

論文審査の結果の要旨

氏名 角村（金城） 梓

本論文は序論、第1～3章および総合考察から構成される。序論は、金属鉱床として注目される深海底の熱水噴出域の生態系が高濃度の硫化水素に代表される特殊な環境であることや、そこに構成される生態系には多くの固有種を含が含まれること、およびその保全のためにはそれぞれの生物の環境適応機構を理解する必要があることなどの生態学および社会的な背景から始まり、硫化水素の毒性に対する適応機構としてタウリンの誘導体であるヒポタウリン、チオタウリンが機能していること、それらの化合物を細胞に蓄積する分子として、γアミノ酪酸（GABA）輸送体（GAT）グループのメンバーであるタウリン輸送体（TAUT）が同定されていること、TAUTの姉妹分子としてクレアチン輸送体（CT1）と4種類のGABA輸送体（GAT-1～4）が脊椎動物で知られていることなどの、生理学的な背景が述べられ、本研究の実施にあたり必要な情報が十分に整理された。

第1章では、前口動物においてGATグループのメンバーが複数同定された例がないことから、すでにTAUTが発見されている熱水噴出域固有のイガイ科二枚貝であるシチヨウシンカイヒバリガイにおいて他のメンバーの探索を行い、GAT-1を発見した。得られた配列を用いて種々の生物における類似分子を探索し、分子系統解析とシンテニー解析を行うことにより、以下の分子進化過程を解明した：1) 祖先分子がGAT-1とCT1に分岐、2) CT1からTAUTとGAT-3が分岐、3) TAUTからGAT-2とGAT-4が分岐。また、これまで貝類でTAUTと同定されてきた輸送体が、分子系統上は脊椎動物のTAUTとは異なり、CT1のオルソログであることがわかったため、以降の章では便宜的にCT1と称することにした。

第2章では、上記で得たシチヨウシンカイヒバリガイGAT-1（BsGAT-1）の機能をアフリカツメガエルの卵母細胞発現系を用いて解析した。その結果、BsGAT-1はNaCl依存的にGABAを輸送し、その輸送がGAT-1特異的阻害剤によって阻害されることより、脊椎動物のGAT-1との間で機能が保存されていることがわかった。一方、脊椎動物のGAT-1と異なる性質として、BsGAT-1がヒポタウリンに親和性をもつことも示された。BsGAT-1遺伝子の発現分布の解析も行い、神経節近辺の組織で強い発現が認められたが、他の様々な組織でも発現が認められ、神経以外でも機能がある可能性が示唆された。

第3章では、これまでTAUTと呼ばれてきたBsCT1が、分子系統を反映してクレアチンを輸送できるかを第2章と同様の系を用いて検討した。その結果、BsCT1はクレアチンを輸送しないことが示唆された。そこで、輸送機能に重要と考えられている2つのアミノ酸残基（¹⁴⁰ロイシン、³³⁶セリン）を哺乳類型に置換したところ、¹⁴⁰ロイシンのシ

ステインへの置換によりクレアチン輸送能が有意に上昇し、³³⁶ セリンのアラニンへの置換によりタウリン輸送能が失われた。これら2カ所を中心とするアミノ酸変異により、脊椎動物型のCT1はクレアチン輸送体としての機能を獲得したと考えられた。

総合考察では、GATグループの進化の基本原理が、最初に分岐した2つの系譜のうち、GAT-1が神経制御に関わる機能を保守的に維持することで、CT1の系譜が自由に機能分化できたことと考察した。CT1の系譜の使い方は、脊椎動物と二枚貝では異なり、前者では姉妹分子を分化させて精密な制御機構の進化に寄与したのに対し、後者では機能を広く持つことで環境変化に広く適応したと考えられる。シンカイヒバリガイにおいては、GAT-1もヒポタウリンの輸送能を獲得して、硫化物適応を補強している可能性も提起された。

以上のように本論文は、環境適応や神経制御に重要な役割を果たす主要な膜輸送体グループであるにもかかわらずその進化過程がわかっていなかったGATグループについて、その分子進化および機能進化の過程を明らかにした。その成果は、動物界における生理機能や環境適応機能の進化の原理の一端を提示するものであり、また、保全が必要であるにもかかわらずその生理についての知見の乏しい深海の熱水噴出域固有生物の環境適応機能の解明において重要な貢献となるものと評価できる。また、本研究の成果を踏まえて、GATグループ構成メンバーのより体系的な命名法の提案も今後期待される。

なお、本論文第1章は、小糸智子、川口創、井上広滋との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、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（環境学）の学位を授与できると認める。

以上1791字