

## カブトムシなどの昆虫の武器の大きさが環境に応じて変化するしくみ ～細胞の記憶システムであるエピゲノムが関与～

### 1. 発表者：

小澤 高嶺（東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 特任研究員）  
岡田 泰和（東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 助教）  
太田 邦史（東京大学大学院 総合文化研究科 広域科学専攻 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆カブトムシやクワガタなどの昆虫の「武器」は、生育時の栄養によって大きさが顕著に変わることが知られています。今回、その個体差が生まれるしくみを明らかにしました。
- ◆武器の大きさは、DNA 配列だけによらず環境に応じて書き換え可能な細胞メモリー機構である「エピゲノム」によって、とくに環境に影響を受けやすいことがわかりました。
- ◆本研究により、生物がエピゲノムを介して環境に適応し、多様な姿をとる仕組みが明らかにされ、大型の角・アゴを持つカブトムシ・クワガタの育成や、同様な機構で人が発症する生活習慣病の克服などに結びつく可能性があります。

### 3. 発表概要：

昆虫などの動物では、同じ DNA をもっていても、環境に応じてその姿を様々な形に変化させることができます。たとえば、個体の密度によって姿を変えるサバクトビバッタや、幼虫期の栄養でその生涯（女王か働き蜂）が大きく変わるミツバチなどが知られています。武器甲虫であるカブトムシの角やクワガタの大アゴも、幼虫期の栄養条件によって著しく大きさが変化します。面白いことに、この性質は人間の疾患などにも関与することが最近わかってきました。

このような個体の差を生み出すしくみの一つとして、同一ゲノム情報を持つ細胞にさまざまな個性を与える「エピゲノム」（注1）という機構が注目されています。しかし、エピゲノムと表現型可塑性の関係については不明な点が多く残されていました。

そこで、本研究では武器をもつ甲虫「オオツノコクヌストモドキ」をモデルとして用い、幼虫時の栄養によって大きく影響を受ける大アゴのサイズが、エピゲノムに関わる因子によってどのように制御されているかを調べました。まず、この昆虫で機能しているエピゲノム関連遺伝子を超高速 DNA 配列解析装置によって網羅的に探し出し、RNA 干渉（注2）という方法で片端からそれらの働きを一つ一つ弱める実験を行うことで、どの因子が重要な働きをしているかを明らかにしました。その結果、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC、注3）の働きにより、とくに武器サイズが幼虫期の栄養状態に応じて変化しやすくなっていることがわかりました。興味深いことに、HDAC の働きに影響を与えた時に、大アゴとハネの大きさが逆方向に変化することも明らかになりました。以上の結果から、環境に応じてサイズが変化しやすい武器は、エピゲノムによって発生初期に予め特別な調節がおこなわれていることが、はじめてわかりました。

### 4. 発表内容：

#### ■背景

生物はたとえ同じ DNA をもっていても、環境に応じてその姿を様々な形に変化させることができます（「表現型の可塑性」という）。たとえば、集団密度に依存してハネの長さを変える

サバクトビバッタや、ローヤルゼリーの給餌によって幼虫期に階級が決定（女王あるいは働き蜂）するミツバチは、その好例です。ヒトにおいても、胎児期や成長期の栄養環境は成長後の体質に様々な影響を与えています。

表現型可塑性のなかでもとりわけ顕著なのは、カブトムシやシカの角、クジャクの羽根など、動物が持つ武器や装飾器官です。これらは成長期の栄養環境によって著しい個体変異を示します。武器や装飾器官は、配偶相手を巡るオス同士の闘争や、異性へのアピールのため進化してきたと考えられています（性選択）。武器は生存そのものには必須ではありません。そのため、十分な栄養を得られなかった個体は、武器への投資を「節約」して小さくします。一方、栄養条件の良い個体は資源を大いに武器に投資して巨大化させ、配偶相手の獲得を有利にします。このような性選択形質の著しい変異性は、多くの動物に広くみられる普遍的な性質です。

近年、生物の複雑で精巧な作りを支える仕組みとして「エピゲノム」という DNA 配列によらない細胞記憶機構が注目されています。一つの受精卵に由来する細胞は、発生が進むにつれて、心臓や目などのさまざまな組織や器官に分化します。このとき DNA や、それを取り巻くヒストンというタンパク質に、メチル基などの官能基が結合する「エピゲノム制御」が細胞の個性化を運命付けます。iPS 細胞技術では、この細胞の記憶を人工的に喪失させることで、いろいろな細胞に変化する能力を生み出します。また、細胞は発生時の環境を記憶し、それに応じてさまざまな状態変化をもたらすと考えられています。これにより、たとえば胎生期の影響状態により、胎児の生涯の疾患リスクが変化することも知られています。

