

第21回 麻布大学 生殖・発生工学セミナー

細胞内で酵素が亜鉛を取り込んで活性化するしくみ

神戸 大朋

京都大学大学院 生命科学研究所

生体内には極めて多数の酵素が存在しており、全ての酵素は基質と反応の特異性から、Oxidoreductase (Class I)、Transferase (Class II)、Hydrolase (Class III)、Lyase (Class IV)、Isomerase (Class V)、Ligase (Class IV) の6種類に分類される。亜鉛要求性酵素は、いずれにも分類されることが知られ、この事実は、酵素反応における亜鉛の必須性を端的に示している。ヒトでは1000種類ほどの酵素に亜鉛結合モチーフが認められ、そのうちの500種以上が亜鉛要求性酵素（活性中心に亜鉛が配位する酵素）であることが予想されている。これら多数の酵素の活性を時空間的に正確に制御するには、細胞内亜鉛代謝と酵素の活性化が密接に関連しながら制御され、亜鉛が亜鉛要求性酵素に正確に供給される必要があると考えられる。しかしながら、このような視点からの解析は、ほとんど進展しておらず、亜鉛要求性酵素に亜鉛が取り込まれる分子機構に関する情報はほとんど得られていない。

我々は、亜鉛要求性酵素の中から、分泌型・膜結合型亜鉛要求性酵素（以下、エクト型亜鉛要求性酵素）を研究対象としているが、これら酵素は、タンパク質の生合成の場である小胞体やゴルジ体（以下、早期分泌経路）において亜鉛を供給されて活性化される。すなわち、エクト型亜鉛要求性酵素の活性化には、早

期分泌経路に局在して内腔に亜鉛を供給する分子（トランスポーター）が存在することが必要となるが、その役割を担うトランスポーターとして、これまでにZnT5-ZnT6ヘテロ二量体とZnT7ホモ二量体を同定している。両複合体を欠損した細胞株においては、エクト型亜鉛要求性酵素の1つである組織非特異型アルカリフォスファターゼ (TNAP) を活性化できず、この欠損細胞にはいくら大過剰の亜鉛を供給しても活性を回復させることはできない。また、面白いことに、両複合体を欠失した細胞では、TNAPタンパク質は細胞内で速やかに分解される。本セミナーでは、この分子メカニズムやTNAP以外のエクト型亜鉛要求性酵素の活性化機構に関しても紹介したい。

最近、我々は、亜鉛欠乏が細胞外ATP代謝に機能するエクト型亜鉛要求性酵素の活性を大きく低下させ、その結果、細胞外ATP代謝が遅延することを発見した。細胞外ATP代謝経路の破綻によって生じる症状と亜鉛欠乏で生じる症状とは、類似点が多く存在することから「亜鉛欠乏により生じる多様な症状には、細胞外ATP代謝経路が遅延することが大きく関与する」ことが予想される。亜鉛によるエクト型酵素活性調節の意義についても紹介し、今後の研究の展開について考察したい。