

## 亜鉛と中枢神経疾患

西川 麻裕<sup>1</sup>・森 英樹<sup>2</sup>

近年、細胞の亜鉛調節機構とさまざまな疾患原因との関連性について盛んに研究されている。亜鉛イオン ( $Zn^{2+}$ ) は必須微量元素としては2番目に多い二価の金属イオンで、主に食物を通じて体内に摂取される。生体内では、 $Zn^{2+}$ の多くは酵素や転写因子、イオンチャネルなどの機能性タンパク質のコファクターとして働いており、正常な生命活動を維持するためには過不足なく生体内に $Zn^{2+}$ を摂取し続ける必要がある。ヒトの体における $Zn^{2+}$ 蓄積量は2 g程度で、その割合は大部分が筋肉(57%)、骨(29%)が占め、次いで皮膚6%、肝臓5%、脳1.5%、腎臓0.7%、心臓0.4%と組織によって異なる<sup>1)</sup>。脳は比較的高濃度に $Zn^{2+}$ が蓄積されている組織である。本稿では、脳内における $Zn^{2+}$ の疾患との関連性について紹介したい。

$Zn^{2+}$ は脳の中でも大脳皮質や海馬に高濃度で存在し、神経伝達を調節する因子として学習や記憶に重要な役割を持つと考えられている。大脳皮質や海馬にある神経細胞のうち、シナプス結合を介した興奮性の神経伝達を担っているグルタミン酸作動性神経は、グルタミン酸と一緒に $Zn^{2+}$ をシナプス小胞から開口放出する。グルタミン酸を受け取る側の神経細胞のシナプス後膜にはイオンチャネル型のグルタミン酸受容体がある。3種類あるグルタミン酸受容体のうちNMDA (*N*-メチル-D-アスパラギン酸)型受容体は $Zn^{2+}$ が結合することによって神経細胞の興奮を抑制するように調節する<sup>2)</sup>。このことはグルタミン酸が高濃度に達することによって過剰に興奮した神経細胞が細胞死を引き起こす、いわゆる、興奮毒性を抑制するための機構と考えられている。また、脳梗塞に代表されるように、脳が虚血状態に陥った際には

神経終末からグルタミン酸とともに過剰に $Zn^{2+}$ が放出され、細胞死が誘導される。しかしこの場合には、 $Zn^{2+}$ はむしろグルタミン酸による細胞死誘導を促進するように働き、脳梗塞後に発症する脳血管性認知症の一因と考えられている<sup>3)</sup>。このように $Zn^{2+}$ 濃度によって神経細胞の応答がまったく異なるということは、正常時には細胞内外の $Zn^{2+}$ 濃度が厳密に制御されている証であるといえる。

細胞内の $Zn^{2+}$ 濃度は亜鉛トランスポーターやメタロチオネイン (MT) などによって調節されている(図1)。亜鉛トランスポーターには細胞質内へ $Zn^{2+}$ を取り込むトランスポーター (ZIP) 14種類と細胞質から $Zn^{2+}$ を排出するトランスポーター ( $ZnT$ ) 9種類が存在する。最近の研究では、アルツハイマー型認知症 (AD) や統合失調症などの中枢神経疾患に亜鉛トランスポーターの異常が関わっていることが報告されている。統合失調症患者を対象とした大規模SNP解析ではZIP8に変異が見つかっており、また統合失調症患者の脳検体を用いた遺伝子発現解析では、前頭葉の一部の領域におけるZIP12の発現が健常者に比べ顕著に高いことが報告されている<sup>4)</sup>。また、ADについては、シナプス小胞に $Zn^{2+}$ を取り込むトランスポーターである $ZnT3$ の働きとの関連性が高いことが示されている<sup>5)</sup>。ADの主な原因としては、現在のところ、 $\beta$ アミロイドタンパク質 ( $A\beta$ ) がコンフォメーション変化によって凝集体を形成し、蓄積することによって神経細胞死を引き起こすことが有力な仮説である。 $Zn^{2+}$ や $Cu^{2+}$ は $A\beta$ と結合しやすく、 $A\beta$ の凝集体形成を促進すると考えられている。 $ZnT3$ ノックアウトマウスではシナプス小胞内の $Zn^{2+}$ の量が減少し、 $A\beta$ 凝集体も減少することが報告されているが、一方で生後6か月の $ZnT3$ ノックアウトマウスでは認知機能が低下することやAD患者の海馬では $ZnT3$ の発現が低いことから<sup>5)</sup>、 $ZnT3$ の機能による $Zn^{2+}$ 濃度の増減だけで発症の要因を説明することは難しい。ADの発症メカニズムに関して $ZnT3$ そして $Zn^{2+}$ がどのような役割を担っているか、今後の研究動向に注目したい。

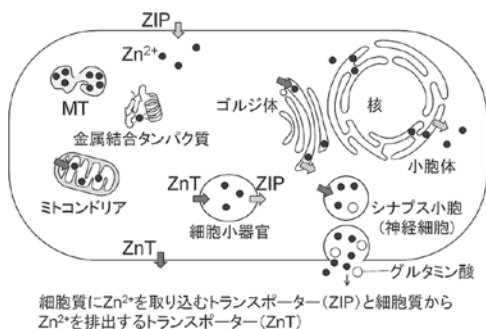


図1. 細胞内の亜鉛調節機構

- 1) Marger L. *et al.*: *Biochem. Pharmacol.*, **91**, 426 (2014).
- 2) Hansen, K. B. *et al.*: *Neuron*, **81**, 1084 (2014).
- 3) Koh, J-Y. *et al.*: *Science*, **272**, 1013 (1996).
- 4) Scarr, E. *et al.*: *NPJ Schizophr.*, **2**, 16002 (2016).
- 5) Adlard, P. A. *et al.*: *J. Neurosci.*, **30**, 1631 (2010).

著者紹介 大阪府立大学大学院理学系研究科生物科学専攻 (1) 博士後期, (2) 准教授 E-mail: morihide@b.s.osakafu-u.ac.jp