



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Title	Effect of Angiotensins on Water Regulation in a Clam Worm(内容の要旨)
Author(s)	佐藤, 亮助
Report No.(Doctoral Degree)	博士(農学) 甲第390号
Issue Date	2005-09-14
Type	博士論文
Version	
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/3087

この資料の著作権は、各資料の著者・学協会・出版社等に帰属します。

氏名(本国籍)	佐藤亮助(千葉県)
学位の種類	博士(農学)
学位記番号	農博甲第390号
学位授与年月日	平成17年9月14日
学位授与の要件	学位規則第3条第1項該当
研究科及び専攻	連合農学研究科 生物資源科学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	Effect of Angiotensins on Water Regulation in a Clam Worm (ゴカイの水分調節に対するアンギオテンシンの効果)
審査委員会	主査 岐阜大学 教授 中村 征夫 副査 岐阜大学 教授 鈴木 文昭 副査 静岡大学 教授 朴 龍洙 副査 信州大学 教授 千 菊夫

論文の内容の要旨

レニン・アンギオテンシン系(RAS)は、哺乳動物をはじめとする脊椎動物においてよく研究されてきた。その古典的概念は、アンギオテンシノーゲンのN末端からレニンによって遊離されたデカペプチド、アンギオテンシンI(Ang I)のC末端2残基が、アンギオテンシン変換酵素によって除去され、生じたオクタペプチド、アンギオテンシンII(Ang II)が体液量や、血圧、電解質バランスを調節しているというものである。従来、Ang IIがこの系の唯一の最終生理活性産物であり、アンギオテンシンIII(Ang III)、アンギオテンシンIV(Ang IV)、アンギオテンシン(1-7)(Ang(1-7))などの他のアンギオテンシンは単にAng IやAng IIの不活性な代謝産物であるとみなされてきた。しかし、Ang IIがアンギオテンシンII受容体を介してその生理作用を発現していることが明らかになるにつれて、現在では、Ang IIの構造類縁体である他のアンギオテンシンもアンタゴニストあるいはアゴニストとして固有の生理的役割りを有している可能性が考えられ、特に各種組織に高濃度に存在するAng IIIの生理的役割りに多くの研究者の注目が集まっている。他方、無脊椎動物においては、RASの存在は示唆されているが、いまだ確定的ではなく、各種アンギオテンシンの生理的役割り、特に体液調節における役割りについても矛盾する報告があり、未解明な点が多い。

本研究は、潮間帯に生息し、変化する浸透圧条件に適応して、迅速に体液調節を行っているゴカイを用いて、Ang I、Ang II、Ang III、Ang IVおよびAng(1-7)

の体液調節に及ぼす影響を調べたものである。

著者はまず初めに、市中の釣具店より購入したゴカイのリボソーム DNA の ITS1 セグメントのヌクレオチド配列から、供試ゴカイが *Perinereis sp.*であることを明らかにし、*Perinereis sp. Gifu-JSY* と命名、登録した。ついで人工海水 (100%ASW) で飼育したゴカイを高張液 (110%ASW)、低張液 (80%ASW)、および乾燥条件に 60 分間曝すと体重がそれぞれ -6.8%、+8.5%、および -5.8% 変化することを確認した上で、各種アンギオテンシン投与がこれらの変化に対してどのような影響を与えるかを調べた。

その結果、Ang II と Ang III は濃度依存的に高張条件における体重の減少を抑制し、低張条件における体重の増加を促進した。すなわち両アンギオテンシンは外見的には同じ作用、体重が増える方向の作用を示した。しかし、体外からの水の流入が起こらない乾燥条件においては Ang II は体重の減少を抑制したが、Ang III は何ら影響を与えなかった。このことから著者は、Ang II と Ang III は共に体重が増える方向の作用、すなわち upregulatory な作用を示すが、その作用機序は異なっており、Ang II は体液の流出を抑制することによって、Ang III は体外からの水の流入を促進することによって、upregulate していることを明らかにした。なお、これらの条件において、Ang I、Ang IV および Ang(1-7) は体重の増減に何ら影響を与えなかった。

