

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21H04718

研究課題名(和文)ニコチン性アセチルコリン受容体のダイナミズムの解明に基づく昆虫制御の先端開拓

研究課題名(英文)Frontier research of insect control based on the elucidation of nicotinic acetylcholine receptor dynamism

研究代表者

松田 一彦(Matsuda, Kazuhiko)

近畿大学・農学部・教授

研究者番号：00199796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではショウジョウバエのnAChRを対象として、D₂サブユニットがネオニコチノイドとの相互作用に負に働き、その発現を抑制するとショウジョウバエ成虫がネオニコチノイド過敏になることを発見した。次いで、セイヨウミツバチで発現するnAChRのサブユニットと補助因子の共発現を遺伝子発現解析によって明らかにし、補助因子が濃度依存的にnAChRの膜上での機能的発現を調節することを見出した。さらに線虫のnAChRに対する糸状菌産物パラヘルクアミドAの選択的作用の機構を解明し、変態依存的なnAChRの調節の研究に有用なケミカルプローブを糸状菌産物から見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬剤の標的タンパク質の発現を抑制すると、生物は薬剤に対して抵抗性を示す。こうした常識に反して、本研究ではnAChRを構成する特定のサブユニットがネオニコチノイドの活性発現に対して負に作用し、その発現を抑制すると昆虫が本剤に過敏になるという、従来にない分子機構を明らかにした(3つの新聞社で報道された)。また、セイヨウミツバチのnAChRの発現を補助因子が発現量に応じて促進・抑制することも見出した。さらに、nAChRに作用する殺線虫剤の作用機構を先駆けて解明し、昆虫の変態を調節する新たな物質を発見した。これらの成果は防除標的生物に高選択的に作用する新たな昆虫・線虫制御剤の開発に寄与するものである。

研究成果の概要(英文)：In the present study, the PI found that the D₂ subunit negatively interacts with neonicotinoids and that suppressing its expression causes neonicotinoid hypersensitivity in adult *Drosophila melanogaster*. Next, gene expression analysis revealed co-expression of auxiliary factors with subunits of nAChR expressed in the honeybee, and found that auxiliary factors modulate the functional expression of nAChR on the membrane in a concentration-dependent manner. Furthermore, the mechanism of the selective action of the fungal product paraherquamide A on the *C. elegans* nAChR was elucidated, and chemical probes useful for studying metamorphosis-dependent regulation of the nAChR were found from the fungal products.

研究分野：Pesticide Science

キーワード：Insect regulation Neonicotinoid Nicotinic receptor Electrophysiology Receptor expression Multivariate analysis

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) は興奮性の神経伝達において中心的な役割を果たしており、ヒトの場合と同様に、運動、学習、記憶、睡眠等、生命の恒常性の維持に関わっている。そのため、合成殺虫剤のみならず、植物や微生物由来の天然物の中にも、nAChR に作用し、昆虫を制御するものがある。nAChR はヒトと昆虫の神経系で見られるため、それを害虫防除に使用する際には高度な昆虫選択性が求められる。特にその中で、nAChR との相互作用における標的害虫選択性は重要である。合成殺虫剤ネオニコチノイドは nAChR に対して高濃度ではアゴニストとして、低濃度ではアセチルコリンが引き起こす興奮性の神経応答を抑制するアンタゴニストとして作用する。本剤は昆虫の nAChR に対して極めて高選択的に作用し、植物中での移行性に優れていることから、世界で最も使用されている殺虫剤となっており市場の 24% を占めている。ところが、長年にわたる使用によってネオニコチノイド抵抗性が発達するとともに、セイヨウミツバチなどの非標的昆虫に対する影響が指摘されている。その一方で、一部のネオニコチノイドの使用を制限しても減少したセイヨウミツバチの数は増えることがなく、本剤の影響を疑問視する報告もある。このようなネオニコチノイドの負の影響の程度に対して精密に答えられないのは、昆虫で発現する nAChR にどのようなサブタイプがあり、それぞれがどの神経細胞で、どのタイミングで、どのような量で発現し、どの程度ネオニコチノイドに感受性があるのか、そしてこの感受性が個体レベルでの行動や記憶などに影響するのか全くと言って良いほど解明されていないためである。

これまで昆虫の nAChR に対するネオニコチノイドの作用機構を解析するため、昆虫体外の培養細胞やアフリカツメガエルの卵母細胞で機能的に (本来の神経細胞と同様な薬理的性質を持ちアセチルコリンに応答するように) 発現させることが困難であった。それがネオニコチノイドの選択的活性発現機構の理解を妨げてきた。代表者はこの問題の解決するため、昆虫のニコチン性アセチルコリン受容体を機能的に発現させるために必要なミッシングファクター (補助因子) を探索し、膜貫通型チオレドキシシン TMX3 がこの問題を根本的に解決する必須因子で、RIC-3 と UNC-50 が nAChR の機能的発現のレベルを調節することを先駆けて明らかにした。さらにセイヨウミツバチとセイヨウオオマルハナバチの nAChR の機能的発現にも成功し、一部のネオニコチノイドがピコモル濃度でそれらの nAChR の応答を有意に抑制することも明らかにした¹。

