

おわりに

図1で示されるようにスフィンゴ脂質シグナリング分子の代謝経路は一見単純であるが、細胞のどの場所で行われるのか?という観点からみると大変複雑で多彩な経路であることがわかる。このように多様な経路の存在とその制御機構を一つずつ明らかにしていくことは、スフィンゴ脂質シグナリング分子の部位特異的な生物機能を理解する上で重要な基盤になると考えられる。例えば、今回紹介した3種類の酵素は形質膜セラミドの量的調節と密接に関連している。形質膜で生成されたセラミドは、様々な細胞内シグナル伝達系因子の活性制御を行うことが指摘されている一方で、形質膜マイクロドメインに集積することでドメイン内に存在する受容体の多量体化の調節を行う等、その役割は非常に多彩であると考えられている。また、S1Pが細胞表面の受容体に作用することを考慮すると、今回記述した中性CDaseを介した細胞外S1P生成経路の存在の重要性が示唆される。一方で、他の脂質を介したシグナリングとのクロストークも考慮にいれていかなければならない。例えばSMSは、その反応過程においてジアシルグリセロールの生成も行っており、スフィンゴ脂質だけでなくグリセロ脂質を介したシグナリングの調節に関わっている可能性も指摘したい。

スフィンゴ脂質シグナリング研究におけるもう一つの大きな課題は、細胞内における未同定の分子ターゲットを明らかにすることである。特にセラミドに関しては、その直接のターゲットとなる分子がなんであるか、という根幹的な疑問に対して不透明な点が多く混沌としている。「細胞の特定の場所におけるスフィンゴ脂質シグナリング代謝マシナリー」と共に「スフィンゴ脂質シグナリング分子の分子レベルでの作用メカニズム」という非常に基本的な問題をはっきりと解明することが、今後のスフィンゴ脂質研究の発展の大きな原動力となることを最後に指摘したい。

謝辞: 本総説のうち、中性CDaseに関する研究は九州大学大学院農学研究院の伊東信教授ならびに北海道大学大学院薬学研究所の五十嵐靖之教授のもとで、中性SMase2に関する研究は米国サウスカロライナ医科大学のYusuf A. Hannun教授のもとで、SMSに関する研究は九州大学大学院理学研究院の久下理教授のもとで、それぞれ行われたものである。本研究に携わったすべての共同研究者の皆様にも深く感謝致します。

- 1) Tani, M., Okino, N., Mori, K., Tanigawa, T., Izu, H., & Ito, M. (2000) *J. Biol. Chem.*, 275, 11229–11234.
- 2) Tani, M., Iida, H., & Ito, M. (2003) *J. Biol. Chem.*, 278, 10523–10530.
- 3) Tani, M., Igarashi, Y., & Ito, M. (2005) *J. Biol. Chem.*, 280, 36592–36600.
- 4) Kono, M., Dreier, J.L., Ellis, J.M., Allende, M.L., Kalkofen, D. N., Sanders, K.M., Bielawski, J., Bielawska, A., Hannun, Y.A., & Proia, R.L. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 7324–7331.
- 5) Clarke, C.J., Snook, C.F., Tani, M., Matmati, N., Marchesini, N., & Hannun, Y.A. (2006) *Biochemistry*, 45, 11247–11256.
- 6) Tani, M. & Hannun, Y.A. (2007) *FEBS Lett.*, 581, 1323–1328.
- 7) Tani, M. & Hannun, Y.A. (2007) *J. Biol. Chem.*, 282, 10047–10056.
- 8) Ago, H., Oda, M., Takahashi, M., Tsuge, H., Ochi, S., Katunuma, N., Miyano, M., & Sakurai, J. (2006) *J. Biol. Chem.*, 281, 16157–16167.
- 9) Huitema, K., van den Dikkenberg, J., Brouwers, J.F., & Holthuis, J.C. (2004) *EMBO J.*, 23, 33–44.
- 10) Tani, M. & Kuge, O. (2009) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 381, 328–332.
- 11) Liu, J., Zhang, H., Li, Z., Hailemariam, T.K., Chakraborty, M., Jiang, K., Qiu, D., Bui, H.H., Peake, D.A., Kuo, M.S., Wadgaonkar, R., Cao, G., & Jiang, X.C. (2009) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 29, 850–856.
- 12) Ternes, P., Brouwers, J.F., van den Dikkenberg, J., & Holthuis, J.C. (2009) *J. Lipid. Res.*, 50, 2270–2277.

