

総説

生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性 — 亜鉛トランスポーターをめぐる最近の知見 —

京都大学大学院生命科学研究科 神戸大朋

要約

近年、亜鉛が生命活動に果たす役割が分子レベルで明らかにされてきた。亜鉛は、生体の恒常性維持に機能するのみならず、初期発生・免疫応答といった生命活動の基礎となる現象や、アルツハイマー病・糖尿病・癌といった重篤な疾患の発症にも関与する。このような広範にわたる亜鉛の生理作用が、ZnT (Slc30a) と Zip (Slc39a) に分類される二つの亜鉛トランスポーター群の機能と密接に関連していることが、最近明らかにされてきている。個体レベル・細胞レベル・細胞内小器官レベルにおいて機能する ZnT・Zip 両トランスポーターの詳細な解析から、今後も様々な生命現象において機能する亜鉛の役割が解明されていくことが期待される。

はじめに

亜鉛は、味覚機能・免疫機能・創傷治癒力等に重要な役割を果たす必須微量元素である。多数のタンパク質の機能に不可欠であることはよく知られていたが、最近の研究から細胞内外のシグナル因子としても重要な役割を果たすことが明らかにされてきている。ヒトゲノムにコードされたタンパク質の約 10% には亜鉛結合ドメインが認められることから、亜鉛が多様な生理作用を持ち、生命活動に必須の因子であることが示されているが¹⁾、これら亜鉛の機能を語る上で亜鉛トランスポーターの役割を理解することは避けて通れない状況になりつつある。本稿では、亜鉛トランスポーターの機能を、生化学的・生理学的な面から概説し、その重要性について紹介したい。亜鉛トランスポーターをめぐる研究は、医学・薬学・栄養学など様々な分野と融合し、今後さらなる進展を遂げていくことが予想される。

1. 亜鉛の生理機能

亜鉛は二価陽イオンとして存在し、鉄や銅とは異なり酸化還元反応性を持たないため、安定にリガンドと結合する^{2,3)}。この化学的特性が、亜鉛の“構造”、“触媒”、“調節”作用に重要であり、亜鉛が生命活動を営む上で必須となる所以となっている。そのため、亜鉛が細胞に与える直接的な毒性は非常に低いと予想されるが、他の必須金属元素との競合等により細胞に障害を与えるため、細胞質における遊離の亜鉛イオン濃度はピコ M (10^{-12} M) 以下の非常に低いレベルに保たれている^{4,5)}。また、細胞質の遊離の亜鉛イオンは、セカンドメッセンジャーとしても機能するため、細胞質内の亜鉛イオン量の制御に関わる亜鉛トランスポーターは極めて重要である^{6,7)}。これら亜鉛トランスポーターは、亜鉛応答性転写因子である MTF-1 を介した発現制御や亜鉛トランスポーターの局在変化や分解によるダウンレギュレーション等を通して、ミトコンドリアと協調して

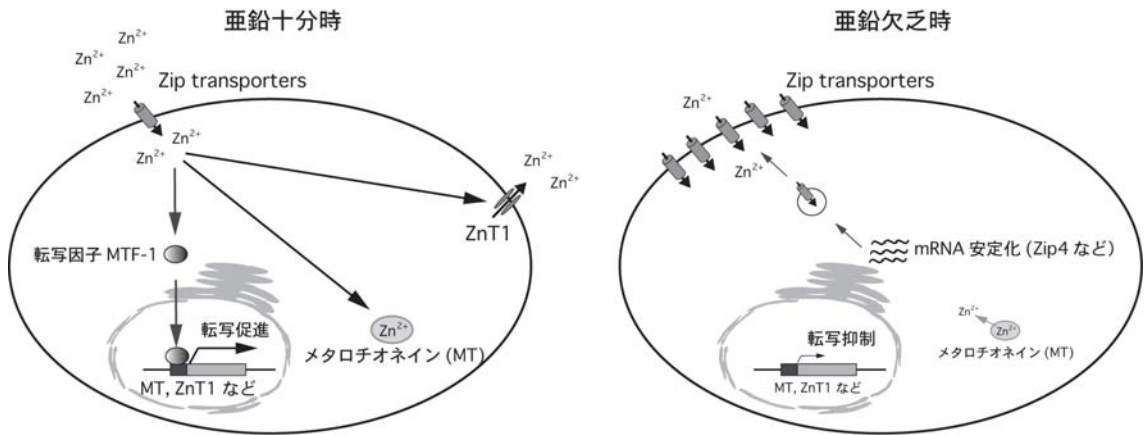


図1 細胞レベルにおける亜鉛ホメオスタシス維持機構

亜鉛十分時：細胞内に取り込まれた余剰な亜鉛が、亜鉛応答性転写因子 MTF-1 を活性化し、メタロチオネイン (MT) や *ZnT1* の転写を促進する。ZnT1 は、細胞外への亜鉛排出に機能する。亜鉛取り込みに機能する Zip トランスポーターは、エンドサイトーシスの後、分解されるため、細胞内への亜鉛の取り込みは減少する。MTF-1 によって発現が抑制される Zip トランスポーター (*ZIP10*) も存在する⁷⁸⁾。亜鉛欠乏時：メタロチオネイン (MT) や *ZnT1* の転写は抑制される。一方、Zip mRNA (*Zip4*) 量は増加し、Zip トランスポーターの発現量が增大する。細胞膜上に留まる Zip トランスポーターの増加により細胞内への亜鉛の取り込みが促進される。

その濃度を厳密に制御している⁸⁾ (図1)。後述するように、細胞内小器官へ亜鉛を送り込む亜鉛トランスポーターも多数存在しており、細胞内の亜鉛ホメオスタシスは極めて精巧に制御されている。

2. 亜鉛トランスポーター・Zip (Slc39a) と ZnT (Slc30a)