しかし、こうしたブレークスルーを成し遂げて、昆虫の nAChR がどのような神経組織で、どのようなサブユニットの構成で発現しているのかほとんど理解されておらず、それぞれの nAChR のサブタイプに対してどのようにネオニコチノイドが作用し、その作用に対して TMX3、RIC-3 および UNC-50 が影響を及ぼすのか明らかではない。同じような制御剤の作用機構に関する問題は、昆虫と同じ無脊椎生物である線虫でも見られることであり、変態という無脊椎生物に見られる現象や nAChR と同じスーパーファミリーに属するリガンド依存性イオンチャンネルでの例とも絡めて、ほとんど解明されていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究は、まず各種の遺伝学的解析ツールが整備されているショウジョウバエを用いて、nAChR のネオニコチノイドに対する感受性への補助因子 TMX3、RIC-3 および UNC-50 の影響を明らかにした上で、5 つのサブユニット (Da1, Da2, Da3, Dβ1, Dβ2) が形成する多様な nAChR に対するネオニコチノイドの活性を測定し、活性とサブユニットとの関係を解明する。また、そのサブユニット - ネオニコチノイド相関データをもとに、RNAi によるサブユニットの発現を人為的に抑制し、それがショウジョウバエへのネオニコチノイドの毒性の現れ方にどのように影響するのか明らかにする。さらに、セイヨウミツバチの胸部神経節や脳内の各組織での nAChR サブユニットおよび補助因子の共発現の有無と発現レベルについて明らかにし、nAChR のサブタイプに対するネオニコチノイドおよび関連昆虫制御剤の活性を網羅的に明らかにする。さらに、感染症媒介昆虫の nAChR に対するネオニコチノイドの作用機構の検討する。一方、機能的発現に補助因子を必要とする線虫 *Caenorhabditis elegans* の nAChR に対する線虫制御物質の活性を支配する因子を明らかにするとともに、広く nAChR と同じシステインループスーパーファミリーに属するリガンド依存性イオンチャンネルのオルトステリック部位に結合するような天然物が存在するのかという問いについても答える。加えて、変態という昆虫等の無脊椎動物特有の生命現象による nAChR の制御を知るために、変態制御物質も独自に開発し、変態とネオニコチノイド感受性との関係を探るケミカルプローブを見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

nAChR は 5 つのサブユニットからなり、その中心にカチオン透過性のイオンチャンネルをもつ。アセチルコリンやネオニコチノイド系は loop A ~ loop G が中心になり形成するオルトステリック部位に結合し、イオンチャンネルを開口することで膜の脱分極を引き起こす。本研究ではショウジョウバエを用いてネオニコチノイドとサブユニットの相互作用を、補助因子による影響とサブユニット自身による影響とに分けて解析した。具体的には補助因子および nAChR の cDNA が

ら cRNA を転写し、アフリカツメガエルの卵母細胞にマイクロインジェクションすることで、本細胞に nAChR を機能的に発現させた。nAChR の応答は二電極膜電位固定法によりイオン電流として測定した。

神経細胞での nAChR を構成するサブユニットの共発現は、T2A ペプチドで nAChR サブユニットと転写因子 GAL4 を連結したタンパク質を発現させたショウジョウバエの系統と、UAS 配列の下流に GFP をコードする遺伝子を連結したコンストラクトを発現させたショウジョウバエを交配して生まれる子孫の射精管神経細胞と産卵管神経細胞での GFP の蛍光を観察することで確認した。セイヨウミツバチでは神経組織を摘出し、RNA-seq 解析によりサブユニット遺伝子および nAChR 機能的発現補助因子遺伝子の共発現の有無について検討した。nAChR サブユニット遺伝子の発現抑制は、神経細胞特異的ドライバーの制御下で RNAi を駆動させることで達成した。ショウジョウバエの幼虫に対するネオニコチノイドの活性は蛹化率の低下で評価し、成虫に対する本物質の活性はガラス容器の壁を登坂する能力の低下で評価した。

nAChR に対するネオニコチノイドの活性への各サブユニットの寄与は、サブユニットの存在を擬変数で表す多変量解析により検討した。

線虫の nAChR と制御剤の相互作用の様式は、オルトステリック部位のサロゲートであるアセチルコリン結合タンパク質との複合体の X 線結晶構造解析により検討した。一方、糸状菌が生産する昆虫変態制御物質の探索には、エクジソン生合成因子 Nobo の阻害活性試験法を用いた。

4. 研究成果 (主要な成果のみ記載)

