

細胞膜水チャネル, アクアポリン 腎臓を中心にして

松崎 利行

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

Water Channel Aquaporins with a Special Focus on the Kidney

Toshiyuki Matsuzaki

Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

Abstract

Aquaporins are membrane water channel proteins through which water permeates the lipid bilayer. So far 13 aquaporin isoforms, aquaporin-0 (AQP0) to AQP12, have been identified in mammals. They are classified into 3 subgroups: 1) aquaporins that selectively transfer water, 2) aquaglyceroporins that transfer some small solutes as well as water, and 3) unorthodox aquaporins. They are widely distributed in most water-handling organs, such as kidney, and play important roles in water transfer. For example, segment-specific expression of AQP1, AQP2, AQP3, AQP4, AQP6, AQP7, and AQP11 in the renal tubular epithelium enables water reabsorption to produce concentrated urine. Aquaporins are usually localized to the plasma membrane. Some isoforms, such as AQP2, are present in the intracellular membrane compartment. AQP2 in collecting duct cells translocates between intracellular vesicles and the cell surface via a membrane trafficking mechanism. Mutations of AQP2 result in congenital nephrogenic diabetes insipidus. This review summarizes the distribution and physiological importance of aquaporins, with a special focus on the kidney.

(日本医科大学医学会雑誌 2009; 5: 118-124)

Key words: aquaporin, water channel, kidney, vasopressin

はじめに

細胞膜は脂質二重層からなり、水の透過性は低い。そこで多くの水が細胞膜を瞬時に透過するには、水チャネルが必要である。細胞膜の水チャネルが最初に発見されたのは1992年のことであり、その業績は2003年、Peter Agreのノーベル化学賞受賞につながった。筆者はこれまで水チャネルの生体内分布の解

析に携わってきた。本綜説では腎臓を中心に、細胞膜水チャネルの分布とその役割を紹介したい。

水チャネルの発見

ヒトの腎臓の糸球体で濾過される原尿は、1日に約180リットルにも上るが、実際に尿として排出されるのは1.5~2リットルほどに過ぎない。つまり尿細管から集合管にかけて、多量の水が再吸収されているわ

Correspondence to Toshiyuki Matsuzaki, Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: matoshi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

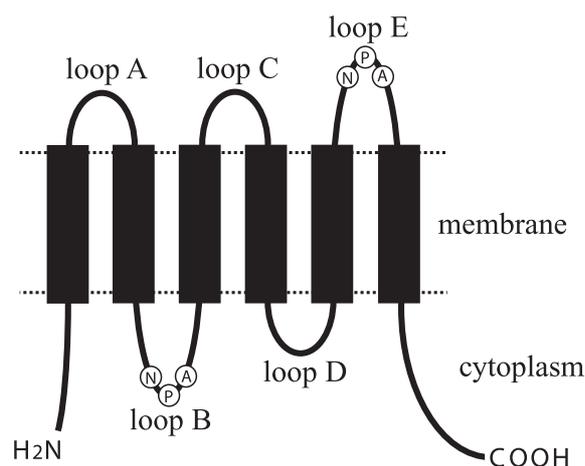


図1 アクアポリンの構造

アクアポリンはアミノ酸にして300以下の短い1本のポリペプチド鎖からなり、細胞膜を6回貫通する。N末端とC末端はいずれも細胞内に伸びている。細胞内のloop Bと細胞外のloop Eには、アスパラギン-プロリン-アラニン（アミノ酸の一文字表記によりNPA）からなる保存された領域（NPAボックス）がある。文献21から転載。

けである。経上皮細胞的に水が再吸収されるとなると、水は脂質二重層からなる細胞膜を透過しなければならない。脂質二重層そのものの水透過性は低く、尿管から集合管にかけての上皮細胞の細胞膜には、水を透過させる特別な仕組みがあることが想定されていた。1992年、Peter Agreらのグループは、赤血球の細胞膜タンパク質として単離した28 kDaの膜タンパク質CHIP28(channel-like integral membrane protein of 28 kDa)が、水を透過させる水チャネルであることを発見した¹。特異抗体を用いた研究で、この水チャネルは赤血球のほかに腎臓の近位尿管上皮細胞の細胞膜に分布することが明らかとなった。1993年にはSasakiらのグループが、CHIP28と相同性を示す新たな水チャネルを腎臓からクローニングした。この水チャネルは集合管に分布することから、WCH-CD(water channel of collecting duct)と名づけられた²。水チャネルは後にアクアポリン(aquaporin; AQP)と命名され、CHIP28はアクアポリン1(AQP1)、WCH-CDはアクアポリン2(AQP2)と呼ばれるようになった。水は生命にとって不可欠であり、その通過路であるアクアポリンは細菌から哺乳類、さらには植物にまで普遍的に存在していることがわかってきた。

