



2009年11月25日

報道関係者各位

慶應義塾大学

## カモノハシの毒液からユニークな生物活性ペプチドを発見 ～ 画期的な新薬開発への展開に期待～

筑波大学大学院数理工学物質科学研究科の北将樹講師と慶應義塾大学理工学部の上村大輔教授（名古屋大学名誉教授）らの研究グループは、オーストラリアのニューサウスウェールズ大学との共同研究によって、哺乳動物カモノハシの毒液からヒト神経芽腫細胞<sup>1</sup>に対してCaイオン流入作用<sup>2</sup>を示す、ユニークな新規ペプチドを発見しました。従来にない新規な神経毒作用メカニズムの解明や、画期的な新規麻酔剤、鎮痛剤の開発への展開などが期待されます。

本研究成果は、米国化学会の学術雑誌“Journal of the American Chemical Society”電子版に、11月24日に発表されました。

### 1. 研究の成果

毒をもつ哺乳類は稀であり、食虫動物トガリネズミの仲間とオーストラリアに棲息するカモノハシしか知られていません。雄のカモノハシは後脚の裏側に毒のうを持ち、蹴爪（けづめ）から毒液を分泌します。実際にヒトがカモノハシに刺されて、激しい痛みの後に痛覚過敏の症状が何ヶ月も続いたという、興味深い報告もあります。毒液の成分として、既知のペプチドやタンパク質が数種同定されていますが、特異な有毒成分は見つかっておらず、その機能や生理的な役割は解明されていませんでした。

北講師らは、オーストラリアのタロンガ動物園の獣医師らの協力を得て、飼育カモノハシから毒液を採取し、微量成分の分析を進めました。MALDI-TOF/TOF マススペクトル<sup>3</sup>の解析と化学合成により、C型ナトリウム利尿ペプチド（CNP）<sup>4</sup>の部分断片およびブレ配列にあたるペプチド11種を同定しました。CNPは多くの哺乳類が持つペプチドホルモンであり、血管拡張作用や利尿作用を示します。しかし、そのN末端断片ペプチドを実際に単離したのは、今回が初めてです。今回発見した新規ペプチドは、ヒト神経芽腫細胞に対してCaイオン流入作用を示すことから、神経細胞や、炎症、痛みの仕組みに何らかの作用を及ぼすと予想され、今後の研究の進展が期待されます。

なお本研究は文部科学省科学研究費補助金（学術創成研究 16GS0206 および若手研究(A) 21681028）の支援を受けて行われました。

### 2. 掲載論文

論文名：Duck-Billed Platypus Venom Peptides Induce Ca<sup>2+</sup> Influx in Neuroblastoma Cells  
（神経芽腫細胞に対しCaイオン流入を引き起こすカモノハシ毒由来のペプチド）

受理日：2009年11月19日

掲載誌：“Journal of the American Chemical Society” 電子版

<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja908148z>

掲載日：2009年11月24日

(用語解説)

1 ヒト神経芽腫細胞：白血病に次ぐ代表的な小児がんの一つである、神経芽腫（副腎や、交感神経節など神経細胞が密集する場所にできる腫瘍）由来の細胞。ヒューマンサイエンスバンク振興財団などの細胞バンクに寄託されており、樹状突起の伸長観察や、イオンチャネル応答など、神経細胞の実験に用いられる。

2 Ca イオン流入作用：細胞外の Ca イオンが、イオンチャネルやその他の受容体を介して細胞内に流入し、細胞質の Ca イオン濃度が上昇する作用のこと。Ca イオンは細胞内の情報伝達に極めて重要であり、セカンドメッセンジャーと呼ばれる。神経系では、N 型、P/Q 型、R 型などの Ca チャネル (Ca イオンを選択的に透過させる膜貫通タンパク質) が発現しており、痛み伝達や、痛覚過敏、神経因性疼痛などの疾患に深く関わるとされている。また Ca イオン流入を阻害する薬剤 (Ca チャネル拮抗剤) は、高血圧や、疼痛の治療薬として用いられている。

3 MALDI-TOF/TOF マススペクトル：マトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (Matrix Assisted Laser Desorption / Ionization, MALDI) と飛行時間質量分析 (Time of Flight, TOF) を組み合わせた、分子の質量を測る方法。ペプチドやタンパク質、合成ポリマーなど、特に高分子の化合物の分子量の測定に有用である。またフラグメンテーションという方法を用いることで、ペプチドを構成するアミノ酸の種類や配列を決定することができる。

4 C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP)：強力な利尿作用や血管拡張作用を示すペプチドホルモン的一种。心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) とともにナトリウム利尿ペプチドファミリーと総称される。ANP と BNP は主に心臓から分泌され、生体の血圧調節に関与する。一方 CNP は脳内に存在して神経ペプチドとして作用するほか、血管内皮やマクロファージからも分泌され、血管局所ホルモンとして作用する。ヒト CNP は 53 個のアミノ酸からなるが、カモノハシ CNP は 39 個のアミノ酸からなる (図 1)。



写真：カモノハシ (タロンガ動物園にて撮影)

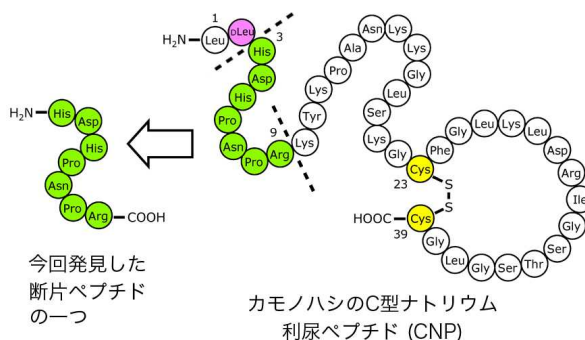


図 1

\* ご取材の際は、事前に下記までご一報下さいますようお願い申し上げます。  
\* 本資料は文部科学記者会、科学記者会、各紙科学部等に送信しております。

本発表資料のお問い合わせ先  
慶應義塾広報室 中島・河越

Tel : 03-5427-1541 Fax : 03-5441-7640 E-Mail : [m-koho@adst.keio.ac.jp](mailto:m-koho@adst.keio.ac.jp)

慶應義塾大学理工学部生命情報学科 教授 上村大輔

Tel/Fax : 045-566-1842 E-Mail : [uemura@bio.keio.ac.jp](mailto:uemura@bio.keio.ac.jp)