谷 元洋

(九州大学大学院理学研究院化学部門)

Metabolic machinery of sphingolipid signaling molecules
Motohiro Tani (Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Kyushu University, 6-10-1, Hakozaki, Higashi-ku, Fukuoka 812-8581, Japan)

メダカにおける生殖幹細胞と性分化

1. はじめに

生殖腺は将来卵や精子となる生殖細胞と、その周りの生殖腺体細胞から構成される。哺乳類を中心とした研究により、性分化、すなわち生殖腺が卵巣・精巣どちらへ分化するかは主に体細胞からのシグナルによって決められることが分かっている。性分化した成体卵巣、精巣では配偶子形成により卵と精子がつくられる。哺乳類では、成体精巣には生殖幹細胞が存在し、ここから絶えず精子が供給されるのに対し、卵巣では減数分裂に入った原始卵胞のプールか

ら卵が供給され、卵の新生は成体ではおこらないことが知られている。即ち、脊椎動物で卵巣に生殖幹細胞が存在するのか明らかではなかった。では、これら哺乳類を中心とした研究から得られた知見は他の生物種でも当てはまるのだろうか？

我々のグループの解析から、哺乳類と同じく XX-XY で性が決まるメダカ (*Oryzias latipes*) では、体細胞からのシグナルのみならず、生殖細胞が遺伝的性とは独立して性分化に重要な働きをしていることが分かってきた^{1,2)}。さらに、多産なメダカの成体卵巣には精巣とよく似た構造と生殖幹細胞が存在し、ここから継続して卵が産生されていることが明らかとなった³⁾。本稿では、これらメダカを用いて初めて明らかとなった、生殖細胞と性分化の関係、同じく脊椎動物で初めてとなる、メダカ成体卵巣の生殖幹細胞について概説したい。

2. メダカの生殖腺性分化における生殖細胞の役割

生殖腺は、将来精子や卵になる生殖細胞と、それらを取

り囲む生殖腺体細胞の、大きく2種類の細胞で構成されている。哺乳類を中心とした生殖腺の性決定・性分化機構解析から、生殖腺の性分化には特に生殖腺体細胞からのシグナルが重要であることが分かっている。メダカ (*Oryzias latipes*) は哺乳類同様 XX (雌)/XY (雄) 型の性決定様式をとり、Y染色体上の性決定遺伝子 *Dmy/Dmrt1bY* が同定されている^{4,5)}。 *Dmy* は生殖腺原基が形成される時期 (stage 33) の前後に雄の生殖腺体細胞のみで発現を開始する (図 1A)。その後、stage 35 以降に XX で急激に生殖細胞が増加し、その結果孵化時 (stage 39) では雄に比べて雌の生殖腺は大きくなり、生殖細胞の数も多くなって一部の生殖細胞は減数分裂へ入る。これが、メダカ生殖腺の分化において初めて認められる形態的性差であるが、この生殖細胞数の違いは、雌雄の分裂様式の違いによって生じることが分かっている⁶⁾。stage 35 以降の生殖腺に存在する生殖細胞は、その形態と分裂様式から2種類に分けることができる (図 1B)。一つ目は単独で存在する生殖細胞が時々分裂するタイプで、我々はこれを I 型分裂と名付け

