

第 113 回松本歯科大学大学院セミナー

日 時: 2006 年 6 月 29 日(木) 16 時 20 分~17 時 40 分

場 所: 実習館 2 階総合歯科医学研究所セミナールーム

演 者: 織田 公光 氏 (新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生化学分野・教授)

タイトル: アルカリホスファターゼと石灰化: 低ホスファターゼ症の解析

組織非特異型アルカリホスファターゼ(tissue-nonspecific alkaline phosphatase, TN-SALP)は骨以外にも肝臓や腎臓でも強く発現していることから別名肝/骨/腎型アルカリホスファターゼとも呼ばれていた。古くから本酵素は骨の石灰化に関係していることが想定され、組織免疫染色でも肥大軟骨細胞や骨芽細胞に強く染まる。TNSALP が石灰化に関与する直接的な証拠としては石灰化の不全を主症状とする低ホスファターゼ症(hypophosphatasia)が知られることで、TNSALP 遺伝子の突然変異に起因する。病気の生化学的な特徴は患者の血中アルカリホスファターゼ活性が有意に低下していることであり、活性が低いほど石灰化不全の症状が重いという逆相関がある。現在 TNSALP の生理的な役割に関しては石灰化部位において無機ピロリン酸を分解することで石灰化を促進するように働くと考えられており、変異によって TNSALP の酵素活性が低下すると無機ピロリン酸が蓄積してヒドロキシアパタイトの成長を阻害する。さて、ここ数年来演者は低ホスファターゼ症の発症機序の解析を目的に患者で報告された様々な突然変異型 TNSALP の解析を行ってきた。TNSALP は小胞体で合成された後ゴルジ装置を経由して細胞表面に達し、表面膜の外側にグリコシルホスファチジルイノシトール(GPI)を介してアンカーされる。重症例の患者で報告されたミスセンス変異型酵素はしばしば細胞内の小胞体で高分子量の凝集物を形成して蓄積するため細胞表面での発現が減少する。いわゆる、これらの変異例はフォールディング病に相当し、酵素が正常な立体構造を形成するステップを阻害される。さらに、変異酵素の多くはユビキチン化を受けた後プロテアソームで分解されることも分かってきている。一方、細胞表面に発現しながらも酵素活性が極度に低下している例も最近見いだしている。細胞生物学のトピックの 1 つである小胞体管理機構に関する話題も含めこの比較的稀な先天的代謝異常症の研究の現状を紹介したい。

担当: 硬組織疾患制御再建学講座 高橋直之