

2.3.3 研究分野：生物調節化学

構成員：	教授	宮川 恒
	准教授	中川 好秋
	助教	宮下 正弘
	大学院博士後期課程	1名
	大学院修士課程	4名
	専攻4回生	5名
	研究員	1名

A. 研究活動（2009.4～2010.3）

A-1. 研究概要

a) 脱皮ホルモン様活性を示す化合物の化学

昆虫の脱皮は、ほとんどの場合 20-ヒドロキシエクダイソン (20E) というステロイド化合物によって調節されている。このホルモン調節をかく乱することによって、昆虫を死に至らしめることが可能となり、実際にそのような化合物が殺虫剤として実用されている。実用されている化合物はジベンゾイルヒドラジン類 (DBH) であるが、チョウ目の昆虫に対して非常に高い活性を示す一方、他の昆虫目に対する活性はほとんどないか、あったとしても非常に弱く、その原因が、20E と DBH の受容体結合様式の違いによるものであることが明らかにされている。本研究では、殺虫スペクトルを広げるために、20E と同じ結合様式で受容体に結合する化合物の設計を行なうことを目的とした。購入可能な 210 万個の化合物ライブラリの平面構造から可能な立体構造を作成し、インシリコでスクリーニングを行なって 24 個の化合物に絞り込んだ。これら化合物の受容体へ結合活性を調べて、最終的に 3 つの化合物に活性を見いだした。

b) 植物における生理活性ペプチドの化学

植物は、病原体に対する防御システムを有しており、病原体由来の物質（エリシター）を認識して一連の防御反応を開始する。我々はこれまでにタバコ細胞の防御応答を指標にして、ランダムライブラリーから新規防御誘導ペプチドを見出している。本研究ではさらに、その作用機構に関する知見を得るために植物の種々の防御応答について調べ、その応答に関与するシグナル伝達経路の推定を試みた。その結果、このペプチドによって引き起こされる防御応答にはジャスモン酸経路が中心的な役割を果たしていることが示唆された。

c) サソリ毒の化学

これまでにヤエヤマサソリ (*Liocheles australasiae*) 毒液から、数種の殺虫性ペプチドの単離・同定に成功している。中でも LaIT1 は、これまでの毒素とは配列相同性を示さないユニークな構造を有しているが、その構造と活性の関係については不明であった。そこで、本研究では活性発現に重要なアミノ酸残基を特定することを目的として、種々の類縁体を化学合成し、殺虫活性への影響を調べた。その結果、ジスルフィド結合によって固定化された中央部分の配列に存在する二つのアルギニン残基が特に活性に重要であることが判明した。

d) 植物ホルモンオーキシンの代謝に関する化学

インドール-3-酢酸 (IAA) はオーキシンと総称される植物ホルモンの一種で、植物の生長調節において重要な役割を果たしている。IAA は植物体内でさまざまな化学変換を受けて不活性化されるが、その代謝経路は植物によってかなり異なる。これまでに、イネにおける代謝物を詳細に分析し、indole-3-carboxylic acid および hydroxyindole-3-carboxylic acid のグルコース抱合体、IAA の 2 および 3 位が酸化された DiOxIAA とそのアスパラギン酸およびグルタミン酸抱合体を主要代謝物として同定した。本年度は、これらの化合物の定量分析に内部標準として用いる重水素標識体の合成を行なった。

A-2. 研究業績 (国内・国外含む)

a) 成果刊行

著書

- ・中川好秋: 昆虫脱皮の分子メカニズム-新たな害虫防除手法を探る. 昆虫科学が拓く未来 (藤崎憲二、西田律夫、佐久間正幸編), 京都大学出版会, pp. 271-298, 2009
- ・宮下正弘, 中川好秋: 日本に生息するサソリの持つ毒素の研究. 昆虫科学が拓く未来 (藤崎憲二、西田律夫、佐久間正幸編)、京都大学出版会, pp. 304-306, 2009
- ・Fujita, T. and Y. Nakagawa: SAR and QSAR Analyses of substituted dibenzoylhydrazines for their mode of Action as ecdysone agonists. Endocrine Disruption Modeling (Devillers, J., ed.), Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL, pp359-379, 2009
- ・Nakagawa, Y., R. E. Hormann, G. Smagghe: SAR and QSAR studies for in vivo and in vitro activities of ecdysone agonists. Ecdysones: Structures and Functions (Smagghe, G., ed.), Springer, pp475-509, 2009

原著論文 (査読付)