哺乳類のアクアポリン

哺乳類では、現在までに13種類のアクアポリンアイソフォーム(AQP0-AQP12)が確認されている。

図1にアクアポリンの構造を示した。いずれのアイソフォームも細胞膜を6回貫通し、N末端とC末端は細胞内に伸びている。細胞内のloop Bと細胞外のloop Eは脂質二重層に入り込み、チャネルの透過路を形成している。透過路を形成する部分には、アスパラギン-プロリン-アラニンからなり、ほぼすべてのアイソフォームで保存されているNPAボックス（アミノ酸の一文字表記から名付けられた）が存在し、水の透過性を規定している。アクアポリンは「チャネル」とはいえ、水の透過路の開閉はおこらないとされる。水の透過は両方向に可能で、浸透圧や静水圧が原動力となり受動的におこなわれる。またアクアポリンは1つの分子が1つの透過路を形成するが、細胞膜では通常4量体を形成しているとされる。アクアポリンは通常は細胞表面の細胞膜に存在するが、AQP2、AQP6、AQP11などは細胞内に分布する。なかでもAQP2は腎臓の集合管主細胞に発現し、細胞内小胞と細胞膜との間をトラフィッキングするアクアポリンとして非常に興味深い。アクアポリンは大きく3つのグループに分けられる。すなわち、水を選択的に透過させるclassical aquaporins(AQP1、AQP2、AQP4、AQP5)と、水のほかにグリセリンや尿素などの小分子を透過させるaquaglyceroporins(AQP3、AQP7、AQP9、AQP10)、さらには、いずれにも分類されがたいunorthodox aquaporins(AQP6、AQP8、AQP11、AQP12)である³。生体内で水の移動が盛んにおこなわれる器官には、いずれかのアクアポリンアイソフォームが分布していることが多い。

腎臓のアクアポリン

1. アクアポリンアイソフォームの分布局在と生理的役割

腎臓ではAQP1、AQP2、AQP3、AQP4、AQP6、AQP7、およびAQP11の発現が確認されている。これらのアイソフォームはおもに近位尿管と集合管に分布する(図2A)。近位尿管と集合管の間に位置する遠位尿管は、水の透過性が低いことが知られており、いずれのアクアポリンアイソフォームもみられない。

(1) 近位尿管、ヘンレのループの細い下行脚

近位尿管からヘンレのループの細い下行脚にかけて、上皮細胞の細胞膜全周性にAQP1が分布している⁴(図2B)。腎臓での水の再吸収の約60%は近位尿管でおこなわれる。近位尿管ではナトリウムイオンの再吸収が盛んにおこなわれており、それによって

