

モデル生物と非モデル生物との対比で迫る 栄養環境への適応機構

上村 匡^{1,2,3}, 渡辺 佳織¹, 服部 佑佳子¹

栄養環境は動物の一生、さらには次世代にまで影響を与える。モデル生物と、自然界で特定の栄養環境に適応する近縁の非モデル生物との対比により、進化の過程で獲得された巧みな適応機構が研究され始めている。本稿では、食性が異なるショウジョウバエ近縁種を用いて、栄養バランスへの適応機構を研究した例をまず紹介する。比較マルチオミクス解析を行った結果、TGF- β /Activin シグナル伝達経路を介して高炭水化物食に適応できる種と、その経路が働かず、適応できない種が見いだされた。また、低栄養環境である洞窟に適応した淡水魚も非モデル生物として注目されている。複数の洞窟生息群の間で、摂食量、脂肪の蓄積、インスリン応答性などの形質に多様性がみられ、それぞれの基盤となる遺伝的要因の解明が研究のターゲットとなっている。

1. はじめに

生物の一生は、成長や老化に伴うさまざまな段階により構成され、生物は各段階において量的あるいは質的な特徴（形質）を示す。幼い個体が成体まで成長するのに要する日数や成体に達する割合、子孫を残す生殖能力、加齢に伴う特定の病気の発症率、そして寿命などが形質の例としてあげられる¹⁾。個体間や集団間に生じる形質の違いを定量

的に表現し、その原因を分子反応系のレベルで理解することが求められている。そのために、ゲノム全体にわたって体系だった遺伝学的アプローチが適用できる一握りの生物種が、「モデル生物」として選ばれている。そして一定の遺伝学的背景を持つ系統を出発点として、遺伝子型間の差と形質の違いとの因果関係を検証するアプローチが、日常的に採用されてきた。

一方で、個々の生物種は、実験室の環境とは大きく異なる自然界において、進化の過程で多様な形質を獲得している。その中には、モデル生物にはみられない振る舞いをする「非モデル生物」が多く存在する。既存のモデル生物とは異なる形質を示すそれらの動物を実験室で飼育し、モデル生物の形質と比較するアプローチも注目されている²⁻⁴⁾。当初、非モデル生物は個体の形態進化や遺伝子の有無に着目した研究に用いられることが多かった。近年では、次世代シーケンズ解析技術の発達などにより、冬眠のような生理学的、あるいは共生のような個体間相互作用の観点からも、研究材料として注目されている⁵⁾。

遺伝子型に加えて、環境要因も個体の一生に大きな影響を与えることがすでに示されており、その主要因の一つが栄養である⁶⁻⁸⁾。各動物は多様な栄養環境と相互作用しながら、それぞれの食性を獲得してきた。本稿ではまず、ショウジョウバエ近縁種の中のうち、さまざまな物を食べることでできる広食性種と、特定の物のみを食べる狭食性種とを対比させることで、広食性種が持つ栄養環境への柔

¹ 京都大学大学院生命科学科 (〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学・生命科学総合研究棟 (G棟) 1階 118号室)

² 京都大学大学院生命科学科附属生命動態研究センター (〒606-8501 京都府京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部構内F棟1階)

³ AMED-CREST (〒100-0004 東京都千代田区大手町1-7-1 読売新聞ビル20階)

Model and non-model organisms: Novel adaptive mechanisms to nutritional environments

Tadashi Uemura^{1, 2, 3}, Kaori Watanabe¹ and Yukako Hattori¹

(¹ Graduate School of Biostudies, Kyoto University, Building G, Room 118, Yoshida Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan,

² Research Center for Dynamic Living Systems, Kyoto University, Building F, Medicine Campus, Yoshida Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan, ³ AMED-CREST, AMED, 1-7-1 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2021.930067

© 2021 公益社団法人日本生化学会

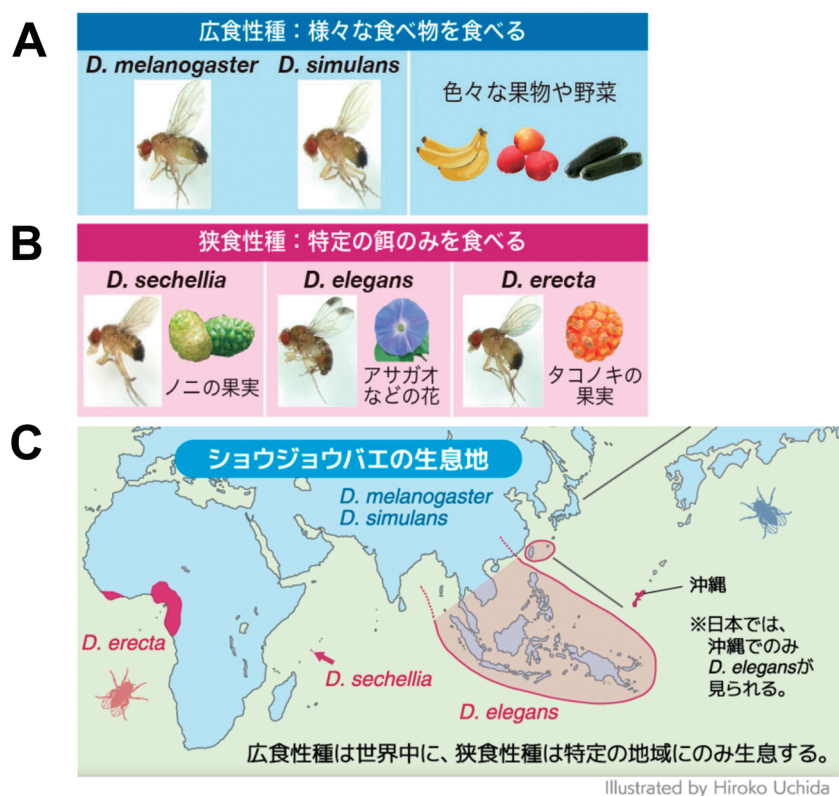


図1 食性の異なるショウジョウバエ近縁種とその生息域
 (A)広食性2種のオスと自然界での餌。(B)狭食性3種のオスと、各種の自然界での餌。(C)各種の生息域。Hiroko Uchidaのイラストを許可を得て使用。文献9より一部改変。

軟な適応機構を明らかにした研究を紹介する⁹⁾。次に、低栄養環境である洞窟に適応した淡水魚の複数の個体群が、摂食量、脂肪の蓄積、インスリン応答性などの形質に多様性を示すことを報告した一連の論文を紹介する¹⁰⁻¹²⁾。これらの研究からみえてきた知見を基に、今後、非モデル生物をどのようにいっそう有効に活用するかを議論する。

2. ショウジョウバエ近縁種間の適応能力の差を生む炭水化物応答機構

1) ショウジョウバエ近縁種にみられる食性の違い

キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) は、先駆的な遺伝学的アプローチが絶え間なく開発されている代表的なモデル生物の一つである。ヒトを含む哺乳類と比較すると、機能的に同等な器官やホルモンなど、多臓器連関の基盤となる多くの制御因子が保存されている^{13, 14)}。そのため、栄養環境への適応機構を研究する系としても注目されており、餌中の栄養成分が、幹細胞の増殖^{15, 16)}、ボディサイズ^{17, 18)}、寿命¹⁹⁾などに与える影響が研究され、動物種間で保存された原理の解明につながっている。

