

Identification, Activity and Mode of Action of Bio-Active Molecules from Blood-Sucking and Stinging Insects

吸血刺咬昆虫の生理活性分子の 探索と作用機構の解析

プロジェクトリーダー 鎮 西 康 雄

三重大学 医学部 教授

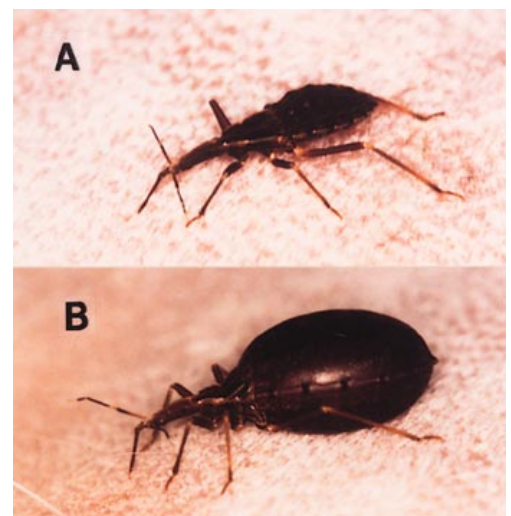


1. 研究の目的

吸血昆虫の唾液腺には宿主動物の血液・血管に対して特異な活性を持つ物質が含まれています。また刺咬昆虫はその毒腺に動物の神経等に強く作用する麻痺性の活性物質を持っています。一方吸血昆虫は病原体の媒介に直接介在する活性分子を持つことで、ベクター（媒介動物）として機能しています。この研究はこれらの生理活性分子を探索・同定し単離精製して、分子構造の解析を行い活性特性を明らかにすると共に、吸血や刺咬の機構の中での生物学的な機能や意義を明らかにすることを目的としています。また、これらの特異活性物質は生体機能（血液血管制御・脳神経機能など）の解明のための手段物質として生命科学の発展に寄与することも目指しています。

更に、上の研究で得られた活性分子の構造と活性の相関を解析し、それらをリード物質として新規活性分子の設計を行います。設計された新規活性分子の合成や遺伝子工学的手法によって増産し、in vitroでの活性や病態モデル動物を用いてその有効性を検討します。こうした一連の新しいドラッグデザインと創薬手法により、昆虫という特異な材料から新規な作用機構を持ち副作用の小さい有効な活性分子を創出し医薬の素材として開発することを目的とします。

高齢化社会での成人病として重要な血液・血管の疾患や神経・脳の病気、あるいは媒介動物の関与する感染症・熱帯病などに対する予防・治療薬は現代社会が広く求めているもので、この研究はこのような広範な社会的要求に応えるものであり、新しい医薬開発に貢献するものと考えます。



吸血中のオオサシガメの幼虫・トリパノソーマ症 (Chagas 病) のベクター。

A、吸血前 B、吸血後

2. 研究の内容

この研究では次のような実験計画をたてています。

- 1) 吸血昆虫・刺咬昆虫から新規活性物質を探索します。
- 2) 新規活性分子の精製と分子構造の解析・活性特性の解明およびこれらの分子の機能を解明します。
- 3) 活性部位の特定と活性分子をリードとした医薬素材分子の設計を行います。
- 4) 活性素材分子の遺伝子工学的発現または活性分子の化学合成により増産します。
- 5) 合成活性分子の *in vitro* 活性の検定、実験モデル動物を用いた *in vivo* での活性を確認します。

(研究の方法)

各種活性測定系や物質相互作用解析装置を用い昆虫の唾液腺や毒腺から新規活性分子をスクリーニングします。高速液体クロマトグラフィー等を用いて活性分子を精製します。精製標品を用い、プロテインシーケンサー、質量分析計、核磁気共鳴装置等々の機器分析により構造を決定します。cDNA や遺伝子のクローニングを行い、大腸菌やバキュロウイルス発現系により発現、あるいは化学合成によって活性分子を十分量生産します。これらの生産された物質を用いて *in vitro* 活性検定系や正常動物・疾患動物モデルを用いて *in vivo* 活性を検定します。

(研究の特色)

吸血昆虫の唾液腺はその生理活性物質が吸血生理上重要であると同時に、病原生物の伝播にとって鍵となる器官です。また刺咬昆虫の毒腺は摂食や防御のために機能します。吸血や媒介あるいは摂食や防御という形で他の生物（吸血寄主動物や媒介微生物等々）との特異な関係を保つため長い進化の過程で多くの特異機能分子をつくり出し、それらは他の生物の様々な生体調節機能を制御するユニークな活性物質となっています。これらを医薬開発の素材として活用するところにこの研究の最大の特色があります。

3. 研究の体制

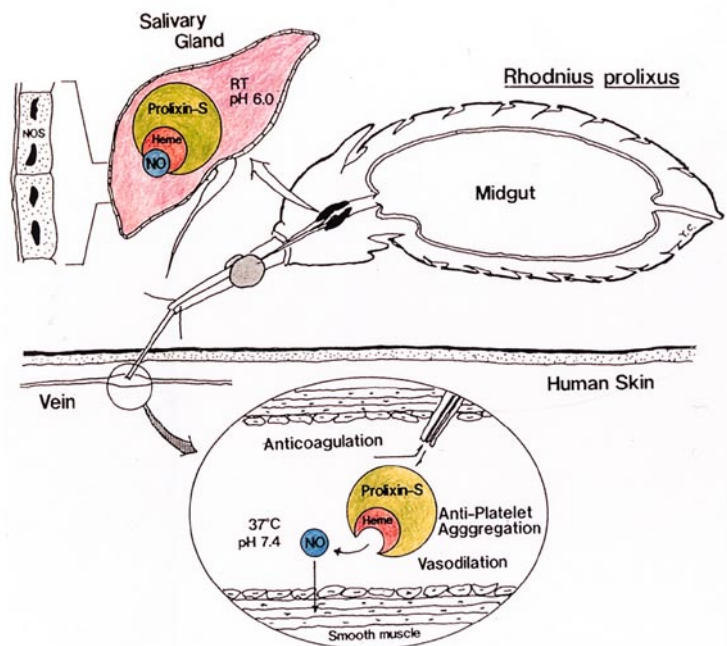
期 間：1999年8月～2004年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアリーダー1名、研究協力者他6名、ポスドク数名

実施場所：三重大学医学部医動物学研究室

(514-0001 津市江戸橋 2-174, 059-231-5013)

(e-mail. chinzei@doc.medic.mie-u.ac.jp)



オオサシガメの唾液腺の赤色のヘムタンパク質 Prolixin-S は抗凝固活性と血管拡張活性を併せ持つ。Prolixin-S に結合した NO が動物体内では放出されて血管を弛緩させ血小板凝集を阻害する。



キャピラリー DNA シーケンサー