(1) nAChR に対するネオニコチノイドの活性に対する補助因子の影響

ショウジョウバエの nAChR の最小単位 $D\alpha 1/D\beta 1$ nAChR を対象として、その機能的発現に DmTMX3 だけを補助因子として用いたときと、DmTMX3 に加えて DmRIC-3 および DmUNC-50 を用いたときの場合について、アセチルコリンとネオニコチノイド (イミダクロプリド) のアゴニスト活性を、半数効果濃度の逆対数值 (pEC_{50}) と最大活性化効率のアセチルコリン相対値 (I_{max}) を指標として評価した。アセチルコリンのアゴニスト活性が引き起こすアフリカツメガエル卵母細胞を流れる電流の最大値は、DmTMX3 だけを補助因子として用いたときよりも DmTMX3 に加えて DmRIC-3 および DmUNC-50 を用いたときの方が有意に大きかった。このとき、アセチルコリンの pEC_{50} 値は DmRIC-3 および DmUNC-50 の有無や $D\alpha 1$ サブユニットと $D\beta 1$ サブユニットの構成比によって影響を受けなかった。一方、DmTMX3、DmRIC-3 および DmUNC-50 を用いて機能的に発現させたとき、イミダクロプリドの pEC_{50} 値と I_{max} 値は $D\alpha 1$ サブユニットに対する $D\beta 1$ サブユニットの構成比が過剰になると大きくなることが判明した (図 1) ²。

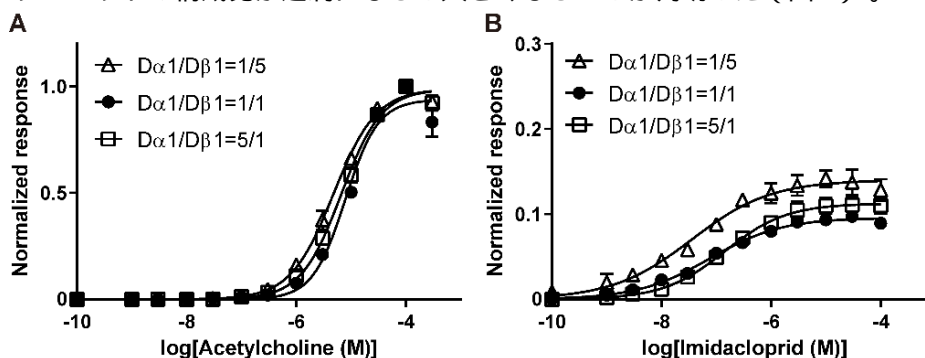


図 1. $D\alpha 1$ サブユニット/ $D\beta 1$ サブユニットの比率とアゴニストの活性の関係。

A. アセチルコリンの濃度応答関係; B. イミダクロプリドの濃度応答関係。

(2) nAChR サブユニット - ネオニコチノイド間相互作用と虫体に対する毒性との関係

ショウジョウバエの $D\alpha 1$ 、 $D\alpha 2$ 、 $D\alpha 3$ 、 $D\beta 1$ および $D\beta 2$ サブユニットがつくりだす nAChR とネオニコチノイドとの相互作用について検討した。まずこれら 5 つのサブユニットを T2A ペプチドで GAL4 タンパク質を連結したショウジョウバエの系統と UAS 下流で GFP が駆動する系統の F1 世代で射精管神経細胞と産卵管神経細胞を観察した。これらはチロシンデカルボキシラーゼを発現し、かつ GFP を発現していたことから、間接的に当該神経細胞で $D\alpha 1$ 、 $D\alpha 2$ 、 $D\alpha 3$ 、 $D\beta 1$ および $D\beta 2$ サブユニットが発現していることを明らかにした。そこで、 $D\alpha 1$ 、 $D\alpha 2$ 、 $D\alpha 3$ 、 $D\beta 1$ および $D\beta 2$ サブユニットを複数以上組み合わせ、DmTMX3 に加えて DmRIC-3 および DmUNC-50 とともに共発現させたところ、 $D\beta 1$ サブユニットは機能的に発現に必須で、本サブユニットを有する 12 種の nAChR が機能的に発現可能であることが明らかとなった。そこで、サブユニットの存在を擬変数で表し、当該 12 種の nAChR に対するイミダクロプリド、チアクロプリドおよびクロチアニジンのアゴニスト活性 (pEC_{50} 、 I_{max}) との関係性を複数の多変量解析によって解析した。相関係数で見ると、 pEC_{50} 値については $D\alpha 1$ と $D\alpha 3$ サブユニットは活性を促進するのに対して、 $D\alpha 2$ サブユニット活性低下にはたらくことが示唆された。特に活性に対する $D\alpha 2$ サブユニットの負の効果は多変量解析の一種 lattice 解析でも有意に示された。一方、ネオニコチノイドのアゴニスト活性に対する $D\beta 2$ サブユニットの貢献は低く、有意な影響として検出されなかった。 I_{max} 値については、サブユニットよりも化合物の影響が強く表れた。

Dα1、Dα2 および Dα3 サブユニットがネオニコチノイドのアゴニスト活性の決定に重要な役割を果たしていることが分かったので、神経細胞特異的ドライバーを活用した神経細胞特異的 RNAi によりこれらの遺伝子の発現を抑制した。幼虫の蛹化率阻害を指標にすると、いずれのサブユニット遺伝子の発現抑制でもネオニコチノイドの蛹化阻害活性は低下した。ところが成虫では標的遺伝子の RNAi によって他のサブユニット遺伝子の発現も有意に影響を受けるといふ補償効果が観察された。この現象は、RNAi やノックアウトによって活性物質の標的探索を行うときに、標的遺伝子の変化のみならず、他の遺伝子の影響の有無についても調査しなければならないという注意を喚起するものである。