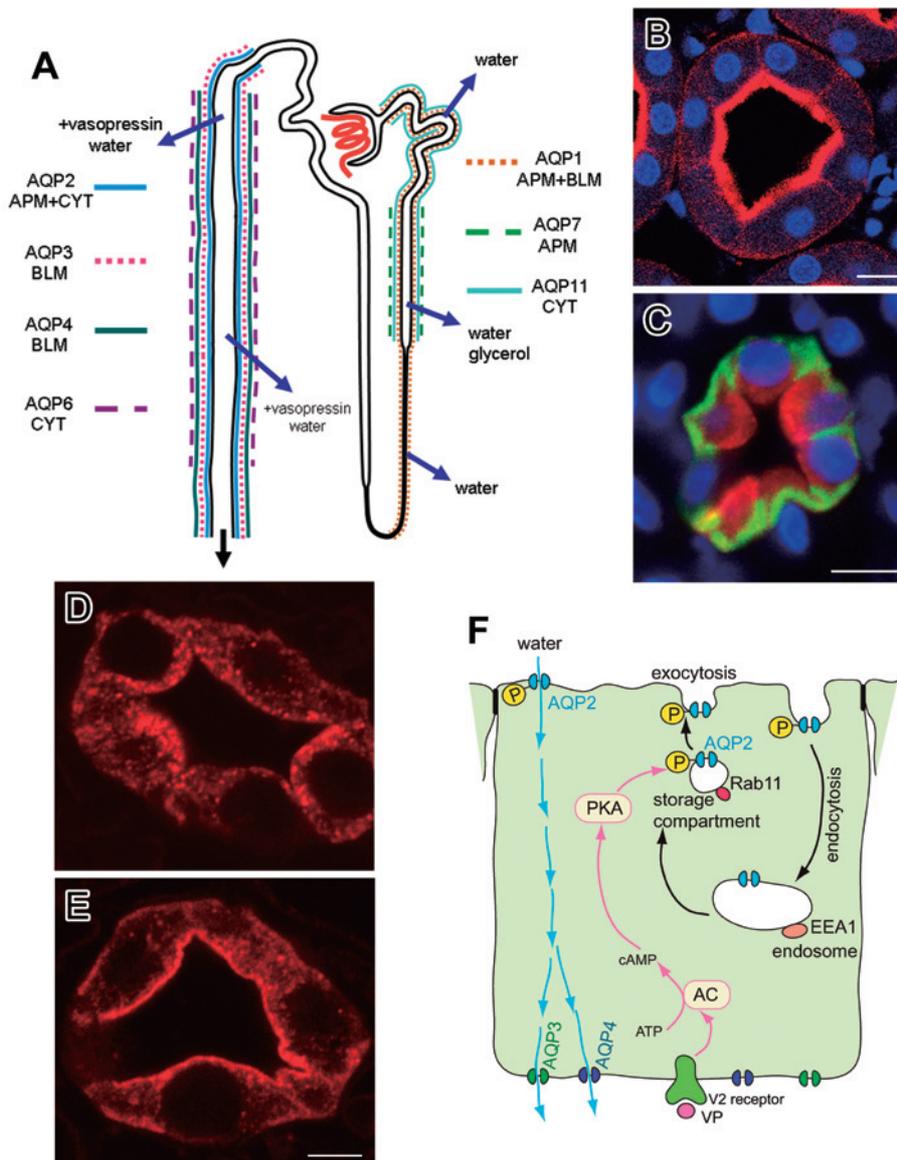


図2 腎臓のアクアポリン

A: 尿細管および集合管におけるアクアポリンの分布の模式図. APM 頂部 (管腔側) 細胞膜, BLM 基底側壁部細胞膜, CYT 細胞内コンパートメント. B: 近位尿細管の管腔側細胞膜および基底側壁部細胞膜に局在する AQP1 (赤). 青は核. スケールバーは 10 μm. C: 髄質集合管の管腔側に局在する AQP2 (赤) と, 基底側壁部細胞膜に局在する AQP3 (緑). 青は核. スケールバーは 10 μm. D, E: ラットに多量の水を摂取させ, 血中バソプレッシン濃度を低下させた状態 (D) と, 多量の水を摂取させた後にバソプレッシンを投与して 1 時間後 (E) の髄質集合管の AQP2 細胞内分布の変化. D では細胞内に, E では管腔側細胞膜により多く AQP2 が分布する. スケールバーは 5 μm. F: バソプレッシンによる AQP2 トラフィックのメカニズム. バソプレッシン (VP) が基底側壁部細胞膜に分布する V2 受容体に結合すると, アデニル酸シクラーゼ (AC) を介して cAMP が上昇し, プロテインキナーゼ A (PKA) によって AQP2 がリン酸化 (P) される. リン酸化された AQP2 は管腔側細胞膜へトラフィックされる. 管腔側細胞膜からエンドサイトーシスによって細胞内へ取り込まれた AQP2 は, EEA1 陽性のエンドソームを経由して, Rab11 陽性の貯蔵コンパートメントへ戻る.

生ずる管腔内の原尿と間質液との間の浸透圧勾配が原動力となり水が移動する. すなわち, 水は管腔から管腔側細胞膜の AQP1 を通って細胞内へ入り, 基底側壁部細胞膜の AQP1 を通って間質へと再吸収される. またヘンレのループの細い下行脚の AQP1 は, 直細動脈内皮細胞の細胞膜全周性に分布する AQP1

とともに, 対向流増幅系の確立にあずかっている. 近位尿細管のうち S3 領域では, その管腔側細胞膜に AQP1 に加えて AQP7 も分布している⁵. AQP7 は aquaglyceroporins に分類され, 水のほかにグリセロールや尿素を通過させる. AQP7 ノックアウトマウスでは尿濃縮障害がみられない一方, 尿中へのグリセロー

ルの排泄が上昇することが報告されており、AQP7はグリセロールの吸収にはたらくと考えられるが明らかではない。またマウスの腎臓ではS3領域の基底側壁部細胞膜にAQP4が分布するが、ラットの近位尿細管ではみられないことから、その役割および重要性は不明である。

