

ロイヤル・エピジェネティクス：社会性昆虫の超長寿化の分子基盤

Royal Epigenetics: Molecular basis of the extended longevity of reproductives in social insects

課題番号：25221206

松浦 健二 (MATSUURA KENJI)

京都大学・大学院農学研究科・教授



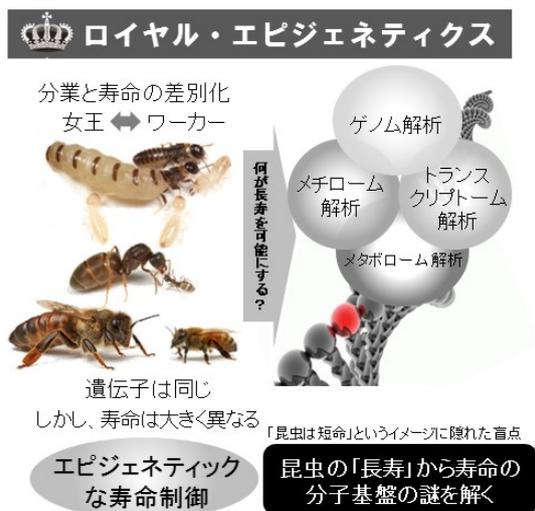
研究の概要 アリ・ハチ、シロアリなどの真社会性昆虫では、女王の寿命が数十年に上る種がある。同じ遺伝子セットでも社会役割によって遺伝子発現が異なり、大きな寿命差が生じる。本研究は、シロアリとミツバチを材料とした社会性昆虫の女王（シロアリでは王も）の長寿の分子基盤の解明を目指している。寿命の異なるカーストの遺伝子発現比較、抗酸化機能比較、代謝比較により、女王や王の長寿をもたらす候補要因が複数明らかになってきた。

研究分野：境界農学：昆虫科学

キーワード：社会性昆虫、昆虫生態、昆虫分子生物学

1. 研究開始当初の背景

複雑で多様な寿命の仕組みを解き明かすことは、生物学の究極の課題である。従来の寿命研究では、線虫やショウジョウバエ、マウスなど各分類群の中でも短命なモデル生物を対象としており、劇的な「長寿」の分子機構については未開拓である。アリ・ハチ、シロアリなどの真社会性昆虫では、女王の寿命が数十年に上る種が稀ではない。さらに、同じ遺伝子でも社会役割が異なれば遺伝子発現の違いにより、数十倍もの寿命差が生じており、寿命を制御する分子基盤の解明に絶好の材料である。



2. 研究の目的

本研究では、ゲノム・メチローム・トランスクリプトーム解析など最新の分子生物学的手法を駆使し社会性昆虫の繁殖カーストの圧倒的な「長寿」を可能にする分子基盤を解明し、寿命の進化ダイナミズムの統合的理解を目指す。

3. 研究の方法

シロアリの王と女王の長寿の分子基盤

女王の遺伝的不老不死化と王の超長寿化をもたらした「単為生殖による女王継承システム (AQS)」の分子基盤の解明と、寿命の性差やカースト差に関わる遺伝子の探索と機能解明を行う。トランスクリプトーム解析により発現量の異なる遺伝子を探索方向と、ゲノム解析・メチローム解析によりプロモーター領域も含めたメチル化の全貌を明らかにする方向の両側からアプローチし、既知の寿命関連因子との照合にとどまらず、新規の長寿因子を含めて網羅的に探索する。さらに、老化の原因となる活性酸素に対する王と女王の対抗戦術を解明するため、活性酸素発生を抑える代謝機構とそれを除去する抗酸化能の解析を行う。

ミツバチ女王の長寿の分子基盤

ロイヤラクチンを摂取させた後のミツバチの染色体の網羅的なメチローム解析、さらにメチル化因子と寿命との関係についての解析を実施し、ロイヤラクチンによるエピジェネティック制御と寿命との関係を明らかにする。また、寿命とクロマチンのアセチル化

との関係についても解析する。さらに、女王蜂分化を再現したショウジョウバエ飼育モデル系を用いて、ロイヤラクチン投与/過剰発現後の脂肪体から分布される液性因子をハエの脂肪体のトランスクリプトーム解析により寿命を制御する内因性因子を同定する。

