

報道機関 各位

熊本大学

肺難病疾患において亜鉛の供給メカニズムの破綻が  
病態に影響している事が判明

## (概要)

熊本大学大学院生命科学研究部 遺伝子機能応用学分野の亀井竣輔 大学院生、首藤剛 准教授らは、肺の難病の原因追求に取り組み、必須微量元素の一つ「亜鉛」の肺細胞への運搬異常が、閉塞性肺疾患の病気の進展に重要であることを世界で初めて明らかにし、その詳細な機序にmRNAの連結異常（mRNAスプライシング異常）が関わることを証明しました。

これまで、亜鉛の肺における重要性は、栄養学的な側面からしか理解されてきませんでした。今回の発見は、「亜鉛が、生命の根幹を担うmRNAの連結調節に影響し、肺疾患の発症に関わる」ことを世界で初めて明らかにするものです。本研究の成果は、基礎研究と医療を橋渡しするトランスレーショナル研究の成果を取り扱う、Cell PressグループとLancetグループのオープンアクセス誌「EBioMedicine」で平成29年12月20日に公開されました。

## (論文)

タイトル: Zinc deficiency via a splice switch in zinc importer ZIP2/SLC39A2 causes cystic fibrosis-associated MUC5AC hypersecretion in airway epithelial cells

著者: Shunsuke Kamei<sup>1,2</sup>, Haruka Fujikawa<sup>1,2</sup>, Hirofumi Nohara<sup>1,2</sup>, Keiko Ueno-Shuto<sup>3</sup>, Kasumi Maruta<sup>1</sup>, Ryunosuke Nakashima<sup>1</sup>, Taisei Kawakami<sup>1</sup>, Chizuru Matsumoto<sup>1</sup>, Yuki Sakaguchi<sup>1</sup>, Tomomi Ono<sup>1</sup>, Mary Ann Suico<sup>1</sup>, Richard C. Boucher<sup>4</sup>, Dieter C. Gruenert<sup>5</sup>, Toru Takeo<sup>6</sup>, Naomi Nakagata<sup>6</sup>, Jian-Dong Li<sup>7</sup>, Hirofumi Kai<sup>1,\*</sup>, and Tsuyoshi Shuto<sup>1,\*</sup> (\*責任著者)

所属: <sup>1</sup>熊本大学大学院生命科学研究部 遺伝子機能応用学分野、<sup>2</sup>熊本大学博士課程教育リーディングプログラム「グローバルな健康生命科学パイオニア養成プログラムH I G O」、<sup>3</sup>崇城大学薬学部薬理学教室、<sup>4</sup>米国ノースカロライナ大学チャペルヒル校、<sup>5</sup>米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校、<sup>6</sup>熊本大学動物資源開発研究施設(CARD)、<sup>7</sup>ジョージア州立大学

雑誌: EBioMedicine, 平成29年12月20日に掲載

URL: [http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964\(17\)30506-6/fulltext](http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30506-6/fulltext)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.12.025>

(説明)

閉塞性肺疾患は、慢性気道炎症や過剰な粘液貯留、およびこれらの症状に伴う気道閉塞を主徴とする難治性の呼吸器疾患の総称です。慢性気管支炎や肺気腫を主徴とする慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、粘液の貯留や慢性細菌感染が認められる難治性遺伝性疾患の嚢胞性線維症 (CF) などの疾患が、これにあたります。

COPDは、タバコを主要因とする疾患で、日本人の40歳以上のCOPD患者数は530万人と推定され、世界の死亡順位は現在第3位であり、身近に起こる致死率の高い疾患です。病気の発症・進展には、「イオンチャネル」というイオンを透過させる輸送体タンパクが関わっています。COPDでは上皮型ナトリウムイオン (Na<sup>+</sup>) チャネル (ENaC) の過剰活性化が関与すると考えられています。一方でCFは、欧米では極めて頻度の高い遺伝子疾患です。こちらはクロライドイオン (Cl<sup>-</sup>) チャネルであるCFTRの遺伝子変異により発症します。

これまで、COPDやCFなどの閉塞性肺疾患の病気の進展には、肺内における粘液遺伝子 (MUC5ACなど) の過剰な産生が重要であることが明らかとなっていました。しかし、なぜ、タバコと遺伝といった異なる原因を持つこれらの肺疾患で、共通して粘液遺伝子の過剰産生が起こるのか、その詳細な機序は明らかではありませんでした。

本研究では、COPDとCFの発症や病気の進展に寄与する責任分子としての共通因子であるイオンチャネル、ENaCとCFTRの異常が、亜鉛 (Zn<sup>2+</sup>、亜鉛イオン) を肺の上皮細胞に送り届ける機能を低下させることを初めて明らかにしました。また、亜鉛イオンの運搬因子の一つ (ZIP2) が正しく機能するためにはmRNAの連結 (mRNAスプライシング) が重要となりますが、COPDやCFの肺の上皮細胞では、mRNA連結に異常をきたし、結果として、粘液遺伝子の過剰産生が引き起こされることを明らかにしました (図1、2参照)。つまり、肺上皮細胞へ亜鉛が十分に供給されないことによって粘液が過剰に産生され、病気が進展していたのです。

