

昆虫ホルモンの多目的利用

農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所 ^ま木 ^{うち}内 ^{まこと}信

はじめに

昆虫のホルモンは成長、変態、生殖、休眠等の昆虫の生活史を特徴付ける多くの生理現象の制御に関与している。また、エネルギー・水分代謝や筋収縮などのホメオスタシスの維持もホルモンによって調節されている。1954年に BUTENANDT and KARLSONによりエクダイソン(α -ecdysone)が単離され、1965年に KARLSONらによりその構造が最終的に決定されて以来、多くの昆虫ホルモンが単離・同定され、その構造と機能が明らかにされてきた(本誌49巻4号(1995)特集「昆虫ホルモン研究の現状と問題点」参照)。

昆虫ホルモンはその化学構造および性質や合成・分泌器官によりいくつかは大別できる。化学構造・性質から見ると、lipid hormone と peptide hormone に分けられる。前者にはステロイドホルモンである脱皮ホルモンとテルペノイドである幼若ホルモンが含まれ、後者には前胸腺刺激ホルモンや脂質動員ホルモン等の多くのポリペプチドが含まれる。これらは合成・分泌の場所も異なっており、lipid hormone は上皮系内分泌器官で合成・分泌される末梢性ホルモンであり、一方、peptide hormone は神経分泌細胞で合成・貯蔵され、主として神経血管器官を経て分泌される。脱皮ホルモンや幼若ホルモンの働きは多岐にわたり、昆虫の種や発育ステージによって様々な作用を示す。また、ペプチドホルモンは種類数、機能とも多岐にわたる。詳しくは最近の教科書(NUHOUT, 1994)等を参照されたい。

昆虫ホルモンの産業的利用を最初に提起したのは WILLIAMS(1967)である。彼は、ひ素等の天然殺虫剤(第1世代)、DDT等の有機塩素剤をはじめとする有機合成殺虫剤(第2世代)に続く第3世代の殺虫剤として、昆虫自身が利用している幼若ホルモンを殺虫剤として利用する可能性を指摘した。彼の考えは現実のものとなり、幼若ホルモン活性物質等が昆虫成長制御剤(IGR)として利用されているが、使われる場面やホルモンの種類はまだ多くない。本稿では昆虫ホルモンの種類とその作用の概要ならびにこれまでの昆虫ホルモン利用について概観し、ホルモン及びホルモン関連物質の今後の利用の可能

性について考えてみたい。

I 幼若ホルモン活性物質の利用

幼若ホルモンはその名のとおり、最初は幼虫形質を維持するホルモンとして見出されたが、その後の研究により、多くの昆虫の卵巣発育や休眠、アリ等の社会性昆虫における階級分化、アブラムシやバッタの相変異、ミツバチの分業等、昆虫に特徴的なほとんどの現象に関与していることが明らかになっている。このような作用の多様性は様々な利用の可能性を秘めている。実際、幼若ホルモンは多くの昆虫ホルモンの中で最も利用が進んでいる。ただし、実際に使われているのは昆虫が本来持っている幼若ホルモンそのものではなく、異なる化学構造を持ちながら幼若ホルモン活性を持つ juvenoid あるいは JHA (JH analogue) と呼ばれる類縁化合物である。特に、メトプレン (methoprene) は衛生害虫の防除用として古くから使われている。わが国では最近、フェノキシカルブ (phenoxycarb) 及びピリプロキシフェン (pyriproxifen) が農薬登録された。JHA の IGR (Insect Growth Regulator) としての利用については竹田(1995)を参照されたい。

さて、幼若ホルモン(活性物質)は昆虫ホルモンの中で最も実用化が進んでいるが、それにはいくつかの理由がある。まず、幼若ホルモンそのものは不安定な物質で、昆虫体内では特異的エステラーゼによって速やかに分解されてしまうが、本来の幼若ホルモンよりはるかに安定で強い活性を持つ analogue (JHA) が次々と発見されたことがあげられる。例えば、フェノキシカルブはカイコの5齢初期に10 pgを1回塗布するだけで齢期間の延長や蛹化率の低下がおこる(KAMIMURA, 1995)。また、JHAは脂溶性のため、虫体表面からも容易に体内に取り込まれ、経口的に摂取しても効果があるので、野外で散布して使用する農薬として適している。幼若ホルモンがステロイドホルモンやペプチドホルモンと異なり、節足動物に特有のホルモンであることも、他の生物、特にほ乳類に対する影響が少ないという重要な利点である。

