

教育講演 I

水チャネルと病気：アクアポリン病の病態生理

石橋賢一

独立行政法人国立病院機構 千葉東病院 臨床研究センター分子生物研究部

要旨

浸透圧勾配に従って効率良く水を通す水チャネル(アクアポリン)はヒトには13個見つかっている(AQP0-AQP12)。これらは水を選択的に通す群と、グリセリンなどの小粒子も通す群に分けられる。ノックアウトマウスと欠損するヒトの解析からアクアポリンの役割が重要な臓器とその存在意義すら明らかでない臓器があることが解ってきた。ヒトではAQP0, 1, 2, 3, 7が遺伝的に欠損する例が報告されている。今後個々のアクアポリンについてチャネル病として疾患概念を確立するとともに、後天的な異常による病態を明らかにしていく必要がある。

Water channels were identified as molecules to facilitate water transport driven by osmotic gradient. They are named aquaporins (AQP0-AQP12 in human). Aquaporins were divided into two subgroups: water-selective and glycerol-permeable. Studies in knock-out mice and defective humans revealed importance and dispensability of aquaporins. Four aquaporins (AQP0, 1, 2, 3, and 7) are found to be absent in some humans. Channelopathies of aquaporins and diseases secondary to aquaporin dysfunction should be established in the near future.

I. はじめに

水は生命にとって不可欠の物質であり、それを選択的に通す水チャネルは生理的には1950年代に赤血球膜で示され、生化学的には1980年代に示されていた。1992年にその遺伝子がクローニングされるとこの分野の研究は急速に進展した。水チャネルの実体はアクアポリン(aqua 水+porus 通路、孔。アクセン

トは(porusのoが短母音ゆえ)後ろから3つ目の母音にあるのでアクアポリンと書くべき)と命名された膜蛋白で細菌からヒトまで生物界に広く分布している。ヒトにおいては13個の遺伝子が見つかっている(AQP0-AQP12:図1)。アクアポリンは全身に広く分布して個々の細胞ごとに特異的なアクアポリンが存在し、別個に制御されている(表1)。またアクアポリンは水だけを通すのではないことも明らかになっている。アクアポリンのなかにはCO, CO₂, NH₃, NOなどの気体分子やNa, Cl, ホウ酸, 亜ヒ酸, NO, H₂O₂などのイオンも通すことも異論もあるが報告されている。ただしこれらの生理的意義については不明な点が多い。

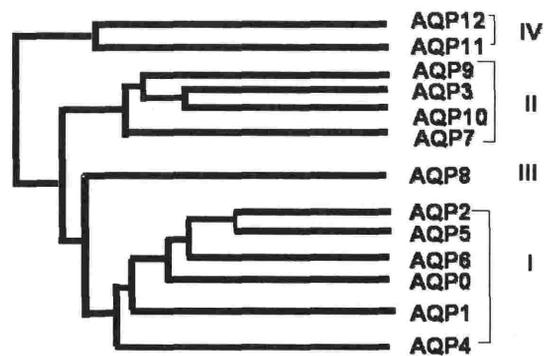


図1 ヒトのアクアポリンの系統樹 (IIはグリセリンチャネル、Iは選択的水チャネルという機能的違いがある。IIIはIに近い。IVは他とかなり違っている。)

現在アクアポリンに対する特異的な抑制物質が見つかっておらずその生理的役割は遺伝的に欠損したヒトやノックアウトマウスの表現型から類推するしかない。これらの検討からはアクアポリンは当初考えられていたほど生存に必須の蛋白ではなく、むしろ quality of life に関与している場合が多く、なかにはア

クアポリンの存在意義が不明な臓器もあることが解ってきた(肺、腸)。一方これらの結果、疾患概念として水チャネル病 (water channelopathy, aquaporinopathy) というべきものが明らかになりつつある。ここでは水チャネルの分布からみた臨床病態に重点をおいてそれぞれの水チャネルの役割を検討する。これによって水電解質代謝のみならずより広い疾患に水チャネルが関わっていることが解り、病態の理解のみならず治療にも思考を巡らせる切っ掛けになることを期待したい。

