

2017年5月23日

徳島文理大学薬学部

昭和大学歯学部

理化学研究所



昭和大学



皮膚のコラーゲン維持における 亜鉛の役割を解明

本研究成果のポイント

- 亜鉛の輸送体「ZIP7」は皮膚線維芽細胞の増殖に必要
- 「ZIP7」は小胞体ストレスを抑制して幹細胞の増殖を支持する
- 皮膚のコラーゲン維持における亜鉛の新たな役割解明に貢献

徳島文理大学(学長 桐野豊)、昭和大学(学長 小出良平)、理化学研究所(理事長 松本紘)らの研究グループは、生体内の亜鉛が健康的な皮膚コラーゲンの維持に重要であることを、マウスを用いた研究から明らかにしました。これは、深田俊幸(徳島文理大学薬学部教授・昭和大学歯学部兼任講師・理化学研究所客員研究員)、美島健二(昭和大学歯学部教授)を中心とする共同研究グループ^[1]による研究成果です。

亜鉛は、生命活動に必要な微量元素の1つで、毎日の食事から摂取されています。生体内における亜鉛は、皮膚・骨・筋肉に多く存在することが知られており、何らかの原因によって生体内の亜鉛量が一定値を下回る「亜鉛欠乏状態」になると、創傷治癒の遅延・味覚の異常・免疫機能の低下など、様々な異常が生じます。中でも、皮膚症状は亜鉛欠乏によって現れやすい症状の一つと考えられており、亜鉛が皮膚の維持に重要な役割を果たしていると考えられています^[2]。しかし、これまで皮膚を形成する細胞での亜鉛の働きは十分に解明されていませんでした。

共同研究グループは、皮膚における生理機能が不明であった亜鉛の輸送体(亜鉛トランスポーター)^[3]「ZIP7」に注目し、その役割についてマウスと培養細胞を用いた検討から解明に挑みました。その結果、ZIP7が欠損するとコラーゲンを産生する線維芽細胞が減少し、皮膚が著しく薄くなることが分かりました。さらに詳細に調べると、ZIP7の欠損によって線維芽細胞のもとになる間葉系幹細胞^[4]の小胞体に亜鉛が蓄積し、小胞体内にあるタンパク質の形作りに関わるプロテインジスルフィドイソメラーゼ(PDI)^[5]が不活化されて、小胞体ストレス^[6]が過剰に亢進することによる細胞死が誘導されることが分かりました。

今回の成果は、亜鉛トランスポーターZIP7が皮膚のコラーゲン維持に必要であることを示しています。今後、ZIP7の機能を詳細に調べることで、加齢による皮膚の変化や皮膚がん・アトピー性皮膚炎といった皮膚に関連する病気において、ZIP7が有用な治療ターゲットとなることが期待されます。

本成果は『*Journal of Investigative Dermatology*』の電子版に米国東部時間5月22日に掲載されます。

1. 背景

亜鉛は必須微量元素の1つであり、食事によって摂取された亜鉛は全身の細胞内に取り込まれ、様々な生理応答を制御するために使われます。これまでの報告から、生体内に摂取された亜鉛は、皮膚・骨・筋肉に多く蓄積されていることが知られており、これらの器官を形成する細胞で重要な働きをしていると考えられています。

私たちは毎日の食事から亜鉛を摂取していますが、何らかの原因によって生体内の亜鉛量が低下する亜鉛欠乏状態が生じると、皮膚疾患・味覚異常・生殖機能低下・免疫不全などの症状が現れることが知られています。従って、生体内の亜鉛は常に適切なレベルで調節されている必要があり、それを担う生体内の分子が亜鉛トランスポーターと呼ばれる亜鉛の輸送体です。亜鉛トランスポーターによって運ばれる亜鉛は、シグナル因子(亜鉛シグナル)として細胞内情報の伝達制御に重要な役割を果たし、様々な生理応答を調節していると考えられています^[3]。

