

## 解 説

## 読物企画

## ゲノム情報に基づく殺虫剤開発：その展望と問題点

野田 博明\*

独立行政法人農業生物資源研究所

(平成 16 年 2 月 27 日受理)

**Keywords:** insect genome, pesticide development, drug delivery system.

## はじめに

微生物やヒト・マウスに比べて遅れてはいるものの、昆虫のゲノム研究が現在進められている。ショウジョウバエ *Drosophila melanogaster*、ハマダラカ *Anopheles gambiae* に続いて、カイコでもショットガンシーケンスが日本と中国で行われた。ミツバチの全ゲノムシーケンスもまもなく出てくる状況である。ゲノムの研究は、幅広い内容と大きな発展性を秘めている。一部ではポストゲノム研究の時代に入りつつあり、昆虫のゲノム研究でもその成果を産業に役立たせようとする動きが活発化している。ショウジョウバエでは、各種レセプターの解析やそのリガンド探索などが行われている。昆虫類の遺伝子情報が自由に入手できるようになれば、それらを利用して新しい農薬開発に利用することができる。ここでは、ゲノム研究の現状を簡単に紹介し、農薬開発利用に関する諸問題を紹介したい。また、農薬における DDS (ドラッグ・デリバリー・システム) 技術についても考えてみたい。

## 1. 殺虫剤開発の現状と問題点

まず殺虫剤開発と利用において抱える問題点を指摘したい。一番目には、開発化合物の発見効率が年々低下していることである。以前は、1~2万化合物あたり1件程度の有望な薬剤候補が得られるといわれていたが、いまでは数万化合物のスクリーニングをしても、新規の有効化合物を発見することは難しくなっているといわれている。二番目には、開発された殺虫剤の作用機構が明確でない場合があることである。作用性がわかっているならば、殺虫剤の安全性や殺虫剤抵抗性対策の上から大変有利である。三番目に、殺虫剤の作用部位の種類が限定されており、多様な標

的に対する多様な薬剤がなかなか開発できないことである。四番目に、殺虫剤抵抗性の問題がある。これは、病害虫防除における宿命のようなものであるが、抵抗性発達を抑えた効果的な防除についてもっと検討が必要である。五番目に、殺虫剤の人畜毒性があげられる。殺虫剤を含め農薬は人畜や環境に極めて厳しい安全基準が求められており、標的生物への十分な特異性を確保されてはいるが、今後、よりいっそう安全性の高い農薬の開発が望まれている。

これらの問題解決にあたり、二つの課題が考えられる。一つは、近年のゲノム研究の進展を背景としたゲノム創薬技術の導入による新規農薬開発である。これまでは、多くの化合物をスクリーニングし、効果のあるものをランダムに探し出す方法がとられてきた。この方法は実際に使用に耐えうるものを選抜する上では非常に有効であるが、作用機構が不明であったり、人畜毒性が強かったりする化合物も多い。また、従来型の開発方法だけでは、新規の薬剤開発が困難になってきている。それに対して、ゲノム創薬的なアプローチがある。しかし、このゲノム創薬のアッセイ系から初期に見つかる化合物は、環境中や生体内で不安定であったり、対象病害虫への成分の浸透が期待できなかったりする可能性が高い。そこで、もう一つの課題として、どのように薬剤を標的まで送達するかという技術が重要となってくる。これまでも、農薬の製剤化・施用法の改良により、安全で省力的な農薬が開発されてきた。農薬における DDS 技術である。

## 2. 昆虫ゲノム研究の現状

ゲノム全体の情報を自由に利用できる昆虫種は、現在のところショウジョウバエとハマダラカの2種である。ショウジョウバエは2000年にセレーラジェノミックス社とカリフォルニア大学などが中心となって、全ゲノムが公開された<sup>1)</sup>。ゲノムサイズは137 Mbpで、14,000個の遺伝子が

\* 〒305-8634 つくば市大わし 1-2

E-mail: hnada@affrc.go.jp

同定された。これは、動物ゲノムとしては、はじめてショットガンシーケンスによって解読されたもので、ヒトゲノム解読に大きな影響を与えた。ついで、ハマダラカの全ゲノムが2002年秋に公表された<sup>2)</sup>。その間に、タバコガの一種 *Heliothis virescens* でゲノムが解読されたと報道があった。製薬メーカーであるバイエルと Exelixis という会社とが共同で立ち上げたベンチャー企業である Genoptera (<http://www.genoptera.com>) によって、解読が行われたものであるが、データは公表されていない。その他に、ミツバチ *Apis mellifera*、ネッタイシマカ *Aedes aegypti* などの全ゲノム解析が進められている。