ゲノム解析から、ヒト・マウス等の哺乳類では、20種類を超える亜鉛トランスポーターが存在することが判明している⁹⁻¹¹⁾。一般的に、トランスポーターは、ATPの加水分解エネルギーを利用する一次性能動輸送型のABCファミリー(ATP binding cassette transporter 群)と、ATPを利用しない二次性能動輸送型のSLCファミリー(solute carrier transporter 群)に分類されるが、哺乳類において機能する亜鉛トランスポーターは、SLCファミリーに属している^{12,13)}。細胞質内外の亜鉛輸送に機能する亜鉛トランスポーターは、その亜鉛輸送の方向性から明確に二つのグループに分類されており、細胞質から細胞外や細胞内小器官内の向きに亜鉛を輸送する ZnT (Zn

transporter, Slc30a ファミリー) と、細胞外や細胞内小器官内から細胞質の向きに亜鉛を輸送する Zip (Zrt-, Irt-like protein, Slc39a ファミリー) に大別される¹⁴⁻¹⁶⁾ (表1, 2)。どちらも多回数膜貫通型タンパク質であり、一般に Zip は8回、ZnT は6回の膜貫通領域を持つ(図2)。オリゴマー(多量体)を形成することが亜鉛の輸送に必須であると予想されるが¹⁷⁾、その輸送機構に関してはまだまだ未解明の部分が多く、最近になってようやく ZnT トランスポーターの輸送機構に関する知見が蓄積されてきた。ZnT トランスポーターは、SLC (solute carrier) に分類される通り、イオン勾配を利用して亜鉛を輸送することが実験的に明らかにされてきている。ZnT トランスポーターの一部において、プロトン(水素イオン)依存的(亜鉛/プロトン交換輸送体)であることが報告されているが¹⁸⁾、ZnT トランスポーターの多くは、エンドソームやリソソーム等の酸性細胞内小器官に局在するため、この輸送様式は ZnT トランスポーターが有する生理的作用と非常に合目的である¹⁰⁾。ZnT トランスポーターは、脊椎動物以外のホモログタンパク質を含めた場合、別名として CDF (Cation Diffusion Facilitator) トランスポー

表 1 Zip トランスポーターの発現組織, 細胞内局在

Zip	主な発現組織	細胞内局在
Zip1	ユビキタス	細胞膜
Zip2	肝臓, 卵巣, 皮膚, 樹状細胞	細胞膜
Zip3	広範な組織に発現	細胞膜
Zip4	小腸	細胞膜 (apical 側)
Zip5	小腸, 腎臓, 膵臓	細胞膜 (baso-lateral 側)
Zip6	広範な組織に発現	細胞膜
Zip7	広範な組織に発現	小胞体/ゴルジ体
Zip8	広範な組織に発現	細胞膜 (apical 側)
Zip9	広範な組織に発現	ゴルジ体
Zip10	広範な組織に発現	細胞膜
Zip11	—	—
Zip12	—	—
Zip13	広範な組織に発現	ゴルジ体
Zip14	広範な組織に発現	細胞膜 (apical 側)

—: 現在までのところ, 詳細に解析されていない.

表 2 ZnT トランスポーターの発現組織, 細胞内局在

ZnT	主な発現組織	細胞内局在
ZnT1	ユビキタス	細胞膜
ZnT2	広範な組織に発現	エンドソーム/リソソーム
ZnT3	脳	シナプス小胞
ZnT4	ユビキタス	エンドソーム/リソソーム
ZnT5	ユビキタス	ゴルジ体 (分泌経路)
ZnT6	広範な組織に発現	ゴルジ体 (分泌経路)
ZnT7	広範な組織に発現	ゴルジ体 (分泌経路)
ZnT8	膵臓	インスリン顆粒
ZnT10	—	—

—: 現在までのところ, 詳細に解析されていない. ZnT9 (HUEL/GAC63) は, 細胞質・核に局在して核内受容体の coactivator として機能する.

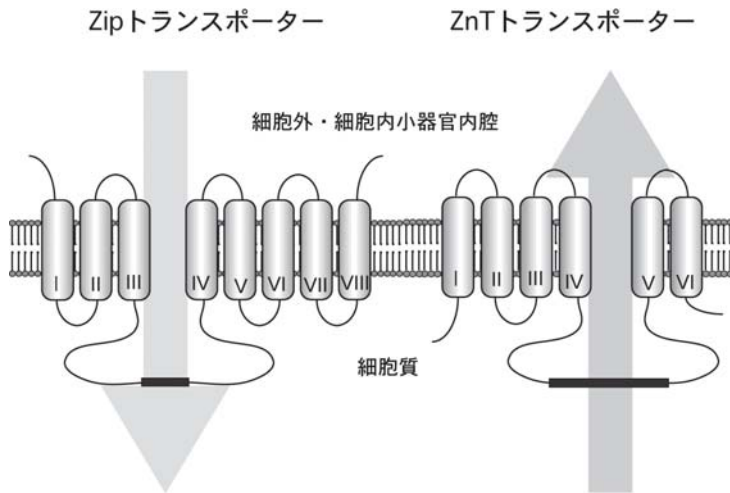


図 2 Zip と ZnT トランスポーターの構造と亜鉛輸送の方向性

Zip トランスポーターは, 細胞質内の亜鉛を増加させる向きに, ZnT トランスポーターは, 細胞質内の亜鉛を減少させる向きに機能する. Zip トランスポーターは, アミノ末端・カルボキシル末端とも細胞外に露出させた 8 回膜貫通型タンパク質と推定される. 一方, ZnT トランスポーターは, 両末端とも細胞質側に向けた 6 回膜貫通型のタンパク質と推定される. 両トランスポーターとも, 細胞質側にヒスチジンに富んだ領域 (太線) が存在しており, 亜鉛結合部位としての機能が予想されている.

