

# 論文審査の結果の要旨

氏名 仲 忠 臣

本論文は、General Abstract, General Introduction、Chapter 1, Chapter 2、および General Discussion の 5 部より構成されている。本論文の特色は、完全に水中生活に適応した鯨類のユニークな循環調節において、陸上動物の重要な循環調節ホルモンとして知られている A 型および B 型ナトリウム利尿ペプチド (ANP, BNP) が関わっている可能性を、分子生物学、生化学、生理学などさまざまな観点から調べたところにある。鯨類は、約 5 千 5 百万年前にふたたび陸上生活から水中生活に戻った哺乳類のグループで、同様に水中生活をするアンカやオットセイなどの鰭脚類と比べても完全に水中生活に適応している。鯨類は、水のもつ浮力により重力の影響から逃れており、潜水時には心拍数を急激に減少させる。このようなユニークな循環調節には循環調節ホルモンが重要な役割を果たしていることは疑いないが、鯨類の循環調節ホルモンについてはまだなにもわかっていないのが現状である。ANP や BNP は心臓で産生され、心臓が膨れると分泌が亢進して心臓の負担を軽減するホルモンである。人やイヌを水に浸けると血液が体の中心に集まり、その結果心房が膨れて ANP や BNP の分泌が亢進する。

Chapter I では、まだ同定されていない鯨類の ANP と BNP の cDNA を数種の心臓からクローン化してそれらの配列を決定した。サンプルの入手が困難であったが、海岸に座礁して死亡した個体や水族館で死亡した個体、およびつきん棒漁で得た個体から心臓をいただいた。3 種の鯨類から ANP と BNP の cDNA を得たが、その配列は偶蹄目、特にラクダの ANP や BNP の配列に特に類似していた。発現部位を調べると、ANP と BNP 双方とも心房で発現が多かった。鯨類の ANP と BNP に特異的なラジオイムノアッセイを確立して心臓および血液中の濃度を測定すると、ヒト、ブタ、ラットと比較すると心臓における含量が低いっぽう、血漿濃度は高かった。すなわち、産生された ANP と BNP は、組織に貯蔵されることなくすぐに血液中に分泌されていることが示唆された。また、高速液体クロマトグラフィーや質量分析法を用いて心臓や血漿中の分子型を調べたところ、ANP はプロホルモンとして貯蔵され、分泌時にプロセッシングを受けて成熟型になるが、BNP は 26 個のアミノ酸からなる成熟型として貯蔵される前にプロセッシングを受けていることがわかった。

Chapter 2 では、Chapter 1 で得られた鯨類 ANP と BNP の分子生物学、生

化学に関する情報を基に、生理学的な実験を試みた。しかし、生理学的な実験を行うためには水族館で飼育されている個体を用いるしか方法がなく、また鯨類は動物実験の全廃をもとめる動物愛護団体の主要なターゲットであるため、最初に予定をしていた潜水中の採血を行うことができなかった。そこで、訓練を受けたバンドウイルカを用いて、水槽表面に浮かんだ状態での採血と、水槽の水を全て抜いて重力に晒した状態での採血を行い、ヒトで行われていた結果と比較した。また、ストレスの指標として血液中のコルチゾル濃度を、循環状態の指標として心拍数を測定した。血圧は測定することができなかった。その結果、イルカを上陸させても血漿ANPとBNP濃度に変化が見られなかった。ヒトでは陸上ではANP濃度が減少するが、水中生活に適応したイルカでは自重で心臓が圧迫されるため、減少した心拍出量を補充するため心拍数が上昇し、それがANPの分泌を促進することが予想された。このように、本研究はこれまでまったく行われていなかった鯨類の循環調節におけるホルモンの役割に関して新しい知見を与えるものである。

なお、本論文の Chapter 1 において、質量分析に関して国立循環器病センターの南野直人博士と佐々木一樹博士にご指導をいただいた。また、Chapter 2 の生理実験に関して、鴨川シーワールドの勝俣悦子獣医には実験のセットアップや採血をお世話になり、三重大学の吉岡基博士にひとかたならぬご支援をいただいた。しかし、採血など部外者ができない部分を除き実験は全て論文提出者本人が行ったものである。そのため、本論文の全ての研究において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。