

貞明皇后記念蚕糸科学賞

「桑葉の耐虫性物質の発見と利用技術の開発」

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構

生物機能利用研究部門

今野 浩太郎

功 績 概 要

1 研究の背景と経緯

桑葉はカイコの飼料として人類に利用されてきたために、他の昆虫にとっても良好な飼料であると考えられていた。ところが、本研究を行なった今野氏は、桑葉が柔らかく栄養価に富むにもかかわらず、野生状態では昆虫に食べられていることが比較的少ないことに疑問を持っていた数少ない研究者であった。一方で、桑葉にはデオキシノジリマイシン(DNJ-1)のような糖類似アルカロイドが含まれていて、ヒトの血糖値を下げる効果があることが報告され、近年は健康食品としても注目されるようになってきている。今野氏は桑葉の糖類似アルカロイドの生態学的な役割に着目し、桑葉と昆虫の相互関係について研究を開始したのであるが、まさにこの研究分野のパイオニアである。

2 研究の内容と意義

今野氏は、桑葉の乳液がカイコ以外の昆虫（エリサン、ヨトウムシ）に対して毒性を持っていることを発見した。乳液中には、1-デオキシノジリマイシン(DNJ)や1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(D-AB1)のような糖類似アルカロイドが極めて高濃度で蓄積されていることを突き止め、これらがカイコ以外の昆虫の糖代謝酵素（ショ糖分解酵素やトレハロース分解酵素）を阻害し、その発育を強く阻害することを明らかにした。一方で、カイコ幼虫は、これらの糖類似アルカロイドに対して影響を受けない酵素を持っているため、糖類似アルカロイドを摂取しても問題なく成長できることを明らかにしている。

また、桑葉の乳液中には糖類似アルカロイドのような低分子化合物だけでなく、タンパク性の昆虫発育阻害成分が存在していることを発見しMLX56と名付けた。乳液中にはMLX56と非常に構造が似ているLA-bというタンパク質の存在が、別の研究グループによって明らかにされ、両者をまとめてMLX56様タンパク質と呼ぶようになった。MLX56様タンパク質には、2つのHevein領域と、その間にExtensin領域を有するユニークな分子構造を持っていることを解明し、さらには、Hevein領域が昆虫消化管の囲食膜のキチンに吸着するとともに、Extensin領域の働きにより囲食膜の構

造が異常になり、食物の消化・吸収が阻害されることを突き止めた。一方で、カイコは MLX56 様タンパク質を摂取しても、なんら影響を受けないことから、長い進化の過程で MLX56 様タンパク質の毒性を克服し、適応したことが強く推測された。

さらに、今野氏は MLX56 遺伝子を発現させたトマトがハスモンヨトウ、ミカンキイロアザミウマ、ニジュウヤホシテントウ等の広範な害虫に強い抵抗性を有することを示し、Bt 毒素タンパク質遺伝子に代わりうる耐虫性遺伝子としての可能性を示した。現在は、MLX56 遺伝子を各種植物に組み込み、新たな耐虫性作物の開発を目指して精力的に研究を進めているところである。

このように、今野氏のこれまでの研究は、数千年の養蚕の歴史の中で気づかれなかった桑とカイコの攻防関係の発見、植物の生体防御メカニズムの解明という基礎面に加え、耐虫性作物の育種という実用面にも大きく展開しており、今後も蚕糸科学や農学全体へ多大な貢献が期待される。

貞明皇后記念蚕糸科学賞

「遺伝子組換えカイコによる有用タンパク質発現量向上に関する技術開発」

国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構

生物機能利用研究部門

立松 謙一郎

功 績 概 要

1 研究の背景と経緯

平成12年に農業生物資源研究所の田村俊樹博士らにより遺伝子組換えカイコの作出技術が開発され、遺伝子組換えカイコによる高機能シルクと有用タンパク質（組換えタンパク質）の生産技術の開発による新産業創出の取組が進んでいる。カイコを用いた組換えタンパク質発現系は、(株)免疫生物研究所や立松氏が開発中の遺伝子組換えカイコ発現系と、鳥取大学の故前田進博士らが開発したカイコバキュロウイルス発現系がある。後者では九州大学の日下部宜宏教授とKAICO(株)による新型コロナウイルス抗体検査キットなどが近年注目されている。カイコを用いた2種の発現系は、得意とするタンパク質の種類、糖鎖修飾の構造、ウイルス利用の有無などの違いがあり、互いに相補する関係である。いずれにおいても、製品化を進める企業においては、カイコ1頭あたりの組換えタンパク質の発現量は製造コストに直結するため、発現量の向上が強く望まれている。

2 研究の内容と意義

遺伝子組換えカイコによる組換えタンパク質発現量の向上のため、立松氏は発現系の各種改良を行い、組換えタンパク質の発現量を当初の178倍に向上した（1頭あたり0.13mg → 23mg、図1）。具体的には、当初は組換えタンパク質を中部絹糸腺で発現させていたが、後部絹糸腺においても発現を可能にし、従来利用していた酵母の転写因子GAL4を他の転写因子に置き換えることなどにより、飛躍的な向上に成功した。本技術は、立松氏が主となって非凡な工夫と努力によって開発した技術であり（特許登録済8件）、現在は発現量がさらに向上している（特許出願3件準備中のため非公開）。

研究の意義は、開発した技術が実用化につながっていることである。これまでに、遺伝子組換えカイコで生産したタンパク質を用いた製品が7種以上、複数企業によって上市され、4種以上の製品開発も進行中である。例えばニッポーボーメディカル(株)は、他の生産系では生産が困難な骨粗しょう症マーカータンパク質の安定生産を可能にし、製品を上市した（図2）。当製品は国内外の検査センターを中心に普及し、

平成26年には130万テスト分が出荷されている。その後出荷数は増えており、さらに他の組換えタンパク質の利用も進められている。立松氏が開発した発現量向上技術のいくつかは既に企業数社に技術移転済みであり、新産業創出に大きく貢献する技術であるため、本研究の意義は大きい。

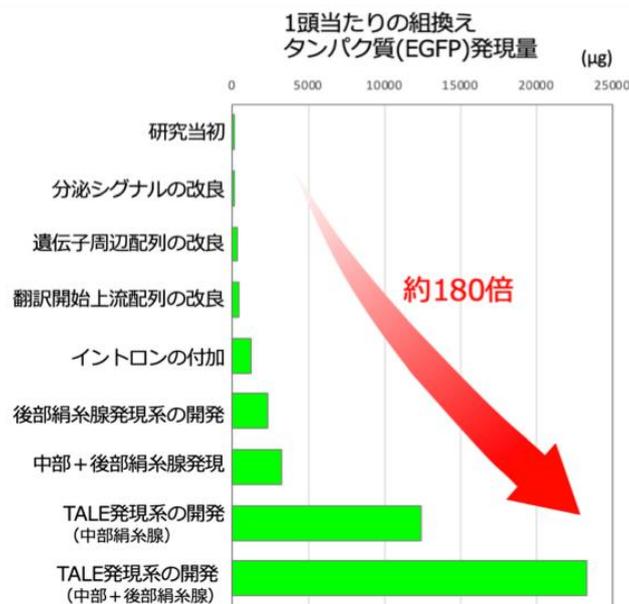


図1 発現系の改良と発現量の推移

骨粗しょう症診断用医薬品
ヒト用の骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ測定キット
「オステオリンクスTRAP-5b」



製品（左手前が、遺伝子組換えカイコを用いて製造した標準品）

図2 遺伝子組換えカイコで生産されたタンパク質を用いた製品