

Yamashita T, Udagawa N, Thirukonda GJ, Uehara S, Yamauchi H, Suzuki N, Li F, Kobayashi Y, Takahashi N: Platypus and opossum calcitonins exhibit strong activities, even though they belong to mammals.

Gen Comp Endocrinol 246:270-278, 2017

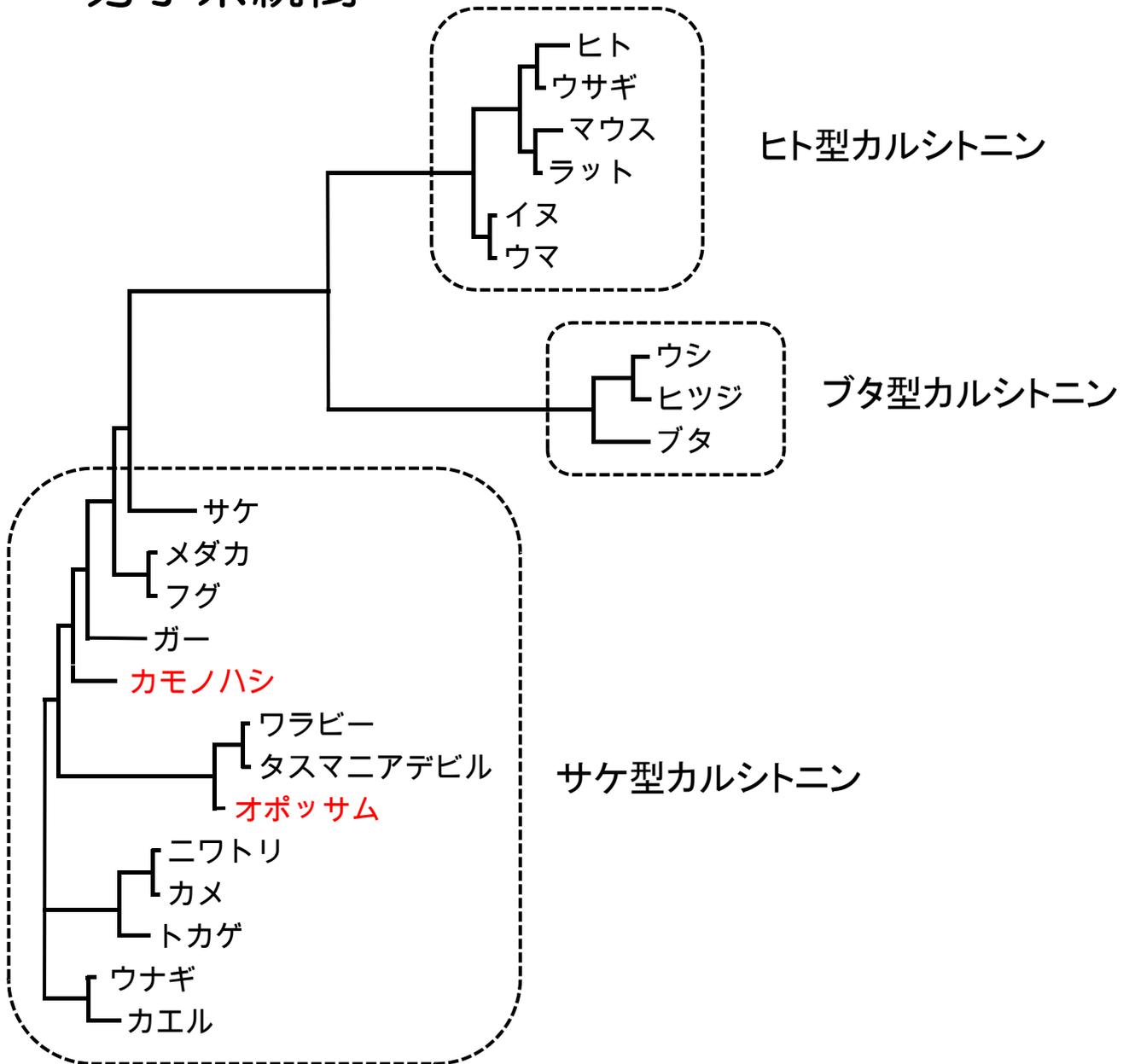
カモノハシやオポッサムは哺乳類であるにもかかわらず、それらのカルシトニン¹は強力な生物活性を持つ

32個のアミノ酸からなるペプチドホルモンであるカルシトニン(CT)は、破骨細胞のカルシトニン受容体に結合し、cAMPシグナルの活性化を介してアクチンリングを破壊することで、骨吸収を抑制する。魚類や鳥類のCTの骨吸収抑制作用は、哺乳類のCTと比較して10~100倍強い。原始的な哺乳類であるカモノハシ(単孔類)とオポッサム(有袋類)のCTは、ヒトCTよりもサケCTに相同性が高く、生物活性が強い可能性が示唆されていた。本研究は、カモノハシCTおよびオポッサムCTの生物活性をマウス破骨細胞培養系を用いて測定し、そのペプチドの立体構造や分子進化の視点から、ヒトCTおよびサケCTと比較した。

マウス破骨細胞に対して、カモノハシCTおよびオポッサムCTは、サケCTと同様に非常に強いcAMP産生促進能を示した。この傾向は、破骨細胞に対するCTのアクチンリング破壊活性の強さと一致した。CTペプチドの立体構造を円偏光二色性スペクトル測定により算出すると、いずれのペプチドも溶液中において α ヘリックスを含んでいたが、カモノハシCTやオポッサムCTはサケCTと同様に α ヘリックスをヒトCTよりも高い割合で含んでいた。生物進化において単孔類は最初に分岐した哺乳類であり、続いて有袋類、そしてヒトなどの有胎盤類となる。ゲノム全体に対する系統樹分析で、カモノハシやオポッサムは明らかに哺乳類に分類される。ところが、既知の遺伝子データベースを元に分子系統樹分析を行った結果、カモノハシやオポッサムのCTペプチドは、ヒトやブタなどの哺乳類よりもむしろサケやニワトリなどの非哺乳類グループに属することが明らかとなった(図参照)。

本研究の結果、カモノハシやオポッサムのCTは、その生物活性も分子構造も非哺乳類に類似することが明らかとなった。カモノハシやオポッサムでは胎児の成長に胎盤からの栄養がほとんど関与しない。カルシウム恒常性が厳密に制御されている母体と、カルシウム濃度が調整されない卵黄との差異が関係しているのだろうか? 有胎盤類への進化に伴いCTの生理機能が変化した可能性が考えられる。

カルシトニンの 分子系統樹



(松本歯科大学・山下照仁)