

[プレスリリース] 平成29年10月24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



毛包と表皮の形成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「ZIP10」は毛包と表皮の形成に必須
- 「ZIP10」は上皮性組織を造る細胞に重要
- 毛や皮膚の形作り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)の研究グループは、生体内の亜鉛が皮膚の毛包と表皮の形成に重要であることを、マウスと培養細胞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つであり、生体内における亜鉛は、皮膚・骨・筋肉に多く存在しています。何らかの原因によって生体内の亜鉛量が減少すると、皮膚炎や骨密度の低下などを発症する「亜鉛欠乏症」となります。特に、皮膚表皮の脆弱化や脱毛は亜鉛の欠乏によって現れやすい症状として知られており、これらの組織の形成や維持に亜鉛が重要な役割を果たしていると考えられています^[2]。しかしながら、毛や皮膚の形作りに重要とされる毛包や表皮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、皮膚の毛包に発現する亜鉛の輸送体(亜鉛トランスポーター)^[3]「ZIP10」に注目し、その役割について、マウスと培養細胞を用いた実験から解明に挑みました。その結果、ZIP10が欠損すると表皮の形成が著しく阻害され、皮膚バリア機能^[4]が失われることが分かりました。また、毛包の形成も阻害されて、ZIP10の欠損が毛の形成にも支障をきたすことが判明しました。さらに詳細に調べると、毛や表皮などの上皮性組織の形作りに重要な転写因子であるp63の活性が、ZIP10の欠損によって低下することが分かり、ZIP10が輸送する亜鉛が、p63の活性制御に関与していることが明らかになりました。

今回の成果は、亜鉛トランスポーターZIP10が毛包や表皮の形成に必要であることを示しています。今後、ZIP10の機能を詳細に調べることで、毛や皮膚に関連する病気において、ZIP10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、『米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)』の電子版に米国東部時間10月23日に掲載されました。

<研究成果の内容>

1. 背景

亜鉛は必須微量元素の1つであり、食事や飲料などによって摂取された亜鉛は亜鉛トランスポーターと呼ばれる亜鉛の輸送体を介して全身の細胞内に取り込まれ、さまざまな生理応答を制御するために使われます。亜鉛は、皮膚や骨および筋肉などに比較的多く蓄積されており、これら組織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。

一方、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の状態が生じると、皮膚炎や骨密度の低下、味覚の異常、あるいは免疫不全などの症状が現れることが知られています(亜鉛欠乏症)。従って、生体内の亜鉛は、亜鉛トランスポーターによって適切なレベルに制御されています。さらに、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の役割を果たし、さまざまな生理応答を調節して生体の恒常性の維持に貢献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は骨や組織発生などの形成に関わる増殖因子BMP^[5]やTGF- β ^[6]の情報伝達制御に関わることが示されています^[7]。また、亜鉛トランスポーターZIP7は小胞体ストレス^[8]の制御に関して重要であることが分かっています^[9,10]。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]。その一方で、以前から亜鉛の欠乏が重篤な皮膚炎や脱毛をもたらすことが知られていましたが、亜鉛が毛包や表皮の形成や維持にどのような役割をもっているのか、詳しい仕組みは明らかにされていませんでした。

2. 研究手法と成果

最初に共同研究グループは、亜鉛トランスポーターZIP10が皮膚の毛包に限局的に発現することを見出しました(図1)。そこで、ケラチン14遺伝子を発現する上皮系細胞でZip10遺伝子が欠損するマウスを作製し、皮膚の特徴を詳細に解析しました。その結果、Zip10遺伝子が欠損したマウスでは、表皮の形成不全を伴う著明な菲薄化と毛包の減少が生じ、皮膚バリア機能の損失も認められました(図1)。また、ZIP10は胸腺髄質の上皮性領域にも発現しており、Zip10遺伝子を欠損したマウスでは胸腺の萎縮も認められました。これらの組織を形成する細胞はいずれも上皮系幹細胞^[11]から分化することから、マウスの毛包からZIP10発現細胞を単離してその性質を調べました。その結果、ZIP10発現細胞は幹細胞や前駆細胞の特徴を示す遺伝子群を多く発現しており、ZIP10が上皮性組織の発生に深く関係していることが示唆されました。

次に、ZIP10がどのようなメカニズムで表皮や毛包の形成に関係しているか検証しました。その結果、ZIP10の欠損によって、毛や表皮などの上皮性組織の発生に重要な転写因子p63の転写産物の顕著な減少が認められました。さらに、p63の転写活性はZIP10の発現によって亢進すること、p63は亜鉛依存的に転写活性が上昇することを確認し、ZIP10がp63の転写能の活性化に重要な役割を果たしていることが示されました。これらの結果から、毛や表皮などの上皮性組織の発生段階において、ZIP10はこれらの組織を構成する細胞の亜鉛量を調節し、p63の転写活性を適正化することで、毛や表皮などの上皮性組織の形成に関与していることが明らかになりました(図2)。

