



浸透圧で免疫を活性化する！？

西中 徹

ヒトの体重の約60%は水である。その約2/3は細胞の中にあり、残り1/3は細胞と細胞の間にあって細胞外環境を構成している。細胞の内外は半透性の細胞膜で仕切られており、水は溶質、いわゆる浸透圧物質の濃度差により細胞内外を移動している（受動拡散）。

細胞が細胞内よりも浸透圧の高い環境に置かれると、細胞内から水が流出し、細胞容積の減少（細胞の萎縮）や細胞内容物の濃縮が起こる。培養細胞の系ではミトコンドリア機能の損傷などさまざまな有害な変化が起こり、最終的には細胞死に至る。

このような高浸透圧ストレスに対して細胞は、内部の浸透圧物質の濃度を上昇させることで浸透圧差を解消させている。酵母においてはグリセロールが、哺乳動物細胞においてはソルビトールやベタインなどが浸透圧物質として機能する。また酵母では、高浸透圧ストレスに対してSln1およびSho1タンパク質がセンサーとして働き、転写因子Sko1, Hot1, Msn2/Msn4を介してグリセロール-3-リン酸脱水素酵素を誘導してグリセロールの生合成を促進する¹⁾。哺乳動物ではまだSln1やSho1に相当する分子が見つかっていないが、高浸透圧に応答する転写因子として*rel/NF-κB*ファミリーと近縁のNFAT5 (nuclear factor of activated T cell 5) が見いだされ、グルコースを還元してソルビトールを生成するアルドース還元酵素やベタインの輸送に関わるNa⁺/Cl⁻/ベタイン共輸送体などの発現を調節していることが明らかとなった^{1,2)}。

酵母のような単細胞生物と異なり、哺乳動物のような多細胞生物の内部環境は一定に保たれており、腎臓を除いては一般に急激な浸透圧の変化が少ないと考えられている。腎臓では尿の濃縮が起こるため、髄質細胞は高塩濃度の尿に曝され、その浸透圧は血清の290 mOsmに対して1500 mOsmにも達する³⁾。NFAT5は前述の浸透圧調節に関わるタンパク質の発現を介して浸透圧ストレスから細胞を保護していると考えられ、事実、NFAT5遺伝子を欠失させた遺伝子改変マウスでは腎髄質細胞の著明な萎縮が見られる⁴⁾。

では、NFAT5は腎臓でのみ機能しているのだろうか？ 実はNFAT5は免疫に関係する胸腺で高発現している³⁾。実際、リンパ球のT細胞上の受容体を刺激するとT細胞

の成熟とともにNFAT5が強く発現される。またNFAT5の機能が欠失あるいは抑制された遺伝子改変マウスではT細胞数の減少が見られ、T細胞の分化・増殖とNFAT5の間に密接な関係が認められる^{3,4)}。さらに、胸腺や脾臓組織では血清に比べて30 mOsmほど浸透圧が高くなっていることも示された⁴⁾。

では、このような高浸透圧ストレスとNFAT5の活性化はいかにして起こるのだろうか？ ここでHoが、興味深い仮説を提唱している¹⁾。それによると、胸腺などではリンパ球が活発に分裂増殖しているため組織内の細胞密度が高くなり、その結果、細胞外部の浸透圧が高まるので、細胞はいわゆる“環境性”の高浸透圧ストレスを受ける。一方、細胞内では分裂増殖に伴うタンパク質などの巨大分子を生合成するためにアミノ酸などの浸透圧物質が消費され、外部に比べて細胞内の浸透圧が低下する。この“機能性”の高浸透圧ストレスを受け、外部から受ける“環境性”の高浸透圧ストレスと同様に細胞から水が流出する。そして、このような高浸透圧ストレスが合わさって、NFAT5の発現を誘導するというのである。

実際に、アミノ酸を除いた等張の培地でヒトの線維芽細胞を培養すると、細胞内のアミノ酸量の低下、細胞の萎縮といった“機能性”高浸透圧ストレスと、NFAT5の発現上昇が認められる⁵⁾。このように、細胞を取り巻く微小環境における浸透圧変化は、リンパ球の増殖すなわち免疫応答の調節因子の一つであると考えられる。

水の動態は、重要な情報伝達因子として、免疫をはじめとするさまざまな生体機能の調節に関わっている可能性がでてきた。水はすべての生物に必要な不可欠な物質であり、今後、水の動態や浸透圧を介した細胞内情報伝達機構の全容解明が待ち望まれる。

- 1) Ho, S. N.: *J. Cell. Physiol.*, **206**, 9 (2006).
- 2) Jeon, U. S. *et al.*: *Acta. Physiol.*, **187**, 241 (2006).
- 3) Trama, J. *et al.*: *J. Immunol.*, **169**, 5477 (2002).
- 4) Go, W. Y. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 10673 (2004).
- 5) Franchi-Gazzola, R. *et al.*: *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **280**, C1465 (2001).