一般に、亜鉛は、肺のみならず生体にとって大変重要な元素ですが、これまで亜鉛の肺における重要性は、栄養学的な側面からしか理解されてきませんでした。今回の発見は、「亜鉛が、生命の根幹を担うmRNAの連結調節に影響し、肺疾患の発症に関わる」ことを世界で初めて明らかにするものです。閉塞性肺疾患時は、亜鉛の輸送機構そのものに異常があることを証明するものであり、治療には単に亜鉛を補給すればよいというものではなく、輸送機構の改善を考慮した治療アプローチが必要であることを示唆しています。

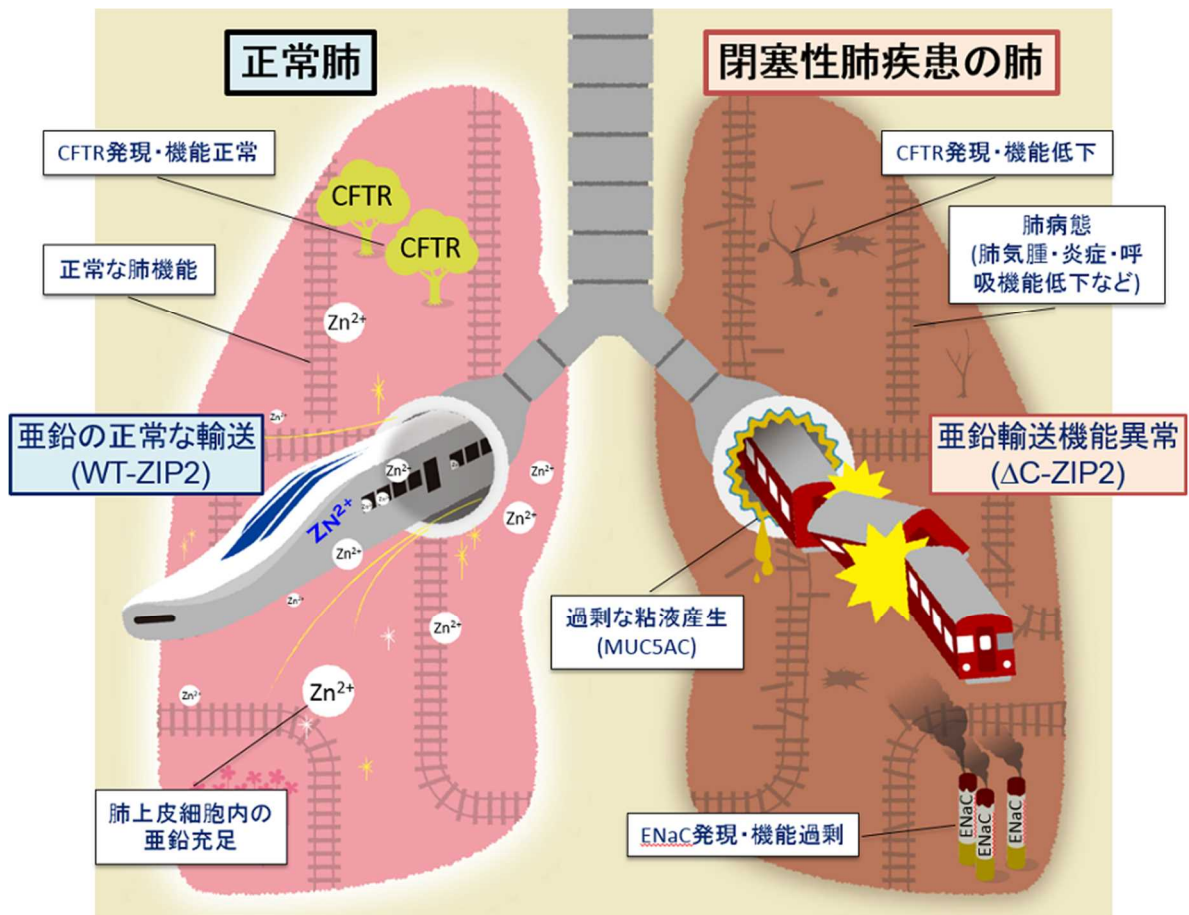


図 1 研究の概要図

正常な肺では、亜鉛輸送を司るトランスポーターZIP2（WT-ZIP2、図中左の新幹線）が、亜鉛を肺の上皮細胞へ送り届けます。この調節機構には、CFTR（図中の木）の発現・機能が正常であり、ENaC（図中右下のタバコ）の発現・機能が低い値であることが重要です。一方、閉塞性肺疾患の肺では、正常な肺と反対に、CFTRの発現・機能が低い値であり、ENaCの発現・機能が過剰であることが知られています。

