慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

| | |
|---|---|
| Title | 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 |
| Sub Title | |
| Author | 菊池, 信太郎(Kikuchi, Shintaro) |
| 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.7- |
| JaLC DOI | |
| Abstract | |
| Notes | 号外 |
| Genre | Journal Article |
| URL | https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0007 |

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.

# 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

菊池　信太郎

## 内容の要旨

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、様々なAVPの生理作用はこの受容体を介して発現する。AVP受容体には２つのサブタイプ、V1およびV2受容体が存在する。シグナル伝達機構の違いによって、主に腎臓に存在するV2受容体と、主に肝臓に存在するV1受容体に分類されている。V1受容体はさらに組織分布や種々の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。V1a受容体は、血管平滑筋、副腎、脳などに発現し、血管平滑筋収縮、肝臓でのグリコーゲン分解およびグルコースの放出、血小板での凝集作用に関与していると考えられている。一方、V1b受容体は、下垂体、胸腺、心臓、肺などに発現し、下垂体前葉におけるACTH放出調節作用、脳内における神経伝達作用に関与していると考えられている。腎以外でのAVPの生理作用の多くは、V1aおよびV1b受容体を介して発現すると考えられているが、その詳細は不明である。今回著者は、V1aおよびV1b受容体遺伝子を介したAVPの生理機能解析のための遺伝子改変動物の作製を目的として、マウスV1aおよびV1b受容体遺伝子の同定と塩基配列の決定を行い、これらの遺伝子を用いた解析を行った。

マウスV1aおよびV1b受容体遺伝子をクローニングし、塩基配列の決定と構造解析を行った結果、V1aおよびV1b受容体遺伝子は、V2受容体同様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っていた。5'上流領域の解析により、両遺伝子は典型的なハウスキーピング遺伝子である可能性が示唆された。また典型的な遺伝子発現プロモーター配列を持たないことから、V1a、V1b受容体遺伝子は、未知の普遍的生理作用に関与し、生理的状況に応じて柔軟に発現すると推測された。

V1a、V1b受容体遺伝子の発現組織分布はマウス、ラット、ヒトで異なる。マウスにおいては、V1a受容体遺伝子はRT-PCR解析では、脳、肝臓、腎臓、心臓、肺、大動脈、脾臓で、Northern blot解析では、肝臓のみで発現が確認できた。また、脳における*in situ* hybridization解析では視索上核で特異的に発現していた。V1b受容体遺伝子は、RT-PCR解析では、下垂体、心臓、肺、大動脈、肝臓、腎臓、脾臓で、*in situ* hybridization解析では、海馬で特異的に発現していた。バゾプレッシンは種によって部分的に異なる複数の部位で、神経伝達物質と情動行動に関わる可能性が推測された。V1a、V1b受容体遺伝子改変動物は、バゾプレッシンの様々な生理作用の解析に有用と思われる。

## 論文審査の要旨

バゾプレッシン受容体には３種の受容体（V1a、V1b、V2）が存在する。バゾプレッシンの主な生理作用の一つである抗利尿作用は、腎のV2受容体を介して発現する。一方、V1a、V1b受容体を介した生理作用については不明な点が多く、その解明には遺伝子改変動物を用いた解析などが有用である。本研究ではバゾプレッシン受容体遺伝子改変動物の作製を目的としてマウスV1a、V1b受容体遺伝子のクローニングを行い、同遺伝子の解析を行った。本研究により、両受容体遺伝子はともに２つのエクソンを有する10kbの遺伝子であり、ハウスキーピング遺伝子の特徴を有していることが示された。また、V1a、V1b受容体遺伝子の塩基配列および構造は、マウス、ラット、ヒトにおいて極めて類似していることが示された。一方、遺伝子発現の組織分布に動物間で差があることから、V1a、V1b受容体の生理作用には種差があることが示唆された。

審査では、一部の専門用語の使用法、および結合実験の解析方法の記載を改善するように指摘された。以上の点については、最終投稿原稿で加筆、修正することとした。V1a受容体が細胞膜に限局して発現することを示した実験において、対照実験の必要性が指摘された。遺伝子転写開始部位を推測するためには、転写因子結合配列の存在のみならず、他の新たなアプローチを用いた検討が必要であるとの指摘がなされた。バゾプレッシン受容体遺伝子がオキシトシン受容体遺伝子と共通の遺伝子から派生したと結論付けるためには、イントロン挿入部位など遺伝子構造に関する解析に加えて、さらなる検討が必要であると指摘された。次に、V1a受容体遺伝子が、マウス、ヒト、ラットにおいて、主に肝臓で発現していることの意義について質問された。V1受容体を介したバゾプレッシンの作用が糖尿病発症と関連している可能性について、最近の報告を含めて解答された。バゾプレッシンはV1a受容体を介して血管平滑筋を収縮させることから、V1a受容体拮抗薬が高血圧、心不全の治療に有用である、とした点について、その効果については慎重に検討する必要がある、との指摘があった。バゾプレッシンの未知の生理作用のなかで、今後、特に解明が期待されるものについて質問された。中枢神経系における機能、特に、ニューロペプチドとしての新たな機能解析が期待され、遺伝子改変動物の行動解析等が特に有用であると回答された。

以上、本研究は、マウスV1a、V1b受容体遺伝子の解析方法の一部に改善の余地があり、また、各種疾患におけるバゾプレッシンの関与については今後の研究課題であるものの、両遺伝子をクローニングしたことにより遺伝子改変動物が作製され、バゾプレッシンの生理作用に関する研究が進展した点において意義のある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　小児科学　高橋　孝雄
　　分子生物学　清水　信義　　内科学　猿田　享男
　　内科学　石井　裕正
学力確認担当者：
　　審査委員長：清水　信義

試問日：平成16年２月10日