D. melanogaster は自然界では全世界の人家近くに生息し、発酵したさまざまな果物や野菜を食べる広食性種である (図1A, C)³⁾。一方で、その近縁種には、*Drosophila sechellia* のように限られた地域にのみ生息し、発酵した特定の植物だけを食べる狭食性種も存在する (図1B, C)^{3, 20)}。

狭食性種が特定の植物の果実を好んだり、その果実に含まれる毒に耐性を持つ仕組みについては、嗅覚や味覚受容の違いなどから研究されてきた^{21, 22)}。一方で、広食性種がどのようにしてさまざまな栄養環境に柔軟に应答し、適応を実現しているかについては不明な点が残されていた。そこで、我々は、ゲノム情報が解読されているショウジョウバエ近縁種のうち、広食性2種 (*D. melanogaster* と *Drosophila simulans*) と狭食性3種 (*D. sechellia*, *Drosophila erecta*, および *Drosophila elegans*) に着目した (図1A, B)。そして、これらの近縁種間での栄養環境に対する適応能力の差を見だし、遺伝子発現および代謝産物を対象とするマルチオミクス解析を行うことで、広食性種がより多様な栄養環境に適応できるメカニズムの解明を目指した⁹⁾。

2) 成長期における栄養バランスへの適応能力は近縁種間で大きく異なる

栄養環境の違いを捉えるためには、どのような餌を用意し、適応能力をどのように評価すればよいのだろうか。我々が注目したのが、食餌中の栄養素のうち、タンパク質 (Protein) と炭水化物 (Carbohydrate) の比率 (P : C ratio) で栄養バランスを変化させる方法である (図2A)。先行研究ではこの比の違いが、昆虫から哺乳類までにおいて寿命や生殖能力などの形質に大きな影響を与えることが示されている (図2B)²³⁻²⁵⁾。そこで我々は、同一カロリーで栄養バランスが異なる3種類の餌 (炭水化物の比率が高い餌、

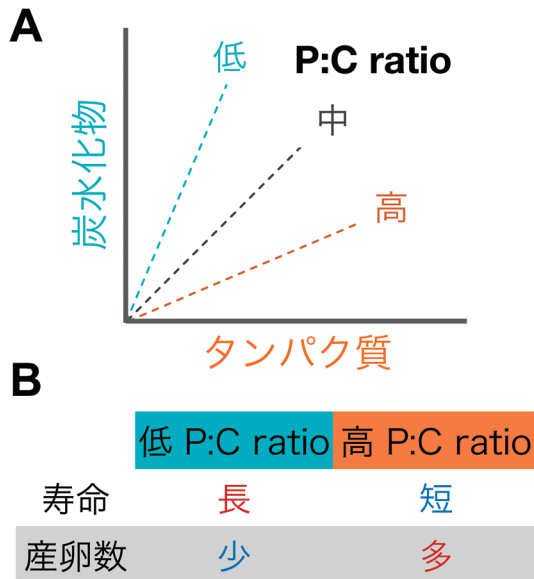


図2 食餌中の栄養バランスと、それが動物の生活史に与える影響

(A) 餌中の栄養バランスをタンパク質と炭水化物の比 (P:C ratio) で捉える。P:C ratioの高低を点線で模式的に示した。(B) *D. melanogaster* とマウスにおいて、摂食した餌中のP:C ratioの違いが寿命と産卵数に与える影響を調べた研究結果の概略図。タンパク質の比率が低い方が(低P:C ratio)寿命は長く、タンパク質の比率が高い方が(高P:C ratio)産卵数は多い²³⁾。

中程度の餌、逆にタンパク質の比率が高い餌)を作製した。そして、各ショウジョウバエ種の孵化直後の幼虫をそれぞれの餌で飼育し、次の発生段階である蛹にまで成長できた個体の割合(発生率)を指標に、栄養バランスに対する適応能力を比較した(図3A)。

その結果、広食性2種はどの餌においても多くの個体が蛹にまで成長できるのに対し、狭食性の3種はいずれも、炭水化物の比率が高い餌では成長できないことを見いだした(図3B, C)。特に、狭食性種の*D. sechellia*と*D. elegans*は、餌中の炭水化物の比率が高くなるにつれて、蛹までの発生率が顕著に低下した。一方、狭食性種*D. erecta*の発生率は上記の狭食性2種とも異なり、P:C ratioが中程度の餌において発生率が最も高かった。以上の結果から、広食性種は異なる栄養バランスに広く適応できるのに対し、狭食性種は適応できる栄養バランスの幅が狭く、狭食性種間でも最適とする餌条件が異なることがわかった。

なお、少なくとも狭食性種*D. sechellia*の幼虫は、3種類の実験室餌を同程度に摂食していたので、この種にみられる炭水化物の比率が高い餌への適応不全は、餌の好みの違いが原因ではない。また、広食性種*D. melanogaster*と狭食性種*D. sechellia*に共生する微生物の違いが、適応能力の差に寄与している可能性を検討したところ、否定的な結果が得られている。

3) 栄養バランスへの適応能力と自然界での食性との関係

次に、種間の適応能力の違いが、餌中のどの栄養成分が

鍵となって生じたのかを検討した。栄養バランスへの適応能力と自然界での食性との関係を調べるため、実験に用いた近縁5種の幼虫が野外で食べている餌の成分を、実際に採取してgas chromatography-mass spectrometry (GC-MS)を用いて分析したり、文献情報に基づいたりして比較した。その結果、広食性種が野外で食べる餌には高炭水化物食(リンゴやバナナなど)から低炭水化物食(トマトやズッキーニなど)まで幅があることがわかった。一方で、狭食性種*D. sechellia*の餌であるノニの果実や*D. elegans*の餌であるアサガオなどの花は、どちらも低炭水化物食であることを見いだした。

以上の結果から、自然界と実験室環境の両方において、広食性種は餌中の高炭水化物に高い適応能力を示すことが明らかになった。その一方で、上記の狭食性2種では、食餌中の炭水化物の比率の増加に適切に応答するメカニズムが働いていない可能性が考えられた。

4) 種間の適応能力の差を生む炭水化物への応答機構

それでは、狭食性種では働かない炭水化物への応答機構とは何だろうか。我々が研究を始めた当時、広食性種*D. melanogaster*では、全身性のTGF- β /Activinシグナル伝達経路が、炭水化物への応答機構として働くことが報告された²⁶⁻²⁸⁾。摂取した炭水化物に応答して、脂肪組織からActivinホモログの一つであるDawdle (Daw)が分泌され、末梢組織でのTGF- β /Activinシグナル伝達経路を活性化する。たとえば、腸細胞においては多糖の消化酵素などの遺伝子発現が抑制される²⁶⁾。