今回の結果は、毛包と表皮の形成において、ZIP10が極めて重要な制御因子であることを示しています。

3. 今後の期待

今回の研究から、毛包と表皮の正常な形成のためには、細胞内への亜鉛の導入を制御する亜鉛トランスポーターZIP10 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、ZIP10 の働きによって運ばれる亜鉛が、毛や皮膚を構成する上皮性組織の形作りに必須であることを示しています。表皮は、水分の蒸散や外来成分の侵入を防ぐバリア(障壁)として重要な役割を担っています。一方、毛包は、皮膚組織を構成するさまざまな上皮細胞の幹細胞や前駆細胞を含んでいます。超高齢化社会を迎える日本のような先進国では、加齢による表皮や毛髪の衰えは、健康維持の観点に加えて、審美的にも大きな関心を集めています。今後の研究がもたらす ZIP10 の詳細なメカニズムの解明や、ZIP10 の機能を制御する化合物の同定などに関する成果は、老化による毛や皮膚の変化への対策や、皮膚炎や脱毛症などのこれらの組織が関連する病気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 Bina, Jinhyuk Bhin, Mikiro Takaishi, Koh-ei Toyoshima, Saeko Kawamata, Kana Ito, Takafumi Hara, Takashi Watanabe, Tarou Irié, Teruhisa Takagishi, Su-Hyon Lee, Haeng-Sun Jung, Sangchul Rho, Juyeon Seo, Dong-Hwa Choi, Daehee Hwang, Haruhiko Koseki, Osamu Ohara, Shigetoshi Sano, Takashi Tsuji, Kenji Mishima, ***Toshiyuki Fukada (*corresponding author)**

論文タイトル

Requirement of zinc transporter ZIP10 for epidermal development: Implication of the ZIP10-p63 axis in epithelial homeostasis

雑誌および論文情報

雑誌: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*

DOI: 10.1073/pnas.1710726114

URL: www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1710726114

<補足説明: 参照資料等>

[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), 川真田朗子・伊藤伽奈・高岸照久・原貴史 (徳島文理大学), 入江太朗 (岩手医科大学・昭和大学), Bum-Ho Bin・美島健二 (昭和大学), 高石樹朗・佐野栄紀 (高知大学), 豊島公栄・渡辺隆・古関明彦・小原収・辻孝 (理化学研究所), Jinhyuk Bhin (The Netherlands Cancer Institute), Su-Hyon Lee・Haeng-Sun Jung (Bio Solution Corporation), Sangchul Rho (Pohang University of Science and Technology), Juyeon Seo (Amorepacific R&D), Dong-Hwa Choi (Gyeonggi Institute of Science & Technology Promotion), Daehee Hwang (Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology)

[2] 参考文献: *Zinc Signals in Cellular Functions and Disorders*, Fukada T., Kambe T. (eds), Springer, 2014

[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] 皮膚バリア機能

体表面を被っている皮膚には、肌の水分の保持や、外部から異物が侵入するのを防ぐ役目があり、これを皮膚バリア機能という。角質を含む表皮や皮脂膜が皮膚のバリア機能の役目を担っている。

[5] 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さまざまな組織の形成に関わる増殖因子である。

[6] 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。

[7] 参考文献: Fukada T. et al., *PLoS One* 2008, 3: e3642

[8] 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、小胞体自身にかかる負荷(ストレス)を指す。ストレスが軽度の場合は、救済機構が働いて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細胞死を誘導する。

