

Title	マウスバズプレッシンV1a, V1b受容体遺伝子のクローニングと解析
Sub Title	
Author	菊池, 信太郎(Kikuchi, Shintaro) 高橋, 孝雄(Takahashi, Takao)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.T73- T85
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040601-0073">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040601-0073</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

マウスバゾプレッシン V1a, V1b 受容体遺伝子のクローニングと解析

慶應義塾大学医学部小児科学教室

(指導：高橋孝雄教授)

きく ち しん たらう  
菊 池 信太郎

(平成 15 年 11 月 27 日受付)

Key Words : V1a vasopressin receptor, V1b vasopressin receptor, gene, cloning, mouse

アルギニンバゾプレッシン (以下 AVP) 受容体は、AVP に特異的な膜受容体である。様々な AVP の生理作用はこの受容体を介して発現する。1970 年代以降、AVP 受容体にはそのシグナル伝達機構の違いにより、2 つのサブタイプが存在することが明らかになった。腎臓では cyclic AMP (以下 cAMP) 依存性シグナル伝達により抗利尿作用が、肝臓では cAMP 非依存性シグナル伝達 (イノシトール 3 リン酸を介するシグナル伝達) によりグリコーゲン分解作用が発現する。このシグナル伝達機構の違いによって、腎臓に存在する受容体は V2 受容体、肝臓に存在する受容体は V1 受容体と分類された<sup>1,2)</sup>。V1 受容体はさらに組織分布や種々の薬物 (リガンド) に対する反応性の違いにより、V1a と V1b の 2 種類の受容体に分類される<sup>3,4)</sup>。

AVP 受容体遺伝子のクローニングについては、ヒト V2 受容体遺伝子<sup>5)</sup>、ラット V2 受容体 complementary DNA (以下 cDNA)<sup>6)</sup>、ヒトおよびラット V1a 受容体遺伝子<sup>7-9)</sup>、ヒトおよびラット V1a 受容体 cDNA<sup>10,11)</sup>、ヒトおよびラット V1b 受容体 cDNA<sup>12-14)</sup> の報告がある。V2, V1a, V1b 受容体遺伝子は、いずれも G 蛋白結合型受容体に共通な構造的特徴である 7 つの細胞膜貫通ドメイン構造を持つ。また、オキシトシン受容体に類似した塩基配列を持つため、オキシトシン受容体サブファミリーとして分類される。この所見は、V2, V1a および V1b 受容体遺伝子が、古代生物ではオキシトシン受容体と共通の遺伝子から派生したことを示唆する。

V2 受容体は腎に特異的に発現する。V2 受容体を介し、AVP の主な生理作用である腎集合管における水の

再吸収を調節する抗利尿ホルモン作用が発現する<sup>15)</sup>。V1a 受容体は、血管平滑筋、副腎、膵臓、リンパ組織、タイプ II の肺胞上皮、脳、生殖器、網膜上皮に分布する<sup>7,9)</sup>。V1a 受容体を介し、血管平滑筋収縮<sup>10,16)</sup>、肝臓でのグリコーゲン分解およびグルコースの放出<sup>17)</sup>、肝細胞分裂または他の細胞の有糸分裂を惹起する生理作用、血小板での凝集作用<sup>18)</sup>、膵臓での  $\beta$  細胞からのインスリン分泌調節<sup>19)</sup>、副腎での腺細胞からのコルチゾールやアルドステロンの分泌促進が発現すると考えられている<sup>20,21)</sup>。V1b 受容体は、下垂体、胸腺、心臓、肺、膵臓、副腎、腎臓、精巣に分布する<sup>12,13)</sup>。V1b 受容体を介し、下垂体前葉における adrenocorticotrophic hormone (以下 ACTH) 放出調節作用<sup>13)</sup>、脳内における神経伝達物質作用が発現すると考えられている。

腎以外の組織における未知の AVP の生理作用は、V1a または V1b 受容体を介し発現すると考えられる。血管収縮作用は、イヌおよびラットの尿崩症モデルで血清浸透圧の上昇時および循環血液の減少時に、V1a 受容体を介し発現することが明らかにされている<sup>16)</sup>。一方、イヌの心不全モデルでは、V1 (V1a および V1b) 受容体選択的アゴニストは平均動脈血圧と末梢血管抵抗を下げ、心拍出量を増大させる作用を発現することが明らかにされている<sup>22)</sup>。この成績から、心不全時における血行動態の改善に対する V1 受容体選択的アゴニストの有効性が期待されている<sup>22)</sup>。また、AVP は神経伝達物質または神経刺激物質として、記憶の形成、社会的発達、精神病発症に関与し<sup>23-26)</sup>、これらの作用は V1b 受容体遺伝子を介していることがラットを用いた実験から推測さ

本論文は、Kikuchi S, Tanoue A, Goda N, Matsuo N, Tsujimoto G : Structure and sequence of the mouse V1a and V1b vasopressin receptor genes. *Jpn J Pharmacol* 81 : 388-392, 1999 の一部を含む。