そこで、*D. melanogaster*のdawdle遺伝子変異体(*daw*変異体)の幼虫が、我々が用いている3種類の実験室餌に適応できるかを調べた。興味深いことに、*daw*変異体は広食性種にも関わらず、狭食性種*D. sechellia*や*D. elegans*と同様に、餌中の炭水化物の比率の増加に伴い発生率の低下を示した。さらに、幼虫期のどの段階で致死になるかを調べた結果、*daw*変異体は*D. sechellia*と同じく一齢幼虫で致死となる個体が多いことがわかった。このことから、以降は、主に*D. sechellia*と*daw*変異体の表現型の類似性に着目して解析を進めた。

まず、広食性種の野生型と*daw*変異体、そして近縁種についてRNA-seq解析を行い、異なる栄養バランスに対する遺伝子発現変動を網羅的に比較した。その結果、広食性種の野生型では、筋肉、腸、脂肪組織などの各組織で、200以上ものさまざまな代謝酵素遺伝子の発現量が、食餌間で大きく変動しないように調節されていることがわかった(図4Aの*Dmel* CS)。これに対して*daw*変異体や狭食性種*D. sechellia*ではこのような制御が働かず、発生率が低下する高炭水化物条件下では、代謝酵素遺伝子群の発現量が上昇していた(図4Aの*Dmel daw*と*Dsec*)。

遺伝子発現変動解析に加えてGC-MSを用いたメタボローム解析を行ったところ、広食性種の野生型では、検出された98の代謝産物の大半が食餌間で量は変動せず、

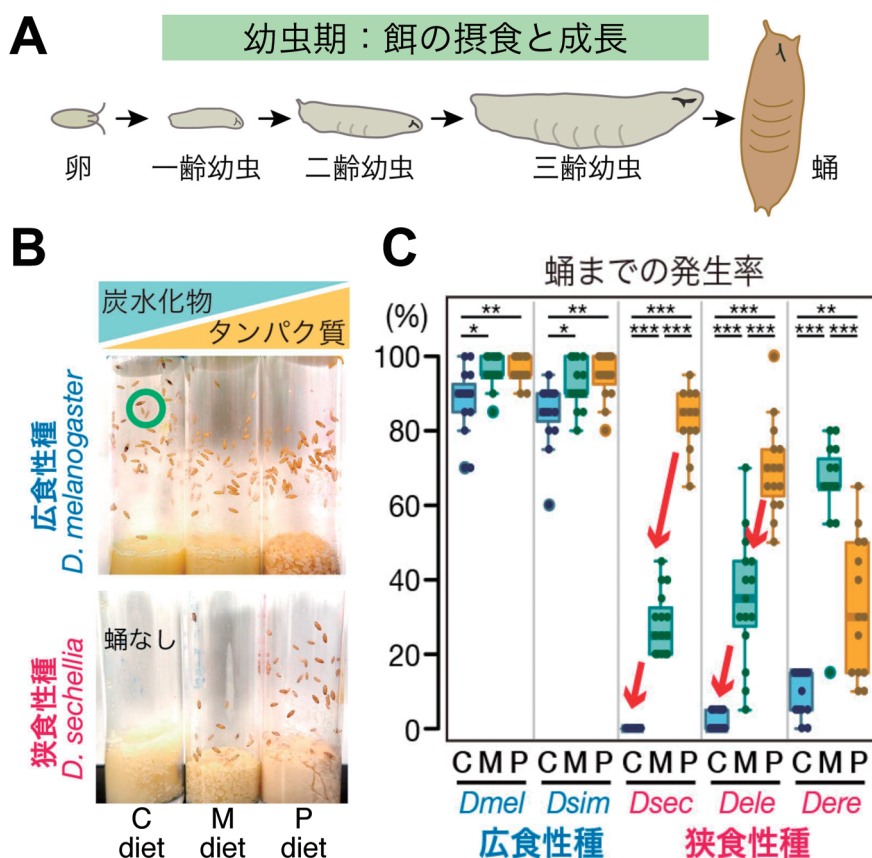


図3 ショウジョウバエ近縁種の栄養バランスに対する適応能力の比較

(A) ショウジョウバエの生活環の一部。卵から孵化したばかりの一齢幼虫が、餌を食べて蛹になるまでの幼虫期の成長に着目した。(B) 栄養バランスが異なる3種類の餌で育てた、広食性種 *D. melanogaster* と狭食性種 *D. sechellia*。緑色の丸は蛹を表す。左から、炭水化物の比率が最も高い餌 (C diet, 以降図の中でCと略記)、中程度の餌 (M diet, 図中のM)、タンパク質の比率が高い餌 (P diet, 図中のP)。(C) C diet, M diet, P dietにおける、近縁5種それぞれの発生率。各データポイントは、20匹の幼虫のうち、蛹にまで発生した個体の割合を示す。*Dmel*: *D. melanogaster*, *Dsim*: *D. simulans*, *Dsec*: *D. sechellia*, *Dele*: *D. elegans*, *Dere*: *D. erecta*. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ (Steel-Dwass test, $n = 13 \sim 15$). 狭食性種の *D. sechellia* と *D. elegans* は、餌中の炭水化物の比率が高くなるにつれて、蛹までの発生率が顕著に低下した (矢印)。文献9より一部改変。

代謝の恒常性が維持されていた。対照的に *daw* 変異体や狭食性種 *D. sechellia* では、高炭水化物条件下でそれぞれ54個と33個の代謝産物の量が増加していた。しかも、*D. sechellia* で増加した33個の代謝産物のうち27個が、*daw* 変異体で増加した代謝産物と重複していた。増加した代謝産物には、糖質代謝だけでなくアミノ酸代謝や脂肪酸代謝など、さまざまな代謝経路の中間代謝産物が含まれていた (図4B)。

以上のように、我々は、ショウジョウバエ広食性種と狭食性種間での、栄養バランスの異なる餌に対する適応能力の差や、遺伝子発現量および代謝産物量の制御に顕著な違いを見いだした。そして、広食性種では、TGF- β /Activin シグナル伝達経路を含む炭水化物応答機構が機能して代謝の恒常性が維持されているのに対して、狭食性種の *D. sechellia* は、進化の過程でこの機構を失っている可能性が強く示唆された (図5)。

5) 狭食性種 *D. sechellia* のゲノム上の原因遺伝子座を特定する試み

TGF- β /Activin シグナル伝達経路を構成する主要な遺伝子は、広食性種と狭食性種のどちらのゲノムにも保存され、転写されている。それでは、*D. sechellia* は、このシグナル伝達経路に属するいずれの遺伝子の機能を失い、高炭水化物食への応答制御や適応能力を失ったのだろうか。この問いに答えるために、広食性種 *D. melanogaster* の *daw* 変異体に加えて、TGF- β /Activin シグナル伝達経路を構成する他の遺伝子の変異体も用いて、各変異体と、狭食性種 *D. sechellia* との雑種個体を作成し、雑種個体が高炭水化物食に適応できるかどうかを検討した。その結果、*D. sechellia* が示す高炭水化物食への適応不全は、このシグナル伝達経路に属する既知の1遺伝子の機能欠損では説明できないことが示唆された。加えて、*D. sechellia* と *daw* 変異体との間で高炭水化物食への適応能力や生体応答に異なる点も複数あることから、狭食性種 *D. sechellia* では TGF- β /Activin シグナル伝達経路だけでなく、広食性種の野生型には存在する未同定の炭水化物応答機構も働いていない可