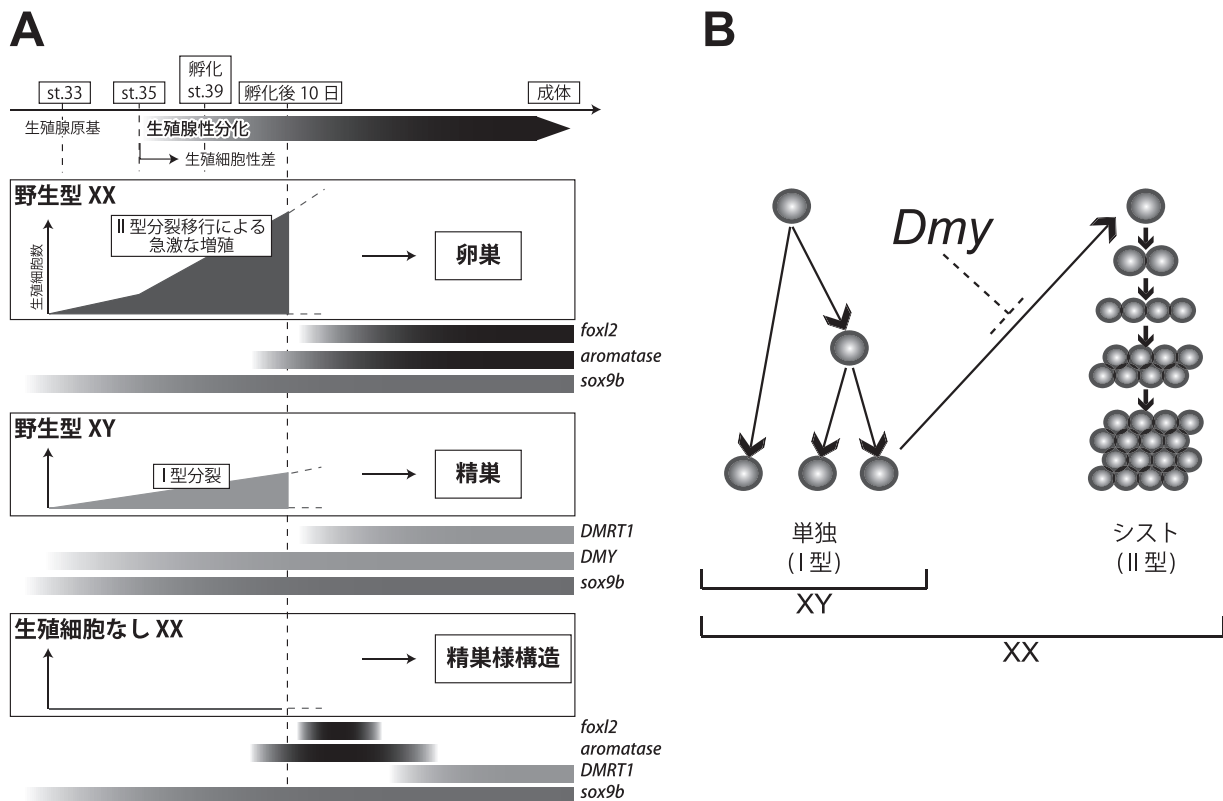


図 1 メダカの生殖腺性分化

- (A) 野生型と生殖細胞のないメダカの生殖腺性分化。
 (B) 雌雄の生殖細胞の分裂様式の違い。

た。二つ目は、生殖細胞同士が intracellular bridge でつながったまま同調して連続的に分裂するシスト分裂で、これを II 型分裂と名付けた。生殖腺初期性分化時には、雄の生殖細胞は主に I 型の分裂のみを行っているのに対し、雌の生殖細胞は I 型、II 型両方を行っている。従ってこの時期の生殖腺体細胞で発現する *Dmy* とその下流の未同定のシグナルは、生殖細胞の分裂頻度を制御しているのではなく、おそらく I 型から II 型への切り替えを抑えていると予想される。孵化後 10 日までは、雌雄の体細胞で遺伝子発現の違いが明確となり、*foxl2* や *aromatase* が雌の体細胞で、*DMRT1* が雄の体細胞のみで発現するようになる。

では生殖細胞自体は、哺乳類等と同様、生殖腺体細胞の影響を受けて精子や卵に分化するのみで、生殖腺性分化には影響しないのだろうか？

生殖細胞は SDF-1 (stromal cell-derived factor-1)/CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4) シグナリングにより生殖腺形成領域へと移動し、そこで生殖腺体細胞と一緒に生殖腺原基を形成する^{7,8)}。我々は *cxcr4* モルフォリノ顕微量注入によりこのシグナルを阻害し、生殖腺に生殖細胞が存在しないメダカを作製することに成功した。このメダカを用い成魚を観察したところ、驚いたことに、遺伝的に雌 (XX) のメダカであっても、すべて雄の第二次性徴を示した。これと一致して、雄の性ホルモンであるテストステロンが産生され、遺伝子発現も雄型の発現を示すことが分かった¹⁾。XX 個体の生殖細胞のない生殖腺体細胞の遺伝子発現を発生をさかのぼってみてみると、*foxl2* や *aromatase* 等の雌の体細胞で発現するマーカーは、野生型同様孵化後 10 日に発現開始するが、その後いずれも消失していた^{1,9)}。逆に雄の体細胞で発現する *DMRT1* は孵化後 10 日には発現が見られないが、*foxl2* や *aromatase* が消失する頃に発現してくることが分かった。このことは、生殖細胞が体細胞の雌化維持に必要であることを示唆している。

