

第 86 回関西実験動物研究会  
受精機構の神秘を解く

アンギオテンシン変換酵素(ACE)の新機能：GPI アンカー型蛋白質遊離による受精への関与

近藤 玄（京都大学再生医科学研究所）

ACE は、ジペプチジルカルボキシペプチダーゼ活性によるアンギオテンシンⅠの活性化・ブラディキニンの不活性化などを通じて、血圧制御や体液量コントロールを司っていることでよく知られている。我々は、グリコシルフォスファチジルイノシトール(GPI)アンカー型蛋白質の代謝メカニズムを解明する目的で、マウス精巢から GPI アンカー型蛋白質遊離因子を単離し、これが ACE そのものであることを突き止めた。この活性は、高血圧治療薬として広く使われている ACE 阻害剤に不応性であり、さらに従来の活性中心を破壊した変異体（E414D, H413K/H417K）でも残存していたことから、別の領域に活性中心が存在することが示唆された。また、ACE は、細胞表面より各種 GPI アンカー型蛋白質を遊離するが、これは、同蛋白質が集積している細胞膜ラフトを、filipin 処理により破壊したとき増強された。このとき遊離された蛋白質分子には GPI アンカーの一部が残存していたことから、ACE は GPI アンカーそのものを切断することが判明した。質量分析計を用いた詳細な解析により、ACE は、GPI 内の特定のマンノース間結合を切断することが示唆された。一方、ACE ノックアウトマウスは、精子-透明帯結合不全による雄性不妊を示す。そこで、同マウスの精子における GPI アンカー型蛋白質を疎水性分画したところ、TESP5 や PH-20 など受精に関与する GPI アンカー型蛋白質が全く遊離されていないことが判明した。さらに、この精子を野生型 ACE、E414D 変異体および GPI アンカー型蛋白質を遊離することで知られている PI-PLC にて処理すると、精子-透明帯結合が回復した。これらのことから、ACE は精子表面から GPI アンカー型蛋白質を遊離し、精子-透明帯結合を促進していることが示唆された。