

研究種目：若手研究（B）
研究期間：2007～2010
課題番号：19710190
研究課題名（和文）ヒトデ類の自切の分子機構に関する研究

研究課題名（英文）Identification of Autotomy-Promoting Factor from Sea stars and Molecular mechanism of Autotomy

研究代表者

鵜飼 和代 (UKAI KAZUYO)

東北薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：60433512

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：マヒトデ、*Asterias amurensis*, 自切、自切誘起因子、APF、ニコチンアミド、*N*-メチルキノリン酸、NMDA 受容体

1. 研究計画の概要

- (1) マヒトデの採集と自切生物検定を確立する。
- (2) マヒトデの加熱体腔液中に存在する自切誘起因子 (APF) を単離・構造決定する。
- (3) APF を合成し、自切を再現する。
- (4) ニッポンヒトデ、エゾヒトデの APF の単離・構造決定を行う。
- (5) マヒトデ APF の受容体を探索する。

2. 研究の進捗状況

- (1) 近隣の仙台湾のマヒトデも本研究に使用できることを確認し、自切誘起因子を腕に投与する生物検定法を確立した。
- (2) ニコチンアミドと *N*-メチルキノリン酸の1:1の混合物が APF であることを明らかとした。自切には敵に襲われた際の 'quick autotomy' と環境の悪化の際に起こる 'slow autotomy' の2種類があり、この APF は 'slow autotomy' に分類される投与後約 1 時間での自切を再現した。
- (3) キノリン酸をメチル化することで、*N*-メチルキノリン酸を供給し、市販品のニコチンアミドとの1:1の混合物各 1 mg の投与のみでマヒトデの 'slow autotomy' を再現した。'Quick autotomy' は APF に複数の化合物を同時投与することで、1分30秒での自切を再現するに至った。
- (4) ニッポンヒトデ、エゾヒトデはいずれもマヒトデの APF の投与で 'slow autotomy' を再現した。採集や生物検定法の確立が難しいため、'quick autotomy' の再現には至っていない。

(5) キノリン酸のメチル化したものが *N*-メチルキノリン酸である。キノリン酸はグルタミン酸神経系 NMDA 受容体に結合することが知られている。そこで阻害剤による検討を行ったところ、*N*-メチルキノリン酸は、NMDA 受容体に結合し、興奮性の神経系を活性化すると共に、神経内のプロテインフォスファターゼ1の阻害を継続し、その結果、自切が起こることがわかった。多量に存在するニコチンアミドは NAD シグナル系の一部を阻害することから、検討を行ったところ、サーチュインの阻害が自切時間を短縮することがわかった。現在、阻害剤試験で関与が示唆された受容体、酵素、タンパク質の遺伝子がマヒトデにも存在するのかを確認するために、既に確認されているヒト、ラット、マウスの各遺伝子を基にプライマーを作成し、マヒトデ遺伝子内での探索を開始した。

3. 現在までの達成度

- ① 当初の計画以上に進展している。
ヒトデ特有の自切のための受容体などが存在すると仮定した研究計画を作成したが、実際には、ほ乳類などとも共通する複数の機構が制御されることによって、自切が生じていることが判明した。そこで、複数のカスケードの制御機構の解明を目指し、実験系の再構築を行い、研究を遂行している。

4. 今後の研究の推進方策

- (1) 'Slow autotomy' 機構の解明を目指し、興奮神経系をはじめとした機構制御の解明を阻害剤を用いて実施する。

(2) (1) で関与が示唆された受容体などがマヒトデに存在することが確認されていない場合には、遺伝子が存在するかどうかの遺伝子探索を実施する。

(3) 'Quick autotomy'は'slow autotomy'に加えてさらに多くの機構が関与することが分かってきたことから、(1)に加わる機構を検討し、'quick autotomy'の解明を目指す。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計5件)

① 鵜飼和代ら、マヒトデ (*Asterias amurensis*)の自切の分子機構、第6回棘皮動物研究集会、2009年12月12日、東京 東京工業大学大岡山キャンパス

② Ukai Kazuyo、Mechanism of Autotomy of *Asterias amurensis*, The 25th NAITO CONFERENCE on Chemical Biology II -An Emerging Field Inspired、2009年9月9日、札幌 シャトレーゼガトーキングダム

③ 鵜飼和代、ヒトデの自切の化学(2) マヒトデの自切の分子機構、第4回化学生態学研究会、2009年6月13日、函館 湯の川プリンスホテル渚亭

④ 鵜飼和代ら、マヒトデ (*Asterias amurensis*)の自切の分子機構、日本薬学会第129回年会、2009年3月27日、京都国際会議館

⑤ 鵜飼和代ら、マヒトデ (*Asterias amurensis*)の自切の分子機構、第50回天然有機化合物討論会、2008年9月30日、福岡国際会議場

[図書] (計1件)

① Ukai Kazuyo, Nakazawa Takahiro, Namikoshi Michio, Taylor & Francis, Echinoderms: Proceedings from the 12th International Echinoderm Conference、2010年、3ページ (p547-549)