一方で、別のメダカ突然変異体解析からも生殖細胞と性分化の関係が強く示唆された。生殖細胞が異常に増殖するメダカ突然変異体 *hotei* では、XY 個体の約半数が雌の第二次性徴と卵巣を持ち、雄から雌への性転換が見られる²⁾。*hotei* の原因をポジショナルクローニングにより同定したところ、TGFβ スーパーファミリーの一つ、AMH (anti-Müllerian hormone) の type II レセプター (*amhrII*) 遺伝子に変異があることが分かった。面白いことに、*hotei* の生殖細胞を *cxcr4* モルフォリノの顕微量注入によりなくすと、この雌への性転換は見られない。このことから、*hotei*

での性転換は生殖細胞を介しておこっており、生殖細胞が雌化に深く関与していることが明らかとなった。以上のことから、メダカは遺伝子で性が決まる動物であるが、生殖細胞が性の適切な形成・維持に深く関与していることが明らかとなった。即ち、生殖細胞は雌化に必須だけでなく、積極的に向かわせていると考えられ、一方で、雄性決定遺伝子が働かなくても、この生殖細胞が取り除かれると、体細胞は自立的に雄へと分化してしまう。AMH 系は哺乳類では生殖器官の雄化に必須であるが、どうもこれは羊膜類以上の機能のようで、魚類では生殖細胞を制御して性をコントロールしているようである。現在これらに関わる因子の同定を行っているところである。

3. 卵巣の生殖幹細胞と周辺構造の同定

ではメダカでは生殖腺が卵巣、精巣へと分化した後、配偶子形成はどのように行われるのだろうか。脊椎動物の精巣では、自己複製を繰り返すことにより半永久的に精子を供給し続けられる生殖幹細胞が存在すると考えられている。一方、脊椎動物の卵巣に生殖幹細胞が存在するという直接の証拠はない。メダカは人工的な長日条件下では毎日数十個排卵し、数ヶ月～1年ほど採卵することができる。メダカの卵巣は、成熟卵が排卵される卵巣腔と、濾胞形成・卵成熟が進行する間質 (ストローマ) の大きく二つの領域から構成されている (図 2A)。この間には基底膜によって裏打ちされた germinal epithelium (胚上皮) と呼ばれる多層の上皮層が存在して二つの領域を隔てている。間質で成熟した卵はこの層を突き破って卵巣腔へと排卵される (図 2A)。

我々は、哺乳類 *sox9* の相同遺伝子である *sox9b* 発現細胞を可視化したトランスジェニックメダカを作製し、この細胞が構成する構造を生殖腺で詳細に解析した。哺乳類 *sox9* は、生殖腺の雄化と精巣形成には必須であることが知られており、性分化中の雌生殖腺 (卵巣) では発現が認められない。ところがこの解析の過程で、メダカではこの *sox9b* が、生殖腺性分化時期の雌雄の生殖腺 (図 1A)¹⁰⁾、さらに成体卵巣においても発現していることを見いだした。さらに驚いたことに、成体卵巣中の卵原細胞とごく初期の卵形成の段階にある卵細胞はすべて *sox9b* を発現する細胞に囲まれて存在することを見いだした。我々はこの生殖細胞が存在する領域を「生殖細胞のゆりかご (germinal cradle)」と名付けた。この「生殖細胞のゆりかご」は、取り囲む *sox9b* 発現細胞の細胞プロセスによってつながっており、全体としてネットワークを構成している (図