昆虫ホルモンの利用は、世界的に見ると IGR として昆虫の正常な発育を阻害・かく乱して害虫を防除することが中心となっているが、わが国においては蚕糸業という特異な産業において、繭の生産性向上を目的とした利用

が行われてきた。幼若ホルモンの養蚕への利用の研究は1970年代はじめから開始され (AKAI and KOBAYASHI, 1971), 1978年には methoprene が増繭増糸剤「マンタ」として実用化されている。幼若ホルモンを5齢のカイコに投与すると摂食期間が延長し、その分、摂食量も増えるため結果として繭が重くなるというのが本来の用途であるが、経過が延長するという点に注目して、養蚕における最大の労働ピークである上蔭作業を分散させるという目的にも利用される。

もう一つ、わが国における JHA のユニークな利用法として釣り餌への利用がある。鱗翅目の幼虫に過剰の幼若ホルモンを投与すると、幼虫が大きくなるばかりではなく、いつまでたっても幼虫のままで蛹にならない、いわゆる永続幼虫ができる。この現象に着目し、JHA を投与したハチノスツズリガの幼虫が釣り餌として売り出された。虫を大きくするばかりでなく、永続幼虫にすることによって、蛹や成虫になってしまう心配がなく、購入後いつまでも使えるようにしたところがポイントであろう。

II 脱皮ホルモンの利用

幼若ホルモンと比較すると脱皮ホルモン (エクジステロイド) の利用ははるかに遅れている。その理由の第一は有効な analogue が見つかっていなかったことがあげられる。農薬として利用するためには大量の活性物質が安価に供給されることが不可欠であるが、脱皮ホルモンについては、比較的最近まで、ステロイド系以外の脱皮ホルモン活性物質は知られていなかった。各種の植物中にエクジステロイドが含まれていることは脱皮ホルモンの単離後まもなく知られていたが、農薬として使えるほど大量かつ安価に入手することはできなかった。

ところが、最近、ステロイド骨格を持たないにもかかわらず脱皮ホルモン様活性を持つベンゾイルヒドラジド系化合物 RH-5849 (図-1) が発見され (WING, 1988; WING et al., 1988), 農薬としての利用への道が開かれた。この化合物はエクダイソンのレセプターに結合すると考えられており (WING, 1988), カイコやハスモンヨトウの幼虫に投与すると直ちに新しい皮膚の形成が始まるが、正常に脱皮できずに死亡する (竹田ら, 1991)。この系統の化合物の IGR としての実用化は急速に進み、わが国においても、テブフェノジド (RH-5992) が殺虫剤として農薬登録されている。ベンゾイルヒドラジド系化合物の興味深い点は、その生理活性が脱皮ホルモンとまったく同じではないことである。JHA は適量を投与すると天然の幼若ホルモンとまったく同じ生理活性を示すが、ベンゾイ

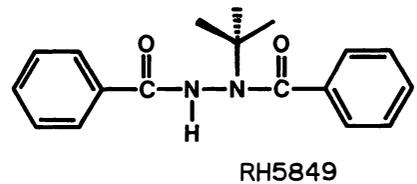
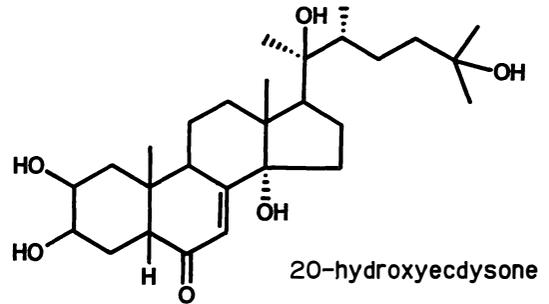


図-1 脱皮ホルモンとベンゾイルヒドラジド系脱皮ホルモン様活性物質 RH-5849

ルヒドラジド系化合物の場合は前述のように、新皮膚形成の誘導という点ではエクジステロイドと同じ作用を示すが、形成された皮膚の構造は不完全であり、正常に脱皮できないという点で大きく異なっている。正常な脱皮過程では、血中のエクジステロイド量は新皮膚の誘導が終わると速やかに減少し、その後、脱皮が起こるが、RH-5849 の場合は、昆虫体内での分解がエクジステロイドと比較して著しく遅く、この違いが正常な脱皮の阻害をもたらしているものと考えられる。脱皮の阻害という点に注目すると、ベンゾイルヒドラジド系化合物は後述のホルモン活性阻害物質と捉えることもできよう。