4. これまでの成果

シロアリの王と女王の長寿の分子基盤

ヤマトシロアリの王、女王、雌雄のワーカー、雌雄の兵アリ、雌雄の有翅虫の全 mRNA 解析を行い、10,238 個の発現遺伝子からなる遺伝子リストが完成した。シロアリの王・女王の長寿の分子基盤を理解する上で最も重要な遺伝子情報基盤が整った。この発現遺伝子リストに基づく発現比較を行い、着目する遺伝子の発現量のカースト間差、性差、年齢依存性を速やかに調べることでできるデータベースを構築した。RNA-seq により 53 種類の化学受容に関わる遺伝子が見つかり、そのうち 41 種類が化学受容体（嗅覚受容体 22 種類、味覚受容体 7 種類、イオントロピック型受容体 12 種類）であり、12 種類が輸送タンパク（匂い分子結合タンパク 9 種類、化学感覚タンパク 3 種類）であることが分かった。発現比較解析により、これらのうち、約 81% は発現量にカースト間差が見られ、約 8% は性差が見られた。また、王または女王でのみ顕著に発現する遺伝子が明らかになり、約 62% の遺伝子は、王または女王の年齢に応じて発現量に変化していた。

ヤマトシロアリの女王と他のカースト間で酸化ストレスによるタンパク質、DNA および脂質の傷害レベルを比較し、女王が他のカーストに比べて生体分子の傷害を受けにくいことを明らかにした。また、抗酸化酵素活性のカースト間比較により、カタラーゼ (CAT) およびスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) のうちの Cu/Zn-SOD において、女王が他のカーストより有意に高い活性を示した。このシロアリ女王のカタラーゼ活性は、ショウジョウバエ、カイコガ、オオカマキリ、ムネアカオオアリ、キイロスズメバチなど他の昆虫と比較しても有意に高いことが分かった。さらに、RNA-seq とリアルタイム PCR により抗酸化酵素遺伝子の発現量比較を行ったところ、カタラーゼ遺伝子とペルオキシレドキシシン (PRX) の一つである 1cys-PRX 遺伝子において女王で有意に高い発現が確認された。シロアリの王・女王の長寿と抗酸化システムが密接につながっていることを示すきわめて重要な結果が得られた。

さらに、ヤマトシロアリの女王が卵の表面にある卵門（卵の表面にある精子が通るための孔）を閉じることによって、有性生殖から単為生殖に繁殖様式を切り替えることを明らかにした。

ミツバチ女王の長寿の分子基盤

羽化直後の人工飼育の女王蜂と天然の働き蜂におけるクロマチン修飾の違いを解析した結果、ヒストン H3K4 のトリメチル化の割合が働き蜂に比べ女王蜂で減少しており、この H3K4 のメチル化の減少は、頭部、腹部で見られた。また、ヒストン H3K27 のトリメチル化の割合が働き蜂に比べ女王蜂で増加していた。女王蜂では働き蜂に比べクロマチン修飾を介したヘテロクロマチン化が進行し、これが女王蜂の長寿化に関与している可能性が示唆された。トランスクリプトーム解析の結果、羽化直後の女王蜂と働き蜂の腹部において、H3K4 メチル化酵素の遺伝子発現の減少と H3K27 脱メチル化酵素の遺伝子発現の減少が見られた。従って、女王蜂でのヘテロクロマチン化には、ヒストン修飾酵素が関与していることが明らかとなった。

5. 今後の計画

ヤマトシロアリの遺伝子カタログの情報を、ドラフトゲノムにマッピングし、ゲノム解析を完了する。ドラフトゲノムの情報を用いて注目する寿命関連遺伝子のイントロンのメチル化の解析を行う。また、ミツバチのヒストン修飾酵素の遺伝子発現変動のスイッチがどの時期に入るのかについても解析を行う。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

Mitaka Y, Kobayashi K, Mikheyev A, Tin MMY, Watanabe Y, Matsuura K (2016) Caste-specific and sex-specific expression of chemoreceptor genes in a termite. PLOS ONE 11(1): e0146125.

Nozaki, T. and Matsuura K (2016). "Termite queens have disproportionately more DNA in their fat body cells: reproductive division of labor and endoreduplication." Entomological Science 19(1): 67-71.

Suehiro W and Matsuura K (2015). Queen pheromone promotes production of salivary lysozyme by workers in a termite. Insectes Sociaux 62(2): 193-198.

Yashiro T and Matsuura K (2014) Termite queens close the sperm gates of eggs to switch from sexual to asexual reproduction. PNAS 111 (48): 17212-17217.

ホームページ等

<http://www.insecteco.kais.kyoto-u.ac.jp/index.html>