さらに近位尿細管では unorthodox aquaporins に分類される AQP11 が発現している。筆者らは AQP11 の特異抗体を作製し、免疫組織化学によりその局在を検討した⁶。その結果、AQP11 は細胞内に分布することが判明した。さらに AQP11 ノックアウトマウスを作製し、解析した結果、AQP11 ノックアウトマウスは腎臓に嚢胞を多数形成し、重度の腎不全に陥り生後1カ月程度で死に至ることがわかった。腎臓の形態変化を詳細に検討した結果、嚢胞を形成する前段階として近位尿細管細胞の小胞体の内腔が拡張し、細胞が壊死に陥ることが判明した。このことから、AQP11 は小胞体内外の水の移動に関与することが推測されるが詳細はわかっていない。免疫電顕による AQP11 の細胞内局在部位の同定は今後の重要な検討課題である。アクアポリンの多くのアイソフォームについてノックアウトマウスが作製され解析がおこなわれているが、AQP11 ノックアウトマウスのような際立った表現型を示した例は少なく、AQP11 の生理的役割が注目されている。

(2) ヘンレのループの細い上行脚，遠位尿細管

ヘンレのループの細い上行脚から遠位尿細管にかけては水透過性が低く、アクアポリンのいずれのアイソフォームも分布していない。

(3) 結合尿細管，集合管

集合管ではバソプレッションのコントロールのもとで尿の濃縮がおこなわれる。ここできわめて重要なはたらきをするのが AQP2 である。AQP2 は結合尿細管および皮質から髄質にかけての集合管主細胞に分布する (図 2C)。AQP2 は血中のバソプレッシン濃度が低いときには、細胞内の小胞により多く分布し (図 2D)、血中のバソプレッシン濃度が上昇すると、小胞のエキソサイトーシスによって管腔側細胞膜により多く分布するようになる⁷ (図 2E)。これにより管腔側細胞膜の水透過性が著しく上昇する。

一方、AQP2 が分布する集合管主細胞の基底側壁部細胞膜には AQP3 が (図 2C)、さらに皮質から髄質にかけての集合管主細胞の基底側壁部細胞膜には AQP4 も分布しており、管腔の水は管腔側細胞膜の AQP2 を通って細胞内に入り、基底側壁部細胞膜の AQP3 および AQP4 を通って間質へと再吸収されて

いく^{8,9}。AQP3 および AQP4 は、血中のバソプレッシン濃度とは関係なく常に基底側壁部細胞膜上に分布している。つまり血中バソプレッシン濃度の変化に反応し、管腔側細胞膜の水透過性が変化することで、水の再吸収量が調節されているわけである。集合管において基底側壁部細胞膜に AQP3 と AQP4 が共存するが、AQP3 は皮質から髄質に向かうにつれてその発現量が減少し、AQP4 は皮質から髄質に向かうにつれてその発現量が増加する。集合管は髄質の先端で腎杯に開口する。つまり集合管上皮は腎杯上皮、尿管上皮へと続いていく。AQP4 の発現は集合管で終わっていて、腎杯上皮にはみられないが、AQP3 は集合管から腎杯上皮、尿管上皮、膀胱上皮、尿道上皮へと連続的に分布している¹⁰。

皮質から髄質外層にかけての集合管には AQP2、AQP3、AQP4 を発現する主細胞 (明調細胞) のほかに介在細胞 (暗調細胞) が存在する。介在細胞は酸を分泌し、体液の酸塩基平衡を調節しているとされる。介在細胞には AQP2、AQP3、AQP4 の発現は見られないが AQP6 が細胞内に分布する¹¹。AQP6 は常に細胞内に留まり、細胞膜に移行することはないとされている。AQP6 の水透過性は低く、酸性環境下では NO₃⁻ や Cl⁻ といった陰イオン類を透過することが示され、介在細胞の持つ体液の酸塩基平衡調節機能と関係する可能性が示唆されている。

2. バソプレッシンによる AQP2 細胞内分布の調節メカニズム

前述のとおり、AQP2 は細胞内小胞と細胞膜との間で細胞内分布が変化する。AQP2 細胞内分布の調節には、多くの因子が関与することがわかってきたが¹²、生理的状況下で最も重要な役割を果たすのはバソプレッシンである。

AQP2 は、血中のバソプレッシン濃度が低いと細胞内の小胞により多く分布するが、血中のバソプレッシン濃度が上昇すると、小胞のエキソサイトーシスによって管腔側細胞膜により多く分布するようになる (図 2D, E)。このバソプレッシン依存性の AQP2 トラフィッキングには、プロテインキナーゼ A (PKA) を介した AQP2 のリン酸化が関与している¹³。バソプレッシンは、基底側壁部細胞膜に分布するバソプレッシン V2 受容体に結合し、三量体 G タンパク質を介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、サイクリック AMP (cAMP) を上昇させる。cAMP によって PKA が活性化され、AQP2 の細胞内 C 末領域にある 256 番目のセリンがリン酸化される。AQP2 のリン酸化に

