

内在性ステロイドホルモンは個体の寿命に影響を与えるか？

～ショウジョウバエを用いた分子遺伝学的追究～

山本 知奏（筑波大学 生物学類）

指導教員：丹羽 隆介（筑波大学 生命環境系）

目的・背景

ステロイドホルモンは、ヒトを含むほとんどの動物の発生や成長、性成熟に関与する生理活性物質である。昆虫における主要なステロイドホルモンは「エクジステロイド」と呼ばれている。エクジステロイドは昆虫の脱皮や変態の誘導に重要な役割を果たすことがよく知られている。一方で、エクジステロイドは変態後の成虫においても生合成され、長期記憶や卵形成、覚醒-睡眠サイクルの制御、求愛行動記憶などの様々な生理機能の制御に関与するとされている[1]。近年、エクジステロイド生合成に関する主要酵素の多くが同定され、幼虫期における生合成組織や発生過程における意義が解明された[2]。しかし成虫における生合成組織やその機能については明らかにされていない点が多い。

私の所属研究室では個体レベルの遺伝子解析に優れたキイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* (以下、ショウジョウバエ)を用いて、エクジステロイドの機能に関する研究を行っている。所属研究室の天久らの研究によって、エクジステロイド生合成酵素遺伝子 *neverland* (*nvd*) の RNAi 個体では寿命が減少することが明らかになった(未発表)。これまで、エクジステロイドに対する核内受容体がショウジョウバエの寿命に関与することは報告されていたが[3]、天久らの研究成果は生合成過程の関与を示すはじめての成果である。そこで私は、ショウジョウバエ成虫を研究対象として寿命におけるエクジステロイド生合成の意義、成虫におけるエクジステロイド生合成組織の特定、およびエクジステロイドの効果の性差の解明を目的として研究を行った。

材料と方法

(1) ショウジョウバエ系統

本研究において、野生型として *yw* を用いた。 *nvd* 遺伝子をトランスジェニック RNAi によってノックダウンさせるためのヘアピン型一重鎖 RNA (*nvd-IR*) の発現には *UAS-nvd-IR* 系統[4]を用いた。 *nvd-IR* を全身あるいは神経特異的に誘導させるためにそれぞれ利用した *tubP-GALA* 系統と *elav-GALA* 系統は、いずれも米国 Bloomington *Drosophila* Stock Center より入手した。

(2) 寿命測定

羽化後 8 時間以内の未交尾メスを回収し、卵巣の成熟のために 3 日間置いた。その後、オスと 3 日間交尾をさせた。オスを回収し、エタノール含有の練酵母を塗ったグレープアガーの入ったバイアルにメスを移し、25°C で飼育した。その後、1-2 日おきに成虫の生存数をカウントした。測定には野生型、神経特異的 *nvd* RNAi 個体、および全身での *nvd* RNAi 個体を用いた。

結果

神経特異的な *nvd* RNAi 成虫のオスとメスを交尾させ、そのメスの寿命を測定したところ、野生型オスと交尾した野生型メスと比較して寿命の減少が見られた。この *nvd* RNAi メスにエクジステロイド生合成経路の中間物質である 7-デヒドロコレステロール(7dC)を混ぜた餌を摂食させたところ、寿命の回復が見られた。

次に、メスの寿命に交尾をするオスの遺伝型が影響する可能性を排除するために、メスと交尾をするオスの遺伝型をすべて野生型にしたところ、意外なことに神経特異的 *nvd* RNAi メスでの寿命の減少は見られなくなった。逆に、野生型メスを神経特異的 *nvd* RNAi オスと交尾させたところ、野生型メスの寿命の減少が見られた。オスがメスの寿命に影響を与えることの信ぴょう性を確かめるために、現在、 *nvd* RNAi 個体を用いた詳細な寿命の測定を行っている。結果は発表会にて示す。

考察

今回の寿命測定の結果から、エクジステロイドは成虫の寿命を制御しているということが示唆された。また、メスの寿命が交尾をするオスの神経系での *nvd* の活性に依存して変化することを示唆する結果から、エクジステロイドによって制御させるオスの何らかの要因がメスの寿命に影響を及ぼしている可能性が見出された。今後、交尾の際にオスからメスに受け渡される物質や交尾刺激など、どのファクターがメスの寿命に影響を及ぼしているのかを検討していく。また、エクジステロイド生合成に欠陥のある成虫の寿命が既存の寿命制御メカニズム(インスリンシグナルなど)に影響を与えるかどうか、詳細な発現解析などで追究していく。ショウジョウバエ成虫におけるエクジステロイドの役割を明らかにすることができれば、昆虫だけでなく幅広い生物に存在するステロイドホルモンによる生理活性機能の解明につながると考える。

参考文献

- [1] Schwedes and Carney (2012) *J. Insect Physiol* 58:293-302.
- [2] Niwa and Niwa (2014) *Biosci Biotechnol Biochem* 78:1283-1292.
- [3] Simon et al (2013) *Science* 299:1407-1410.
- [4] Yoshizawa et al (2006) *Development* 133:2565-2574.