ターとも称されるが¹⁹⁾, 名称とは異なり, 促進拡散の輸送様式では機能しない. 一方, Zip トランスポーター群の輸送機構に関しては, 不明な点が多いが, 細胞膜上に局在する幾つかの Zip トランスポーターの亜鉛取り込み活性は, 炭酸イオン (HCO_3^-) により促進されることが明らかにされ

ている^{20,21)}. しかしながら, 人工脂質二重膜 (リポソーム) を利用した再構成実験では, 電気拡散 (electrodifusion) の様式で輸送するとの報告もあり²²⁾, 個々の Zip が異なる輸送機構を持つ可能性も考えられる. 一部の Zip トランスポーター (Zip5, Zip6, Zip10) の細胞外アミノ末端領域は,

プリオンタンパク質 (PrP) と構造的に類似していることも示されており²³⁾, 金属代謝と疾患との観点からも Zip トランスポーターの基質認識や輸送機構の解明は重要である. 近年, 亜鉛トランスポーターの関与する疾患が多数見つかってきており (後述), 創薬の点からも亜鉛トランスポーターの輸送機構に関する今後の進展が期待される.

3. 亜鉛トランスポーターと疾患

1960年代に Prasad 博士らによる食事性の亜鉛欠乏症の発見から, ヒトにおいても亜鉛の必須性が明らかにされ²⁴⁾, 亜鉛吸収に機能するタンパク質 (亜鉛トランスポーター) が極めて重要な役割を果たすことが予想された. しかしながら, 亜鉛トランスポーター研究そのものは, 出芽酵母の遺伝学的解析に端を発しており, その疾患への関与が注目されてきたのは, つい最近のことである. 例えば, 腸性肢端皮膚炎 (Acrodermatitis enteropathica) が先天性の亜鉛欠乏症であることが実証されたのは1970年代であるが²⁵⁾, その原因遺伝子として亜鉛トランスポーター・ZIP4が同定されたのは2002年である^{26,27)}. 同様に低亜鉛母

乳のため, その仔マウスを死に至らしめる lethal milk 変異マウスが発見されたのも1970年代だが²⁸⁾, この原因遺伝子として *ZnT4* が同定されたのは1997年である²⁹⁾. これら両亜鉛トランスポーターの発見に続き, 2004年にゼブラフィッシュ胚における上皮間葉転換 (癌の転移や傷口の修復過程に認められる現象) に Zip6 が必要不可欠である³⁰⁾ と報告されたこと等を契機にして, 亜鉛トランスポーターを取り巻く環境は一変してきた. さらに, 数年前には, 膵臓ランゲルハンス島β細胞に強く発現する *ZNT8* が, II型糖尿病の疾患感受性遺伝子として³¹⁻³³⁾, また, *ZIP13* が, 硬組織や結合組織の発達に障害をきたす新規エーラスダンロス症候群の原因遺伝子であることも報告され^{34,35)}, 亜鉛トランスポーターと疾患との関連についての解析は非常に早いスピードで進展している (表3). 特に, *ZnT8* は現在最も注目されている亜鉛トランスポーターの一つであり, II型糖尿病の発症だけでなく, I型糖尿病の発症にも関与する. *ZNT8* においてII型糖尿病の疾患感受性遺伝子として同定された一塩基多型 (rs13266634) は, I型糖尿病発症に関与する自己抗体の特異性をも決めることが明らかにされてい

表3 亜鉛トランスポーター遺伝子欠損マウスの表現系

遺伝子名	タンパク質	変位タイプ	表現系
<i>Slc39a1</i>	Zip1	KO	亜鉛摂食制限下による発生異常
<i>Slc39a2</i>	Zip2	KO	亜鉛摂食制限下による発生異常
<i>Slc39a3</i>	Zip3	KO	亜鉛摂食制限下による発生異常, 胸腺 T 細胞の分化異常
<i>Slc39a4</i>	Zip4	KO	耐性致死
<i>hSLC39A4</i>	hZIP4	mutation	腸性肢端皮膚炎 (ヒト)
<i>Slc39a13</i>	Zip13	KO	骨・歯・眼・皮膚等の硬組織および結合組織における異常
<i>hSLC39A13</i>	hZIP13	mutation	エーラスダンロス症候群 (ヒト)
<i>Slc30a1</i>	ZnT1	KO	耐性致死
<i>hSLC30A2</i>	hZNT2	mutation	母乳中の亜鉛量低下 (ヒト)
<i>Slc30a3</i>	ZnT3	KO	てんかん様症状
<i>Slc30a4</i>	ZnT4	mutation	母乳中の亜鉛量低下
<i>Slc30a5</i>	ZnT5	KO	成長遅延, 骨量低下, 脂肪低下, 筋肉低下, 心疾患 (雄のみ), アレルギー応答低下
<i>Slc30a7</i>	ZnT7	KO	食欲不振を伴う成長遅延, 体脂肪蓄積の減少
<i>Slc30a8</i>	ZnT8	KO	耐糖能障害
<i>hSLC30A8</i>	hZNT8	SNP	2型糖尿病との相関, 1型糖尿病の発症 (ヒト)

(ヒト疾患における変異を含む. 文献40を転用)

るが、これは遺伝子多型が自己抗体の特異性を決めている初めての例となっている³⁶⁾。マウスで認められた低亜鉛母乳 (lethal milk) に類似した疾患がヒトにおいても報告されているが、興味深いことに、その原因遺伝子は *ZNT4* ではなく *ZNT2* となっている³⁷⁾。同様の現象は、銅トランスポーターにおいても報告されており、母乳中への微量金属輸送に関しては、種固有の輸送機構の存在が示唆される³⁸⁾。

