

# 論文審査の結果の要旨

氏名 御 輿 真 穂

本論文の基本構成は、Abstract, General Introduction、Chapter 1, Chapter 2, Chapter3、および General Discussion の6部からなる。本論文の特色は、(1) 修士課程において真骨魚類で初めて同定したアドレノメデュリン (AM) ファミリーの多様化の歴史を明らかにするとともに、それにより哺乳類で新しい AM を発見したこと、および (2) 魚類で発見した AM2 と AM5 が、これまで哺乳類で見つけていた AM1 よりも魚類ではるかに強力な循環調節作用や体液調節作用をもつことを初めて明らかにしたことである。哺乳類では、本研究により新たに発見された AM2 や AM5 の作用は AM1 よりも弱いため、魚類には新規 AM 受容体が存在することが示唆され、多くの注目を集めている。このように、本研究により AM を含むホルモンファミリーの分子進化や生理作用に関して新しい扉が開かれたことは明白で、比較内分泌学の重要性を広く一般内分泌学の研究者にも認識させたといえる。

Chapter 1 では、哺乳類ではカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)やアミリンと共に CGRP ファミリーの一員であると考えられていた AM が、どのような過程で5種のパラログからなる真骨類の AM ファミリーへと多様化してきた歴史を、比較ゲノム学的手法を用いて明らかにした。その結果、硬骨魚類の条鰭類と、哺乳類を含む四肢動物へつながる肉鰭類が分岐した際には、AM1/AM4, AM2/AM3 および AM5 の3種の AM が存在していたことがわかった。そこで、哺乳類で AM2 と AM5 をゲノムデータベースを用いて探したところ、数種の哺乳類で AM2 と AM5 を発見した。このように、血圧が低くイオン代謝が重要である魚類では、AM などの降圧ホルモンおよびナトリウム排出ホルモンが多様化しており、それを基に哺乳類で新しいホルモンを探す道筋を作ったといえる。

Chapter 2 では、真骨類における AM ファミリーの生理作用、とりわけ海水適応作用を明らかにする目的で、最初に AM ファミリーを発見したフグを用いて、環境浸透圧の変化に対する AM 遺伝子の発現変化を調べた。フグは全ゲノム情報が知られているため、この種を実験動物として確立することにより研究のスピードアップを図るという考えもあった。しかし、フグを2倍海水に移行させても、10分の1海水に移行させても主要な AM 発現組織において発現量に変化が見られなかった。また、血液中の AM 濃度の変化を測定するために抗体

の作成を試みたが、抗原性が極めて低くラジオイムノアッセイに使える抗体を作ることができなかった。この結果は、哺乳類において AM 遺伝子をノックアウトすると致死になることと関連すると思われる。

Chapter 3 では、AM1, AM2, AM3 を血圧調節や体液調節の実験系が確立しているウナギで合成して、その作用を調べた。その結果、AM2 と AM5 がこれまでに調べられたどの降圧ホルモンよりも強力に血圧を下げることがわかった。また、ウナギの飲水を強力に惹起することがわかった。この作用は、これまでに明らかにされている最も強力な飲水惹起ホルモンであるアンジオテンシン II よりも強力であった。いっぽう、哺乳類ではもっとも強力な降圧ホルモンである AM1 の活性は、AM2 や AM5 の 100 分の 1 に過ぎなかった。この結果より、AM2 と AM5 は低い血圧を保っている魚類における重要な降圧ホルモンであることが明らかになった。いっぽう、魚類ではこれまでに知られている AM 受容体との親和性が  $AM1 > AM2 = AM5$  であることから、AM2 や AM5 に特異的な新しい受容体が存在することが明らかである。したがって、哺乳類で AM2 や AM5 が発見されたように AM2/AM5 の新規受容体が哺乳類でも発見される可能性が高く、注目を集めている。このように、本研究は CGRP ファミリーの分子進化やその作用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、比較ゲノム学的な手法を海洋研究所の井上広滋博士と理学系研究科生物科学専攻の成瀬清博士からご指導をいただいた。また、Chapter 2 のトラフグを用いた実験では、日本水産株式会社大分海洋研究センターの皆様のお世話になった。また、Chapter 3 の実験のうち、血圧調節に関する部分は海洋研究所の野畑重教博士の寄与が大きい。しかし、実験はほとんど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。