

## 次世代農業の展望

ネバダ大学理学部  
古谷 健二

ネバダ州リノからナパバレーまで車で約3時間。美しい田園風景の中をワインを楽しむために走る距離としては苦になるものではない。年に二度三度と通う内、好みのワイナリーの数も増えストックも増加する一方である。

いつ訪れてもナパの谷のブドウ畑はのどかで平和なたたずまいを見せてくれる。しかしその裏でブドウは常に昆虫の食害に侵され、それに抗し生き続けているのである。筆者にとってブドウ学は専門外であるが、ブドウの素晴らしい恩恵に授かっている者として何か貢献できればと、ブドウを害虫から守るための次世代農薬の可能性について紹介したいと思う。

北米大陸ではブドウの害虫は Grape Root Borer、Grape Berry Moth、Grapeleaf Skeletonizer、Whiteline Sphinx Moth 等の鱗翅目（蝶、蛾類）、Grape Colaspis、Grape Flea Beetle、Spotted Grapevine Beetle 等の鞘翅目（甲虫類）、種々のカイガラムシ類、アザミウマ類、ヨコバイ類と多目多種に及び、ブドウの茎葉、果実、花、根、種子等様々な部位にダメージを与える。現在の農業では、害虫防除のための農薬として有機合成殺虫剤、特に有機リン系及び塩素系のものが広く使われている。これらは速効性があり、安定した効果が得られるため第二次世界大戦後急速に普及した。しかし、有機合成殺虫剤は対象害虫の適用幅が広く、無差別（non-specific）にすべての昆虫を駆除する作用を持っているということに等しい。有機合成殺虫剤の利用により、花粉媒介である昆虫が減少して作物収量が低下したり、害虫に対する天敵益虫の減少により害虫が増加するといった逆効果が生じることもある。さらに多くの昆虫は有機合成殺虫剤に対

して抵抗性発達を示し、その使用を無効にする。また有機合成殺虫剤やその代謝物の残留性は、人体及び野生生物の生態系への影響という点において無視できるものではない。そこでこれら有機合成殺虫剤のもつ問題を解決する新規農薬の開発が長い間待ち望まれてきた。

新規農薬への一つの可能性として、昆虫神経ペプチドホルモンの利用が考えられている。昆虫にもヒトや他の哺乳類同様神経分泌ペプチドホルモンが存在することが長い間予想されていたが、1975年、昆虫からの最初の神経ペプチドホルモン、プロクトリンがゴキブリから単離され、その構造が明らかにされた（Starratt, et al., 1975）。プロクトリンは5個のアミノ酸（Arg-Trp-Leu-Pro-Thr）からなる小さいペプチドホルモンであり、ゴキブリの腸の筋肉を刺激し収縮運動を活発にする作用をもつ。このプロクトリンは、125,000匹のゴキブリ（125kg）から抽出、精製されたもので、単離された純物質の最終収量は僅か0.18mgであった。その後高速液体クロマトグラフィー等の分離精製機器の急速な発展及び自動ペプチドシーケンサーの登場により微量のペプチドホルモンの単離、分析が可能となり、現在まで100以上のペプチドホルモンが昆虫の神経系（脳、側心体、アラタ体、腹神経索、神経球）から単離され、その一次構造が解明されている。それらは昆虫に及ぼす生理活性（水分調整、消化、排泄、筋収縮、代謝、生長、脱皮、変態、生殖、休眠等）を指標として発見されてきた。生理活性はまた、昆虫神経ペプチドホルモンをグループ分けするためにも用いられる。代表的な昆虫神経ペプチドホルモンとして、利尿ホルモン、筋収縮ホルモン、脂質動員ホルモン、羽化ホルモン、前胸

腺刺激ホルモン、フェロモン生合成活性化ホルモン、休眠ホルモン等が知られ、あるものは興奮作用を示し (stimulator)、あるものは抑制作用を示す (inhibitor)。