II. アクアポリンの分類と構造

アクアポリンは6回膜貫通チャネルを形成する蛋白群に属する。ヒトのアクアポリンは機能的に水を選択的に通す群 (狭義の aquaporin) と水以外にグリセリンなどの小粒子も通す群 aquaglyceroporin の2つに分けられる。AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5, AQP6, AQP8が1群である。一方 AQP3, AQP7, AQP9, AQP10, AQP11, AQP12が2群である。これらの機能の違いは1次構造から説明できると考えられるが、最近結晶解析が進み水分子の大きさである 2.8 オングストロームを越える 2.2 オングストロームのレベルまで進んでいる。1群の代表として AQP1 がまた2群の代表として大腸菌のグリセリンチャネルである GlpF の結晶解析が報告されている。6回膜貫通部分とそれらを繋ぐ5つのループより成り、アミノ基側もカルボキシ基側も共に細胞質にある。前半と後半の2つに分けられる繰り返し構造になっている。そのなかでもとくによく似ているのが NPA (アスパラギン-プロリン-アラニン) ボックスと呼ばれる疎水性のアミノ酸の並びがある。この NPA ボックスが水の通過孔 (pore) を形成している。4量体を形成するそれぞれの分子に pore が存在しており水を選択的に通す。Pore は細胞外と細胞内に開いた口とそれを繋ぐ細長い疎水性のチューブ (水を選択するフィルターに相当する) の3つの部分から成る。チューブの直径は 2.8 オングストロームで水の直径にほぼ等しい。それで水は透過できるが水和したイオンや大きい分子はこの狭い pore を通

ることができない。グリセリンを通す GlpF の構造解析ではこの部分が AQP1 より 1 オングストローム広くなっている。

細胞膜に存在するアクアポリンは常に開いており浸透圧勾配に応じて水を透過すると考えられる。イオンチャネルより透過効率が悪いので膜に高密度に分布する必要がある。従って調節は主に膜への endo-exocytosis で行われる。蛋白のリン酸化によってトランスキングが調節されている。

III. アクアポリン病

ヒトのアクアポリン遺伝子の先天性異常として AQP0, AQP1, AQP2, AQP3, AQP7 が知られている。しかし AQP0 の白内障, AQP2 の腎性尿崩症以外は病気とは無縁である。AQP9 以外はマウスもノックアウトマウスも含めて全て遺伝子欠損の病態が報告されている。この他にも後天的なアクアポリンの異常病態としてシェーグレン症候群で AQP5 が細胞膜へ輸送されないことなども知られている。ここではそれぞれのアクアポリンごとにその組織分布 (表1) と異常病態の関係に注目してみたい (表2)。

AQP0	目	レンズ繊維細胞		
AQP1	腎	近位尿管 ヘル下行脚 血管内皮		
	リンパ管	内皮		
	血液	赤血球		
	胆嚢	上皮		
	脾臓	管上皮、腺房		
	肺	内皮		
	腹腔	上皮		
	腸	脈絡層上皮		
	脊髄	感覚ニューロン		
	目	毛様体、角膜内皮		
	耳	コルチ器、前庭		
AQP2	腎	集合管		
	輸精管	上皮		
	耳	コルチ器		
AQP3	腎	集合管		
	膀胱	上皮		
	消化管	上皮		
	鼻、気管	上皮		
	皮膚	角質層上皮		
	腸	外葉上皮		
	目	結膜上皮		
	耳	コルチ器、前庭		
AQP4	腎	集合管		
	筋肉	筋		
	胃	壁細胞		
	鼻、気管	上皮		
	腸	アストロサイト		
	目	網膜(ミューラー細胞)毛様体		
	耳	コルチ器、前庭		
AQP5	外分泌腺	分泌細胞		
	12指腸	パネーチ細胞		
	肺	タウナル肺腺上皮		
	目	角膜		
	皮膚	汗腺		
	耳	コルチ器		
AQP6	腎	集合管		
AQP7	腎	近位尿管		
	精巣	精子		
	脂肪組織	脂肪細胞		
	皮膚	樹状細胞		
	耳	コルチ器、前庭		
AQP8	精巣	セルトリ細胞		
	肝	肝細胞		
	脾臓	腺房細胞		
	唾液腺	腺房細胞		
AQP9	血液	白血球		
	肝	肝細胞		
	精巣	ライチ細胞		
	腸	アストロサイト		
AQP10	小腸	上皮細胞		
AQP11	精巣	精子細胞		
	腎	近位尿管		
	肝	肝細胞		
	小腸	上皮細胞		
AQP12	脾臓	腺房細胞		

