



令和 7 年 11 月 26 日

鳥の「色」と「食」:「職」の違いは性格で決まる？ ～ “兄弟分子” がたどった進化のストーリー～

- ・ 鳥類の「色」を司るアグーチシグナルタンパク質 (ASIP) ※¹⁾ と、「食」を司るアグーチ関連タンパク質 (AGRP) ※²⁾ は、共通の祖先遺伝子から生まれた“兄弟分子”です。
- ・ 本研究により、ASIP は進化の過程で生じた N 末端ドメイン※³⁾ ※⁴⁾ 構造の違いにより、AGRP に比べて細胞から分泌されにくい性質をもつことを明らかにしました。
- ・ この成果は、鳥類が多様な調節タンパク質を使い分けて「色」と「食」を制御するようになった背景を、分子レベルで理解するための新たな手がかりを提供します。

鳥類の体色や食欲を制御する“兄弟分子” ASIP と AGRP は、共通の祖先から生まれたにもかかわらず、まるで性格のように異なる分泌特性をもつことが分かりました。

岡山大学大学院環境生命自然科学研究科の福地響紀大学院生 (OU-SPRING※⁵⁾ 学生) と学術研究院環境生命自然科学学域の竹内栄教授、相澤清香准教授らの研究グループは、その進化的背景を分子レベルで明らかにしました。

哺乳類や鳥類では、ASIP と AGRP はいずれもメラノコルチン受容体を介して働き、それぞれ「色 (メラニンによる体色)」と「食 (摂食・代謝)」を制御しています。両者は共通の祖先遺伝子から遺伝子重複※⁶⁾ によって生じた“兄弟分子” (パラログ) ※⁷⁾ ですが、分泌特性に違いがあるかどうかは不明でした。研究グループはニワトリの ASIP と AGRP の分泌特性を比較解析した結果、ASIP は AGRP に比べて細胞から分泌されにくく、この差異には ASIP の N 末端ドメイン構造が関与することを突き止めました。さらに、この構造がプロテアソームを介したタンパク質分解を誘導し、分泌を制限していることも明らかにしました。本成果は、同じ起源をもつ二つの“兄弟分子”が、「体色制御」と「摂食調節」という異なる機能 (「職」) を担うようになった背景に、細胞内輸送を決定づける構造の違いが関わっていることを示すものです。ASIP と AGRP の分泌特性の違いは、鳥類が「色」と「食」を巧みに制御するようになった進化の道筋を解き明かす手がかりとなります。本研究成果は、2025 年 11 月 1 日に国際学術誌『Comparative Biochemistry and Physiology, Part B』オンライン版に掲載されました。

◆研究者からのひとこと

鳥類の羽の色模様は、点描画のように精緻で、細やかな制御の積み重ねによって生み出されています。ASIP というタンパク質の分泌特性が、その巧みな色づくりに関わることを明らかにしました。分子の性質を手がかりに進化の道筋をたどることで、鳥類がどのように多様な環境に適応してきたのかを理解する一助になると考えています。



第一著者の福地大学院生

PRESS RELEASE

■発表内容

<現状>

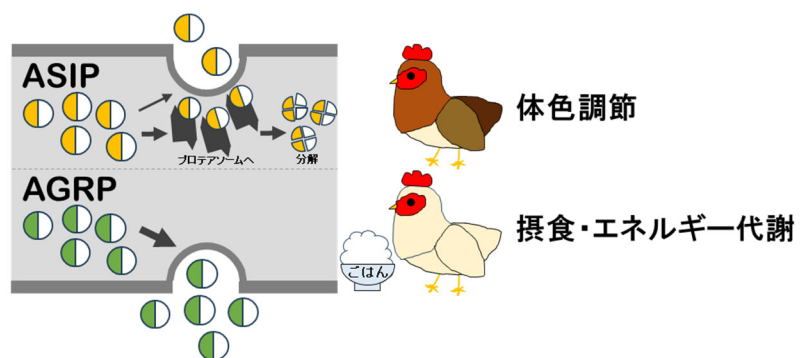
メラノコルチン受容体の内因性逆作動因子^{※8)}であるアグーチシグナルタンパク質 (ASIP) とアグーチ関連タンパク質 (AGRP) は、広範な脊椎動物で保存されており、前者は皮膚での体色発現、後者は間脳視床下部での摂食制御やエネルギーバランスの調節に関与します。両者は共通の祖先遺伝子から遺伝子重複によって生じたパラログであり、受容体結合部位を含む C 末端ドメイン^{※3)} 構造はよく似ています。一方で、N 末端ドメインには相同性がみられず、ASIP と AGRP がどのような翻訳後修飾^{※9)} を受け、どのような特性をもつのか——特に鳥類ではこれまでほとんど明らかにされていませんでした。

