

## 研究課題名

# 天蚕由来のヤママリンをリード化合物とした細胞増殖制御剤の開発

## ■ 研究の目的

日本原産の天蚕（ヤママユ）より同定したヤママリン（5個のアミノ酸から構成されC末端がアミド化されている新規ペプチド）の誘導体（強力ヤママリン）が、ラット肝がん細胞の増殖を可逆的に抑制し、カイコで休眠卵を誘導する機能を持つということを発見した。これを基盤にして、ヤママリンを分子改変し、得られるさらに強力な「超ヤママリン」の機能と立体構造を解明し、安全性を重視した難防除害虫成長制御剤の素材開発ならびに細胞増殖制御剤を開発する。

## ■ 研究項目・実施体制（◎は研究代表者）

- ①ヤママリン誘導体による細胞増殖制御と昆虫休眠化の機構解明（◎鈴木幸一／国立大学法人岩手大学農学部）
- ②ヤママリンの各種誘導体の分子設計と合成（今井邦雄／国立大学法人三重大学大学院生物資源研究科）
- ③ヤママリン誘導体の立体構造と相互作用解析による高機能物質のデザイン  
（河野敬一／国立大学法人北海道大学大学院理学研究院）
- ④難防除害虫の個体および細胞を用いたヤママリン誘導体の成長制御効果システムの確立  
（立石 剣／独立行政法人農業生物資源研究所）
- ⑤ヤママリンに対する抗体作出と細胞増殖制御剤の開発（江幡順良／積水メディカル（株））



鈴木幸一

## ■ 研究の内容・主要な成果

- ①天蚕由来のヤママリンは噴門弁様組織から合成分泌される新規末梢ホルモンであることを発見した。
- ②ヤママリンによるミトコンドリアNADH呼吸と核小体構造タンパク質Fibrillarin作用を阻害するメカニズムを解明した。
- ③ヤママリンより細胞増殖抑制活性と休眠誘導活性の高い超ヤママリン物質の合成に成功した。
- ④ヤママリンのC末端（-RG-NH<sub>2</sub>）が活性に重要で、細胞膜透過性と高活性化を付与することを明らかにした。
- ⑤昆虫培養細胞株（Ms11）を用いた昆虫細胞増殖阻害活性物質の簡易検定法を開発した。
- ⑥ヤママリン特異的C末端認識抗体の作出に成功し、超ヤママリン物質の大量製造法を確立した。

## ■ 今後の展開方向・見込まれる波及効果

- ①ヤママリンによる細胞増殖抑制の分子機構の解明は、ペプチドセラピー開発に貢献する。
- ②ヤママリン類縁ペプチド誘導体は、研究用試薬、細胞保存剤、臓器保存剤、新発想の農薬の開発に資する。
- ③昆虫細胞増殖阻害活性物質の簡易検定法に用いたMs11細胞株は、農業生物資源ジーンバンク事業により、国内の研究機関への配布を行うことから、今後農薬の研究開発に寄与する。

## ■ 公表した主な特許・論文

- ①Yang P, *et al.* : A novel cytochrome P450 gene (*CY4G25*) of the silkworm *Antheraea yamamai*. Cloning and expression pattern in pharate first instar larvae in relation to diapause: *Journal of Insect Physiology* (IF 2.019), 54(3): 636-643 (2008)
- ②Kamiya M, *et al.* : Structure-activity relationship of a novel pentapeptide with cancer cell growth-inhibitory activity: *Journal of Peptide Science* (IF 1.654), 16(5): 242-248 (2010)
- ③Sato Y, *et al.* : A palmitoyl conjugate of insect pentapeptide Yamamarin arrests cell proliferation and respiration: *Peptides* (IF 2.565), 31(5): 827-833 (2010)
- ④Sakakura A, *et al.* : Isolation, structural elucidation and synthesis of a novel antioxidative pseudo-di-peptide, Hanasanagin, and its biogenetic precursor from the *Isaria japonica* mushroom: *Tetrahedron* (IF 2.897), 65(34): 6822-6827 (2009)
- ⑤Kouno T, *et al.* : The structure of a novel insect peptide explains its Ca<sup>2+</sup> channel blocking and antifungal activities: *Biochemistry* (IF 3.633), 46(48): 13733-13741 (2007)

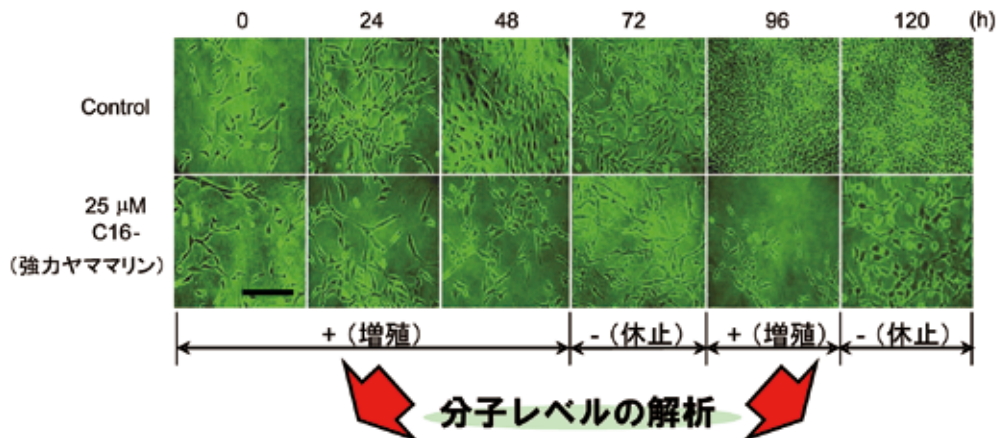
■ 研究成果の具体的図表

目的の1. 昆虫休眠機構の解明

① ヤママリンの合成分泌器官は休眠中の天蚕前幼虫体における噴門弁様組織である(a, b)。

ヤママリンの構造

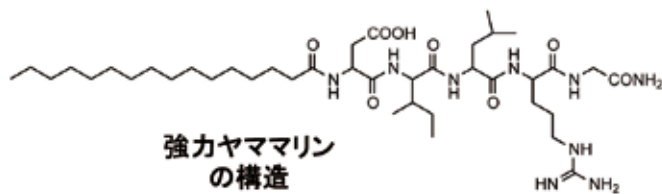
休眠機構を分子レベルで明らかにするために、ショウジョウバエ胚子由来のS2細胞における増殖 → 休止 → 増殖 → 休止の可逆的反応系に着目した。



② ヤママリンはミトコンドリアNADH呼吸を阻害する。

③ ヤママリンは核小体構造タンパク質 Fibrillarin 作用を阻害する。

目的の2. 細胞増殖制御剤および昆虫成長制御剤の開発



④ 強力ヤママリンをリード化合物として、昆虫成長制御剤ならびに細胞増殖制御剤の開発を目指した超ヤママリン物質を合成した。