## ■内 容

本研究では、武器をもつ甲虫「オオツノコクヌストモドキ」を用いて、闘争に用いる大アゴのサイズ（栄養によって大きく影響を受ける）が、エピゲノムに関わる因子によってどのように制御されているかを調べました。具体的には、超高速並列 DNA 配列解析装置を用いて本種の主要なエピゲノム制御因子の遺伝子配列を決定し、RNA 干渉によってエピゲノム制御遺伝子を網羅的に不活性化しました。その結果、エピゲノムを制御する因子の一種、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の一部が、オオツノコクヌストモドキの大アゴ発達に特異的に影響をもたらしていることが明らかになりました。HDAC の不活性化は大アゴに強い影響を持つ一方で、他の器官への発生の影響は軽微でした。この結果から、環境に応じて影響を受けやすい器官ほど、エピゲノム制御因子による支配が強いことがわかりました。本研究では、武器サイズの著しい変異性と、エピゲノム制御の関連をはじめ明らかにしました。

## ■影響・波及効果

発生・発達過程での環境がいかにして個体のその後の性質や疾患リスクに影響するかは、ゲノム医学や細胞生物学、遺伝学、再生医学、行動学、生態学、進化学など、現代の多くの生物学分野にとって中心的な課題です。細胞の可塑性と形態発生の可塑性に共通性を見出した本研究は、将来的には基礎から応用まで幅広い分野への波及効果が期待されます。

本研究は生態発生学を専門とする岡田泰和（東京大学 助教）および分子生物学を専門とする太田邦史（東京大学 教授）らによる分野横断的な共同研究として実施されたものです。また、本研究の一部は、山田科学振興財団および、創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、生命動態拠点研究費、科学研究費補助金（新学術領域研究費・挑戦的萌芽研究費）により、文部科学省と日本医療研究開発機構を通して助成されました。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Proceedings of National Academy of Science USA」 Early Edition

(米国科学アカデミー紀要)」（オンライン速報版 2016 年 12 月 12 日掲載予定）

論文タイトル：Histone deacetylases control module-specific phenotypic plasticity in beetle weapons

著者：Takane Ozawa, Tomoko Mizuhara, Masataka Arata, Masakazu Shimada, Teruyuki, Niimi, Kensuke Okada, Yasukazu Okada, and Kunihiro Ohta

DOI 番号：doi/10.1073/pnas.1615688114

アブストラクト URL：http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1615688114

## 6. 問い合わせ先：

東京大学 総合文化研究科

助教 岡田 泰和（おかだ やすかず）

〒153-8505 東京都目黒区駒場 3-8-1

Tel：03-5454-6794 / 090-1386-2555

okayasukazu@gmail.com

東京大学 総合文化研究科

教授 太田 邦史（おおた くにひろ）

〒153-8505 東京都目黒区駒場 3-8-1

Tel：03-5465-8834 Fax：03-5465-8834

kohta@bio.c.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

（注1）エピゲノム

環境に応じて柔軟に変化可能な細胞の記憶のしくみ。ソフトな遺伝。DNA に結合するクロマチンや DNA そのものに対するメチル基などの結合によって、後天的な記憶のためのマークが入ることによって維持される。

（注2）RNA 干渉

短い二本鎖の RNA を細胞内に導入すると、同じ配列を持つ遺伝子だけが発現を抑制され、機能が制限される現象。これを用いることで、特定の遺伝子の機能を効率的に解析できる。

（注3）ヒストン脱アセチル化酵素

エピゲノムを制御する因子の一つ。ヒストンに結合したアセチル基を外す酵素で、遺伝子発現の制御に関与する。抗癌剤や抗てんかん薬の一種はこの酵素の働きを抑制する。

8. 添付資料：



図1：甲虫の武器形態の栄養依存性

クワガタの大アゴなどの武器は、幼虫期の栄養状態が悪いと、相対的なサイズが小さくなり、逆に栄養が良い時は、極端に大型化する

(Histone deacetylases control module-specific phenotypic plasticity in beetle weapons  
Ozawa et al., PNAS, 2016, doi/10.1073/pnas.1615688114 より一部改変)