本研究では、このCFTR・ENaCバランスの崩れが、亜鉛輸送を司るトランスポーターZIP2の合成異常（mRNAの連結（mRNAスプライシング）の異常）を引き起こし（ΔC-ZIP2、図中右の故障列車）、肺への亜鉛の輸送を滞らせることを明らかにしました。また、肺における亜鉛の欠乏は、気管において過剰な粘液産生を引き起こし、結果として様々な肺病態（肺気腫、炎症、呼吸機能低下など）の進展へとつながることも明らかになりました。

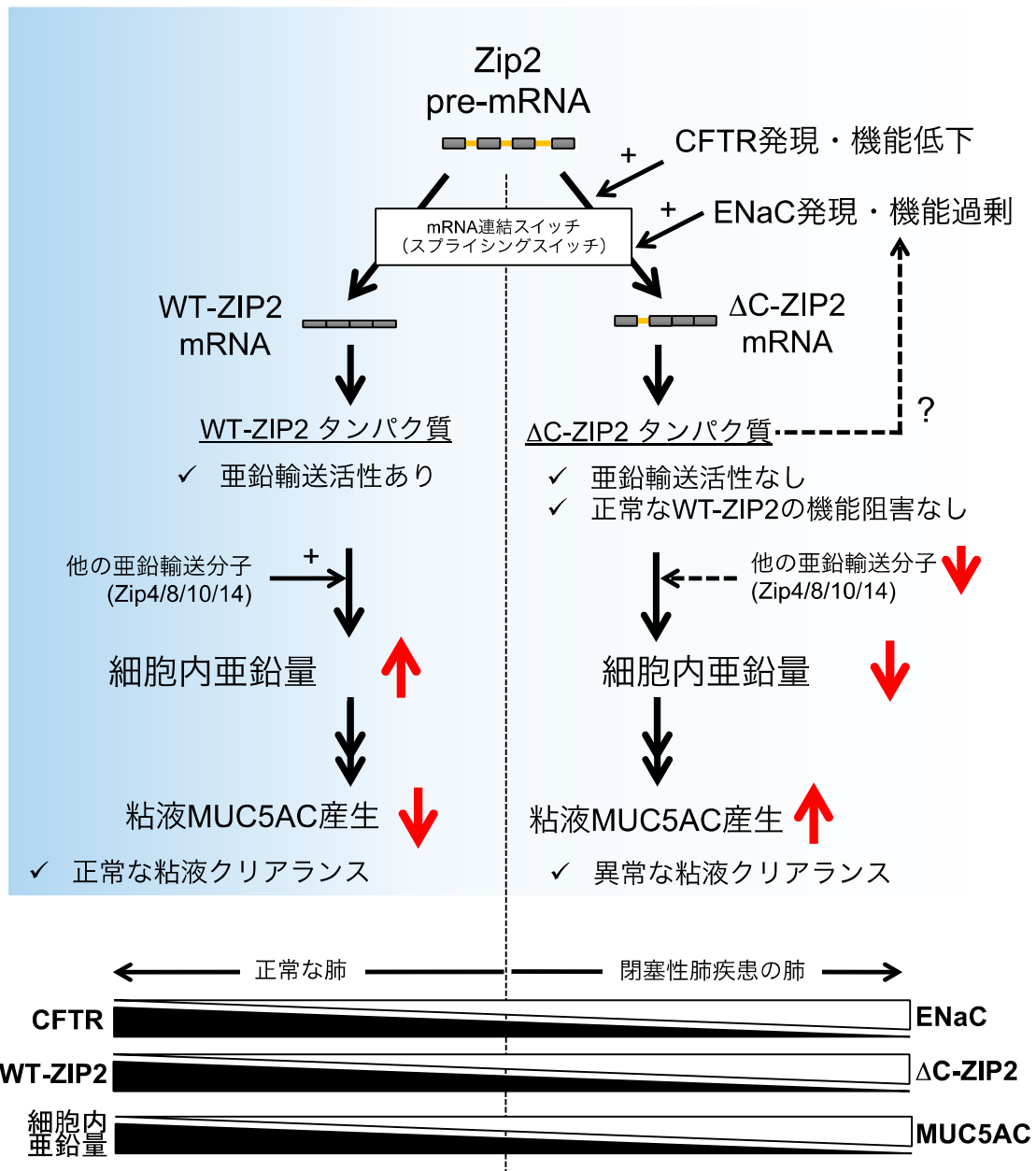


図2 CFTR/ENaC、WT-ZIP2/ΔC-ZIP2、細胞内亜鉛量/粘液産生量と閉塞性肺疾患病態進展機構

mRNA スプライシングとは、タンパク質の合成に必要な情報部分を分断している箇所（図中の黄色部分）を除去して mRNA を再度つなぎ合わせることで、図中右側の閉塞性肺疾患が進展する過程では、この mRNA スプライシングで異常が起きています。

本研究では、CFTR ⇨ ENaC、WT-ZIP2 ⇨ ΔC-ZIP2、細胞内亜鉛量 ⇨ 粘液（MUC5AC）産生量、のそれぞれに逆相関があり、これらのバランスが閉塞性肺疾患病態と強く関わるということが明らかになりました。

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部（薬学系）

担当：首藤剛

電話：096-371-4407

e-mail：tshuto@gpo.kumamoto-u.ac.jp