

## サソリ毒は生理活性ペプチドの宝庫

宮下 正弘

### はじめに

「サソリ」といって多くの人が思い浮かべるのは、映画のワンシーンで主人公を襲う凶暴な生物というイメージであろう。また、夏の夜空を彩るサソリ座は、傲慢なオリオンの命を奪ったサソリの功績を讃えて星座となったというギリシャ神話に基づいている。このような情報によってサソリは猛毒の生物というイメージ（もちろん悪い意味）が定着しているが、実は人間、つまり哺乳動物に対して大きな被害を与えるようなサソリはごく一部である（2000種のうち20種程度）。また、サソリは砂漠のような乾燥地を好んで棲む生物と一般的に考えられがちであるが、これもまた大きな誤解である。サソリは世界中のさまざまな環境条件の場所に生息しており、たとえば海岸沿いの湿っぽい環境を好むサソリもいれば、標高3000 mを越す低温の高地に生息するサソリも存在する。また、実は日本国内にもサソリが生息する。このことを知っている人はそれほど多くはなく、日本のサソリというだけで驚かれることがしばしばある。

サソリは4億3千年前（シルル紀）にすでに現在とほぼ同じ形で存在していたことが、化石の発見によって分かっており、陸上生活を始めた最古の節足動物と考えられている。このような太古の昔から現代に至るまで、サソリが絶滅せずに生き延びることができたのは、さまざまな環境に対する適応能力のおかげである。つまり、劣悪な環境（たとえば砂漠）で生活できるように進化することで、捕食者から逃れることができた。しかし、一方でこのような場所へ移動することは、餌となる生物の獲得が難しくなることを意味している。この状況で役に立つものが「毒」である。つまり、できるだけ労力をかけずに、ごくまれにしか現れない餌を逃すことなく百発百中で仕留めるには「毒」が必要であった。この意味では、サソリの毒は基本的には餌となる昆虫などの節足動物を得るために生み出されたものであり、哺乳類に対して高い毒性をもつサソリが少ないのは当然であると言える。また、サソリは数か月の絶食にも耐えうる能力も持っており、相当に我慢強い生物でもある。

毒と薬は紙一重と考えたのか、サソリを材料とした「全

蠍」という名前の漢方薬が存在する。その名の通り、これはサソリが丸ごと加工されたものである。その効能は不明だが、サソリ毒の主成分はペプチドであり化学的にはそれほど安定なものではないことを考えると、毒素はこの漢方薬の有効成分とはなっていないかもしれない。しかし、サソリ毒の持つ強烈な生理作用が古代の人にとって魅力的に映ったに違いない。

サソリ毒の構造と生理活性を明らかにするための研究が本格的にスタートしたのは1960年代の後半になってからである。それから約半世紀にわたり、筆者も含めた多くの研究者によってサソリ毒素の構造が明らかにされてきた。その結果、現在では約1000種類の毒素の構造が同定されている。一つの種のサソリ毒には100種類を超える毒素成分が含まれていることが分かっているが、現在のところ約2000種のサソリの存在が確認されており、それらがそれぞれ100種類ずつ毒素を持つと仮定すると、全部で20万種類の毒素が存在することになる。したがって今までに見いだされている毒素は全体のわずか0.5%に過ぎず、未知の毒素がまだ多く眠っていることになる。このような生理活性物質の宝庫であるサソリの一端について紹介したい。

### サソリの形態

サソリは節足動物門鋏角亜門クモ綱サソリ目に属する生物である。つまり、サソリはクモやダニに近い生物であり、4対の脚をもつ（図1）。クモやダニとは異なり、サソリは大きな二つのハサミ（触肢）をもち、長い尻尾のような体節の末端部分（尾節）には毒針が存在する。これらが「サソリらしさ」を決定づける外見上の特徴となっている。また、眼は頭胸部に大きく分けて2か所に存在し、前方に複数対と中央上部に一对ある。腹部には櫛状板と呼ばれるサソリ特有の感覚器官が存在する。これは触覚の役割を果たしており、地面の振動を検知することによって餌となる生物の位置を把握していると考えられている。

