

マユの構成成分が生産される仕組みを解明 ーカイコによる有用タンパク質生産を向上させる技術の開発へー

ポイント

- ・ カイコのマユをつくるタンパク質のうち、コラーゲン等の有用タンパク質生産に役立つタンパク質が局所的に大量に生産される仕組みを解明しました。
- ・ この仕組みを用いると、カイコによる有用タンパク質の生産性の向上に役立ちます。

概要

1. 農業生物資源研究所（生物研）は、北海道大学と共同で、水溶性と非水溶性の2種類ある絹タンパク質のうち、水溶性のセリシンが局所的に生産される仕組みを解明しました。アンテナペディアという、セリシン遺伝子を活性化させるタンパク質が、マユをつくる時期にのみ、そこで大量に生産されて強く働くことが分かりました。
2. アンテナペディアを働かせることで、通常、セリシンが生産されない部位においてもセリシンを生産できることが分かりました。
3. さらに、アンテナペディアは、そこで生産される、その他複数のタンパク質の遺伝子も活性化させることが分かり、セリシン遺伝子を含め、アンテナペディアが働く遺伝子に共通する塩基配列を見いだしました。
4. 遺伝子組換えカイコを利用して、ヒトコラーゲンなど化粧品などの原料となる有用タンパク質を、高い純度で、水に溶ける形で生産する技術は既に実用化されていますが、この技術は、有用タンパク質をいかに大量に、水に溶ける糊状の絹タンパク質（セリシン）と一緒に生産させるかが肝要です。
5. 今後、今回明らかとなった仕組みを利用し、有用タンパク質遺伝子をアンテナペディアによって強く働かせることで、カイコによる有用タンパク質の生産性を向上させることが可能になります。

予算：運営費交付金

問い合わせ先など

研究代表者： 農業生物資源研究所 理事長 廣近 洋彦
研究推進責任者： 農業生物資源研究所 遺伝子組換え研究センター
センター長 高野 誠
： 農業生物資源研究所 遺伝子組換えカイコ研究開発ユニット
ユニット長 瀬筒 秀樹

研究担当者： 農業生物資源研究所 遺伝子組換えカイコ研究開発ユニット
主任研究員 坪田 拓也
電話：029-838-6091 E-mail：tsubota@affrc.go.jp
： 農業生物資源研究所 生体分子研究ユニット
上級研究員 梶原 英之
： 北海道大学大学院理学研究院 准教授 滝谷 重治
電話：011-706-3590 E-mail：takiya@sci.hokudai.ac.jp
広報担当者： 農業生物資源研究所 広報室長 谷合 幹代子
電話：029-838-8469
： 北海道大学総務企画部広報課広報・渉外担当
電話：011-706-2610

研究の社会的背景と経緯

カイコは、数千年に及ぶ飼育の歴史の中で、1匹あたり数百ミリグラム（体重の約1～2割）ものタンパク質をマユとして生産するよう改良されてきました。マユの約4分の3は糸になるフィブロインという水に溶けないタンパク質ですが、4分の1はセリシンという水に溶けるタンパク質です。セリシンは、マユをつくるときに、糸をつなぎ合わせる、糊の役割を持つタンパク質で、絹タンパク質をつくる器官である絹糸腺のうち、中部（中部絹糸腺）でのみ生産されます。遺伝子組換え技術により、中部絹糸腺でセリシンと一緒に有用タンパク質を生産させると、糸に付着した形で吐き出されてマユになり、その後、マユを水に漬けることで、容易に高い純度で有用タンパク質を回収することができます。この技術は既に、民間企業により実用化され、ヒトコラーゲンなどの生産に利用されています（図1）。しかしながら、セリシンを作る遺伝子（セリシン遺伝子）の調節がどのように行われているかは不明であったため、セリシンが中部絹糸腺で大量に生産される仕組みは明らかになっておらず、タンパク質の生産量を増加させることは困難でした。

このため、有用タンパク質の生産性向上に向け、セリシンが中部絹糸腺で大量に生産される仕組みを明らかにし、その仕組みを有用タンパク質生産に応用することを目指しました。

研究の内容・意義

1. セリシンが生産される中部絹糸腺において、マユをつくる時期にのみ、セリシン遺伝子が始動する仕組みを調べたところ、カイコの胚発生の際に働く**アンテナペディア¹**（Antp）というタンパク質が、セリシン遺伝子の始動にも必要であることを発見しました。
2. 次に、通常ではAntpをつくる遺伝子（Antp 遺伝子）が働いていない絹糸腺の後部（後部絹糸腺）で、Antp 遺伝子を人為的に働かせました。その結果、通常セリシンが全く生産されない後部絹糸腺でも、セリシンが生産されるようになることが分かりました。つまり、Antp は、眠っているセリシン遺伝子に直接作用して、始動させることも可能であることが分かりました（2014年論文発表）。

