

ヘビ毒筋壊死因子ホスホリパーゼA₂とヘビ血清インヒビターの加速的共進化および筋壊死のメカニズム

○小川智久¹、米山和也¹、藤田喜子¹、村本光二¹、大野素徳²

¹東北大・院・生命科学、²崇城大学・工

ヘビ毒中には、溶血、筋壊死、神経毒性、浮腫など多様な生理機能を示すホスホリパーゼA₂(PLA₂)アイソザイムが存在する。これまで我々はヘビ毒PLA₂アイソザイム遺伝子の構造解析などから、これらアイソザイムは加速進化により多様な機能を獲得してきたことを明らかにした。一方、ヘビ血清中には自身の毒酵素に対するインヒビターが存在する。以前我々はC型レクチン様ドメインをもつハブ血清α型PLA₂インヒビター(PLI-AおよびPLI-B)の遺伝子の解析から、特に第2および第3エクソンに相当するN末端側が加速的に進化していることを報告した。今回、PLI-AおよびPLI-Bがハブ毒中の筋壊死因子Lys49 PLA₂に対して強い阻害能をもつことを明らかにし、さらにリコンビナント体の大腸菌による発現と各種PLI-A変異体による解析を行った。α型PLA₂インヒビターの筋壊死阻害活性には加速的な進化がみられたN末端側第3エクソン部分が重要であることが判明した。またハブ毒Asp49PLA₂の筋壊死活性に対する新たなタンパク質性インヒビターをハブ血清から単離・構造決定した。このインヒビターはLys49PLA₂には作用せず、Asp49PLA₂の筋壊死のみを特異的に阻害した。これらの結果をもとに筋壊死PLA₂とそのインヒビターの加速的共進化および筋壊死のメカニズムについて議論する。