ネコ尿タンパク質コーキシンと尿臭生成機構

山下　哲郎（岩手大学・農学部）

【研究の背景とコーキシンの発見】

タンパク尿は腎疾患の指標のひとつであり、高濃度のタンパク尿が検出されるということは、糸球体基底膜のろ過機能や尿細管におけるタンパク質再吸収機能の低下が疑われる。しかしながら、我々は、家ネコの尿検査の過程で、健常な雄ネコの尿でタンパク尿が陽性になるケースが多いことに着目し、その原因や生理的な意味について詳しく調べようと考えた。SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動を用いて、ネコ尿タンパク質の分析を行った。その結果、他の健常な動物の尿と比較して、分子量約 70k の位置に 1 本のバンドが検出された。このタンパク質は、ヒトやマウス、イヌ、ウシなど、ネコ以外の動物の尿では全く検出されないことが明らかになった。

このタンパク質の抗体を調製し、局在を調べたところ、血清タンパク質ではなく、腎臓の近位尿細管細胞で合成され、尿中に分泌されていることが明らかとなった。そこで、このタンパク質の cDNA クローニングを行い、塩基配列を決定したところ、未だ報告されていない新規タンパク質で、カルボキシルエステラーゼという脂質や薬剤の代謝に関わる酵素と類似性が高いタンパク質であることが判明した〔1〕。

そこで、我々は、このタンパク質をコーキシン (cauxin : **ca**rboxylesterase-like　**u**rinary e**x**creted prote**in**)と命名した。

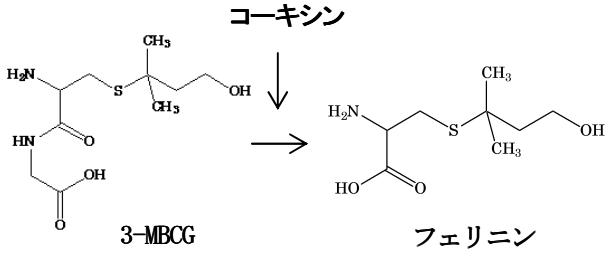
家ネコの尿中コーキシンは、生後まもない子ネコでは検出できず、生後約 3 カ月ごろから分泌が始まり、成長に従って増加する。性差に関しては、雄の方が雌に比べて 4 倍近い量のコーキシンを分泌していることが分かった。また、雄でも去勢したネコでは、コーキシンの量が減少することが明らかになり、コーキシンの合成量が精巣から分泌される性ホルモンの作用で調節されていることが示唆された〔2〕。

【コーキシンと尿中フェリニンとの関連】

以上の研究で、コーキシンは尿中において酵素として働き、性成熟した雄ネコにおいて特に重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで、我々は、コーキシンと同様に、家ネコの近縁の動物の尿だけに見出されているアミノ酸であるフェリニン（felinine）（図）に着目し、フェリニン生産とコーキシンの関連について解析した。

フェリニンは、50 年ほど前にネコ尿から発見された硫黄を含むアミノ酸であり、フェリニンが分解されるとネコの尿臭に近い独特の臭いを発することから、ネコのマーキング物質やフェロモンのもととなる物質であると考えられてきた。フェリニンの尿中の分泌量は、生後 6 カ月以降で増加し、コーキシンと同様に未去勢の雄ネコで高い値を示すことが明らかになっている〔3〕。

そこで我々はフェリニンの前駆物質である 3-メチルブタノールシステイニルグリシン（3-MBCG）を調製し、ネコ尿から精製したコーキシンを加えて保温したところ、3-MBCG が分解されてフェリニンが生じることが明らかになった〔4〕。



コーキシンの酵素反応

さらに、子ネコの尿中のコーキシンと 3-MBCG、フェリニンの量の経時変化を調べたところ、コーキシンが検出されない生後 3 カ月未満の尿には、フェリニン前駆体である 3-MBCG は存在するが、フェリニンは現れず、その後、コーキシンとフェリニンがほぼ同時期に検出されはじめ、両者とも同様のパターンで徐々に増加することが明らかになった〔4〕。これらの結果から、コーキシンは、腎臓または膀胱内において、ネコ特有のアミノ酸であるフェリニンの合成に関わる酵素として働くことが示された。また、フェリニンの分解物と考えられる 3－メルカプト－3－メチル－1－ブタノール（3MMB）が主要な尿臭成分の一つであることを明らかにした〔4〕。

〔1〕Miyazaki, M. et al.　Biochem. J. 370, 101-110 (2003)
〔2〕Miyazaki, M. et al.　Comp. Biochem. Phys. Part B 145, 270-277　(2006)
〔3〕Hendriks, W.H.,　et al. Physiol. Behav. 58, 467-469 (1995)
〔4〕Miyazaki, M. et al.　Chem. Biol. 13, 1171-1179　(2006)