

氏 名 太 田 光 熙  
おお た みつ ひろ  
 学位の種類 薬 学 博 士  
 学位記番号 論 薬 博 第 245 号  
 学位授与の日付 昭 和 56 年 1 月 23 日  
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当  
 学位論文題目 インドコブラ神経毒の構造ならびに重症筋無力症の病態解明  
 への応用に関する研究

論文調査委員 (主 査)  
 教 授 山 科 郁 男 教 授 富 田 謙 吉 教 授 高 木 博 司

論 文 内 容 の 要 旨

ヘビ毒中には様々な生理活性物質が含まれている。特に致死因子の解明は、毒ヘビによる咬傷に対し極めて注目される問題であるが、それらの本体については未知のものが多い。

一般にコブラ科の毒ヘビやウミヘビ科の毒ヘビの毒液から得られる神経毒タンパク質は大別して I 型神経毒 (short toxin) と II 型神経毒 (long toxin) に分類され、両者ともに神経節接合部のアセチルコリン受容体 (Ach R) に結合して、刺激伝達を遮断する生理作用を有することが知られている。

著者は、インドコブラ (*Naja naja*) の粗毒から神経毒タンパク質の分離精製を試み、インドコブラ毒中には I 型および II 型の神経毒タンパク質が含まれることを明らかにするとともに、II 型神経毒 3 種については、アミノ酸配列をも決定した。さらに、これらの神経毒の 1 種 Toxin B については分子内に存在する 5 組の S-S 架橋の位置を決定することにも成功した。その結果、これらのインドコブラ神経毒は、ともに 71 個のアミノ酸残基数をもつ分子量約 7800 の単純タンパク質で、相互に酷似したアミノ酸配列を有していることが明らかとなった。図 1 に Toxin B の一次構造と S-S 架橋の位置を示した。さらに Toxin B について、致死活性や抗原性の発現に必須なアミノ酸残基を知るため、チロジン残基やトリプトファン残基などについて化学修飾を行った結果、I 型神経毒に属する台湾コブラ毒の Cobrotoxin について得ら

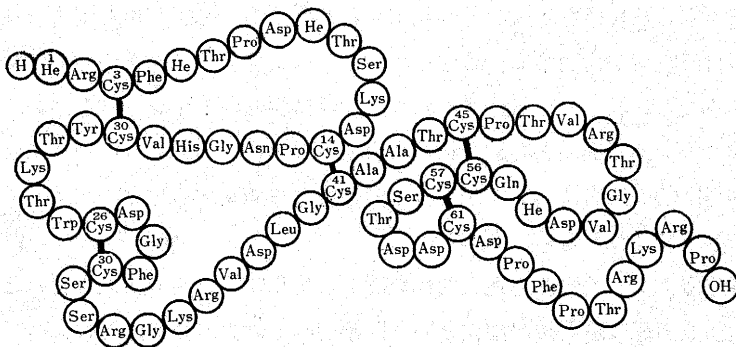


図 1 インドコブラ神経毒 Toxin B の構造

れている結果とは著しく異なり、チロジン残基、トリプトファン残基ともに Toxin B では必須なアミノ酸残基ではないと考えられた。これらの相違は、還元剤ジチオエリスリトールに対する反応性やレーザーラマン分析法による高次構造の研究からも支持された。

ヘビ神経毒タンパク質は、ニコチン作働性 Ach R と特異的に結合するため、Ach R の分離精製の有用な武器として用いることができるとともに、Ach R に対する抗体の測定にも利用できる。著者は、骨格筋終板上の Ach R に対する抗体の産生が主たる病因と考えられている自己免疫疾患の1つである重症筋無力症 (Myasthenia gravis, MG) 患者の血清中の抗 Ach R 抗体の測定法を  $^{125}\text{I}$  標識 Toxin B を用いて検討し、従来行われてきた測定法よりもより簡便で、また少量の血清で測定可能な検出法を確立した。この方法を用いて MG 132 例を含む多数の自己免疫疾患を対象として、血清中の抗抗体 Ach R を検索した結果、この抗体が本症患者に極めて特異的に検出されること、また抗体価と本症の臨床像との間に密接な相関のあることがわかった。

以上、著者は、インドコブラや台湾コブラ毒から神経毒を分離精製し、主としてインドコブラ II 型神経毒の一次構造、抗原性および致死活性発現に必須なアミノ酸残基を調べ、I 型神経毒との相異点を高次構造を含めて明らかにした。またコブラ科神経毒のうち、Toxin B を活用した抗 Ach R 抗体の測定法を確立し、これを用いて多数の自己免疫疾患患者血清を検索して診断上極めて有用な結果を得た。

#### 論文審査の結果の要旨

蛇毒の研究は従来、咬傷の際の障害の治療法の開発のために行われてきたが、最近になってその成果は他の医学分野での研究にも活用されるようになった。本論文はその一例を示したものである。

著者はコブラ毒を材料として先ずいくつかの神経毒タンパク質 (トキシン) を単離してその構造を決定している。分子の大きさに基づいてこれらは I 型と II 型に分類され、II 型のトキシン B については主としてラマンスペクトルに基づいて高次構造を推定している。次いで化学修飾を施して、活性に関与するアミノ酸として特定のチロジン、トリプトファン、グルタミン酸を同定している。この結果は I 型、II 型を通じて同じであるが、修飾剤に対する感受性は異なることを示している。

トキシンはすべて神経筋接合部のアセチルコリンリセプターに結合して刺激伝達作用を遮断することが知られているが、本論文において単離されたトキシン B は従来用いられている種々のペプチド性神経毒に匹敵する、強いリセプター結合性をもつことが見出された。このことを利用して著者は、アセチルコリンリセプターに対する自己抗体が血清中出现することによって発症することが知られている、重症筋無力症の診断法を確立することを試みている。すなわち、放射標識したトキシン B を用い、これと、別に調製したアセチルコリンリセプター標品との結合を、患者血清が阻害するという原理により、さらに種々の工夫を加えた結果、約 100 名の患者について 70% 以上の適中率で診断することに成功している。この結果は従来の報告に比べて格段に秀れたものである。

以上、本論文は神経毒タンパク質の構造と活性に関する生化学的研究の成果を含むとともに、その成果の応用として、重症筋無力症の診断法の確立という医学的にも価値の高い内容を含んでいる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。