表1 アクアポリンの組織分布

AQP0 (MIP)	白内障*	AQP5	シェーグレン症候群
AQP1	尿濃縮障害*, 知覚障害, 脂肪吸収障害	AQP6	唾液分泌低下 ほぼ正常
AQP2	腎性尿崩症* マウスで致死	AQP7	グリセリン代謝異常* 内臓肥満 ほぼ正常
AQP3 *	腎性尿崩症, 皮膚乾燥	(AQP9)	未発表)
AQP4	尿濃縮障害, 視覚, 聴覚異常, 脳浮腫軽減	AQP10	げっ歯類で欠損
		AQP11	多囊胞腎, 致死
	*ヒトでの欠損	AQP12	ほぼ正常

表2 アクアポリン遺伝子異常に基づく疾患および病態（ヒトで見つかっているのは AQP0, 1, 2, 3, 7 であり異常所見を*で示した。他はノックアウトマウスの知見による。）

1. AQP0

AQP0 は眼のレンズに特異的に発現しており、その遺伝子異常で白内障が起きることがヒトでもマウスでも知られている。また逆に白内障のレンズでの後天的な AQP0 蛋白の異常 (C 末部分の欠損) が知られている。対峙する AQP0 分子同士は細胞外ループを介して接着している可能性が結晶構造の解析から示唆されている¹⁾。一方 connexin と AQP0 が結びついていることから細胞間輸送に関与している可能性もある²⁾。レンズという細胞外間隙がほとんどない組織に栄養, 水, 酸素をその中心部に運ぶために AQP0 が重要であり、水を通すことによってレンズの含水量を調節しているという考えもある。いずれにせよ AQP0 と白内障の関係は明らかであるが AQP0 のレンズでの役割はまだ不明の点が多い。

2. AQP1

AQP1 は水チャネルとして最初に報告され、ヒト赤血球から見つかった。これは Rh 血液型抗原の検索の過程で偶然発見されたものであるが、実際には AQP1 は colton 血液型抗原であった。従って colton -/- の人は AQP1 を遺伝的に欠損しているわけであり、血液銀行のリストから欠損家系が見つかった。AQP1 を欠損する人はさしたる異常が認められないが、

負荷試験をしてみると腎臓での尿の濃縮の軽度異常がみられたり、胸腔の水の吸収の遅延などの異常も認められた。しかし血液には異常はなく (赤血球の CO₂ ガスの透過性もノックアウトマウスでも変化はない) 赤血球での AQP1 の役割は不明である。

AQP1 のノックアウトマウスも報告されたが、目立った変化は軽度の尿濃縮障害であった。しかしその後詳しく検討すると、目の脈絡膜に AQP1 が発現して房水の産生に関与しているためノックアウトマウスでは眼圧が低くなること。また AQP1 は角膜内皮にもあり、角膜浮腫の解消に重要であること。脊髄の感覚神経細胞に AQP1 があり、知覚異常があること。小腸のリンパ管に AQP1 があり高脂肪食での成長障害がみられることなどがノックアウトマウスで明らかにされた。これらは人で確認されておらず、種によって代償機能が違う可能性もある。一方 AQP1 は肝臓においては intrahepatic cholangiocyte にあり secretin で endo-exocytosis の調節を受けることや、胆嚢上皮、膵臓腺房分泌顆粒、膵管上皮にも分布することが知られている。しかしノックアウトマウスでもこれらの器官にはとくに異常は認められていない。一方 AQP1 は血管内皮に発現しており最近細胞運動に重要であることが示された³⁾。細胞の進行先端には AQP1 が分布していてその部分の細胞容積を広くすることでアクチンの重合のためのスペースを提供して細胞運動を促進している可能性がある。これは新生血管形成に重要でガンの栄養血管が AQP1 ノックアウトマウスでは発達が悪く移植ガンの増殖が抑制されており、新たな抗癌剤のターゲットに AQP1 がなり得ることが示された。腹膜透析の水の輸送にも AQP1 が重要であることも示されている。このように AQP1 は多くの組織に発現しているのでその解析は困難だが種々の疾患でその病態を AQP1 が修飾している可能性もあるので注意深い観察が必要である。

