

# アクアポリンの構造，機能，およびその多様性 —脊椎動物を中心として

鈴木 雅一，田中 滋康

アクアポリン (AQP) は、約 270 アミノ酸残基から成る水チャネル分子である。その起源は古細菌に認められるほど古く、分子の種類や機能も多様である。脊椎動物では、哺乳類に 13 種類の AQP (AQP0~AQP12) が存在し、腎臓における水再吸収、肌の潤い、感覚器における情報伝達、唾液分泌、脂肪代謝、細胞移動などに関わる。両生類や魚類には固有の AQP も存在し、それぞれの動物で重要な生理機能を担っている。例えば、両生類の AQP<sub>a2</sub> は抗利尿ホルモン応答性であり、無尾類の水調節器官である腹側皮膚と膀胱における水移動の調節に関与する。また、浮遊卵を産む海産魚では、AQP<sub>lab</sub> を通して卵母細胞に水が流入することにより、産卵後の卵や初期胚が浮力を得る。本総説では、脊椎動物における AQP の機能を概説するとともに、ホルモン応答性 AQP の分子進化についても考察する。

## 1. はじめに

地球は水の惑星ともいわれ、生命の誕生にも水は必要とされる<sup>1)</sup>。現在火星で米国の探査機キュリオシティが生命体の探査などを行っているが、その存在が期待されるのも過去に適切な水環境が存在していたという予測に基づいている<sup>2)</sup>。実際、生命の基本単位である細胞で水は重要な働きをしており、生化学反応の大部分は水溶液中で行われている。水は通常、生物のからだを構成する化学成分として最も多く、クラゲでは約 95% が水分であり<sup>3)</sup>、脊椎動物においても魚類では体重の約 60% 以上を水が占め<sup>4)</sup>、陸生動物でも同様の数値が記載されている<sup>5,6)</sup>。特に、陸生動物は水域から離れた環境へも進出しているため、水分の保持は個体の生存や種の維持に不可欠である。生命活動における水の重要性から、生体での水移動に関する研究は古くから生理学の主要なトピックの一つであった。私たちは、両生類の環境適応機構について、体表や体内での水移動という観点から、水チャネル・アクアポリン (aquaporin: AQP) に着目して研究を進めている。本稿では、脊椎動物を中心として AQP に関する知見を概説する。

## 2. AQP 発見の歴史

細胞内外の環境は、脂質二重層から成る細胞膜(形質膜)により隔てられている。そして、この細胞膜を介して、細胞内の無機イオンの組成・濃度、pH などが基本的に保たれ、生命活動が営まれている。細胞の主成分である水は、細胞膜の脂質二重層を溶解・拡散機構により通過する(水透過係数  $P_f=0.181$ )<sup>6)</sup>が、赤血球など、特定の細胞では細胞膜の水透過性が高い(赤血球の  $P_f=2.15$ )<sup>7)</sup>。また、脊椎動物の体内と体外の境界をなす上皮の水移動には、経細胞経路 (transcellular pathway) と細胞間隙経路 (paracellular pathway) があり、水やイオンなどが細胞間隙経路を通りやすい上皮 (leaky epithelium) と通りにくい上皮 (tight epithelium) の存在が知られている<sup>7,8)</sup>。胆嚢、空腸、腎臓の近位尿細管などの上皮が前者に、唾液腺の導管、腎臓の集合管、カエルの皮膚、カエルの膀胱などの上皮が後者に属するが、このうち、カエルの皮膚や膀胱などでは、抗利尿ホルモン(哺乳類ではバソプレシン、鳥類・爬虫類・両生類ではバソトシン)に応答して、経細胞経路での水移動が増加する。特に、赤血球膜やカエルの皮膚・膀胱を対象として細胞膜の水透過機構の研究が精力的に行われた結果、水分子を通す穴を形成する膜タンパク質の存在が予測された<sup>7)</sup>。米国ジョーンズ・ホプキンス大学の Peter Agre 教授の研究グループは、1988 年、ヒトの赤血球とラットの腎臓から単離した分子質量 28 kDa の新規内在水性膜タンパク質 (CHIP28) を報告し<sup>9)</sup>、1992 年、ついにこの CHIP28 が水チャネルであることを実証した<sup>10)</sup>。その後、水チャネル分

静岡大学創造科学技術大学院バイオサイエンス専攻 (〒422-8529 静岡県静岡市駿河区大谷 836)

**Structure and diverse functions of vertebrate aquaporins**  
Masakazu Suzuki and Shigeyasu Tanaka (Department of Bioscience, Graduate School of Science and Technology, Shizuoka University, 836 Ohya, Suruga-ward, Shizuoka 422-8529, Japan)

子は、「水を通す穴」という意味から AQP(ラテン語で *aqua* は水, *porus* は穴)と名付けられた<sup>11,12)</sup>.

### 3. AQP の構造と機能の多様性

AQP は内在性膜タンパク質の一種であり, 構造上, 主要内在性タンパク質 (major intrinsic protein: MIP) スーパーファミリーに属する<sup>13)</sup>. 現在, MIP のデータベース (MIP-ModDB) には, 古細菌, 原生動物, 植物など 340 種の生物に由来する 1,008 種類の MIP が登録されている<sup>13)</sup>. また一方で, AQP スーパーファミリーという呼称も提唱されており<sup>14,15)</sup>, 現在双方が使用されている. 哺乳類の AQP としては, 主に 13 種類 (AQP0~AQP12) 報告されている<sup>15)</sup> (表 1). これらは, その特性や構造により, 水のみを透過させる狭義 AQP (classical AQP), そして水だけでなくグリセロールや尿素などの電気的中性の低分子も透過させるアクアグリセロポリン (aquaglyceroporin) に大別され, さらに AQP11 と AQP12 は unorthodox AQP に分類される<sup>15)</sup>. 現在でも不十分な点が残るが, 欧州 EBI の Ensembl や米国 NCBI のゲノムデータベースなどを参照して脊椎動物における AQP の分布を調べると, AQP2, AQP5, AQP6 は真骨魚類では認められず, AQP2 と AQP5 は両生類で初めて誕生し, AQP6 は爬虫類で誕生した可能性が示唆された (表 1). また, 魚類と両生類にはそれぞれに特有の AQP も存在している (表 1). 無尾両生類特異的 AQP<sub>a1</sub> に属す

る AQP<sub>x10</sub> は, アフリカツメガエルの卵母細胞, 脂肪体, 腎臓に発現する<sup>16)</sup>. AQP<sub>x10</sub> は AQP3 に類似していることからアクアグリセロポリンの一種と考えられるが, その機能については詳しく調べられていない<sup>17)</sup>. 一方, 無尾両生類特異的 AQP<sub>a2</sub> には腹側皮膚型と膀胱型があり, バントシンに応答して水移動を調節する<sup>18)</sup>. また, AQP は機能面でも多様であり, 水の分泌, 吸収, 再吸収のみならず, 血管新生や腫瘍の転移などにおける細胞移動, 感覚器における神経性の情報伝達, 肌の潤い, 細胞増殖, 脂肪代謝, 細胞接着などにも関与することが報告されている<sup>19)</sup>.

### 4. AQP の構造と水・物質透過

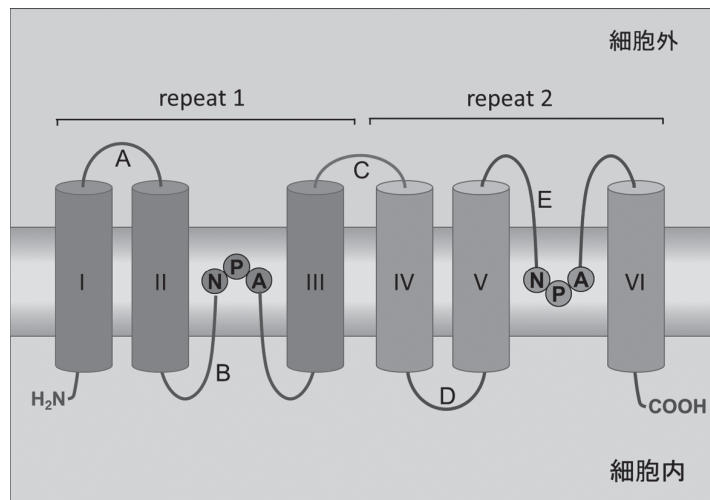
AQP は 250~290 個程度のアミノ酸残基から構成され, 分子質量は約 26~30 kDa である<sup>20)</sup>. 通常, AQP は四量体を形成するが, 水分子は個々の AQP 内を透過し, ヒト AQP1 では 1 分子あたり 1 秒間に約 30 億個の水分子が移動するとの報告がある<sup>21)</sup>. AQP の分子構造は,  $\alpha$ ヘリックスから成る 6 回膜貫通領域 (I~VI) とそれらをつなぐ五つのループ (A~E) から形成され, N 末端および C 末端は細胞質側に位置する (図 1). ループ A やループ C には, N 型糖鎖結合部位が認められる場合も多い. AQP 分子の N 側半分 (repeat 1) と C 側半分 (repeat 2) の間には相同性があり, 同様の構造が二つ縦列したような構成をしている<sup>22)</sup>. そして, ループ B とループ E には, 多くの場合

表 1 脊椎動物のアクアポリン (AQP)

哺乳類	鳥類 (ニワトリとウズラ)	爬虫類 (アノールトカゲ)	両生類	魚類
狭義 AQP				
AQP0	AQP0	AQP0	AQP0	AQP0
AQP1	AQP1	AQP1	AQP1	AQP1
AQP2	AQP2	AQP2	AQP2	
AQP4	AQP4	AQP4	AQP4	AQP4
AQP5	AQP5	AQP5	AQP5	
AQP6		AQP6		
AQP8	AQP8		AQP8	AQP8
アクアグリセロポリン				
AQP3	AQP3	AQP3	AQP3	AQP3
AQP7	AQP7	AQP7	AQP7	AQP7
AQP9	AQP9		AQP9	AQP9
AQP10		AQP10	AQP10	AQP10
unorthodox AQP				
AQP11	AQP11	AQP11	(AQP11)	AQP11
AQP12	AQP12	AQP12	AQP12	AQP12
			無尾類特異的 AQP	真骨魚特異的 AQP
			AQP <sub>a1</sub>	AQP <sub>1ab</sub>
			AQP <sub>a2</sub>	

AQP の分類は, 文献 15 に基づく. 無尾類特異的 AQP の AQP<sub>a1</sub> と AQP<sub>a2</sub> の a は anuran (無尾類) に由来する.