RNAi 実験で観察された nAChR サブユニット間の補償効果を念頭に、成虫の登坂能力へのネオニコチノイドの阻害活性に対する Dα1、Dα2 および Dα3 サブユニット遺伝子 RNAi の影響について調べたところ、Dα2 サブユニット遺伝子の抑制によりショウジョウバエの成虫がネオニコチノイド過敏になる現象が観察された(図2)。これは、nAChR サブユニット-ネオニコチノイド相互作用に関する多変量解析の結果を支持した。しかし、RNAi によるサブユニット間補償効果と single cell RNA-seq データが示す共発現状況をふまえて、Dα1/Dα2/Dα3/Dβ1/Dβ2 nAChR の α サブユニットの一つを Dα4 サブユニットと、β サブユニットの一つを Dβ3 サブユニットに置換することで生じるネオニコチノイドのアゴニスト活性の変化についても検討し、これらのサブユニット置換により概して nAChR のネオニコチノイド感受性は増大することが判明した。以上の結果を総括すると、昆虫の神経系で実に多様な nAChR が発現し、それらがサブユニットの組み合わせよりネオニコチノイド感受性を変化させることが判明した。そして、遺伝学的手法によって薬剤の標的候補遺伝子の発現を抑制することで通常生物は薬剤抵抗性を示すが、場合により過敏になることもあることが明らかになった。本研究の成果は、*PLoS Genetics* 誌で発表³、プレスリリースにより日刊工業新聞、化学工業日報および農業協同組合新聞で報道された。

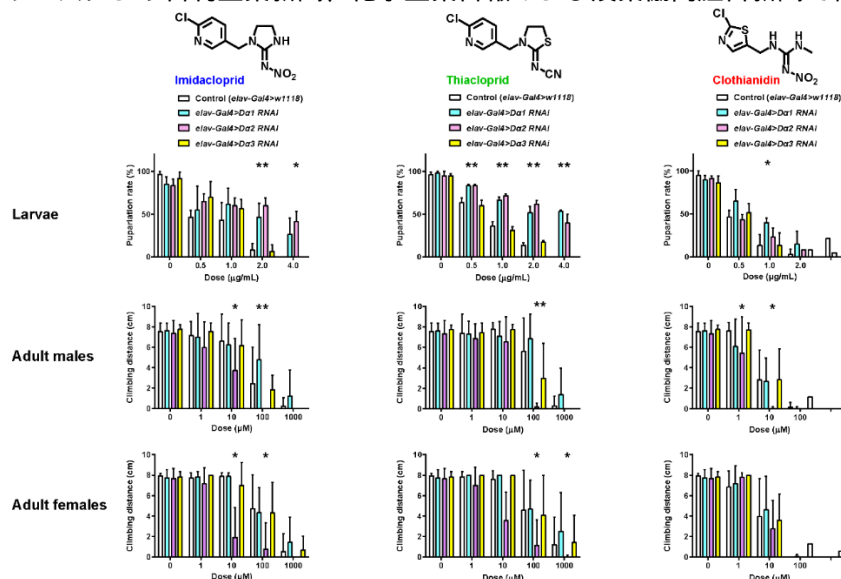


図2. α サブユニット遺伝子の RNAi による in vivo におけるネオニコチノイドの活性変化

(3) セイヨウミツバチの nAChR の再構築とネオニコチノイドの活性

セイヨウミツバチの胸部神経節およびキノコ体等の脳内神経組織での遺伝子発現を解析し、Amα1 ~ Amα9、Amβ1 および Amβ2 サブユニットが組織間で違いはあるものの、AmTMX3、AmRIC-3 および AmUNC-50 とともに共発現していることが明らかになった。

こうした遺伝子発現情報をもとにして、AmRIC-3 の発現量の違いがどのように nAChR の特性に影響するのか検討した。その結果、AmRIC-3 は発現量依存的にアセチルコリンに対する nAChR の応答を増強あるいは抑制することを見出した。AmRIC-3 の発現量の変化によるアセチルコリンとネオニコチノイド(イミダクロプリド、チアクロプリド、クロチアニジン)のアゴニスト活性の指標に対する影響の有無について検討し、アセチルコリン、チアクロプリド、クロチアニジンのアゴニスト活性については AmRIC-3 の発現量の違いによって顕著な影響を受けないものの、イミダクロプリドについては I_{max} 値が AmRIC-3 の発現量に応じて増大することを見出した。

(4) ハマダラカの nAChR に対するネオニコチノイドの作用機構

マラリアを媒介するハマダラカ (*Anopheles gambiae*) の防除にこれまでピレスロイド剤を中心とする合成殺虫剤が用いられてきたが、抵抗性が発達したため、ネオニコチノイドの使用が検討されている。しかし、どのような nAChR とネオニコチノイドの相互作用がハマダラカに対するノックダウン活性に影響するのか不明であった。そこで、ハマダラカの神経系で発現する Agα1、

