

研究テーマ：血清タンパク構造を利用した血栓溶解剤の創出	
研究代表者（職氏名）：教授 山田 學	所属：生命環境学部生命科学科
共同研究者（職氏名）：教授 堀内 俊孝、 助教授 一二三 恵美	

[研究の背景と目的]

血中の高分子タンパク質の多機能性はマルチタンパク質と表現されるが、我々が開発してきたヘモグロビン(Hb)の血栓溶解物質としての作用も、Hb のマルチ機能の一つと考えられよう。今回提案した研究内容は、血清タンパクのマルチ機能としての血栓溶解作用に着目するもので、新たな血栓溶解物質開発へ結び付けたいと考えた。血清タンパクとしてアルブミン (Alb) とグロブリン(Glo,特に免疫グロブリン,Ig)を使用し、その血栓溶解機能（プラスミン,Pln およびプラスミノゲンアクチベーターに対する効果）を検討する。

[研究計画]

本研究は 3 年間で実施する計画で、初年度は血清タンパク質の持っている線溶機能への効果を確認し、2 年目にその機能の持つ分子中での活性部位を確認、最終年度で活性中心部位の人工合成によるペプチドの作成と効果の確認を行うこととしている。本年は計画の初年度に当たり、血清タンパクの線溶機能に対する基本的な性質について検討することを主要課題として試験を実施した。

[これまでの研究成果]

研究成果として明らかにできたものは、まず Alb では、強い線溶 (Pln 活性) 抑制作用を確認した(Fig.1)。一方、Glo では、 γ - Glo(Fig.2)と IgM はプラスミン活性とウロキナーゼ (UK) 活性を増強 (γ - Glo はフィブリン基質と合成発色基質の両者で、IgM は合成発色基質のみ) した。IgG はUK活性のみに増強作用を示した。

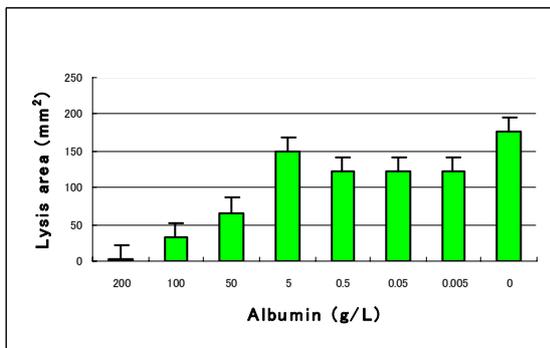


Fig.1. プラスミン線溶活性に対するアルブミンの効果

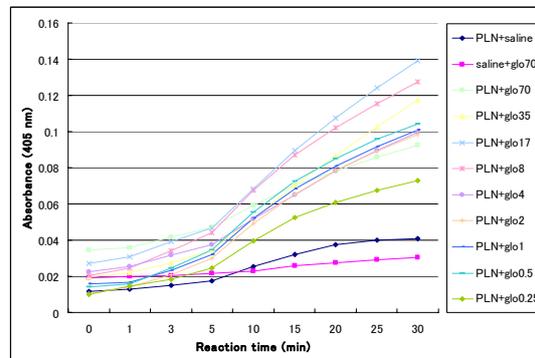


Fig.2. プラスミンの S-2251 分解における γ - グロブリンの効果

以上の結果より、Alb および Glo 分子が線溶機能に影響を示すことが明らかとなり、両分子の活性中心の検討および最小活性分子モデルの作成等をテーマとする研究への展開が重要であることが示された。従って、「血清タンパク質に線溶活性へ影響を与える機能があるのか?」という、平成 18 年度の研究目標は達成され、しかも大まかな捉え方であるが新見解として、Alb においては抗線溶機能、Glo には線溶増強機能が存在し、両者が各々相反的機能であることから血中の線溶機能の制御に働いていることが推測される。

[今後の計画と見通し]

この結果を受けて平成 19 年度には、各々の物質の活性中心を探り出す試験へと進行できることになった。なお、これまでに薬剤として開発されたものでは、線溶増強機能は血栓溶解へと展開、線溶抑制機能は癌転移の抑制などの応用例があり、次年度にはそれらの機能を持ったタンパク質あるいはペプチド類での検討が可能となると思われる。