現在までに多数の亜鉛トランスポーターノックアウトマウスが作出され、様々な表現型が認められている^{39,40)}。*Zip13* のノックアウトマウスでは、エーラスダンロス症候群と類似した骨・歯などの硬組織や結合組織の発達に障害をきたし³⁵⁾、*ZnT8* ノックアウトマウスにおいては耐糖能障害やインスリン分泌不全、インスリン結晶の減少などが観察されている⁴¹⁾。これらノックアウトマウスの解析から疾患の治療に結びつく有益な知見が得られることが期待される。また疾患との直接的な証明はまだなされていないが、*ZnT5* ノックアウトマウスでは、成長遅延や骨量・脂肪量の低下、さらにマスト細胞からのサイトカイン産生の低下に起因する遅延型アレルギー応答の抑制など^{42,43)}、*ZnT7* ノックアウトマウスでは、食欲不振を伴う成長遅延など⁴⁴⁾、*Zip1, 2, 3* のノックアウトマウスでは、亜鉛制限下での胎児の発育異常などが観察されている⁴⁵⁾。これらノックアウトマウスの解析が新たな疾患の発見に結びつく可能性も高く、その解析は極めて重要である。

ある種の神経細胞 (グルタミン酸作動性ニューロン) のシナプス小胞には非常に高濃度の亜鉛が蓄積されており、これら小胞から放出された亜鉛は、多くの神経伝達物質受容体や電位依存性カルシウムチャンネルに作用して各シグナルの増強や抑制に機能する。グリシン受容体 $\alpha 1$ サブユニットの亜鉛結合部位に点変異を導入したノックインマウスが、Startle disease (びっくり病) を発症することからも⁴⁶⁾、神経機能における亜鉛の果たす役割は極めて大きい。そのため、神経細胞シナプス小胞内へ亜鉛を送り込む亜鉛トランスポーターである *ZnT3* は、その生理的意義によってか

ねてより注目を集めていたが⁴⁷⁾、さらに近年、アルツハイマー病などの神経疾患との関連から病理学的にも非常に注目されている⁴⁸⁾。ヒト家族性アルツハイマー病発症型のアミロイド前駆体タンパク質を発現させた *ZnT3* ノックアウトマウスは、野生型マウスに比べ不溶性の β アミロイドやアミロイド斑が減少する⁴⁹⁾。すなわち、シナプス小胞から放出された亜鉛には、アミロイド沈着の促進因子としての作用があることが伺える。実際、アミロイド斑には高濃度の亜鉛が集積しており、亜鉛 (銅) のキレーターはアミロイド沈着を軽減させることが知られる⁵⁰⁾。すでに Phase IIA 臨床試験において良好な成績を示す亜鉛キレーターも報告されており⁵¹⁾、新たなアルツハイマー病治療薬としての可能性が期待されている。一方で、*ZnT3* ノックアウトマウスにおいては、加齢とともに NMDA 型グルタミン酸受容体等の海馬の機能に重要なタンパク質の発現が減少するが、それに付随して認知障害を示す⁵²⁾。アルツハイマー病患者の大脳皮質においては、*ZNT3* の発現が 40% 程度減少しており、*ZNT3* とアルツハイマー病との関係に注目が集まっている⁵²⁾。

最近、*Zip* トランスポーターの発現と発癌との関連を示す報告が相次いでいる^{7,53-55)}。例えば、*ZIP6* は、当初 *LIV-1* と名付けられていたが、元来、*LIV-1* は、乳癌組織において発現が亢進している遺伝子として同定されたものである⁵⁶⁾。亜鉛ホメオスタシスの破綻は、単に亜鉛欠乏症 (過剰症) の危険性を高めるだけでなく、様々な疾患の発症に繋がる。例えば膀胱癌組織では *ZIP4* の発現亢進が認められる⁵⁷⁾。癌細胞における亜鉛トランスポーターの高い発現が、癌化の原因となるのかそれとも結果となるのかについては、現時点では明らかにされていないが、癌の病態形成との関わりから非常に興味を持たれる。多くの亜鉛トランスポーターの発現は、炎症性サイトカインである *IL-1* や *IL-6*、*TNF α* などによって制御されるが^{9,58)}、これら亜鉛トランスポーターの発現変化と亜鉛動態変化との関連に関する詳細な解析が進展し、有益な情報が得られることを期待したい。

4. 体内亜鉛の恒常性維持機構

—小腸上皮細胞における亜鉛吸収制御—

途上国において、亜鉛欠乏は大変深刻な問題である。一方、我が国を含めた先進諸国においても、近年、亜鉛欠乏症状を呈する患者の数が、増加傾向にあることは紛れもない事実である⁵⁹⁾。このような背景から、亜鉛吸収機構の全容が解明され、亜鉛欠乏に対する有効な予防策が望まれている。正常な亜鉛代謝では、食事由来の亜鉛の吸収が最も重要な制御段階であるため、亜鉛吸収に機能する亜鉛トランスポーターは非常に重要である。従って、先に述べた ZIP4 は、数ある亜鉛トランスポーターの中でも非常に注目を集める存在となっている。マウスを用いた解析から、Zip4 の発現は、亜鉛濃度に応じて非常にダイナミックに制御されていることが明らかにされている^{60,61)} (図3)。Zip4 の発現制御では、転写後調節が重要

であり、亜鉛欠乏時には mRNA が安定化する。それに伴い Zip4 タンパク質発現量も増加し、分解抑制も加わって、Zip4 は小腸上皮細胞頂端膜に蓄積されて亜鉛吸収に機能する。極めて重度の亜鉛欠乏状態が長期間続くと、Zip4 タンパク質の細胞外のアミノ末端領域が切断除去される(プロセシング)⁶²⁾。プロセシングに関与すると予想される領域には、陽性肢端皮膚炎の原因となる2カ所の変異が知られており⁶³⁾、同じ変異を導入した Zip4 はプロセシングを受けないことから、このプロセシングも Zip4 による亜鉛吸収の制御に重要であると予想される。一方、Zip4 は亜鉛十分時には、極めて速やかにエンドサイトーシスされて分解を受けるが、この分解制御は、過剰な亜鉛の吸収を防ぐために重要であると予想される⁶⁴⁾。亜鉛が極度に不足することはまれであるため、通常、Zip4 は常に分解を受けており、亜鉛が不足してきた時に、その分解は抑制され、小腸上皮細胞頂端膜上に蓄積するものと予想され