より、リン酸化された AQP2 を含む細胞内小胞が、エキソサイトーシスで管腔側細胞膜へと運ばれる。培養細胞を用いた実験では、AQP2 の 256 番目のセリンをアラニンに置き換えた非リン酸化擬似体 AQP2 は、バソプレッシン存在下でも細胞内小胞に留まることから、256 番目のセリンのリン酸化が、バソプレッシンによる細胞膜への AQP2 トラフィッキングに必要であるといえる¹⁴。

バソプレッシン濃度が低下すると、管腔側細胞膜の AQP2 はクラスリン依存性エンドサイトーシスにより再び細胞内へ小胞として取り込まれる¹⁵。AQP2 のエンドサイトーシスは、256 番目のセリンのリン酸化状態とは関係なくおこるとされるが、不明な点が多い。エンドサイトーシスされた AQP2 は、EEA1 (初期エンドソームのマーカー) 陽性の初期エンドソームを経由して、Rab11 (リサイクリングエンドソームのマーカー) 陽性の貯蔵コンパートメントへ行き、再び管腔側細胞膜へのトラフィッキングが可能となる¹⁶(**図2F**)。

3. AQP2 と腎性尿崩症

AQP2 の遺伝子異常は尿崩症の原因となり得る。尿崩症は尿の濃縮がうまくおこなわれず低張な尿が多量に排泄される状態である。これはバソプレッシンの分泌障害による中枢性尿崩症と、バソプレッシンの分泌は正常でありながら、バソプレッシンに反応して尿濃縮ができない腎性尿崩症とに分けられる。腎性尿崩症は、低カリウム血症や高カルシウム血症のような電解質バランスの異常、リチウム剤投与、尿路系の閉塞などによって引き起こされる後天性のものと、先天性のものに分けられる。先天性腎性尿崩症のうち、約 90% はバソプレッシン V2 受容体遺伝子の異常によるもので、約 10% が AQP2 遺伝子の異常で引き起こされる。したがって、尿崩症のなかで AQP2 遺伝子の異常による症例はまれではある。AQP2 遺伝子の異常による尿崩症は現在までに 30 種類以上の変異が報告されているが、AQP2 のアミノ酸置換がおこり、翻訳されたタンパク質の折り畳みがうまくいかず細胞内で分解されてしまうタイプが多くみられる¹⁷。

4. 尿中に排泄される AQP2

バソプレッシンの作用で管腔側細胞膜にエキソサイトーシスされた AQP2 は、その一部が尿中に排泄される。健常者および中枢性尿崩症の患者では、バソプレッシンを投与することで尿中に排泄される AQP2 が増加するが、先天性腎性尿崩症の患者では、バソプレッシンを投与しても尿中に排泄される AQP2 は増

加しない¹⁸。つまりバソプレッシンを投与して尿中の AQP2 排泄量の変化を調べることで、バソプレッシンが集合管に作用しているか否かを知ることができる。

5. AQP1, AQP2, AQP3, および AQP4 ノックアウトマウスの解析

AQP2 ノックアウトマウスは生後まもなく死に至ることから、成獣での解析が不可能である。Cre/loxP システムを用いて結合尿管の AQP2 を残し、集合管の AQP2 のみを選択的にノックアウトしたマウスは成獣まで維持することができる。このマウスを用いて解析すると、自由に飲水させた通常の飼育環境下での尿量は野生型に比べて約 10 倍に増加し、尿浸透圧が約 1/10 に低下することが示された¹⁹。AQP2 が尿濃縮においてきわめて重要であることはいうまでもない。

集合管の AQP2 ノックアウトマウスに次いで尿量の増加がみられるのは AQP3 ノックアウトマウス、次いで AQP1 ノックアウトマウスである。AQP4 ノックアウトマウスでは野生型と比較して尿量の増加はほとんどみられない²⁰。

腎臓以外のアクアポリン

アクアポリンは腎臓以外にも、広く生体内組織に分布することがわかってきた。ここでは、筆者らが生体内分布を詳細に検討した AQP3、および AQP5 について紹介する。ほかのアクアポリンアイソフォームの生体内分布については、筆者らの総説^{21,22}を参照してもらいたい。

