

皮膚ケラチノサイトの水・グリセリンチャンネル AQP3 (アクアポリン3) の脂溶性ビタミンによる発現調節

明治薬科大学病態生理学教室

石橋 賢一

目的・背景

皮膚の角質層には水・グリセリンチャンネルであるアクアポリン3 (AQP3) が多く発現している。AQP3 は角質層のグリセリンと水の量を調整しており、皮膚の保湿にとっても重要な役割をはたしていることが AQP3 ノックアウトマウスの解析からあきらかになった。

われわれはこれまで AQP3 をはじめヒト、マウスのアクアポリンを7つあらたにクローニングしてきた(AQP3, 7-12)。さらに皮膚の AQP3 についてもビタミンA によって増加することをあきらかにしてきた。またケラチノサイトの腫瘍細胞(keratinocarcinoma)での内因性 AQP3 がソルビトールによっても増加することもあきらかにしてきた。

一方、皮膚の細かい傷のすみやかな修復はきめの細かい美的肌を保つために必須である。AQP3 によってそれが促進されている可能性があり AQP3 の発現を調節する物質を発見することは将来的に化粧品の開発のシードを提供する。これは老化による皮膚のダメージからの修復にも関与している可能性もある。さらに医療の現場においても圧迫潰瘍(床ずれ、褥瘡)など難治性の傷の治療にもつながりうる重要な知見を提供すると考えられる。

そこで癌細胞ではなく培養正常ヒト皮膚ケラチノサイトを用いて、軟膏薬としてよく用いられ、AQP3 の発現を調節する可能性のある脂溶性ビタミンであるビタミンEとD について検討した。

結果・考察

正常ヒト皮膚ケラチノサイト(NHEK) (PHK16-0b 細胞) を用いて実験した。少量のグリセロールで AQP3 の発現が刺激されるが中等量では抑制されるという結果は中等度濃度のグリセロールは毒性よりもネガティブフィードバックによる制御がおこなわれている可能性がある。グリセロールに浸透圧とは異なる特異的な細胞作用が存在することも示唆している。

また、カルシトリオール(活性型ビタミンD) の添加により AQP3 の RNA 発現量は濃度に依存して増加した。一方、酢酸トコフェロール(ビタミンE) 添加 ($2 \times 10^{-10} \text{M}$) によっても AQP3 の発現量の同程度の増加が見られた。これに対してトコフェロールのみでは添加濃度を変えても AQP3 の RNA 発現量および形態の変化は全く生じなかった。さらにトコフェロール添加後の培養が12時間後、24時間後でも共に AQP3 の発現量に変化は認められなかった。これはトコフェロール単体ではバイオアベイラビリティに問題がある可能性があるため今後検討されなければならない。

以前我々はケラチノカルチノーマ細胞においてビタミンA添加による AQP3 の発現

変化を認められなかったが、今回正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK) を用いることで、より正常に近い反応を検討できたのではないかと考えられる。

今回もちいた脂溶性ビタミンは皮膚疾患によく用いられるものなので AQP3 発現調節にどのように関与するかに興味もたれる。脂溶性物質の溶解に用いる DMSO だけで AQP3 の発現が増加するので vehicle の影響には細心の注意を払う必要があり、今回用いたエタノールは AQP3 の発現に影響をしないのを確認しているが、実際の化粧品などでは混合物が多いのでそれらの影響も考慮する必要がある。

今後、培養細胞での知見が皮膚組織においても認められるかだけでなく、ケラトカルチノーマ細胞における AQP3 の発現制御が正常皮膚ケラチノサイトと同様であるのかどうかも検討していく必要がある。これは、マウスでは AQP3 を介したグリセリン摂取が皮膚癌発育を促進するようなので、ケラトカルチノーマ細胞の AQP3 を減少させるが正常皮膚ケラチノサイトの AQP3 の発現を増加させる物質を同定することがより安全な化粧品の開発には望まれると考えられるからである。