

# 哺乳類由来の神経毒の生物有機化学的研究

## Bioorganic Studies on Mammalian Neurotoxins

名古屋大学大学院生命農学研究科 北 将樹

動物由来の天然毒にはユニークな構造や切れ味鋭い活性をもつものが多い。また加速進化により、有毒動物由来の生理活性ペプチドには多様性がみられる。このような新規神経毒の化学的解明は、薬理学、神経科学、精神医学など広範な生命科学の発展に寄与し、疼痛治療薬など新規薬剤の開発にも直結する<sup>1)</sup>。我々はこれまでに、動物学や生態学などフィールド科学者と協力して、キューバ共和国にて絶滅危惧種のキューバソレノドンを捕獲し、その進化系統を明らかにするなど、特異な哺乳類の化学生態学・進化生物学研究を行ってきた<sup>2,3)</sup>。本研究では、希少な哺乳類由来の有毒物質の構造と機能を解明し、生物進化における神経毒の生物学・生態学的意義を探ることを目指した。

真無盲腸類は昆虫やミミズなどを主な餌とする食虫性の小型哺乳類である。中でもトガリネズミは飢餓に弱く、唾液の毒を用いて獲物を麻痺させて捕獲する習性があると言われている。これまでに、北米に棲息するブラリナトガリネズミの顎下腺よりマウスを致死させるプロテアーゼ毒ブラリナトキシンを発見し、その構造や薬理活性を解明した。一方で本研究では、ミールワーム麻痺活性などを指標に、同じ組織から有毒成分を精製し、全長 48 および 53 アミノ酸残基からなる新規麻痺性神経毒ペプチド BPP1・2 を単離した。また、BPP2 のヒト神経芽腫細胞に対する  $\text{Ca}^{2+}$  流入作用を見出した。この作用は N 型チャンネル阻害剤  $\omega$ -コノトキシンにより抑制され、BPP 類が神経系  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルを標的とすることが分かった。

構造や機能の確認、および作用機序の解明を目指して BPP 類の化学合成を進めた。ヒト脳に含まれる類似ペプチドとの比較に基づいて 3 つのジスルフィド結合の様式を推定し、C 末端にカルボン酸ヒドラジドを持つ 1-22 残基と N 末端に Cys 残基を持つ 23-53 残基を NCL 法で連結し、5 つの Cys 残基が全て Acm 基で保護されたポリペプチドを得た。次いで Acm 基の除去とジスルフィド結合の形成を同時に行い、天然品の BPP2 と分子量が一致する 2 つのペプチドを主成分として得た。しかし、合成品の HPLC における保持時間はともに天然品と一致せず、MALDI-MS/MS 解析からジスルフィド結合の結合様式が異なることがわかった。現在、チオール保護基として *tert*-Bu 基と Tr 基を含めた直鎖ペプチドの合成、および位置選択的・段階的なジスルフィド結合の形成を検討している。

トガリネズミなど真無盲腸類は、系統発生的には単孔目や有袋目などを除く、胎盤を有する全ての哺乳類の始祖とされており、生物進化や生態学にかかわる興味深い事例も見え隠れする。今後は、BPP 類の研究を機軸に、痛覚過敏や神経因性疼痛など、痛みに関わる新規な作用機序の解明、ならびにより高活性な神経毒アナログの創製を目指したい。また、ヒト脳内に含まれる BPP アナログについても機能を解明し、哺乳類の発生や進化において神経毒がどのように関わってきたのか、学際的な視点から理解を目指していきたい。

### 【参考文献】

- 1) Kita, M. *Clinical Neuroscience* **2017**, *35*, 1453.
- 2) Sato, J. J. *et al. Sci. Rep.* **2016**, *6*, 31173.
- 3) Sato, J. J. *et al. Mol. Phylogent. Evol.* **2019**, *141*, 106605.