

ユムシ腹側神経索に含まれる生理活性物質の構造と 活性の比較学的性質*

池田 哲也**

広島大学生物圏科学研究科

COMPARATIVE ASPECTS OF STRUCTURE AND ACTION OF BIOACTIVE SUBSTANCES IN THE VENTRAL NERVE CORD OF *URECHIS UNICINCTUS*

Tetsuya IKEDA

Graduate School of Biosphere Sciences, Hiroshima University
Hiroshima 730, Japan

要 旨

近年、非常に多くの生理活性ペプチドが脊椎動物および無脊椎動物の神経系から単離され、その構造が報告されている。その中には、活性の発現に重要な部位がよく保存され、他の部位が変化に富んだ同系のペプチドが多くみられる。また、いずれのペプチドファミリーにも属さない全く新種のペプチドも報告されており、今後ますますその数は増えていくと思われる。非ペプチド性である古典的伝達物質については、同種の物質が各種の動物門にほぼ共通して存在すると考えられてきたが、無脊椎動物に関しては、神経や筋の抽出物の生理活性から考えて、未知の伝達物質が存在する可能性も考えられる。

本研究において、私は無脊椎動物のユムシ (*Urechis unisinctus*) を用い、体壁の内側輪状筋を生物検定系として、その中枢神経系に含まれる活性物質の探索を試みた。ユムシ類は環形動物に近い動物門とされているが、環形動物と異なり、体節構造を持たない点で分類学的には特異な動物門である。環形動物の神経-筋系の生理・薬理学的な研究はかなり報告されているが、ユムシのそれについてはほとんど報告がない。実験の方法は、まず最初に、ユムシ腹側神経索の酢酸水抽出物を使い捨ての C-18 カートリッジとゲル濾過カラムを用いて粗分画し、各画分の生物活性を調べた。さらに、その粗画分に含まれる活性物質を同定するために、生体アミン類に関しては、電気化学検出器と HPLC を組み合わせたシステムを用いて定量的に分析した。また、ペプチド類に関しては、HPLC を用いて、その単離精製を試みた。同定した生理活性物質について、環形動物および環形動物と系統上の関係が比較的近いとされている節足動物や軟体動物のそれらと比較した。

本研究の結果、少なくとも 6 種類の生体アミン類と 27 種類の生理活性ペプチドがユムシの中枢神経系である腹側神経索に含まれていることがわかった (表)。一般に筋は、多種類のペプチド性

広島大学総合科学部紀要Ⅳ理系編、第18巻、pp131-133 (1992)

* 広島大学審査学位論文

口頭発表日 1992年1月31日、学位取得日 1992年3月25日

**現在の所属：文部省学術振興会特別研究員 (財団法人サントリー生物有機科学研究所)

および非ペプチド性の伝達物質によって制御されていることが明らかになりつつある。ユムシの場合も、まだ現在精製中あるいは分析中のペプチドが 10 数種あり、この動物の体壁筋の運動の制御に非常に多数の情報伝達物質が関与しているのではないかと考えられる。

生体アミン類に関して興味深いのは、ユムシは前口動物であるにもかかわらずオクトパミン (OA) よりもノルアドレナリン (NA) の比率が高かったことである。一般的に、後口動物において NA は神経系に大量に存在し伝達物質として機能していると考えられている。しかし、前口動物においては NA の代わりに OA が大量に存在しており、NA が伝達物質として働いている明確な証拠はない。基本的には NA と OA は同質の活性を有し、後口動物における NA の役割は前口動物においては OA が担っていると考えられている。前口動物のユムシの神経系において OA よりも NA の方が大量に存在することを示す結果が得られたことは進化の観点から非常に興味深いことである。さらに薬理実験の結果、NA はユムシ体壁筋に対して強い収縮抑制活性を示すが OA は逆に弱い増強活性を示し、しかも、それは α -遮断薬のフェントラミンで遮断されない。この点でもユムシの場合は、他の無脊椎動物の OA- α 受容体の関係とは全く異なると思われる。

ユムシから単離した生理活性ペプチドは、すべて現在まで知られていない新しいペプチドであった。しかし、これらのペプチドの中には、他の動物から単離された神経ペプチドと相同性の高いペプチドもみられた。ASSFVRIamide, PSSFVRIamide, VSSFVRIamide は、N-末の 1 残基を除いて -SSFVRIamide という共通構造を持っている。これは、我々が S-Iamide ペプチドと呼んでいる軟体動物のコナガニシの中樞神経系から単離された神経ペプチドとほとんど同じ構造である。S-Iamide ペプチド類はその同族体をエスカルゴやアフリカマイマイなど他の軟体動物の神経系からも単離しており、いずれのペプチドもユムシのペプチドと 1-2 残基しか変化していない相同性の高いペプチドであった。数種の神経ペプチド族において、その同族体が異なる動物門から単離されているが、このようにこれほど保存された形の同族体が動物門を越えて発見された例は非常に珍しい。FRVF も、FRTF という非常に相同性の高い同族体が軟体動物から単離されており、ユムシと軟体動物門に分布するペプチドファミリーの一員ではないかと思われる。さらに、この 2 つのペプチドはアフリカツメガエルの腸管の収縮に対して増強活性を示すことから、脊椎動物にもその同族体が存在する可能性が考えられる。