これまでに報告されている亜鉛トランスポーターの機能として、例えば、亜鉛トランスポーターZIP13は骨などの形成に関わる増殖因子BMP^[7]や組織発生で重要な役割を持つ増殖因子TGF- β ^[8]の情報伝達制御に関わることが示されています^[9]。また、亜鉛トランスポーターZIP10はBリンパ球の維持と機能を制御し、獲得免疫に重要であることが分かっています^[10,11]。このように、それぞれの亜鉛トランスポーターが制御する機能には、生物学的な特異性があることが示されています^[3]。しかし、亜鉛が皮膚においてどのような役割をもっているのか、特に「皮膚のコラーゲン産生や維持に亜鉛がどのように関わっているのか」については、その詳しいメカニズムは明らかにされていませんでした。

2. 研究手法と成果

共同研究グループは、皮膚における役割が不明であった亜鉛トランスポーターZIP7が、線維芽細胞に存在することを見出しました。そこで、I型コラーゲン遺伝子が発現する線維芽細胞でZip7遺伝子が欠損するマウスを作製し、皮膚の特徴を解析しました。その結果、Zip7遺伝子を欠損したマウスでは皮膚の薄弱化が生じ、コラーゲン線維の顕著な減少が認められました(図1)。さらに、皮下脂肪の減少・骨密度の低下・歯牙の形成異常・軟骨組織の異常も確認されました。これらの組織を形成する細胞はいずれも間葉系幹細胞^[11]から分化することから、間葉系幹細胞におけるZIP7の役割を検証しました。間葉系幹細胞におけるZIP7の遺伝子を不活化させたところ、細胞増殖が抑制され、さらに線維芽細胞や骨芽細胞への分化誘導が著しく阻害されました。以上のことから、ZIP7は間葉系幹細胞の増殖や分化に関係していることが示唆されました。

次に、間葉系幹細胞の増殖と分化に、ZIP7がどのようなメカニズムで関係しているか検証しました。その結果、ZIP7の欠損により小胞体ストレスに応答する遺伝子の増加と、細胞の増殖と分化に関連する遺伝子の減少が認められました。つまり、ZIP7の欠損によって、小胞体ストレスを介する細胞死(アポトーシス)が亢進していることが示されました。

さらに、ZIP7の欠損による小胞体ストレス応答の上昇が、どのようなメカニズムで起きているのか検証するために、小胞体でのタンパク質の品質管理に関わるPDIを解析しました。その結果、ZIP7の欠損によって小胞体内に亜鉛が過剰に蓄積していること、この過剰な亜鉛がPDIを凝集させてその活性を抑えていることが確認されました。これらの結果から、ZIP7は小胞体内の亜鉛量を調節し、PDIの活性を適正化することで、小胞体ストレス応答の上昇を制限していることが明らかになりました。

今回の結果は、皮膚のコラーゲン産生とその維持において、ZIP7 が極めて重要な制御因子であることを示しています(図 2)。

3. 今後の期待

今回の解析から、皮膚のコラーゲンを維持するためには、細胞内の亜鉛を制御する亜鉛トランスポーターZIP7 の働きが重要であることが明らかとなりました。このことは、ZIP7 の働きによって運ばれる亜鉛が、皮膚の形成に必須であることを示しています。皮膚のコラーゲンは皮膚の弾力性や強靭性に関与し、加齢による皮膚の変化にも影響を及ぼします。今後、ZIP7 の機能を制御するしくみや化合物を見つけることで、加齢による変化への対策や、皮膚疾患の治療法の開発に繋がることが期待されます。

原論文情報

著者 :

Bum-Ho Bin, Jinhyuk Bhin, Juyeon Seo, Se-Young Kim, Eunyong Lee, Kyuhee Park, Dong-Hwa Choi, Teruhisa Takagishi, Takafumi Hara, Daehee Hwang, Haruhiko Koseki, Yoshinobu Asada, Shinji Shimoda, Kenji Mishima, Toshiyuki Fukada

論文タイトル :

“Requirement of zinc transporter SLC39A7/ZIP7 for dermal development to fine-tune endoplasmic reticulum function by regulating protein disulfide isomerase”

論文および雑誌情報等 :

Journal of Investigative Dermatology 2017, DOI: 10.1016/j.jid.2017.03.031

URL: <http://www.jidonline.org>

<報道担当・問い合わせ先>

(発表者・問い合わせ先)



徳島文理大学薬学部 病態分子薬理学研究室 教授
昭和大学歯学部 口腔病態診断科学講座 口腔病理学部門 兼任講師
理化学研究所統合生命医科学研究センター 客員研究員
深田 俊幸 (ふかだ としゆき)
TEL : 088-602-8593 FAX : 088-655-3051
fukada@ph.bunri-u.ac.jp



