



薬学部 薬学科 教授

上田 直子 ODA-UEDA Naoko

ハブ毒を科学する

～ユニークで高い特異性をもつハブ毒タンパク質・遺伝子の構造と機能に関する研究～

キーワード

生物毒、トキシシン、ホスホリパーゼA₂、完全長cDNA ライブラリー、遺伝子発現

研究シーズ概要

ハブ毒は、猛毒成分の混合物ではなく、意外にも、ユニークな(至るところに存在する)タンパク質、ペプチドの集合体です。主要な毒の成分であるリン脂質分解酵素のホスホリパーゼA₂(PLA₂)アイソザイムは、タンパク質として5～6種類同定されていますが、そのうち、低酵素活性型のPLA₂アイソザイム(BPII)は、白血病細胞株に対し、ただちに細胞膜を破壊し、細胞全体を収縮させるというネクローシスともアポトーシスとも言いがたいユニークな細胞死を誘導することを明らかとしました(図1)。一方、酵素活性の強いPLA₂アイソザイムは、がん細胞には毒性を示さないなど予想外な結果を得ています。これらPLA₂以外にも、血管透過性亢進活性因子や出血因子、免疫の補体系に関わる分子を単独で特異的に分解する酵素など興味深い成分も見つけています。私達は、ハブ毒成分を網羅的に解析するために、ハブ毒腺(毒産生組織)の完全長cDNAライブラリーを作製しました。理研GSCとの共同研究で、約1万4千個のクローンを選出し、配列解析を行いました。その中には、毒関連遺伝子以外に、転写・翻訳関連や翻訳後修飾、ヒートショックタンパク質など、生体内で機能を発揮する遺伝子群も発現していることを明らかとしています。

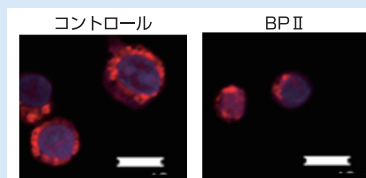


図1 BPII処理(24時間後)のがん細胞の蛍光顕微鏡観察 細胞全体が収縮
細胞: Jurkat cells、核(青)、ミトコンドリア(赤)

利点・特長・成果

毒蛇ハブの毒としての病理的な作用は、咬傷時に、筋肉、血管などの局所に毒成分が大量に注入され、生体組織の恒常性が破壊されたり、各成分が相乗的に作用すること等により引き起こされると考えられています。意外にも、個々の成分は、狙いを定めたかのごとく特定の分子だけを標的とするものが多く、貴重な創薬シーズとして注目されています。それらのタンパク質は、極めて安定性が高いため、応用利用しやすいことも大きな利点です。上記のように、私達は、ハブ毒腺で発現する約1万4千個の遺伝子(完全長cDNA)をカタログ化し(図2)、個別に384穴プレートに保管していますので、適宜、興味深い遺伝子を発現させ、機能解析することができます。ユニークな遺伝子を探りたい方、是非、お気軽にご連絡下さい。

ハブ毒腺完全長cDNAライブラリー

14195 clones

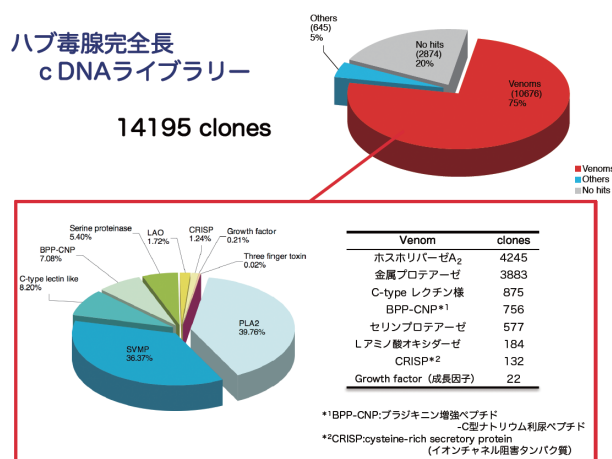


図2 ハブ毒腺の完全長cDNAライブラリーの解析結果

その他の研究シーズ

■ハブ毒中のナノ構造体(エクソソーム等)に関する研究

ホームページ

<http://www.ph.sojo-u.ac.jp/~nakamura/homepage/>http://www.sojo-u.ac.jp/news/media/170421_007877.htmlE-mail
naoko@ph.sojo-u.ac.jp