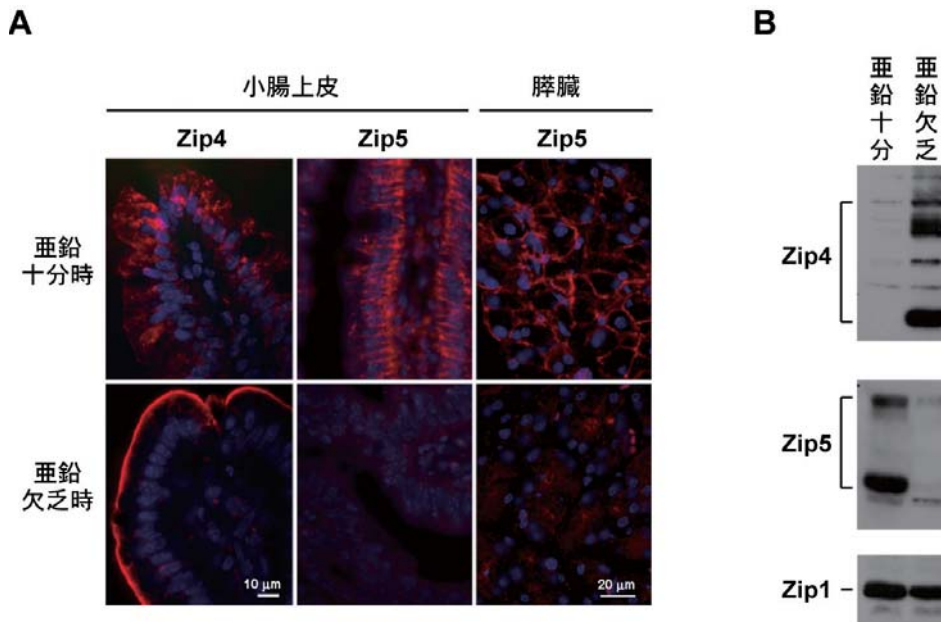


図3 亜鉛濃度の変化に応じた Zip4 と Zip5 の発現制御

- A. マウス小腸上皮細胞に発現する Zip4 と Zip5 は、食事由来の亜鉛によって全く逆の細胞内局在変化を示す。Zip4 は、亜鉛欠乏に応じて apical (頂端) 膜に蓄積し、Zip5 は、亜鉛十分時に baso-lateral (側壁-基底) 側に蓄積してくる。Zip5 は、膵臓 acinar 細胞においても同様の局在変化を示す。青：DAPI 染色による核、赤：Zip4、あるいは Zip5 の局在。
- B. A の状態での Zip4 と Zip5 の発現量。Zip1 には、亜鉛量に応じた発現変化は認められない。文献 61 の Fig. 4A の図を転用。

る。亜鉛の腸管での吸収効率は30%程度と低く、亜鉛欠乏を予防するには、腸管での亜鉛吸収効率を高めることが肝要である。そのため、ZIP4の発現量を増加させる食品因子は、亜鉛欠乏の予防に有効な手段となるであろう。

興味深いことに、小腸上皮や膵臓外分泌細胞には、亜鉛レベルによってZip4と全く逆の制御を受けるZip5が発現する⁶¹⁾。すなわち、亜鉛十分時には、それぞれの細胞の側壁・基底膜上に局在するが、亜鉛欠乏時にはその発現は、速やかに消失する(図3)⁶⁵⁾。体内亜鉛の出納に重要な組織において、Zip4とZip5が全く逆の厳密な亜鉛応答性制御を受ける事実は、両トランスポーターの発現制御が生体内の亜鉛量をコントロールする上で重要であることを示している。細胞膜上に局在して細胞内への亜鉛の取り込みに機能するZipトランスポーターの多くは、Zip4と類似した亜鉛濃度依存的な機構(エンドサイトーシス)で発現制御されることが示されており⁶⁶⁾、細胞内の亜鉛

鉛ホメオスタシス維持に必須の制御機構であることが伺える。

5. 細胞レベル・細胞内小器官レベルでの亜鉛恒常性維持機構

—細胞内小器官において機能する亜鉛トランスポーター—

小腸上皮細胞から吸収された食事由来の亜鉛は、アルブミンや α 2マクログロブリンと結合して血中を循環し、各組織・細胞へと運ばれる。そこで様々なZipトランスポーターにより細胞内に取り込まれ、必要に応じて配分されていくと予想される(図1と図4)。細胞内に取り込まれた亜鉛は多様な機能を発揮するため、その恒常性を維持することは非常に重要である。転写因子MTF-1を中心にして細胞内亜鉛量が制御されることは先に述べたが⁸⁾、MTF-1を介さずに亜鉛依存的な発現制御を受ける亜鉛トランスポーターが多数存在しており、他のメカニズムによる亜鉛