殺虫剤としての利用は最近まで考えられなかった脱皮ホルモンであるが、養蚕への利用はかなり古くから検討され、実用化されている。ecdysone 及び 20-hydroxyecdysone の化学構造が決定され、各種の植物にエクジステロイドが含まれていることがわかってきた 1960年代には、植物由来のエクジステロイドをカイコに投与し、熟蚕化を促進させる研究が行われた (伊藤ら, 1968)。その後間もなく、1970年代はじめにはカイコの熟化促進剤としての脱皮ホルモン剤が市販され、実験室レベルではその効果が確認されたが (山本ら, 1972), 一般には普及しなかった。その後長い間、脱皮ホルモンの産業利用は事実上なかったが、近年、アフリカ産の植物から抽出した 20-hydroxyecdysone が比較的安価に入手可能となるとともに、養蚕業においても上蔭作業の軽減の必要性が高まったため、熟化の促進と斉一化を目的と

したエクジステロイド製剤（主成分：20-hydroxyecdysone）が開発され、養蚕用 β -エクダイソン液として1994年2月に承認、市販されている。

III ペプチドホルモン利用の可能性

ペプチドホルモンは表-1に示すように、代謝調節、ホメオスタシスの維持、成長、脱皮・変態等昆虫の生活維持に広く関与している。これらのホルモンは生体内では極微量しか存在しないため、単離、構造決定が非常に困難であった。前胸腺刺激ホルモンや休眠ホルモンは生物検定によりその存在自体は古くから知られていたが、精製には多くの困難が伴い、最終的に構造が解明されたのはつい最近のことである。ところが、近年このような状況は大きく変わってきた。遺伝子の側からアミノ酸配列を決定することが可能となり、ここ数年で主要なペプチドホルモンの構造が次々と明らかにされている。

さらに、脱皮ホルモンや幼若ホルモンは無脊椎動物に特有なホルモンであるが、ペプチドホルモンについては脊椎動物との共通性が、少なくとも構造の上からは高く、遺伝子の解析により、脊椎動物で知られているペプチドホルモンに類似した遺伝子が次々に見つかっている。しかしながら、これらのペプチドが昆虫体内でどのように機能しているかは今後の研究に待つところが多い。

さて、ペプチドホルモンをその利用という観点から考えてみよう。表-1のとおり、ペプチドホルモンは脱皮ホルモンや幼若ホルモンと違い、それぞれ単機能的であ

り、種や発育ステージによる特異性も高い場合がある。また、ある特定の生理機能あるいは状態について、これを調節するホルモンは活性化に働くものと抑制的に働くものがセットになっていることが多い。アラタ体における幼若ホルモン合成の調節にはallatotropinとallatostatinが関与しているし、水分調節には利尿ホルモンと抗利尿ホルモンの存在が知られている。これらの特徴は特定の種あるいは発育ステージのみを対象とした選択性の高いIGRを目指す場合には有利な点である。一方、不利な点も多い。ペプチドホルモンは比較的高分子で、親水性も高いため、外部からの投与により昆虫体内に到達させるのが困難である。また、ペプチダーゼによる分解を受け易いという難点もあり、ペプチドそのものを利用できる可能性は少ない。このような問題点があるにもかかわらず、害虫防除への利用を意識した研究は行われており(KEELEY et al., 1992)、IGRや研究手段としての利用を進めるため、ペプチド鎖を構成するアミノ酸残基を別の分子で置き換えた擬似ペプチドの開発やホルモン活性を持つ非ペプチド化合物の探索が行われている(NACHMAN et al., 1993)。

IV 抗ホルモン物質

ホルモンは脱皮・変態をはじめとする昆虫の発育や繁殖過程を微妙なバランスを保ちつつ制御していることから、ホルモン活性を阻害することができれば有効なIGRとして利用できる可能性がある。BOWERS (1976)はこのような物質として、ムラサキカッコウアザミから半翅目