サソリらしさを演出するハサミと毒針は、もちろん外見上の飾りではなく、餌の獲得のために重要な役割を担っている。サソリが昆虫を捕まえる際には、まずハサ

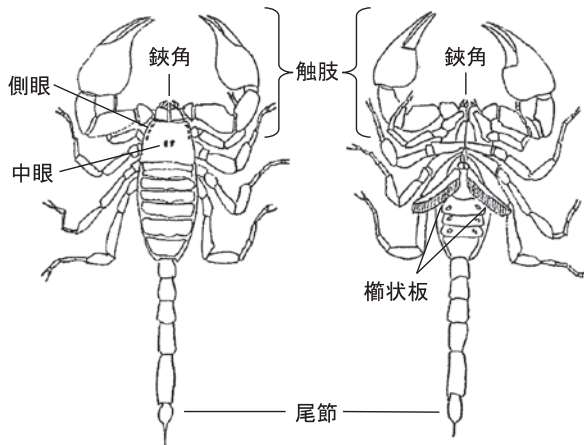


図1. サソリの形態

ミを使って獲物を固定し、その後、毒針を刺して毒を注入し、その動きを完全に止める(図2)。したがってサソリ毒には、瞬時に獲物の動きを止める役割が求められる。余談ではあるが、大きなハサミを持つサソリは毒が弱いといわれている。このようなサソリの中にはハサミだけを使い、毒を注入しないことがしばしばある。大きなハサミがあれば毒が弱くても虫の捕獲には十分というところだろう。もちろん例外もあるのでサソリに出会った時(?)には注意されたい。

もう一つのサソリの形態上の特徴として知られているのが、表皮のもつ蛍光性である。その強い蛍光はサソリ採集に利用されており、生息地で夜間にUVライトを照らせばすぐに居場所が分かる。しかし、この蛍光を示す物質の正体は完全には解明されておらず、その生態学的な意義についても不明である。

### サソリの毒

サソリの毒は尾節中の毒腺でのみ作られている。上でも述べたように、餌(昆虫など)の動きを瞬時に止めるには、神経を麻痺させることがもっとも効果的である。したがって、サソリ毒の主要成分は神経毒であり、イオンチャンネルに作用する。これらの活性をもたらす成分は分子量2000~9000のペプチドである。Na<sup>+</sup>チャンネルに作用する毒素はその効果が劇的なこともあって、昆虫や哺乳動物に作用する多くの毒素が単離されている。また、K<sup>+</sup>、Ca<sup>2+</sup>チャンネルに作用する毒素も単離されているが、これらは主に哺乳動物に作用し、殺虫性は示さない。このような毒素の特徴として、その作用選択性がきわめて高いことがあげられる。たとえば、ある種の毒素は昆虫に特異的に作用し、哺乳類に対する活性をほとんど示さない。このような毒素は生物農薬としての応用も期待されている。サソリ毒からはこれらの神経毒素に加えて、



図2. コオロギに毒液を注入しようとするサソリ

抗菌性ペプチドが数多く単離されている。抗菌性ペプチドのサソリ毒液中での役割についてはまだ明確でない部分があるが、毒の注入時における病原体の感染を防ぐ効果があると考えられている。また、抗菌性ペプチドは、弱いながらも殺虫活性を示すことや、他の神経毒素の効果を高める効果もあることから、毒液の殺虫性に直接的・間接的に関与している可能性もある。以下に、代表的なサソリとその毒素について述べたい。

### 代表的なサソリとその毒素

***Androctonus australis*** 人間に対して致死性の毒をもつサソリであり、もっとも危険な種の一つである。北アフリカ・中東地域の乾燥した砂漠地帯に生息する。体長は大きいもので10 cmに達し、太い尾節を持つ。このサソリの毒液のマウスに対する半数致死薬量は0.3 mg/kgであるが、1回に分泌する毒液量はかなり多い(数mg)ので、子供などは死に至る危険性がある<sup>1)</sup>。このように、人間に対して高い毒性をもつため、当初は医学的見地から毒液成分についての研究が始められた。ちなみに、15年ほど前ではこのサソリの乾燥毒液がSigma社から購入可能であった。またサソリ毒素の構造決定における世界で初めての報告例は、この毒液に含まれる哺乳毒性ペプチドである。これまでにこのサソリから同定された毒素は28種類におよび、そのすべてが神経毒である。このサソリのもつ毒素の活性はきわめて強力であり、たとえば殺虫性ペプチドであるAaIT1は10 ng/gという低濃度で昆虫に対して選択的な毒性を示す<sup>2)</sup>。

***Mesobuthus martensii*** 漢方薬の「全蠍」の材料として知られるサソリであり、主に中国の乾燥地域に生息する。*A. australis*に比べると毒液の毒性は弱いものの、個体の入手のしやすさをもってもっとも精力的に毒素の研究が進められているサソリである。現在までに100種類を超える毒素ペプチドの構造が同定されている。この中には、Na<sup>+</sup>チャンネルに作用するペプチドだけでなく、





図3. マダラサソリ

K<sup>+</sup>チャンネルに作用するペプチドも多く含まれている。最近、世界で初めてのサソリゲノムの解読がこの種を用いて行われた<sup>3)</sup>。この情報によって、さらに毒素の構造解析が進むと考えられ、サソリ毒素の構造がどのように進化してきたかについて明らかとなると期待されている。