昭和大学歯学部 口腔病態診断科学講座 口腔病理学部門 教授
美島 健二 (みしま けんじ)
TEL: 03-3784-8168 FAX : 03-3784-2870
mishima-k@dent.showa-u.ac.jp

(報道担当・問い合わせ先)

徳島文理大学

広報企画官 戸川 友美 (とがわ ゆみ)

TEL : 088-602-8611 FAX : 088-626-6264

togawa@tks.bunri-u.ac.jp

学校法人 昭和大学 総務課 (広報担当)

TEL : 03-3784-8011 FAX : 03-3784-8012

press@oft.showa-u.ac.jp

理化学研究所 広報室 (報道担当)

TEL : 048-467-9272 FAX : 048-462-4715

ex-press@riken.jp

<補足説明>

[1] 共同研究グループ

深田俊幸(徳島文理大学・昭和大学・理化学研究所), Bum-Ho Bin・美島健二(昭和大学), 朝田芳信・下田信治(鶴見大学), 古関明彦(理化学研究所), 高岸照久・原貴史(徳島文理大学), Jinhyuk Bhin・Daehee Hwang (Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology), Juyeon Seo・Se-Young Kim (Amorepacific R&D), Eunyoung Lee (Korea University), Kyuhee Park・Dong-Hwa Choi (Gyeonggi Institute of Science & Technology Promotion)

[2] 参考文献: Kawamura et al., *Journal of Zinc Nutritional Therapy* 2014, 4: 49-52.

[3] 亜鉛トランスポーター

生体内の亜鉛の恒常性維持を担う亜鉛の輸送体で, その機能と構造的特徴から ZIP と ZnT トランスポーターに分類される。

参考文献: Hara T. et al., *Journal of Physiological Sciences*, 2017, 67: 283-301.

[4] 間葉系幹細胞

発生過程で中胚葉から分化する細胞であり, 線維芽細胞・骨芽細胞・軟骨細胞・脂肪細胞・筋細胞などに分化する能力を有する。

[5] プロテインジスルフィドイソメラーゼ(PDI)

細胞内小器官の小胞体に存在するタンパク質であり, 小胞体で産生されるタンパク質の整形に関わっている。PDI の活性が低下すると, 細胞内に不完全なタンパク質が多くなり, 小胞体ストレスが上昇する。

[6] 小胞体ストレス

細胞内小器官の小胞体が活動することによって, 小胞体にかかる負荷(ストレス)を指す。ストレスが軽度の場合は救済機構が働き小胞体の機能を維持するが, ストレスが過剰に蓄積した場合は, 救済機構から細胞死へとスイッチが切り替わる。

[7] BMP (Bone Morphogenetic Protein)

BMP は TGF- β ファミリーに含まれ, 骨や血管をはじめとする様々な組織の形成に関わる増殖因子である。

[8] TGF- β (Transforming Growth Factor- β)

TGF- β は, 組織発生・細胞分化・胚発生など, 多方面の生理現象において重要な役割を持つ増殖因子である。

[9] 参考文献: Fukada et al., *PLOS One* 2008; 3: e3642

[10] 参考文献: Miyai et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111:11780-11785.

[11] 参考文献: Hojyo et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 11786-11791.

