

論文審査の結果の要旨

氏名 塚 田 岳 大

本論文は、General Introduction、Chapter 1A、Chapter 1B、Chapter 2、および General Discussion の 5 部より構成されている。

Chapter 1A では、ウナギを海水という高い浸透圧環境に適応させるホルモンである心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) の作用を、統合生理学的に調べている。ANP は、海水に適応したウナギの血漿ナトリウムイオンを減少させることにより、高いナトリウム環境 (血漿の 3 倍) である海水に適応させるホルモンである。そこで、魚類におけるナトリウムの出入り口である鰓、飲水と腸、腎臓、これらすべてにおける ANP の作用を、血管や消化管へのカニューレーション、 ^{22}Na のフラックス実験などのさまざまな手法を駆使して、個体レベルでナトリウムの出入りを測定した。その結果、ANP が海水ウナギの血漿ナトリウム濃度を下げる作用は、飲水と、その後の腸からのナトリウムの吸収を抑制する結果起こることを、実際に測定した値を基に定量的に証明した。すなわち、飲水と腸からのナトリウムの吸収が海水ウナギの体表からのナトリウムの流入の約 30% を占め、ANP はそれを 4 分の 1 に抑制する結果、血漿ナトリウム濃度が約 3.5% 減少することがわかった。ホルモンのナトリウム代謝に対する作用を、全ての出入り口において定量的に測定した統合生理学的研究は、これまでにない画期的なものである。

Chapter 1B では、Chapter 1A で明らかにした外から投与した ANP の作用ではなく、血液中を循環する内因性の ANP の生理作用を調べている。すなわち、血液中の ANP が飲水や血漿ナトリウム濃度の調節に関与しているかを調べるため、ANP の抗体を血液中に投与することにより ANP と結合させ、作用できる ANP を血液中から除いた。すると、海水ウナギにおいて飲水量が次第に上昇して、その結果血漿ナトリウム濃度も上昇した。したがって、内因性の ANP が生理的に飲水を抑制し、それにより血漿ナトリウム濃度の過剰な上昇を抑制して、海水への適応を促進していることが明らかになった。内因性の ANP の作用を明らかにした例は魚類では初めてで、哺乳類を含めて数少ない。

そこで、Chapter 2 では、ANP の飲水抑制作用に関与する脳内の作用部位を調べている。飲水は一連の統合された行動であるため、脳で調節されていると考えられる。そこで、まず ANP の作用部位を同定するため、ANP の受容体の存在部位を免疫組織化学法を用いて調べている。また、脳は血液中の物質から

脳・血液関門により守られているが、血漿アルブミンと結合して関門を通過しないトリパンプルーを投与して、脳内の染色部位を調べた。その結果、血液中の ANP は、血液・脳関門がない脳室周囲器官の一つである最後野に作用して、飲水を抑制している可能性が強く示唆された。そこで最後野を熱凝固により破壊した後に血液中に ANP を投与したところ、ANP による飲水抑制作用が消失した。したがって、最後野が ANP の飲水抑制作用の作用部位であることが明らかになった。魚類においてホルモンの脳内作用機構はまだほとんどわかっていないのが現状で、この魚類における結果は将来の新しい発展を予感させる。このように、本研究は（1）個体レベルで統合的にホルモンの作用機構を明らかにした、（2）ホルモンの脳内作用機構を明らかにした、という点で画期的なものである。

なお、本論文の Chapter 1A のうち、 ^{22}Na を用いたフラックスの実験は J. Clifford Rankin 博士との共同研究であり、Chapter 2 の免疫組織化学法などは兵藤晋博士との共同研究であるが、実験は全て論文提出者本人が行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。