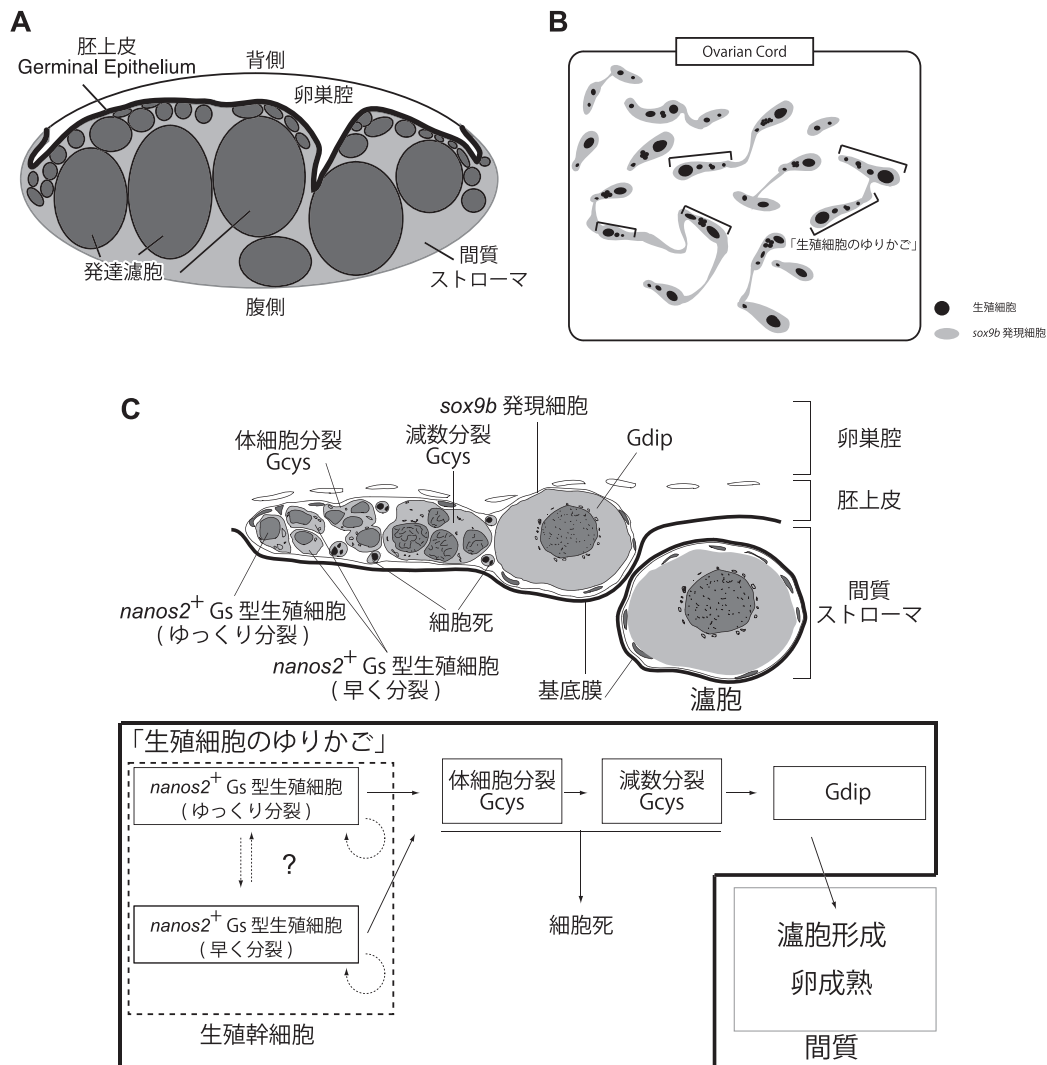


図2 メダカ卵巣の胚上皮 (germinal epithelium) に存在する生殖幹細胞とその周辺構造 (生殖細胞のゆりかご)

(A) メダカ成体卵巣の断面図。成熟卵が排卵される卵巣腔と濾胞発達・卵成熟が進行する間質の間には、基底膜で裏打ちされる胚上皮 (germinal epithelium) が存在している。

(B) germinal epithelium に存在する ovarian cord を背側から見たもの。生殖細胞 (黒丸) と *sox9b* 発現細胞 (灰色) から成る「生殖細胞のゆりかご」(かっこ) が、*sox9b* 発現細胞の細胞プロセスでつながってネットワークを構成している。