3. AQP2

AQP1 とは対照的に AQP2 は腎臓特異的とされており、その異常で腎性尿崩症 (Diabetes

Insipidus: in 否定 + *sapidus* 味がある < *sapere* 味がする。賢明である。Homo sapiens はヒト：その尿が無味であることから糖尿病 (Diabetes melitus) と区別できた) が起きる。これはヒトでもマウスでも同様であるが、マウスは体が小さいので重症になり 1 週以内に脱水で死ぬ。バソプレシン受容体(V2)の異常による腎性尿崩症がこれより多いが、バソプレシン受容体の異常は伴性染色体劣性遺伝であるのに対して、AQP2 の異常によるものは常染色体遺伝である。劣性遺伝によるものが多いがまれに優性遺伝するものもある。優性遺伝をする機構はフレームがずれた異常蛋白が正常のと 4 量体を形成するので膜に発現できなかつたり、ライソゾームに運ばれて壊されたりして正常の AQP2 の発現が阻害されることによる (dominant negative) 一方 AQP2 が内耳に発現しており、バソプレシンに反応してメニエール病の内リンパ水腫にかかわるといふ報告や、精子に AQP2 が発現しているといふ報告もあるが、AQP2 の欠損でこれらの臓器の異常は見られていない。

一方後天的に AQP2 の発現が抑えられる病態が知られている。リチウム中毒では AQP2 がほとんどみられなくなり腎性尿崩症のようになる。この原因はリチウムによってアデニルシクラーゼが抑制されることによる。AQP2 の膜への発現が減るのは高カルシウム血症でもみられる。同様のことが低カリウム血症、尿管閉塞後、シスプラチン腎障害でもみられる。これとは逆に心不全や肝硬変では AQP2 の発現が増えて水の吸収が増加するので低ナトリウム血症などの水中毒の病態を呈する。AQP2 を運ぶ機構に関わる分子の遺伝的欠損でも同様に腎性尿崩症の病態が起きることになる。バソプレシン受容体の遺伝的異常はその一例にしかすぎない。今後腎性尿崩症の遺伝的解析から AQP2 の trafficking の機構が明らかにできる可能性がある⁴⁾。逆にバソプレシン受容体をブロックすることで AQP2 の機能を落として水利尿を起こして水中毒を治療できる。この V2 アンタゴニストはすでに臨床応用されている。興味深いのはこれが多嚢胞腎の発育を抑制することが動物の多嚢胞腎

モデルで示されたことである⁵⁾。嚢胞の発育に AQP2 はおそらく関与していないと考えられるが病態を修飾している可能性はある。

4. AQP3

AQP3 は AQP2 と同じ腎集合管細胞に発現しているが、AQP2 が管腔膜に発現しているのに対して (一部血管側膜にも分布するという報告もある), AQP3 は血管側膜に発現している。AQP3 は広く分布しており、赤血球にも発現している。このことから血液型抗原の GIL と同一であることが明らかになり、GIL-/- のヒトは AQP3 が欠損していることが明らかになった。AQP3 を欠損するヒトも詳細はまだ報告されていないがさしたる異常が認められていないようである。これは AQP3 のノックアウトマウスが著明な腎性尿崩症を呈するのと対照的である。ノックアウトマウスでは多尿に伴う水腎症のために腎不全になる。AQP3 は皮質集合管に主として発現しているので皮質集合管が尿濃縮に重要であることが明らかになった。しかしマウスの系統による差があり、毛がない系統のノックアウトマウスでは障害は軽度であり、AQP3 の欠損で皮膚の乾燥が加速される。この乾燥は経口的にグリセリンを補充することでよくなるので皮膚上皮の基底層細胞にある AQP3 の役割は水輸送ではなくグリセリン輸送にあることが明らかになった⁶⁾。

