

論文審査の結果の要旨

氏名 山 口 陽 子

本論文は、ジェネラルイントロダクション、本文 3 章とジェネラルディスカッションからなる。ジェネラルイントロダクションでは軟骨魚類の生理学、特に尿素を用いる体液調節と海洋環境への適応について、本研究の背景、目的と必要性、具体的な研究内容が記述されている。軟骨魚類は体内に高濃度の尿素を蓄積することで、体内の浸透圧を環境の海水よりもわずかに高く維持し、海洋という高い塩分・浸透圧環境でも脱水されることなく適応できる。この重要な浸透圧物質である尿素を体内に蓄積するため、積極的に尿素を産生すると同時に、尿素の損失を最小限に抑えようと考えられている。論文提出者は、この尿素制御機構の全体像を明らかにすることを目的とし、尿素を合成・保持するシステムと、その調節機構に関する研究を行った。

本文の第 1 章では、腎臓での尿素再吸収機構について述べられている。軟骨魚類の腎臓は、生命活動による老廃物や過剰な二価イオンなどを尿として排出するが、その時に 90%以上の尿素を原尿から再吸収して血液に戻している。このため腎臓は、軟骨魚類の体液調節の鍵となる器官である。軟骨魚類の腎臓を構成するネフロンは特殊な 4 回ループ構造をとるが、本研究ではドチザメを用い、ネフロンの最終分節である集合細管のみに尿素特異的な輸送体 (UT) が局在することを確認した。さらに、ドチザメを異なる塩分環境に移行することで人為的に体内尿素濃度を変動させ、その際の UT の動態を解析した。その結果、体内の尿素濃度が低下する低塩分環境では集合細管の管腔膜上の UT がほぼ消失し、通常海水にサメを戻すと管腔膜上の UT 量も回復することを発見した。UT のシグナル強度が血中尿素濃度と高い相関を示したことから、集合細管が尿素再吸収の場であり、管腔膜の UT 存在量が尿素再吸収量を調節することが示唆された。軟骨魚類の腎臓は極めて複雑で、腎機能のメカニズムはほとんど何もわかっていなかった。尿素の再吸収の分子機構を明らかにした本研究は、大きくその理解を進めた意義深いものである。

本文の第 2 章では、尿素合成の変動について述べられている。第 1 章で使用したドチザメ個体を用いることで、尿素の合成と保持という尿素調節の全体像

を明らかにしようとした研究であり、これまでの断片的な知見とは異なり、高く評価できる。まず、主要な尿素合成部位がこれまで知られている肝臓だけでなく、筋肉の貢献が大きいことを示した。さらに、血中の尿素濃度が低下する低塩分環境では、筋肉での尿素合成が低下することを発見した。今回の結果は筋肉での尿素合成が体内尿素濃度の維持に重要であることを示した初めての研究である。さらに本研究では、鰓が尿素を合成することも初めて示唆された。軟骨魚類の鰓は、尿素とアンモニアの透過性が低いことが知られていたが、鰓に存在する尿素合成系がアンモニアをトラップして尿素に変換して体内に戻すことで、限られた窒素源を有効に活用していることが示唆された。第1章の結果ともあわせて、軟骨魚類の体内では、肝臓、筋肉、腎臓、鰓といった多くの器官が尿素の合成と保持に関わり、それらが複雑に連携して働くことで、環境に応じて体内尿素濃度が適切に調節される、ということを本研究は示しており、統合的な観点からの研究は高く評価できる。

第3章では、尿素の合成や保持を制御する因子の解明に向けて研究が進められた。第1章で腎機能との関連が示唆されたバソトシンというホルモンに着目し、その受容体を同定し、発現部位を調べた。軟骨魚類で唯一、部分的ではあるがゲノムデータベースが公開されているゾウギンザメという種に注目したことが、大きく研究を発展させたと評価できる。これまでに知られている2種類の受容体に加えて、ゾウギンザメから全く新しいタイプの受容体を得た。この新しい受容体が硬骨魚類から鳥類までにも存在することを、バイオインフォマティクス、シンテニー解析、受容体の機能解析など様々な手法で明らかにし、受容体の進化について新たなモデルを提唱した。この発見は、軟骨魚類だけでなく、今後脊椎動物全体でバソトシンの新たな役割の発見にもつながる重要な成果である。

ジェネラルディスカッションでは、軟骨魚類における尿素の合成と保持、さらにはその制御機構について、統合的な観点から考察し、明解にまとめられている。

なお、本論文の第1章は高木と兵藤、第2章は兵藤、第3章は海谷、今野、岩田、宮里、内山、Bell、Toop、Donald、Brenner、Venkatesh、兵藤との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験と解析を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。