他に、ユムシのペプチドの中には軟体動物と節足動物の神経ペプチドの両方に関連のあるペプチドも見られた。AAPLPRLamide は、その C-末の構造が軟体動物の神経ペプチドである心臓興奮性ペプチド (SCP) と似ており、活性もムラサキイガイ足糸前牽引筋に対して SCP と同様に収縮増強活性を示す。さらに、昆虫類の神経ペプチドである pyrokinin や PBAN とも相同性を持っており、これらは無脊椎動物の間に広く分布する 1 つの大きなペプチドファミリーを形成しているのではないかと思われる。また、AAGMGFFGARamide も昆虫類の神経ペプチドである locustatachykinin 類と関連性を持っており、軟体動物からもその仲間が単離されている。これらはその構造から脊椎動物の神経ペプチドである tachykinin 類と関連のあるペプチドとして無脊椎動物の間に広く分布しているのではないかと思われる。ユムシに近い動物門である環形動物の神経ペプチドについては、現在まであまり報告されていないが、それらのユムシ、軟体動物、節足動物の神経ペプチドとの関連に興味をひかれる。本研究の結果から考えると、おそらくユムシ類はこれらの無脊椎動物に共通の祖先に近い特徴を保存した動物門ではないかと想像される。

表. ユムシ腹側神経索に含まれる生理活性物質

I. 生体アミン類	
1.	Acetylcholine
2.	Serotonin
3.	Dopamine
4.	Noradrenaline
5.	Adrenaline
6.	Octopamine
II. 生理活性ペプチド	
a) 収縮ペプチド	
1.	Ala-Lys-Cys-Ser-Gly-Lys-Trp-Ala-Asn-Ser-Tyr-Leu-Cys-Ala-Gly-Ala-Asn-OH
2.	Thr-Phe-Cys-Thr-Ile-Asp-Leu-Asn-Cys-OH
3.	Ala-Ala-Pro-Leu-Pro-Arg-Leu-NH ₂
4.	Ala-Ala-Gly-Met-Gly-Phe-Phe-Gly-Ala-Arg-NH ₂
5.	Gly-Asn-Asn-Leu-Gly-Leu-Arg-Met-His-Arg-Glu-Phe-Phe-Pro*
b) 収縮増強ペプチド	
6.	Ala-Trp-Ala-Thr-Gly-Val-Gln-Arg-Val-Trp-NH ₂
c) 収縮抑制ペプチド	
7.	Arg-Trp-Gly-Asp-Asn-Val-Met-Arg-Val-Trp-NH ₂
8.	Phe-Arg-Val-Phe-OH
9.	Phe-Arg-Phe-OH
10.	Ala-Leu-Thr-OH
11.	Ala-Leu-Thr-Phe-Tyr-OH
12.	Arg-Glu-Phe-Trp-Lys-OH
13.	Phe-Trp-OH
14.	Gly-Gly-Asp-Met-Ser-Glu-Phe-Trp-OH
15.	Ser-Ser-Gly-Pro-Asp-Ala-Ala-Phe-Trp-OH
16.	Gly-Ser-Glu-Asp-Leu-Glu-Thr-Phe-Trp-OH
17.	Ala-Ile-Ser-Ala-Gly-His-Arg-Tyr-Met-Gly-Leu-NH ₂
18.	Phe-Ser-Ala-Phe-Arg-Ala-Asp-Leu-NH ₂
19.	Ala-Met-Phe-Arg-Ala-Asp-Leu-NH ₂
20.	Ala-Tyr-Phe-Arg-Tyr-Asp-Leu-NH ₂
21.	Ala-Ser-Ser-Phe-Val-Arg-Ile-NH ₂
22.	Pro-Ser-Ser-Phe-Val-Arg-Ile-NH ₂
23.	Val-Ser-Ser-Phe-Val-Arg-Ile-NH ₂
24.	Leu-Arg-Asn-Asn-Phe-Leu-NH ₂
25.	Ala-Lys-Tyr-Phe-Leu-NH ₂
26.	Ala-Arg-Tyr-Phe-Leu-NH ₂
27.	Ala-Lys-Phe-Phe-Leu-NH ₂

注：*はC-末端のアミド化の有無が確定できていないことを表している。