昆虫神経ペプチドホルモンの分泌は昆虫の生活条件により常に最適に調整されており、種々の生理現象の微妙なバランスを保っている。そのバランスに乱れが生じると昆虫はその生命を維持することが出来なくなる。いくつかのペプチドホルモンは、特定の種にのみその生理活性を示し他の種に活性を示さないという特異的種選択性 (species selectivity) を持つ。この特徴を利用し、ある特定の種の昆虫だけをコントロールする能力をもつ化学物質 (殺虫剤) の開発に近年関心が向けられてきた。いわゆる次世代農薬の構想である。ここで最も重要なカギとなるホルモン活性の種選択性について、筆者ら研究グループが取り組んでいる利尿ホルモンを例に挙げてもう少し詳しく説明したいと思う。

昆虫利尿ホルモンは昆虫の全体内の水分量を調整したり、腸内の水分を調整し消化を促進するなど重要な役割を持っている。最初の利尿ホルモンはスズメガ科の一種 Tobacco Horn Moth から単離された (Kataoka, et al., 1989)。このホルモンは41個のアミノ酸からなり、その一次構造は哺乳動物から発見された副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) に類似している。これは昆虫のペプチドホルモンが哺乳類の神経ペプチドと構造相関を持つ数少ない例であるが、昆虫利尿ホルモンの哺乳動物への影響は現在のところ報告されていない。その後、バッタ、コオロギ、ゴキブリ、ハエ、甲虫などから利尿ホルモンが単離され、現在までに5目の昆虫から計7つの利尿ホルモンが報告されている。それらの一次構造を比べてみると互いに高い構造相関を示し殆どのが CRF に類似している。そのためこれらのホルモンを CRF 類似利尿ホルモンと呼ぶことが多い。構造が類似していることから各々のホルモンが他の種に生理活性を及ぼすことが予想されたため、異種

間活性相関試験が行なわれた (Audsley, et al., 1995)。その結果いくつかの興味深い点が見出された。スズメガは甲虫以外の全ての種の利尿ホルモンに対してほぼ同程度に生理活性を示すが、例えばバッタは他の種からのホルモンにはほとんど活性を示さない。スズメガが示す非選択的利尿活性は、この蛾の利尿ホルモンに対する受容体蛋白質が他種の利尿ホルモンに幅広い親和性を示すことに起因する (Reagan, 1994)。それに対してバッタの持つ受容体蛋白質はその構造上、この種固有の利尿ホルモンにのみ特異的に働くものと考えられる。

このことを農薬に応用するものとして考えてみる。スズメガの持つ利尿ホルモンを殺虫剤として利用するとバッタ類を生態系に存続させたままスズメガのみを駆除することが可能である。一方、最近我々が単離に成功した甲虫 (Mealworm) の利尿ホルモン (Furuya, et al. 1995) は、スズメガに生理活性を及ぼさないことが分かった。その構造は CRF に類似するものの、ペプチドのカルボキシル末端が他のものとはかなり異なる。これを利用すれば甲虫を駆除し、スズメガを存続させる殺虫剤の開発が可能である。

昆虫利尿ホルモンは、種の進化に伴ってその構造も変化してきた例と考えられる。その構造の多様性が生理活性の種選択性を生み出すのである。一方、種の進化及び多様性に関わらずその構造を普遍的に保ってきた昆虫神経ペプチドホルモンもある。筆者らは、甲虫 (Mealworm) 及びヤガ (Southern Armyworm Moth) からいくつかの筋収縮ホルモンを単離しているが、両種から同一構造をもつホルモンが発見された (Furuya, et al. 1993)。これは Crustacean Cardioactive Peptide (CCAP) と呼ばれるもので、昆虫の心筋を興奮させ、卵管や腸の収縮を活発にする作用を持つ。CCAP の最初の報告は甲殻類のカニからの単離であり、スズメガやバッタなどの他の昆虫からも単離されているが、哺乳類からの発見例はない。このことから CCAP はその構造の進化

的变化を伴わずに節足動物中に広く分布しているものと思われる。このCCAPを利用した場合、当然種選択性のある殺虫剤の設計は不可能であるが、ヒトを初めとする哺乳動物の生態系に影響を与えることのない農薬には応用出来る可能性を持っている。

このように昆虫神経ペプチドホルモンはその選択的作用により次世代の昆虫のコントロール物質としてその有効利用が期待されている。しかしその実用までには様々な問題点を抱えている。