<研究成果の内容>

本研究では、ニワトリ ASIP と AGRP の分泌効率および翻訳後修飾に着目し、両者の分子構造を詳細に比較解析しました。

まず配列解析により、哺乳類 AGRP に見られるプロホルモン転換酵素 PC1/3 による切断モチーフ^{※10)} が鳥類でも広く保存されていることを確認しました。哺乳類では、このモチーフより N 末端側のドメインがプロドメイン^{※11)} として機能することが知られています。しかし、ニワトリ視床下部および AGRP を強制発現させた細胞では、この切断が起こらないことが判明しました。このことから、哺乳類と鳥類では N 末端ドメインの機能が異なる可能性が示されました。

一方、ニワトリ ASIP の mRNA には、複数の鳥類で共通して保存される上流 ATG (uATG) と、Asn-42 に位置する糖鎖付加^{※12)} 部位が存在しました。CHO-K1 細胞^{※13)} を用いた発現実験では、いずれの開始点から翻訳された ASIP も同じ大きさの糖タンパク質として産生されましたが、AGRP に比べて著しく分泌効率^{※14)} が低く、細胞内に蓄積しやすいことが明らかになりました。ドメイン入れ替え実験の結果、この分泌抑制は ASIP の N 末端ドメイン構造に由来することが分かりました。さらに、プロテアソーム^{※15)} 阻害処理により細胞内 ASIP 量が増加すること、また Endo H 感受性^{※16)} を示すことから、ASIP は小胞体 (ER) ^{※17)} 内に保持されていることが示されました。つまり、ASIP は、ER 関連分解 (ERAD) 機構^{※18)} によって分解されやすい性質をもつと考えられます (右図)。また、自然変異型 ASIP では Asn-47 に新たな糖鎖が付加されることで分泌効率が高まることも判明し、N 末端ドメインのわずかな構造変化が分泌挙動を左右することが示されました。



これらの結果から、「色」を調節する ASIP は控えめに分泌され、「食」を調節する AGRP は積極的に分泌されるという、対照的な性質が分子レベルで明確になりました。ASIP が細胞内で分解されやすいのは、その構造が自らの分泌量を“抑える方向”に進化してきたためと考えられます。



PRESS RELEASE

<社会的な意義>

ASIP と AGRP は共通の祖先タンパク質から生まれた“兄弟分子”ですが、鳥類では構造と分泌特性の両面で大きく分化していました。鳥類は恐竜の系統を受け継ぐ昼行性生物であり、明るい環境で暮らすなかで、体の色を仲間の識別や求愛、警告などに活用すると同時に、限られたエネルギーを効率よく利用するための代謝調節機構を発達させてきました。今回の成果は、こうした鳥類の生態的・進化的特徴を支える分子メカニズムの一端を明らかにするものであり、繊細で精緻な羽色をもつ鳥たちの「色」と「食」をめぐる進化の物語が、タンパク質の性質の違いに刻まれていることを示しています。

この知見は、鳥類における体色形成やエネルギー代謝の理解を深めるだけでなく、家禽の品種改良や摂食・代謝研究への応用、さらには脊椎動物全体における「色と食」の進化的分化を理解する上でも重要な手がかりとなります。ASIP と AGRP という“兄弟分子”がどのように異なる役割を担うようになったのか——その答えの一端が、今回の研究によって明らかになりました。

■論文情報

論文名：N-Terminal Domains and Site-Specific Glycosylation Regulate the Secretion of Avian Melanocortin Inverse Agonists, Agouti Signaling Protein (ASIP) and Agouti-Related Protein (AGRP)

掲載誌： *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*

著者： Hibiki Fukuchi, Ryoya Watanabe, Yuna Iida, Saya Nakano, Aya Mizutani, Tatsuhiko Abo, Sayaka Aizawa, Sakae Takeuchi

DOI： <https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2025.111174>

URL： <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096495925001058>

■研究資金

本研究は、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム(JPMJSP2126)の支援を受けて実施しました。また、科学研究費補助金(基盤研究C:23K05851)の助成を受けています。