A



B

## Human AQP1

MASEFKKKLFWRAVVAEFLATTLFVVFISIGSALGFKYPVGNQTA 45  
 VQDNVKVSLAFLGLSIATLAOSVGHISGAHI[NPA]VTGLLLSQCIS 90  
 IFRALMYIIAOCVGAIVATAILSGITSSSLTGNLGRNDLADGVNS 135  
 GQGLGIEIIGTLQLVLCVLATTDRLRRRDLGGSAPLAIGLSVALGH 180  
 LLAI DYTGGCI[NPA]RSFSGSAVITHNFSNHWIFWVGPFIGGALAVL 225  
 IYDFILAPRSSDLTDRVKVWTSQVVEEYDLDDADDINSRVEMKPK 269

図1 AQPの分子構造の模式図(A)と特徴的なアミノ酸残基(B)

(A) AQPは、6回膜貫通型の内在性膜タンパク質であり、多くの場合NPAボックス(NPAモチーフ)が存在する。AQP分子のN側半分(repeat 1)とC側半分(repeat 2)の間には相同性が見られる。(B) ヒトAQP1のアミノ酸配列。6か所の膜貫通領域(下線)、二つのNPAボックス(□)、ar/R制限領域を形成するアミノ酸残基(▲)、水銀感受性Cys(◆)が認められる。

NPA (asparagine-proline-alanine) ボックス (NPA モチーフ) が存在する (図1)。実際には、N側半分とC側半分が折りたたまれて2回回転対象様の立体構造を呈し、ループBとループEは脂質二重層内に入り込み、小さな水の通路の形成にあずかる。水の通路は、おおよそ中央部分が狭い砂時計のような形状をしており (砂時計モデル)<sup>20)</sup>、水だけを透過させるAQP1では、水の通路に二つの選択フィルターが存在する。その一つは、特定の4個のアミノ酸残基 (ヒトAQP1の場合、Phe56, His180, Cys189, Arg195: 図1B) により形成されるar/R制限領域 (aromatic/arginine constriction region) である。この領域の穴の直径は約2.8Åで最も狭く、水1分子 (2.8Å) は通過できるが、それより大きい水和したイオンなどの溶質は透過できない<sup>22)</sup>。また、この領域は溶質の疎水性度に対する障壁にもなっている<sup>23)</sup>。ar/R制限領域は、狭義AQPとアクアグリセロポリ

ン間の溶質選択性の違いにも深く関与しており、アクアグリセロポリリンでは、この領域がより広く疎水性度もより高くなっているという<sup>23)</sup>。そして、二つ目のフィルターは、AQP分子の中央部分に位置するNPA領域であり、二つのNPAボックスが密接に関係している<sup>21)</sup>。このNPA領域の穴の径も約3Åと狭く、水分子の選択的な透過に重要である。AQPの多くは水銀イオンにより水透過性が阻害されるが、その原因として、ar/R制限領域の形成に関わるCys (ヒトAQP1の場合、Cys189: 図1) のスルフヒドリル基 (SH基) に水銀が結合することにより、ar/R制限領域の構造変化が引き起こされて水分子が通過できなくなる<sup>24)</sup>や、このCysに結合した水銀が水の通路を直接塞ぐこと<sup>25)</sup>が指摘されている。なお、水移動の駆動力は、脂質二重層により隔てられた溶液の浸透圧差であり、水分子はAQP内を両方向に移動することも報告されている<sup>26)</sup>。ま

た、AQP1にはNPA領域を中心とした大きな静電的障壁があるため、水は移動できてもプロトンは通過できない<sup>23)</sup>。したがって、プロトンの濃度勾配や溶液のpHなどを乱すことなく、水移動が行われる<sup>21, 23)</sup>。現在では、AQPは種類により、ヒ素、アンチモンなどのメタロイド、NO<sub>3</sub><sup>-</sup>、I<sup>-</sup>などの陰イオン、さらには二酸化炭素、一酸化窒素、アンモニアなどの気体も透過することが知られている<sup>27, 28)</sup>。

## 5. 哺乳類

哺乳類には13種類のAQPが存在し(表1)研究も進んでいるので、まずその概要を解説する。

### 1) AQP0

AQP0は眼の水晶体<sup>29)</sup>や精巢のセルトリ細胞、ライディヒ細胞<sup>30)</sup>などに発現する。通常、AQP0の水透過性は低いが、細胞外のpHやCa<sup>2+</sup>濃度を低下させると増加する<sup>31)</sup>。眼の水晶体では、AQP0は水晶体線維の細胞膜に局在し<sup>32)</sup>、細胞間の接着タンパク質としても機能する<sup>33)</sup>。この接着機能とコネクシン50との結合により、AQP0はギャップ結合を介した水晶体線維間の連絡を促進する<sup>34)</sup>。また、AQP0はその接着機能により水晶体線維間の間隙を狭め、光の散乱を減少させて水晶体の透明度を上げているとの指摘<sup>33)</sup>や、水晶体の透明性と高い屈折率に重要なクリスタリンの配置に関わるとの指摘もある<sup>35)</sup>。AQP0遺伝子の変異や欠損により、白内障が発症することも報告されている<sup>33, 36)</sup>。

### 2) AQP1

AQP1は、赤血球のみならず、脳、腎臓、肺、胆管、眼、内耳、リンパ管など、様々な組織に発現している。腎臓では、AQP1はネフロンと直血管に存在する<sup>37, 38)</sup>。ネフロンとは腎臓の機能単位であり、哺乳類では位置の違いなどにより表在ネフロン(皮質ネフロン)と傍髄質ネフロンに分けられる<sup>39)</sup>(図2)。双方のネフロンとも、腎小体と尿細管から構成され、腎小体はさらに糸球体とボーマン嚢に分けられる。尿細管は、近位曲尿細管、ヘンレループ、遠位曲尿細管、結合尿細管から成り、表在ネフロンのループは短く、傍髄質ネフロンのループは長い(図2)。そして、いずれのネフロンとも結合尿細管で集合管に接続する<sup>39)</sup>(図2)。哺乳類の腎臓では、ヘンレループが対向流増幅器として働くことなどにより、皮質から髄質先端部にかけてNaClや尿素が蓄積する結果、浸透圧勾配が形成される。この浸透圧勾配と尿細管の物質透過性などにより、糸球体で濾過された原尿の約99%が再吸収され、1日に約1Lの尿が排泄される<sup>40)</sup>。AQP1は、近位曲尿細管およびヘンレループの近位直尿細管と細い下行脚の細胞の細胞膜に局在し、水の再吸収に関わる<sup>41)</sup>。マウスとヒトでは、AQP1遺伝子が欠損すると尿濃縮に支障をきたし、マウスでは多

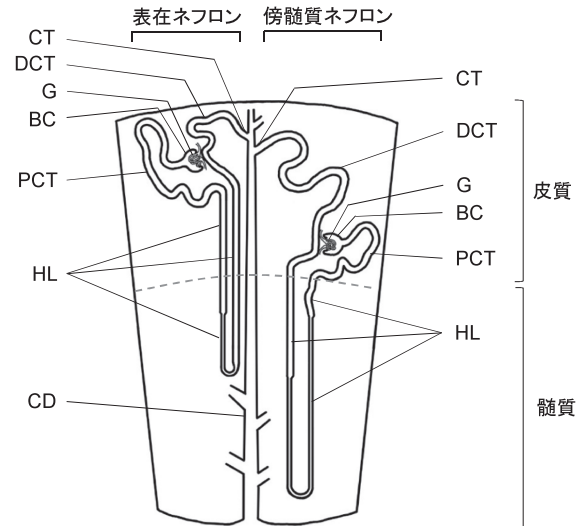


図2 哺乳類の腎臓のネフロン

BC: ボーマン嚢, CD: 集合管, CT: 結合尿細管, DCT: 遠位曲尿細管, G: 糸球体, HL: ヘンレループ, PCT: 近位曲尿細管. [河原克雅, 本間之夫(2009)標準生理学, 第7版, 医学書院より, p. 721の図11-6を改変]

尿症になることが報告されている<sup>37, 42)</sup>。

腎臓以外では、例えば脳の脈絡叢上皮の頂部細胞膜にAQP1は観察され、脳脊髄液の分泌に関与する<sup>43, 44)</sup>。また、血管では内皮細胞と平滑筋細胞に発現する<sup>45)</sup>。AQP1は、水チャンネルとしてだけではなく、CO<sub>2</sub>、NO、NH<sub>3</sub>を通すガス・チャンネルとしても機能するとされる<sup>45)</sup>が、ノックアウトマウスを用いた研究からはCO<sub>2</sub>とNH<sub>3</sub>の透過について否定する報告もされている<sup>46, 47)</sup>。

