

第19回「大学と科学」公開シンポジウム
『みずみずしい体のしくみ 水の通り道「アクアポリン」の動きと病気』代表挨拶

アクアポリン研究の現在

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科教授
佐々木 成

最初に、今年は台風がたいへん多く、そのなかでも飛びきり大型の台風が今日、関東地方に近づいています。その雨のなかにもかかわらず大勢の方々にご参加いただきましたことを、心よりお礼申し上げます。

アクアポリンという言葉は最近有名になり、かなり市民権を得てきていますが、これはただかだか10年のことです。ヒトの体の6割から7割、赤ん坊では7割が水できています。そのようなみずみずしい体を、どのようにして生物は維持しているか、その秘密に迫ることが本シンポジウムのテーマです。

アクアポリンとは

細胞膜を形成する脂質二重層は基本的に水を通過させませんが、いくつかの細胞、たとえば赤血球や腎臓上皮細胞には高い水透過性があることが知られており、100年以上前から特別な通過路、膜たんぱく質で水だけを通過させる水チャネルが存在するに違いないと考えられてきました。10年ほど前の1992年に、米国のジョンボプキンス大学のアグリ教授(Peter Agre)が、赤血球からこの性質を有するたんぱく質を発見し、水を通過させる穴を意味する“アクアポリン(aquaporin ; AQP)”の名前をつけられました。水という生命に直結する分

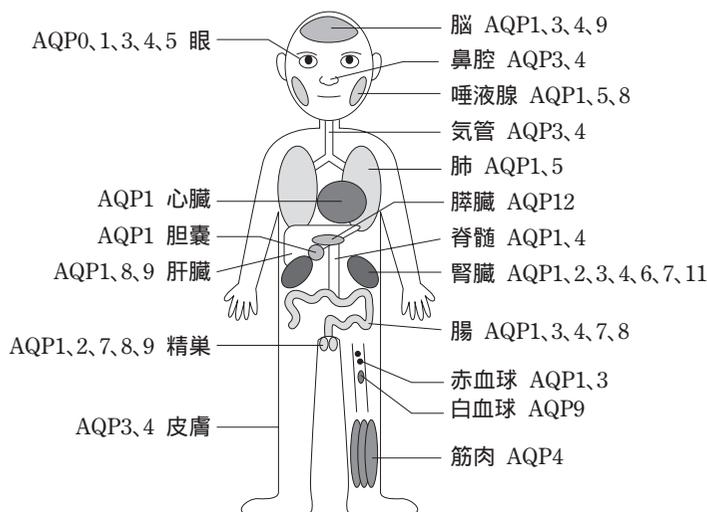


図1 アクアポリンの全身分布

子の細胞膜通過路が見つかったことは、生命科学の歴史上ひとつの大きな出来事であり、アグリ教授は2003年のノーベル化学賞を受賞しました。アクアポリンが見つかったことにより水と生命現象についての新しい研究領域が拓かれ、多分野で研究が進んできています。

アクアポリンの仲間たち

水が生命にとって不可欠であり、その反映としてアクアポリンは細菌から植物、動物まで普遍的に存在しており、哺乳類では現在までに13種類のアクアポリンが確認されています。水を求めて移動できない植物では30種類以上のアクアポリンが見つかっています。

人体での分布をながめると、多くのアクアポリンが体内に存在し、水輸送が豊富な臓器には多数の、そしてひとつの細胞にも複数種のアクアポリンが存在することが認められており、アクアポリンは互いに協調しながら働いていると考えられています(図1)。

アクアポリンの機能

アクアポリンの主たる機能は、当然水の通過路です。浸透圧勾配にしたがっての受動的な水の輸送を効率よいものにしてしています。アクアポリンのなかには尿素やグリセロースのような小分子、さらにはイオンを通過させるものもあります。また、ガスを通過させるものもあり、植物では二酸化炭素を通過させて光合成に関与しています。アクアポリンの体内での機能については欠損(ノックアウト)マウスを中心とした研究が進んできていますが、いまだ多くのことが未知です。水チャネル以外の機能にも十分考慮する必要があります。

アクアポリンと病態との関連

いくつかのアクアポリンの遺伝子異常で先天性疾患が起こることがわかっています(表1)。

表1 哺乳類のアクアポリン一覧

	存在部位	病 気	
		マウス	ヒ ト
AQP0	眼の水晶体	白内障	白内障
AQP1	腎臓、赤血球、眼、脳、毛細管内皮	軽度腎性尿崩症	軽度腎性尿崩症
AQP2	腎集合管	腎性尿崩症	腎性尿崩症
AQP3	腎臓、気管支、皮膚、大腸	軽度腎性尿崩症	
AQP4	脳、腎臓、眼、肺、消化管、骨格筋	軽度腎性尿崩症	
AQP5	唾液腺、涙腺、汗腺、気管支、肺	唾液分泌低下	シェーグレン症候群
AQP6	腎臓		
AQP7	精巣、脂肪細胞、腎臓、心臓		グリセロール代謝障害
AQP8	精巣、肝臓、脾臓		
AQP9	肝臓、白血球		
AQP10	小腸	偽遺伝子	
AQP11	腎臓、精巣、肝臓	多発性嚢胞腎	
AQP12	脾臓		

AQP2 は腎臓の集合管に存在して尿濃縮に決定的な役割をはたしており、この遺伝子変異では腎性尿崩症という多飲多尿を起こす病気になります。また、眼のレンズ細胞に存在する AQP0 の遺伝子変異では白内障が起こります。一方、後天的な病気でドライアイ、ドライマウスを主訴とするシェーグレン症候群では、AQP5 の細胞内での分布異常が起きていることが原因であることが示されました。ノックアウトマウスの解析などからは、AQP1、3、4 が尿濃縮に、AQP3 が皮膚の湿潤保持に、AQP5 が唾液分泌に、AQP7 がグリセロールの代謝を介して脂質代謝に、AQP4 が脳浮腫形成に関与しているなどのことがわかってきています。さらに、浮腫が生じる病態では、腎臓の AQP2 たんぱく質が増加していることがわかっており、AQP2 阻害剤は究極の水利尿剤になると期待されています。

今後の研究によりアクアポリンの生理的役割がさらに明らかにされるでしょうが、その作用は皮膚や口腔内の乾燥といった日常生活の質にもかかわっていることが予想されます。アクアポリンの機能をかえる薬剤から思わぬ医薬品が生まれる可能性があり、今後の展開が楽しみです。

本シンポジウムで紹介する内容は、文部科学省の科学研究費補助金特定領域研究「アクアポリン水チャネルの生命維持機構とその破綻病態の解明」(平成 13 ~ 16 年)で得られた成果です。これを広く皆さまにお伝えして、これからの私どもの研究の原動力にしたいと思っております。いろいろなご意見をお寄せいただきたいと思いますと思っております。