

配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2025 年 5 月 9 日

報道機関 各位

ヒト脳内に含まれる物質の新機能を解明 トガリネズミの毒に似たペプチドから神経疾患治療法開発の応用へ

【本研究のポイント】

- ・トガリネズミの毒に類似した、ヒト脳に含まれる「シンエンケファリン^{注1)}」の一部(hSYN)を化学合成した。
- ・hSYN は脳・神経系の働きに重要な T 型カルシウムチャネル^{注2)}を活性化させるが、ミールワームを麻痺させず、毒の働きはないことを見出した。
- ・ドッキングシミュレーションにより、hSYN とトガリネズミ^{注3)}の毒では T 型カルシウムチャネルとの結合の仕方が異なることを示した。

【研究概要】

哺乳類の一部は毒を持っており、その毒を、外敵から身を守ったり餌を捕まえたりするために使います。ヒトの脳に含まれる「シンエンケファリン」という物質は、トガリネズミが餌のミールワームを麻痺させる毒に構造がよく似ていますが、その機能は長らく未解明でした。

名古屋大学大学院生命農学研究科の北 将樹 教授、Andres D. Maturana 准教授らの研究グループは、シンエンケファリンの一部 (hSYN) がヒトの神経系の働きに重要な T 型カルシウムチャネルを活性化させることを発見し、さらに hSYN はトガリネズミの毒が持つ麻痺作用を示さないことを発見しました。

今回の研究は、神経の働きの仕組みを解き明かす手がかりとなり、神経疾患の治療法開発などへの応用につながるとともに、哺乳類の持つ毒が生物の進化でどのように派生し、多様化したのかという点について新たな理解をもたらすと期待されます。

本研究成果は、2025 年 4 月 25 日にドイツの科学雑誌『*Angewandte Chemie International Edition*』でオンライン掲載(正規論文は 2025 年 5 月 4 日に公開)されました。

ヒト脳内に含まれる物質の新機能を解明

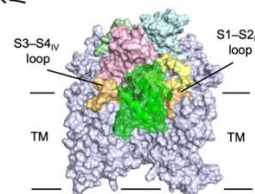
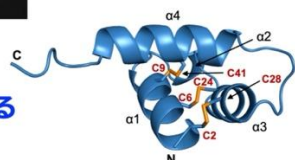


T型カルシウムチャネルを活性化する
シンエンケファリン[1-53]

トガリネズミの持つ毒に類似



獲物を麻痺させる
ブラリナトガリネズミ



hSYN の立体構造と hCa_v3.2 とのドッキングモデル

【研究背景】

哺乳類の体内には、痛みや感情、睡眠、体のバランスなどを調整する「生理活性物質」が多数存在し、神経やホルモンの働きを通じて健康維持に重要な役割を果たしています。これらの物質に構造が似た「毒」も自然界に存在し、鎮痛剤などの薬に利用されています。

北米に生息するトガリネズミは毒を持つ珍しい哺乳類であり、その唾液にはミールワームを麻痺させる「BPP 類」というペプチド^{注 4)}が含まれます。興味深いことに、ヒトの脳にも BPP 類に類似した「シンエンケファリン」が存在していますが、これまでその機能はほとんど解明されていませんでした。

哺乳類の持つ毒の多くは、もともと体内で働くペプチドや酵素が変化して生まれたとされており、生理活性物質との境界は曖昧です。そこで本研究では、これらの関係に注目して hSYN(ヒト由来シンエンケファリンの一部)を合成し、神経系における新たな機能を見出すとともに、BPP 類との比較を通じて生物進化における生理活性物質の多様化について理解を深めることを目指しました。

【研究手法と成果】

まず、53 個のアミノ酸からなり、3 組のジスルフィド結合^{注 5)}を持つペプチドである hSYN について、固相合成法、ネィティブケミカルライゲーション法、およびシステイン／シスチン緩衝液を用いた酸化反応により、効率的に化学合成しました。得られた hSYN を部分還元して解析し、hSYN と BPP 類は同じジスルフィド結合様式を持つことが分かりました。

次に、パッチクランプ法による電気生理学実験で評価した結果、hSYN はヒト T 型カルシウムチャネルの一種である hCa_v3.2 の膜電位に対する感受性を高めることで活性化(脱分極)させることを見出しました。しかし、同じく hCa_v3.2 に作用する BPP2 はミールワームを麻痺させるのに対し、hSYN には麻痺効果が全く見られませんでした。このことから、イオンチャネル活性化作用と麻痺効果には直接の関係がないことが分かりました。

hSYN と BPP 類の違いを理解するため、立体構造予測プログラム ColabFold、円二色性スペクトルの解析、および hCa_v3.2 モデルとのドッキングシミュレーションにより、立体構造と結合様式を推定しました。その結果、hSYN と BPP2 では構造がよく似ているにも関わらず、表面に露出するアミノ酸残基の違いにより α -ヘリックス(らせん型)構造の割合が異なること、および hCa_v3.2 のほぼ同じ位置に結合するにも関わらず、それらの結合する向きが大きく異なることが明らかになりました。

