

22PO-am118

セロトニンの銅還元に対する二価銅配位子の影響

○影山 莉沙¹, 三浦 隆史¹ (¹国際医福大薬)

【目的】セロトニン (5-HT) は、神経伝達物質として知られるが、本研究室で得られた最近の知見により、細胞外の Cu(II)を還元して、銅輸送タンパク質 Ctrl に Cu(I)を供与する役割を持つ可能性が示された。Cu(II)が細胞外で自由イオンとして存在することは稀であり、通常は、アミノ酸やタンパク質などと結合状態にある。本研究では、5-HT による銅還元が生体内で生じる可能性の検証を目的として、アミノ酸などによる Cu(II)の安定化が、5-HT の銅還元能に与える影響を調べた。

【方法】Cu(II)配位子として、Gly, His などのアミノ酸、および Ctrl の Cu(II)結合領域に相当するペプチドを用いた。Cu(II)に対するリガンドの結合、および 5-HT による Cu(II)還元は、Cu(II)の d-d 遷移吸収を利用して調べた。Cu(II)の還元に共役して生じる 5-HT の酸化は、インドール環の紫外吸収により調べた。

【結果と考察】Ctrl の細胞外ドメインには、Cu(II)に親和性を持つ His 残基に富む領域 (His モチーフ) と Cu(I)に親和性を持つ Met 残基に富む領域 (Met モチーフ) が存在する。Met モチーフを模倣するチオエーテル化合物の存在下で、Cu(II)-Gly₂ 錯体に 5-HT を添加すると、Cu(II)の d-d 遷移吸収の減弱と 5-HT の酸化に伴う紫外吸収の変化が速やかに観測された。一方、Gly よりも Cu(II)の安定化能が高い His やトリペプチド GGH を配位子として用いると、5-HT と Cu(II)の間の酸化還元反応は強く抑制された。この結果は、配位子の Cu(II)安定化能が 5-HT の還元活性に大きく影響することを示す。一方、Ctrl の His モチーフのアミノ酸配列を持つペプチドを用いると、5-HT の銅還元活性は Cu(II)/peptide 比に依存して変化することがわかった。Cu(II)濃度などの条件により、Ctrl の His モチーフに結合した Cu(II)が 5-HT で還元され、Cu(I)として Met モチーフに供与される可能性がある。