(C) メダカの初期卵形成。「生殖細胞のゆりかご」は基底膜に裏打ちされた胚上皮に存在している。*nanos2* を発現している Gs 型生殖細胞 ($nanos2^+$ Gs 型生殖細胞) には2種類あるが、このいずれか、もしくは両方が卵巣の配偶子幹細胞として働いている。「生殖細胞のゆりかご」内で Gs 型生殖細胞はシスト分裂 (Gcys) を経て、ディプロトン期 (Gdip) に入る。その後の濾胞発達、卵成熟は間質で進行する。

2B). さらにこのネットワークは卵巣腔と間質の間にある胚上皮 (germinal epithelium) に存在していることが明らかになった。我々はこのネットワーク全体を「ovarian cord」と名付けることにした (図2B)。

各々の「生殖細胞のゆりかご」に含まれる生殖細胞を詳しく見てみると、生殖細胞自身の形態とこれを取り囲む *sox9b* 発現細胞の形態によって大きく3種類に区別できることが分かった (図2C)。一つ目は一つ一つの生殖細胞が

sox9b 発現細胞に取り囲まれて独立している生殖細胞 (Gs 型), 二つ目は複数の生殖細胞が intercellular bridge でつながったシストとして存在し, この複数の生殖細胞が単位となって *sox9b* 発現細胞に取り囲まれているシスト型生殖細胞 (Gcys 型), 三つ目は減数分裂のディプロテン期にはいった生殖細胞 (Gdip 型) で, このディプロテン期生殖細胞では一つ一つが再び *sox9b* 発現細胞に取り囲まれている。しかし注目すべきは, どのタイプの「生殖細胞のゆりかご」にも必ず 1 個以上 5 個以下の Gs 型生殖細胞が存在しているということであった。また, シスト型生殖細胞の中には体細胞分裂を行っているものと, 減数分裂を行っているものの 2 種類が存在していた。

以前, 我々の研究室では, *nanos2* 遺伝子が精原細胞および卵原細胞で発現していることを見いだしていた¹¹⁾。そのため「生殖細胞のゆりかご」内での *nanos2* の発現を調べたところ, Gs 型生殖細胞のみで発現していることが明らかとなった。これらのことから, 我々は *nanos2* 発現細胞の中に配偶子幹細胞が存在しているのではないかと考え, *nanos2* 発現細胞のクローン解析を行ったところ, 次世代に寄与する卵はすべてこの *nanos2* 発現細胞が供給していることが明らかとなった。また, BrdU (bromodeoxyuridine) 取り込み実験によって細胞周期を調べたところ, *nanos2* を発現する単独型生殖細胞には, 比較的早く分裂している細胞集団と, 非常にゆっくり分裂を行う 2 種類の細胞集団が存在することも分かってきた (図 2C)。これらの結果は, *nanos2* 発現細胞の中に配偶子幹細胞が存在していることを示唆していると同時に, *sox9b* 発現細胞から構成される「生殖細胞のゆりかご」には, 生殖幹細胞ニッチが何らかの形で存在していることを示している。

以上のことを踏まえ, 我々が考えるメダカ卵巢での卵形成初期の模式図を図 2C に示す。*nanos2* を発現している Gs 型生殖細胞にはゆっくり分裂している集団と, 比較的早く分裂している 2 種類の細胞集団が存在し, このいずれか, もしくは両方が卵巢の配偶子幹細胞として働いていると考えられる。Gs 型生殖細胞の一部はその後同調的な体細胞分裂を開始し, 減数分裂へと移行する。哺乳類の出生前後同様, 一部の細胞は細胞死によって除かれ, 残った生殖細胞一つ一つが再び *sox9b* 発現細胞で囲まれ, 減数分裂のディプロテン期へ入る。その後ディプロテン期の生殖細胞は「生殖細胞のゆりかご」からでると共に, 他の体細胞と一緒に濾胞を形成し, 間質側へと移動して, 濾胞発達, 卵成熟が進行すると考えられる。間質側への移動と共に生殖細胞を取り囲んでいた支持細胞での *sox9b* 発

現は認められなくなり, 雌の支持細胞のマーカである *foxl2* を発現開始すると考えられる¹⁰⁾。

この「生殖細胞のゆりかご」中の生殖細胞の構成は, ショウジョウバエ卵巢のニッチを含む構造体の *germarium* とも似ていて非常に興味深い。ショウジョウバエでも *germarium* には配偶子幹細胞とシスト型生殖細胞, さらに減数分裂のディプロテン初期の生殖細胞が含まれ, これ以降の発達段階の卵細胞は濾胞を形成して, *germarium* から出て行くことになる。

