

## 183 ヒト・オキシトシン受容体遺伝子の解析

大阪大、泉大津市民病院<sup>1</sup>、大阪警察病院<sup>2</sup>、済生会中津病院<sup>3</sup> 井上朋子、木村 正、菊池知之<sup>1</sup>、久保田康愛、荻田和秀<sup>2</sup>、徳川吉弘<sup>3</sup>、信永敏克、伊藤進一、富山達大、加藤宗寛、古山将康、東 千尋、佐治文隆

【目的】分娩に際し、子宮のオキシトシン(OT)感受性が急増するのは、OT受容体(OTR)mRNA量が増加するためである。分娩を分子レベルで解析するためには、この転写調節機構の検討が不可欠である。今回我々は、ヒトゲノム上のOTR遺伝子をクローニングし、その転写調節部位の構造を解析した。

【方法】ヒトゲノムライブラリー $2.5 \times 10^6$ クローンを我々が既にクローニングしたヒトOTRcDNAをプローブにしてスクリーニングし、4個の陽性クローンを得た。これらの制限酵素地図を作製し、5'上流領域約1.8kbを含む全遺伝子の塩基配列をdideoxy法にて決定した。転写開始点はプライマー伸長法にて予測した。さらに5'上流領域の塩基配列と既知の転写因子結合配列をコンピュータ解析プログラムを用いて比較検討した。

【成績】ヒトOTR遺伝子は、既報の通り3番染色体短腕上に位置し、全長約17Kb、4つのエクソンよりなる。翻訳開始点より上流に2つのエクソンが存在する。プライマー伸長法により翻訳開始点より約618bp並びに約621bp上流付近に転写開始点を見だし、この付近にはTATA様配列とSP-1結合部位が存在した。この上流にはエストロゲン応答因子(ERE)やNF-IL6結合部位などいくつかの既知の転写因子と相同性の高い領域の存在を確認した。

【結論】ヒトゲノム上でのOTR遺伝子構造の解析に成功した。本クローンはOTR転写調節機構の分子生物学的解明に必須のものであり、今まで示唆されてきたエストロゲンや感染と分娩発来との関係を具体的に検討する有用な手段として用いられる。

## 184 NOとアンギオテンシンIIによる昇圧作用について

熊本大

前田隆宏、小山秀樹、大重明広、伊藤昌春、岡村 均

【目的】一酸化窒素(NO)はguanylate cyclaseを介して血管を弛緩させる。しかし、NOと血管作動性物質との相互作用については未だ明らかでない。今回、アンギオテンシンII(A-II)を用いA-IIの昇圧作用とNOとの関連を検討した。

【方法】雌性Wistar系 virgin rat ( $204.7 \pm 8.9$ g; n=20) に対してジエチルエーテル麻酔下に大腿動静脈にカテーテルを留置した。動脈側より平均動脈圧(MAP)を連続的に記録しつつ麻酔覚醒下でMAPが安定した後、静脈側より薬物を投与した。まずNO合成阻害薬であるN<sup>G</sup>-Monomethyl-L-arginine (L-NMMA) (5mg/kg)の投与前後におけるMAPの変動および、A-II(100 ng/kg)による昇圧作用の変化を比較検討した。また、NOの基質であるL-Arginine (L-Arg) (50mg/kg)をL-NMMA投与後に投与し、同様の項目について検討した。結果はmean±S.D.で表わし、p<0.05を有意とした。【成績】L-NMMAを投与すると、MAPは $8.0 \pm 1.1$ mmHg上昇した。A-IIによる血圧上昇幅はL-NMMA投与前の $21.5 \pm 1.6$  mmHg に対して投与後は  $28.5 \pm 5.4$  mmHgと有意に増加した。次に、L-NMMA投与後にL-Arg.を投与するとMAPは速やかに投与前値に復し、A-IIの昇圧作用はL-NMMA投与前の $24.3 \pm 4.4$  mmHgに比べL-NMMAおよびL-Arg 投与後は $25.3 \pm 5.0$ mmHgと有意な変化は認められなかった。【結論】A-IIの昇圧作用はNO産生低下により増強し、L-Arg の投与により投与前値に復したことより、A-IIの昇圧作用はNO代謝と密接な関係にあることが明らかとなった。