

# 論文審査の結果の要旨

氏名 ベントウラ アルベルト

本論文の基本構成は、Abstract, General Introduction, Chapter 1, Chapter 2、および General Discussion の 5 部からなる。本論文の特色は、浸透圧調節に関わるホルモンのうち、速効性ホルモンであるナトリウム利尿ペプチドが、遅効性ホルモンであるコルチゾルの分泌を促進することにより、短期の調節だけでなく長期の調節にも関与していることを明らかにした点である。すなわち、短期の適応と長期の適応に関わる 2 つのホルモンの作用協関とその作用機構を、淡水と海水双方によく適応するウナギを用いて初めて明らかにしたことにある。また、本研究の新規性は、(1) ナトリウム利尿ペプチドは単独でコルチゾル分泌を促進しないが、脳下垂体から分泌される副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) のコルチゾル分泌促進作用を増強すること、および(2) NP はコルチゾル分泌器官である間腎腺に作用するだけではなく、脳下垂体にも作用して ACTH の分泌を促進することを脊椎動物で初めて明らかにしたことにある。

ナトリウム利尿ペプチド (natriuretic peptide, NP) ファミリーは真骨魚類で多様化しており、心臓ホルモンである ANP, BNP, VNP と血管内皮細胞に広く存在する 4 種の CNP (CNP1~4) からなる。ベントウラ氏は修士課程でこのホルモンファミリーの進化に興味を持ち、原始的な魚類であるチョウザメですでに NP ファミリーが多様化していること、およびウナギには CNP2 以外の 5 種の NP が存在することを明らかにした。そこで博士課程では、この多様化した NP ファミリーの作用に興味を拓けた。NP のうち ANP は、ウナギを海水に移行させるとすぐに分泌され、すぐに血漿から消失する典型的な速効性ホルモンである。しかし、ウナギは海水に適応するために浸透圧調節器官である鰓、腸、腎臓などを水を吸収して塩分を排出する海水型につくり変えることが重要で、それには遺伝子発現を介した長期作用型ホルモンであるコルチゾルが働いている。これまで速効性ホルモンと遅効性ホルモンの相互作用に関してほとんど研究が行われていなかったが、重要な海水適応ホルモンである ANP とコルチゾルの複雑な相互作用が本研究により明らかになった。

本研究室において、以前海水に適応しているウナギの血液中に ANP を投与すると血漿コルチゾル濃度が上昇すること、および淡水ウナギでは CNP1 がコルチゾルを上昇させることが明らかにされていた。そこで Chapter 1 において、これらの *in vivo* における NP の作用が間腎腺への直接作用かどうかを調べるため、まずウナギ間腎腺の培養系を確立した。ウナギの間腎腺は哺乳類の副腎皮質のようにまとまった器官ではないため、中心大静脈を囲む結合組織中に分散して存在する間腎腺を集めることから研究が始まった。まず様々な NP を培養液に投与したが、予想に反してコルチゾルの分泌は見られなかった。そこで、主要なコルチゾル分泌ホルモンである ACTH と共に ANP や VNP などの心臓型 NP を海水ウナギから採取した間腎腺に投与すると、ACTH

を単独投与した時と比較してコルチゾルの分泌が促進された。いっぽう淡水ウナギから採取した間腎腺では、CNP1 と CNP4 が ACTH のコルチゾル分泌作用を増強した。この結果は、生体内では血液中に常に ACTH が存在するため、以前に行われた *in vivo* の結果と矛盾しない。コルチゾル分泌に関する ACTH と NP の相互作用を明らかにしたのは哺乳類を含めて脊椎動物で初めてである。

Chapter 2 では、コルチゾルの分泌を支配する視床下部－脳下垂体－間腎腺系への NP ファミリーの作用をさらに詳しく調べるため、ウナギ脳下垂体の器官培養系とウナギ ACTH の ELIAS 系を確立し、淡水と海水それぞれに適応したウナギの脳下垂体に ANP と CNP1 を投与したところ、塩分環境に関わらず ANP と CNP1 双方が ACTH の分泌を促進した。その結果、NP ファミリーは間腎腺で ACTH の作用を増強するだけでなく、脳下垂体から ACTH の分泌を促進してコルチゾルの分泌に関わることが明らかになった。すなわち、速効性の海水適応ホルモンである NP ファミリーは、視床下部－脳下垂体－間腎腺系の複数の部位に作用することにより、遅効性の海水適応ホルモンであるコルチゾルの分泌を促進して長期にわたり海水適応に関わっていることが明らかになった。

なお、本論文の実験は日下部助教の指導のもと全て論文提出者本人が行い分析したものであり、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。