AQP3 は小腸、大腸上皮の基底側膜に分布するがノックアウトマウスでは血中のグリセリンの濃度が低いという。グリセリンなど脂肪の吸収に AQP3 が関与しているのかもしれない。AQP3 は脳の硬膜や眼の強膜にも発現するが、ノックアウトマウスではこれらの異常は認められていない。二次的に AQP3 が変化する例としてミネラルコルチコイドで AQP3 の発現が増加することが挙げられる。AQP3 の mRNA はむしろ抑制されるが AQP3 タンパクの endocytosis は抑制されるので膜での発現は増加するという。AQP3 はグリセリンも通す水チャネルとして初めてのものであるが、グリセリンチャネルとして卵に人工的に発現させることによって卵の凍結保存が可

能になったという。

5. AQP4

AQP4 は脳のグリア細胞に最も多く発現しておりそのノックアウトマウスでとくに異常は認められていないのは意外であった。腎集合管にも発現しているのが非常に弱い腎性尿崩症として認められたが、その後の検討で内耳の AQP4 の欠損で難聴を呈することや、AQP4 は網膜の Muller 細胞（グリア細胞にあたる）にあって視力障害をきたすことが明らかになった。さらに AQP4 はとくに血管近くの突起にあるグリア細胞に分布しており、血管から脳間質への水の輸送にかかわっており水中毒や虚血後再循環での急性脳浮腫がノックアウトマウスで軽くなる。これは AQP4 が脳浮腫の治療薬開発のターゲットになりうることを示している。逆に発生してしまった脳浮腫の吸収にも AQP4 が関与している可能性もあるので投与時期の検討も必要になると考えられる⁷⁾。一方 AQP4 は胃壁細胞に分布するが、ノックアウトマウスでとくに胃酸分泌などの異常は認められていない。AQP4 は筋肉に分布しているが、また筋肉は体内の水の貯蔵場所として重要であり、さらに収縮-進展による体積の急激な変化に AQP4 が関与している可能性があるが、ノックアウトマウスで筋肉の異常を認められていない。AQP4 は大腸上皮の基底側膜に発現しているがノックアウトマウスでとくに異常は見られていない。ヒトの AQP4 の遺伝子異常は見つかっていないが、視覚、聴覚異常の合併した症例のなかにある可能性がある。二次的な異常として脳の虚血性疾患に伴う AQP4 の発現の変化によって脳浮腫が修飾をうけている可能性がある。

6. AQP5

AQP5 は涙腺、唾液腺におもに分布しておりノックアウトマウスでこれらの外分泌腺の機能低下がおきシェーグレン症候群に似た病態になる。ただしマウスでは涙腺の役割は小さく涙液分泌に低下はない。AQP5 は角膜上皮にもあり、その異常で角膜が厚くなる。汗腺の分泌も減るといふ。一方 AQP5 は type1

肺胞上皮に分布しているが、ノックアウトマウスでとくに異常は認められていない。従って肺でのアクアポリンの役割は AQP1 同様不明である。また気管上皮、鼻腔上皮に AQP3, AQP4, AQP5 が分布し、加湿に重要と考えられるが、とくに異常を認められていない。しかし代償しあっている可能性や気管支喘息のような病的状態での役割の検討も必要であろう。実際、ノックアウトマウスでは気管の水の吸収が低下していることが報告されている。AQP5 は幽門腺と十二指腸の Brunner 腺にも分布するがノックアウトマウスでの異常は検討されていない。後天的にシェーグレン症候群で AQP5 の膜への trafficking に異常があることが報告されたが正常であるシェーグレン症候群も報告されており、ステージの違いなのか、病態そのものを異にするのか今後の検討が必要である。またシェーグレン症候群では腺細胞周辺の細胞の AQP1 の発現が減少しているという報告もある。ヒトの AQP5 の欠損例は知られていないが、先天性シェーグレン症候群のなかで見つかる可能性がある。

7. AQP6

AQP6 は腎集合管介在細胞の細胞内小粒にしか存在しない。尿濃縮に関与するのは腎集合管主細胞であり、主に酸分泌に関与する介在細胞での AQP6 の役割を推定するのは難しいが、ノックアウトマウスでも特に異常がみられておらず、負荷をすることでその役割が明らかにできる可能性がある。

