

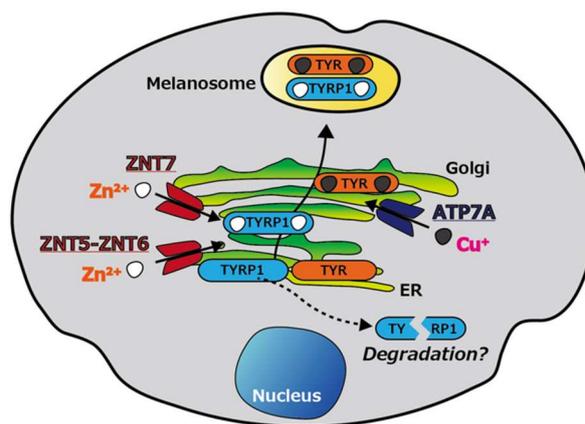
A1-05 生命金属動態を攪乱してメラニン色素生成を制御する

神戸大朋(京大院生命科学)

生命金属の細胞内動態は、これまでに想定されていた以上に互いに影響しながら複雑に制御されている。この現象を理解するために、我々は、メラニン色素形成における金属の役割について解析を進めている。メラニン色素は、色素細胞内でチロシンを出発点とする酵素反応を経て合成され、その反応にはチロシナーゼ酵素群が必須の役割を果たす。チロシナーゼ酵素群には、チロシナーゼ (TYR) の他にチロシナーゼ関連タンパク質 1 (TYRP1) と 2 (TYRP2) があり、TYRP1 と TYRP2 は、TYR と高い相同性を示す。これら 3 つ酵素の中で、TYR に関しては解析が進展しており、TYR は活性中心に 2 個の銅イオンを配位したモノフェノールモノオキシゲナーゼであることが示されている。また、2 個の銅イオンは細胞質から分泌経路内腔に銅イオンを輸送する銅トランスポーター・ATP7A により供給される。これに対して、TYRP1 と TYRP2 は解析が進んでいなかったものの、TYR と同じく銅を配位した相同の構造を持つと 20 年以上信じて疑われてこなかった。しかしながら、先日 TYRP1 の結晶構造が報告され、TYRP1 は、TYR と相同な構造や 6 つの全く同じ金属配位アミノ酸残基 (ヒスチジン) を有しているにもかかわらず、活性中心には銅イオンではなく亜鉛イオンを配位するという驚くべき事実が明らかにされた 1)。

我々は、TYRP1 が亜鉛により制御される可能性を確かめるため、分泌経路に局在する亜鉛トランスポーターを欠損させ、TYRP1 タンパク質の挙動を解析した。その結果、亜鉛トランスポーター ZNT5 と ZNT7 をどちらも欠損させた細胞では、TYRP1 が安定に発現できないことを見出した。我々はいくまでか、ZNT5 と ZNT7 は、分泌経路において亜鉛が配位される亜鉛酵素の活性化およびタンパク質の安定化に不可欠となることを示している 2)。このことから、ZNT5・ZNT7 は、TYRP1 に対しても同様に亜鉛配位に機能すると予想された。さらに、内在的に黒色メラニンを生産する細胞において ZNT5 と ZNT7 を共に欠損させると黒色の細胞が茶色に変化した。この色の変化は、TYRP1 に変異を有する動物種に見られる色の変化と類似しており、ZNT5・ZNT7 によって輸送された亜鉛イオンがメラニン色素形成に重要な役割を果たすことが示された。すなわち、メラニン色素の形成には、銅イオンと亜鉛イオンの 2 種類の金属が必要不可欠であることが判明した。

本研究より、金属キレーター等を活用し、金属恒常性を攪乱することで、メラニン色素形成を自在に操作できる可能性が考えられる。本成果を応用し、美白化粧品や悪性メラノーマの新規抗がん剤など多方面に渡る活用が期待される。



1) *Angew Chem Int Ed Engl*, 56, 9812-9815, 2017

2) *J Biol Chem*, 295, 5669-5684, 2020

PROFILE

神戸大朋(京都大学・大学院生命科学研究所)

①1995 年京都大学農学部卒業。1998 年京都大学大学院農学研究科助手。1999 年京都大学大学院生命科学研究所助手。2006 年ミズーリ大学博士研究員。2007 年カンザス大学博士研究員。2008 年より京都大学大学院生命科学研究所准教授、②亜鉛や他の微量元素トランスポーターが司る生理機能の解明や病態との関わり、その分子機序に関する研究、③平成 27 年度 第 4 回三島海雲学術賞、平成 25 年度 日本微量元素学会野見山賞、2010 年度 農芸化学奨励賞、⑤Email: kambe.taiho.7z@kyoto-u.ac.jp