific Association of Chemical Ecologists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yin Shan Isa Mack, Nagata Shinji
2. 発表標題 Sterol composition analysis of the two-spotted crickets, Gryllus bimaculatus
3. 学会等名 10th Asia-Pacific Association of Chemical Ecologists (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清家 瞳 永田 晋治
2. 発表標題 フタホシコオロギGryllus bimaculatusの体色とメラニン生合成酵素の発現の関係
3. 学会等名 日本分子生物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhou YiJun, Nagata Shinji
2. 発表標題 Regulation of two neuropeptides for carbohydrate homeostasis via CCAP and Myosuppressin signaling in the two-spotted cricket, Gryllus bimaculatus
3. 学会等名 Invertebrate Neuropeptide Conference 2020 Okinawa (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nagata Shinji, Oka Sayuki, Tsukamoto Yusuke
2. 発表標題 Insulin-like peptide modulates protein-selective feeding as a post-mating behavior in the twospotted cricket <i>Gryllus bimaculatus</i>
3. 学会等名 Invertebrate Neuropeptide Conference 2020 Okinawa (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Seike Hitomi, Nagata Shinji
2. 発表標題 How can Neuropeptide F control nutritional feeding behavior in omnivorous insects?
3. 学会等名 Invertebrate Neuropeptide Conference 2020 Okinawa (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 雅京 (Suzuki Masataka) (30360572)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授 (12601)	
研究分担者	倉石 貴透 (Takayuki Kuraishi) (90613167)	金沢大学・薬学系・准教授 (13301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------