***Isometrus maculatus* (マダラサソリ)** 日本に生息する2種のサソリのうちの一つで、その表皮の模様からマダラサソリとも呼ばれる(図3)。日本以外にも世界中の熱帯地域に生息しており、そのほとんどが人為分布であると考えられている。日本においては先島諸島や小笠原諸島に生息し、主に乾燥した場所を好む。細長い体が特徴的で、体長は大きいもので約8 cmとなる。このサソリの毒液は顕著な殺虫活性を示すが、哺乳類に対する活性は低く、マウスに対して5 mg/kgの濃度で腹腔内投与してもほとんど影響は見られない<sup>4)</sup>。これまでにこのサソリからは7種の毒素が同定されている。そのうちの3種については、筆者らのグループにより殺虫活性を指標にして単離・同定されたものである。この中の二つの毒素(Im-2, Im-3)はNa<sup>+</sup>チャンネルに作用すると推定され<sup>5,6)</sup>、もう一つ(Im-1)は抗菌性も示すことから、膜破壊作用をもつと考えられている<sup>4)</sup>。

***Liocheles australasiae* (ヤエヤマサソリ)** 日本に生息するもう1種のサソリであり、その生息地域(八重山諸島)からヤエヤマサソリとも呼ばれる(図4)。日本以外にはオーストラリア、東南アジア、ポリネシアなどの熱帯地域に分布し、主に倒木の樹皮下の湿潤な環境を好んで生息する。その体は扁平で、体長も3-4 cm程度と小さい。このサソリの生物学的な特徴として単為生殖を行うことがあげられる。毒液に関する研究は、筆者らのグループによって初めて行われ、その毒性はマダラサソリ同様に哺乳類に対しては低く、昆虫毒性が主要な活性である。上にあげた3種のサソリは、いずれも猛毒種を多く含むButhidae科に属するが、このサソリはHormuridae科に属している。この科に属するサソリか



図4. ヤエヤマサソリ

らの毒素の報告例は少なく、ほとんど情報は得られていなかった。しかし、これまでの研究によってヤエヤマサソリの毒液にはユニークな構造の毒素が含まれていることが次第に明らかとなってきた。次の章では、ヤエヤマサソリ毒液に含まれる毒素についての著者らの研究成果について紹介したい。

#### ヤエヤマサソリ由来の毒素

ヤエヤマサソリからの毒液の採取では、昆虫外皮に見立てたパラフィルム(マイクロチューブの口にかぶせた状態)に毒針を無理やり突き刺すことで行う。ヤエヤマサソリの尾節は小さく、ゴマ粒程度(1-2 mm)しかない。したがって、分泌する毒液量も少なく、1回あたり0.1-0.2 μl程度である。分画と活性測定を繰り返して活性成分を化学的に同定する手法では、乾燥重で5-10 mgの毒液量が必要である。ヤエヤマサソリからこの量を得るには、数十匹のサソリから数か月かけて採取しなければならなかった。こうやって得られた毒液の組成を明らかにするため、まず質量分析計を用いて測定した。その結果、ヤエヤマサソリ毒液には200種類を超えるペプチドが含まれることが判明した<sup>7)</sup>。また、その質量分布は3000 Daまでが大半を占め、Buthidae科サソリの主要毒素に相当する7000 Da付近の成分が比較的少ないことが分かった。続いて、毒液の生理活性について調べたところ、昆虫(コオロギ)に対して顕著な毒性を示したのに対し、哺乳動物(マウス)に対してはほとんど活性を示さなかった。この結果は予想通りではあったものの、ヤエヤマサソリが餌の捕獲のために有効に使っているかどうかも分からないような微量の毒液に、十分な殺虫活性があることが分かって安堵したものである。

次に、毒素の単離・同定へと進んだが、当時はまだ微量成分の構造決定のための技術と自信を十分に持ち合わせていなかったこともあり、毒液成分の中でもっとも含有量の多いものを選択して、その構造決定を行った。そ

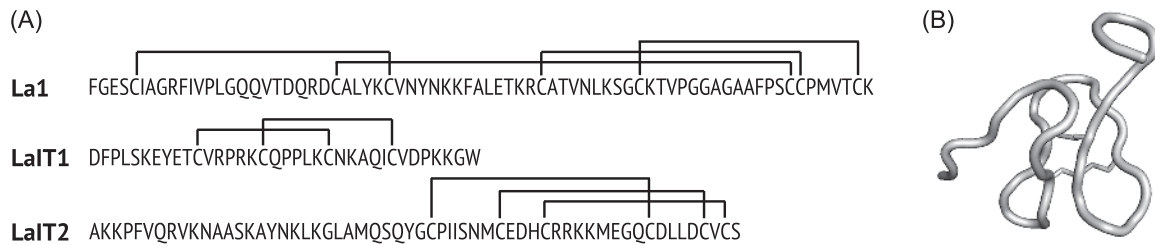


図5. ヤエヤマサソリ由来毒液成分の一次構造 (A) と LaIT1 の立体構造 (B)

