

論文審査の結果の要旨

氏名 川越 暁

本論文は4章からなり、第1章は 'Single and novel natriuretic peptide is expressed in the heart and brain of the most primitive vertebrate, the hagfish, *Eptatretus burgeri*' (最も原始的な脊椎動物であるメクラウナギの心臓と脳には新規ナトリウム利尿ペプチドが単独に存在する)、第2章は 'Ancestral natriuretic peptide in vertebrates: different forms are conserved in tow extant agnathan lineages' (哺乳類における祖先型ナトリウム利尿ペプチド:異なる分子種が2つの現存する無顎類で保存されている)、第3章は 'Two recently diverged CNPs are only natriuretic peptides expressed in the heart and brain of a holocephalan fish, *Callorhynchus milli*' (全頭類のゾウギンザメの脳と心臓には最近分岐した2種のC型ナトリウム利尿ペプチドのみが発現している)、第4章は 'Four natriuretic peptides (ANP, BNP, VNP and CNP) coexists in the sturgeon: Identification of BNP in fish lineage' (4つのナトリウム利尿ペプチドがチョウザメで共存する:魚類の系統におけるBNPの発見)について述べられている。

論文提出者の研究主題であるナトリウム利尿ペプチドファミリーは極めて多様性に富むホルモンファミリーであり、これまで軟骨魚類である板鰓類の脳と心臓にはCNPしか存在せず、硬骨魚類である真骨類の心臓にはANPとVNPが、脳にはCNPが存在することがわかっていた。また、四肢動物である両生類や哺乳類の心臓にはANPとBNPが存在し、脳にはCNPが存在する。板鰓類は海水とほぼ等しい血漿浸透圧を持つが、硬骨魚類や四肢動物は海水の約3分の1に血漿浸透圧を抑えている。そこで論文提出者は、浸透圧調節ホルモンである当該ホルモンの分子進化(多様化)が、体液調節機構の進化と関連しているのではないかという作業仮説を立て、分子進化の研究を開始し

た。その結果、板鰓類のように高い血漿浸透圧を持つメクラウナギにも、単一のナトリウム利尿ペプチドしか存在しないことを明らかにした。メクラウナギは現存する最も原始的な脊椎動物で、ナトリウム利尿ペプチドのように変異の大きなホルモンが同定されたのは初めてである。さらに、メクラウナギと共に円口類に属するヤツメウナギにも CNP のみが存在すること、および板鰓類と同様に軟骨魚類に属する全頭類のゾウギンザメには最近分岐した CNP のみが存在することを明らかにした。ナトリウム利尿ペプチドファミリーの分子進化における第 2 の貢献は、原始的な硬骨魚類である軟質類に属するチョウザメで、ANP, VNP, CNP だけではなく、さらに BNP を同定したことである。その結果、VNP は真骨類における BNP のオルソログではなく、異なる遺伝子にコードされる第 4 のホルモンであることがわかった。この発見を契機として、真骨類にも BNP が存在し、ナトリウム利尿ペプチドファミリーが 4 種のメンバーから構成されることが明らかになった。この結果は、VNP が四肢動物でも存在する可能性を示唆し、もし同定された場合は、心不全の診断および治療に盛んに臨床応用されている BNP に置き換わる可能性を示唆する。実際に、魚類の VNP は哺乳類の BNP よりも更にウサギの心臓冠動脈の拡張作用が強力である。このように、論文提出者の貢献により、ナトリウム利尿ペプチドファミリーの分子進化に関して大きな発展をもたらした。

なお、第 1 章は兵藤晋、安田明和と、第 2 章は兵藤晋、井上広滋、小林裕太と、第 3 章は兵藤晋と、第 4 章は兵藤晋、Tes Toop, John Donald との共同研究であるが、論文提出者がほぼ全て分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

従って、博士（理学）の学位を授与できると認める。