わが国では、カイコ *Bombyx mori* のゲノム解読が農業生物資源研究所を中心に進んでいる。カイコのゲノムサイズは530 Mbpであり、比較的大きなサイズである。また、反復配列やトランスポゾンなどが多く含まれていることが知られている。すでに、ゲノムサイズの2.5~3倍にあたる長さのシーケンスがショットガンシーケンスによって得られており<sup>3)</sup>、現在配列の予備的な解析と遺伝子アノテーション（各遺伝子の注釈説明）のための準備が行われている。普通、全ゲノム解析のためには、ゲノムサイズの5倍から10倍に相当する遺伝子断片配列が必要であるといわれている。しかしカイコの場合は2.5~3倍とはいっても、シーケンスエラー率の低い高品質なデータで、全ゲノムの約80%の塩基配列が決定できたと考えられている。また中国でもゲノムサイズの6倍に相当するショットガンシーケンスデータが読まれたといわれている。日本のものとあわせると9倍近いサイズになり、全ゲノムの解読が可能になる。今後はさらに詳細なシーケンス情報が必要で、そのためにBACライブラリーをつなぐ作業が行われており、正確な配列を得るための下準備が行われている。

一方、全ゲノム解析ではなく、発現している遺伝子を解析するcDNA解析、とくにその一部だけを多くの遺伝子について解読するEST解析は、多くの昆虫で行われている。EST配列を多く蓄積して、データベース化しておくことによって、必要な遺伝子の断片を手に入れ、それをもとに遺伝子全体をクローニングすることができる。カイコのESTはすでに5万クローンに達しており、その一部は公開されている<sup>4)</sup>。農業生物資源研究所では、トビイロウンカ、ワタアブラムシ、ナミハダニのEST解析も行われている。カイコとトビイロウンカでは、完全長cDNA解析も行われている。また、解析に使われたcDNAは、マイクロアレイ用チップにも使用することができ、カイコcDNAマイクロアレイがすでに研究に使われている。トビイロウンカのマイクロアレイも作製される予定で、遺伝子発現解析の強力なツールとして期待されている。

では、これらのゲノム情報や遺伝子情報が、農薬開発にどのように使われる可能性があるかを考え、現在考えられ

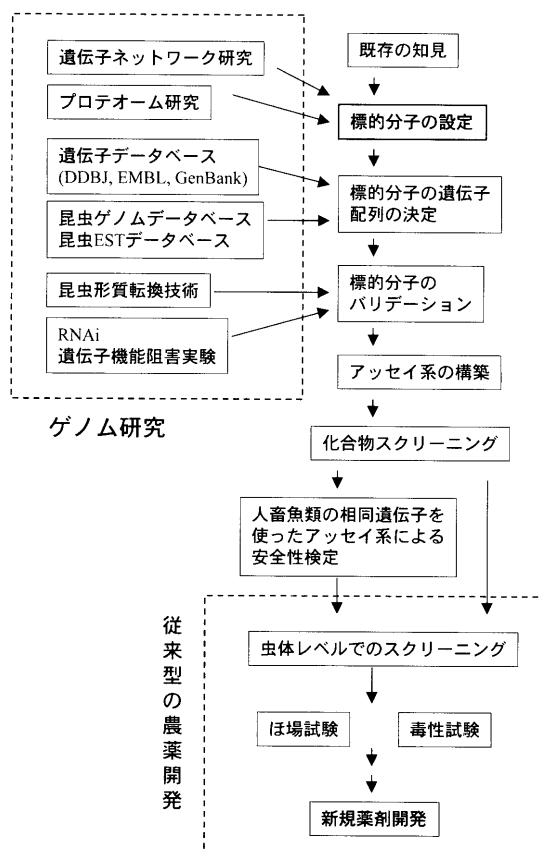


図1. ゲノム情報に基づいた殺虫剤開発  
ゲノム研究の成果から殺虫剤の標的分子を選定し、その分子のバリデーションやアッセイ系の構築を行う。

ているゲノム創農薬へのアプローチの一端を紹介したい(図1)。

### 3. ゲノム情報を利用した創農薬

#### 3.1. ゲノム創農薬とは

農薬開発には、多くの費用と時間を要し、しかも昆虫には良く効くが人畜には安全であること、残効性は長い方が良いが残留性はない方が良い、多くの害虫に効果があったほうが良いが天敵には影響が少ない方が良い、など相反する要求を取り入れていく必要がある。これらの問題に対して、ゲノム創農薬は応えていくことができるのであろうか。