Ag α 2、Ag α 3、Ag α 8 および Am β 1 サブユニットが AgTMX3 の共発現により形成しうる計 13 種の nAChR に対する 6 種のネオニコチノイドのアゴニスト活性を測定し、本活性と nAChR を構成するサブユニットおよび化合物の構造との関係について解析した。その結果、pEC₅₀ 値を Ag α 3 サブユニットは増大させるのに対して、Ag α 2 サブユニットは低下させることが明らかとなった。一方、I_{max} 値については Ag α 2 サブユニットが増大効果を示すことがわかった。

ハマダラカのみス成虫に対するノックダウン効果の速度定数 k と nAChR に対するネオニコチノイドのアゴニスト活性の指標との関係について検討し、化合物の疎水性を考慮することにより、log k 値が特定の nAChR に対する I_{max} と関係づけられることを見出した。本成果をまとめた論文は *Open Biology* 誌に受領された。

(5) 糸状菌由来の殺線虫活性物質の nAChR サブタイプ選択性の分子機構

昆虫と同様に線虫の nAChR も異所発現に補助因子を必要とする。パラヘルクアミド類は線虫の nAChR のニコチン感受性の N-type よりもレバミソール感受性の L-type の nAChR に対して選択的にアンタゴニスト活性を示す。そのメカニズムを結合部位の同定を基盤として研究した。ネオニコチノイドの結合部位でもあるオルトステリック部位と相同の配列をもつアセチルコリン結合タンパク質とパラヘルクアミド A との複合体の X 線結晶構造を解明した。その結果、オルトステリック部位の loop C との水素結合の形成および loop E との静電的相互作用がパラヘルクアミド A の L-type nAChR 選択性に関わっていることが明らかとなった。さらに、nAChR - パラヘルクアミド A 複合体モデルをもとに loop C - loop F 相互作用が間接的に本物質の選択的作用に寄与する可能性があることと推定し、この仮説を検証したところ、実際に L-type の loop F 構造の方が N-type nAChR の loop F 構造よりも本物質との相互作用に有利に作用することが明らかになった。本研究結果は *Molecular Pharmacology* 誌に発表し⁴、本誌の表紙を飾るとともに、第一著者は Highlighted Trainee Author として本誌のウェブサイトに掲載された。

(6) 昆虫のエクジソン生合成を阻害する微生物産物の探索

昆虫の変態に応じて神経細胞で発現する nAChR のサブタイプも変動し、ネオニコチノイド感受性も変わる。こうした変態依存的なネオニコチノイド感受性のメカニズムを理解する上で、変態を阻害するケミカルプローブは有用であることから、エクジソン生合成の一端を担う Noppera-bo (Nobo) の活性を阻害する糸状菌産物を探索した。その結果、cis-デカリン骨格をもつ化合物が Nobo の活性を有意に阻害することを見出した。本成果は *PLoS One* 誌で発表し⁵、農業協同組合新聞で報道された。

