

昆虫から学ぶ

京都大学大学院工学研究科 合成・生物化学専攻 教授 梅田 眞郷

【私の基礎科学の考え方】

私が大学の研究室に入って、はじめて研究を始めようとした時に感じた不安を今でも覚えているのですが、それは、それまでに莫大な数の研究者が生物の研究をして来ており、今でも世界中で何十万人という優秀な人達が研究をしているのに、私などが明らかに出来ることなどあるのだろうか、と言うことでした。しかし、研究を始めると、あっという間にその不安は解消しました。生物には解らない事ばかりで、研究室には解けなかった問題、思い通りにいかなかった実験がゴロゴロ転がっていたのです。それは研究の手ほどきをして頂いた先生の頭の中に、そして研究室に保存されている実験ノートに克明に残されていました。これらの上手く行かなかった実験は、同じ失敗を繰り返さない為ばかりでなく、次の実験の出発点となり、さらに新たな発見の糸口となるのでした。

生物は、非常に複雑で私たちの想像を超えた仕組みで働いていますから、ある仮説(目標)を立ててプロジェクトを開始し、長い時間かけて実験を積み重ねても、その仮説の証明には至らないことがしばしばです。このような研究を欧米のいわゆる一流誌と呼ばれる科学誌に投稿しても、研究成果の生物学的な意味が明確でないとして、そのほとんどは掲載を却下されます。しかし、研究の方向性が明確であり、確かな事実を記述しているのであれば、必ずどこかの研究誌には公表することが出来ます。いわゆる、転んでもただでは起きない精神があれば、実験で得た事実を公表し、知的財産として永久に保存・共有することが出来るのです。購読料を支払わなくても誰でも読むことが出来、コミュニティで広く共有されている PLOS ONE (Public Library of Science One)などの科学誌でも、成功裏に終わらなかった薬の臨床試験や疫学実験の結果、否定的な実験結果を“Positively Negative”な論文として掲載するようになって来ています。

基礎科学は、時間がかかります。うまくいかず心が折れそうになることもあります。それでも続けていける理由の一つに、研究を続けている過程で見出した事実そのものも成果としてシェアする、科学者のコミュニティがあると思います。こういう場合はこのような事実を見出したこと自体が重要な結果であり、これを同分野の研究者間で共有することで、次の発展の礎となることが出来るのです。企業でも、期待に沿う結果が出るまで何年も努力することは重要でしょう。その場合、失敗も重要な事実として共有する、いわば成果として認

識してもらえらる風土を、CTOなりが作れば、同じ過ちを犯さずに済みますし、志のある人は、折れそうになっても立ち直り、努力を続けるドライバーになるのではないのでしょうか。

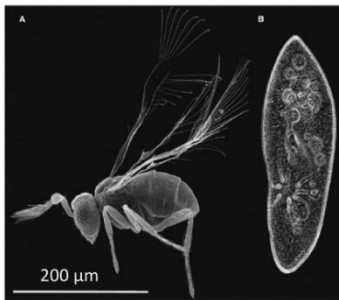
【私の研究】

現在、地球上には1千万種を越す生物が生存すると考えられていますが、私たち人類も一つの動物種として多くの生物と共に生命活動を営んでいます。最近、多くの科学者が驚いたのは、私たちの体内（大腸など）や体表面には細菌を始めとする実に多様な生物が住みついていて、その数は私たちの体を作る細胞全体の10倍以上の数にもなることでした。また、共生細菌のバランスがくずれることが、肥満、ガン、神経症など様々な病気の引き金になることも示されて来ています。この現代生物学が明らかにした事実は、私たちが万物の霊長としての特別な生命体として存在しているのではなく、多くの生物の共生体として生きていることを意味しています。私たち人類が長い将来にわたって存続し、健康な生活を送るためには、ヒトばかりでなく様々な生物の仕組みや活動を明らかにすることが是非とも必要であり、基礎生物学者に課せられた大きな課題の一つとなっています。

昆虫は、地球上で最も多様化を遂げ、繁栄している動物種であり、全ての多細胞生物の60%を占めるとも言われています。このように昆虫が繁栄を極めている理由として、1) 優れた環境適応能力、2) 小型化と飛翔能力の獲得、3) 飛翔を支える高いエネルギー代謝活性の達成、が挙げられます。一方、全ての生物は、炭素や水素、酸素などの限られた原子の組み合わせにより作り出されるタンパク質や脂質などの分子から成り立っており、数万種類の化学反応系が集まって生命活動に必要なエネルギーを生み出しています。それでは、昆虫は私たちと違ったどのような仕組みを備えているのでしょうか？例えば、下図に示すような体長が単細胞動物のゾウリムシとほぼ同じ1mm以下の昆虫でも、私たちと同じ脳・心臓・腸等の内臓組織を備えています。このような超微小昆虫は、どのようにして出来ているのでしょうか？私たちは、ショウジョウバエを材料として、昆虫繁栄の秘密を分子の仕組みを解くことで明らかにしようと研究を進めています。これまでの研究により、下図に示すような巧妙な生物の仕組みが明らかになって来ました。