ゲノム創農薬の最大の特徴は、標的分子を設定して、その阻害剤(場合によっては活性促進剤)を見つけ、農薬へと開発していくことである。従来の生物活性スクリーニングによるリード化合物探索に比べ、より感度の高い探索方法であるともいえる。従来は、ランダムにスクリーニングすることによって、殺虫活性のあるものを探し出すことが多く、まったく新規な化合物の場合、その作用機構は不明な場合が多い。一方、ゲノム創農薬では、標的分子の阻害(あるいは活性化)がその作用機構であり、その標的分子

を *in vitro* でアッセイする系を構築し、多くの化合物を効率的にスクリーニングする。これがいわゆるハイスループットスクリーニング (HTS) である。また、昆虫体を用いたスクリーニングでは良い結果が得られないものでも、*in vitro* の系ではより高感度であるため、阻害活性が見つかるものもある。それらの化合物の特徴を抽出し、*in vitro* と *in vivo* での違いを明らかにし、化合物の合成に有益な情報をもたらすことも考えられる。さらに、遺伝子発現パターンの解析やゲノム情報を利用することにより、新規の標的を見つける可能性がある。

### 3.2. 昆虫の標的分子の設定

標的分子をどのように設定するかが大切なポイントになる。これまでの、既存の殺虫剤の標的分子は、有効な標的である。しかし、すでに多くの殺虫剤が開発されており、既存製品との競合や薬剤耐性の出現などを考えると、できればそれ以外の標的を設定して、新しい殺虫剤を開発したい。しかし、標的分子を探索する有望な方法は、まだ知られていない。

殺虫剤は、神経系や呼吸系に働くものが多く、人畜に対しても毒性のあるものが多い。今後、開発される殺虫剤として、大きく分けて2通りのアプローチが考えられる。一つは、神経毒性を有する化合物のなかから、より人畜に安全なものを見つけ出すことである。神経に働く薬剤は、即効性が期待でき、害虫の被害を素早く食い止める効果をもつ。したがって、殺虫剤の標的としては、今後も重要な対象である。もう一つは、昆虫特有の組織や機能に関与した分子を標的とする殺虫剤開発である。すでに、脱皮阻害剤や昆虫ホルモンのアゴニストなどがあるが、さらに昆虫のゲノム研究や生理学の研究から、新たな標的分子を選定して、それらの阻害を引き起こす薬剤を開発していく方向である。

新規の標的分子探索では、論理的思考と実験に基づく演繹性の二つの考え方があると思われる。一つは、より安全で、特異性のある新規の標的を、昆虫生理・生化学の知見に基づいて、探索検討していくことが考えられる。神経系で働く酵素やレセプターあるいは呼吸器系の酵素類など、既存の標的に近いもので、これまで十分検討されていないものを洗い出す作業から、新しい標的を見つける。また、表皮形成に係わる酵素やホルモン作用物質などはすでに標的として有用であると考えられており、一部実用化している。さらに、既存の薬剤の標的としてはまったく知られていないが、昆虫特有の機能を標的候補として探索していく方法も考えられる。これに対して、もう一つは、後述のようにマイクロアレイの研究などを通じて、遺伝子ネットワークを解明し、想像もつかなかったような標的を探し出す方法である。

### 3.3. マイクロアレイとプロテオーム解析

スライドガラス上に、多数の遺伝子の断片を貼り付けたものを一般にマイクロアレイと呼んでいる。あるサンプル中に同じ遺伝子 (実際には相補的な配列) があると互いにハイブリダイズして、そのアレイ上の遺伝子に結合する。したがって、対象生物から抽出した mRNA をもとに cDNA を作製し、蛍光で標識したものをサンプルとして用いると、多く発現している遺伝子ほど強い蛍光シグナルを与えることになる。人やマウスではマイクロアレイの利用が盛んであり、ショウジョウバエにおいても市販のマイクロアレイがある。カイコでは、現在約 6000 個の遺伝子をもつ cDNA マイクロアレイが作製されており、さらに、10,000 個の遺伝子が解析できるように検討が進められている。カイコの cDNA マイクロアレイでは、カイコ EST データベースより独立した EST を選び、その一部 (500~600 bp) を PCR により増幅し、ガラス面上に固定している。最近の検出キットと組み合わせることによって、かなり感度が上がり、バックグラウンドも低く抑えることができるようになってきた (図 2)。

