

日本動物学会 女性研究者奨励 OM 賞
毒蛇と無毒蛇の比較による毒産生機構の分子基盤解明

塩井（青木）成留実

帝京大学 福岡医療技術学部 医療技術学科

私は、「なぜ、毒をもつ生物は自分の毒では死なないのか」という素朴な疑問を出発点として、日本に生息する毒蛇を中心に、毒に対する自己防御機構の分子基盤の解明に取り組んできた。毒蛇は、捕食や防御のために強力な毒素を産生する一方で、自らの体内ではその毒性を厳密に制御していると考えられる。私はこれまでに、ハブ、マムシ、エラブウミヘビなどの血清中から、蛇毒を特異的に阻害する新規タンパク質群を同定し、それらが標的毒素と特異的に結合して毒性を制御することを、生化学的および構造生物学的手法により解析してきた。特に、ハブおよびマムシ血清中に存在する **small serum proteins** を含む新規毒素阻害タンパク質群は、**Snake venom metalloproteinase**、**Snake venom cysteine-rich secretory protein** などの毒素と選択的に相互作用することが示された。これらの成果は、毒蛇の自己毒耐性機構において、抗体ではなく小型で安定な血清タンパク質が毒素を制御するという新たな視点を提示するものである。

本研究の特色は、毒蛇血中に存在する阻害因子を単に「毒を無効化する分子」として捉えるのではなく、毒が本来存在すべき毒腺系から逸脱し、個体内または個体間の損傷などにより体内へ侵入した場合に、毒性を抑制する自己防御システムとして理解しようとした点にある。この視点により、毒素の構造と機能、毒素阻害因子の特異性、さらに毒蛇が強力な毒を保有するうえで必要となる安全性確保の分子機構を統合的に考えることが可能となった。

今回の採択研究課題では、これまで明らかにしてきた「毒に対する自己防御機構」の研究を基盤として、毒素の産生機構と、毒をもつ生物自身の毒に対する耐性機構が、進化の過程でどのように関連してきたのかを明らかにすることを目指す。毒蛇が強力な毒を獲得するためには、毒素を産生・貯蔵・分泌する毒腺系の発達だけでなく、偶発的な損傷や個体間の咬傷などにより自己の毒が体内へ侵入した場合に、その毒性を制御する仕組みも重要であった可能性がある。したがって、毒蛇における毒液産生システムと自己毒耐性機構は、独立した現象ではなく、毒を生存戦略として成立させるために相互に関連しながら進化してきた可能性がある。

自然界には、同じ生息環境や類似した捕食対象を共有しながら、毒をもつ蛇と毒をもたない蛇が存在する。この事実は、毒液産生システムが進化の過程でどのように獲得され、同時に毒に対する自己防御機構がどのように成立してきたのかを考えるうえで重要である。本研究では、生息域および捕食対象生物が近い毒蛇と無毒蛇を比較対象とし、毒腺、唾液腺および牙に関連する組織における遺伝子発現を網羅的に解析する。さらに、候補分子の機能解析を行うことで、毒素産生、分泌、貯蔵に関わる分子群と、毒に対する自己防御に関わる分子群との関連を検証する。

本研究は、毒蛇の自己毒耐性機構の解明から、毒液産生と自己防御の分子進化を統合的に理解する研究へと発展させるものである。毒蛇にとって毒は、捕食や防御に関わる重要な生存戦略であるが、その成立には「毒を作る能力」と「毒に対して自らを守る能力」の両方が必要であったと考えられる。これらの分子機構を毒蛇と無毒蛇の比較から明らかにすることは、毒素進化、外分泌器官の機能分化、動物がもつ自己防御システムの理解を深めるうえで重要である。