### 3) AQP2

AQP2は、腎臓、内耳、雄性生殖器で観察される<sup>48)</sup>。腎臓では、集合管の主細胞と結合尿細管細胞(図2)に発現し、細胞の頂部細胞膜(管腔側)や細胞質の小胞に存在する<sup>48, 49)</sup>。血漿浸透圧が増加したり、循環血液量が減少したりすると、脳下垂体後葉からバソプレシン(AVP)が分泌され、V<sub>2</sub>受容体と結合することにより、AQP2が頂部細胞膜へ移行して、水再吸収が促される<sup>50)</sup>。V<sub>2</sub>受容体は、Gタンパク質共役受容体(GPCR)の一種で、Gsと共役し、細胞内のcAMPを増加させ、プロテインキナーゼA(PKA)を活性化する<sup>48, 49)</sup>。そして、PKAはAQP2のC末端領域のセリン残基をリン酸化し、AQP2を含む小胞が頂部膜に移動し融合する。また、AVPは、CREB(cyclic AMP-responsive element binding protein)を介してAQP2の遺伝子発現を増加させる<sup>49, 51)</sup>が、長期刺激ではEpac(exchange protein directly activated by cAMP)の関与が示唆されている<sup>49)</sup>。近年、プロテオーム解析により、V<sub>2</sub>受容体を起点としたシグナル伝達ネットワークが提唱され、アクチンのリモデリング、細胞接着、MAP(mitogen-activated protein)キナーゼカスケードなどに関わる分子の関与が示された<sup>52)</sup>。その一方で、高張度環境もAQP2の遺伝子発現を亢進させるこ



とが知られており、この場合は TonEBP (tonicity-responsive enhancer binding protein) や NFAT (nuclear factor of activated T cells)c が関与する<sup>51)</sup>。集合管の主細胞と結合尿細管細胞の側底細胞膜にも AQP2 は検出されるが、この局在は長期的な高張度環境にさらされることにより引き起こされる可能性が指摘されている<sup>53)</sup>。AQP2 は尿濃縮に不可欠であり、遺伝子の変異により尿崩症になる<sup>48)</sup>。

#### 4) AQP3

AQP3 はアクアグリセロポリンに属し、腎臓、皮膚、消化管、気道などの上皮細胞に発現している<sup>32)</sup>。腎臓では、集合管の主細胞と結合尿細管細胞 (図 2) に存在し、細胞の側底部細胞膜 (血管側) に局在する<sup>48, 49)</sup>。したがって、脱水時などに AVP の働きにより腎臓で水再吸収が促される際には、管腔内の水は浸透圧勾配に従い、まず頂部細胞膜上の AQP2 を通って細胞内に流入し、次に細胞内から側底膜上の AQP3 を通り血管側に移動すると考えられる。また、AQP3 は皮膚でも重要な働きをしている。AQP3 は表皮の基底層と中間層にも発現し<sup>32)</sup>、ノックアウトマウスでは表皮のグリセロール含量が減少する<sup>41)</sup>。グリセロールは水分の保持などにも関わるので、ノックアウトマウスでは角質層の水分の減少や肌の弾力の低下が認められ、さらには角質層の生合成や創傷の治癒力も低下する。グリセロール投与によりこれらの症状が癒えることが示され、グリセロールや AQP3 の重要性が裏付けられた<sup>41, 54)</sup>。

#### 5) AQP4

AQP4 は脳、脊髄、腎臓、骨格筋、眼、内耳などに発現する<sup>32)</sup>。AQP4 は中枢神経系における主要な水チャンネルとして知られ、脳ではアストログリアの小足の末端部などに認められる<sup>55)</sup>。アストログリアの小足は、血管に接する箇所や脳を覆う軟膜と接する箇所などでグリア境界膜を形成する。この境界膜は、血液脳関門や脳髄液関門として、脳への物質移動を制限し、脳の機能維持にあずかる。AQP4 はこれらの脳関門で水移動に関与することにより、脳全体の水バランスを制御していると考えられる。実際にノックアウトマウスを用いた研究により、AQP4 が脳浮腫の病状に影響を与えることが示されている<sup>56)</sup>。また、眼、内耳などの感覚器では、AQP4 は感覚細胞の近傍の支持細胞に存在し、遺伝子欠損により視覚、聴覚、嗅覚に障害が生じる<sup>56)</sup>。近年、AQP4 に対する自己抗体により視神経脊髄炎が引き起こされる可能性も指摘されている<sup>57)</sup>。

#### 6) AQP5

AQP5 は、唾液腺、汗腺、涙腺、消化管、肺などで観察される<sup>32)</sup>。唾液腺では、正常な唾液の分泌に重要な役割を果たしており、AQP5 遺伝子欠損マウスでは、副交感神経刺激薬ピロカルピンによる唾液の分泌が 60% 以上減少し、唾液の粘性が高まる<sup>58)</sup>。唾液中の水の分泌は、経細胞経路と細胞間隙経路により行われ、AQP5 は唾液腺分泌細胞の

頂部細胞膜 (腺腔側) に存在する<sup>59)</sup>ので、AQP5 は経細胞経路による水分に重要と考えられる。その一方で、AQP5 遺伝子の欠損により、唾液腺の細胞間隙経路の水透過性も減少することから、AQP5 が細胞間隙経路を介した水移動に関与している可能性も示唆されている<sup>60)</sup>。

#### 7) AQP6

AQP6 は腎臓、唾液腺、血小板などに発現する<sup>61~63)</sup>。腎臓では、主に集合管の  $\alpha$  間在細胞の細胞内小胞に存在する。 $\alpha$  間在細胞は酸分泌を行う細胞であり、細胞内小胞で AQP6 は  $H^+$ -ATPase と共存する<sup>28)</sup>。AQP6 は構造的には狭義 AQP に分類されるが、通常の条件では水透過能を示さず、通常は AQP の水透過能を阻害する水銀により水透過率が亢進する<sup>28)</sup>。また、低 pH (約 pH 5.5 以下) で水透過とイオン透過が誘起され、 $NO_3^- > I^- > Br^- > Cl^-$  のイオン透過率を示す。これらの報告などから、AQP6 は pH で制御される陰イオンチャンネルとして酸分泌に関与する可能性が提唱されている<sup>28)</sup>。なお、AQP0 と AQP1 でもイオンチャンネル活性が報告されている<sup>64)</sup>。

#### 8) AQP7

AQP7 は腎臓、脂肪組織、精巣などに観察されるアクアグリセロポリンである<sup>32, 61)</sup>。腎臓では、ネフロンの近位尿細管 (図 2) で管内液から水、グルコース、グリセロールなどが再吸収される。AQP7 はこの細胞の頂部細胞膜に局在し、水とグリセロールの再吸収にあずかる<sup>61)</sup>。また、脂肪組織では AQP7 は脂肪細胞の細胞膜や血管に発現する<sup>56, 65)</sup>。ノックアウトマウスでは、若い時には変化がないが、生後 6 週目から脂肪組織の重量が増加し、脂肪細胞が肥大する<sup>56, 66)</sup>。これらの報告などから、脂肪細胞では AQP7 はグリセロールの放出に関与しており、AQP7 が欠損すると、これまで細胞外に放出されていたグリセロールが細胞内に蓄積して、グリセロールキナーゼが活性化し、最終的に中性脂肪であるトリアシルグリセロールが細胞内に蓄積することにより脂肪細胞が肥大化すると推察されている<sup>66)</sup>。

#### 9) AQP8

AQP8 は腎臓、肝臓、生殖巣などで観察される<sup>32)</sup>。腎臓では、近位尿細管と集合管 (図 2) に発現し、それぞれの細胞では細胞内小胞に局在する<sup>32, 61)</sup>。ただし、遺伝子欠損しても、腎臓の機能の変化は認められず、AQP8 の機能は不明である<sup>61)</sup>。また、肝臓では肝実質細胞に発現し、毛細胆管の細胞膜に存在することなどから、胆汁の分泌に関与していると考えられている<sup>67)</sup>。胆汁の分泌/排泄障害による胆汁うっ滞のモデルラットで、AQP8 のタンパク質発現が低下することも知られている<sup>67)</sup>。近年、AQP8 が卵巣の顆粒膜細胞に発現し、ノックアウトマウスで卵胞の成熟が促進され、繁殖力が増すことも報告された<sup>68)</sup>。

## 10) AQP9

AQP9は、水、尿素、グリセロールの他、プリン、ピリミジンなどの中性分子も透過する選択性の広いアクアグリセロポリンである<sup>69)</sup>。AQP9は、肝臓、脳、白血球などに発現することが知られている<sup>32)</sup>。肝臓では、肝細胞の洞様血管側の細胞膜に局在し、肝臓で唯一のグリセロールチャンネルとされる<sup>32, 66)</sup>。遺伝子欠損により、グリセロールやトリアシルグリセロールの血中濃度が高まることなどから、AQP9は肝臓でのグリセロールの取り込みに関与していると考えられている<sup>66)</sup>。

## 11) AQP10

AQP10はアクアグリセロポリンに属し、小腸に発現する<sup>32)</sup>。ヒトでは、選択的スプライシングによりAQP10 (30 kDa)とAQP10v (35 kDa)の2種類のアイソフォームが合成される。どちらの分子も小腸の十二指腸と空腸に発現するが、細胞レベルでは、AQP10は内腔表面の上皮中に散在する胃腸膵内分泌細胞に観察され、AQP10vは毛細血管の内皮細胞に見られる<sup>70)</sup>。一方、マウスではAQP10は偽遺伝子となっており、その生理学的役割は明確ではない<sup>71)</sup>。

## 12) AQP11

AQP11は腎臓、肝臓、精巣などに発現する<sup>71)</sup>。腎臓では、近位尿細管(図2)の細胞質に観察される。AQP11は小胞体のホメオスタシスに関与すると考えられており、遺伝子の欠損により、近位尿細管細胞では小胞体の異常による空胞が生じる。腎臓では囊胞が多発して腎不全となり、遺伝子欠損マウスは生後死亡する<sup>71)</sup>。また、肝臓特異的AQP11欠損マウスでは、アミノ酸の経口投与により門脈周辺の肝細胞で粗面小胞体に由来する空胞が形成されることも報告されている<sup>72)</sup>。これらの空胞化は、AQP11の欠損により小胞体のホメオスタシスが崩れ、そこに小胞体ストレスがかかる結果引き起こされると考えられている<sup>49, 72)</sup>。

