

氏 名 (本籍)                    な            た            こう            じ  
   那            谷            耕            司

学 位 の 種 類                    医            学            博            士

学 位 記 番 号                    医 博 第        9 8 2        号

学位授与年月日                    昭 和 63 年 3 月 25 日

学位授与の要件                    学位規則第 5 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻                    東北大学大学院医学研究科  
   (博士課程) 生理学系専攻

学 位 論 文 題 目                    Mosaic Evolution of Prepropancreatic Poly-  
   peptide MOLECULAR CLONING OF MOUSE  
   PREPROPANCREATIC POLYPEPTIDE cDNA  
   AND COMPARISON WITH CORRESPOND-  
   ING SEQUENCES OF OTHER MAMMALIAN  
   SPECIES

(膵ポリペプチド前駆体のモザイク進化—マウス  
膵ポリペプチド前駆体cDNAのクローニングと  
他の哺乳動物の膵ポリペプチド前駆体cDNAと  
の構造比較)

(主 査)

論 文 審 査 委 員                    教授 岡 本            宏            教授 及 川            淳  
   教授 林            典 夫

## 論文内容要旨

ペプチドホルモン前駆体は一般にいくつかの機能的ドメインからなり、これらのドメイン構造は種間でよく保存されていると考えられてきた。Pancreatic Polypeptide (PP) は36アミノ酸残基からなるペプチドホルモンで、膵ランゲルハンス島PP細胞で産生される。このホルモンは食物、特に肉類の摂取により分泌が促進され、消化管機能や膵外分泌機能の調節因子として働くと考えられている。ヒトでは、PPは分子量約1万の前駆体からプロセッシングされ、前駆体のカルボキシル端から生じる20アミノ酸残基の icosapeptide とともに細胞外へ分泌される。

本研究では、各種哺乳動物のPP前駆体の構造を遺伝子工学の手法で決定した。その結果、マウス、ラット、ヒトのPP前駆体は、シグナルペプチドとPPを含む前駆体のアミノ端2/3の領域はその構造がよく保存されていたが、カルボキシル端領域では3者間で構造の類似性は認められず、icosapeptideはマウス、ラット前駆体には存在しないことが見出された。これらの知見から本論文の著者は“モザイク進化”という進化上の新しい概念を提唱した。

マウス及びラット膵ランゲルハンス島より調製した poly (A) RNA を鋳型として cDNA ライブラリーを作製し、60塩基の合成 oligodeoxyribonucleotide をプローブとしてマウス、ラットPP前駆体 cDNA を単離し、その構造を決定した。マウス、ラットPP前駆体はそれぞれ100アミノ酸残基、98アミノ酸残基からなり、29アミノ酸残基のシグナルペプチドに続いて36アミノ酸残基のPPを含んでいた。マウス、ラットPPのカルボキシル端にはアミド化シグナルと考えられる Gly-Lys-Arg の配列に続いて、それぞれ32アミノ酸残基、30アミノ酸残基からなるペプチドが存在していた。以上から、マウス、ラットPPは dibasic endopeptidase により前駆体からプロセッシングされ、そのカルボキシル端がアミド化されると考えられた。

続いてマウス、ラット、ヒトのPP前駆体の比較を行なった。シグナルペプチドとPPを含む前駆体のアミノ端領域では、塩基配列、アミノ酸配列ともにマウス、ラット、ヒトの間で構造が保存されていた。ところがPP前駆体のカルボキシル端領域はマウスで32アミノ酸残基、ラットで30アミノ酸残基、ヒトで27アミノ酸残基と長さが異なり、塩基配列、アミノ酸配列の類似性は認められなかった。さらにヒト、イヌ、ヒツジ、ネコで存在した icosapeptide の構造はマウス、ラットPP前駆体には存在しなかった。このようにPP前駆体はその構造が種間でよく保存されている領域と大きく異なっている領域とに分けることができる。構造がよく保存されているPP前駆体のアミノ端領域は、PPが分泌されその生物活性が発現される上で必須の役割を果たすと考えられ、そのため対応する遺伝子領域に強い機能的制約が加えられてきたと考えられた。他方、icosapeptideはマウス、ラット前駆体中に認められず、ヒト、イヌ、ヒツジ、ネコでも

icosapeptide 領域のアミノ酸配列は、PP 領域に比べ著しく異なっていること、現在まで icosapeptide の生理作用についての明確な報告がないことを考えあわせると、前駆体のカルボキシル端領域は生体にとって必ずしも必須でなく、そのためより大きな構造変化が許容されてきたと考えられた。

以上、PP 前駆体ではアミノ端領域とカルボキシル端領域とで構造保存の程度が大きく異なっていることから、PP 前駆体はアミノ端領域とカルボキシル端領域とで異なった進化上の選択圧が加わったため、それぞれの領域が異なった速度で進化（“モザイク進化”）してきた可能性が考えられた。

## 審査結果の要旨

ペプチドホルモン前駆体は一般にいくつかの機能的ドメインからなり、これらのドメイン構造は種間でよく保存されていると考えられてきた。ところが、本研究では各種哺乳動物のPancreatic Polypeptide (PP) 前駆体の構造を遺伝子工学の手法で決定した結果、マウス、ラット、ヒトのPP前駆体は、シグナルペプチドとPPを含む前駆体のアミノ端2/3の領域はその構造がよく保存されていたが、カルボキシル端領域では3者間で構造の類似性は認められないことが見出された。

即ち、マウス及びラット腓ランゲルハンス島より調製したpoly (A) RNAを鋳型としてcDNAライブラリーを作製し、60塩基の合成 oligodeoxyribonucleotide をプローブとしてマウス、ラットPP前駆体cDNAを単離し、その構造を決定してヒトのPP前駆体との比較を行なった。シグナルペプチドとPPを含む前駆体のアミノ端領域では、塩基配列、アミノ酸配列ともにマウス、ラット、ヒトの間で構造が保存されていた。一方、PP前駆体のカルボキシル端領域はマウスで32アミノ酸残基、ラットで30アミノ酸残基、ヒトで27アミノ酸残基と長さが異なり、塩基配列、アミノ酸配列の類似性は認められなかった。さらに、ヒト、イヌ、ヒツジ、ネコで存在したicosapeptide構造はマウス、ラットPP前駆体には存在しなかった。

このようにPP前駆体はその構造が種間でよく保存されている領域と大きく異なっている領域とに分けることができる。本論文の著者は構造がよく保存されているPP前駆体のアミノ端領域は、PPが生成され、その生理活性が発現される上で必須の役割を果たすと考え、対応する遺伝子領域に強い機能的制約が加えられてきたと考えた。他方、icosapeptideはマウス、ラット前駆体中に認められず、ヒト、イヌ、ヒツジ、ネコでもicosapeptide領域のアミノ酸配列は、PP領域に比べ著しく異なっていること、現在までicosapeptideの生理作用についての明確な報告がないことを考えあわせて、前駆体のカルボキシル端領域は生体にとって必ずしも必須でなく、そのためより大きな構造変化が許容されてきたと考えた。

以上の知見から、本論文の著者は“モザイク進化”という進化上の新しい概念を提唱したもので、本論文は学位論文に値するものと考えられる。