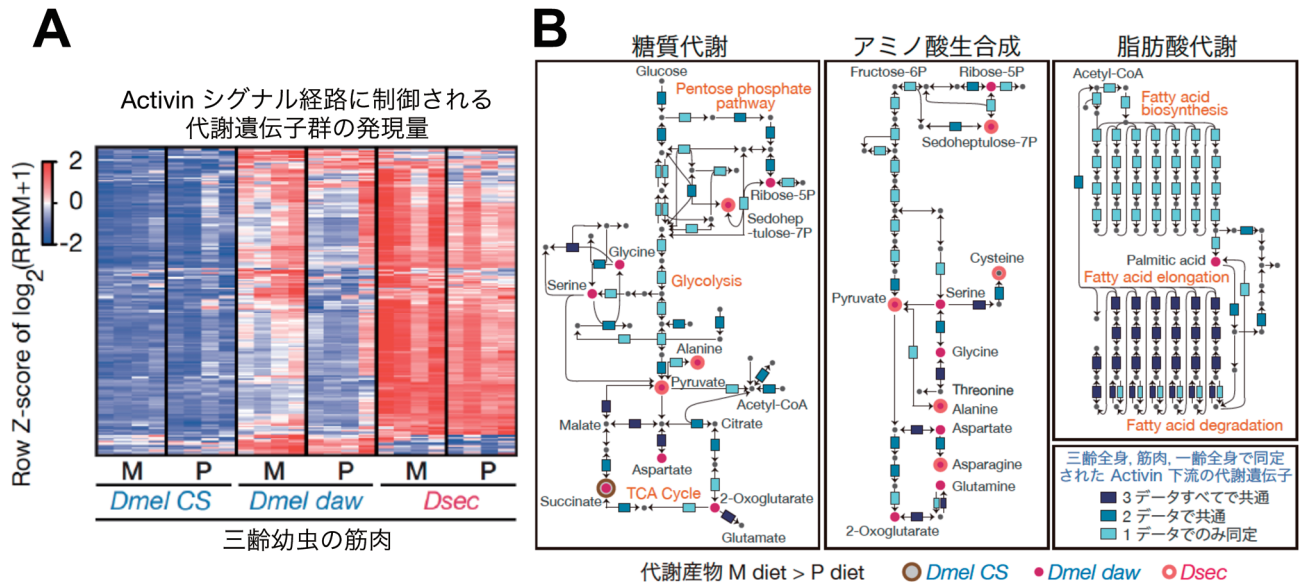


図4 高炭水化物食条件下で狭食性種 *D. sechellia* は代謝酵素遺伝子群を高く発現し、多数の代謝産物を蓄積していた (A) 炭水化物の比率が高い餌において、広食性種野生型では Activin シグナル経路によって制御されている代謝酵素遺伝子群を、狭食性種 *D. sechellia* は非常に高く発現していた。タンパク質の比率が高い P diet (P) と炭水化物の比率がより高い M diet (M) を用いて、広食性種 *D. melanogaster* の野生型 (*Dmel CS*), *daw* 変異体 (*Dmel daw*), そして狭食性種 *D. sechellia* (*Dsec*) の幼虫を育てた。後期三齢幼虫の筋肉での遺伝子発現解析を行った。そして、M diet で Activin シグナル経路によって制御される代謝酵素遺伝子群を特定した後、各条件でのそれらの発現量を Z スコアで表した。(B) Activin シグナル経路によって発現制御される代謝酵素が触媒する主な代謝経路。M diet で飼育した後期三齢幼虫の全身、同じ餌で飼育した後期三齢幼虫の筋肉、そして C diet で飼育した一齢幼虫の全身の3条件それぞれで、Activin シグナル経路によって制御される代謝酵素遺伝子群を同定した。それらの酵素が触媒する代謝経路の例を示している。矢印は、代謝酵素が触媒する各反応を、丸は一つの代謝産物を示す。矢印につけたボックスの色分けは、上記の3条件で定義された代謝酵素遺伝子群の間の重複を表す (右下の枠内の凡例を参照)。さらに、*Dmel CS*, *Dmel daw*, *Dsec* それぞれの後期三齢幼虫全身の試料において、P diet と比べて M diet で有意に増加した代謝産物も記した (枠外の凡例を参照)。文献9より一部改変。

能性が示唆されている (図5)。これらの結果は、モデル生物 *D. melanogaster* を用いた今後の栄養適応の研究に新たな指針を提供するものといえる。広食性種 *D. simulans* と狭食性種 *D. sechellia* との雑種個体を用いた研究により、高糖食への耐性を得るのに十分な *D. simulans* のゲノム領域が同定されており²⁹⁾、このゲノム領域に、我々が見いだした炭水化物応答機構に関与する遺伝子が含まれているかについては、今後の検討が必要である。

6) 成体における栄養環境の影響の種間比較

以上の研究では、成長段階である幼虫期の成長と蛹の発生に与える栄養バランスの影響を検証した。それでは、それぞれの種の成虫の寿命は、成虫期の餌の栄養バランスによってどのような影響を受けるのだろうか。我々は炭水化物の比率が中程度の餌とタンパク質の比率が高い餌の2種類を用いて、各種の寿命を測定した³⁰⁾。その結果、オスについては予想どおりの結果となった。すなわち、炭水化物応答機構を持つ広食性種 *D. melanogaster* は、餌間で寿命の差はほとんどないのに対して、応答機構が機能しない狭食性種 *D. sechellia* と *D. elegans* については、炭水化物の比率が高い餌ではより短命になった。これらの種のオスの成虫が、幼虫期での応答と同じく、炭水化物の比率が高い餌では代謝の恒常性を失っているかどうかは、今後検討する必

要がある。一方、メスについてはより複雑な結果になったが、これは餌に含まれるタンパク質の比率に応じてメスの生殖能力 (産卵数) が種ごとに異なる程度に調節され、それが寿命に影響したためと解釈している³⁰⁾。

3. 洞窟魚が示す多様な栄養への生理的応答

1) 洞窟魚メキシカンテトラの個体群

実験室と比べて、洞窟はきわめて特異な環境である (図6A)。暗黒であるため光合成による一次生産を欠いており、食物は乏しく低栄養な環境と分類されている。洞窟に生息する生物は、雨季に起きる氾濫によって河川から洞窟に流れ込んでくる栄養成分などに依存して、種を存続させている。一生を通して洞窟に生息する淡水魚類は obligatory cavefish と呼ばれ、200 種以上が報告されている。これらの種の多くは、眼の退化や色素の消失などの形態上の形質を示し、発生や進化の観点から研究されている^{31, 32)}。たとえば、眼の退化の原因は、胚発生の中でも原腸胚初期にさかのぼり、スーパーマンオーガナイザーの細胞の再配列過程にあるとの仮説が提唱されている³³⁾。