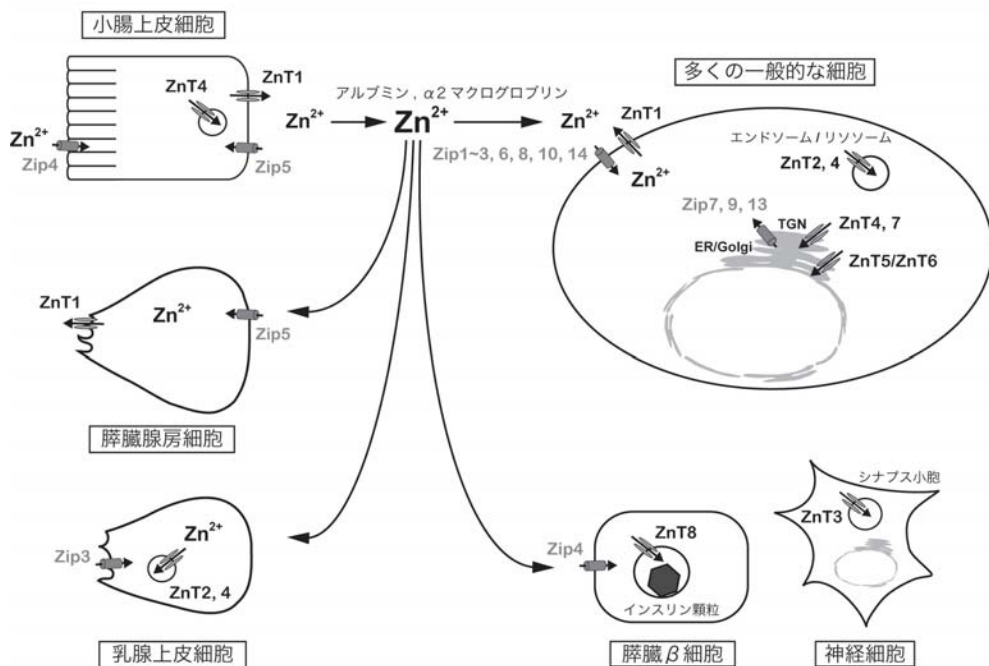


図4 亜鉛トランスポーターによる亜鉛恒常性制御

これまでに機能が明らかにされている亜鉛トランスポーターの発現組織、細胞内局在部位、亜鉛輸送の方向性を示した。実際には、亜鉛濃度やホルモン等の刺激によって多くの亜鉛トランスポーターがその局在部位を大きく変化させるため、この図はある一局面を示すものとなっているが、様々な亜鉛トランスポーターが、組織・細胞特異的に機能し、亜鉛恒常性を維持していることがわかる。(文献16の図5を転用)

濃度依存的な制御機構の存在も伺える。細胞レベルでの亜鉛ホメオスタシスの維持には、細胞内小器官に局在して、その内腔へ亜鉛を輸送する亜鉛トランスポーターも必須の役割を果たす⁶⁷⁾。特に酵母においては、直接細胞外に亜鉛を排出するZnT1のようなトランスポーターが存在しないため、小器官内への亜鉛輸送経路は極めて重要である²⁴⁾。一方、動物細胞においては、細胞質内の亜鉛ホメオスタシスの維持だけでなく、細胞内小器官の機能維持に亜鉛が重要な役割を果たす。特に分泌経路には、多くの亜鉛トランスポーターが発現しており⁶⁸⁻⁷⁰⁾、その機能維持に様々な役割を果たしている⁷¹⁾。マトリックスメタロプロテアーゼやアンギオテンシン転換酵素、アルカリフォスファターゼといった酵素は分泌経路において亜鉛を獲得し、アポ型からホロ型へと変換される⁷²⁾。この中で、アルカリフォスファターゼは、ZnT5/ZnT6（ヘテロ複合体）とZnT7（ホモ複合体）によって亜鉛を供給されることが示されており、両複合体はこれら亜鉛酵素への亜鉛供給に重要である⁷³⁻⁷⁶⁾。また、亜鉛酵素への亜鉛供給に加え、分泌経路の亜鉛ホメオスタシス制御を通して、分泌経路そのもののホメオスタシス維持にも重要な役割を果たしている⁷⁷⁾。高濃度の亜鉛を蓄える神経細胞や膵臓β細胞には、ZnT3やZnT8といった細胞特異的で特殊な機能を備えたZnTトラン

スポーターが発現する。そのため、このような細胞では、ZnT5/ZnT6やZnT7とこれらトランスポーターとが協調的に作用することが重要であると予想される。これら組織特異的機能を持つ亜鉛トランスポーターの亜鉛輸送機構の解明は、亜鉛トランスポーターの機能を理解する上で急務である。

まとめ

—今後の亜鉛トランスポーター研究—

本稿は、これまで明らかにされてきた亜鉛トランスポーターの諸機能について疾患との関連を中心に概説した。亜鉛ホメオスタシスの破綻が、様々な疾患の発症と関連することは明らかであり、生体機構の維持には、個体レベル・細胞レベル・細胞内小器官レベルにおいて機能する亜鉛トランスポーターが正しく協調して働くことが極めて重要である。将来、亜鉛トランスポーターの機能解析で得られた情報から、様々な疾患に有効な治療法が確立されていくことを期待したい。予想をはるかに超えて重要な生理作用を発揮する亜鉛の体内動態を統御する亜鉛トランスポーターに関する研究は、今後ますます活発に展開されていくであろう。

◆文 献

- 1) Andreini C, et al : Counting the zinc-proteins encoded in the human genome. *J Proteome Res* 5 : 196, 2006
- 2) Vallee BL, Falchuk KH : The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 73 : 79, 1993
- 3) Maret W, Li Y : Coordination dynamics of zinc in proteins. *Chem Rev* 109 : 4682, 2009
- 4) Outten CE, O'Halloran TV : Femtomolar sensitivity of metalloregulatory proteins controlling zinc homeostasis. *Science* 292 : 2488, 2001
- 5) Sensi SL, et al : Measurement of intracellular free zinc in living cortical neurons: routes of entry. *J Neurosci* 17 : 9554, 1997
- 6) Yamasaki S, et al : Zinc is a novel intracellular second messenger. *J Cell Biol* 177 : 637, 2007
- 7) Hogstrand C, et al : Zinc transporters and cancer : a potential role for ZIP7 as a hub for tyrosine kinase activation. *Trends Mol Med* 15 : 101, 2009
- 8) Andrews GK : Cellular zinc sensors: MTF-1 regulation of gene expression. *Biometals* 14 : 223, 2001
- 9) Lichten LA, Cousins RJ : Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr* 29 : 153, 2009
- 10) Kambe T, et al : Overview of mammalian zinc