## 13) AQP12

AQP12は膵臓の外分泌腺腺房細胞に発現する<sup>71)</sup>。ノックアウトマウスでは、膵液量や膵臓の組織像に変化は認められないが、コレシストキニン-8のアナログであるセルレインにより急性膵炎を誘発すると、重篤な病変を呈する<sup>73)</sup>。この結果などから、AQP12は急性刺激時における膵液の適正な分泌に関与すると考えられる<sup>73)</sup>。

## 6. 鳥類・爬虫類

鳥類や爬虫類でも多数のAQPが同定されており(表1)、多様な働きをしていると予想されるが、それぞれの動物群の生理学的特徴と関連付けた研究報告は比較的少ない。本節では、鳥類の腎臓と輸卵管におけるAQPの役割について概説する。

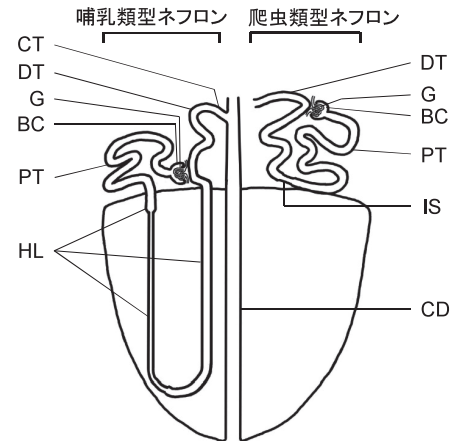


図3 鳥類の腎臓のネフロン

BC: ボーマン囊, CD: 集合管, CT: 結合尿細管, DT: 遠位尿細管, G: 糸球体, HL: ヘンレループ, IS: 中間節, PT: 近位尿細管. [Nishimura, H. (2008) *Pflugers Arch.*, 456, 755-768 より p. 765 の Fig. 6 を改変]

### 1) 腎臓

鳥類の腎臓は哺乳類と同様に後腎で、高張尿を産生する。鳥類のネフロンには二つのタイプがあり、皮質にはループを持たない爬虫類型ネフロンが多数存在し、全ネフロンの70~85%を占めるが、尿の濃縮には直接寄与しない<sup>74, 75)</sup>(図3)。一方、長めのループを持つ哺乳類型ネフロンは皮質と髄質にまたがって認められる(図3)。このネフロンは、細い上行脚は欠くが、NaClにより形成される皮質髄質浸透圧勾配などの働きにより、尿濃縮を行う。ニワトリを用いて、AQP1~4, AQP7, AQP9のmRNAが腎臓で発現することが示されている<sup>76)</sup>。ウズラでは、ウズラAQP2 (qAQP2)が皮質と髄質の集合管細胞の頂端部(管腔側)およびその下部に局在する<sup>74)</sup>。qAQP2 mRNAの発現量は皮質よりも髄質のほうが多く、脱水時には皮質でも髄質でも発現量は増加する<sup>77)</sup>。タンパク質レベルでも、脱水やバソトシン(AVT)処理により、髄質集合管でqAQP2が増加する<sup>75)</sup>。したがって、髄質集合管に発現するqAQP2は、血漿浸透圧の増加やAVTに反応して尿濃縮に寄与すると考えられる。一方、皮質の爬虫類型ネフロンでは、AVTの作用により糸球体の機能が低下することが他種で示されている<sup>78, 79)</sup>。皮質集合管で発現するqAQP2は、髄質集合管へ移行する尿量をさらに減らすことにより、髄質集合管での尿濃縮を間接的に高めることに寄与している可能性がある<sup>77)</sup>。また、鳥類成体とラット新生仔の腎臓に共通点があることから、進化的考察もされている<sup>74, 80)</sup>。他のAQPについては、qAQP1は近位尿細管の刷子縁膜(管腔側)に局在し<sup>75)</sup>、ニワトリAQP4はネフロンではなく、尿管に発現することも示されている<sup>81)</sup>が、種による違いもあるようである<sup>75)</sup>。

### 2) 卵管

ニワトリやハトなど、多くの鳥類では左側の卵巣だけが機能し、卵管もそれに伴う<sup>82)</sup>。卵管は、漏斗部、膨大部、

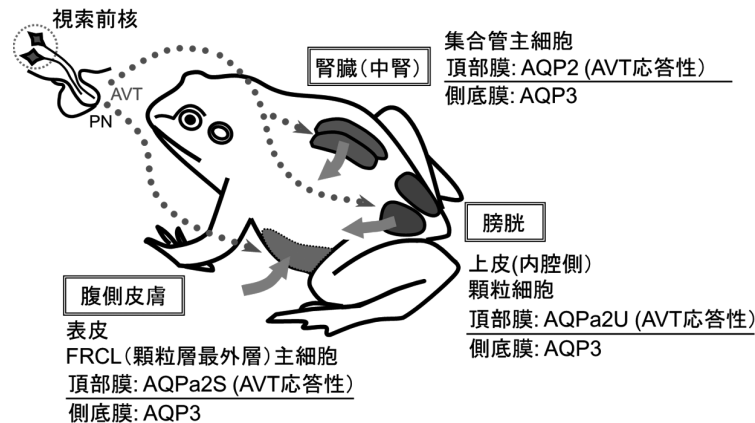


図4 無尾両生類の浸透圧調節器官とAQP

AVTは脳下垂体神経葉(PN)から分泌され、腎臓だけでなく、腹側皮膚と膀胱にも作用する(点線)。通常、それぞれの器官には、異なるAVT応答性AQP[AQP2、腹側皮膚型AQP(AQP2S)、膀胱型AQP(AQP2U)]が発現しており、細胞の頂部細胞膜に移行することにより水吸収/再吸収が促される(矢印)。

峡部、子宮部、膈部に分かれる<sup>83)</sup>。卵巣から排出された卵は漏斗に入り、その後、漏斗部でカラザ層、膨大部で卵白、峡部で卵殻膜、子宮で卵殻が形成される。交尾後、受精は漏斗で行われるが、精子の一部は漏斗部と子宮膈移行部にある精子貯蔵管にとどまる<sup>83)</sup>。そして、数日から数週間にわたり精子は精子貯蔵管から卵管内に放出され続け、複数の受精卵が形成されることとなる。AQP抗体を用いた研究により、シチメンチョウの子宮膈移行部にある精子貯蔵管の上皮細胞の頂部細胞膜にAQP2、AQP3、AQP9の局在が示され、これらのAQPが、精子貯蔵管から精子を放出するために重要な管腔液の分泌に関与している可能性が指摘されている<sup>84,85)</sup>。

## 7. 両生類

両生類の現存種はカエル目(無尾類)、イモリ目(有尾類)、アシナシイモリ目(無足類)に属し、2013年11月の時点で7,208種が報告されている<sup>86)</sup>。そのうち、カエル目は現生両生類全体の約88%(6,351種)を占める最大のグループであり、淡水域、汽水域、水辺、森林、砂漠など、多様な環境に適応放散している<sup>87)</sup>。無尾類を対象とした主要な生理学的研究の一つは水電解質代謝に関するもので、1790年代にはすでに、英国の自然科学者であり旅行家でもあったRobert Townsonにより、「陸生の無尾類は、乾燥した環境下で、蒸発により体表から水を急速に失う。しかしながら、無尾類は腹部皮膚から水を吸収し、さらに膀胱で尿を貯留しつつ水を再吸収することにより、体内の水分を保持する」という無尾類の水分調節に関する基本的な特徴が報告されている<sup>88)</sup>。このように、無尾類の成体は食物中の水分は口から摂取するが、通常水を口から飲むことはなく、多くの種では腹側皮膚から吸水する。そして、腎臓で水を再吸収し、さらに膀胱でも水再吸収をすることで、体内の水バランスを維持している<sup>89)</sup>。したがって、無

尾類の水分調節器官は主に、腹側皮膚、腎臓、膀胱と言える(図4)。興味深いことに、腎臓だけでなく、腹側皮膚と膀胱での水移動も抗利尿ホルモンであるAVTにより調節されることが生理学的研究により示されている<sup>89)</sup>(図4)。近年の研究により、無尾類におけるAQPの種類と局在が明らかになり始め、水バランスを維持する分子機構や水環境適応に関する分子機構がわかりつつある。

### 1) 腎臓

無尾両生類の成体の腎臓は中腎である<sup>82)</sup>(図4)。中腎の場合も機能単位はネフロンであり、ネフロンは腎小体と尿細管から構成される<sup>90,91)</sup>。腎小体は哺乳類と同様、糸球体とボーマン囊から成るが、尿細管は両生類の場合、頸節、近位尿細管、中間節、遠位尿細管前部、遠位尿細管後部、結合細管(集合細管)から成り、結合細管で集合管に接続する<sup>90,91)</sup>(図5)。無尾両生類の尿細管には、機能的に哺乳類や鳥類のヘンレループに相当する分節がないため、尿濃

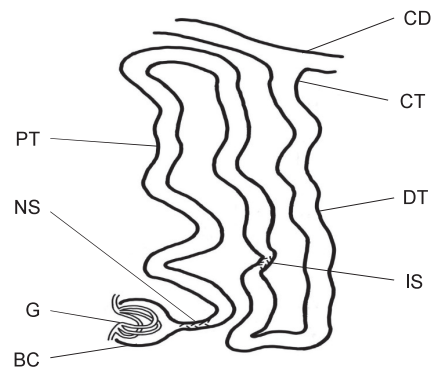


図5 両生類の腎臓のネフロン

BC: ボーマン囊, CD: 集合管, CT: 結合尿細管, DT: 遠位尿細管, G: 糸球体, IS: 中間節, NS: 頸節, PT: 近位尿細管. [Hillman, S. S., Withers, P. C., Drewes, R. C., & Hillyard, S. D. (2009) Ecological and Environmental Physiology of Amphibians, Oxford University Press より p. 264 の Fig. 3. 41 を改変]

