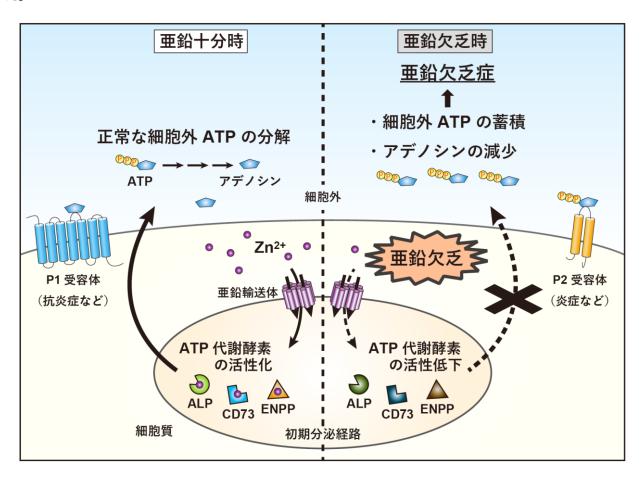
亜鉛欠乏症のメカニズムの一端を解明−亜鉛不足はなぜ、さまざまな症状を引き起こすのか−

概要

亜鉛は体内に約2g含まれる必須ミネラルです。体内で亜鉛が不足すると、皮膚炎や脱毛、味覚障害や下痢など、実に様々な症状(亜鉛欠乏症)が起こりますが、そのメカニズムに関しては、ほとんど明らかにされていませんでした。今回、神戸大朋京都大学大学院生命科学研究科准教授、武田貴成同博士後期課程学生、駒井三千夫東北大学教授、川村龍吉山梨大学教授らの研究チームは、細胞外のATP(アデノシン三リン酸)の分解に関わる酵素の多くが亜鉛を必要とする亜鉛要求性酵素であることに着目し、亜鉛不足が細胞外におけるATPの蓄積、およびATPの分解産物であるアデノシンの減少を引き起こすことを世界で初めて明らかにしました。これは亜鉛欠乏症の様々な症状が、細胞外のATPの分解の異常によって引き起こされていることを示唆する結果です。

本研究成果は、2018 年 8 月 22 日に英国の科学誌「Communications Biology」にオンライン掲載されました。



1. 背景

亜鉛は地球上のあらゆる生命に必要な必須ミネラルで、ヒトでは成人の体内に約2gの亜鉛が含まれています。亜鉛欠乏症に陥ると、味覚障害に陥ることは有名ですが、その他皮膚炎や創傷治癒の遅延、脱毛、下痢、成長遅延を始めとする様々な症状が引き起こされます(亜鉛欠乏症)。しかし、このような亜鉛欠乏による多様な症状がどのようなメカニズムで引き起こされるのか、ということについてはこれまであまり明らかになっていませんでした。

生体内において、亜鉛は様々なタンパク質と結合してその機能を発揮していることが知られています。亜鉛の生体内での重要な機能の一つに、特定の酵素の活性中心に配位しその酵素反応を触媒する、触媒因子としての機能があります。このような活性中心に亜鉛を持つ酵素は、亜鉛がないと活性を発揮できないため亜鉛要求性酵素と呼ばれ、様々な代謝経路に点在しています。

また生体において重要な代謝経路の一つとして、細胞外 ATP 代謝が知られます。ATP は、細胞内ではエネルギーの基本通貨、または DNA などの核酸の構成物として機能していますが、接触や酸化ストレスなどの様々な刺激によって ATP は容易に細胞外へと放出されます。細胞外へ放出された ATP は種々の分解酵素によって ADP、AMP そしてアデノシンまで分解されますが、このうち ATP と ADP は炎症などのシグナルを、逆にアデノシンは抗炎症などのシグナルを、いずれも細胞膜に発現した受容体を介して誘発します。このように細胞外 ATP 代謝は炎症などのシグナルに関わる重要な代謝経路として機能しており、分解酵素や受容体の異常によって細胞外 ATP 代謝が破綻すると、炎症や創傷治癒遅延などの多様な症状を引き起こします。さらに、この細胞外 ATP 代謝で機能する分解酵素の多くは亜鉛要求性酵素であることがこれまでの研究から明らかになっています。

2. 研究手法・成果

今回の研究では、①亜鉛欠乏症による症状と、細胞外 ATP 代謝の破綻による症状には、共通点が多いこと、②細胞外 ATP 代謝において機能する分解酵素の多く(<u>ENPP</u>、<u>CD73、ALP</u>)が、亜鉛要求性酵素であること、の二点に着目し、亜鉛の欠乏がこれらの酵素活性を低下させることによって細胞外 ATP 代謝が弱まり、これが亜鉛欠乏症の症状に関連しているのではないかと考え、研究を進めました。