表-1 昆虫の生理現象とこれに関与する主な神経ペプチド

生理作用	関与する神経ペプチド
I 代謝とホメオスタシス	
脂質代謝	AKH (脂質動員ホルモン)
糖代謝	HTH (高血糖ホルモン)
水分代謝	DH (利尿ホルモン), ADH (抗利尿ホルモン)
筋収縮	プロクトリン
心拍制御	CAH (拍動刺激ホルモン (神経ホルモンD)) CAP (拍動刺激ペプチド)
II 成長、脱皮・変態、生殖	
脱皮ホルモン合成	PTTH (前胸腺刺激ホルモン)
幼若ホルモン合成	アラトトロピン (アラタ体刺激ホルモン) アラトスタチン (アラタ体抑制ホルモン)
フェロモン合成	PBAN (フェロモン生合成刺激ホルモン)
羽化	EH (羽化ホルモン)
休眠	DH (休眠ホルモン)
体色変化	MRCH (体色黒化赤化ホルモン)
タンニング	パーシコン
卵形成	OEH (卵巣エクダイソン合成刺激ホルモン)

の幼虫に早熟変態を起こさせるプレコセン I・II を発見した。後に、プレコセンはアラタ体の幼若ホルモン産生細胞の機能を破壊する細胞毒素として働くことが明らかにされた。その後、幼若ホルモン合成の様々なステップを阻害するなどしてホルモン活性を阻害する物質が次々と発見され、これらは総称して抗幼若ホルモン (anti-JH) と呼ばれた。抗幼若ホルモンの作用としては、細胞毒や合成阻害のほかレセプターレベルでの競合等が考えられているが、プレコセン以外の物質は生体内での活性が明瞭でないものが多く (STAAL, 1986)、実験室レベル以外での利用の可能性は少ない。

一方、脱皮ホルモンの活性を阻害する物質も知られており、合成阻害物質の探索も行われている (ROUSSELL, 1994)。しかし、これらのほとんどはステロイド骨格を持つ物質であり、脱皮ホルモンの合成・作用機構の解析手段としての利用にとどまるものと思われる。このような中で、前胸腺におけるエクダイソンの合成を阻害し、かつカイコに早熟変態を起こさせる等の興味深い活性を持つイミダゾール化合物が知られている。KUWANO et al. (1983) は幼若ホルモン合成を阻害する抗幼若ホルモンを目指して一連のイミダゾール化合物を合成し、実際にカイコの早熟変態を誘導する物質を見出した。中でも、KK-42 は強い活性を持つが、この化合物が、実はカイコやトノサマバツの前胸腺におけるエクダイソンの合成

を強く阻害することが明らかになった (KADONO-OKUDA et al., 1987; KIUCHI and AKAI, 1988; ROUSSELL et al., 1987; 図-2)。KK-42 による早熟変態の誘導機構については十分に明らかにはなっていないが、エクジステロイドの投与により早熟変態の誘導が阻止されることから、単純な抗幼若ホルモン作用ではなく、むしろ、血中エクジステロイド量の低下が原因と考えられる。KK-42 はまた、天蚕の卵休眠を打破する作用を持つが、その作用機構も解明されていない。

さて、これらのイミダゾール化合物はカイコの早熟変態を誘導し、本来、5 齢を経過するカイコを 4 齢で繭を作る、いわゆる 3 眠蚕にするが、おもしろいことに、投与時期によって繭の大きさが違ってくる (KIUCHI et al., 1985)。1 齢に投与した場合には無投与の場合とあまり変わらない大きさの繭を作るが、4 齢期に投与すると 2 分の 1 以下の繭になる。繭の大きさが小さくなるだけでは研究上おもしろいだけだが、繭が小さくなると繭糸が細くなり、細い糸からはやわらかい肌触りの織物を作ることができるので、実用上も意味を持つてくる。前述の幼若ホルモン剤を用いると、繭が大きくなるとともに繭糸も太くなるので、ホルモン処理だけで、同一の品種から太さで数倍の幅を持つ繭糸が作れることになる (図-3)。カイコはホルモン利用による発育制御の見本市といえるかも