Obligatory cavefish の中でも、特に、メキシカンテトラ (*Astyanax mexicanus*) が研究に用いられてきた。その理由としては、この種が、河川に生息する両眼を保持した個体

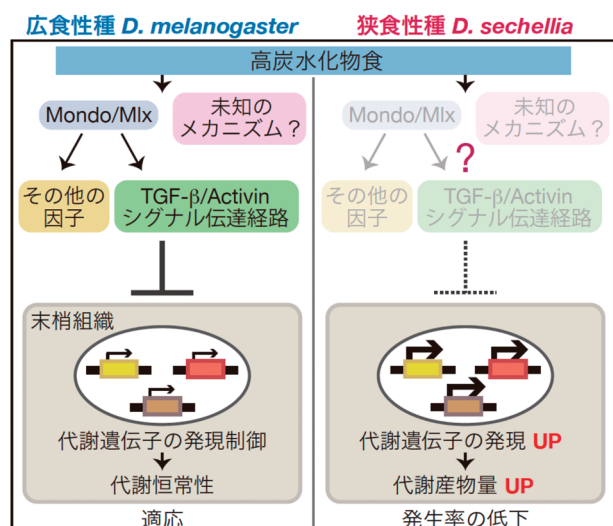


図5 広食性種 *D. melanogaster* と狭食性種 *D. sechellia* の間における炭水化物への応答機構の制御の違い

(左)広食性種 *D. melanogaster* の野生型では、TGF- β /Activin シグナル伝達経路を含む炭水化物への応答機構を介して、全身の各組織でさまざまな代謝酵素遺伝子の発現量を調節し、異なる餌条件下でも代謝恒常性の維持と適応を実現している。(右)一方で、狭食性種 *D. sechellia* では、*D. melanogaster* の *daw* 変異体と同様に、このような制御が働かず、高炭水化物条件下で代謝酵素遺伝子群の発現上昇と多数の代謝産物量の増加を示した。その結果、炭水化物の比率の高い餌で発生率が低下することを見いだした。さらに、狭食性種 *D. sechellia* と *daw* 変異体の表現型の相違点から、*D. sechellia* は TGF- β /Activin シグナル伝達経路に加えて、その他の炭水化物応答機構にも変異があり、その制御に異常を示す可能性が考えられた。このような応答機構には、未知のメカニズムや、転写調節因子複合体 Mondo/Mlx の下流で制御される TGF- β /Activin シグナル伝達経路とは別の因子(その他の因子)など、複数の候補が考えられる。図中の“?”は、*D. sechellia* の炭水化物応答機構に生じた仮説上の変異を示す。文献9より一部改変。

群(図6A左)と、眼の退化など明らかに異なる形質を示す洞窟生息群(図6A右)からなること、そして両者の間や異なる洞窟群の間での交配により、次世代が誕生することなどがあげられる。メキシコ国内の Molino, Tinaja, そして Pachón の各地域の洞窟から採取された個体群は、互いに別々に進化したと考えられており、それぞれの群は採取地名で呼ばれている。また、Molino については、同一の祖先から進化した河川生息群が現存しており、surface fish と呼ばれ表現型解析における対照として用いられている³⁴⁾。

2) 飢餓耐性を示す三つの洞窟生息群のうち Tinaja が示す「脂肪肝表現型」

洞窟生息群は限られた栄養環境に適応していることから、surface fish に比べて飢餓条件により耐性を示すことが予想された。実際、2か月間の絶食により surface fish の体重は30%減少するが、三つの洞窟生息群のいずれでも、体重の減少率は surface fish のおよそ半分にとどまっていた(図6B)¹⁰⁾。

一方で、洞窟生息群は餌を過剰に与えられると、その期間中は過食をして、代謝産物を身体に貯蔵させるのではないかと予想された。実際に若い個体を用いて摂食量を測定したところ、surface fish に比べて、Tinaja や Molino は約2倍の餌を摂取した一方で、対照的に Pachón は過食しなかった(図6B)。さらに、餌が過剰な条件下では Tinaja のみ、多量の中性脂肪が肝臓に蓄積される脂肪肝様の表現型(脂肪肝表現型)を呈することがわかった(図6B)。

以上の結果から、三つの洞窟生息群は互いに独立に進化した結果、餌が過剰な環境では異なる生理学的な応答を示すと想像できる。そして各々の個体群について、いくつかの興味深い疑問が議論されている。① Tinaja での脂肪肝表現型に寄与する原因遺伝子と、その変異は何か。表裏の疑問として、Molino では過食しつつもなぜ脂肪肝表現型を示さないのか。② Tinaja は富栄養下において脂肪肝を抱えながらも、寿命や健康状態には他の個体群と顕著な差はみられない。一方、ヒトでは、大量の脂質が肝臓に蓄積する非アルコール性脂肪性肝疾患は、肝炎を引き起こし、さらには肝細胞がんへと進行する³⁵⁾。Tinaja ではそのような症状が生じることなく肝臓に脂肪を貯蔵させるメカニズムを獲得しているのだろうか。③ さらに Pachón に目を転じれば、この個体群は十分な餌がある条件下で過食することなく、どのように絶食に対抗して体重の減少を抑えているのだろうか。Pachón は他の個体群よりも早い発生時期から内臓脂肪を蓄積することが報告されており、これは過食に依存することなく絶食時の生存を可能にするこの群特有の応答らしい¹²⁾。ヒトにおいて内臓脂肪の蓄積はさまざまな代謝異常のリスクを高めるため、内臓脂肪組織の発生を制御するメカニズムの解明は重要な課題である^{36, 37)}。Pachón と他の群を対比した解析がこの解明に貢献することが期待される。

3) 高血糖を示す洞窟生息群でのインスリン応答性と個体成長に与える影響

前述の研究では飢餓耐性を出発点としたのに対して、血糖調節に着目した研究も報告されている¹¹⁾。三つの洞窟生息群はいずれも、surface fish と比べて食後の血糖値が高い(図6B)。そして、糖負荷実験から、血糖を取り込む機能が surface fish より低下していることがわかり、さらに、Tinaja と Pachón については、その原因がインスリン抵抗性にあることが示された(図6B)。これら二つの個体群が示すインスリン抵抗性の原因は、それぞれの個体群のインスリン受容体遺伝子のミスセンス変異が原因であった。インスリンは成長に必要なホルモンの一つであり、筆者らはさらに、この変異が個体成長に与える影響についても調べている。哺乳類では、インスリン受容体の機能喪失で発育遅延が生じるが、魚類ではこの変異により体重や体長が増加しており、これらの違いがどのようなメカニズムで生じているかは現時点で不明である。