マイクロアレイの利用方法は多様であり、単に薬剤やホルモン処理によって多く発現してくる遺伝子や発現が抑制される遺伝子の洗い出しに使うこともできる。また、抵抗性昆虫に特徴的な遺伝子発現パターンから、抵抗性個体群の出現状況をモニターすることも可能かもしれない。殺虫剤の標的探索においては、薬剤を処理することによって、アレイ全体の遺伝子においてどのように発現が変わるかを多くの条件で検討し、遺伝子間のネットワークや上下関係を明らかにし、重要な遺伝子を発見する<sup>9)</sup>。現在、殺虫剤

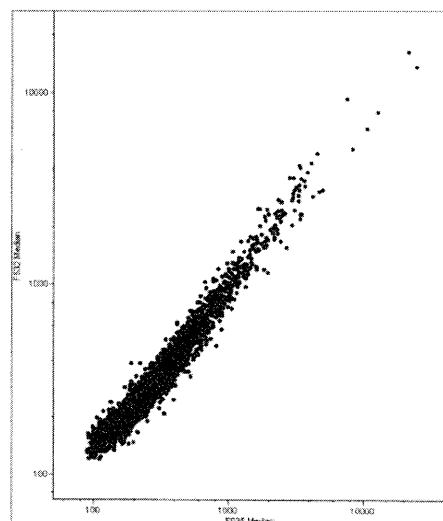


図 2. カイコマイクロアレイのスクアタープロット  
同じサンプルを Cy3 と Cy5 でそれぞれ標識したものを、同じサンプルでどの程度ばらつきがあるかをテストしている。

