Odorant Signal Termination by Olfactory UDP-Glucuronosyl Transferase

嗅覚系におけるグルクロノシルトランスフェラーゼ

Lazard, D., Zupko, K., Poria, Y., Nef, P., Lazarovits, J., Horn, S., Khen, M., and Lancet, D. *Nature* (1991) 349, 790-793

The olfactory sense of vertebrates is directed by olfactory receptor cells located in the olfactory epithelium. Olfactory receptor cells are bipolar neurons which extend an axon into the olfactory bulb of the brain and a dendrite toward the nasal lumen. With olfactory cilia which are extended from the dendrite terminal and are bathed by mucus, they receive odorants and transmit stimulations to the brain.

Odorant receptor molecules have never been isolated yet, but it has been shown that odorants have the ability to activate an adenylate cyclase mediated by a guanine nucleotide binding protein. The elevation of cyclic nucleotide level probably causes the opening of ion-channel molecules and then the excitation of receptor cells. The molecular mechanism of onset of olfactory transduction has been extensively studied so far, but that of olfactory signal termination is less well known. Cytochrome P₄₅₀ monooxygenases have been considered to be termination enzymes, but small changes in volatility, lipophilicity or odour properties of odorants by hydroxylation suggested the existence of a certain additional modification enzyme.

In this paper, authors isolated cDNA clones for olfactory-specific UDP glucuronosyl transferase(UGT) and showed that the UGT is likely to play an important role in odorant signal termination. First of all, using peptide sequences of a bovine olfactory epithelial-specific transmembrane glycoprotein which is similar to UGT enzymes, UGT clones were isolated from a bovine or rat olfactory cDNA library. Amino acid sequence of the rat olfactory UGT was 87% identical to that of bovine olfactory UGT, but only 44-60% identical to that of rat liver UGT. Moreover, mRNA for the rat olfactory UGT proved to be expressed only in olfactory epithelium. These results suggest that an olfactory UGT subfamily(UGTolf) within the UGT superfamily exists. Considering that liver UGTs are phase II biotransformation enzymes which play an important role in conjugated detoxification, it was supposed that UGTolf could alter odorants to hydrophilic species and help clear or inactivate them. Next, authors showed that rat UGTolf expressed in COS-7 cells was able to glucuronidate several odorants tested, and that the ability of odorants to activate olfactory adenylate cyclase was abolished by glucuronidation. In this way, the mechanism was supported that, by altering the chemical properties of odorants, UGTolf abolishes their ability

脊椎動物では嗅覚は鼻腔内の嗅上皮に存在している嗅細胞によって司られている。嗅細胞は樹状突起を鼻腔に伸ばし、軸索を脳の嗅球に伸ばす二極性の神経細胞であり、その樹状突起の末端から鼻腔内に出ている嗅小毛により、粘液に溶解した嗅物質を受容しその刺激を脳へ伝達している。

現在のところ嗅物質を直接認識するレセプターは単離されていないが、嗅物質の作用によりGタンパク質を介在してアデニル酸シクラーゼが活性化されることが判明しており、環状ヌクレオチドのレベルの上昇によりイオンチャンネルが開き神経の興奮が引き起こされると考えられている。即ち、嗅覚信号の開始の分子機構については活発に研究されているが、信号の停止に関する分子機構については未知な部分が多い。その機構についてこれまでチトクロムP450が主要な酵素であると考えられていたが、ヒドロキシル基の導入のみでは嗅物質の揮発性や脂溶性を劇的に変えることができず、嗅物質の除去もしくは不活性化にはさらに何らかの修飾を施す酵素の存在が必要と考えられた。

この論文で著者らは嗅覚器に特異的なUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)のcDNAクローニングを行ない、この酵素が嗅覚信号の停止に関して重要な役割を果たしているという可能性を示している。まず著者らは既に単離されていたウシUGT様膜貫通糖タンパク質のペプチド配列を基にウシ、ラットの嗅覚器cDNAライブラリーからUGTクローンを得た。ラットの嗅覚器UGTはアミノ酸レベルでウシ嗅覚器UGTと87%の相同性を持つのに対し、ラット肝臓UGTとは44-60%の相同性しか示さなかった。また、ラットの系において嗅覚器UGTのmRNAが嗅上皮のみに特異的に発現されていることが示され、嗅覚器UGTがUGTスーパーファミリーの中でサブファミリー(UGTolf)を形成していることがわかった。UGTが肝臓においては解毒機構の第二相反応の重要な酵素であることを考慮すると、UGTolfが脂溶性の嗅物質を嗅上皮から除去もしくは不活性化することに関与していると予測された。そこで次に著者らはCOS-7細胞に発現させたラットUGTolfが数種の嗅物質にグルクロン酸を結合させ得ること、そして様々な嗅物質の持つ嗅覚器アデニル酸シクラーゼ活性化能がグルクロン酸結合により消失することを示した。UGTolfはこのように嗅物質にグルクロン酸を結合させその物性を変化させることにより嗅物質の嗅細胞刺激能力を消失させると同時に、脳にとって最も外界に近い神経系である嗅上皮において有害な嗅物質をすみやかに無毒化し除去することに関与していると考えられる。

to stimulate olfactory receptor cells. This helps remove toxic odorants *via* the blood stream in the olfactory epithelium which is the nervous system closest to the exterior of the brain.

Liver and olfactory epithelium UGT have been found in the microsome fraction, and the active site has been shown to be located on the luminal side of the ER. The structural relation of liver and olfactory epithelium UGT to UGTs involved in the synthesis of mucopolysaccharides has not been mentioned, but it seems interesting from the aspect molecular evolution of these enzymes which play quite different roles *in vivo*.

ところで、肝臓や嗅上皮のUGT活性はミクロソーム画分に見いだされており、小胞体の内腔に酵素活性部位を持つと考えられている。ムコ多糖合成に関与する転移酵素との構造的関連については記述されていないが、それは生体内において大きく役割が異なるこれらの酵素の分子進化という観点から興味深いと思われる。

東京大学 理学部 生物化学
瀬古 玲

Reported by Akira SEKO
Faculty of Science, University of Tokyo

TIGG広告掲載要項

体	裁：隔月刊誌／A4判 レターサイズ	印刷方法：オフセット印刷
発行部数	1,500部	最終原稿：ネガフィルム
発行日	奇数月2日	広告寸法：A4判 レターサイズ
広告申込締切日	奇数月20日	1頁 天地254mm×左右178mm
広告原稿締切日	奇数月25日	1/2頁 天地124mm×左右178mm

【広告料金】	表紙 4	150,000円
	表紙 2	80,000円
	表紙 3	70,000円
	記事 中 1頁	50,000円
	記事 中 1/2頁	30,000円

本誌広告一手取り扱い

株式会社 **イー・イー・企画**

〒101 東京都千代田区神田神保町3-2-3 ニッソービル4F
TEL. 03-3230-2744 / FAX. 03-3230-2479