昆虫から学ぶ

超小型昆虫



A: *Megaphragma mymaripenne*
B: *Paramecium caudatum* (ゾウリムシ)
(*Anthro. Struct. Develop.* 41:29, 2012)

昆虫繁栄の要因

1. 高い温度適応能力

優れた体温調節機構および
広い温度域で細胞機能を維持
するシステムの獲得

2. 小型化と飛翔能力の獲得

特異な膜脂質の構築による
高い細胞膜変形能の獲得

3. 高いエネルギー代謝活性

ミトコンドリアへの複数の脂肪酸輸
送経路を介するエネルギー代謝

以下、それぞれの研究について簡単に説明します。

1) 優れた温度適応能力

昆虫といえども、日向に行ったり日陰に行ったりして自分の体温を調節します。私たちは、常に冷たいところが好きな暑がりの変異体(*atsugari*変異体)を作って、なぜ冷たいところが好きになるのかを調べました。その結果、*atsugari*変異体は代謝活性が極めて高いことがわかり、ショウジョウバエは自分の代謝エネルギーが高いと冷たいところに行き、エネルギーが低いと温かいところに行って、体の状態に合わせて体温を調節していることがわかりました (*Science* 323:1740, 2009)。私たち哺乳動物は、常に多くの餌(他の生物)を食べ続けなければ体温が下がって死んでしまいます。このような意味では、私たちは極めてはた迷惑な生き物ですが、ショウジョウバエは0度から30度までの幅広い温度でも生きることができ、体調に合わせて体温を変える省エネ型の環境にやさしい動物と考えることが出来ます。

2) 小型化の秘密

私たちは、直径約1ミクロンのピペットで細胞を吸って、細胞膜上のイオンチャネルの活性を測定する実験をします。その際、私たちが驚いたのは、昆虫の細胞がそのピペットの中に変形して吸い込まれて行ってしまったことでした。哺乳動物の細胞は、このようなピペットには全く吸い込まれないか、また強く吸うと細胞膜が破けてしまいます。この観察を契機に、私たちは昆虫と哺乳動物の細胞の膜がどのように違うのかを分子のレベルで細かく解析しました。まず、昆虫の細胞膜の張力は、哺乳動物の1/10以下で非常に柔らかい、粘弾性に富んだ膜であることがわかりました。さらに、昆虫の細胞には、細胞膜を作っている脂質分子を膜の内外で常にとんぼ返りさせている特別なタンパク質があることがわかりました。また、このタンパク質を欠損させると哺乳動物の

細胞と同じように硬く変形しなくなることも明らかになりました。このようなユニークな性質を持った細胞は小型昆虫のみに観察されることから、変形能に優れ粘弾性に富んだ細胞膜を獲得したことが、小型化に必要な微小な体組織を作るのに有利に働いているのではないかと私たちは考えています。

3) 高いエネルギー代謝活性

私たちは、脂肪酸と呼ばれる脂質をミトコンドリアという細胞内小器官で燃焼させて、エネルギーを作っています。この脂肪酸をミトコンドリアへ運ぶゲートキーパーとして働いているのが CPT1 と呼ばれるタンパク質で、このタンパク質を欠損させると哺乳動物は死んでしまいます。ところが、ショウジョウバエでは、CPT1 タンパク質が無くとも、全く元気で、エネルギー代謝にも異常を示さないことを見出しました。この観察は、ショウジョウバエは CPT1 以外にミトコンドリアへ脂肪酸を運ぶ別の仕組みを有していることを意味しています。そこで、一連の遺伝子を調べて、新たな輸送タンパク質の候補を見つけました。昆虫の飛翔時には、単位重量あたりでヒトの百倍以上のエネルギーを産生します。CPT1 という酵素は非常に複雑な反応を介して脂肪酸の輸送を制御していますが、この経路だけでは飛翔時のエネルギーを賄うことは難しく、私たちが同定したタンパク質を介して効率良くエネルギー産生をしていると考えています。実は、ヒトも類似のタンパク質を持っていますが、まだよく調べられていませんので、今後、その機能も明らかにしようと思います。