

論文審査の結果の要旨

氏名 片山 侑駿

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。イントロダクションでは海洋生物の体液調節機構、特に飲水の重要性と飲水行動のメカニズムについて、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。陸生の脊椎動物は体内に水を保持するため、飲水によって水を積極的に取り込むが、この飲水行動を発現させるために「渇き」という感覚を持つことが知られている。一方、海生の魚類も、その体液組成は海水の約1/3であり、常に脱水にさらされている。それゆえ海水魚は大量の水を飲むが、常に口腔内に水があるため、索水行動なしに嚥下反射のみで飲水でき、「渇き」は必要でないと考えられてきた。論文提出者は、魚類に「渇き」が存在するのかを明らかにし、「渇き」のメカニズムの進化を理解することを本論文での目的としている。そのために、陸上生活に適応し、塩分変化の激しい潮間帯に生息するトビハゼに注目して研究を行った。

本文の第1章では、飲水促進ホルモンとして知られるアンジオテンシン II (AngII) に注目し、トビハゼの飲水行動への影響について述べられている。AngII をトビハゼの脳室内に投与すると、水陸選択行動における水中滞在時間が増加するとともに飲水量が増加した。哺乳類では AngII が終板器官など前脳の脳室周囲器官によって感知され、渇きが惹起される。しかしトビハゼでは、AngII の1型受容体は延髄最後野を含む多くの部位で検出されたものの、終板器官様領域では認められなかった。c-Fos を指標とする神経活動も延髄最後野では上昇したが、終板器官様領域では変化しなかった。第1章の後半では、飲水抑制ホルモンとして知られるナトリウム利尿ペプチド (ANP と BNP) についても研究が進められた。ANP は弱いながらも飲水行動を抑制し、AngII との同時投与により、AngII による飲水量の増加を抑制した。延髄最後野における AngII による神経活動の上昇も ANP が抑制した。これらの結果は水生魚類であるウナギでの知見と一致しており、常に水中にいるかどうかに関わらず、真骨類の飲水調節ホルモンは、嚥下中枢として知られる延髄最後野に作用することが明らかとなった。

本文の第2章では、トビハゼにおいて AngII が水中への移動を惹起したメカ

ニズムについて述べられている。トビハゼは陸上でも常に口の中に水を保持する。水槽内の水を完全に排水した後でも AngII 投与により飲水量が増加したことから、トビハゼは口腔内に保持した水を AngII の作用で飲むことが明らかとなった。そこで、鰓蓋に穴を開ける処理ならびに口腔・鰓腔内に吸湿用のゲルを挿入することにより、口腔内の水の減少を人為的に再現したところ、トビハゼの水中への移動が有意に促進された。また、造影剤により口腔内の水の挙動を可視化したところ、口腔内に水がないときには、直ちに水場に移動して口に水を含む様子も観察された。以上の結果から、陸上滞在時に血中 AngII 濃度が増加すると、延髄を介して嚥下を促進することで口腔内の水がなくなり、このことが求心性の神経によって知覚され、トビハゼは水中に移動して口腔内に水を含む（吸水行動）ことが示唆された。

本文の第3章では、口腔内の受容器について述べられている。塩分選択行動を定量化する実験系を確立し、AngII の投与が塩分嗜好性を高めることを見出した。その作用機序ならびに生理学的意義についてはさらなる解析が必要だが、トビハゼ口腔内の何らかの受容器が、イオンや水の受容に関与することが示唆された。

ジェネラルディスカッションでは、トビハゼでの飲水行動とその制御メカニズムをこれまでの知見とあわせてまとめるとともに、これまで「渇き」のメカニズムとして考えられてきた general thirst と local thirst について、脊椎動物の進化と陸上環境への進出という観点から総合的な考察を行い、明解にまとめられている。

本研究の成果は、魚類において初めて「渇き」という感覚の存在を明らかにし、それに伴う飲水行動のメカニズムを示したものである。トビハゼというユニークな動物を用いたアイデア、脊椎動物の陸上への進出という進化的考察を含め、生物科学への貢献は極めて高いことを審査委員全員一致で確認した。

なお、本論文の各章は大気海洋研究所ならびに岡山大学や国立循環器病研究センターの研究者との共同研究であるが、論文提出者が主体となって全ての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。