縮に必要な対向流増幅系が形成されず、高張尿は産生できない<sup>89)</sup>。しかしながら、無尾両生類でも、鳥類と同様にAVTは腎臓に働き、抗利尿作用を引き起こす<sup>89)</sup>。この作用はアフリカツメガエルなどの水生種では弱いようだが、ウシガエルやオオヒキガエルなどの他種では、糸球体濾過量の減少と尿管管/集合管での水再吸収の増加により引き起こされる<sup>92, 93)</sup>。

近年ニホンアマガエルの腎臓からAQP2 (AQP-h2K) が同定され、免疫組織学的解析によりAQP2が集合管主細胞(図5)に局在することが判明した<sup>94)</sup>。さらに、水のある条件では、AQP2の多くは細胞質に存在しており、AVT刺激により頂部細胞膜にトランスロケーションすることもわかった。一方、集合管主細胞(図5)の側底部細胞膜にはAQP3 (AQP-h3BL) が構成的に存在していた。これらの結果から、抗利尿ホルモンにより誘導される腎臓での水再吸収は、哺乳類や鳥類と同様に集合管で行われていると考えられる。ただし、ウシガエルでは結合細管と集合管にV<sub>2</sub>受容体の存在が示唆されている<sup>95)</sup>ので、AQP2は結合細管にも発現している可能性がある。

## 2) 膀胱

無尾両生類は2葉構造の膀胱を持つ<sup>96)</sup>(図4)。膀胱は内腔側から、上皮、粘膜下組織、および薄い漿膜により構成されるが、このうち水移動の障壁となっているのは上皮と考えられる<sup>96)</sup>。膀胱上皮は1, 2層の細胞層から成り、オオヒキガエルではそこに顆粒細胞、ミトコンドリア・リッチ細胞、杯細胞(粘液細胞)、基底細胞が観察される。顆粒細胞は最も数が多く、オオヒキガエルでは内腔に接する表面積の95~98%を占めるとされる<sup>96)</sup>。生理学的研究により、AVPやAVTなどが膀胱での水再吸収を促進することが示され、哺乳類の腎臓集合管における水再吸収、ひいては上皮を介した水移動を理解するためのモデル系として、無尾類の膀胱は汎用された<sup>91)</sup>。フリーズフラクチャー(凍結切断)電子顕微鏡法を用いた詳細な観察により、顆粒細胞の頂部細胞膜や細胞内の管状小胞(aggregate)に認められる微小な顆粒状構造(aggregate)が水チャンネルであると予想された<sup>97)</sup>が、その分子の実体は不明であった。その後、aggregateと類似した挙動を示す膀胱型AQP2が無尾類の膀胱から同定され、現在ではaggregateの本体は膀胱型AQP2であると考えられている。ニホンアマガエルでは、膀胱型AQP2 (AQP-h2)は顆粒細胞に存在し、AVTを作用させると細胞内小胞から頂部細胞膜にトランスロケーションする<sup>98)</sup>。顆粒細胞の側底部細胞膜にはAQP3 (AQP-h3BL) が構成的に存在している<sup>99)</sup>ことから、AVTによる水再吸収の調節は膀胱型AQP2を介して行われると考えられる。両生類の膀胱型AQP2のトランスロケーションにも、哺乳類の腎臓型AQP2と同様、リン酸化が重要な役割を果たしている。アマガエルの膀胱型AQP2 (AQP-h2)ではSer262が、哺乳類AQP2のSer256に相当するPKAリン酸化部位となっており、AVT刺激後

2分以内にリン酸化され、リン酸化AQP-h2は細胞内小胞と頂部細胞膜に観察される<sup>98)</sup>。ただし、両生類の膀胱型AQP2は細胞膜の特定の部位に移行するとされている<sup>100)</sup>ので、この点は、腎臓の集合管主細胞の頂部細胞膜にほぼ均等に分布する哺乳類のAQP2とは異なる。

## 3) 腹側皮膚と環境適応

無尾両生類の多くの陸生種には、下腹部から大腿部にかけて水吸収能が高いseat patch (pelvic patch)という特別な皮膚領域が見られる<sup>91)</sup>。この領域は皮膚全体の10%ほどだが、皮膚全体から取り込まれる水量の約70%がこの領域から吸収される<sup>101)</sup>。皮膚は表皮と真皮から成るが、水移動の鍵を握るのは表皮であり、表皮は外側から角質層、顆粒層、有棘層、胚芽層に分けられる<sup>91)</sup>。このうち水移動の調節に最も重要なのは、顆粒層の最外層にあたる1層のfirst-reacting cell layer (FRCL)である<sup>102)</sup>。このFRCLには顆粒細胞とわずかなミトコンドリア・リッチ細胞があり、これらの細胞が密着結合(tight junction)で堅固に結合することにより、水移動の障壁を形成する。陸生の無尾類では、膀胱と同様、下腹部皮膚もAVTに応答して水透過性を増すので、皮膚もまた研究モデルとして多用された<sup>88)</sup>。フリーズフラクチャー電子顕微鏡観察により、FRCLの顆粒細胞にもaggregateが観察された<sup>103)</sup>が、この実体もまたAQPと考えられる。ニホンアマガエルでは、腹側皮膚型AQP2 (AQP-h3)がFRCLの顆粒細胞に局在し、AVT刺激により細胞質から頂部細胞膜にトランスロケーションする<sup>104)</sup>。顆粒細胞の側底部細胞膜にはAQP3 (AQP-h3BL)が構成的に存在している<sup>99)</sup>ので、AVTによる水吸収の調節はAQP2を介して行われると考えられる。

無尾類はその生活環境から、水生型、半水生型、陸上型、樹上型に大別できるが、これらのタイプでAQP2の発現が異なることがわかってきた<sup>105)</sup>。水生種(アフリカツメガエル)を除いた、半水生種(ウシガエル、トノサマガエル、ニホンアカガエル)、陸上種(オオヒキガエル、ニホンヒキガエル、コロラドリバーヒキガエル)、樹上種(ニホンアマガエル)では、腹側皮膚に腹側皮膚型AQP2が発現するが、より水の乏しい環境に進出した陸上種と樹上種では、腹側皮膚型AQP2に加えて膀胱型AQP2も発現していた<sup>105, 106)</sup>。AQP2が発現する領域にも差異があり、半水生種のトノサマガエルとニホンアカガエルでは、腹側皮膚型AQP2は大腿部でのみ発現し、AVTに応答して水透過性も亢進した<sup>106)</sup>。同じ半水生種のウシガエルでは、AVTによる水透過性の増加は大腿部で最も顕著だったが、腹部でも認められ、それと対応するように腹側皮膚型AQP2も大腿部だけでなく、胸部と腹部でも検出された。陸上種のオオヒキガエルでは、腹側皮膚型AQP2と膀胱型AQP2の2種類が共に、胸部、腹部、大腿部で発現しており、AVTにより各部位で水透過性が増加する傾向が見られた<sup>106)</sup>。一方、水生種のアフリカツメガエルでは、水中で体内に水が入り込み過ぎないように、水透過性を低く



保つ必要があり, AVT への応答性もない<sup>89)</sup>. 腹側皮膚型 AQP2 に関しては, mRNA の発現が胸部, 腹部, 大腿部で検出されたものの, タンパク質レベルでは検出できなかった. このように, AQP2 の発現パターンの違いは無尾類の環境適応能と密接に関連しており, AQP2 が無尾類の適応放散に重要な役割を果たしてきた可能性が推察される.

## 8. 魚類

真骨魚類は約 27,000 種にも及ぶ脊椎動物で最も多様なグループであり, 条鰭類の 99% を占める. 魚類にも AQP は存在するが, 真骨魚類では全ゲノム重複や局所的な遺伝子重複などが起こった結果<sup>107-109)</sup>, 多くの AQP にパラログが存在していると考えられる. 実際にゲノムや cDNA のデータなどから系統樹を作成すると, ゼブラフィッシュやメダカなどの真骨魚類の AQP は, AQP0a, AQP0b, AQP1aa, AQP1ab, AQP1b, AQP3a, AQP3b, AQP4, AQP7, AQP8aa, AQP8ab, AQP8b, AQP9a, AQP9b, AQP10a, AQP10b, AQP11a, AQP11b, AQP12 に分けられる<sup>110)</sup>. AQP の機能も多様である上に種間の違いも見られ, 実態は複雑である. 近年, 魚類の AQP に関する報告も増えてきたが, ここでは浸透圧調節, ホルモン分泌, および海産魚の卵の分散について紹介する.

### 1) 浸透圧調節

魚類では, 鰓, 腸, 腎臓が主要な浸透圧調節器官である. 真骨魚類の体液の浸透圧は 300~350 mOsm で, 海水の浸透圧 (1,000 mOsm) の約 1/3 に相当し, 淡水のそれ (0.1~1 mOsm) より高い<sup>111)</sup>. したがって, 浸透圧調節器官の機能は生息環境が淡水か海水かで異なる<sup>112)</sup>. 淡水魚はほとんど水を飲まないが, 浸透圧差により水が体内に浸入し, 塩類は体外に流出する. これに対処するため, 腎臓では低張な尿が多量に作られ, 過剰な水分が体外に排泄される. また, 鰓から塩類を能動的に取り込むことにより, 体内の塩類の不足を補っている. 逆に, 海水魚は脱水され, 塩類は鰓などの体表から体内に流入する. 水不足を補うため, 海水魚は海水を飲んで水を腸で吸収し, 過剰な塩類は鰓の塩類細胞から体外へ排出する. また, 腎臓では体液とほぼ等張な尿が少量作られ, 体外へ排出される.