1. 上皮組織に広く分布する AQP3

筆者らは、腎臓集合管に分布する AQP3 が、腎杯上皮、尿管上皮、膀胱上皮、尿道上皮へと連続的に分布していることを見出し、ラット組織をさらに広範囲に検討した¹⁰。その結果、AQP3 は皮膚の表皮、口腔から食道までと遠位結腸から肛門にかけての消化管上皮、鼻腔から肺内気管支までの呼吸器上皮にかけて分布することが判明した (**図 3**)。これら AQP3 が分布する上皮は、いずれもその表面から水を失いやすい環境にある。例えば、膀胱上皮の表面は高張な尿と接しているし、表皮は空気と接している。AQP3 はこのような上皮細胞に上皮下から水、あるいはグリセロール (AQP3 はグリセロールも透過するので) を供給していると考えられる。ラット胎仔の皮膚では、出生直前になって表皮の AQP3 の発現が開始するが (**図 3D**)、これは羊水中の生活から出生後の陸上生活に備えてい

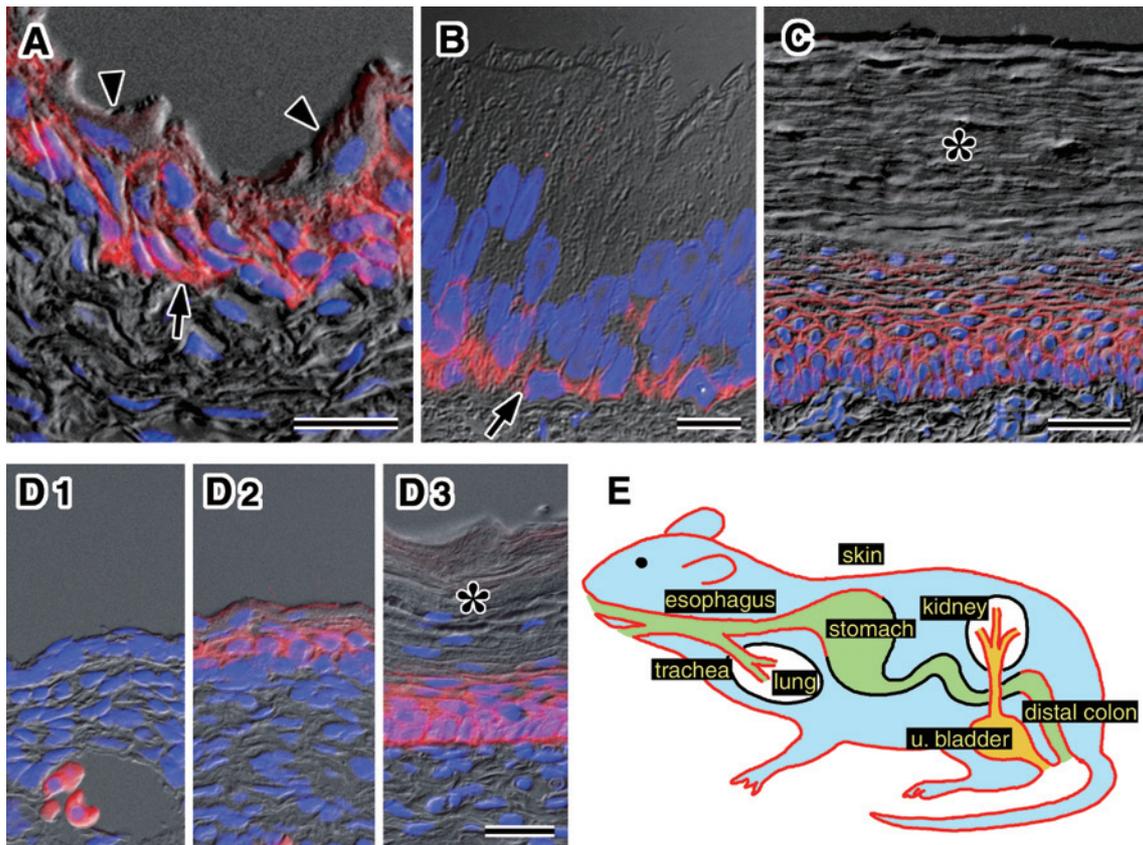


図3 ラット上皮組織における AQP3 の分布

A ~ D : AQP3 (赤) および核 (青) の蛍光像を微分干渉像に重ねて示した. A : 膀胱. 上皮細胞の細胞膜に AQP3 が局在する (矢印) が, 最表層に位置する細胞には分布しない (矢尻). スケールバーは 20 μm . B : 気管. 多列線毛上皮の基底細胞の細胞膜に AQP3 が局在する (矢印). スケールバーは 10 μm . C : 皮膚. 表皮の基底層から中間層にかけての細胞の細胞膜に AQP3 が局在する. 表面を覆う角質層 (*) の細胞には分布しない. スケールバーは 20 μm . D : 発生に伴う皮膚の AQP3 の変化. 胎生 15 日 (D1) では表皮に AQP3 が検出されないが, 胎生 18 日 (D2) および生後 4 日 (D3) では表皮に AQP3 の発現がみられる. スケールバーは 20 μm . E : ラット上皮組織における AQP3 の分布の模式図. 赤で示した上皮に AQP3 の発現がみられる. 文献 21 から転載.