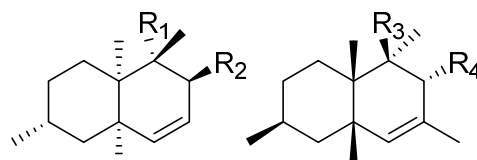


図3. Nobo を阻害するデカリン化合物

<引用文献>

- 1 Ihara, M. *et al.* Cofactor-enabled functional expression of fruit fly, honeybee, and bumblebee nicotinic receptors reveals picomolar neonicotinoid actions. *Proc Natl Acad Sci U S A* **117**, 16283-16291, doi:10.1073/pnas.2003667117 (2020).
- 2 Takayama, K. *et al.* Effects of cofactors RIC-3, TMX3 and UNC-50, together with distinct subunit ratios on the agonist actions of imidacloprid on *Drosophila melanogaster* D α 1/D β 1 nicotinic acetylcholine receptors expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Pestic Biochem Physiol* **187**, 105177, doi:10.1016/j.pestbp.2022.105177 (2022).
- 3 Komori, Y. *et al.* Functional impact of subunit composition and compensation on *Drosophila melanogaster* nicotinic receptors-targets of neonicotinoids. *PLoS Genet* **19**, e1010522, doi:10.1371/journal.pgen.1010522 (2023).
- 4 Koizumi, W. *et al.* Determinants of subtype-selectivity of the anthelmintic paraherquamide A on *Caenorhabditis elegans* nicotinic acetylcholine receptors. *Mol Pharmacol* **103**, 299-310, doi:10.1124/molpharm.122.000601 (2023).
- 5 Kato, N. *et al.* cis-Decalin-containing tetramic acids as inhibitors of insect steroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo. *PLoS One* **18**, e0290851, doi:10.1371/journal.pone.0290851 (2023).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ryo Ito, Masaki Kamiya, Koichi Takayama, Sumito Mori, Rei Matsumoto, Mayuka Takebayashi, Hisanori Ojima, Shota Fujimura, Haruki Yamamoto, Masayuki Ohno, Makoto Ihara, Toshihide Okajima, Atsuko Yamashita, Fraser Colman, Gareth J. Lycett, David B. Sattelle, Kazuhiko Matsuda	4. 巻 -
2. 論文標題 Unraveling nicotinic receptor and ligand features underlying neonicotinoid knockdown actions on the malaria vector mosquito <i>Anopheles gambiae</i>	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Open Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 該当する
1. 著者名 Nishikawa Keisuke, Ono Yosuke, Mori Sumito, Takayama Koichi, Ihara Makoto, Matsuda Kazuhiko, Morimoto Yoshiki	4. 巻 89
2. 論文標題 Divergent nine-step syntheses of perhydrohistrionicotoxin analogs and their inhibition activity toward chicken 4 2-Neuronal nicotinic acetylcholine receptors	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4128 ~ 4133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c02988	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 Komori Yuma, Takayama Koichi, Okamoto Naoki, Kamiya Masaki, Koizumi Wataru, Ihara Makoto, Misawa Daitaro, Kamiya Kotaro, Yoshinari Yuto, Seike Kazuki, Kondo Shu, Tanimoto Hiromu, Niwa Ryusuke, Sattelle David B., Matsuda Kazuhiko	4. 巻 19
2. 論文標題 Functional impact of subunit composition and compensation on <i>Drosophila melanogaster</i> nicotinic receptors -targets of neonicotinoids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1010522
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1010522	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 該当する
1. 著者名 Koizumi Wataru, Otsubo Shuya, Furutani Shogo, Niki Kunihiro, Takayama Koichi, Fujimura Shota, Maekawa Takanobu, Koyari Ryosuke, Ihara Makoto, Kai Kenji, Hayashi Hideo, Ali Mohammad Shaokat, Kage-Nakadai Eriko, Sattelle David B., Matsuda Kazuhiko	4. 巻 103
2. 論文標題 Determinants of subtype-selectivity of the anthelmintic paraherquamide A on <i>Caenorhabditis elegans</i> nicotinic acetylcholine receptors	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 299 ~ 310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/molpharm.122.000601	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 該当する

1. 著者名 Kato Naoki, Ebihara Kana, Nogawa Toshihiko, Futamura Yushi, Inaba Kazue, Okano Akiko, Aono Harumi, Fujikawa Yuuta, Inoue Hideshi, Matsuda Kazuhiko, Osada Hiroyuki, Niwa Ryusuke, Takahashi Shunji	4. 巻 18
2. 論文標題 cis-Decalin-containing tetramic acids as inhibitors of insect steroidogenic glutathione S-transferase Noppera-bo	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0290851
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0290851	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 Ihara Makoto, Tanaka Keiji, Kai Kenji, Hayashi Hideo, Matsuda Kazuhiko	4. 巻 183
2. 論文標題 Competitive chrodriamanin B interactions with rat brain GABAA receptors revealed by radioligand binding assays	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pesticide Biochemistry and Physiology	6. 最初と最後の頁 105074 ~ 105074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pestbp.2022.105074	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 Takayama Koichi, Ito Ryo, Yamamoto Haruki, Otsubo Shuya, Matsumoto Rei, Ojima Hisanori, Komori Yuma, Matsuda Kazuhiko, Ihara Makoto	4. 巻 187
2. 論文標題 Effects of cofactors RIC-3, TMX3 and UNC-50, together with distinct subunit ratios on the agonist actions of imidacloprid on Drosophila melanogaster D 1/D 1 nicotinic acetylcholine receptors expressed in Xenopus laevis oocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pesticide Biochemistry and Physiology	6. 最初と最後の頁 105177 ~ 105177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pestbp.2022.105177	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 該当する

1. 著者名 Fujiyama Keisuke, Kato Naoki, Re Suyong, Kinugasa Kiyomi, Watanabe Kohei, Takita Ryo, Nogawa Toshihiko, Hino Tomoya, Osada Hiroyuki, Sugita Yuji, Takahashi Shunji, Nagano Shingo	4. 巻 60
2. 論文標題 Molecular basis for two stereoselective Diels-Alderases that produce decalin skeletons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 22401 ~ 22410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202106186	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 Matsuda Kazuhiko	4. 巻 77
2. 論文標題 Robust functional expression of insect nicotinic acetylcholine receptors provides new insights into neonicotinoid actions and new opportunities for pest and vector control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pest Management Science	6. 最初と最後の頁 3626-3630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ps.6182	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 Matsuda Kazuhiko	4. 巻 86
2. 論文標題 Chemical and biological studies of natural and synthetic products for the highly selective control of pest insect species	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab187	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37件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 6件)

