みにれびゅう

植物の亜鉛膜輸送体からみた亜鉛ホメオスタシスと亜鉛シグナリング

河内 美樹, 藤原 崇志, 田中 奈月, 前島 正義

1. はじめに

亜鉛が生物にとって必須元素であることが示されたのは今から 100 年前のことである。1914 年に Mazè がトウモロコシを用いて亜鉛が成長に必須であることを世界で初めて示した。その後、1926 年に Sommer によって植物で、1934 年に Todd によって哺乳類で、亜鉛が微量必須元素であることが明らかにされた^{1,2)}。現在では、亜鉛が細胞内シグナル伝達物質として働くことが発見され、亜鉛生物学という新たな研究領域へと発展している。本稿では現在までに報告されている亜鉛輸送体について植物の亜鉛輸送体と動物の亜鉛輸送体を比較しながら紹介する。

2. 植物と動物の亜鉛輸送体研究

亜鉛は動植物にとって微量必須元素で、DNAポリメラーゼなど300以上のタンパク質がその機能に亜鉛を必要とする。そのため、動物、植物どちらにおいても亜鉛が欠乏すると成長障害やストレス耐性の低下などの重篤な欠乏症を起こす。しかし亜鉛の至適濃度範囲は極めて低く、過剰量の亜鉛が存在すると活性酸素種を発生させるなどして細胞傷害をもたらすため、細胞内亜鉛濃度は亜鉛輸送体により厳密にコントロールされている。図1に、モデル植物としてシロイヌナズナで、ヒトまたはマウスで同定されている亜鉛輸送体を示した。動植物で共通する主要な亜鉛輸送体としては Cation Diffusion Facilitator (CDF) タイプの輸送体と Zinc-regulated Iron-regulated Protein (ZIP) タイプの輸送体とがある。CDF は細胞質の亜鉛濃度を低下させる方向に、ZIP タイプの輸送体は細胞質の亜鉛濃度を上昇させる方向に亜鉛を輸送すると考えられておりシロイヌナ

名古屋大学大学院生命農学研究科(〒464-8601 愛知県名 古屋市千種区不老町)

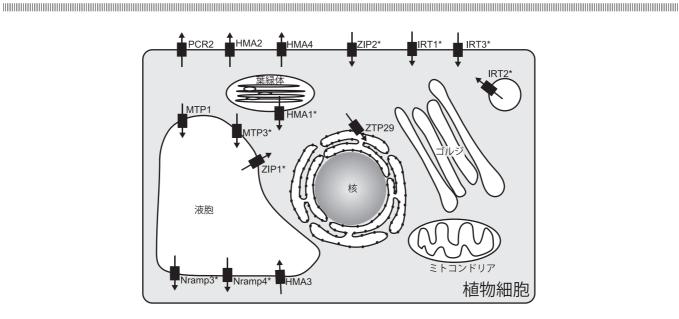
Zinc homeostasis and zinc signaling thoughts from plant zinc transporters

Miki Kawachi, Takashi Fujiwara, Natsuki Tanaka and Masayoshi Maeshima (Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University, Furocho, Chikusa, Nagoya, Aichi, 464–8601, Japan)

ズナではZIP1~ZIP13, IRT1~IRT3, ZTP29, IAR1の18 分子種、ヒトでは ZIP1~ ZIP14 の 14 分子種存在する(図 2). CDF 輸送体はシロイヌナズナでは Metal Tolerance Protein (MTP) ファミリーと呼ばれ MTP1~MTP12の12 分子種, ヒトでは Zn Transporter (ZnT) ファミリーとし て ZnT1~ZnT10 の 10 分子種ある (図 3). CDF 輸送体と ZIP 輸送体の基本的な知見については、本誌82巻1号の みにれびゅう「亜鉛トランスポーター ZnT と ZIP の亜鉛 輸送機構」(福中、神戸著)にて詳細に書かれているので そちらを参照されたい³. 図1からわかるように,動物細 胞で同定されている亜鉛輸送体の数が植物細胞で同定され ている亜鉛輸送体よりも多い. 植物では成長に必要な栄養 素としての亜鉛の取り込みや、重金属汚染土壌の浄化の観 点から過剰亜鉛の隔離に関与する亜鉛輸送体の研究が主流 で、細胞膜や液胞膜に局在する亜鉛輸送体は複数同定され ているが、細胞小器官に局在する亜鉛輸送体についての報 告は少ない. 一方, 動物細胞では亜鉛顆粒からの亜鉛放出 による Zn-wave が免疫反応に関わることなど、亜鉛がシ グナル伝達に関わるという新しい亜鉛の役割が発見され、 細胞小器官に発現する亜鉛輸送体の同定や生理機能解析が 進んでいる4~6).

