

## GS02-2 分泌型亜鉛要求性酵素 Carbonic anhydrase IX の活性化に関する亜鉛トランスポーターに関する解析

○辻 徳治<sup>1</sup>, 宮前 友策<sup>1</sup>, 永尾 雅哉<sup>1</sup>, 神戸 大朋<sup>1</sup>

<sup>1</sup>京大院生命科学

炭酸脱水酵素 Carbonic anhydrase IX (CAIX) は、がん細胞の増殖・生存能亢進に寄与する分泌型亜鉛要求性酵素である。分泌型亜鉛要求性酵素の活性化には、酵素タンパク質が小胞体やゴルジから成る分泌経路において亜鉛を獲得することが重要だと考えられている。我々はこれまでに、分泌型亜鉛要求性酵素の一つ、組織非特異型アルカリフォスファターゼ (TNAP) の活性化には、分泌経路に局在する二つの Zinc transporter (ZnT) 複合体 (ZnT5/ZnT6 ヘテロ複合体及び ZnT7 ホモ複合体) が必要不可欠であることを明らかにしてきた。しかし、これら ZnT 複合体が、TNAP 同様、CAIX の活性化過程にも寄与するか否かは全く明らかではない。

本研究では、CAIX の活性化に寄与する亜鉛トランスポーターを見出すため、ニワトリ DT40 細胞野生株 (WT 株) を用いて作成した ZnT5, ZnT6, ZnT7 三重欠損株 (triple knock out 株 : TKO 株) において、CAIX 活性が低下するか否かを検証した。結果、TKO 株では CAIX 活性は低下せず、ZnT5/ZnT6, ZnT7 以外の ZnT 複合体が CAIX の活性化に関する可能性が示された。そこで、DT40 細胞の分泌経路に局在が認められた ZnT4 に着目し、新たに ZnT4, ZnT5, ZnT6, ZnT7 四重欠損株 (quadruple knock out 株 : QKO 株) を作成して同様の解析を実施した。結果、QKO 株において CAIX 活性は有為に低下し、低下した活性は各々の human ZnT の再発現によって回復した。本解析によって、ZnT4 の CAIX 活性化への関与が明らかとなり、がんと密接に関連する亜鉛要求性酵素の活性化にも、ZnT 複合体を介した活性制御機構が存在することが示唆された。