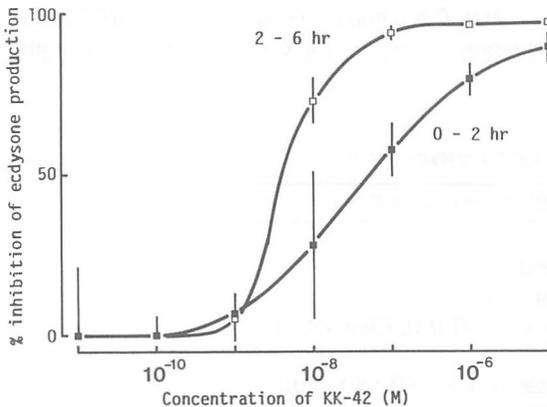


図-2 イミダゾール系化合物 KK-42 による前胸腺のエクダイソン合成阻害 (KIUCHI and AKAI, 1988)

吐糸開始 1 日後のカイコから前胸腺を摘出し、一対の前胸腺の一方は KK-42 を含むグレースの培地で、他方は対照区としてグレースの培地のみで培養し、対照区に対するエクダイソン合成量の減少で阻害の程度を表した。培養開始から 2 時間で培地を新しいものと交換し、さらに 4 時間培養した。培養 6 時間後では 10^{-8} M の濃度でエクダイソン合成がほぼ 100% 阻害されている。

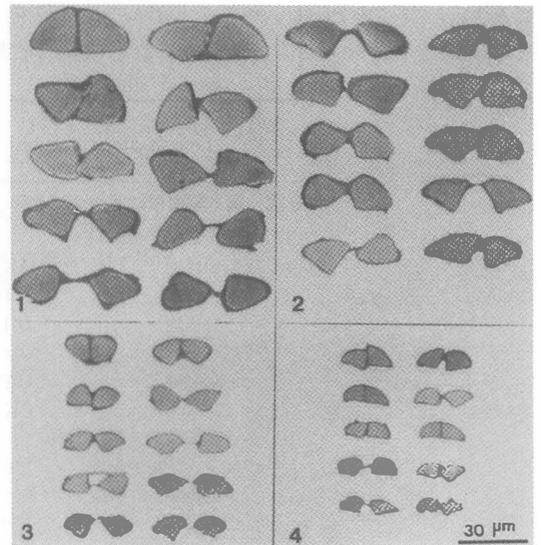


図-3 メトプレンおよびイミダゾール化合物投与により作出した異なる太さの繭糸の断面

1. メトプレン投与 (4 眠蚕), 2. 対照区 (4 眠蚕), 3. イミダゾール化合物 3 齢投与 (3 眠蚕), 4. イミダゾール化合物 4 齢投与 (4 眠蚕)

しれない。

V おわりに：昆虫ホルモンの利用方向

昆虫ホルモンの産業的利用は、今のところ、脱皮・変態等の阻害による農薬としての利用と養蚕における発育のコントロールにとどまっている。今後の利用の可能性はどうか。環境負荷の少ない農薬への要求は今後もいつそう強まるのが予想されるので、IGRの害虫防除への利用は今後も引き続き進められるであろう。わが国における養蚕業は減少の一途をたどっているが、世界的には今後も利用される可能性が高い。全齡人工飼料による繭生産においては、ホルモンによる発育制御が生産性向上に大きく貢献するであろう。繭生産のみならず、カイコやその他の昆虫を利用した有用物質の生産においても、発育速度の調節や斉一化にはホルモンの利用が不可欠と考えられる。

これまでにない利用方法もいくつか考えられる。例えば、天敵昆虫の資質向上もその一つであろう。ホルモン処理により天敵の休眠や生殖を制御し、活動期間を延長したり、捕食性天敵を大型化して捕食効率を上げることも考えられる。施設栽培作物の受粉にミツバチが利用されているが、幼若ホルモン処理により外役に従事するハチの比率を上げ、群としての作業効率を上げることも可能かもしれない。今後、昆虫の利用範囲が拡大すれば昆虫ホルモンの利用場面も広がるであろう。逆に、ホルモ