4. おわりに

前半で, メダカにおいては生殖細胞が生殖腺の性分化に重要な働きをしていることを述べた。今後, どのような分化段階の生殖細胞が重要なのか, そしてその分子実体は何かを明らかにすることが課題である。後半では, 脊椎動物で初めて同定された卵巢の生殖幹細胞を含む「生殖細胞のゆりかご」を紹介した。メダカ精巣にも, 生殖幹細胞を含むと予期される *nanos2* を発現する生殖細胞が存在し, この細胞は *sox9b* 発現細胞の一つ一つ取り囲まれて存在している。また, 生殖腺形成直後の未分化生殖腺に存在する未分化生殖細胞も一つ一つ *sox9b* 発現細胞に取り囲まれて存在しており¹⁰⁾, 成体卵巢, 精巣および未分化生殖腺に形態的に類似した生殖細胞が存在していることになる。多くの魚類では成魚になっても性転換する種が知られていることや¹²⁾, ニジマスの卵巢, 精巣由来の生殖細胞がそれぞれ精巣で精子に, 卵巢で卵になること^{13,14)}をあわせて考えると, メダカの成体卵巢・精巣の生殖幹細胞は性的未分化性, もしくは性的可塑性を保持しているのかもしれない (図 3)。我々の同定した「生殖細胞のゆりかご」は, 生殖幹細胞の研究だけでなく, 性的可塑性研究においても有用

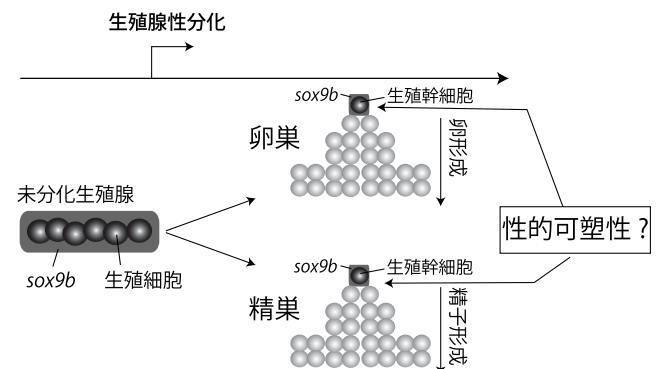


図 3 メダカ性分化と性的可塑性

未分化生殖腺と成体の卵巢・精巣の生殖幹細胞は *sox9b* 発現細胞に取り囲まれて存在している。

なモデルになると期待できる。

- 1) Kurokawa, H., Saito, D., Nakamura, S., Katoh-Fukui, Y., Ohta, K., Baba, T., Morohashi, K., & Tanaka, M. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **104**, 16958–16963.
- 2) Morinaga, C., Saito, D., Nakamura, S., Sasaki, T., Asakawa, S., Shimizu, N., Mitani, H., Furutani-Seiki, M., Tanaka, M., & Kondoh, H. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **104**, 9691–9696.
- 3) Nakamura, S., Kobayashi, K., Nishimura, T., Higashijima, S., & Tanaka, M. (2010) *Science*, **328**, 1561–1563.
- 4) Matsuda, M., Nagahama, Y., Shinomiya, A., Sato, T., Matsuda, C., Kobayashi, T., Morrey, C.E., Shibata, N., Asakawa, S., Shimizu, N., Hori, H., Hamaguchi, S., & Sakaizumi, M. (2002) *Nature*, **417**, 559–563.
- 5) Nanda, I., Kondo, M., Hornung, U., Asakawa, S., Winkler, C., Shimizu, A., Shan, Z.H., Haaf, T., Shimizu, N., Shima, A., Schmid, M., & Scharlt, M. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 11778–11783.
- 6) Saito, D., Morinaga, C., Aoki, Y., Nakamura, S., Mitani, H., Furutani-Seiki, M., Kondoh, H., & Tanaka, M. (2007) *Dev. Biol.*, **310**, 280–290.
- 7) Kurokawa, H., Aoki, Y., Nakamura, S., Ebe, Y., Kobayashi, D., & Tanaka, M. (2006) *Dev. Growth Differ.*, **48**, 209–221.
- 8) Nakamura, S., Kobayashi, D., Aoki, Y., Yokoi, H., Ebe, Y., Wittbrodt, J., & Tanaka, M. (2006) *Dev. Biol.*, **295**, 678–688.
- 9) Nakamura, S., Kurokawa, H., Asakawa, S., Shimizu, N., & Tanaka, M. (2009) *Dev. Dyn.*, **238**, 2652–2657.
- 10) Nakamura, S., Aoki, Y., Saito, D., Kuroki, Y., Fujiyama, A., Naruse, K., & Tanaka, M. (2008) *Mol. Reprod. Dev.*, **75**, 472–476.
- 11) Aoki, Y., Nakamura, S., Ishikawa, Y., & Tanaka, M. (2009) *Zool. Sci.*, **26**, 112–118.
- 12) Yamamoto, T. (1958) *J. Exp. Zool.*, **137**, 227–263.
- 13) Yoshizaki, G., Ichikawa, M., Hayashi, M., Iwasaki, Y., Miwa, M., Shikina, S., & Okutsu, T. (2010) *Development*, **137**, 1227–1230.
- 14) Okutsu, T., Suzuki, K., Takeuchi, Y., Takeuchi, T., & Yoshizaki, G. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **103**, 2725–2729.