さらに、本研究では、洞窟生息群の血糖値が高いこと

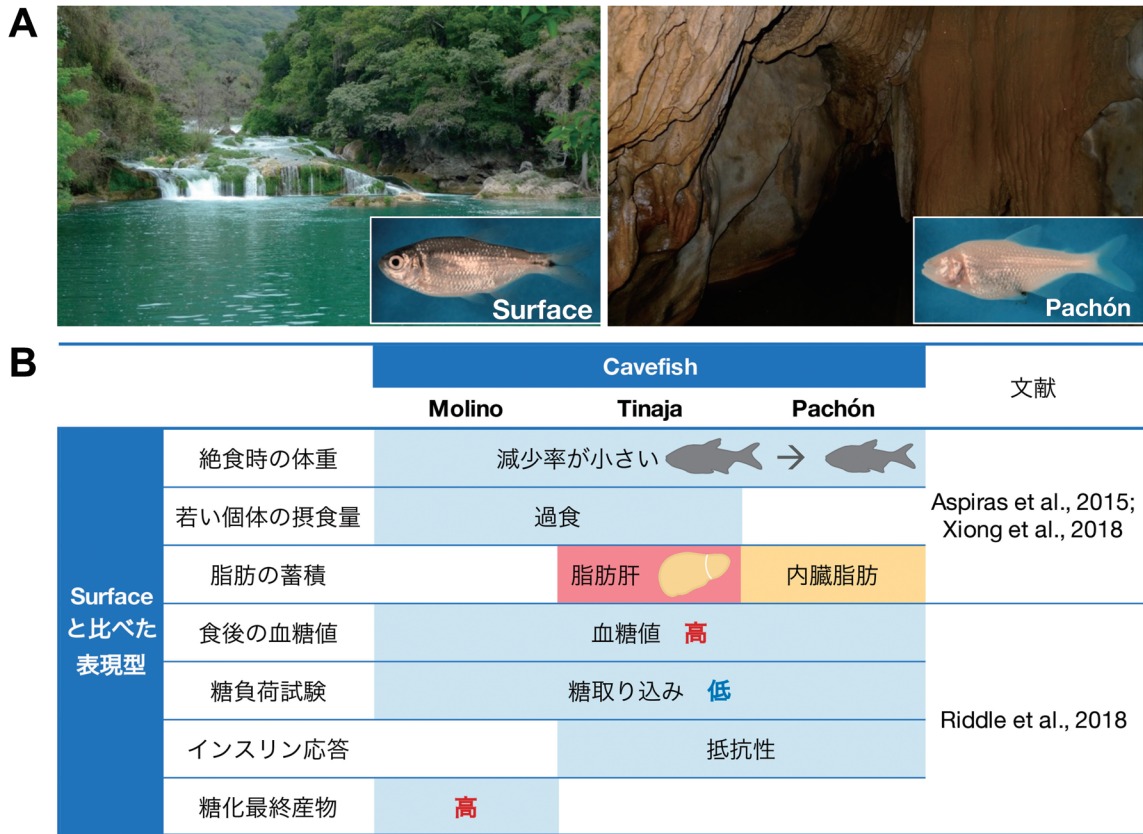


図6 メキシカンテトラの生息環境と三つの洞窟生息群が示す代謝表現型のまとめ
(A)河川に生息する両眼を保持したメキシカンテトラの個体群(左, Surface)と、眼の退化などの形質を示す洞窟生息群の一例(右, Pachón)。採取された後、実験室で飼育されている個体の写真である。生育環境として、Micos river(左)と Molino 洞窟(右)の写真を示した。写真は山本嘉幸博士(University College London)より提供いただいた。
(B)Molino, Tinaja, または Pachón の洞窟から採取されたそれぞれの個体群と、Surface の表現型を比較した研究¹⁰⁻¹²⁾の結果のまとめ。詳細は本文を参照。

から、糖化最終産物(advanced glycation endproducts : AGEs³⁸⁾)の量が上昇している可能性について検証している。AGEsは糖尿病に伴う心血管疾患や老化と密接に関連する。surface fishと比べて、TinajaとPachónではAGEs量は上昇しておらず、血糖値が高くてもAGEs量を抑える仕組みを獲得していることが示唆された。一方、Molinoでは、surface fishや他の洞窟生息群と比べておよそ50%増加していた(図6B)。MolinoではAGEs増量の有害な影響が認められるのか、今後の詳細な解析が待たれる。

4) 洞窟生息群では個体機能は低下していない

以上のように、洞窟生息群は自由摂食条件下で飼育すると、臓器レベルあるいは代謝産物レベルで、surface fishとは異なる応答を示す(図6B)。その応答のいずれもが、ヒトの疾患やモデル生物を用いた研究では個体にとって有害とされている。しかし、TinajaとPachónの老化に伴う生殖能力の低下を調べたところ、surface fishと差がなかった。さらに、背の湾曲などの外見上の兆候から判断して、surface fishよりもむしろ老化の進行は遅れている¹¹⁾。したがって、生活史に関する形質については、現時点の報告では洞窟生息群の個体機能は低下していないらしい。

ヒトの疾患を想定してモデル生物を用いる研究においては、変異を導入するか食餌に介入して、個体機能をまず低下させる(個体を病的にさせる)アプローチが定石となっている。メキシカンテトラのような非モデル生物を用いた研究は、モデル生物を用いた研究からだけでは推し量れない、栄養環境への適応メカニズムを発見できる可能性を示している。

4. おわりに

以上に述べたように、「狭食性種」あるいは「洞窟に生息する個体群」と一口にいっても、種や群ごとに形質は実にさまざまである。我々が用いた狭食性種の一つ *D. erecta* の栄養バランスへの適応能力は、他の狭食性種のいずれとも異なる(図3C)⁹⁾。*D. erecta*の幼虫は、炭水化物の比率が高い餌だけでなく、タンパク質の比率が高い餌にも適応できず、中程度の比率の餌で発生率が最適となった。*D. erecta*がタンパク質の比率が高い餌に適応できない原因は何だろうか。これは生物種間比較により発掘された新しい問題であり、高タンパク質食に適応できない *D. melanogaster* の変異体の分離・解析を通して、栄養適応の分野にお

ける新たな発見につながるかもしれない。

非モデル生物が示す特徴的な形質の獲得を理解する上で、各生物の生態学的な情報は、まだまだ不足している。メキシカンテトラが洞窟内で何を餌としているかは研究が始まったばかりであり、洞窟がどの程度「貧栄養」環境なのかについても検討され始めている^{39,40)}。また、ショウジョウバエの広食性種は四季に応じて野外での餌が変わると想像される。しかし、モデル生物である *D. melanogaster* でさえ、どこでどのように越冬しているかなどの生活史に関しては、まだ不明な点が多い⁴¹⁾。紙面の都合で詳細は割愛するが、トゲウオの一種で、淡水域でも生息できるイトヨ (*Gasterosteus aculeatus*) と、淡水域では生存できない近縁種ニホンイトヨ (*Gasterosteus nipponicus*) の比較解析から、ドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid: DHA) 生合成経路において不飽和化を触媒する酵素の一つをコードする遺伝子 *Fads2* が、淡水域で生存できるかどうかを決める重要な因子となることが見いだされた⁴²⁾。この研究においては、二つの種の野外での餌に関する検討などから、後者の飼育に必要な餌の成分がDHAであることを突き止めたことがブレイクスルーとなっている。