- Ishimoto, M., S. M. Rahman, M. S. Hanafy, M. M. Khalafalla, H. A. El-Shemy, Y. Nakamoto, Y. Kita, K. Takanashi, F. Matsuda, Y. Murano, T. Funabashi, H. Miyagawa and K. Wakasa: Evaluation of amino acid content and nutritional quality of transgenic soybean seeds with high-level tryptophan accumulation. *Molecular Breeding* 25; 313-326, 2010
- Matsuda, F., A. Ishihara, K. Takanashi, K. Morino, H. Miyazawa, K. Wakasa and H. Miyagawa: Metabolic profiling analysis of genetically modified rice seedlings that overproduce tryptophan reveals the occurrence of its inter-tissue translocation. *Plant Biotechnology* 27; 17-27, 2010
- Soin, T., E. De Geyter, H. Mosallanejad, M. Iga, D. Martín, S. Ozaki, S. Kitsuda, T. Harada, H. Miyagawa, D. Stefanou, G. Kotzia, R. Efrose, V. Labropoulou, D. Geelen, K. Iatrou, Y. Nakagawa, C. R. Janssen, G. Smagghe, L. Swevers: Assessment of species specificity of moulting accelerating compounds in Lepidoptera: comparison of activity between *Bombyx mori* and *Spodoptera littoralis* by in vitro reporter and in vivo toxicity assays. *Pest Manag Sci* 66; 526-535, 2010
- Miyashita, M., A. Sakai, N. Matsushita, Y. Hanai, Y. Nakagawa and H. Miyagawa: Novel amphipathic linear peptide with both insect toxicity and antimicrobial activity from the venom of the scorpion *Isometrus maculatus*. Novel amphipathic linear peptide with both insect toxicity and antimicrobial activity from the venom of the scorpion *Isometrus maculatus*. *Biosci Biotech Biochem* 74; 364-369, 2010
- Matsushita, N., M. Miyashita, Y. Ichiki, T. Ogura, E. Sakuradani, Y. Nakagawa, S. Shimizu and H. Miyagawa: Purification and cDNA cloning of LaIT2, a novel insecticidal toxin, from venom of the scorpion *Liocheles australasiae*. *Biosci Biotech Biochem* 73; 2769-2772, 2009
- Nakao, H., I. Matsunaga, D. Morita, T. Aboshi, T. Harada, Y. Nakagawa, N. Mori and M. Sugita: Mycolyltransferase from *Mycobacterium leprae* excludes mycolate-containing glycolipid substrates. *J Biochem* 146; 659-665, 2009
- Harada, T., Y. Nakagawa, M. Akamatsu and H. Miyagawa: Evaluation of hydrogen bonds of ecdysteroids in the ligand-receptor interactions using a protein modeling system. *Bioorg. Med. Chem.*, 17; 5868-5873, 2009
- Beatty, J. M., G. Smagghe, T. Ogura, Y. Nakagawa, M. Spindler-Barth and V. C. Henrich: Properties of ecdysteroid receptors from diverse insect species in a heterologous cell culture system--a basis for screening novel insecticidal candidates. *FEBS Journal* 276; 3087-3098, 2009

・Harada, T., Y. Nakagawa, R. W. Wadkins, P. M. Potter and C. E. Wheelock: Comparison of benzil and trifluoromethyl ketone (TFK)-mediated carboxyesterase inhibition using classical and 3D-quantitative structure-activity relationship analysis. Bioorg Med Chem 17; 149-164, 2009

総説

・Nakagawa, Y. and V. C. Henrich: Arthropod nuclear receptors and their role in molting. FEBS J, 276; 6128-6157, 2009

・宮川 恒: 植物の防御に関わる含窒素二次代謝成分に関する研究. 日本農薬学会誌 34: 127-135 (2009)

b) 学会発表

- ・日本農芸化学会大会 2010 年度大会(東京): 3 件
- ・日本農芸化学会関西支部例会: 1 件
- ・第 57 回質量分析総合討論会: 1 件
- ・第 37 回構造活性相関シンポジウム: 1 件
- ・第 24 回農薬デザイン研究会: 1 件
- ・1st China-Japan-Korea Workshop on Pesticide Science: 3 reports

A-3. 国内における学会活動など

所属学会等 (役割)

- ・宮川 恒: 日本農薬学会 (副会長、常任評議員、常任編集委員)、日本農芸化学会 (学術、関西支部評議員)
- ・中川 好秋: 日本薬学会構造活性相関部会 (常任幹事)、日本農薬学会 (評議員、常任編集委員、ホームページ委員会委員、農薬デザイン研究会委員)、日本農芸化学会 (英文誌編集委員)
- ・宮下 正弘: 日本質量分析学会 (講習会企画委員長、学会誌編集委員)、日本農薬学会 (バイオサイエンス研究会委員長)

競争的資金等獲得状況

①科学研究費補助金

- ・若手研究(B): 宮下正弘: 植物の防御反応を誘導するペプチドのコンビナトリアル化学の手法による探索

B. 教育活動 (2009. 4~2010. 3)

B-1. 学内活動

a) 開講授業科目 (担当教員)

- ・ 全学共通科目： 少人数セミナー (宮川)
- ・ 学部： 有機構造解析学 (宮川 (分担)), 生物有機化学 I (宮川, 中川), 有機反応機構論 II (中川), 有機化学実験 (中川, 宮下 (分担)), 食品安全学 II (宮川 (分担))
- ・ 大学院： 生物調節化学専攻演習 (宮川, 中川, 宮下), 生物調節化学専攻実験 (宮川, 中川, 宮下)

B-2. 学外における教育活動

学外非常勤講師

- ・ 宮川 恒：大阪府立大学生命環境科学部 (分子設計論)、福井県立大学生物資源学部 (農薬化学)、東京農工大大学院講義 (生物制御科学)
- ・ 中川 好秋：京都府立大学生命環境学部 (有機工業化学)

B-3. 国際的教育活動

留学生・外国人研修員の受入

- ・ 留学生： 研究生等 1名 (アメリカ)