をカイコに処理し、カイコの遺伝子の発現にどのような影響が出るかをマイクロアレイを用いて解析することが行われている。また、カイコでは培養細胞が多く樹立されてお

り、培養細胞での発現変化をマイクロアレイで調査することも検討されている。実験系として均一で、サンプル調製が容易であるところから、呼吸毒系や代謝系の殺虫剤の作

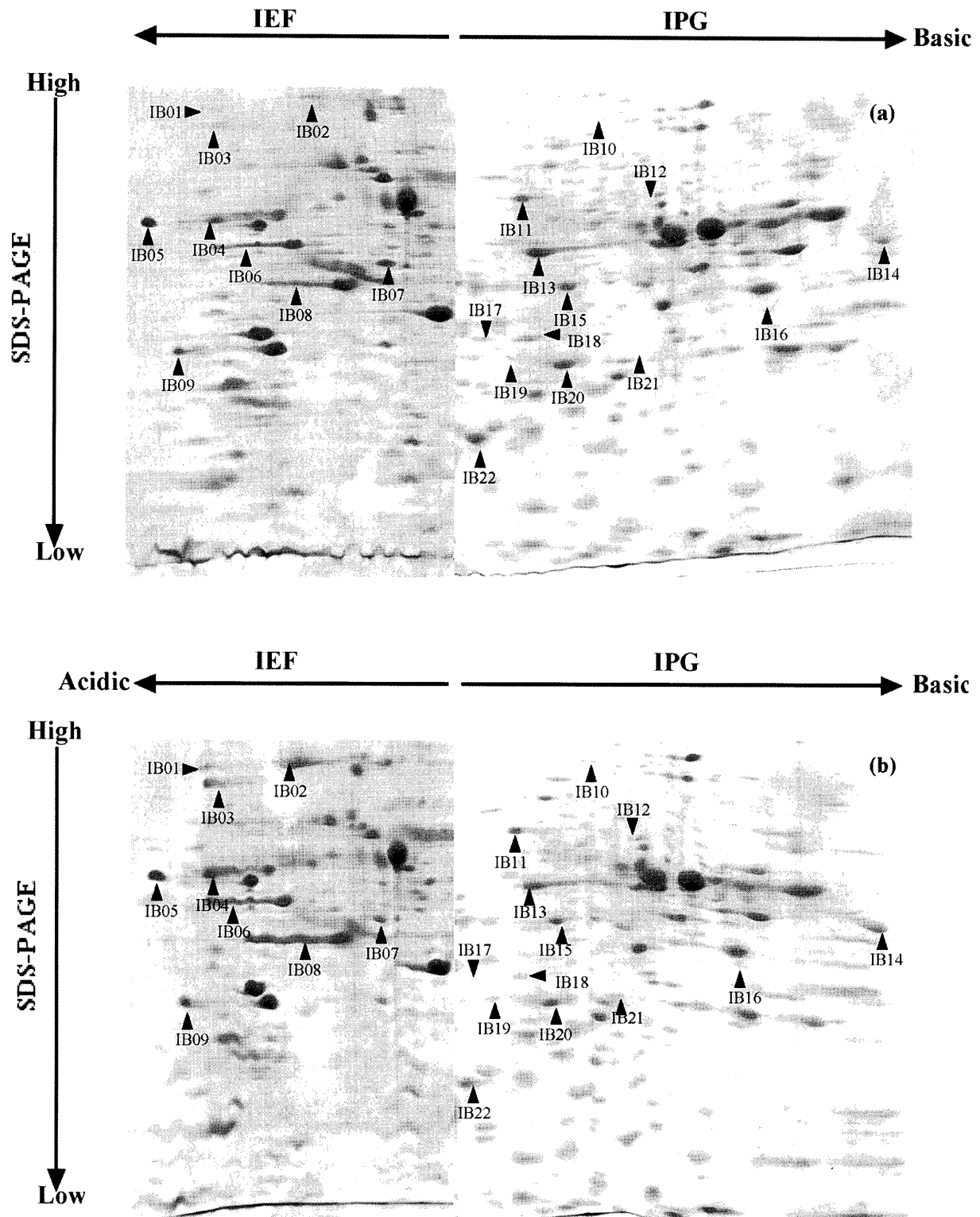


図3. BMC剤処理により発現変化するトビイロウンカ雌成虫タンパク質の二次元電気泳動像無処理 (a) と薬剤処理 (b) とで発現量が変化したタンパク質 (矢印) を示す。

用機構解析を中心に有用な実験系となることが期待できる。

マイクロアレイはトランスクリプトーム解析とも呼ばれている。遺伝子からの転写産物を網羅的に解析するからである。一方、mRNAからの翻訳産物を網羅的に解析するプロテオーム解析も盛んになってきている。一般には、二次元電気泳動で分離されたタンパク質のアミノ酸配列を決定する、そしてそのタンパク質の同定を行い、どのようなタンパク質が発現しているかを一度に調べることができる。例えば、トピイロウシカにBPMC剤を散布したときの二次元電気泳動像を図3に示す。無散布と散布後24時間とでタンパク質の発現量を比較した。細胞骨格、分子シャペロン、ミトコンドリア酵素などが影響を受けていることが判明した<sup>6)</sup>。二次元電気泳動の技術や分離されたタンパク質のアミノ酸配列決定は、それほど新しい技術ではない。しかし、ゲノム情報が解読され、塩基配列からタンパク質の推定アミノ酸配列がわかり、それらがデータベースに蓄えられている現在、タンパク質のマスマスペクトルからタンパク質の同定が可能である。これは有力な解析手段である。

#### 3.4. 標的分子のバリデーション

いろいろな方法で候補分子を選定したとしても、その分子の阻害が本当に害虫の制御に有用かどうかを検証する必要がある。この目的のために有用な方法の一つは、関連遺伝子の働きを止めて、昆虫にどのような効果が現れるかを観察することである。例えば、この遺伝子をノックアウトした昆虫を作ってその影響を見たり、RNAi (RNA interference) によりその遺伝子の働きを阻害したりして、その分子の働きをとめたときの影響を調査する必要がある。また、逆に当該遺伝子を大量に発現させて、多くのタンパク質を作らせたときにどのようなようになるかを調べることもできる。このバリデーションの手法の開発が現在の課題で、ショウジョウバエの形質転換、線虫のRNAi等が比較的研究が進んでおり、それらを利用することも考えられる。しかし、なるべく、対象の害虫に近い昆虫でバリデーションを行うことが望ましい。

以前は、ショウジョウバエでしか形質転換 (germline transformation) 昆虫は得られなかったが、1995年にチチュウカイミバエで遺伝子の導入に成功し<sup>7)</sup>、その後カヤハエなどで成功が相次ぎ、いまでは、双翅目から鱗翅目、鞘翅目など多くの昆虫で遺伝子の導入が行われるようになった<sup>8-10)</sup>。多くの昆虫で成功するようになったのは、トランスポゾンなどのベクターの発達と、導入するマーカー遺伝子として識別しやすい眼色の変異遺伝子やGFP等の蛍光タンパク質遺伝子の利用<sup>11)</sup>によるところが大きい。ショウジョウバエではP因子がもっぱら使われ、その他の昆虫では、他のDNA型のトランスポゾンが利用される。hobo, Hermes, mariner, Minos, piggyBacが知られている。ウイルスを用いたものとしては、核多核体病ウイルスを用いた