3. 細胞膜に局在する亜鉛輸送体

シロイヌナズナ(Arabidopsis thaliana、以降シロイヌナズナの輸送体タンパク質名にはAtを付加する)ではZIPタイプの輸送体AtIRT1、AtIRT3、AtZIP2が細胞膜に局在し細胞内への亜鉛の取り込みを行っている。いずれも亜鉛特異的な輸送体ではなく、鉄やマンガンなどほかの二価カチオンも輸送する7.80。 亜鉛の細胞外への排出はATPの加水分解エネルギーを利用する能動輸送体であるHeavy Metal ATPase(HMA)のAtHMA2とAtHMA4が行っている90。 AtHMA2とAtHMA4は細胞の外へ亜鉛を輸送することで、細胞内亜鉛濃度を低下させる役割とほかの組織(地上部など)へ亜鉛を長距離輸送する役割を担っている。また最近、根の表皮細胞に発現するPlant Cadmium Resistance(PCR)2も細胞外へ亜鉛を輸送することで地上部への長距離亜鉛輸送に関与していることが報告された。AtPCR2はシステイン残基を多く含む152アミノ酸残基か



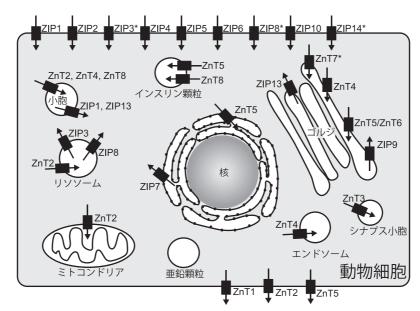


図1 モデル植物であるシロイヌナズナで報告されている亜鉛輸送体(上)とヒトもしくはマウスで報告されている亜鉛輸送体(下) 亜鉛輸送が実証されていない推定亜鉛輸送体も含む. 亜鉛以外のイオンも輸送することが報告されている輸送体については、*印を記した.

らなる小さなタンパク質であるが、ホモオリゴマーを形成することで輸送体として機能するのではないかと推測されている¹⁰. 一方、CDF 輸送体で細胞膜に局在するものはまだ同定されていない.

ヒトでも、ZIP1、ZIP2、ZIP3、ZIP4、ZIP5、ZIP6、ZIP8、ZIP10、ZIP14が細胞膜に局在し、亜鉛の細胞内への取り込みを担っている⁵. ZIP 輸送体は基質選択性が低いものが多く、たとえば ZIP7 は亜鉛とマンガンを、ZIP14 は亜鉛、鉄、マンガン、カドミウムを輸送することが報告されている。ヒトでは HMA タイプの輸送体が亜鉛を細胞外へ輸送するという報告はない。一方、CDF 輸送体である

ZnT1, ZnT2, ZnT5 が細胞膜に局在し細胞外へ亜鉛を輸送していることがわかっている 5 . また、AtPCR2 ホモログとして、動物細胞では placenta-specific 8 (PLAC8) が存在する。PLAC8 は膵臓がんや肝細胞がんのバイオマーカーとして知られており、その発現量によりアポトーシスを調節することが報告されている 11 . PLAC8 が輸送体として機能するか否かについてはわかっていない。