るものと考えられる. 後に作製された AQP3 ノックアウトマウスでは, 表皮のグリセロール保持量が低下し結果的に水保持量も低下することが報告され, AQP3 が表皮に水, またはグリセロールを供給していることが裏付けられた²³.

2. 外分泌腺に広く分布する AQP5

ヒトでは1日あたり約 1.5 リットルにも及ぶ唾液の分泌がおこなわれている. その唾液腺からは AQP5 がクローニングされた. 特異抗体を用いた検討で, AQP5 は唾液腺をはじめ外分泌腺に広く分布していることが判明した. ラット耳下腺 (図 4), 顎下腺, 舌下腺, および口腔内の小唾液腺では AQP5 は腺房細胞の頂部細胞膜に分布している^{24,25}. これら AQP5 は, 唾液中の水の分泌に重要な役割を果たすと考えられる. また, 顎下腺では腺房細胞に加え, 介在部導管の頂部細胞膜にも多くの AQP5 が分布することがわ

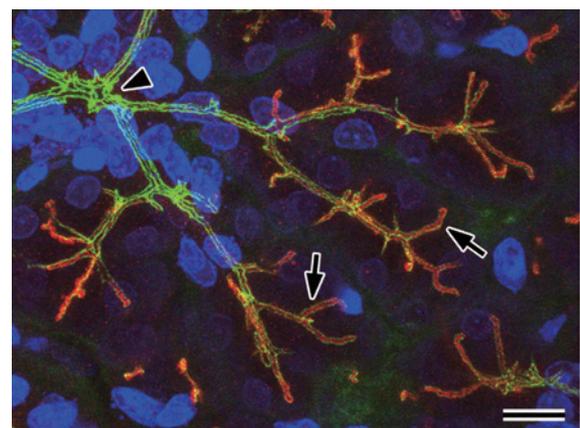


図4 ラット耳下腺における AQP5 の局在
赤が AQP5, 緑がタイトジャンクションを構成する occludin, 青が核を示す. AQP5 は occludin に沿うように, 腺房細胞の頂部細胞膜に局在する (矢印). 矢尻は導管を示す. スケールバーは 10 μm . 文献 24 から許可を得て転載.

かった。介在部導管は、これまで唾液の通路として考えられていたが、積極的に水の分泌をおこなうことが示唆された。AQP5は唾液腺に加え、胃の幽門腺、十二指腸腺でも腺房細胞の頂部細胞膜に分布している。さらに涙腺や汗腺でも腺房細胞の頂部細胞膜に分布し、外分泌線での水の分泌に関与している。

おわりに

水の移動が盛んな組織・器官の細胞には、いずれかのアクアポリンアイソフォーム、あるいは複数のアイソフォームの発現が見られることが多い。AQP1からAQP6までは特異抗体が確立され、その分布局在の詳細もわかりつつあるが、AQP7からAQP12についてはいまだ不明な点が多い。これらのアイソフォームの分布局在を明らかにすることは、その生理的役割を理解する上で非常に重要であり、今後の課題である。