浸透圧調節に関係する AQP の研究は, 広範囲の塩分環境に順応できる広塩性魚で多く行われている. ヨーロッパウナギでは, AQP1aa が腸に存在し, 淡水中と比べて海水中で発現が強い. また, 海水順応に重要なホルモンである cortisol に応答して発現量が亢進する<sup>113)</sup>. 海水に順応した個体では, 直腸を含む腸後部の粘膜上皮細胞の刷子縁 (管腔側) に AQP1aa が強発現していることから, AQP1aa は腸での水吸収に重要な働きをしていると考えられる<sup>113)</sup>. また, 海水に順応したタイセイヨウサケでは, 腸粘膜上皮細胞の刷子縁に AQP1aa, AQP1ab, AQP8ab が, 側部細胞

膜に AQP8ab が検出され, 腸での水吸収にこれらの AQP が関与する分子モデルが提唱されている<sup>114,115)</sup>.

鰓は真骨魚では通常, 頸部に左右 4 対の鰓弓として認められる. 鰓弓からは多数の鰓弁が後方に向かい V 字形に伸び, さらに, 各鰓弁の上下からひだ状の二次鰓弁が多数生じている<sup>112)</sup>. 鰓の表面にある上皮には被蓋細胞, 塩類細胞, 粘液細胞が存在し, 表面の 90% 以上は被蓋細胞により覆われている. 呼吸は主に二次鰓弁の被蓋細胞を介して行われ, イオンの輸送には塩類細胞が主要な役割を果たしている<sup>116)</sup>. ニホンウナギでは, AQP3 が鰓に存在し, 海水中よりも淡水中での発現が高い<sup>117)</sup>. 免疫組織染色により, AQP3 は淡水中で被蓋細胞や塩類細胞を含む鰓上皮で観察されたが, 海水に順応させると AQP3 の発現は主に塩類細胞に限定された. モザンビークティラピアでは, 淡水中でも海水中でも AQP3a が塩類細胞の小管系 (側底部細胞膜) に発現することが示されており, その局在から, AQP3a は塩類細胞の体積変化や浸透圧感受に関係していると推察されている<sup>118)</sup>.

魚類の腎臓は中腎で, ゼブラフィッシュでは, AQP1aa, AQP3a, AQP7, AQP8aa, AQP8ab, AQP9a, AQP10a, AQP10b, AQP12 の遺伝子発現が報告されている. しかしながら, 四足動物の腎臓の集合管に発現し, 抗利尿ホルモンに反応して水再吸収を調節する AQP2 のオルソログはこれまでどの魚種でも同定されていない<sup>110)</sup>. 細胞レベルでの AQP の局在に関する報告は少なく, ニジマスの近位尿細管細胞の頂部膜に AQP1aa と AQP1ab が, 側底部膜に AQP1aa と AQP8b が観察されたなどの予備的なデータが示されているにとどまる<sup>119)</sup>.

### 2) ホルモン分泌

プロラクチンは, 脳下垂体前葉から分泌されるホルモンで, 魚類の淡水中での浸透圧調節に重要な役割を果たす<sup>111)</sup>. モザンビークティラピアを海水から淡水に移すと, 血液の浸透圧が低下するが, プロラクチン細胞は体液の浸透圧低下に直接応答し, プロラクチンの分泌が高まる<sup>120)</sup>. このプロラクチンの分泌は, プロラクチン細胞の体積が増大し, 細胞内にカルシウムイオンが流入することで起こるとされてきた<sup>120)</sup>が, 近年, プロラクチン細胞の細胞膜に AQP3a が発現していること<sup>121)</sup>などが見いだされた. これらの結果に基づいて, 現在, プロラクチン分泌に関して, 「体液の浸透圧が低下すると, 相対的にプロラクチン細胞内の浸透圧が高くなり, AQP3a を介して水が細胞内に流入する. その結果, 細胞の体積が増大して, 機械刺激受容カルシウムチャネル TRPV4 が開き, 細胞外カルシウムイオンが細胞内に流入する. そして, 細胞内カルシウムイオン濃度の増加が引き金となり, プロラクチンが分泌される」という分子モデルが提唱されている<sup>120)</sup>.

### 3) 海産魚の卵の分散

真骨魚では, 排卵前に卵母細胞が吸水して膨張する. こ

の吸水機構は、フグ、カレイ、マダイなど浮遊卵を産む海産真骨魚で顕著であり、吸水の結果、最終的に卵重量の90~95%を水が占めるようになる<sup>122)</sup>。そして、このプロセスにより、産卵後の卵や初期胚は浮力を得、海洋での生存や分散が促される<sup>122)</sup>。卵母細胞は成長期に、肝臓で合成される卵黄タンパク質前駆体であるピテロジェニンを取り込む。そして、ピテロジェニンは、リポピテリン、ホスビチンおよびβ-コンポーネントに切断され、卵黄タンパク質として卵黄球内に結晶状含有物として貯蔵される<sup>122)</sup>。卵母細胞の成熟過程で卵黄球は液性の卵黄として一塊になるが、この際、ピテロジェニン由来卵黄タンパク質の二次加水分解が起こり、卵母細胞内で遊離アミノ酸が増加する。また、 $K^+$ や $Cl^-$ が集積することも重なり、卵母細胞の細胞質における浸透圧が上昇して、水が流入し、卵母細胞が膨張する<sup>122)</sup>。ヨーロッパヘダイでは、この水の取り込みに魚類特有のAQPであるAQP1abが関与している<sup>123)</sup>。AQP1abは、卵母細胞の成長期に卵母細胞の皮質へ輸送された後、成熟期に細胞膜へ動員されて、卵母細胞への水の流入を媒介するとされる。近年、アフリカツメガエル卵を用いたswellingアッセイにより、AQP1abのSer254のリン酸化が、AQPのリサイクリングに関与している可能性が示唆された<sup>123)</sup>。また、この部位にはプロリン特異的のプロテインキナーゼの基質の共通配列が認められることなどから、p38 MAPキナーゼの関与が考えられている<sup>123)</sup>。

## 9. AVT 応答性 AQP 遺伝子の分子進化

私たちは、Ensemblを使用したゲノムデータの検索や系統樹解析により、ネッタイツメガエルのゲノムでは、腹側皮膚型AQPa2遺伝子と膀胱型AQPa2遺伝子が2種類のAQP5遺伝子と共に、FAIM2遺伝子とRACGAP1遺伝子の間でクラスターを形成していることを見いだした<sup>124)</sup>。ヒトなどの哺乳類では、FAIM2遺伝子とRACGAP1遺伝子

の間にAQP2、AQP5、AQP6の遺伝子が位置していることから、腎臓型AQP2も持つと予想される多くの無尾類では、FAIM2遺伝子とRACGAP1遺伝子の間に3種類のAVT応答性AQP遺伝子(AQP2、腹側皮膚型AQP a2、膀胱型AQP a2の遺伝子)が局在している可能性がある。3種類のAVT応答性AQPはアミノ酸配列でも高い類似性を示すことから、その遺伝子は共通起源である可能性が高い。私たちは、「原始両生類で腎臓型AQP2が誕生し、その後、無尾類へ向かう系統で遺伝子重複が生じた結果、腹側皮膚型AQP a2と膀胱型AQP a2が形成された」と考えている<sup>124)</sup>(図6)。また、魚類ではAQP2が報告されていないが、メダカやミドリフグのゲノムでは、FAIM2遺伝子とRACGAP1遺伝子の間に他の多くの遺伝子と共にAQP0遺伝子が位置している。前述のようにAQP0は脊椎動物の眼の水晶体で発現し、水晶体線維の構造と機能に重要な役割を果たしている。原始脊椎動物の無顎類で既に眼が獲得されていること、AQP0がAQP2、AQP a2、AQP5、AQP6と類似性が比較的高いことも勘案すると、「脊椎動物の誕生と共にAQP0が現れ、その後、遺伝子重複により生じたAQP0のパラログが分子進化をしてAQP2が生じた」というシナリオが考えられる<sup>124)</sup>(図6)。実際、アフリカハイギョの夏眠時に腎臓でAQP0のパラログ(lfAQP0p)が発現することが示され<sup>125)</sup>、本仮説が支持された。

## 10. おわりに

これまでに述べたように、AQPは古細菌などにも認められる起源の大変古い分子である。AQP遺伝子は生物進化の初期段階で、ハーフサイズのDNAの重複により誕生し、その後は遺伝子重複により多様な分子が派生してきたと考えられる。水移動を中心としたAQPの機能は生命活動に不可欠で、単細胞生物のみならず、多細胞生物でも引き継がれ、現存の生物の水分含量が多いことの一つの理由

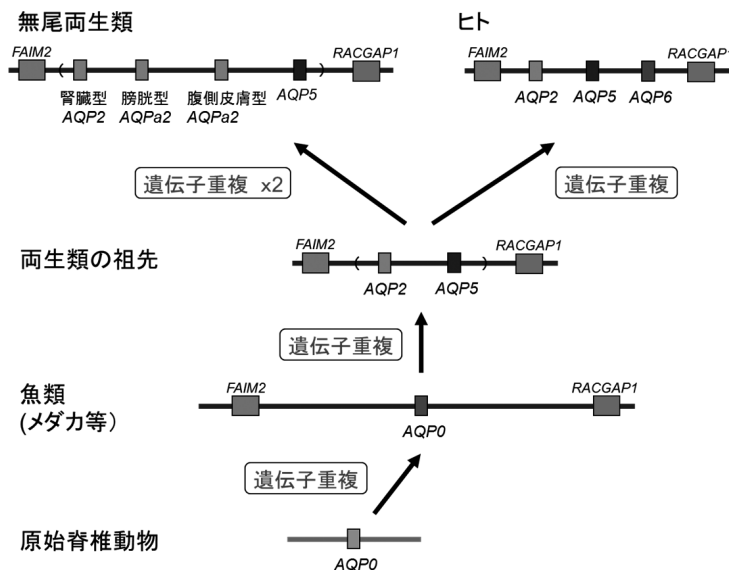


図6 抗利尿ホルモン応答性AQP遺伝子の分子進化のシナリオ

になっているのではないだろうか。今後も、生化学、生理学、医学、薬学などの分野、さらには生物の多様性、進化、環境適応を理解する上において、AQPの機能に関連した重要な発見や進展がもたらされるものと期待される。