[9] 参考文献: Ohashi W. et al., *PLoS Genetics* 2016, 12: e1006349

[10] 参考文献: Bin BH. et al., *J. Invest. Dermatol.* 2017, 137: 1682-1691

[11] 上皮系幹細胞

上皮性組織を構成する諸細胞への多分化能を有する細胞を指す。

<補足説明:図>

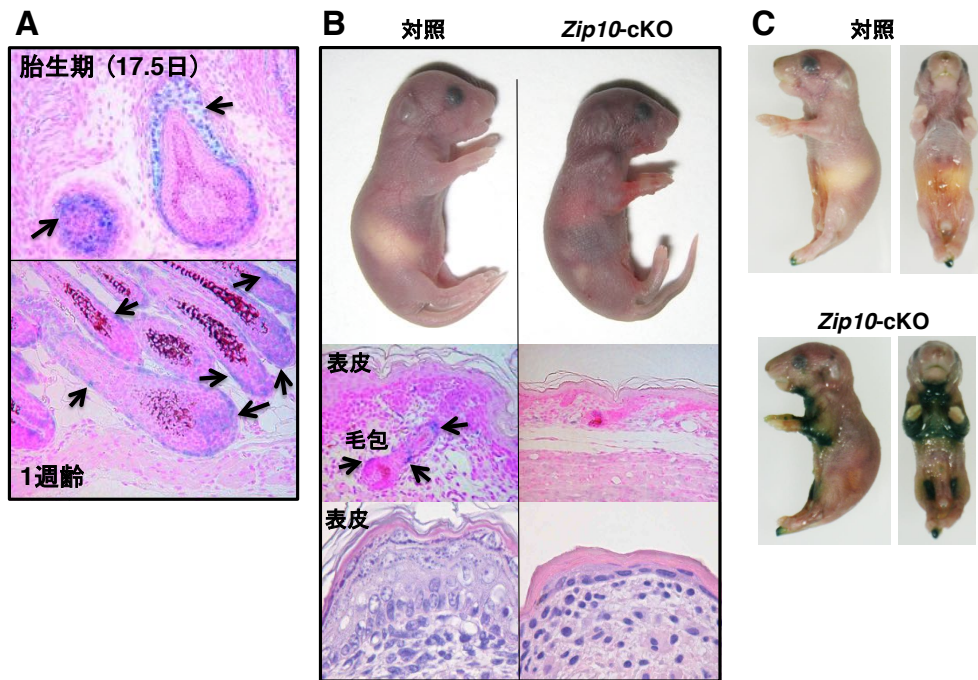


図1: *Zip10* 欠損による皮膚の異常

- A. 対照マウスの毛包における *Zip10* 遺伝子の発現 (青色部分と矢印)
- B. *Zip10* 遺伝子の欠損による皮膚の異常
Zip10 遺伝子の欠損 (*Zip10*-cKO) は、表皮の形成不全を伴う皮膚の菲薄化と毛包の消失を引き起こす。(青色部分と矢印は *Zip10* 遺伝子の発現を示す)
- C. *Zip10* 遺伝子の欠損がもたらす皮膚バリア機能の障害
Zip10-cKO マウスでは、皮膚バリア機能の損失による色素の沈着が認められる。

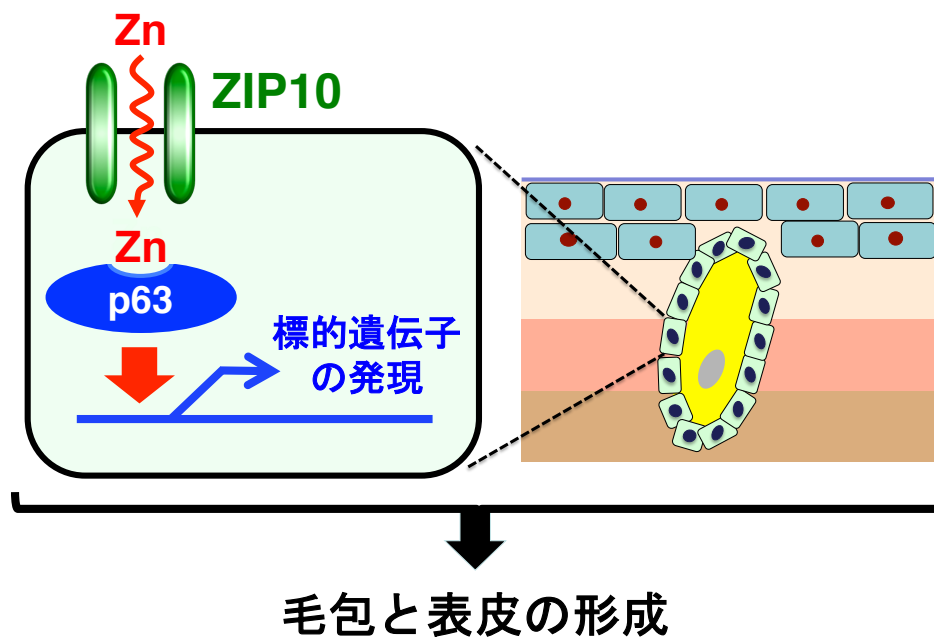


図2: 今回の研究で明らかになった毛包と表皮の形成における ZIP10 の役割

毛包や表皮などの上皮性組織の発生段階において、ZIP10 はこれらの組織を構成する細胞の亜鉛量を調節し、p63 の転写活性を適正化することで、毛や皮膚の形成に関与している。