8. AQP7

AQP7 の欠損したヒト（男性）が報告されているがとくに外見上異常は認められていない。ただ絶食にして運動負荷をしたときに血液のグリセリンの上昇が見られないという異常がみられているが臨床的意義は少ない。一方マウスのほうがヒトよりグリセリンの代謝への依存が大きいのでノックアウトマウスではグリセリン代謝の異常のみならず⁸⁾ヒトとは違い内臓肥満になることが解った⁹⁾。脂肪細胞からグリセリンが血液中に出るのに AQP7 が必要でこれがないと脂肪細胞の腫大

が起きて肥満になる。AQP7 は近位尿細管の管腔膜にもあって原尿からグリセリンを回収しており腎臓障害で正常ではみられないグリセリン尿になる。AQP7 は精子に非常に多く発現しているがヒトでもマウスでも機能異常はみられていない。精子における水チャネルの役割は不明だが、グリセリンをあまり通さないウマの精子ではグリセリンを使った凍結保存が難しいことが知られている。

9. AQP8

AQP8 はセルトリ細胞に最も多く発現しており、そのノックアウトマウスで精巣の腫大がみられたが他には異常がみられなかった¹⁰⁾。この腫大の起きる機序は不明であるが精子の機能には異常は認められていない。また AQP8 は膵臓腺房細胞の管腔膜、肝細胞細胆管にも分布するが細胞質が主であり、cAMP で管腔膜に細胞内から移行する。しかし胆汁や膵液の分泌不全もノックアウトマウスでみられていない。また唾液腺の基底側膜にも AQP8 はあるが唾液分泌も正常である。最近 AQP8 は肝臓ではミトコンドリアに存在することが示されたが¹¹⁾肝臓の異常も認められていない。AQP8 は抗体作成が難しくその局在が不明であったが細胞内オルガネラの水チャネルとして同定されたので今後その役割が注目される。水以外にも NH₃ や H₂O₂ も通すという報告¹²⁾ もあるので機能的多様性についても興味もたれる。ただノックアウトマウスでさしたる異常がみられなかったので、代償機構の有無を含めたより詳細な検討が望まれる。

10. AQP9

AQP9 の欠損だけがまだ報告されていない。AQP9 は虚血や外傷後に脳での発現が増加することが知られており、脳浮腫の成因にかかわる可能性がある。また AQP9 は精巣の Leydig 細胞に発現しているので男性ホルモンの合成に必要なかもしれない。マウスにはないがヒトでは白血球に AQP9 が発現しており、白血球の運動による形体の変化で細胞の辺縁部分に AQP9 が分布するので、好中球の運動

に重要かもしれない。一方肝臓の AQP9 は血液からグリセリンを細胞内に取り込むのに必要と考えられている。消化管では杯細胞に AQP9 が発現しているがその役割は不明である。胎盤や卵にも AQP9 は発現しておりノックアウトマウスは生まれえない可能性もある。

11. AQP10

AQP10 は空腸など上部消化管に限局して発現している。ところがマウスでは AQP10 は偽遺伝子となっておりどこにも発現していない。つまり天然のノックアウトマウスができていないわけである¹³⁾。マウスにおいては AQP3, AQP7 など他の機能的に類似したアクアポリンが AQP10 の欠損をカバーしている可能性がある。尤も、消化管でのアクアポリンの役割はこれまで報告されているノックアウトマウスの解析でも不明な点が多い。これは小腸の水の輸送は水チャネルを介さないことが示されており、アクアポリンの小腸での生理的意義は水以外の小粒子の吸収に関与している可能性があり、それは必ずしもグリセリンとは限らない。今後の解析が待たれる。