## 謝辞

私たちの両生類のAQPに関する研究は、基盤研究(B)、(C)の助成、およびサントリー生命科学財団からの研究助成を受けて行われたものである。最後に、本総説を執筆・掲載する機会を与えてくださいました、近江谷克裕先生(産総研)に心よりお礼申し上げます。

## 文 献

- 松井孝典 (2008) からだと水の事典, pp. 1-6, 朝倉書店.
- Kerr, R.A. (2010) *Science*, **330**, 1617.
- Lowndes, A.G. (1942) *Nature*, **150**, 234-235.
- Holmes, W.N. & Donaldson, E.M. (1969) *Fish Physiology*, pp. 1-89, Academic Press.
- 河原克雅 (2009) 標準生理学, 第7版, pp. 714-718, 医学書院.
- Randall, D., Burggren, W., & French, K. (2002) *Eckert Animal Physiology*, W.H. Freeman and Company.
- Finkelstein, A. (1987) *Water Movement through Lipid Bilayers, Pores, and Plasma Membranes: Theory and Reality*, pp. 1-228, Wiley.
- Fromter, E. & Diamond, J. (1972) *Nat. New Biol.*, **235**, 9-13.
- Denker, B.M., Smith, B.L., Kuhajda, F.P., & Agre, P. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 15634-15642.
- Preston, G.M., Carroll, T.P., Guggino, W.B., & Agre, P. (1992) *Science*, **256**, 385-387.
- Carbrey, J.M. & Agre, P. (2009) *Aquaporins*, pp. 3-30, Springer.
- 佐々木成 (2008) 水とアクアポリンの生物学, pp. 80-82, 山中書店.
- Gupta, A.B., Verma, R.K., Agarwal, V., Vajpai, M., Bansal, V., & Sankararamkrishnan, R. (2012) *Nucl. Acids Res.*, **40**, D362-D369.
- Heymann, J.B. & Engel, A. (1999) *News Physiol. Sci.*, **14**, 187-193.
- Ishibashi, K., Kondo, S., Hara, S., & Morishita, Y. (2011) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **300**, R566-R576.
- Virkki, L.V., Franke, C., Somieski, P., & Boron, W.F. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 40610-40616.
- Suzuki, M., Hasegawa, T., Ogushi, Y., & Tanaka, S. (2007) *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, **148**, 72-81.
- Suzuki, M. & Tanaka, S. (2010) *J. Neuroendocrinol.*, **22**, 407-412.
- Verkman, A.S. (2008) *Expert Rev. Mol. Med.*, **10**, e13.
- Benga, G. (2009) *IUBMB Life*, **61**, 112-133.
- Benga, G. (2012) *Mol. Aspects Med.*, **33**, 518-534.
- Fu, D. & Lu, M. (2007) *Mol. Membr. Biol.*, **24**, 366-374.
- Hub, J.S., Grubmuller, H., & de Groot, B.L. (2009) *Handb. Exp. Pharmacol.*, 57-76.
- Hirano, Y., Okimoto, N., Kadohira, I., Suematsu, M., Yasuoka, K., & Yasui, M. (2010) *Biophys. J.*, **98**, 1512-1519.
- 藤吉好則 (2005) みずみずしい体のしくみ—水の通り道「アクアポリン」の働きと病気, pp. 91-100, クバプロ.
- Meinild, A.K., Klaerke, D.A., & Zeuthen, T. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 32446-32451.
- Hachez, C. & Chaumont, F. (2010) *Adv. Exp. Med. Biol.*, **679**, 1-17.
- Yasui, M. (2009) *Handb. Exp. Pharmacol.*, 299-308.
- Verkman, A.S., Ruiz-Ederra, J., & Levin, M.H. (2008) *Prog. Retin. Eye Res.*, **27**, 420-433.
- Hermo, L., Krzeczunowicz, D., & Ruz, R. (2004) *J. Androl.*, **25**, 494-505.
- Nemeth-Cahalan, K.L. & Hall, J.E. (2000) *J. Biol. Chem.*, **275**, 6777-6782.
- Takata, K., Matsuzaki, T., & Tajika, Y. (2004) *Prog. Histochem. Cytochem.*, **39**, 1-83.
- Kumari, S.S., Eswaramoorthy, S., Mathias, R.T., & Varadaraj, K. (2011) *Biochim. Biophys. Acta*, **1812**, 1089-1097.
- Liu, J., Xu, J., Gu, S., Nicholson, B.J., & Jiang, J.X. (2011) *J. Cell Sci.*, **124**, 198-206.
- Fan, J., Fariss, R.N., Purkiss, A.G., Slingsby, C., Sandilands, A., Quinlan, R., Wistow, G., & Chepelinsky, A.B. (2005) *Mol. Vis.*, **11**, 76-87.
- Hu, S., Wang, B., Qi, Y., & Lin, H. (2012) *PLoS One*, **7**, e37637.
- Esteva-Font, C., Ballarin, J., & Fernandez-Llama, P. (2012) *Cell. Mol. Life Sci.*, **69**, 683-695.
- Holmes, R.P. (2012) *Mol. Aspects Med.*, **33**, 547-552.
- 河原克雅, 本間之夫 (2009) 標準生理学, 第7版, pp. 719-726, 医学書院.
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., & Brooks, H.L. (2011) *ギャノン生理学*, 23rd ed., pp. 741-798, 丸善.
- Verkman, A.S. (2012) *Annu. Rev. Med.*, **63**, 303-316.
- Verkman, A.S. (2006) *Semin. Nephrol.*, **26**, 200-208.
- Nielsen, S., Smith, B.L., Christensen, E.I., & Agre, P. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 7275-7279.
- Oshio, K., Watanabe, H., Song, Y., Verkman, A.S., & Manley, G.T. (2005) *FASEB J.*, **19**, 76-78.
- Herrera, M. & Garvin, J.L. (2011) *Pflugers Arch.*, **462**, 623-630.
- Fang, X., Yang, B., Matthay, M.A., & Verkman, A.S. (2002) *J. Physiol.*, **542**, 63-69.
- Ripoche, P., Goossens, D., Devuyt, O., Gane, P., Colin, Y., Verkman, A.S., & Cartron, J.P. (2006) *Transfus. Clin. Biol.*, **13**, 117-122.
- Sasaki, S. (2012) *Mol. Aspects Med.*, **33**, 535-546.
- Moeller, H.B. & Fenton, R.A. (2012) *Pflugers Arch.*, **464**, 133-144.
- 河原克雅 (2009) 標準生理学, 第7版, pp. 757-762, 医学書院.
- Hasler, U., Leroy, V., Martin, P.Y., & Feraille, E. (2009) *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **297**, F10-F18.
- Hoffert, J.D., Pisitkun, T., Saeed, F., Song, J.H., Chou, C.L., & Knepper, M.A. (2012) *Mol. Cell. Proteomics*, **11**, M111014613.
- van Balkom, B.W., van Raak, M., Breton, S., Pastor-Soler, N., Bouley, R., van der Sluijs, P., Brown, D., & Deen, P.M. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 1101-1107.
- Fluhr, J.W., Darlenski, R., & Surber, C. (2008) *Br. J. Dermatol.*, **159**, 23-34.
- Benga, O. & Huber, V.J. (2012) *Mol. Aspects Med.*, **33**, 562-578.
- Verkman, A.S. (2011) *J. Cell Sci.*, **124**, 2107-2112.
- Ratelade, J. & Verkman, A.S. (2012) *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **44**, 1519-1530.
- Verkman, A.S., Yang, B., Song, Y., Manley, G.T., & Ma, T. (2000) *Exp. Physiol.*, **85 Spec No**, 233S-241S.
- Delporte, C. & Steinfeld, S. (2006) *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1061-1070.
- Kawedia, J.D., Nieman, M.L., Boivin, G.P., Melvin, J.E., Kikuchi, K., Hand, A.R., Lorenz, J.N., & Menon, A.G.