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 昆虫の化学調節とレジリエンス
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森澄海人、西川慶祐、小野陽介、松村匡浩、高山浩一、伊原誠、松田一彦、森本善樹
2. 発表標題 ペルヒドロヒストリオニコトキシン類のニコチン性アセチルコリン受容体に対する阻害活性の構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 高山浩一、小森勇磨、伊原誠、David B. Sattelle、松田 一彦
2. 発表標題 ネオニコチノイドとの相互作用におけるショウジョウバエのD ₄ およびD ₃ サブユニットの役割
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 伊原誠、高山浩一、伊藤稜、森澄海人、武林真由花、江川瑠夏、山本新菜、木村裕紀、松田 一彦
2. 発表標題 セイヨウミツバチのニコチン性アセチルコリン受容体の機能的発現と薬理特性に対する補助因子の効果
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 森澄海人、西川慶佑、小野陽介、高山浩一、伊原誠、松田一彦、森本善樹
2. 発表標題 ベルヒドロヒストリオニコトキシン類のニコチン性アセチルコリン受容体に対する阻害活性の構造活性相関
3. 学会等名 日本農薬学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Naoki Kato
2. 発表標題 Structure-activity relationship of decalin-containing tetramic acids collected from genetically engineered fungi
3. 学会等名 5th KRIBB-RIKEN Chemical Biology Joint Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤直樹、海老原佳奈、野川俊彦、二村友史、松田一彦、長田裕之、丹羽隆介、高橋俊二
2. 発表標題 cis-デカリン含有テトラミン酸は昆虫エクジステロイド生成に関わるグルタチオンS-転移酵素Noppera-boを阻害する
3. 学会等名 第22回糸状菌分子生物学コンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高村郁実、野川俊彦、岡野亜紀子、越野広雪、沼本穂、和田大、加藤直樹
2. 発表標題 二次代謝物合成酵素阻害剤を用いた新規化合物の探索系の構築
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koichi Takayama、 Yuma Komori、 Makoto Ihara、 David B. Sattelle、 Kazuhiko Matsuda
2. 発表標題 Role of the <i>Drosophila melanogaster</i> D 4 and D 3 subunits in their interactions with neonicotinoids
3. 学会等名 Control of Human Disease Vectors、 Pests and Parasites Meeting the challenges of resistance and sustainability (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Ryo Ito、 Koichi Takayama、 Makoto Ihara、 David B. Sattelle、 Kazuhiko Matsuda
2. 発表標題 Effects of cofactors on functional expression of <i>Drosophila melanogaster</i> nicotinic acetylcholine receptors in <i>Xenopus laevis</i> oocytes and neonicotinoid actions
3. 学会等名 Control of Human Disease Vectors、 Pests and Parasites Meeting the challenges of resistance and sustainability (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sumito Mori、 Keisuke Nishikawa、 Ono Yosuke、 Koichi Takayama、 Makoto Ihara、 Kazuhiko Matsuda、 Yoshiki Morimoto
2. 発表標題 Structure-activity relationship of perhydrohistrionicotoxins for inhibition of the $\alpha 4 \beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor
3. 学会等名 Control of Human Disease Vectors、 Pests and Parasites Meeting the challenges of resistance and sustainability (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kazuhiko Matsuda
2. 発表標題 Toward comprehensive understanding of neonicotinoid actions
3. 学会等名 Control of Human Disease Vectors、 Pests and Parasites Meeting the challenges of resistance and sustainability (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小森勇磨、高山浩一、岡本直樹、清家和樹、吉成祐人、近藤周、谷本拓、丹羽隆介、David B. Sattelle、松田一彦
2. 発表標題 昆虫ニコチン性アセチルコリン受容体の先端開拓：サブユニット構成とネオニコチノイド感受性
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部・中部支部合同
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊原誠、大坪柊也、高山浩一、松田一彦
2. 発表標題 Paraherquamide A の C. elegans ニコチン性アセチルコリン受容体サブタイプ選択性の分子機構
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部・中部支部合同
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山浩一、松田一彦
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体のダイナミズムの解明に基づく昆虫制御の先端開拓
3. 学会等名 先進ゲノム支援
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山 浩一、伊藤 稜、伊原 誠、松田 一彦
2. 発表標題 ショウジョウバエ D 1/D 1 ニコチン性アセチルコリン受容体へのアセチルコリンおよびイミダクロプリドのアゴニスト活性に対する受容体発現補助因子およびサブユニット比の影響
3. 学会等名 日本農薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 小森勇磨、高山浩一、岡本直樹、清家和樹、吉成祐人、近藤周、谷本拓、丹羽隆介、David B. Sattelle、松田一彦
2. 発表標題 ショウジョウバエニコチン性アセチルコリン受容体の多様なネオニコチノイド感受性とRNAi によるサブユニット遺伝子発現抑制の効果
3. 学会等名 日本農薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊原誠、大坪柊也、高山浩一、松田一彦
