

氏 名	高橋 英也
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	理 学
学位授与番号	博甲第3912号
学位授与の日付	平成21年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 バイオサイエンス専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	魚類における古典的浸透圧調節ホルモンの新しい作用機序： アポトーシス／細胞増殖の制御
論文審査委員	教授 坂本 竜哉 教授 上田 均 教授 高橋 純夫

学位論文内容の要旨

サケ科魚類やメダカなど広塩性魚類の浸透圧調節器官である消化管は、淡水中ではプロラクチン（PRL）等の働きにより透過性の低い上皮になり、海水順応時には副腎皮質ホルモンのコルチゾルの作用で上皮の透過性が高まりイオンと水の吸収能が増大するようになる。このような機能分化は、主に生理学的な手法を用いて検討されてきたが、そのメカニズムは不明な点が多い。さらには、これまで魚類には存在しないと考えられていたミネラルコルチコイド受容体（MR）分子とその内因性リガンド候補の 11-デオキシコルチコステロン（DOC）が最近同定され注目を浴びている。しかし、グルココルチコイドで電解質代謝にも重要だとされてきたコルチゾルとの関係など、その役割は全く不明である。

本研究ではまず、海水順応時にアポトーシスが、淡水中で細胞増殖が食道の上皮全体において誘導されることを見いだした。このことは食道上皮が海水中では単層であるが、淡水中では多層となることと軌を一にしている。次いで、このアポトーシスがコルチゾルの投与により、細胞増殖がコルチゾルや PRL の投与により誘導されるという結果を得た。変態におけるアポトーシス誘導因子である甲状腺ホルモンや DOC の効果は見られなかった。さらに、メダカの食道の器官培養系を確立し、コルチゾルを添加すると、低濃度でアポトーシスが誘導された。高濃度でこの効果は消失するが、逆に細胞増殖が惹起された。いずれの作用もグルココルチコイド受容体（GR）のアンタゴニストによりブロックされ、DOC の効果はみられなかった。また、アポトーシス細胞と分裂細胞には GR が存在した。よって、コルチゾルは食道上皮に直接作用し、MR ではなく GR を介して、高濃度で淡水適応に、低濃度で海水適応に寄与していると考えられる。コルチゾルの双方向作用には、そのリガンド濃度依存的な標的遺伝子群が関与していると思われる。魚類では“ミネラルコルチコイド系”ではなく、“グルココルチコイド系”が浸透圧調節器官の機能分化に重要であると考えられ、副腎皮質ホルモン作用の進化の上で極めて興味深い。

これらの結果から、広塩性魚類の食道は、淡水中では PRL とコルチゾルが上皮の細胞増殖を誘導し透過性の低い多層上皮となるが、海水順応時にはコルチゾルがアポトーシスを誘導し単層上皮となり透過性が高まることが明らかになった。

一方、骨のモデルであるウロコの培養系に PRL を添加すると、造骨活性が促進され破骨活性が抑制された。PRL による破骨活性の制御は、同属の成長ホルモンやソマトラクチンでは認められなかった。このような PRL やグルココルチコイドの細胞増殖／アポトーシス制御は、適応、免疫、変態などを通じた普遍的な機能と考えられる。

論文審査結果の要旨

サケ科魚類やメダカなど広塩性魚類の浸透圧調節器官である消化管は、淡水中ではプロラクチン（PRL）等の働きにより透過性の低い上皮になり、海水順応時には副腎皮質ホルモンのグルココルチコイドで電解質代謝にも重要だとされてきたコルチゾルの作用で上皮の透過性が高まりイオンと水の吸収能が増大するとされている。このような機能分化は、主に生理学的な手法を用いて検討されてきたが、そのメカニズムは不明な点が多い。

本研究ではまず、海水順応時にアポトーシスが、淡水中で細胞増殖が食道の上皮全体において誘導されることを見いだした。次いで、このアポトーシスがコルチゾルの投与により、細胞増殖がコルチゾルや PRL の投与により誘導されるという結果を得た。さらに、メダカの食道の器官培養系を確立し、コルチゾルを添加すると、低濃度でアポトーシスが誘導された。高濃度でこの効果は消失するが、逆に細胞増殖が惹起された。いずれの作用もグルココルチコイド受容体（GR）のアンタゴニストによりブロックされ、DOC の効果はみられなかった。また、アポトーシス細胞と分裂細胞には GR が存在した。よって、コルチゾルは食道上皮に直接作用し、ミネラルコルチコイド受容体ではなく GR を介して、高濃度で淡水適応に、低濃度で海水適応に寄与していると考えられる。これらの結果から、広塩性魚類の食道は、淡水中では PRL とコルチゾルが上皮の細胞増殖を誘導し透過性の低い多層上皮となるが、海水順応時にはコルチゾルがアポトーシスを誘導し単層上皮となり透過性が高まることが明らかになった。

一方、骨のモデルであるウロコの培養系に PRL を添加すると、造骨活性が促進され破骨活性が抑制された。PRL による破骨活性の制御は、同属の成長ホルモンやソマトラクチンでは認められなかった。このような PRL やグルココルチコイドの細胞増殖／アポトーシス制御は、適応、免疫、変態などを通した普遍的な機能と考えられる。

以上のように本研究では、広塩性魚類における浸透圧調節ホルモンの作用機序に関して、重要な新見が得られている。よって、本論文は博士（理学）の学位に値するものと認める。