カイコの遺伝子ターゲティングが知られている<sup>12)</sup>。

RNAiについては、ショウジョウバエをはじめとして、いろいろな昆虫で試されている。二本鎖のRNAを注射などによって生体内や細胞内に入れてやると、同じ配列をもつmRNAの機能が阻害されて、タンパク質合成の効率が悪くなる。これによって、特定の遺伝子の働きを止めたり、弱めたりできる。線虫 (*C. elegans*) で最も研究が進んでいる。また、目的の遺伝子に対してRNAiの効果を示すようなDNAを作り、それを昆虫に形質転換してやると、そのシステムを維持することによって、いつでも虫体内でRNAi効果を試すことができる。しかし、RNAiでは、必ずしも明らかな表現型が出ないこともある。

虫体ばかりでなく培養細胞を用いることができれば、遺伝子の導入やRNAi効果の検証はずっと容易になる。また、バキュロウイルスのようなウイルスを利用して、遺伝子を害虫体内や細胞内に持ち込むことも考えられる。形質転換は操作が煩雑で時間がかかること、RNAiは必ずしも期待した効果が出ない場合もあることから、ウイルスなどの利用も今後の課題である。そのほかに、標的分子の代謝系やシグナル系がわかっており、その一部で阻害剤等が知られている場合は、その阻害剤を利用して、標的関連分子の評価を行うことも考えられる。

#### 3.5. アッセイ系の構築とリード化合物の探索

遺伝子解析などから標的分子を選定し、バリデーションによって、殺虫剤の標的として有用であることがわかれば、化合物のスクリーニングを行うアッセイ系が必要である。これまでの殺虫剤開発では、合成された化合物を虫体スクリーニングによって、生物活性を直接検討することが一般的であった。この方法のメリットは、最初から殺虫活性を有するリード化合物を見つけることができることである。しかし、有効なリード化合物の発見効率の低下により、以前にもまして大量のサンプルをスクリーニングする必要性があり、多数の検体を短期間に処理することはできない。多くの化合物の中には、虫体スクリーニングでは明らかな殺虫活性を示さなくても、有望な薬剤として合成展開していける化合物もあると考えられる。従来のスクリーニングだけでは、これらの有望な化合物を拾い上げきれていない可能性がある。また、これまでの多くの保有化合物ライブラリーを *in vitro* のアッセイ系で阻害効果を調査することから、多くの情報が得られると期待できる。すでに、殺虫剤としては、開発してしまったグループの化合物や開発を断念したグループの化合物も、対象となる標的に対して、純粋な阻害効果から見て構造と活性との関係に新たな知見をもたらすことも期待できる。

この *in vitro* スクリーニングは、HTSに展開できる。もし、この一次スクリーニングが、無細胞系の単純な阻害検定であれば、細胞系を用いた二次のアッセイ系を構築し、

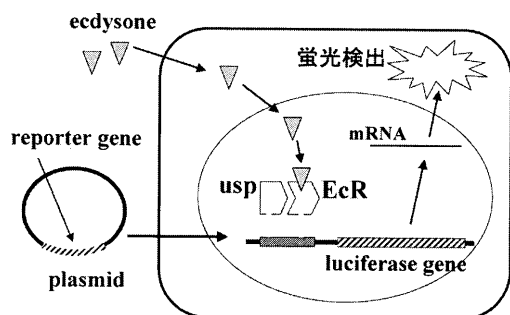


図4. エクダイソンアゴニストのアッセイ系  
 エクダイソン活性を細胞内のルシフェラーゼの発現量で測定する。

細胞内での有効性を検討することもできる。実際の *in vitro* のアッセイ系として、培養細胞を用いたエクダイソン・アゴニストのアッセイ系が知られている（図4）。昆虫の脱皮ホルモンであるエクダイソンは、細胞の核内に入りエクダイソン応答配列を上流にもつ遺伝子を活性化する。このときに、エクダイソンレセプターと結合し、USP 遺伝子産物とともに、エクダイソン応答配列に結合して、その遺伝子の発現を促進する。したがって、アッセイ系にエクダイソン応答配列をもつレポーター遺伝子（ルシフェラーゼ遺伝子などをもちいると、遺伝子産物の蛍光を測定することができる）を入れておくことによってエクダイソン・アゴニストをアッセイできる。その他に、酵素類を標的とする場合も、その酵素遺伝子を細胞内で発現させるか、直接 *in vitro* の活性測定系を構築し、酵素阻害を比較的容易にアッセイすることができる。

*In vitro* のアッセイ系で、有効な化合物が選抜されてきた段階で、次のステップとして、細胞レベル、個体レベルでのスクリーニングにもっていく場合と、人畜毒性の検定などを *in vitro* で調査する場合など、状況に応じて異なると思われる。たとえば、*in vitro* で効果が高くても、虫体を用いると効果が低い場合もあり、これまで行われてきている虫体を用いたスクリーニングでの効果試験は必須である。*In vitro* で見つけた化合物は、これまでの虫体スクリーニングで見つけた高次のリード化合物とは異なり、初期段階の候補化合物と考えた方がよい。

