

考察

カルシウムイオンは細胞運動や形態変化、分泌、細胞の増殖、各種の代謝調節など様々な過程において重要な機能をはたしている^{3,1)}。筋肉細胞の調節因子として広く認められていたカルシウムイオンが、筋肉細胞以外の細胞も含めた普遍的な細胞内メッセンジャーと考えられるようになった背景には、非筋細胞で調節機能をもつカルシウム結合性蛋白質であるCALの発見がある^{3,1)}。一般にカルシウムイオンによる調節作用はCALやトロポニンCなどのカルシウム結合性蛋白質の作用を介して発現されることが多い。骨格筋、心筋ではカルシウムイオンによる筋収縮の調節をカルシウム結合性蛋白質であるトロポニンCが行っている。平滑筋や他の非筋細胞においては、トロポニンCに類似したCALが多くのカルシウム依存性の反応を媒介している^{3,1)}。ミオシン軽鎖キナーゼをはじめとする、カルシウム依存性環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼや、ホスホリラーゼキナーゼなど様々な系の、CALとカルシウムイオンとの結合による活性化が明らかになってきているのに対し、その他のカルシウム結合性蛋白質の機能の詳細は不明な点が多い。

Senarita et al.^{1,6)} は等電点電気泳動法を用いて、モルモットのコルチ器に、極めて酸性で分子量の小さいカルシウム結合性蛋白質が存在していることを報告した。この蛋白質は、二次元電気泳動にて分子量が約15 kDaと予測されたことからcalcium-binding protein 15 (CBP-15) として報告された。我々の得られたN-末端側および中間アミノ酸配列の総数は33個であり、これは分子量から予測される総アミノ酸配列の約3分の1であるが、カルシウム結合性蛋白質parvalbuminのサブタイプであるラットおよびヒトのOMのそれと30箇所一致しており、CBP-15のカルシウム結合性が確認^{1,6)} されていることと種差も考えあわせると、CBP-

15がOMである可能性は極めて高い^{19, 20)}と考えられた。この結果に基づき行われたOMに対するモノクローナルおよびポリクローナル抗体を用いた実験^{21, 22)}においてもCBP-15はこれら抗体と強く反応しており、CBP-15はモルモットにおけるOMであると考えられる。Mass Spectrometryによる分子量の測定においては、当初二次元電気泳動から予測された15,000よりもさらに小さい値であった。しかも、MacManus²⁹⁾やHuber et al.³⁰⁾が報告しているOMの分子量と極めて近い値であり、positive controlとして用いた r-OMとはほぼ一致していた。

カルシウム結合性蛋白質であるparvalbuminは大きく α と β の二種類のサブタイプに分けられる。 α type-parvalbuminは、哺乳類をはじめとしてラットやマウス、鳥類などの筋肉組織および脳神経、感覚組織などに広く存在し、細胞内カルシウムイオンのバッファーとして、筋肉の弛緩作用や神経伝達物質との関与が考えられている³²⁾。内耳においては内有毛細胞およびその一次ニューロンであるラセン神経節で存在が確認³³⁾されている。これに対して、 β type-parvalbuminには、OM³⁴⁾や鳥類の胸腺で確認されたATH (avian thymic hormone) およびCPV³⁵⁾などがあるが、これらはいずれも哺乳類の正常組織においては確認されていなかった。このため、哺乳類においては α type-parvalbuminのみが発現し、 β type-parvalbuminは発現していない³⁶⁾とされてきた。

OMは108個のアミノ酸からなる分子量11,500²⁹⁾～12,000³⁰⁾の酸性のカルシウム結合性蛋白質であり、2個のカルシウムイオンと結合する。MacManusがラットのhepatomaから発見³⁷⁾し、その後ラットおよびヒトの胎盤³⁸⁾や種々の腫瘍細胞でその存在が確認されてきた。 α type-parvalbuminがカルシウムイオン

のバッファー蛋白質と考えられているのに対しOMはCAL様の調節活性を有し、ラットの心筋においてカルシウム依存性にホスホジエステラーゼを活性化し、カルシウム制限下におかれたラットの肝細胞に対しては、CALの10分の1の濃度でDNA合成を刺激する^{3,9)}ことが確認されている。さらにOMによるこの作用はCALの阻害剤であるTFP (trifluoperazine)により同様に抑制された^{3,9)}。

このように、CALに類似した調節活性を有するOMが、モルモット、ラットをはじめマウスにおいても存在し、しかも外有毛細胞に特異的に存在していたことは、非常に興味深い。また、鳥類のコルチ器に相当するbasilar papillaには存在せず^{1,6)}、哺乳類のコルチ器しかも外有毛細胞のみに存在している可能性が高い。OMは哺乳類外有毛細胞の特異的な機能である、二種類の能動的運動能に関与し、より優れた周波数の聞き分けおよび強大な音刺激に対する形態の維持に、重要な役割を果たしているものと考えられる。また最近、免疫組織学的手法を用いてOMが外有毛細胞に特異的に存在していることが報告された。これは、今回の結果を裏付けるとともに、OMが外有毛細胞内の核および細胞質で確認されたことから、OMが核および細胞質間のカルシウムイオンの橋渡しの役割を担っている可能性も考えられる。

さらに、Henzl et al.^{2,1)}は分子生物学的手法によりモルモットのコルチ器cDNA libraryを用いて、CBP-15の塩基配列からそのアミノ酸配列を解明し、CBP-15とマウス、ラットおよびヒトのOMとのアミノ酸配列の相同性はそれぞれ、90%、92%、98%であったと報告している。モルモットの外有毛細胞におけるOMの機能を探ることは、ヒトにおけるコルチ器有毛細胞の研究としても意義の大きいものと考えられる。