12. AQP11・AQP12

この2つのアクアポリンは一次構造がこれまでのアクアポリンとはかなり違っており、また細胞内オルガネラに分布する。発現実験で細胞膜に行かないので機能解析がない。AQP11 は広く分布しており、精巣、腎臓、肝臓、小腸、胸腺、脳に発現が多い。これに対して AQP12 は膵臓特異的である。興味深いことに AQP11/AQP12 に近い遺伝子が線虫以上の多細胞生物には存在するが、酵母や原虫や細菌のような単細胞生物には存在しない。多細胞になって本来のアクアポリンから分かれて分化してきた可能性がある。AQP11 ノックアウトマウスは多嚢胞腎で腎不全で生後1ヶ月で死ぬ¹⁴⁾。これは AQP11 が近位尿細管の小胞体を主体とした細胞内オルガネラに分布しているため、嚢胞が近位尿細管に限局している点がこれまでの多嚢胞腎とは違っている(図2)。興味深いことに嚢胞になる前は近位尿細管細胞の空胞変性(バルーンング)が

みられる。この原因として細胞内オルガネラの pH 異常が考えられる。同様の空胞変性は肝臓や小腸でも認められるがこれらの臓器は正常に機能している。最も多く AQP11 が発現している精巣（セルトリ細胞に発現）はノックアウトマウスが性成熟の前に死んでしまうため解析が困難である。

一方 AQP12 は膵臓の腺房細胞に発現しているが¹⁵⁾、ノックアウトマウスでもさしたる変化が認められていない。これは細胞内分泌顆粒には AQP1 も発現しているの¹⁶⁾ 代償されている可能性があり、AQP1 とのダブルノックアウトマウスで検討する必要がある。

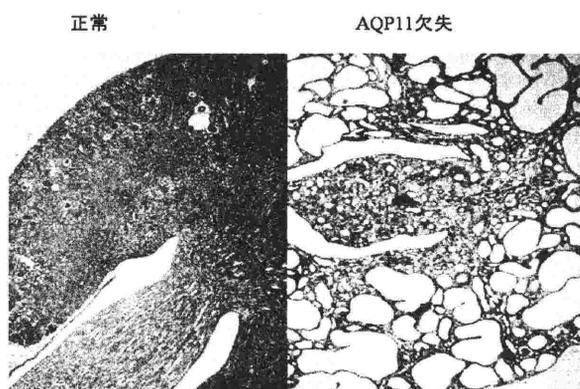


図2 AQP11 ノックアウトマウス（1ヶ月齢）の腎臓組織 皮質に局限した多嚢胞腎になっている。

IV. 臨床応用への展望

水代謝の異常の治療としてアクアポリン作用薬の投与が考えられる。例えば心不全、肝硬変に伴う低ナトリウム血症の治療に水利尿を促進する目的で AQP2 を抑制する薬が有望である。この目的には V2 受容体抑制薬が現在使われている。ノックアウトマウスの知見からは AQP3 抑制薬も同様の効果が期待される。また脳硬塞や脳腫瘍に伴う脳浮腫を AQP4 抑制薬が軽減できる可能性がある。AQP5 促進薬はドライアイからシェーグレン症候群に至る乾燥症候群の治療に有望である。AQP3 促進薬は皮膚の湿潤性を高め、傷の治療促進や美容的にも有望である¹⁷⁾。これらのアクアポリン特異的な抑制薬や促進薬は現在得られていないので、遺伝子治療で発現を増やす試みもある。放射線治療で障害を受けた唾液腺に AQP1 を発現させて唾液分泌を増加

させた報告がある¹⁸⁾。

水とは直接関係しない治療として新生血管の発育を AQP1 の抑制を通じて行う試みがある。アセタゾラマイドが AQP1 の発現を抑えることから肺癌の発育をそれが抑えたという報告がある¹⁹⁾。また血管内皮の遊走に AQP1 が関与しているのと同じことが他のアクアポリンについてまた上皮細胞の遊走にも関与しているとすれば癌細胞に発現しているアクアポリンの抑制薬によって‘静癌作用’が期待される。

アクアポリンはイオンチャネルのように開閉で調節をうけていないで膜への発現量で調節されている。従って促進薬としては膜への輸送を促進する薬が挙げられる。それはシャペロンに作用したり、そのものがシャペロンとして働くことが期待される。そのためにはまだよく解っていないアクアポリンの膜への輸送機構について分子実体の解明を含めた研究が望まれる。抑制薬に関してはイオンチャネルや受容体と同じく立体構造の解析からヒントが得られる可能性がある。アクアポリンはその小分子という特徴から比較的是やく結晶構造解析が進められている。AQP0, AQP1, AQP2, AQP4 の構造が現在解かれている。