■補足・用語説明

※1) **アグーチシグナルタンパク質 (ASIP)**：鳥や哺乳類の体の色を決める色素細胞に作用し、メラニンの種類を調節するタンパク質。この働きによって、毛や羽が黄色くなったり、黄黒の模様が現れたりする。

※2) **アグーチ関連タンパク質 (AGRP)**：主に脳で働き、食欲を高める方向に作用するタンパク質。空腹時に視床下部ニューロンから分泌され、摂食行動を促す。

※3) **N 末端ドメイン／C 末端ドメイン**：タンパク質の両端にある構造領域。N 末端はアミノ酸鎖の“はじまり側”、C 末端は“終わり側”に位置し、それぞれ異なる役割を担います。



PRESS RELEASE

- ※4) **ドメイン (domain)** : タンパク質の中で、特定の構造や機能をもつ部分領域。複数のドメインが組み合わさってタンパク質全体の働きを決めています。
- ※5) **OU-SPRING** : 岡山大学次世代研究者挑戦的研究プログラム
- ※6) **遺伝子重複 (gene duplication)** : 生物の進化の過程で、ある遺伝子がコピーされて2つ以上になる現象。コピーされた遺伝子の一方が新しい機能を獲得することが、進化の多様性を生み出す重要な仕組みです。
- ※7) **パラログ (paralog)** : 共通の祖先遺伝子が、遺伝子重複によって分かれた結果、それぞれ異なる機能をもつように進化した“兄弟関係”の遺伝子。ASIP と AGRP はその一例です。
- ※8) **逆作動因子 (inverse agonist)** : 通常ホルモンが「スイッチを入れる」働きをもつのに対し、逆作動因子は「スイッチを切る」役割をもつ分子。ASIP や AGRP はこのタイプに分類される。
- ※9) **翻訳後修飾 (post-translational modification)** : タンパク質が細胞内で作られた（翻訳された）あとに、糖鎖の付加や切断、リン酸化などの化学的な修飾を受けること。これによってタンパク質の性質や働きが大きく変わります。
- ※10) **切断モチーフ (cleavage motif)** : 特定の酵素（例：プロホルモン転換酵素）が認識して切断するアミノ酸配列。AGRP の加工過程に関係します。
- ※11) **プロドメイン (prodomain)** : 一部のタンパク質では、作られた直後には不活性な“前駆体”の形をとり、プロドメインと呼ばれる部分が切り離されることで活性化します。
- ※12) **糖鎖修飾 (N-型糖鎖付加)** : タンパク質に糖が結合する修飾の一種。タンパク質の安定性や分泌性を高めたり、細胞内での輸送を助けたりします。
- ※13) **CHO-K1 細胞** : チャイニーズハムスター卵巣 (Chinese Hamster Ovary) 由来の培養細胞。タンパク質の発現や分泌を調べるために、世界中で広く使われています。
- ※14) **分泌効率 (secretion efficiency)** : 細胞の中で作られたタンパク質が、どれくらい外に分泌されやすいかを示す指標。高いほど効率的に細胞外へ放出されます。
- ※15) **プロテアソーム (proteasome)** : 細胞内の“分解装置”のような複合体。不要になったり異常になったりしたタンパク質を分解し、細胞の品質管理を担います。
- ※16) **Endo H 感受性 (Endoglycosidase H sensitivity)** : 糖鎖のタイプを判定する指標。Endo H という酵素で切断される糖鎖をもつ場合、そのタンパク質は小胞体 (ER) 内にとどまっていることを意味します。
- ※17) **小胞体 (ER : endoplasmic reticulum)** : 細胞の中でタンパク質を合成・折りたたみ・修飾する場所。分泌型タンパク質はまずここで作られ、品質検査を受けます。



PRESS RELEASE

※18) ER 関連分解 (ERAD) 機構: 小胞体 (ER) で正しく折りたためなかったタンパク質を検知し、細胞質へ送り出してプロテアソームで分解する仕組み。細胞の“品質管理システム”といえるものです。

<お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院環境生命自然科学学域 (理)

教授 竹内 栄

(電話番号) 086-251-7868

(FAX) 086-251-7876

(メール) stakeuch@cc.okayama-u.ac.jp

@は全角表示しています。



岡山大学
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標 (SDGs) を支援しています。