かつては、非モデル生物特有の形質と、遺伝子機能との因果関係を検証する解析手法が限られていたが、今後は、ゲノム編集などの技術が、非モデル生物にも続々と適用されていくだろう。実際、本稿で取り上げた狭食性種 *D. sechellia* や、過熟する前の果物に好んで産卵する害虫として知られている *Drosophila suzukii* については、トランスジェニック動物や変異体が作製され、それぞれに特徴的な形質を支える嗅覚システムが明らかにされた^{43,44)}。

今回取り上げたように、非モデル生物の栄養環境への応答が多様であることは、ヒトにおいても、肥満や糖尿病などの罹りやすさや栄養環境への適応が、人種や個体間で異なることを連想させる^{45,46)}。非モデル生物を巻き込んだ比較研究が、ヒトの人種または個体間の違いを解く鍵となるかもしれない。そうなれば、「食・栄養とヒトの健康」をキーワードに生物種の多様性研究の重要性がますます後押しされ、学術全体へのインパクトもより大きくなるだろう。

謝辞

本稿の作成にあたり、山本嘉幸博士 (University College London) からはメキシカンテトラや、その生息地である河川そして洞窟の写真をご提供いただきました。感謝申し上げます。本稿で紹介したショウジョウバエ近縁種研究を進めるにあたり、ご助力いただいた共同研究者の皆さま、そして日本学術振興会、文部科学省、国立研究開発法人日本医療研究開発機構や財団助成金などのご支援に厚く御礼申し上げます。

文 献

- Mackay, T.F.C., Stone, E.A., & Ayroles, J.F. (2009) The genetics of quantitative traits: Challenges and prospects. *Nat. Rev. Genet.*, **10**, 565–577.
- Alfred, J. & Baldwin, I.T. (2015) New opportunities at the wild frontier. *eLife*, **4**, 1–4.
- Markow, T.A. (2015) The secret lives of *Drosophila* flies. *eLife*, **4**, 1–9.
- Krishnan, J. & Rohner, N. (2019) Sweet fish: Fish models for the study of hyperglycemia and diabetes. *J. Diabetes*, **11**, 193–203.
- Rowan, B.A., Weigel, D., & Koenig, D. (2011) Developmental genetics and new sequencing technologies: The rise of nonmodel organisms. *Dev. Cell*, **21**, 65–76.
- Leulier, F., MacNeil, L.T., Lee, W., Rawls, J.F., Cani, P.D., Schwarzer, M., Zhao, L., & Simpson, S.J. (2017) Integrative physiology: At the crossroads of nutrition, microbiota, animal physiology, and human health. *Cell Metab.*, **25**, 522–534.
- Fontana, L. & Partridge, L. (2015) Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell*, **161**, 106–118.
- Tarry-Adkins, J.L. & Ozanne, S.E. (2014) The impact of early nutrition on the ageing trajectory. *Proc. Nutr. Soc.*, **73**, 289–301.
- Watanabe, K., Kanaoka, Y., Mizutani, S., Uchiyama, H., Yajima, S., Watada, M., Uemura, T., & Hattori, Y. (2019) Interspecies comparative analyses reveal distinct carbohydrate-responsive systems among *Drosophila* species. *Cell Rep.*, **28**, 2594–2607.e7.
- Aspiras, A.C., Rohner, N., Martineau, B., Borowsky, R.L., & Tabin, C.J. (2015) Melanocortin 4 receptor mutations contribute to the adaptation of cavefish to nutrient-poor conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **112**, 9668–9673.
- Riddle, M.R., Aspiras, A.C., Gaudenz, K., Peuß, R., Sung, J.Y., Martineau, B., Peavey, M., Box, A.C., Tabin, J.A., McGaugh, S., et al. (2018) Insulin resistance in cavefish as an adaptation to a nutrient-limited environment. *Nature*, **555**, 647–651.
- Xiong, S., Krishnan, J., Peuß, R., & Rohner, N. (2018) Early adipogenesis contributes to excess fat accumulation in cave populations of *Astyanax mexicanus*. *Dev. Biol.*, **441**, 297–304.
- Droujinine, I.A. & Perrimon, N. (2016) Interorgan communication pathways in physiology: Focus on *Drosophila*. *Annu. Rev. Genet.*, **50**, 539–570.
- Miguel-Aliaga, I., Jasper, H., & Lemaitre, B. (2018) Anatomy and physiology of the digestive tract of *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, **210**, 357–396.
- Shim, J., Gururaja-Rao, S., & Banerjee, U. (2013) Nutritional regulation of stem and progenitor cells in *Drosophila*. *Development*, **140**, 4647–4656.
- Lanet, E. & Maurange, C. (2014) Building a brain under nutritional restriction: Insights on sparing and plasticity from *Drosophila* studies. *Front. Physiol.*, **5**, 1–9.
- Boulant, L., Milán, M., & Léopold, P. (2015) The systemic control of growth. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **7**, a019117.
- Koyama, T., Texada, M.J., Halberg, K.A., & Rewitz, K. (2020) Metabolism and growth adaptation to environmental conditions in *Drosophila*. *Cell. Mol. Life Sci.*, **77**, 4523–4551.
- Piper, M.D.W. & Partridge, L. (2018) *Drosophila* as a model for ageing. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **1864**(9 Pt A), 2707–2717.
- Tsacas, L. & Bächli, G. (1981) *Drosophila sechellia*. n. sp., huitième espèce du sous-groupe *melanogaster* des îles Séchelles (Diptera, Drosophilidae). *Rev. Fr. Entomol.*, **3**, 146–150.
- Matsuo, T., Sugaya, S., Yasukawa, J., Aigaki, T., & Fuyama, Y. (2007) Odorant-binding proteins OBP57d and OBP57e affect taste perception and host-plant preference in *Drosophila sechellia*. *PLoS Biol.*, **5**, e118.

