

IV 異分野とのクロストーク

2. 水分子生物学とMRIへの期待

篠塚 崇徳/塗谷 睦生/安井 正人 慶應義塾大学医学部薬理学教室

水はわれわれの体を構成する主たる分子である。水分子の細胞内外の輸送には水チャネルであるアクアポリンが中心的な役割を果たしており、各臓器においてさまざまなアクアポリンが多様な生理機能を果たしている。脳の主要な水チャネルであるアクアポリン4 (AQP4) は、脳内の水環境の恒常性の中心的な役割を果たしており、特に近年、脳の水の流れを介した老廃物クリアランスシステムにおいて、重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかし、脳内の水循環とそれに対するアクアポリンの役割は、いまだ多くの部分が謎に包まれており、安定同位体によって標識された水分子を利用したMRIイメージングに加え、高い時空間分解能による水動態の可視化が待ち望まれている。本稿では、アクアポリンを中心とした水分子の生物学に関する解説とともに、われわれが進めているコヒーレントラマン散乱顕微鏡による脳の中の水動態の可視化に関する最新の知見について紹介する。

水チャネルの発見と水分子の生物学

われわれの体の約2/3は水で構成されている。体内の水分量は、体外との交換によって一定の範囲内に保たれている。体内の水分の約60%は細胞内に存在し、残りの40%は血液や組織液として細胞外に存在するとされる。細胞内外を隔てる細胞膜は、脂質二重層で形成されており、基本的には水分子を透過しない。それゆえ、細胞膜を介した水分子の透過には、水を選択的に通すチャネルの存在が想定されていたものの、長らくその実体は謎であった。この謎に対し、水チャネルの存在を世に知らしめたのが、1992年にAgreらによって発見されたアクアポリン1 (AQP1) である¹⁾。

AQP1の三次元的立体構造を利用した分子動力学的解析から、このチャネルがなぜ水分子に対して選択性を有するのかに関する知見が得られている²⁾。水分子は、分子構造として双極子であり、かつ各分子は水素結合でつながっている。AQP1のチャネル孔は、細胞膜の付近で最も狭くなっているが、この大きさは水分子が通過できるぎりぎりの大きさに相当する。さらに、最も径の小さい部位にあるアルギニン残基の側鎖のプラスの電荷が、水分子間の水素結合を分断し、プロトン (H⁺) を排除する。これにより、チャネル孔の中にたった1つの水分子が存在する瞬間を生み出し、水分子に対する選択性を有していると考え

られる。アクアポリンを介した細胞内外の水輸送は双方向性であり、アクアポリンを介して1秒あたり 3×10^9 個の水分子が細胞内外を通過すると考えられている。

現在までに、哺乳類では13種類のアクアポリン (AQP0～AQP12) が報告されている。それぞれのサブタイプが体内で特異的な分布様式を示し、各臓器において多様な生理機能を示している。例えば、腎臓の集合管細胞に存在するAQP2は、抗利尿ホルモン (バソプレッシン) による調節を受け、尿濃縮機構に直接関与する。また、水分子とともにグリセロールなどの小分子も通過するアクアグリセロポリンに属するAQP3は、皮膚の表皮、皮脂腺に分布し、皮膚の保湿や再生に関与する³⁾。

脳における主要なアクアポリンはAQP4であり、脳のグリア細胞の1種であるアストロサイトに発現している⁴⁾。アストロサイトは、神経細胞や血管の周囲へと突起を伸ばし、脳内環境の恒常性の維持のみならず、認知機能の調節などへの能動的な役割が近年知られるようになってきた。血管周囲に伸ばした突起構造は足突起と呼ばれ、血流の調節や血液との物質交換に重要である。AQP4は、この足突起において特異的な局在を示し、集積して砦盤の目のように規則正しく配列した構造 (アレイ構造) を形成することが知られている。この局在から、AQP4は脳実質と血管との水交換に重要な役割を果たしていると考えられており、脳浮腫の形成において