次に著者は Ang II および Ang III の作用がアンギオテンシン II 受容体の特異的アンタゴニストであるサララシンによって完全に阻害されることを示し、両アンギオテンシンの作用がアンギオテンシン II 受容体を介して発現していることを明らかにした。また両アンギオテンシンの作用が、近年水チャンネルとして注目を集めているアクアポリンの特異的阻害剤、テトラクロロ金 (III) 酸塩によっても完全に阻害されることを示し、両アンギオテンシンがアクアポリンの発現を誘起していることを明らかにした。

以上のことから、著者は Ang II と Ang III はゴカイにおいてアンギオテンシン II 受容体を介してアクアポリンを誘導することによって、体液を upregulate している。しかし、両者の作用機序は異なっており、Ang II は体液の流出を抑制し、Ang III は体外液の流入を促進していると結論した。これらの研究成果は Ang II と Ang III が異なった作用機序を有していることを実証しただけでなく、無脊椎動物においても RAS が体液調節において重要な働きをしていることを明らかにした。

審 査 結 果 の 要 旨

脊椎動物における古典的なレニン・アンギオテンシン系 (RAS) の概念ではアンギオテンシン II (Ang II) がこの系の唯一の最終生理活性産物であり、アンギオテンシン III (Ang III)、アンギオテンシン IV (Ang IV)、アンギオテンシン(1-7) (Ang(1-7)) などの他のアンギオテンシンは単に不活性な代謝産物であるとみなされてきた。しかし現在では、こ

これらのアンギオテンシンも Ang II 受容体のアンタゴニストあるいはアゴニストとして作用している可能性が考えられ、特に Ang III の生理的役割りに注目が集まっている。他方、無脊椎動物においては RAS の存在は示唆されているが、いまだ確定的ではなく、未解明な点が多い。

本研究は、潮間帯に生息するゴカイを用いて、Ang I、Ang II、Ang III、Ang IV および Ang(1-7) の体液調節に及ぼす影響を調べたものである。

人工海水で飼育したゴカイを高張液、低張液、および乾燥条件に曝すと体重がそれぞれ -6.8%、+8.5%、および -5.8% 変化することを確認し、各種アンギオテンシン投与がこれらの変化に対してどのような影響を与えるかを調べた。

その結果、Ang I、Ang IV および Ang(1-7) は何ら影響を与えなかったが、Ang II と Ang III は濃度依存的に高張条件における体重の減少を抑制し、低張条件における体重の増加を促進した。しかし、体外からの水の流入が起こらない乾燥条件においては Ang II は体重の減少を抑制したが、Ang III は何ら影響を与えなかった。このことから Ang II は体液の流出を抑制することによって、Ang III は体外からの水の流入を促進することによって、体液を調節していると推論された。

次ぎに Ang II および Ang III の作用がアンギオテンシン II 受容体の特異的アンタゴニストであるサララシンによって、またアクアポリンの特異的阻害剤、テトラクロロ金 (III) 酸塩によっても完全に阻害されることを明らかにした。

以上のことから、著者はゴカイにおいて Ang II と Ang III はアンギオテンシン II 受容体を介したアクアポリンの誘導によって、体液を調節しているが、両者の作用機序は異なっており、Ang II は体液の流出を抑制し、Ang III は体外液の流入を促進していると結論した。これらの研究成果は Ang III が Ang II と異なった作用機序を有していることを実証しただけでなく、Ang II と Ang III が水チャネル分子の誘起に関与していることを始めて証明した、また無脊椎動物においても RAS が体液調節において重要な働きをしていることを明らかにした点において高く評価できる。

以上について、審査員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合農学研究科の学位論文として十分価値あるものと認めた。

学位論文の基礎となる学術論文は以下の通りである。

1. Satou, R., Nakagawa, T., Ido, H., Tomomatsu, M., Suzuki, F., and Nakamura, Y., Angiotensin II and III upregulate body fluid volume of the clam worm *Perinereis sp.* via angiotensin II receptors in different manners. Peptides (in press), 2005.

2. Satou, R., Nakagawa, T., Ido, H., Tomomatsu, M., Suzuki, F., and Nakamura, Y., Angiotensin III as well as angiotensin II regulates water flow through aquaporins in a clam worm. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69, 1221–1225, 2005.