2. 発表標題 Paraherquamide A の C. elegans ニコチン性アセチルコリン受容体に対するサブタイプ選択性の分子メカニズム
3. 学会等名 日本農薬学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山浩一、小森勇磨、岡本直樹、吉成 祐人、清家和樹、丹羽隆介、伊原誠、David B. Sattelle、松田一彦
2. 発表標題 シヨウジョウバエのニコチン性アセチルコリン受容体に対するネオニコチノイドの活性を支配する因子
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大坪稔也、高山浩一、松本怜、前川貴信、伊原誠、David. B. Sattelle、松田一彦
2. 発表標題 殺線虫活性をもつインドールアルカロイドparaherquamide AのL-type ニコチン性アセチルコリン受容体選択性の分子機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 加藤直樹、野川俊彦、海老原佳奈、二村友史、松田一彦、丹羽隆介、高橋俊二、長田裕之
2. 発表標題 遺伝子改変糸状菌より収集したデカリン含有テトラミン酸化合物の構造活性相関
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山浩一、松田一彦
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体のダイナミズムの解明に基づく昆虫制御の先端開拓
3. 学会等名 先進ゲノム支援
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高山浩一、松本怜、大坪柊也、伊原誠、松田一彦
2. 発表標題 ショウジョウバエ D 1/D 1 ニコチン性アセチルコリン受容体へのアセチルコリンおよびイミダクロプリドのアゴニスト活性に対する受容体発現補助因子およびサブユニット比の影響
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山浩一、松本怜、大坪柊也、伊原誠、松田一
2. 発表標題 ショウジョウバエ D 1/D 1 ニコチン性アセチルコリン受容体へのアセチルコリンおよびイミダクロプリドのアゴニスト活性に対する受容体発現補助因子およびサブユニット比の影響
3. 学会等名 日本農芸化学会関西支部
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 植物間接防衛物質のターゲット蛋白質の再構築と応用
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高山 浩一、小森 勇磨、神谷 昌輝、小泉 航、伊原 誠、松田 一彦
2. 発表標題 ショウジョウバエのニコチン性アセチルコリン受容体の薬理学的特性
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊原 誠、高山 浩一、小森 勇磨、神谷 昌輝、西浦 凜、松田 一彦
2. 発表標題 キイロショウジョウバエのニコチン性アセチルコリン受容体機能発現におけるRIC3の関与
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大坪 柊也、小泉 航、前川 貴信、伊原 誠、松田 一彦
2. 発表標題 パラヘルクアミドAの線虫ニコチン性アセチルコリン受容体阻害活性の分子基盤
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊原誠、田中啓司、松田一彦
2. 発表標題 殺虫性メロテルペン化合物 chrodriamanin B のラット脳膜画分に対する作用
3. 学会等名 日本農薬学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 昆虫の神経イオンチャンネルと除虫菊によるピレスリン生合成の制御に関する化学生物学的研究
3. 学会等名 日本農芸化学会西日本・中四国・関西支部（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 グリーンリカバリーを目指したネオオーガニック
3. 学会等名 日本学会議公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kazuhiko Matsuda
2. 発表標題 Structure-activity relationship and biosynthesis of okaramines, indole alkaloids produced by <i>Penicillium simplicissimum</i> that target ligand-gated chloride channels in insects
3. 学会等名 Pacifichem 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 植物間接防衛物質のターゲット蛋白質の再構築と応用
3. 学会等名 日本農芸化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊原誠、高山浩一、小森勇磨、神谷昌輝、西浦凜、松田一彦
2. 発表標題 キロシヨウジョウバエのニコチン性アセチルコリン受容体機能発現におけるRIC3の関与
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山浩一、小森勇磨、神谷昌輝、小泉航、伊原誠、松田一彦
2. 発表標題 ショウジョウバエのニコチン性アセチルコリン受容体の薬理学的特性
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大坪柊也、小泉航、前川貴信、伊 誠、松田一彦
2. 発表標題 パラヘルクアミドAの線虫ニコチン性アセチルコリン受容体阻害活性の分子基盤
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松田一彦
2. 発表標題 昆虫の神経イオンチャネルと除虫菊によるピレスリン生合成の制御に関する化学生物学的研究
3. 学会等名 日本農芸化学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>農業協同組合新聞で報道 真菌の二次代謝物に殺虫作用 環境に優しい昆虫制御型農薬へ期待 農業協同組合新聞で報道 ネオニコチノイド系殺虫剤の新しい作用機構を解明 https://www.kindai.ac.jp/agriculture/news/media/2023/03/038305.html 日刊工業新聞で報道 経営ひと言 / 近畿大学・松田一彦教授「常識を覆す」 https://www.kindai.ac.jp/agriculture/news/media/2023/03/038298.html 化学工業日報で報道 近畿大など、ネオニコチノイド系殺虫剤の新機構解明 https://www.kindai.ac.jp/agriculture/news/media/2023/03/038362.html Molecular Pharmacology誌に発表した論文が表紙に採用 https://molpharm.aspetjournals.org/content/103/6/299 Molecular Pharmacology誌に発表した論文の第一著者がHighlighted Trainee Authorとして紹介 https://www.aspet.org/aspnet/news/news/2023/06/06/molecular-pharmacology-highlighted-trainee-author-for-the-june-2023-issue</p>
--

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	丹羽 隆介 (Niwa Ryusuke) (60507945)	筑波大学・生存ダイナミクス研究センター・教授 (12102)	
研究 分 担 者	加藤 直樹 (Kato Naoki) (90442946)	摂南大学・農学部・准教授 (34428)	

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