ンをうまく使うことによって、新たな昆虫の利用方法を開発することも課題である。

引用文献

- AKAI, H. and M. KOBAYASHI (1971): Appl. Entomol. Zool. 6: 138~139.
- BOWERS, W. S. (1976): *In* The Juvenile Hormones (ed. L. I. Gilbert), pp. 394~408. Plenum Press, New York.
- 伊藤智夫ら(1968): 蚕試彙報 92: 21~40.
- KAMIMURA, M. (1995): Appl. Entomol. Zool. 30: 487~489.
- KADONO-OKUDA, K. et al. (1987): Develop. Growth and Differ. 29: 527~533.
- KEELEY, L. L. et al. (1992): Experientia 48: 1145~1148.
- KIUCHI, M. and H. AKAI (1988): *In* Invertebrate and Fish Tissue Culture, (ed. by KURODA, Y. et al.), pp. 60~63, Japan Scientific Societies Press, Tokyo/Springer-Verlag, Berlin.
- 木内 信ら(1985): 日蚕雑 54: 77~81.
- NUHOUT, H. F. (1994): Insect Hormones, Princeton University Press, Princeton, pp. 267.
- KUWANO, E. et al. (1983): Agric. Biol. Chem. 47: 921~923.
- NACHMAN, R. J. et al. (1993): Interntl. J. Peptide and Protein Res. 42: 372~377.
- ROUSSEL, J.-P. (1994): Entomol. exp. appl. 71: 193~199.
- et al. (1987): C. R. Acad. Sci. Paris 305 (ser. 3): 141~144.
- STAAL, G. B. (1986): Ann. Rev. Entomol. 31: 391~429.
- 竹田 敏ら(1991): 植物防疫 45: 153~156.
- 山本一雄・河田 貢(1972): 蚕糸研究 82: 1~7.
- WING K. D. (1988): Science 241: 467~469.
- et al. (1988): ibid. 241: 470~472.

人事消息

(10月1日付)

小林春雄氏(畜産試企画連絡室長)は草地試験場長に
佐々木堯氏(農研センター総合研究官)は食品総合研究所長に

鈴木慎二郎氏(草地試験場長)は退職

小林登史夫氏(食品総合研究所長)は退職

本田要八郎氏(北農試生産環境部ウイルス病研究室長)
は農研センター病害虫防除部ウイルス病診断研究室長に
藤岡正博氏(農研センター病害虫防除部主研(鳥害研究室))は同研究室長に

岩崎真人氏(四国農試企画連絡室主研(企画科))は北農試生産環境部ウイルス病研究室長に

竹中重仁氏(北陸農試水田利用部主研(病害研)兼企画連絡室)は北陸農試企画連絡室主研(企画科)に

渡邊朋也氏(九州農試地域基盤研究センター企画調整部主研(情報処理研)兼企画連絡室)は併任解除

寒川一成氏(九州農試地域基盤研究部情報処理研究室長)は国際農林水産業研究センター生産利用部主研に

野田千代一氏(国際農林水産業研究センター企画調整部主研(連絡調整科))は同センター沖縄支所作物保護研究室長に

樋口博也氏(九州農試地域基盤研究部主研(害虫行動研究室))は蚕糸昆虫研機能開発部・併任に(平成8年3月31日まで)

神崎亮平氏(筑波大学講師生物科学系)は蚕糸昆虫研機能開発部・併任に(平成8年3月31日まで)

三代浩二氏(果樹試保護部(虫害研))は同部天敵微生物

研究室へ

(平成7年度新規採用者の配属先, 10月1日付)

堀尾 剛氏は農環研資材動態部殺菌剤動態研究室へ
足立嘉彦氏は果樹試保護部病害第1研究室へ
岸本英成氏は果樹試保護部虫害研究室へ
山田憲吾氏は野菜茶試環境部病害第2研究室へ
善林 薫氏は東北農試水田利用部水田病害研究室へ
秋野順治氏は蚕糸昆虫研生体情報部行動調部研究室へ

(農蚕園芸局, 10月1日付)

大森正和氏(農薬検査所検査第二部生物課)は植物防疫課農薬第一班農薬国際調整係長に

福岡幸子氏(農薬検査所検査第一部技術調査課兼植物防疫課)は併任解除

佐藤 雅氏(横浜植物防疫所業務部国際第一課兼植物防疫課)は併任解除

長崎洋子氏(繭糸課庶務班庶務係長)は農薬検査所検査第一部企画調整課検査管理官兼総務課併任に

農水省果樹試験場盛岡支場では平成7年5月22日付けで電話のダイヤルイン化を導入したが、市内局番にまぎらわしい表現があったため再度お知らせする。

代表 0196-41-3164 (代表, 庶務係)

病害研究室 0196-45-6156

虫害研究室 0196-45-6157

FAX 0196-41-3819