

最近のトピックス

脚光を浴びる亜鉛ホメオスタシス Zinc homeostasis comes of age

新潟大学医歯学総合研究科

口腔生化学分野

織田 公光

Division of Oral Biochemistry

Niigata University

Graduate School of Medical and Dental Sciences

Kimimitsu Oda

カルシウムのホメオスタシス（恒常性）とその情報伝達における役割が詳しく解析されて来たのに比べて亜鉛の研究は遅れていた。しかし、最近になって細胞内の亜鉛濃度の維持に関与する亜鉛の輸送体（トランスポーター）がつつぎに明らかにされ、亜鉛のホメオスタシスの生理的重要性が分子レベルで解明されつつある。この小文ではこれまでに知られている亜鉛の働きの概説から始めたい。

1. 亜鉛欠乏症

亜鉛は必須微量元素の一つで、その他には鉄、マンガン、銅、セレン、ヨウ素、クロム、コバルト、モリブテンなどが知られている。人体中の亜鉛は70kgのヒトで約1.4～2.3gとされており、これは鉄の2分の1であり銅の10～15倍、マンガンの約100倍に相当するという¹⁾。

亜鉛の生理的重要性は栄養学、特に亜鉛欠乏症の研究に多くを負っている。ヒトの亜鉛欠乏症が1963年にはじめて報告されて以来、胎児の発育、皮膚およびその付属器官の新陳代謝、生殖機能、骨格の発育、味覚および嗅覚の維持、精神神経作用・行動への影響、免疫機能維持などに亜鉛が係わっていることが知られている²⁾。しかし、鉄イコール貧血というような簡単な図式で鉄の役割が理解されやすいのに対して、亜鉛の働きはあまりにも広範囲に渡っているため全体としてはかえって印象に乏しい感がある。さて、亜鉛の多彩な働きを説明するだけの生化学的な知見は集まっているのだろうか？まず、実に300種類以上の酵素が亜鉛をその触媒作用に必要とする金属酵素であるという事実がある。思いつくまま列挙するとSOD（スーパーオキシドディスムターゼ）、OTC（オルニチントランスカルバミラーゼ）、ファルネシルタンパク質転移酵素、ALP（アルカリホスファターゼ）、carbonic anhydrase（炭酸脱水酵素）、MMP（マ

トリックス金属プロテアーゼ）、alcohol dehydrogenase（アルコール脱水素酵素）、carboxypeptidase（カルボキシペプチダーゼ）などがある。例えばSODの働きが低下すると細胞内の活性酸素、過酸化物が増えてDNAや細胞に障害を与える可能性がある。ファルネシルタンパク質転移酵素はコレステロールの中間体のファルネシルをタンパク質（例えばRas）のC末端に転移してタンパク質を膜結合性にする。癌遺伝子のRasはMAPキナーゼ系を介して細胞の分化増殖に影響するので、亜鉛が欠乏するとこのシグナル伝達系に影響が出るかもしれない。炭酸脱水酵素（正確にはタイプ）は破骨細胞の骨吸収部位の酸性化に関与していることが知られており、亜鉛の低下は骨の吸収を阻害する可能性がある。一方、ALP（組織非特異型）は骨や歯の石灰化に必須なので亜鉛の不足による機能不全は骨の低石灰化による発育不全が考えられる。MMPは細胞外基質（コラーゲン、フィブロネクチンなど）を分解する酵素で器官形成、発育、創傷治癒過程など組織の構築、改造に関わっていることから、これらのプロセスの亜鉛の低下による全般的な影響が考えられる。ほんの数例をあげた上記の酵素以外に、さらに、亜鉛フィンガーと呼ばれる一群のタンパク質が知られている。ゲノム解析から、ヒト全遺伝子の約3%は亜鉛フィンガータンパク質をコードすることが明らかになっている。亜鉛フィンガーはポリペプチド上の複数のシステイン残基が単独で（Cys2-Cys2）、あるいはヒスチジン残基との組み合わせに（Cys2-His2）より亜鉛を保持する構造で、SP1、GATA-1、Snail（後述）などの転写因子やビタミンD受容体などの核内受容体ファミリーのDNA結合部位を形成しており、従ってこれらの転写因子の制御下にある多くのタンパク質の発現に亜鉛の欠乏による影響が考えられる。また同じく亜鉛を含むRINGフィンガー構造はユビキチンリガーゼやペルオキシソームの形成に関与するPeroxinで知られており、タンパク質とタンパク質の結合に関与する。以上のように、今知られているだけでも亜鉛が関与する生化学反応は膨大なものとなり、亜鉛の欠乏の程度、欠乏にさらされる時期（例えば胎児や成長期）に応じて酵素レベルから細胞、組織レベルで様々な欠乏症（病態）が呈する可能性がある。

2. 亜鉛のホメオスタシス（恒常性）

さて、細胞内の亜鉛は4つのプールに存在する：1) 上記の亜鉛要求性の酵素/タンパク質と結合した状態、

2) 細胞質のメタロチオニン (metallothioneine) とのゆるく結合した状態, 3) 細胞内小器官 (小胞体, ゴルジ装置, リソソーム, エンドソーム, 分泌顆粒, シナプト小胞) 内に蓄えられた状態, 4) 細胞質での遊離状態。そして, これらのプール間の亜鉛の分布に密接に関与するのが亜鉛の輸送体である。亜鉛の輸送体は2つに大別される: 細胞外からの細胞内への輸送に働く (そして, 細胞内小器官から細胞質へ亜鉛を運ぶ) Zip と細胞内から細胞外へ亜鉛の排出に働く (そして, 細胞内小器官へ亜鉛を運ぶ) Znt である。従って, Zip は細胞質の亜鉛濃度を上げ, 反対に Znt は下げるように働く。ヒトのゲノム解析により, Zip, Znt はそれぞれ 14 種と 9 種の輸送体からなるファミリーを形成していることが知られている。基本的にはファミリー内で同じトポロジーを有していると考えられており, Zip は 8 つの, 一方 Znt は 6 つの膜貫通ドメインから構成され, 多くの場合, 細胞質側のヒスチジンに富むループが亜鉛との結合と選択性に重要である³⁾。ここでは亜鉛の輸送体に関連するいずれも日本発の成果 3 つを簡単に紹介する。