中村 修平¹, 小林 佳代¹, 西村 俊哉^{1,2},
田中 実^{1,2}

¹ 基礎生物学研究所生殖遺伝学研究室

² 総合研究大学院大学生命科学研究科
基礎生物学専攻)

Germline stem cells and sex differentiation in medaka (*Oryzias latipes*)

Shuhei Nakamura¹, Kayo Kobayashi¹, Toshiya Nishimura^{1,2} and Minoru Tanaka^{1,2} (¹Laboratory of Molecular Genetics for Reproduction, National Institute for Basic Biology, 5-1 Higashiyama, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan; ²Department of Basic Biology, School of Life Science, Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), 38 Nishigonaka, Myodaiji, Okazaki, Aichi 444-8585, Japan)

転写因子クロスカップリングを介した内毒素によるアクアポリン5の発現抑制

1. はじめに

本稿では水チャネル、アクアポリン (AQP) に関して、特にその機能が注目される数分子にふれた後、外分泌腺型 AQP である AQP5 について、最近明らかにした内毒素による発現制御機構について述べる。

2. 水チャネル、アクアポリン

生体において必須である水代謝に深くかかわる AQP は、セルペンチン型膜タンパク質の水チャネルで、微生物から動植物まで生物界に広く分布する。最初の AQP は 1992 年、CHIP28 (channel forming integral protein 28) の名称で Agre らのグループにより赤血球からはじめてクローニングされた¹⁾。その後、Sasaki らのグループは第 2 番目の AQP, AQP2 を腎臓よりクローニングした²⁾。Fujiyoshi らのグループは、AQP1 分子の X 線結晶解析に成功し、その分子構造の全容を明らかにした³⁾。現在、哺乳類の AQP ファミリーには 13 分子種 (AQP0–12) が存在することが明らかにされている。また、今のところ、AQP による生体膜を隔てた水移動は、単純に浸透圧勾配依存的に行われると考えられている。このチャネル分子の特徴は、(1) 細胞膜 6 回貫通型でタンデムリピート構造をとる。通常四量体で存在する。(2) 分子の 2 箇所ファミリー間で保存された Asp-Pro-Ala 配列 (NPA モチーフ) が存在し、ヘミチャネル構造をとる。ヘミチャネルは細胞内外から互いに向き合い、水分子の通路を形成する。(3) AQP 分子中にはグリコシレーション部位の他、リン酸化モチーフが存在し、機能調節に関与している。(4) AQP3, 7, 9, 10 はグリセロールも通過させる (アクアグリセロポリン) 一などである。最近では、AQP ファミリーの分子は水以外の溶質のチャネルでもあることが明らかになっている。例えば、AQP6 がイオンを、AQP1 は CO₂ を、AQP8 は H₂O₂ を、そして多くのアクアグリセロポリン (AQP3, 7, 9) は砒素を通過させることが知られている。さらに最近では、ある種の AQP は細胞接着、細胞運動、細胞分裂にも関与していることが明らかにされている⁴⁾。主な AQP の生理機能を表 1 にまとめた。