具体的には、培養細胞とラットを用いて、通常の場合と亜鉛欠乏の場合とで、ENPP、CD73、ALPの各酵素活性、また細胞外 ATP 代謝がどのように変化するのか比較しました。その結果、培養細胞の膜画分、ラットの血漿において、亜鉛欠乏では各酵素活性が低下し、細胞外 ATP 代謝が遅延していることが明らかとなりました。すなわち、亜鉛欠乏状態では細胞外 ATP 分解活性が低下し、これに伴ってアデノシンの産生が低下することを直接的に示すことに成功しました。またラットにおける各酵素活性の低下や細胞外 ATP 代謝の遅延は、たった数日の亜鉛欠乏食の摂取で生じており、さらにこの低下した活性は一日の亜鉛十分食の摂取で劇的に回復する、非常に鋭敏な応答でした。

この結果は、亜鉛と細胞外 ATP 代謝が、亜鉛要求性酵素の機能を介して密接に関連することを示しており、 亜鉛欠乏症では細胞外 ATP 代謝が破綻することが引き金となって多様な症状を引き起こしていることを強く 示唆しています。

3. 波及効果、今後の予定

貧血という特徴的な所見で表される鉄欠乏に比べ、亜鉛欠乏は非常に多様な症例を示します。今回の研究成果によって、亜鉛と細胞外 ATP 代謝との関連が明らかにされたことによって、細胞外 ATP 代謝の制御する

様々な機能において、亜鉛が密接に関与することが示唆されました。また亜鉛欠乏症と細胞外 ATP 代謝の破綻による症状には、共通点が多いこともこの可能性を支持しています。今回の研究で、亜鉛の細胞外 ATP 代謝への影響を明らかにできたため、実際の多様な亜鉛欠乏症の症状において、両者がどのように関連しているのか詳しく検証していくことが必要と考えています。また、本研究成果が端緒となり、細胞外 ATP 代謝における亜鉛の機能についての知見がさらに解明されていくことが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

京都大学大学院生命科学研究科、東北大学大学院農学研究科、山梨大学大学院医学工学総合研究部、京都大学大学院農学研究科との共同研究です。

本研究は JSPS 科学研究費、公益財団法人不二たん白質研究振興財団、公益財団法人日本応用酵素協会、公益財団法人武田科学振興財団、公益財団法人サッポロ生物科学振興財団、大和証券ヘルス財団、公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団、京都発革新的医療技術研究開発助成などの支援のもとに行なわれました。

<用語解説>

細胞外 ATP 代謝: 細胞外に放出された ATP を、ATP \rightarrow ADP \rightarrow AMP \rightarrow アデノシンへと加水分解する代謝のことを指す。主に 4 つの酵素ファミリーが関わっており、本研究で焦点を当てた ENPP、CD73、ALP 以外に CD39(ATP \rightarrow ADP、および ADP \rightarrow AMP の加水分解に関与)が機能することが知られる。CD39 の活性は、カルシウム(マグネシウム)依存的であることが知られ、亜鉛欠乏下でも活性を消失しない。

ENPP (Ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase): ATP を AMP に加水分解する酵素。ヒトでは ENPP1 から ENPP7 までの 7 種類のホモログが発現するが、ENPP1 と ENPP3 が ATP の加水分解に関わると考えられる。

CD73 (別名 Ecto-5'-nucleotidase (NT5E)): AMP をアデノシンに加水分解する酵素。細胞内で機能する 5'-nucleotidase は複数種存在するが、細胞外で機能するのは本酵素のみである。

ALP (Alkaline phosphatase): ATP、ADP、AMP の全てを加水分解できる酵素。ヒトでは 4 種類のアイソザイムが存在する。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Zinc deficiency causes delayed ATP clearance and adenosine generation in rats and cell culture models

著 者: Taka-aki Takeda, Shiho Miyazaki, Miki Kobayashi, Katsutoshi Nishino, Tomoko Goto, Mayu Matsunaga, Minami Ooi, Hitoshi Shirakawa, Fumito Tani, Tatsuyoshi Kawamura, Michio Komai, and Taiho Kambe

掲載誌: Communications Biology DOI: 10.1038/s42003-018-0118-3

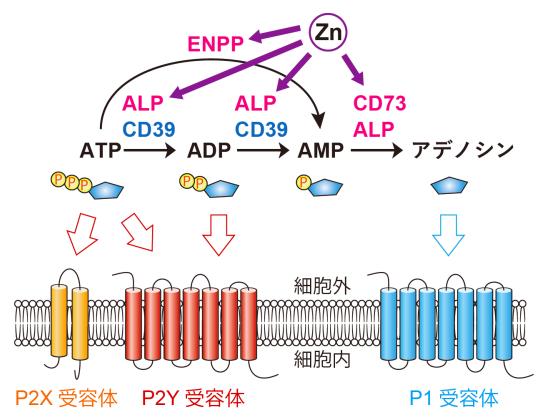


図1. 細胞外 ATP 代謝には、4 種のエクト型酵素 (CD39、ENPP、ALP、CD73) が重要な役割を果たす。ENPP、CD73、ALP の活性は、亜鉛欠乏で大きく低下する。