- (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 3621–3626.
- 61) Tamma, G., Procino, G., Svelto, M., & Valenti, G. (2012) *Cell. Mol. Life Sci.*, 69, 1931–1946.
  - 62) Lee, J.S., Agrawal, S., von Turkovich, M., Taatjes, D.J., Walz, D.A., & Jena, B.P. (2012) *J. Cell. Mol. Med.*, 16, 945–949.
  - 63) Matsuki-Fukushima, M., Fujita-Yoshigaki, J., Murakami, M., Katsumata-Kato, O., Yokoyama, M., & Sugiya, H. (2013) *J. Membr. Biol.*, 246, 209–214.
  - 64) Yool, A.J. & Campbell, E.M. (2012) *Mol. Aspects Med.*, 33, 553–561.
  - 65) Skowronski, M.T., Lebeck, J., Rojek, A., Praetorius, J., Fuchtbauer, E.M., Frokiaer, J., & Nielsen, S. (2007) *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 292, F956–F965.
  - 66) Maeda, N. (2012) *Mol. Aspects Med.*, 33, 665–675.
  - 67) Marinelli, R.A., Lehmann, G.L., Soria, L.R., & Marchissio, M.J. (2011) *Front. Biosci.*, 16, 2642–2652.
  - 68) Su, W., Qiao, Y., Yi, F., Guan, X., Zhang, D., Zhang, S., Hao, F., Xiao, Y., Zhang, H., Guo, L., Yang, L., Feng, X., & Ma, T. (2010) *IUBMB Life*, 62, 852–857.
  - 69) Tsukaguchi, H., Shayakul, C., Berger, U.V., Mackenzie, B., Devidas, S., Guggino, W.B., van Hoek, A.N., & Hediger, M. A. (1998) *J. Biol. Chem.*, 273, 24737–24743.
  - 70) Li, H., Kamiie, J., Morishita, Y., Yoshida, Y., Yaoita, E., Ishibashi, K., & Yamamoto, T. (2005) *Biol. Cell.*, 97, 823–829.
  - 71) Ishibashi, K. (2009) *Handb. Exp. Pharmacol.*, 190, 251–262.
  - 72) Rojek, A., Fuchtbauer, E.M., Fuchtbauer, A., Jelen, S., Malmendal, A., Fenton, R.A., & Nielsen, S. (2013) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 304, G501–G515.
  - 73) Ohta, E., Itoh, T., Nemoto, T., Kumagai, J., Ko, S.B., Ishibashi, K., Ohno, M., Uchida, K., Ohta, A., Sohara, E., Uchida, S., Sasaki, S., & Rai, T. (2009) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 297, C1368–C1378.
  - 74) 西村宏子 (2008) からだと水の事典, pp. 112–118, 朝倉書店.
  - 75) Nishimura, H. (2008) *Pflugers Arch.*, 456, 755–768.
  - 76) Sugiura, K., Aste, N., Fujii, M., Shimada, K., & Saito, N. (2008) *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 151, 173–179.
  - 77) Lau, K.K., Yang, Y., Cook, G.A., Wyatt, R.J., & Nishimura, H. (2009) *Gen. Comp. Endocrinol.*, 160, 288–294.
  - 78) Braun, E.J. & Dantzler, W.H. (1984) *J. Exp. Zool.*, 232, 715–723.
  - 79) Dantzler, W.H. & Braun, E.J. (1980) *Am. J. Physiol.*, 239, R197–213.
  - 80) Kondo, Y., Morimoto, T., Nishio, T., Aslanova, U.F., Nishino, M., Farajov, E.I., Sugawara, N., Kumagai, N., Oh-saga, A., Maruyama, Y., & Takahashi, S. (2006) *Clin. Exp. Nephrol.*, 10, 165–174.
  - 81) Yoshimura, K., Sugiura, K., Ohmori, Y., Aste, N., & Saito, N. (2011) *Cell Tissue Res.*, 344, 51–61.
  - 82) Kardong, K.V. (2012) *Vertebrates-Comparative Anatomy, Function, Evolution*, 6th ed., McGraw-Hill.
  - 83) 松田幹, 笹浪知宏 (2013) 受精の生物学, 化学同人.
  - 84) Bakst, M.R. (2011) *J. Anim. Sci.*, 89, 1323–1329.
  - 85) Zaniboni, L. & Bakst, M.R. (2004) *Poult. Sci.*, 83, 1209–1212.
  - 86) Amphibiaweb, <http://amphibiaweb.org/>. 2013.
  - 87) Hillman, S.S., Withers, P.C., Drewes, R.C., & Hillyard, S.D. (2009) *Ecological and Environmental Physiology of Amphibians*, Oxford University Press.
  - 88) Jorgensen, C.B. (1997) *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.*, 72, 153–237.
  - 89) Bentley, P.J. (2002) *Endocrines and Osmoregulation: A Comparative Account in Vertebrates*, pp. 155–186, Springer.
  - 90) Uchiyama, M. & Yoshizawa, H. (2002) *Osmoregulation and Drinking in Vertebrates*, pp. 109–128, BIOS Scientific Publishers.
  - 91) Hillyard, S.D., Mobjerg, N., Tanaka, S., & Larsen, E.H. (2009) *Osmotic and Ionic Regulation: Cell and Animals*, pp. 367–441, CRC Press.
  - 92) Pang, P.K. (1983) *J. Exp. Biol.*, 106, 283–299.
  - 93) Henderson, I.W., Edwards, B.R., Garland, H.O., & Jones, I.C. (1972) *Gen. Comp. Endocrinol.*, 3, 350–359.
  - 94) Ogushi, Y., Mochida, H., Nakakura, T., Suzuki, M., & Tanaka, S. (2007) *Endocrinology*, 148, 5891–5901.
  - 95) Uchiyama, M. (1994) *Gen. Comp. Endocrinol.*, 94, 366–373.
  - 96) Macknight, A.D., DiBona, D.R., & Leaf, A. (1980) *Physiol. Rev.*, 60, 615–715.
  - 97) Brown, D. (1989) *Am. J. Physiol.*, 256, F1–F12.
  - 98) Hasegawa, T., Suzuki, M., & Tanaka, S. (2005) *Cell Tissue Res.*, 322, 407–415.
  - 99) Akabane, G., Ogushi, Y., Hasegawa, T., Suzuki, M., & Tanaka, S. (2007) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 292, R2340–R2351.
  - 100) Orci, L., Montesano, R., & Brown, D. (1980) *Biochim. Biophys. Acta*, 601, 443–452.
  - 101) Jo, I. & Harris, H.W., Jr. (1995) *Kidney Int.*, 48, 1088–1096.
  - 102) Voute, C.L. & Ussing, H.H. (1968) *J. Cell Biol.*, 36, 625–638.
  - 103) Brown, D., Grosso, A., & DeSousa, R.C. (1983) *Am. J. Physiol.*, 245, C334–C342.
  - 104) Hasegawa, T., Tanii, H., Suzuki, M., & Tanaka, S. (2003) *Endocrinology*, 144, 4087–4096.
  - 105) Ogushi, Y., Akabane, G., Hasegawa, T., Mochida, H., Matsuda, M., Suzuki, M., & Tanaka, S. (2010) *Endocrinology*, 151, 165–173.
  - 106) Ogushi, Y., Tsuzuki, A., Sato, M., Mochida, H., Okada, R., Suzuki, M., Hillyard, S.D., & Tanaka, S. (2010) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 299, R1150–R1162.
  - 107) Dores, R.M., Majeed, Q., & Komorowski, L. (2011) *Gen. Comp. Endocrinol.*, 170, 253–264.
  - 108) オオノ, S. (1977) 遺伝子重複による進化, 岩波書店.
  - 109) Ravi, V. & Venkatesh, B. (2008) *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 18, 544–550.
  - 110) Tingaud-Sequeira, A., Calusinska, M., Finn, R.N., Chauvigne, F., Lozano, J., & Cerda, J. (2010) *BMC Evol. Biol.*, 10, 38.
  - 111) 長谷川早苗, 平野哲也 (1988) 病態生理, 7, 288–295.
  - 112) 会田勝美, 金子豊二 (編) (2013) 魚類生理学の基礎, pp. 216–233, 恒星社厚生閣.
  - 113) Martinez, A.S., Cutler, C.P., Wilson, G.D., Phillips, C., Hazon, N., & Cramb, G. (2005) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 288, R1733–R1743.
  - 114) Madsen, S.S., Olesen, J.H., Bedal, K., Engelund, M.B., Velasco-Santamaria, Y.M., & Tipsmark, C.K. (2011) *Front. Physiol.*, 2, 56.
  - 115) Sundell, K.S. & Sundh, H. (2012) *Front. Physiol.*, 3, 388.
  - 116) Evans, D.H., Piermarini, P.M., & Choe, K.P. (2005) *Physiol. Rev.*, 85, 97–177.
  - 117) Tse, W.K., Au, D.W., & Wong, C.K. (2006) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 346, 1181–1190.
  - 118) Watanabe, S., Kaneko, T., & Aida, K. (2005) *J. Exp. Biol.*, 208, 2673–2682.
  - 119) Engelund, M.B. & Madsen, S.S. (2011) *Front. Physiol.*, 2, 51.
  - 120) Seale, A.P., Watanabe, S., & Grau, E.G. (2012) *Gen. Comp. Endocrinol.*, 176, 354–360.
  - 121) Watanabe, S., Hirano, T., Grau, E.G., & Kaneko, T. (2009) *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 296, R446–R453.
  - 122) Cerda, J. (2009) *J. Fish Biol.*, 75, 2175–2196.



- 123) Cerda, J., Zapater, C., Chauvigne, F., & Finn, R.N. (2013) *Fish Physiol. Biochem.*, 39, 19–27.
- 124) Suzuki, M. & Tanaka, S. (2009) *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.*, 153, 231–241.
- 125) Konno, N., Hyodo, S., Yamaguchi, Y., Matsuda, K., & Uchiyama, M. (2010) *Endocrinology*, 151, 1089–1096.

#### 著者寸描

---

●鈴木雅一 (すずき まさかず)

静岡大学理学研究科生物科学専攻准教授。博士 (理学)。

■略歴 1965年東京都に生る。89年東京大学理学部卒業。94年同大学院理学系研究科博士課程修了。94年英国パース大学生物学研究科研究員。95年群馬大学生体調節研究所助手。99年静岡大学理学部講師。2007年より現職。09年バゾプレシン研究会研究奨励賞受賞。

■研究テーマと抱負 魚類や両生類の環境適応機構・恒常性維持機構・生殖機構・内分泌腺形成機構を分子レベルで解析し、動物の多様性と進化、および脊椎動物全般に及ぶ基本的な生命原理について考察する。さらに、機能分子の医学的あるいは工学的応用を目指す。

■ホームページ <http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~sbstana/ST-Lab-J.html>

■趣味 旅行、自然鑑賞、美術館・博物館巡り。