### 3.6. 標的分子の高次構造解析と薬剤のデザイン

ゲノム創農薬で標的とする分子は、その遺伝子配列と推定アミノ酸配列がわかっているところから、今後は標的分子の高次構造を推定し、それに基づいた化合物デザインが可能となるかもしれない。近年コンピュータを用いてアミノ酸配列からタンパク質の高次構造を推定する手法が発展してきている。今後この推定をより確かなものにするためには、我が国やアメリカその他の国で盛んに研究が進められている X 線回折や NMR によるタンパク質高次構造解析

の結果がますます重要となっていく。多くのタンパク質の高次構造が蓄積されてくると、近縁のタンパク質の高次構造から目的のタンパク質の構造を推定することができるようになり、さらにコンピュータで最も妥当な構造を導き出すことが行われるようになる。そして導き出された標的分子の高次構造に基づいて、阻害剤がどの部分にどのように結合するかを推定することが可能となる。これには、まず、既存の薬剤とその標的分子の解析が役立つと思われる。そのような例として、アゾール系殺菌剤における、その標的酵素である CYP51 との複合体モデルがある<sup>13)</sup>。

## 4. ゲノム創農薬と DDS

### 4.1. DDS 技術の重要性

上記のリード探索により見つかる化合物は、不安定で野外に散布しても分解しやすかったり、害虫の体表を透過できない構造のものであったりする。容易にその性質を転換できない場合、補完的な技術によってこれらの化合物を実際に利用可能などまで持っていくことができれば殺虫剤としての化合物の幅が大きく広がる。これは、これまでの既知薬剤に対しても利用可能であり、野外の紫外線に弱い微生物農薬にも利用できるような技術開発が望まれる。また、医薬では注射や服用により体内に薬剤を入れるため、医薬における DDS ではどのように対象組織へ薬物を運び、取り込ませるかということに重点がある。害虫に対する殺虫剤の送達システムにおいても、体内に入ってからどのように薬剤を標的に到達させるかは大切な問題であると考えられる。しかし、どのように効率的に昆虫体内に薬剤を入れるかは、もっと重要な課題と考えられる。

これまでの虫体スクリーニングから選抜されてきた殺虫剤は、害虫の表皮を透過して効果を示したものがほとんどである。ゲノム情報などに基づいた *in vitro* のスクリーニング系が開発されてくると、これまでになかった優れた化合物が選び出されたとしても、実際に昆虫に散布した場合、表皮透過性が劣り、効果のないものが出てくる可能性がある。もし、これらの化合物を虫体内に送達する良いシステムが開発されてくると、殺虫剤の幅が大きく広がるとともに、安全性の面からも大きな進展が期待できる。

### 4.2. 殺虫剤の DDS に関わる諸要因

殺虫剤が散布される場合、まず、1) 環境中に放出され、2) 標的である病害虫に付着して体内に侵入（浸透）し、3) 薬剤の標的器官（標的分子）に到達し、そして、4) その効果を示す。

1) 環境中への放出：農薬は製剤化されて利用される。農薬原体を製剤化する目的として、①農薬を使用しやすい形にする、②農薬の効力を最大限に発揮させる、③農薬の短所をカバーする、④使用者安全性を向上する、⑤環境負荷を低減する、⑥作業性を改善、省力化する、⑦既存剤を

機能化し、用途拡大する、などが考えられる<sup>14)</sup>。今後薬剤散布にあたっては、野外環境下における標的への集積性(成分が対象標的において濃度が高まる)あるいはターゲティングが重要である。これは、薬剤の効果を高めるだけでなく、環境負荷や使用者の安全性に大きく貢献することになる。

2) 害虫への付着と侵入：害虫体内に殺虫剤が浸透するには、三つの経路がある。一番目は、体表に付着して皮膚から浸透する経路、二番目は摂食することにより口から入る経路、三番目は、気門を介して空気と一緒に入る経路である。一般に、クチクラ層は疎水性で、水を通しにくい。また、皮膚の構造は画的ではなく、昆虫の構造と密接に関わっているため、薬剤が透過しやすい部位と透過しにくい部位とがあると思われる。作物を摂食したり、作物の汁液を取り込んだりする茎葉害虫の場合には、薬剤を口から入れることができる。摂食による薬剤の送達は、非対象害虫には影響が少ない場面も期待される。また、気門侵入の典型は、土壌燻蒸剤の場合であろう。通常の薬剤でも揮発性のあるものは、気門から入ることが期待できる。口から入ると考えられていた昆虫の病原バキュロウイルスが、気門からも感染することが知られている<sup>15,16)</sup>。

