

亜鉛シグナルは存在するか？：亜鉛は新しいセカンドメッセンジャーである。

平野俊夫

(大阪大学生命機能研究科・医学系研究科免疫発生学教室)

(理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センターサイトカイン制御グループ)

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molonc/www/index.html>

亜鉛は必須得微量元素であり、生体の営みには欠かせない。事実亜鉛欠乏は、成長障害や免疫不全、あるいは味覚障害をきたすし、その過剰により神経系の異常をきたすことが明らかになっている。生体内には亜鉛要求性の酵素が300種以上存在する。また各種転写因子やシグナル伝達分子の高次構造を維持するために必要であることが明らかにされている。したがって亜鉛の恒常性を保つことが重要であり、ZipファミリーやZntファミリーなどの亜鉛トランスポーターやメタロチオネインなどの亜鉛リザーバーなどによりその恒常性が維持されている。このように亜鉛の重要性は主として亜鉛要求性の蛋白の構造を維持する重要な金属として考えられてきた。神経シナプスより放出された亜鉛がポストシナプス細胞に取り込まれてニューロトランスマッターとして作用している可能性は報告されているが、亜鉛が、サイトカインや増殖因子に反応して、カルシウムのように、いわゆる細胞内シグナル伝達として作用しているかは不明であった。

我々は、インターロイキン6のシグナル伝達機構の研究過程で、サイトカインシグナルが亜鉛トランスポーターの発現制御を介してZinc-finger転写因子スネイルの核への局在を制御していることを見いだした(1)。また免疫応答において中心的な過程である樹状細胞の成熟活性化において細胞内遊離亜鉛が低下すること、この遊離亜鉛の低下がTLRを介する亜鉛トランスポーターの発現制御によっていること、この低下が樹状細胞の成熟活性化に重要な役割を果たしていることを明らかにした(2)。さらに最近、細胞外刺激に直接反応して、粗面小胞体付近から遊離亜鉛が放出される現象を見つけた。我々はこの現象を亜鉛波、Zn-waveと命名した。Zn-waveは刺激後数分以内に生じ、TLR刺激で生じる細胞内遊離亜鉛の濃度変化が亜鉛トランスポーターの発現を制御することにより数時間後に生じる2次的な現象であることとは対照的である。これらの事実は亜鉛がカルシウムのようにセカンドメッセンジャーとして作用していることを意味する(3)。これら一連の研究結果より、亜鉛が単なる構造維持に寄与しているだけでなくダイナミックにシグナル伝達金属イオンとして、細胞の分化、増殖、生存、運動に重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。さらに花粉症やアトピーなどのアレルギー応答に密接に関連している肥満細胞における脱顆粒機構に亜鉛依存性の機序が存在することを示すとともに、肥満細胞の亜鉛濃度を制御することで、脱顆粒反応を制御しうる可能性を見いだした(4)。今後、亜鉛生物学研究は、免疫、アレルギー研究のみならず、生命科学全般に新しい展開をもたらすことが期待される。

1) Yamashita, S., et al (2004) Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer. *Nature* 429: 298-302.

2) Kitamura, H., et al (2006) Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nature Immunol.* 7: 971-977.

3) Yamasaki, S., et al., Zinc is a novel intracellular second messenger. *J. Cell Biol.* in press

4) Kabu, K., et al (2006) Zinc is required for FcεRI-mediated mast cell activation. *J. Immunol.* 177: 1296-1305.