

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 4日現在

機関番号：15301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22870020

研究課題名（和文）脊椎動物を通じた新型アドレノメデュリンの生理機能の解明：逆系統学による挑戦

研究課題名（英文）Biological function of novel adrenomedullin in vertebrates: a reverse-phylogenetic approach

研究代表者

御輿 真穂 (OGOSHI MAHO)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：00527997

研究成果の概要（和文）：

メダカにおいてアドレノメデュリン(AM)ファミリーに含まれる 5 種類の遺伝子(AM1～AM5)が浸透圧調節器官を含む各組織に発現していることを明らかにした。また、体液と等張の 1/3 海水から淡水および海水への移行により、AM1、AM3、AM4、AM5 は海水での発現減少／淡水での発現増加が見られたのに対し、AM2 は海水での発現増加が見られた。したがって、AM2 以外の 4 遺伝子は淡水への適応に関与し、AM2 は海水適応にかかわることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We have clarified that all five members of adrenomedullin (AM) family were expressed in tissues of medaka (*Oryzias latipes*) including osmoregulatory organs. The expressions of AM1, AM3, AM4 and AM5 were increased after transfer to freshwater and decreased in seawater, whereas that of AM2 was increased in seawater. The obtained data suggest that AM family genes except for AM2 are involved in freshwater adaptation, whereas AM2 is related to the adaptation to seawater.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：比較内分泌学

科研費の分科・細目：基礎生物学・形態・構造

キーワード：アドレノメデュリン、脊椎動物

1. 研究開始当初の背景

アドレノメデュリン(Adrenomedullin, 以下AM)は、1993年にヒトで単離されたホルモン

であり、哺乳類では体液調節をはじめとする多様な機能をもつことが解明されている。このような体液調節ホルモンは魚類においてよ

り重要であるため、比較ゲノム学の手法により、魚類および哺乳類とで複数種のAMを発見し、それまでAM1の1種類であると考えられていたAMがファミリーをつくることを見出した。さらに、AMファミリーは3つの祖先型分子から進化し、魚類ではAM1~5の5種類、哺乳類ではAM1、2、5の3種類が存在することがわかった。また、AM2、5が、AM1よりも循環調節に重要であることも魚類を用いて明らかにしている。このように、原始的な動物種の遺伝子データベースは、進化の過程で失われた生理活性物質の宝庫であると思われる。

一方で、AM5は脾臓や胸腺などの免疫系臓器に発現しているが、ヒトなどの霊長類では、AM5遺伝子は塩基の欠失により変異している。そのため、ヒトでAM5が欠損していることが、たとえばアレルギー、アトピーといったヒトの免疫系疾患を引き起こす原因なのではないかと考え、AM5の未知なる生理機能を解明したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、脊椎動物の主な系統群を用いて、AM5をはじめとするAMファミリーの作用を明らかにすることを目的とした。

- (1) これまで成果を蓄積してきた魚類においてAMファミリーの役割を解明する。実験動物には、脊椎動物のモデルとして有用な小型魚類を用いる。
- (2) 魚類以外の脊椎動物のAMファミリーについて、哺乳類までの進化の歴史をたどる「逆」系統学的アプローチを用いて明らかにする。これは、哺乳類の知見をより原始的な種で調べる従来の系統学的アプローチに対して、逆に原始的な魚類で得られた成果を哺乳類まで還元する新たな

試みである。進化の過程で魚類と哺乳類が分岐する間には、両生類・爬虫類・鳥類といった系統群が存在するが、これらの動物におけるAMの研究例はないため、これらのグループにおいてAMファミリーを同定する。

3. 研究の方法

- (1) 5種類のAM遺伝子が全て同定されたメダカを用いて、浸透圧調節における機能を解析する。メダカを様々な浸透圧 (0 ppt: 低張、11 ppt: 等張、33 ppt: 高張) に移行させ、その際のAM遺伝子の発現動態を分子生物学的に解析した。
- (2) 鳥類、爬虫類および両生類においてゲノムデータベースを活用し、AM遺伝子を検索・同定した。

4. 研究成果

- (1) 異なる浸透圧でのAM遺伝子の発現動態を調べるのに先立って、各浸透圧におけるメダカの成長およびストレス指標を解析した。その結果、浸透圧調節に影響しうる各個体のサイズについて、各々の浸透圧において移行後一週間は有意差が見られないため、この時点が浸透圧調節を解析する上で最適であることがわかった。そこでこの時点におけるメダカの各AM遺伝子の発現を解析したところ、全てのAM遺伝子が浸透圧調節に関与し、AM1、AM3、AM4、AM5が低張への適応を促進/高張への適応を阻害するのに対し、AM2は高張への適応を促進することが示唆された。
- (2) 鳥類、爬虫類、両生類のゲノムデータベースを検索し、ニワトリとグリーンアノールで1種類、ネッタイツメガエルで3種類のAM候補遺伝子を見つけた。

これらの成果により、魚類において全てのタイプのAMが浸透圧調節に関わることが示唆された。AM1はこれまで哺乳類で盛んに研究されてきたが、他のタイプについての研究例はほとんどなく、全タイプを同時に解析したのは本研究が初めてである。また、本研究の特色である「逆」系統学的アプローチによって魚類から哺乳類に至る脊椎動物の全ての系統群でAM遺伝子を発見したことは、AMファミリーの機能の進化について俯瞰することにつながり、哺乳類のみの解析では着眼が困難であった新機能を提示できる可能性が高い。このように、原始的な種のゲノムデータベースに埋もれていた新規物質を掘り起こす手法は、AMだけではなく他のホルモン、遺伝子についても応用が可能であり、原始的な種を用いた研究成果から哺乳類の分野に新たな提言ができると期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Maho Ogoshi, Kanoko Kato, Hideya Takahashi, Toshitaka Ikeuchi, Tsukasa Abe, Tatsuya Sakamoto, Growth, energetics and the cortisol-hepatic glucocorticoid receptor axis of medaka (*Oryzias latipes*) in various salinities, 査読有, 2012, in press

[学会発表] (計5件)

- ① 御輿真穂、アドレノメデュリンファミリーの機能を魚類から探る、中国四国地区生物系三学会合同大会(島根大会)、2012年5月12日、松江
- ② 御輿真穂、赤血球の消長におけるアドレノメデュリン遺伝子の発現動態、日本動物学会第82回大会、2011年9月21日、

旭川

- ③ 御輿真穂、脊椎動物におけるアドレノメデュリンファミリーの進化と機能、第35回日本比較内分泌学会及びシンポジウム プレイブニングシンポジウム、2010年11月18日、静岡
- ④ 御輿真穂、硬骨魚類アドレノメデュリンファミリーの機能解析、日本動物学会第81回大会、東京
- ⑤ Maho Ogoshi, Cardiovascular and osmoregulatory effects of homologous adrenomedullins in the eels, 7th International Symposia on the CGRP Family; CGRP, Adrenomedullin, Amylin, Intermedin and Calcitonin, 2010 Aug 29, Queenstown, New Zealand

[図書] (計1件)

- ① 坂本竜哉, 御輿真穂, 他、岡山大学出版会、第2版現代生物学入門、2011、148-151

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

御輿 真穂 (OGOSHI MAHO)
岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：00527997

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

()

研究者番号：

()

研究者番号：

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

坂本 竜哉 (SAKAMOTO TATSUYA)

岡山大学・大学院自然科学研究科・教授

研究者番号：10294480