

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論文題目

Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14)  
in human cardiovascular and renal tissues

(ヒト心血管系・腎組織におけるウロテンシンIIおよび  
そのレセプター GPR14 の共発現)

氏名 松下 美加 

## 【はじめに】

ウロテンシン II (urotensin II: UII)は心血管作動性物質である。魚の下垂体から発見された。ウロテンシン II(UII)は心血管作動性物質であり、G 蛋白共役レセプター (G-protein-coupled receptor: GPR14)の内因性リガンドである。GPR14 は UII の受容体である。しかし、ヒトにおける内因性 UII とそのレセプター GPR14 の生理的意義は不明である。我々は hUII-LI (human urotensin II-like immunoreactivity: ヒト UII 様免疫活性)に特異的なラジオイムノアッセイ (RIA) を確立し、ヒト体液中の UII 様免疫活性(hUII-LI)を測定した。hUII の役割を明らかにすることを意図した。ヒトにおいて hUII は心血管系のみならず腎においてもオートクリンあるいはパラクリンとして機能していることを明らかにしつつある。

## 【方法】

hUII-LI (hUII [human urotensin II]-like

immunoreactivity: ヒト UII 様免疫活性)に特異的なラジオイムノアッセイ (RIA) を確立し、ヒト体液中の UII 様免疫活性(hUII-LI)を測定した。またヒト組織での hUII および GPR14 の遺伝子発現をみるため、Light Cycler™ を用い、hUII および GPR14mRNA 発現量の定量的評価を行った。

#### 【結果】

①ヒト UII 様免疫活性(hUII-LI)に特異的なラジオイムノアッセイ (RIA) を確立し、ヒト体液中の UII 様免疫活性(hUII-LI)を測定した。ゲル濾過および HPLC において、ヒト尿抽出物は hUII 標準品と一致する単一のピークを示した。健常人の尿中 hUII 濃度は  $7.4 \pm 0.9 \mu\text{g/gCr}$  であったが、血中の hUII 濃度は測定感度外であった。

②尿中 hUII 濃度は本態性高血圧患者および尿細管障害患者で健常者と比較して有意に高値であった。腎糸球体疾患の患者では健常者との有意差は認められなかった。




③ 組織での hUllmRNA の発現をみた。hUllmRNA の発現は腎臓と心房に多かったが血管系には少なかった。

④ 組織での GPR14mRNA の発現をみた。GPR14mRNA の発現は腎・心血管系共に多く認められた。

【結論・考察】

hUll-LI-RIA を確立し、ヒト尿中 hUll-LI を測定した。ゲル濾過および HPLC において、ヒト尿抽出物は hUll 標準品と一致する単一のピークを示した。組織での hUllmRNA の発現は腎臓と心房に多かったが、血管系には少なかった。組織での GPR14mRNA の発現は腎・心血管系共に多く認められた。尿中 hUll 濃度は本態性高血圧患者および尿細管障害患者で健常者と比較して有意に高値であった。尿中 hUll 排泄率が糸球体濾過率を超えていた。尿中 hUll は腎由来である。hUll は心血管系・腎でオートクリンあるいはパラクリンとして機能していると思われる。

## 論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	松下 美加
		平成 13 年 10 月 2 日		
論文審査委員	主査教授		龍下 修一	
	副査教授		小杉 忠誠	
	副査教授		坂梨 又郎	
(論文題目)				
<b>Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues</b>				
(論文審査結果の要旨)				
<p>研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義、学術的水準を審査し、以下の結果を得た。</p>				
<p>1. 研究の背景と目的</p> <p>魚の下垂体から発見されたウロテンシンII (urotensin II: UII)は心血管作動性物質であり、G 蛋白共役レセプター(G-protein-coupled receptor: GPR14)の内因性リガンドであることが判明している。しかし、ヒトにおける内因性 UII とそのレセプター GPR14 の生理的意義は不明である。本研究ではhuman urotensin II-like immunoreactivity (hUII-LI) (ヒト UII 様免疫活性)に特異的なラジオイムノアッセイ (RIA) を確立し、ヒト体液中の UII 様免疫活性(hUII-LI)を測定するとともに、ヒト組織における hUII と GPR14 の messenger RNA (mRNA)の発現を定量的に評価し、hUII の役割を明らかにすることを目的とした。</p>				
<p>2. 研究内容</p> <p>hUII-LI に特異的な RIA を確立し、ヒト体液中の UII 様免疫活性(hUII-LI)を測定し、また、ヒト腎および心血管系組織での hUII および GPR14 の遺伝子発現をみるため、Light Cycler™を用いて、hUII および GPR14 の mRNA 発現量の定量的評価を行い、以下の結果を得ている。</p>				

- 備考
- 1 用紙の規格は、A 4とし縦にして左横書とすること。
  - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
  - 3 \*印は記入しないこと。

## 論文審査結果の要旨

- ① ゲル濾過およびHPLCにおいて、ヒト尿抽出物はhUll標準品と一致する単一のピークを示した。健常人の尿中hUll濃度は $7.4 \pm 0.9 \mu\text{g/gCr}$ であったが、血中のhUll濃度は測定感度(50 pg/ml)以下であった。
- ② 尿中hUll濃度は、本態性高血圧患者および尿細管障害患者で健常者と比較して有意に高値であったが、糸球体疾患の患者では健常者との有意差は認められなかった。
- ③ hUll mRNAの発現は腎・心血管系ともに認められたが、腎臓と心房に多かった。
- ④ GPR14 mRNAの発現も腎・心血管系ともに認められたが、腎臓と心房に多かった。

### 3. 研究成果の意義と学術水準

ゲル濾過およびHPLCにおいて、ヒト尿抽出物がhUll標準品と一致する単一のピークを示したことは、このassay系が実際に使えることを示している。組織でのhUll mRNAおよびGPR14 mRNAの発現は、腎・心血管系ともに認められたが、腎臓と心房に多かった。また、尿中hUll排泄量が糸球体濾過量をこえており、尿中hUllは腎由来であることが考えられた。したがって、ヒトではhUllは心血管系や腎でオートクリンあるいはパラクリンとして機能していると推定される。

心血管作動性物質ウロテンシンII(Ull)がG蛋白共役レセプター(GPR14)の内因性リガンドであることは判明していたが、ヒトにおける内因性UllとそのレセプターGPR14の生理的意義は不明であった。本研究によってヒトにおいてhUllは腎や心血管系でオートクリンあるいはパラクリンとして機能している可能性が示された。本研究は、今後ウロテンシンIIの生理的意義を明らかにする上で基礎となる重要な仕事である。

以上により、本論文は学位授与に値すると判断した。