3) 標的器官への到達：体表、消化管あるいは気管から体内に入った殺虫剤は、血体腔中を標的組織まで運ばれる。体液中で安定して保持され、標的まで到達し、さらにその標的組織の中へ入る必要がある。ここで問題になるのは、虫体内での薬剤の分解である。酵素の分解を受けにくく、体内の薬剤濃度が高まれば、より効果が高い。昆虫と哺乳動物は同様の解毒分解酵素を持っており、その活性や特異性の違いが人畜に対する毒性の程度にも関連する。また、体内で薬物が何らかのトランスポーターと結合するのか、どのように標的に到達するのか、虫体内での動態は不明な点が多い。

4) 殺虫効果の発揮：殺虫剤は標的組織に到達し、標的分子と結合することによって、効果を示す。標的分子の変異による殺虫剤感受性低下も問題である。また、昆虫の多様な代謝・生理・生活環を考慮すると、今後もっと多様な殺虫標的が見つかる可能性が高い。

### おわりに

昆虫のゲノム研究は今後ますます盛んになると思われ、すでにポストゲノムの研究とともに、これまでの昆虫研究を大きく変化させている。ゲノム情報を利用することによ

り、質的にも、量的にも、そして効率的にもいままでとは違うレベルの研究に取り組むことができるようになる。殺虫剤の開発においては、「ゲノム創農薬」的なアプローチはまだ始まったばかりであるが、将来に向けて一つの有用な道を提供している。

本稿をまとめるにあたり、これまで議論などを通じて貴重な意見を賜った日本化薬(株)精密化学品開発研究所の榊井昭夫氏、加藤康仁氏、日産化学工業(株)生物科学研究所の中平国光氏にお礼申し上げる。また、ゲノム関係情報ならびに一部の研究は、農業生物資源研究所の「昆虫テクノロジー研究」によって得られたもので、同研究所の三田和英氏にはカイコゲノムについて貴重な情報を賜った。

### 引用文献

- 1) M. D. Adams *et al.*: *Science* **287**, 2185-2195 (2000).
- 2) R. A. Holt *et al.*: *Science* **298**, 129-149 (2002).
- 3) K. Mita *et al.*: *DNA Res.* **11**, in press (2004).
- 4) K. Mita, M. Morimyo, K. Okano, Y. Koike, J. Nohata, H. Kawasaki, K. Kadono-Okuda, K. Yamamoto, M. G. Suzuki, T. Shimada, M. R. Goldsmith and S. Maeda: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **100**, 14121-14126 (2003).
- 5) 宮野 悟, C. J. Savoie: *実験医学* **20**, 2632-2637 (2002).
- 6) S. Rashmi, S. Komatsu and H. Noda: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **34**, in press (2004).
- 7) T. G. Loukeris, I. Livadaras, B. Arca, S. Zabalou and C. Savakis: *Science* **270**, 2002-2005 (1995).
- 8) 田村俊樹: *日本蚕糸学雑誌* **69**, 1-12 (2000).
- 9) A. M. Handler: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **31**, 111-128 (2001).
- 10) P. W. Atkinson: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **32**, 1237-1242 (2002).
- 11) C. Horn, B. G. M. Schmid, F. S. Pogoda and E. A. Wimmer: *Insect Biochem. Mol. Biol.* **32**, 1221-1235 (2002).
- 12) M. Yamao, N. Katayama, H. Nakazawa, M. Yamakawa, Y. Hayashi, S. Hara, K. Kamei and H. Mori: *Genes Dev.* **13**, 511-516 (1999).
- 13) 須藤敬一: *植物防疫* **57**, 351-355 (2002).
- 14) 辻 孝三: *農薬誌* **28**, 371-375 (2003).
- 15) E. K. Engelhard, L. N. W. Kam-Morgan, J. O. Washburn and L. E. Volkman: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**, 3224-3227 (1994).
- 16) B. A. Kirkpatrick, J. O. Washburn, E. K. Engelhard and L. E. Volkman: *Virology* **203**, 184-186 (1994).

### 略歴

野田博明  
 生年月日：1950年11月22日  
 最終学歴等：名古屋大学大学院農学研究科1978年修了。  
 島根県農業試験場、農林水産省農業研究センター、蚕糸・昆虫農業技術研究所を経て現職  
 研究テーマ：昆虫共生微生物、昆虫ゲノム