【成果の意義】

T 型カルシウムチャネルは神経細胞の膜電位の変動に応じて開閉し、カルシウムイオンの細胞内への流入を調節します。このチャネルの機能の異常は、てんかん発作の誘発などに関わることが遺伝的な解析から分かっています。よって、hSYN に関する今回の発見から、イオンチャネルの作動メカニズムに関する新たな理解や、神経疾患の新たな治療法の開発につながることを期待されます。また哺乳類の脳・神経系には hSYN のような機能未知のペプチドが他にも存在し、特定のイオンチャネルなどの受容体に作用する可能性が考えられます。

本研究により、生物進化の過程で哺乳類の通常のペプチドから毒が派生したことが示されるとともに、神経系における新たな機能や伝達経路の発見につながる重要な手がかりが得られたと考えています。今後は、他の哺乳類が持つ生理活性物質との比較や標的受容体の解析により、生物の進化で毒がどのように派生し多様化したのかという点についてさらに解明していくことが期待されます。

【付記】

本研究は科学研究費補助金(23H03823, 24K01635)、公益財団法人 第一三共生命科学研究振興財団 研究助成 等の支援を受けて実施しました。

【用語説明】

注 1)シンエンケファリン:

脳組織から発見された物質。前駆体のタンパク質、プロエンケファリン(下記の図1を参照)が部分的に切断されることで、鎮痛・麻薬作用を示すオピオイドペプチド、エンケファリン類と共に放出される。ヒトでは全長 73 アミノ酸残基からなるが、今回の研究ではその一部分である 1~53 残基を hSYN と呼び、化学合成と機能解析を行った。

注 2)T 型カルシウムチャネル:

低電位で活性化する電位依存性カルシウムチャネルの一種であり、主に心臓のペースメーカー細胞や脳神経細胞で発現している。このチャネルの機能異常は、てんかんや自閉症スペクトラム障害と関連することが示唆されている。

注 3)トガリネズミ:

真無盲腸目に分類される小型の哺乳類。北米に生息するブラリナトガリネズミ (*Blarina brevicauda*)は唾液に特に強い毒を有しており、タンパク毒 Blarina toxin や麻痺性神経毒ペプチド *Blarina* paralytic peptides (BPP 類) が活性成分として見出されている。

注 4)ペプチド:

アミノ酸が脱水縮合してできた物質。一般的に 60~70 個までのアミノ酸が結合したものをペプチドと呼び、それ以上結合しているものをタンパク質と呼ぶ。ペプチドの内部に含まれるアミノ酸を「残基」と呼ぶ。

注 5)ジスルフィド結合:

ペプチドやタンパク質に含まれる特徴的な構造の一つ。チオール基(-SH)を持つ2つのシステイン残基の間で架橋することで生じる(-S-S-)構造を指す。この結合によりペプチドやタンパク質の立体構造が安定化されるため、さまざまな生体分子の機能維持にとって重要な役割を果たす。

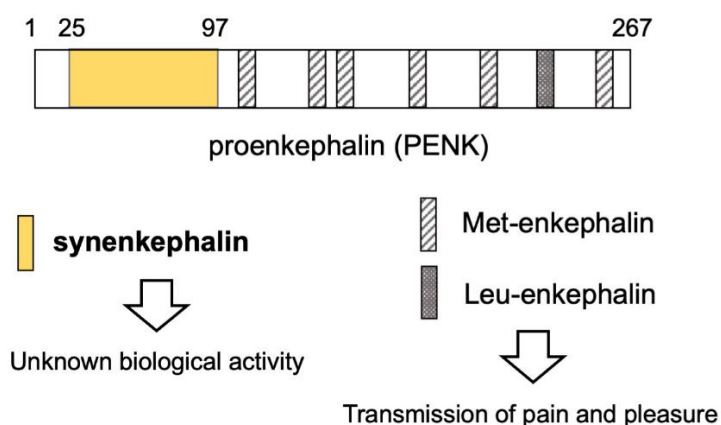


図1 シンエンケファリンが含まれる前駆体タンパク質プロエンケファリンの模式図

【論文情報】

雑誌名: *Angewandte Chemie International Edition*

論文タイトル: Hyperpolarization Modulation of the T-type $\text{hCa}_v3.2$ Channel by Human Synenkephalin [1-53], a Shrew Neurotoxin Analogue without Paralytic Effects (トガリネズミ神経毒のアナログ、ヒト由来シンエンケファリン[1-53]は麻痺効果を示さずにT型カルシウムチャネル($\text{hCa}_v3.2$)の過分極を引き起こす)

著者: Ryo Fukuoka, Yusuke Yano, Nozomi Hara, Chihiro Sadamoto, Andres D. Maturana, Masaki Kita (福岡 凌¹、矢野 佑介¹、原 望実¹、定元 千弥¹、Andres D. Maturana¹、北 将樹^{1,2}) 1: 名古屋大学大学院生命農学研究科、2: 名古屋大学未来社会創造機構

DOI: 10.1002/anie.202503891



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