- transporters. *Cell Mol Life Sci* 61 : 49, 2004
- 11) Kambe T, et al : Sequence similarity and functional relationship among eukaryotic ZIP and CDF transporters. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 4 : 1, 2006
 - 12) Kambe T, et al : The genetics of essential metal homeostasis during development. *Genesis* 46 : 214, 2008
 - 13) 神戸大朋 : 亜鉛トランスポーター研究から見た亜鉛バイオロジー. *Trace Nutrients Research-微量栄養素研究* 26 : 11, 2009
 - 14) Palmiter RD, Huang L : Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. *Pflugers Arch* 447 : 744, 2004
 - 15) Eide DJ : The SLC39 family of metal ion transporters. *Pflugers Arch* 447 : 796, 2004
 - 16) 神戸大朋 : 亜鉛の生理機能を司る亜鉛トランスポーター. *化学と生物* 47 : 545, 2009
 - 17) Lu M, Fu D : Structure of the zinc transporter YiiP. *Science* 317 : 1746, 2007
 - 18) Ohana E, et al : Identification of the Zn²⁺ binding site and mode of operation of a mammalian Zn²⁺ transporter. *J Biol Chem* 284 : 17677, 2009
 - 19) Nies DH, Silver S : Ion efflux systems involved in bacterial metal resistances. *J Ind Microbiol* 14 : 186, 1995
 - 20) Gaither LA, Eide DJ : Functional expression of the human hZIP2 zinc transporter. *J Biol Chem* 275 : 5560, 2000
 - 21) Giriashanker K, et al : Slc39a14 gene encodes ZIP14, a metal/bicarbonate symporter: similarities to the ZIP8 transporter. *Mol Pharmacol* 73 : 1413, 2008
 - 22) Lin W, et al : Selective Electrodifffusion of Zinc Ions in a Zrt-, Irt-like Protein, ZIPB. *J Biol Chem* 285 : 39013, 2010
 - 23) Schmitt-Ulms G, et al : Evolutionary descent of prion genes from the ZIP family of metal ion transporters. *PLoS One* 4 : e7208, 2009
 - 24) Prasad AS, et al : Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 31 : 532, 1961
 - 25) Moynahan EJ : Letter: Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 2 : 399 1974
 - 26) Wang K, et al : A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 71 : 66, 2002
 - 27) Kury S, et al : Identification of SLC39A4, a gene involved in acrodermatitis enteropathica. *Nat Genet* 31 : 239, 2002
 - 28) Piletz JE, Ganschow RE : Zinc deficiency in murine milk underlies expression of the lethal milk (lm) mutation. *Science* 199 : 181, 1978
 - 29) Huang L, Gitschier J : A novel gene involved in zinc transport is deficient in the lethal milk mouse. *Nat Genet* 17 : 292, 1997
 - 30) Yamashita S, et al : Zinc transporter LIV1 controls epithelial-mesenchymal transition in zebrafish gastrula organizer. *Nature* 429 : 298, 2004
 - 31) Sladek R, et al : A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445 : 881, 2007
 - 32) Zeggini E, et al : Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 316 : 1336, 2007
 - 33) Scott LJ, et al : A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 316 : 1341, 2007
 - 34) Fukada T, et al : The zinc transporter SLC39A13/ZIP13 is required for connective tissue development; its involvement in BMP/TGF-beta signaling pathways. *PLoS ONE* 3 : e3642, 2008
 - 35) Giunta C, et al : Spondylocheiro dysplastic form of the Ehlers-Danlos syndrome--an autosomal-recessive entity caused by mutations in the zinc transporter gene SLC39A13. *Am J Hum Genet* 82 : 1290, 2008
 - 36) Wenzlau JM, et al : The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 17040, 2007
 - 37) Chowanadisai W, et al : Identification of a mutation in SLC30A2 (ZnT-2) in women with low milk zinc concentration that results in transient neonatal zinc deficiency. *J Biol Chem* 281 : 39699, 2006
 - 38) Lonnerdal B : Trace element transport in the mammary gland. *Annu Rev Nutr* 27 : 165, 2007
 - 39) 深田俊幸, 他 : 亜鉛シグナル研究の新しい展開. *治療別冊* 91 : 4, 2009
 - 40) 西田圭吾, 平野俊夫 : アレルギー応答における亜鉛/亜鉛トランスポーターの役割. *生化学* 82 : 814, 2010