3. さらに、中部絹糸腺で合成される、セリシン以外の複数のタンパク質を作る遺伝子（タンパク質遺伝子）も、Antp の働きにより始動することが分かりました。加えて、後部絹糸腺でも、Antp を人為的に強く働かせることで、セリシン遺伝子だけでなく、様々なタンパク質遺伝子を直接強く始動させることが可能であることが分かりました（図2）（2016年論文発表）。さらに、Antp によって始動される遺伝子には、遺伝子の働きを調節するための共通の塩基配列が存在することが分かりました。

今後の予定・期待

これまでの技術では、有用タンパク質遺伝子にセリシンと同じ塩基配列を付加することで、中部絹糸腺でタンパク質生産を行ってきました。今後、Antp 遺伝子による中部及び後部絹糸腺での様々なタンパク質遺伝子の活性化の仕組みを利用して、絹タンパク質の4分の3を生産する後部絹糸腺でも水溶性のセリシンとともに有用タンパク質を生産することができれば、その生産量を向上させることが可能になります。

このため、まずはセリシン遺伝子が中部絹糸腺で働く本来の仕組みを活用し、Antp を中部絹糸腺で強く働かせる技術の開発を進めています。また、Antp がより強く作用するような塩基配列のデザインを行っています。

発表論文

Tsubota T, Tomita S, Uchino K, Kimoto M, Takiya S, Kajiwara H, Yamazaki T, Sezutsu H (2016) A *Hox* gene *Antennapedia* regulates expression of multiple major silk protein genes in the silkworm *Bombyx mori*. *The Journal of Biological Chemistry*. doi: 10.1074/jbc.M115.699819 (和文タイトル: Hox 因子 Antp はカイコの複数の主要な絹糸タンパク質遺伝子の発現を制御する)

Kimoto M, Tsubota T, Uchino K, Sezutsu H, Takiya, S (2014) Hox transcription factor Antp regulates *sericin-1* gene expression in the terminal differentiated silk gland of *Bombyx mori*. *Developmental Biology*. doi: 10.1016/j.ydbio.2013.12.002. (和文タイトル: Hox 因子 Antp はカイコ絹糸腺で sericin-1 遺伝子の発現を活性化する)

用語の解説

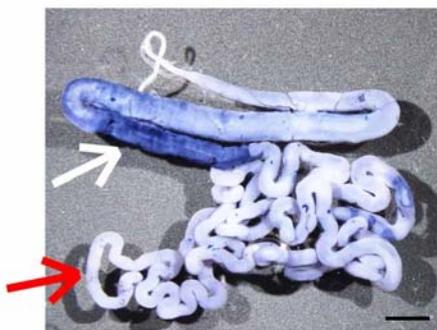
1) アンテナペディア (Antp)

生物の胚発生の時期に、体の前後軸や体節を決める一群の遺伝子（ホメオティック遺伝子）のひとつ。ショウジョウバエの胚発生の時期に、脚や翅などの構造をつくるために働く遺伝子として発見され、その後カイコを含め、さまざまな昆虫に共通して、体節を決める遺伝子であることがわかった。今回の研究により、卵の時期に重要な働きをするホメオティック遺伝子が、すでに分化した器官である絹糸腺でも、全く別の重要な機能をもつことが明らかとなった。

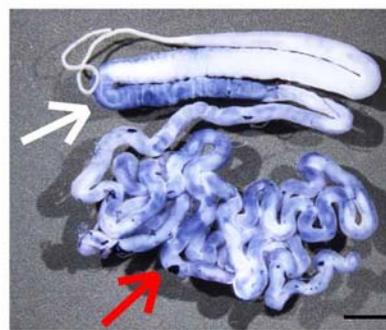
参考図



図1. 遺伝子組換えカイコにより生産されたヒトコラーゲン。本製品は、株式会社免疫生物研究所より販売されている。



通常のコサ腺



アンテナペディアを強く働かせたコサ腺

図2. 白い矢印は中部コサ腺、赤い矢印は後部コサ腺。青い色は、通常は中部コサ腺で始動している遺伝子の強さを示し、色が濃いほど、遺伝子が強く始動している。
右のコサ腺では、アンテナペディアを強く働かせることで、通常は中部コサ腺でのみ始動する遺伝子が、後部コサ腺でも始動するようになった。
写真の右下の黒い線の長さは、それぞれ0.3 cm。