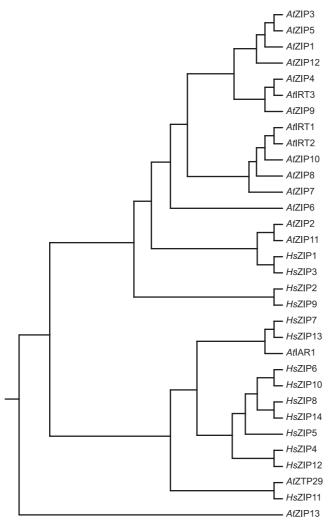


図2 シロイヌナズナとヒトの ZIP 輸送体系統樹

4. 液胞に局在する亜鉛輸送体と亜鉛恒常性における液 胞の役割

植物細胞と動物細胞の大きな違いの一つに巨大中心液胞の有無があげられる. 植物の成熟細胞の多くは、液胞が細胞体積の 90% 以上を占めており、その大きさからも液胞が細胞内亜鉛恒常性に果たす役割の重要性がわかる. 液胞膜上に発現している AtMTP1 は液胞膜に局在する H^+-ATP ase や H^+-PP ase (H^+ ピロホスファターゼ) などのプロトンポンプにより形成されたプロトン濃度勾配を利用して Zn^{2+} と H^+ を交換輸送することで、過剰な細胞質亜鉛を液胞へ輸送隔離して過剰亜鉛耐性に重要な役割を果たしていることが示されている 12 . AtMTP3 も液胞膜上に発現して過剰亜鉛を液胞へ輸送することで亜鉛耐性に重要な役割を果たしている 13 . AtMTP1 は根端など若い細胞で高発現しているのに対して、AtMTP3 は根の表皮の成熟細胞で発現

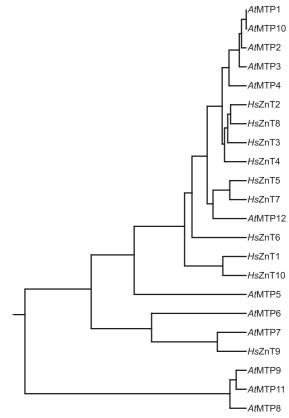


図3 シロイヌナズナとヒトの CDF 輸送体の系統樹

している. AtMTP1 は、AtMTP3 などほかの亜鉛排出装置 が合成される以前の未熟な細胞で第一の亜鉛排出装置とし て発現し、過剰な亜鉛を液胞へ輸送することで細胞を亜鉛 障害から守っている. AtMTP3 は表皮から取り込まれた亜 鉛を一時的に液胞へ隔離して表皮細胞質亜鉛濃度が過剰に ならないよう機能している13). また液胞膜に局在する AtHMA3 も過剰な細胞質亜鉛を液胞へ輸送隔離すること が示されている14)、実際、亜鉛を高蓄積する植物で MTP1, MTP3, HMA3 が高発現して亜鉛耐性に寄与して いることが報告されている。このように液胞が亜鉛耐性に 重要であることはわかっていたが、近年、液胞が栄養素と しての亜鉛の蓄積器官としても機能していることが実証さ れた、液胞膜に局在する AtZIP1 が液胞に蓄積された亜鉛 を細胞質へ輸送することで亜鉛欠乏耐性に重要な役割を果 たしていることが報告された80. また液胞膜に局在する Natural resistance associate macrophage protein (Nramp) 7 7 ミリーのAtNramp3とAtNramp4も亜鉛を細胞質側へ輸送 することが報告されているが、鉄、マンガン、カドミウム も輸送することから亜鉛特異的な輸送体ではない. Nramp が細胞質への亜鉛供給にどのくらい寄与するかは今後の研 究が待たれる.

5. 細胞小器官に局在する亜鉛輸送体

シロイヌナズナにおいて、細胞小器官に発現する亜鉛輸 送体候補として、葉緑体膜に局在する AtHMA1、小胞体 膜に局在する ZIP タイプの輸送体 AtZTP29, 小胞 (局在は 未特定) に発現している AtIRT2 が報告されているが、い ずれも亜鉛を輸送することは実証されていない.一方動物 細胞では図1に示したように、小胞体、ゴルジ、エンド ソーム、リソソーム、ミトコンドリアなどの細胞小器官に 加え、インスリン顆粒、シナプス小胞で亜鉛輸送体が同定 されている. これらの輸送体については、幸いすばらしい 総説がすでにあるのでそちらを参照されたい^{3~6)}. 総説に 書かれているように、これらの細胞小器官で発現している 亜鉛輸送体の中には、亜鉛シグナリングという情報伝達に 関与するものがある. たとえば、ゴルジや小胞体に発現し ている ZnT5 はプロテインキナーゼ C の亜鉛結合部位へ亜 鉛を供給することで、アレルギー応答に必要なシグナル伝 達に関与している. またゴルジ体に局在している ZIP13 は 骨形成に必要な TGF-β (transforming growth factor-β) 情報 伝達を制御に関与することが報告されている5.60.