謝辞：本研究は、文部科学省科学研究費の補助を受けた。

文 献

1. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P: Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992; 256: 385-387.
2. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F, Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* 1993; 361: 549-552.
3. Rojek A, Praetorius J, Frokiaer J, Nielsen S, Fenton RA: A Current view of the mammalian aquaglyceroporins. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 301-327.
4. Nielsen S, Smith BL, Christensen EI, Knepper MA, Agre P: CHIP28 water channels are localized in constitutively water-permeable segments of the nephron. *J Cell Biol* 1993; 120: 371-383.
5. Nejsum LN, Elkjaer ML, Hager H, Frokiaer J, Kwon TH, Nielsen S: Localization of aquaporin-7 in rat and mouse kidney using RT-PCR, immunoblotting, and immunocytochemistry. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 164-170.
6. Morishita Y, Matsuzaki T, Hara-Chikuma M, Andoo A, Shimono M, Matsuki A, Kobayashi K, Ikeda M, Yamamoto T, Verkman A, Kusano E, Ookawara S, Takata K, Sasaki S, Ishibashi K: Disruption of aquaporin-11 produces polycystic kidneys following vacuolization of the proximal tubule. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 7770-7779.
7. Yamamoto T, Sasaki S, Fushimi K, Ishibashi K, Yaoita E, Kawasaki K, Marumo F, Kihara I: Vasopressin increases AQP-CD water channel in apical membrane of collecting duct cells in Brattleboro rats. *Am J Physiol Cell Physiol* 1995; 268: C1546-C1551.
8. Ishibashi K, Sasaki S, Fushimi K, Uchida S, Kuwahara M, Saito H, Furukawa T, Nakajima K, Yamaguchi Y, Gojobori T, Marumo F: Molecular cloning and expression of a member of the aquaporin family with permeability to glycerol and urea in addition to water expressed at the basolateral membrane of kidney collecting duct cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6269-6273.
9. Terris J, Ecelbarger CA, Marples D, Knepper MA, Nielsen S: Distribution of aquaporin-4 water channel expression within rat kidney. *Am J Physiol Renal Fluid Electrolyte Physiol* 1995; 269: F775-F785.
10. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S, Takata K: Water channel protein AQP3 is present in epithelia exposed to the environment of possible water loss. *J Histochem Cytochem* 1999; 47: 1275-1286.
11. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P: Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature* 1999; 402: 184-187.
12. Brown D: The ins and outs of aquaporin-2 trafficking. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F893-F901.
13. Fushimi K, Sasaki S, Marumo F: Phosphorylation of serine 256 is required for cAMP-dependent regulatory exocytosis of the aquaporin-2 water channel. *J Biol Chem* 1997; 272: 14800-14804.
14. Katsura T, Gustafson CE, Ausiello DA, Brown D: Protein kinase A phosphorylation is involved in regulated exocytosis of aquaporin-2 in transfected LLC-PK1 cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 1997; 272: F817-F822.
15. Sun TX, Van Hoek A, Huang Y, Bouley R, McLaughlin M, Brown D: Aquaporin-2 localization in clathrin-coated pits: inhibition of endocytosis by dominant-negative dynamin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F998-F1011.
16. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, Hasegawa T: Localization and trafficking of aquaporin 2 in the kidney. *Histochem Cell Biol* 2008; 130: 197-209.
17. Robben JH, Knoers NVAM, Deen PMT: Cell biological aspects of the vasopressin type-2 receptor and aquaporin 2 water channel in nephrogenic diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F257-F270.
18. Kanno K, Sasaki S, Hirata Y, Ishikawa S, Fushimi K, Nakanishi S, Bichet DG, Marumo F: Urinary excretion of aquaporin-2 in patients with diabetes insipidus. *New Engl J Med* 1995; 332: 1540-1545.
19. Rojek A, Fuchtbauer EM, Kwon TH, Frokiaer J, Nielsen S: Severe urinary concentrating defect in renal collecting duct-selective AQP2 conditional-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 6037-6042.
20. Verkman AS: Renal concentrating and diluting function in deficiency of specific aquaporin genes. *Exp Nephrol* 2002; 10: 235-240.
21. Matsuzaki T, Tajika Y, Tserentsoodol N, Suzuki T, Aoki T, Hagiwara H, Takata K: Aquaporins—a water channel family. *Anat Sci Int* 2002; 77: 85-93.
22. Takata K, Matsuzaki T, Tajika Y: Aquaporins: water channel proteins of the cell membrane. *Prog Histochem Cytochem* 2004; 39: 1-84.
23. Hara-Chikuma M, Verkman AS: Aquaporin-3 functions as a glycerol transporter in mammalian skin. *Biol Cell* 2005; 97: 479-486.
24. Matsuzaki T, Suzuki T, Koyama H, Tanaka S, Takata K: Aquaporin-5 (AQP5), a water channel protein, in the rat salivary and lacrimal glands: immunolocalization and effect of secretory stimulation. *Cell Tissue Res* 1999; 295: 513-521.
25. Matsuzaki T, Tajika Y, Suzuki T, Aoki T, Hagiwara H, Takata K: Immunolocalization of the water channel, aquaporin-5 (AQP5), in the rat digestive system. *Arch Histol Cytol* 2003; 66: 307-315.

(受付：2008年12月1日)

(受理：2009年1月12日)