- 22) McBride, C.S., Arguello, J.R., & O'Meara, B.C. (2007) Five *Drosophila* genomes reveal nonneutral evolution and the signature of host specialization in the chemoreceptor superfamily. *Genetics*, **177**, 1395–1416.
- 23) Simpson, S.J., Le Couteur, D.G., & Raubenheimer, D. (2015) Putting the balance back in diet. *Cell*, **161**, 18–23.
- 24) Matzkin, L.M., Johnson, S., Paight, C., Bozinovic, G., & Markow, T.A. (2011) Dietary protein and sugar differentially affect development and metabolic pools in ecologically diverse *Drosophila*. *J. Nutr.*, **141**, 1127–1133.
- 25) Solon-Biet, S.M., McMahon, A.C., Ballard, J.W.O., Ruohonen, K., Wu, L.E., Cogger, V.C., Warren, A., Huang, X., Pichaud, N., Melvin, R.G., et al. (2014) The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab.*, **19**, 418–430.
- 26) Chng, W.A., Sleiman, M.S.B., Schüpfer, F., & Lemaitre, B. (2014) Transforming growth factor β /Activin signaling functions as a sugar-sensing feedback loop to regulate digestive enzyme expression. *Cell Rep.*, **9**, 336–348.
- 27) Ghosh, A.C. & O'Connor, M.B. (2014) Systemic activin signaling independently regulates sugar homeostasis, cellular metabolism, and pH balance in *Drosophila melanogaster*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **111**, 5729–5734.
- 28) Mattila, J. & Hietakangas, V. (2017) Regulation of carbohydrate energy metabolism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, **207**, 1231–1253.
- 29) Melvin, R.G., Lamichane, N., Havula, E., Kokki, K., Soeder, C., Jones, C.D., & Hietakangas, V. (2018) Natural variation in sugar tolerance associates with changes in signaling and mitochondrial ribosome biogenesis. *eLife*, **7**, 1–10.
- 30) Watada, M., Hayashi, Y., Watanabe, K., Mizutani, S., Mure, A., Hattori, Y., & Uemura, T. (2020) Divergence of *Drosophila* species: Longevity and reproduction under different nutrient balances. *Genes Cells*, **25**, 626–636.
- 31) Borowsky, R. (2018) Cavefishes. *Curr. Biol.*, **28**, R60–R64.
- 32) Yamamoto, Y. (2004) Cavefish. *Curr. Biol.*, **14**, R943.
- 33) Ren, X., Hamilton, N., Müller, F., & Yamamoto, Y. (2018) Cellular rearrangement of the prechordal plate contributes to eye degeneration in the cavefish. *Dev. Biol.*, **441**, 221–234.
- 34) Borowsky, R. & Cohen, D. (2013) Genomic consequences of ecological speciation in *Astyanax* cavefish. *PLoS One*, **8**, e79903.
- 35) Starley, B.Q., Calcagno, C.J., & Harrison, S.A. (2010) Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: A weighty connection. *Hepatology*, **51**, 1820–1832.
- 36) Sebo, Z.L. & Rodeheffer, M.S. (2019) Assembling the adipose organ: adipocyte lineage segregation and adipogenesis in vivo. *Development*, **146**, dev172098.
- 37) Kahn, C.R., Wang, G., & Lee, K.Y. (2019) Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, **129**, 3990–4000.
- 38) Yan, S.F., Ramasamy, R., & Schmidt, A.M. (2008) Mechanisms of disease: Advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, **4**, 285–293.
- 39) Simon, V., Elleboode, R., Mahé, K., Legendre, L., Ornelas-Garcia, P., Espinasa, L., & Rétaux, S. (2017) Comparing growth in surface and cave morphs of the species *Astyanax mexicanus*: Insights from scales. *Evodevo*, **8**, 23.
- 40) Espinasa, L., Bonaroti, N., Wong, J., Pottin, K., Queinnee, E., & Rétaux, S. (2017) Contrasting feeding habits of post-larval and adult *Astyanax* cavefish. *Subterr. Biol.*, **21**, 1–17.
- 41) 高橋 文, 田中健太郎 (2019) 種分化の遺伝学を目指して: モデル生物キイロシロジョウバエの利点と難点. 日本生態学会誌, **69**, 183–190.
- 42) Ishikawa, A., Kabeya, N., Ikeya, K., Kakioka, R., Cech, J.N., Osada, N., Leal, M.C., Inoue, J., Kume, M., Toyoda, A., et al. (2019) A key metabolic gene for recurrent freshwater colonization and radiation in fishes. *Science*, **364**, 886–889.
- 43) Auer, T.O., Khallaf, M.A., Silbering, A.F., Zappia, G., Ellis, K., Álvarez-Ocaña, R., Arguello, J.R., Hansson, B.S., Jefferis, G.S.X.E., Caron, S.J.C., et al. (2020) Olfactory receptor and circuit evolution promote host specialization. *Nature*, **579**, 402–408.
- 44) Karageorgi, M., Bräcker, L.B., Lebreton, S., Minervino, C., Cavey, M., Siju, K.P., Grunwald Kadow, I.C., Gompel, N., & Prud'homme, B. (2017) Evolution of multiple sensory systems drives novel egg-laying behavior in the fruit pest *Drosophila suzukii*. *Curr. Biol.*, **27**, 847–853.
- 45) Schulz, L.O., Bennett, P.H., Ravussin, E., Kidd, J.R., Kidd, K.K., Esparza, J., & Valencia, M.E. (2006) Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*, **29**, 1866–1871.
- 46) Fumagalli, M., Moltke, I., Grarup, N., Racimo, F., Bjerregaard, P., Jorgensen, M.E., Korneliussen, T.S., Gerbault, P., Skotte, L., Linneberg, A., et al. (2015) Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science*, **349**, 1343–1347.

著者寸描

●上村 匡 (うえむら ただし)



京都大学大学院生命科学研究科教授。理学博士 (京都大学)。

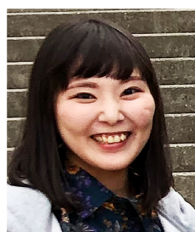
■略歴 1960年大阪府に生る。87年京都大学大学院理学研究科博士課程修了。同年カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員。89年京都大学理学部助手。99年京都大学ウイルス研究所教授。2004年より現職。

■研究テーマと抱負 栄養環境の変動に動物はどのように応答し、発生と老化を調節しているかを研究している。栄養環境への適応において極めて重要であるにもかかわらず、発生生物学の分野では比較的研究が遅れている脂肪組織の発生にも注目している。

■ウェブサイト <http://www.cellpattern.lif.kyoto-u.ac.jp/>

■趣味 映画鑑賞 (もう何年も映画館には通ってませんが)。日本の伝統工芸の中に生命科学の遊び心を加えたデザインの発案。

●渡辺 佳織 (わたなべ かおり)



京都大学大学院生命科学研究科特定研究員。博士 (生命科学)。

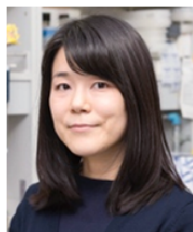
■略歴 2014年東京農工大学農学部卒業。19年京都大学大学院生命科学研究科博士後期課程を研究指導認定退学後、同年11月博士号取得。同年より現職。

■研究テーマと抱負 栄養環境の変化に対して柔軟に適応し、成長を遂げるための分子的基盤の追究。生物種間や性別

間、そして個体間などでの環境変化に対する適応機構の相違性を調べ、分子・遺伝子レベルでの理解を目指したい。

■趣味 音楽・洋画鑑賞、酒蔵めぐり。

●服部 佑佳子 (はっとり ゆかこ)



京都大学大学院生命科学研究科助教。博士 (生命科学)。

■略歴 2006年東京工業大学生命理工学部卒業。12年京都大学大学院生命科学研究科博士後期課程研究指導認定退学。同年京都大学大学院生命科学研究科特定助教。15年より現職。

■研究テーマと抱負 ショウジョウバエやその共生微生物叢をモデルとして、以

下の機構解明を目指します：栄養環境に支えられた個体成長の分子機構。栄養源としての共生酵母・共生細菌の作用機構。栄養素依存的な神経発達の制御機構。

■趣味 散歩、自然観察、読書。