6. おわりに

植物細胞では亜鉛輸送体がシグナル伝達に関与するという報告はまだない。しかし、図 2、図 3 に示したように、CDF 輸送体、ZIP 輸送体は植物細胞でも動物細胞と同程度の数の分子種が存在することから、植物細胞でも亜鉛シグナリングが存在する可能性がある。局在は特定されていないが、AtMTP5 と AtIAR1(ZIP タイプの輸送体)が細胞小器官に共局在して、細胞小器官内の亜鉛濃度を調節することで IAA-Ala 加水分解酵素 IAR3(アラニン修飾され不活性型な植物ホルモン IAA-Ala を加水分解して活性型の

IAA に変換する酵素)の活性を制御する可能性が示されている¹⁵. 局所的な亜鉛濃度変化により酵素活性が制御されるのであれば亜鉛シグナリングが存在することになる. *At*IAR1 と同じサブファミリーに属するヒトの ZIP13 が亜鉛シグナリングに関与していることからも, *At*IAR1 がシグナル伝達を担う可能性は考えられる. 今後 *At*MTP5 と *At*IAR1 の局在や輸送基質の特定が期待される.

1) Sommer, A.L. (1928) Plant Physiol., 3, 217-221.

- Todd, W.R., Elvehjem, C.A., & Hart, E.B. (1934) Am. J. Physiol., 107, 146–156.
- 3) 福中彩子, 神戸大朋(2010) 生化学, 82, 30-34.
- Yamasaki, S., Sakata-Sogawa, K., Hasegawa, A., Suzuki, T., Kabu, K., Sato, E., Kurosaki, T., Yamashita, S., Tokunaga, M., Nishida, K., & Hirano, T. (2007) J. Cell Biol., 177, 637–645.
- Hirano, T., Murakami, M., Fukada, T., Nishida, K., Yamasaki, S., & Suzuki, T. (2008) Adv. Immunol., 97, 149–176.
- 6) 西田圭吾, 平野俊夫 (2010) 生化学, 82, 814-824.
- Guerinot, M.L. (2000) Biochim. Biophys. Acta, 1465, 190– 198.
- 8) Milner, M.J., Seamon, J., Craft, E. & Kochian, L.V. (2013) *J. Exp. Bot.*, 64, 369–381.
- Hussain, D., Haydon, M.J., Wang, Y., Wong, E., Sherson, S. M., Young, J., Camakaris, J., Harper, J.F., & Cobbett, C.S. (2004) Plant Cell, 16, 1327–1339.
- Song, W.-Y., Choi, K.S., Kim, D.Y., Geisler, M., Park, J., Vincenzetti, V., Schellenberg, M., Kim, S.H., Lim, Y.P., Noh, E. W., Lee, Y., & Martinoia, E. (2010) Plant Cell, 22, 2237–2252
- 11) Mourtada-Maarabouni, M., Watson, D., Munir, M., Farzaneh, F., & Williams, G.T. (2013) *Curr. Cancer Drug Targets*, 13, 80–01
- 12) Kawachi, M., Kobae, Y., Mori, H., Tomioka, R., Lee, Y., & Maeshima, M. (2009) Plant Cell Physiol., 50, 1156–1170.
- 13) Arrivault, S., Senger, T., & Kramer, U. (2006) *Plant J.*, 46, 861–879.
- 14) Morel, M., Crouzet, J., Gravot, A., Auroy, P., Leonhardt, N., Vavasseur, A., & Richaud, P. (2009) Plant Physiol., 149, 894–904
- 15) Rampey, R.A., Baldridge, M.T., Farrow, D.C., Bay, S.N., & Bartel, B. (2013) *G3-Genes Genomes Genetics*, 3, 131–141.

著者寸描 🔳

●河内美樹(かわち みき)

名古屋大学大学院生命農学研究科特任講師. 博士 (農学).

- ■略歴 2002 年名古屋工業大学応用化学科卒業, 08 年名古屋大学大学院生命農学研究科博士後期課程修了. 日本学術振興会PD 研究員などを経て, 11 年名古屋大学 Young Leader Cultivation Program 特任助教, 12 年より現職.
- ■研究テーマと抱負 植物の金属輸送体研究. 特に亜鉛輸送体の分子機構解明に力を入れて研究を行っている.
- ■ホームページ http://celld. agr. nagoya-u. ac. jp/
- ■趣味 ベランダ菜園.