V 結語

アクアポリンは広く全身に分布している。しかし水チャネル以外の機能についてはよく解っていない。アクアポリンを欠損するヒトやノックアウトマウスでその欠損病態を検討することでそれを推定しうる。今後水代謝以外のアクアポリンの機能を明らかにしていく努力が必要である。そして基礎研究で得られたアクアポリンの知見を臨床に応用することが現在求められている。

文献

- 1) Gonen T, Sliz P, Kistler J, et al. Aquaporin-0 membrane junctions reveal the structure of a closed water pore. *Nature*. 429:193-7. 2004
- 2) Yu XS, Yin X, Lafer EM, et al. *Developmental Regulation of the Direct*

- Interaction between the Intracellular Loop of Connexin 45.6 and the C Terminus of Major Intrinsic Protein (Aquaporin-0). *J Biol Chem.* 280:22081-90. 2005
- 3) Saadoun S, Papadopoulos MC, Hara-Chikuma M, et al. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature.* 434:786-92. 2005
 - 4) Behr R, Brestelli J, Fulmer JT, et al. Mild nephrogenic diabetes insipidus caused by Foxa1 deficiency. *J Biol Chem.* 279:41936-41. 2004
 - 5) Gattone VH 2nd, Wang X, Harris PC, et al. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. *Nat Med.* 9:1323-6. 2003
 - 6) Hara M, Verkman AS. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:7360-5. 2003
 - 7) Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 gene disruption in mice reduces brain swelling and mortality in pneumococcal meningitis. *J Biol Chem.* 280:13906-12. 2005
 - 8) Maeda N, Funahashi T, Hibuse T, et al. Adaptation to fasting by glycerol transport through aquaporin 7 in adipose tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:17801-6. 2004
 - 9) Hara-Chikuma M, Sohara E, Rai T, et al. Progressive adipocyte hypertrophy in aquaporin-7-deficient mice: adipocyte glycerol permeability as a novel regulator of fat accumulation. *J Biol Chem.* 280:15493-6. 2005
 - 10) Yang B, Song Y, Zhao D, et al. Phenotype analysis of aquaporin-8 null mice. *Am J Physiol Cell Physiol.* 288:C1161-70. 2005
 - 11) Calamita G, Ferri D, Gena P, et al. The inner mitochondrial membrane has aquaporin-8 water channels and is highly permeable to water. *J Biol Chem.* 280:17149-53. 2005
 - 12) Jahn TP, Moller AL, Zeuthen T, et al. Aquaporin homologues in plants and mammals transport ammonia. *FEBS Lett.* 574:31-6. 2004
 - 13) Morinaga T, Nakakoshi M, Hirao A, et al. Mouse aquaporin 10 gene (AQP10) is a pseudogene. *Biochem Biophys Res Commun.* 294:630-4. 2002
 - 14) Morishita Y, Matsuzaki T, Hara-chikuma M, et al. Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule. *Mol. Cell. Biol.* in press.
 - 15) Itoh T, Rai T, Kuwahara M, et al. Identification of a novel aquaporin, AQP12, expressed in pancreatic acinar cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 330:832-8. 2005
 - 16) Cho SJ, Sattar AK, Jeong EH, et al. Aquaporin 1 regulates GTP-induced rapid gating of water in secretory vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:4720-4. 2002
 - 17) Nakakoshi M, Morishita Y, Usui K, et al. Identification of a keratinocarcinoma cell line expressing AQP3. *Biol Cell.* in press.
 - 18) Shan Z, Li J, Zheng C, et al. Increased fluid secretion after adenoviral-mediated transfer of the human aquaporin-1 cDNA to irradiated miniature pig parotid glands. *Mol Ther.* 11:444-51. 2005
 - 19) Xiang Y, Ma B, Li T, et al. Acetazolamide inhibits aquaporin-1 protein expression and angiogenesis. *Acta Pharmacol Sin.* 25:812-6. 2004