の結果、このペプチド (La1 と命名) は72残基で構成され、4つのジスルフィド結合を含んでいることが分かった (図5A)。その当時、La1 と類似した配列の報告例はなく、共通したシステイン残基の配置をもつペプチドが存在するのみであった<sup>7)</sup>。残念なことに、La1 はコオロギやマウスに対する毒性を示さず、抗菌活性も認められなかった。活性不明という点ではやや期待はずれではあったが、興味深いことに、その後さまざまな種類のサソリから類似のペプチドが発見され、これらは La1-like peptide と呼ばれるようになった。La1 の毒液内での役割については今後の研究の進展が待たれるところである。

ここでようやく活性を指標とした成分探索へと突き進むだけの実験環境と自信が整い、コオロギに対する殺虫活性を指標として活性成分の単離・同定を行った。まず、HPLCによって分離した画分のうち二つの画分が殺虫活性を示した。そのうちの一つについてさらに精製と活性測定を繰り返した結果、最終的に分子質量4200 Da のペプチド (LaIT1 と命名) が得られた<sup>8)</sup>。このペプチドと類似した配列をもつペプチドは、単離した時点では存在せず、La1 と同様にユニークな構造であることが分かった (図5A)。そこで、その立体構造について東京大学農学生命科学研究科の田之倉研究室の力をお借りして明らかにしたところ、LaIT1 はICKモチーフと呼ばれる立体構造をもつことが分かった (図5B)<sup>9)</sup>。通常このモチーフは三つのジスルフィド結合によって形成されているのに対して、LaIT1 は二つのジスルフィド結合しか持たない。この発見は、生理活性ペプチドのもつ共通した立体構造の進化を考える上で興味深いものであった。一方、生理活性については、LaIT1 は昆虫選択的な作用を示し、マウスに対しては毒性を持たない。しかしながら、他の多くの殺虫性サソリ毒のような Na<sup>+</sup> チャネルに対する作用は示さず、その作用機構についてはいまだ不明である。

また、殺虫活性を示すもう一つの画分から、分子質量6628 Da のペプチド (LaIT2 と命名) を単離・同定した (図5A)<sup>10)</sup>。LaIT2 と類似の構造をもつペプチドはすでに存

在していたが、殺虫性毒素としては初めての報告例であった。その構造は特徴的で、N末端側の半分はαヘリックス構造を形成し、C末端側の半分は三つのジスルフィド結合でコンパクトに折りたたまれている。αヘリックス部分は抗菌性ペプチドに見られる両親媒性構造を持つことから、LaIT2 についてもその活性を評価したところ、予想通り抗菌活性を示すことが分かった。このことはまた、LaIT2 のもつ殺虫活性が、N末端部分の両親媒性構造のもたらす細胞膜破壊効果によるものであることを示唆している。

以上のように、ほとんど哺乳毒性を示さないヤエヤマサソリの毒液から、まだ数は少ないもののユニークな構造をもつペプチドが見いだされてきた。このようなマイナーなサソリ種の毒液研究は近年盛んに行われ始めており、今後多様な構造の毒素ペプチドが見いだされる可能性がある。これらのペプチドの中には、医学的に重要なターゲットに作用するものも含まれていると考えられ、天然ペプチドライブラリとしての活用が期待されている。華奢で地味なヤエヤマサソリが分泌する微量の毒液から、素晴らしい薬が発見される日がくるかもしれない。

## 文 献

- 1) Oukkache, N. *et al.*: *Toxins*, **6**, 1873 (2014).
- 2) De Lima, M. E. *et al.*: *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.*, **146**, 264 (2007).
- 3) Cao, Z. J. *et al.*: *Nat. Commun.*, **4**: 2602, DOI: 10.1038/ncomms3602 (2013).
- 4) Miyashita, M. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 364 (2010).
- 5) Ichiki, Y. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **76**, 2089 (2012).
- 6) Kawachi, T. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 205 (2013).
- 7) Miyashita, M. *et al.*: *Toxicon*, **50**, 428 (2007).
- 8) Matsushita, N. *et al.*: *Toxicon*, **50**, 861 (2007).
- 9) Horita, S. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **411**, 738 (2011).
- 10) Matsushita, N. *et al.*: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 2769 (2009).