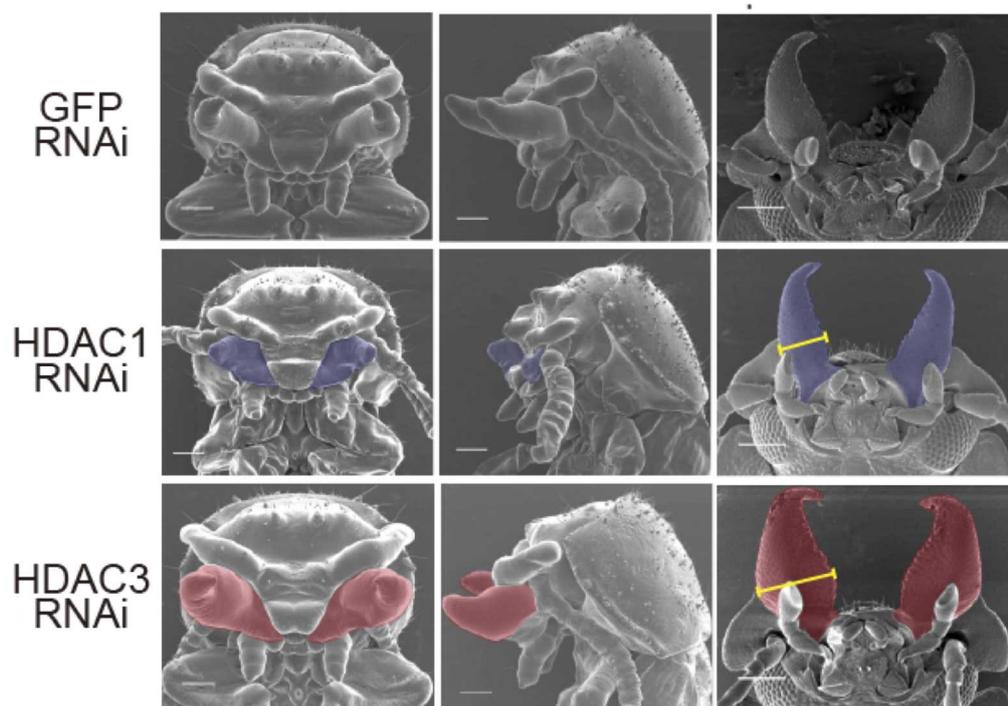


図 2 : HDAC の機能阻害をしたオオツノコクヌストモドキの頭部 (走査型電子顕微鏡像)  
 HDAC1 を阻害すると大顎が小型化し、HDAC3 を阻害すると逆に肥大化する。  
 (HDAC の機能を阻害した際の大アゴ部分を、画像上で着色してあります)  
 (Histone deacetylases control module-specific phenotypic plasticity in beetle weapons  
 Ozawa et al., PNAS, 2016, doi/10.1073/pnas.1615688114)

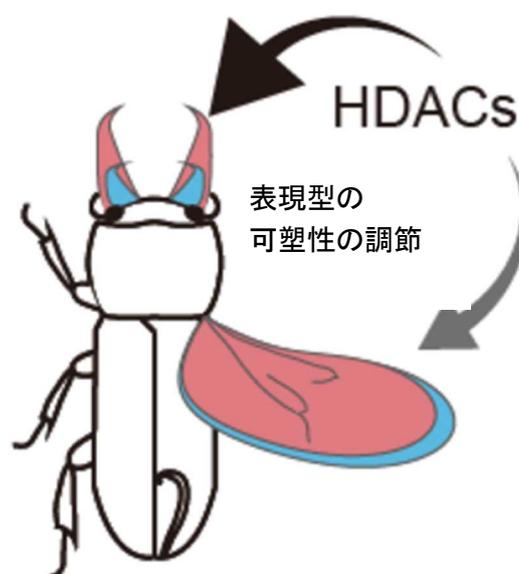


図 3 大顎とハネにだけ HDAC 阻害の影響が強く出る。両者の変化の方向は逆である。  
 (Histone deacetylases control module-specific phenotypic plasticity in beetle weapons  
 Ozawa et al., PNAS, 2016, doi/10.1073/pnas.1615688114 より一部改変)