1) 分泌経路の亜鉛ホメオスタシスの重要性が神戸らのグループにより精力的に研究されてきた。分泌経路に位置する小器官 (特にゴルジ装置) に局在してこれらの内部へ亜鉛を運ぶ輸送体 Znt5, Znt6, Znt7 を単独で, または組み合わせてノックアウトした細胞を用いて解析を行い, 外来性に遺伝子導入した ALP が亜鉛の欠乏で活性を獲得できないだけでなく, 酵素分子は細胞表面へ輸送されずにプロテアソームで分解されることを報告した。さらには亜鉛の低下は小胞体管理機構と密接な関係を持っており, Znt5 の発現自体が小胞体ストレスの鍵となる分子である XBP1 により制御を受けることを明らかにした⁴⁾。

2) EMT (epithelial-mesenchymal transition) は上皮-間葉転換と呼ばれ, 通常密に接合している上皮細胞が隣の細胞との接着を離れて可動性を得て移動する現象を示す。個体発生時における原腸陥入や器官形成, 創傷治癒, 癌転移の際に認められる。シュペーマンとマンゴルドの神経誘導実験で有名な初期胚の原口背唇部はオーガナイザー (形成体) と呼ばれており, 平野らのグループは既にゼブラフィッシュ受精卵を用いて STAT3 がオーガナイザー領域で活性化されることを報告していたが, オーガナイザー細胞における STAT3 の標的遺伝子が亜鉛輸送体 Zip6 (LIV1) であることを見いだした⁵⁾。さらに Zip6 ノックダウンゼブラフィッシュ胚を作製して解析し, Zip6 はオーガナイザー細胞の EMT を制御することを示した。この一連の研究により, STAT3 依存的にオーガナイザーの Zip6 が活性化されると細胞内の亜鉛の増加とともに EMT の主な調節因子である Snail (亜鉛フィンガー転写因子の一つ) が細胞質から核へ移

行し, その転写抑制作用に基づき E カドヘリンなどの細胞間接着分子の発現が抑制されること, その結果として接着能を失いより運動能を獲得した原口背唇部の細胞が移動し原腸を形成するという道筋が明らかになってきた。なお Zip6 は乳癌の転移との相関が報告されている。3) 樹状細胞は自然, 獲得免疫で重要な働きをするが, LPS (リポポリサッカライド) を作用させると細胞表面にクラス MHC 分子を発現し, T 細胞へその情報を提示する。北村らは LPS 刺激により樹状細胞内の亜鉛濃度が一過性に低下することを報告した⁶⁾。亜鉛に特異的なキレーターを用いて細胞内の亜鉛濃度を下げると, LPS で処理した場合と同じようにクラス MHC 分子が細胞表面に増加し, 共存培養の結果 CD4⁺T 細胞からは IL2 の分泌が上昇した。一方, 薬物による前処理や亜鉛の輸送体 (Zip6) を過剰発現させて細胞内の亜鉛濃度を上昇させた細胞では, クラス MHC 分子の細胞表面での発現が抑制される結果, 抗原の提示が阻害された。さらにこの情報伝達系ではよく知られているように LPS の受容体として Toll-like receptor (TLR) 4 が働いており, 下流では細胞内のアダプター分子として MyD88 ではなく TRIF が関与し, 複数の亜鉛輸送体の発現を調節することで細胞内の亜鉛濃度の低下を起こす。細胞表面上のクラス MHC 分子の数は細胞内のエンドソームからの供給と細胞表面からのエンドソームへの移動によるバランスで調節されているが, 亜鉛の低下はエンドサイトーシスの抑制をもたらす結果として細胞表面上のクラス MHC 分子の数を増加させるらしい。

以上, 亜鉛の輸送体の研究から細胞レベルでは分泌タンパク質輸送経路での亜鉛の重要性が, また組織レベルでは亜鉛が初期胚の発生から免疫 (そして癌の転移) まで広くその制御に関わっていることが明らかになって来て, 多くの研究者が亜鉛の動きに注目し始めている。

参 考 論 文

- 1) 山口正義: ミネラル (カルシウム, マグネシウム, フッ素, 亜鉛) The BONE 20, 451-456, 2006-7
- 2) 荒川泰行: 亜鉛の有用性を探る (序文) 「治療」 Vol. 87 8月別冊 2005年
- 3) Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M: Overview of mammalian zinc transporters. Cell Mol. Life Sci. 61, 49-68, 2004
- 4) Ishihara K, Yamazaki T, Ishida Y et al.: Zinc transporter complexes contribute to the homeostatic maintenance of secretory pathway function in vertebrate cells. J. Biol. Chem. 281, 17743-17750, 2006
- 5) Kitamura H, Morikawa H, Kamon H et al.: Toll-like

receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. (2006) Nature Immunol. 7, 971-977

controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer. Nature 429, 298-302, 2004

6) Yamashita S, Miyagi C, Fukuda T et al. : LIVI