

TTX 保有生物オオツノヒラムシ (*Planocera multitentaculata*) が保有する Kunitz-type toxin (KTT) の活性評価



SATテクノロジー・ショーケース2024

■ はじめに

毒を持つ生物は陸生生物、水生生物、バクテリア、菌類など多岐にわたる。これら生物が持つ自然毒による食中毒、刺傷、咬傷といった人的被害は後を絶たず、死亡例も少なくない。

一方、我が国のことわざで「毒薬変じて薬となる」とあるように、自然毒はごく微量で強力かつ特異的に活性を示すことから、新たな医薬品や農薬のリード化合物にもなる。実際に、ガラガラヘビの一種は血圧を低下させる作用のある毒を持っており、この毒を利用した高血圧治療薬カプトプリルが開発されている。このようにいくつかの自然毒は薬や農薬などに応用され、人々の生活に役立っている。しかし、研究対象とされる生物種は人的な被害が多い生物種がほとんどであり、人的被害の例のない生物種や資源量が限られる生物種が保有するタンパク毒に関する研究例はきわめて少ない。

ブラナリアに比較的近縁な扁形動物門ツノヒラムシ属のオオツノヒラムシ *Planocera multitentaculata* は、高濃度のフグ毒(テトロドトキシン: TTX) を保有していることで知られている。オオツノヒラムシが保有するTTXは、幼体期には捕食に利用する咽頭に、産卵期以降は次世代となる卵母細胞に高濃度に局在することが明らかにされており、性成熟に伴いTTXの役割を変化させていることが示唆されている。すなわち、オオツノヒラムシは餌生物である貝類を捕獲する際にTTXを利用して効率的に捕食していると考えた。一方で、TTX以外のタンパク質毒をオオツノヒラムシが持つのではないかと考え、プロテオーム解析を行ったところ、毒ヘビやイソギンチャクが保有するKunitz-type toxin (KTT) が見出された。本研究では、オオツノヒラムシが保有するKTTの一次構造を明らかにし、その立体構造の予測および生理活性を明らかにすることを試みた。

■ 活動内容

1. 一次構造解析

オオツノヒラムシが保有する全てのKTTの一次構造を明らかにするためトランスクリプトーム解析を行った。また、TTXと同様に組織間で異なるバリエーションを有する可能性があるため、体組織および咽頭に分けて分析した。

2. 立体構造の予測

一次構造を明らかにしたKTTを対象にAlphaFold2を用いて立体構造を予測した。

3. 系統解析

オオツノヒラムシが保有するKTTのアミノ酸配列および異なる生物群が保有し機能が明らかにされているKTTのアミノ酸配列を用いて分子系統樹を作成した。

4. トリプシン阻害活性試験

KTTは神経毒性セリンプロテアーゼ阻害活性を示すことが知られているため、オオツノヒラムシが保有するKTTをトリプシン阻害活性試験に供した。

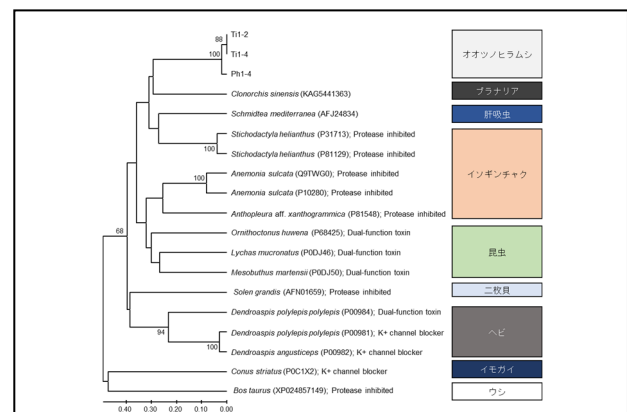


図1. KTTのアミノ酸配列による系統樹。

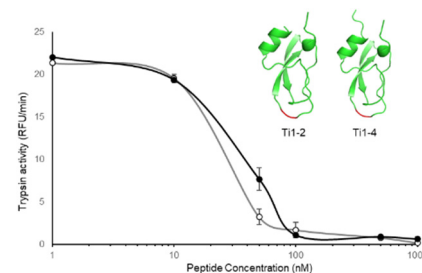


図2. オオツノヒラムシが保有するKTTのトリプシン阻害活性と予測立体構造。

代表発表者 尾山 輝(おやま ひかる)
所属 産業技術総合研究所 バイオメディカル
研究部門 脳機能調節因子グループ
特別研究員
問合せ先 〒305-8566 茨城県つくば市東 1-1-1 6 (6-10)
TEL: 029-861-6407 FAX: 029-861-6407
Email: oyama.h57@aist.gp.jp

キーワード: (1) フグ毒保有生物
(2) タンパク毒
(3) プロテアーゼ阻害剤
共同研究者: 稲垣 英利 (イナガキ ヒデトシ)
所属 産業技術総合研究所 バイオ
メディカル研究部門 脳機能調節因
子グループ