- 41) Wijesekara N, et al : Beta cell-specific Znt8 deletion in mice causes marked defects in insulin processing, crystallisation and secretion. *Diabetologia* 53 : 1656, 2010
- 42) Inoue K, et al : Osteopenia and male-specific sudden cardiac death in mice lacking a zinc transporter gene, Znt5. *Hum Mol Genet* 11 : 1775, 2002
- 43) Nishida K, et al : Zinc transporter Znt5/Slc30a5 is required for the mast cell-mediated delayed-type allergic reaction but not the immediate-type reaction. *J Exp Med* 206 : 1351, 2009
- 44) Huang L, et al : Znt7 (Slc30a7) -deficient mice display reduced body zinc status and body fat accumulation. *J Biol Chem* 282 : 37053, 2007
- 45) Kambe T, et al : Slc39a1 to 3 (subfamily II) Zip genes in mice have unique cell-specific functions during adaptation to zinc deficiency. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 294 : R1474, 2008
- 46) Hirzel K, et al : Hyperekplexia phenotype of glycine receptor alpha subunit mutant mice identifies Zn (2+) as an essential endogenous modulator of glycinergic neurotransmission. *Neuron* 52 : 679, 2006
- 47) Palmiter RD, et al : ZnT-3, a putative transporter of zinc into synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 14934, 1996
- 48) Sensi SL, et al : Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nat Rev Neurosci* 10 : 780, 2009
- 49) Lee JY, et al : Contribution by synaptic zinc to the gender-disparate plaque formation in human Swedish mutant APP transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99 : 7705, 2002
- 50) Adlard PA, et al : Rapid restoration of cognition in Alzheimer's transgenic mice with 8-hydroxy quinoline analogs is associated with decreased interstitial Abeta. *Neuron* 59 : 43, 2008
- 51) Lannfelt L, et al : Safety, efficacy, and biomarker findings of PBT2 in targeting Abeta as a modifying therapy for Alzheimer's disease: a phase IIa, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 7 : 779, 2008
- 52) Adlard PA, et al : Cognitive loss in zinc transporter-3 knock-out mice: a phenocopy for the synaptic and memory deficits of Alzheimer's disease? *J Neurosci* 30 : 1631, 2010
- 53) Kagara N, et al : Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci* 98 : 692, 2007
- 54) Taylor KM, et al : ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in antihormone-resistant breast cancer Cells. *Endocrinology* 149 : 4912, 2008
- 55) Weaver BP, et al : Zip4 (Slc39a4) expression is activated in hepatocellular carcinomas and functions to repress apoptosis, enhance cell cycle and increase migration. *PLoS One* 5 : e13158, 2010
- 56) Taylor KM : LIV-1 breast cancer protein belongs to new family of histidine-rich membrane proteins with potential to control intracellular Zn²⁺ homeostasis. *IUBMB Life* 49 : 249, 2000
- 57) Li M, et al : Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104 : 18636, 2007
- 58) Kitamura H, et al : Toll-like receptor-mediated regulation of zinc homeostasis influences dendritic cell function. *Nat Immunol* 7 : 971, 2006
- 59) 長野県国民健康保険団体連合会, 長野県国保直診医師会 : 亜鉛欠乏に関する研究会報告書「亜鉛欠乏症について」, 2006
- 60) Dufner-Beattie J, et al : The acrodermatitis enteropathica gene ZIP4 encodes a tissue-specific, zinc-regulated zinc transporter in mice. *J Biol Chem* 278 : 33474, 2003
- 61) Weaver BP, et al : Novel zinc-responsive post-transcriptional mechanisms reciprocally regulate expression of the mouse Slc39a4 and Slc39a5 zinc transporters (Zip4 and Zip5) . *Biol Chem* 388 : 1301, 2007
- 62) Kambe T, Andrews GK : Novel proteolytic processing of the ectodomain of the zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) during zinc deficiency is inhibited by acrodermatitis enteropathica mutations. *Mol Cell Biol* 29 : 129, 2009
- 63) Andrews GK : Regulation and function of Zip4, the acrodermatitis enteropathica gene. *Biochem Soc Trans* 36 : 1242, 2008
- 64) Mao X, et al : A histidine-rich cluster mediates the ubiquitination and degradation of the human zinc transporter, hZIP4, and protects against zinc cytotoxicity. *J Biol Chem* 282 : 6992, 2007
- 65) Dufner-Beattie J, et al : The adaptive response

- to dietary zinc in mice involves the differential cellular localization and zinc regulation of the zinc transporters ZIP4 and ZIP5. *J Biol Chem* 279 : 49082, 2004
- 66) Wang F, et al : Zinc-stimulated endocytosis controls activity of the mouse ZIP1 and ZIP3 zinc uptake transporters. *J Biol Chem* 279 : 24631, 2004
- 67) Palmiter RD, et al : ZnT-2, a mammalian protein that confers resistance to zinc by facilitating vesicular sequestration. *Embo J* 15 : 1784, 1996
- 68) Kambe T, et al : Cloning and characterization of a novel mammalian zinc transporter, zinc transporter 5, abundantly expressed in pancreatic beta cells. *J Biol Chem* 277 : 19049, 2002
- 69) Huang L, et al : Functional characterization of a novel mammalian zinc transporter, ZnT6. *J Biol Chem* 277 : 26389, 2002
- 70) Kirschke CP, Huang L : ZnT7, a Novel Mammalian Zinc Transporter, Accumulates Zinc in the Golgi Apparatus. *J Biol Chem* 278 : 4096, 2003
- 71) 神戸大朋 : 亜鉛トランスポーターとその分泌系における役割. *細胞工学* 27 : 231, 2008
- 72) 神戸大朋 : 分泌経路において機能する亜鉛トランスポーター - 亜鉛酵素の活性化との関わり -. *Biomed Res Trace Elements* 21 : 25, 2010
- 73) Suzuki T, et al : Zinc transporters, ZnT5 and ZnT7, are required for the activation of alkaline phosphatases, zinc-requiring enzymes that are glycosylphosphatidylinositol-anchored to the cytoplasmic membrane. *J Biol Chem* 280 : 637, 2005
- 74) Suzuki T, et al : Two different zinc transport complexes of cation diffusion facilitator proteins localized in the secretory pathway operate to activate alkaline phosphatases in vertebrate cells. *J Biol Chem* 280 : 30956, 2005
- 75) Fukunaka A, et al : Demonstration and characterization of the heterodimerization of ZnT5 and ZnT6 in the early secretory pathway. *J Biol Chem* 284 : 30798, 2009
- 76) 福中彩子, 神戸大朋 : 亜鉛トランスポーター-ZnTとZIPの亜鉛輸送機構. *生化学*. 82 : 30, 2010
- 77) Ishihara K, et al : Zinc transport complexes contribute to the homeostatic maintenance of secretory pathway function in vertebrate cells. *J Biol Chem* 281 : 17743, 2006
- 78) Wimmer U, et al : Two major branches of anti-cadmium defense in the mouse: MTF-1/metallothioneins and glutathione. *Nucleic Acids Res* 33 : 5715, 2005