先ずその安定性の問題。ペプチドホルモンは自然界において必ずしも安定していない。例えばメチオニン残基を持つペプチドホルモンはその空気酸化により、ホルモンの生理活性を失うことがある。またペプチドホルモンはペプチダーゼ等の酵素により生体内で分解され易い。この点の解決策として、安定性を維持させるためのペプチドホルモンの一次構造のモディフィケーションが考えられる。メチオニンや酵素により切断される部位を他のアミノ酸、あるいは安定な化学物質に置換えるのである。その際、ペプチドホルモンの持つ生理活性が保存されるべく置換が行なわれることは言うまでもない。モディフィケーションの結果、オリジナルのものよりもさらに高い生理活性を示す合成ペプチド (Superagonist) が得られた研究例も報告されている。

二番目に昆虫神経ペプチドホルモン、あるいはペプチド由来の化学物質をいかに昆虫体内に導入するかという問題がある。昆虫は一般にキチン質と呼ばれる外皮に覆われ、病原菌、外敵、蒸散作用等から守られているため、ペプチドホルモンを外から昆虫内に透過させることは困難である。この点を解決するためには、やはりモディフィケーションが考えられている。昆虫の外皮と高い親和性を持つ化学物質をペプチドに結合させることにより、その透過性を促進させるのである。

もう一つ将来期待されている方法として昆虫ヴィールスの利用がある。特定のペプチドホルモンの遺伝子をヴィールス中に埋め込み、ホルモン

をヴィールスに感染した宿主昆虫内で発現させる方法である。昆虫ヴィールスには宿主である昆虫に対して種依存性を示すものがあり、それを利用することにより、標的昆虫に対するより高い選択的駆除も可能となる。ただしこの方法は殺虫の速効性が低い欠点がある。感染後、ホルモンが活性を示すまでの間 (2~10日) ホストの昆虫は農作物に害を与え続ける。

このように昆虫神経ペプチドホルモンの直接的な農薬への利用にはまだ沢山の問題がある。将来的には昆虫神経ペプチドホルモン自体の利用の他に、そのペプチドホルモンの昆虫体内での分解や生合成を支配する因子、例えば取り扱い易く安定性の高い酵素があれば、それを農薬として用いて昆虫体内ペプチドホルモンを調整し、二次的に昆虫をコントロールするシステムも考えていくことになるものと思われる。理想的な農作物の保護は、天敵などの潜在昆虫を利用した調和の取れたコントロール、いわゆる総合的害虫管理が望ましいことは言うまでもない。ここで述べた昆虫神経ペプチドホルモンを利用した農薬は恒常的に用いられるものではなく、一時的に発生した害虫に適用させるものとして考えていくべきだと思う。

以上、昆虫神経ペプチドホルモンの一部を、次世代の農薬に応用できることを願いつつ紹介したが、筆者らは昆虫神経ペプチドホルモンの一次構造の解析に研究の主眼を置いているため、実際のペプチドホルモンの農薬への利用に当たっては、他の応用研究の分野の方々の活躍を願ってやまない。

(Department of Biochemistry, University of Nevada, Reno, USA)

## 文 献

1. Audsley N., Kay I., Hayes T. K. and Coast G. M. (1995) Cross Reactivity Studies of CRF-related Peptides on Insect Malpighian Tubules. *Comp.*

Biochem. Physiol., 110A, 87-93.

2. Furuya K., Liao S., Reynolds S. E., Ota R. B., Hackett M. and Schooley D. A. (1993) Isolation and Identification of a Cardioactive Peptide from *Tenebrio Molitor* and *Spodoptera Eridania*. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.*, 374, 1065-1074.
3. Furuya K., Schegg K. M., Wang H., King D. S. and Schooley D. A. (1995) Isolation and Identification of a Diuretic Hormone from the Mealworm *Tenebrio Molitor*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 12323-12327.
4. Kataoka H., Troetschler R. G., Li J. P., Kramer S. J., Carney R. L. and Schooley D. A. (1989) Isolation and Identification of a Diuretic Hormone from the Tobacco Hornworm. *Manduca Sexta*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 2976-2980.
5. Reagan J. D. (1994) Expression Cloning of an Insect Diuretic Hormone Receptor. *J. Biol. Chem.*, 269, 9-12.
6. Starratt A. N. and Brown B. E. (1975) Structure of the Pentapeptide Proctolin. A Proposed Neurotransmitter in Insects. *Life Sci.* 17, 1253-1256.