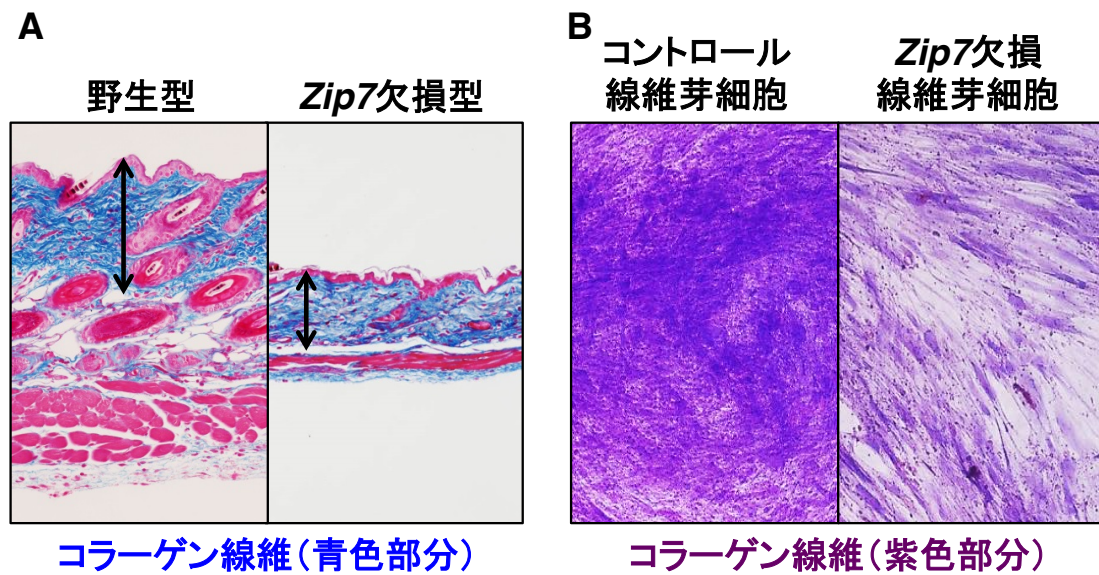


図1: Zip7 欠損によるコラーゲン線維の減少

- A: Zip7 欠損マウスの皮膚に見られるコラーゲン線維の減少 (アザン染色によるコラーゲン線維の染色)
 B: 間葉系幹細胞での Zip7 欠損は, 線維芽細胞の減少とコラーゲン産生の低下を引き起こす。

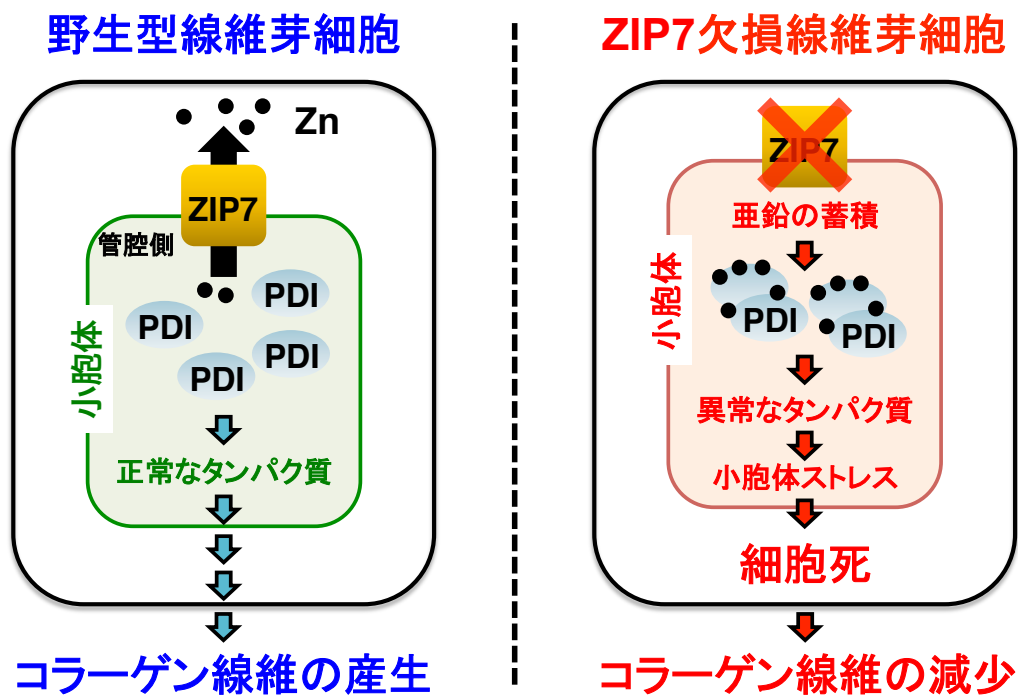


図2: 今回の研究で明らかになった皮膚における ZIP7 の役割

ZIP7 は、線維芽細胞の PDI 活性化を支持して小胞体ストレスを軽減することにより、コラーゲン線維の産生に関与する (左)。ZIP7 の欠損は小胞体ストレスの亢進と細胞死をもたらし、皮膚のコラーゲン線維を減少させる (右)。