

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 中 原 辰 夫

論 文 題 目

Chronic Peripheral Administration of Kappa-Opioid Receptor Antagonist
 Advances Puberty Onset Associated with Acceleration of Pulsatile
 Luteinizing Hormone Secretion in Female Rats

(カッパオピオイド受容体アンタゴニストの持続末梢投与はパルス状黄体形成ホルモン分泌の増加を伴って雌ラットの性成熟開始時期を早める)

論文審査担当者

主 査

委 員

名古屋大学教授

大石 綾子

名古屋大学教授



委 員

相 文 江 元

名古屋大学教授



委 員

貝 斗 弘 三

名古屋大学教授



指導教授

吉 川 史 隆



論文審査の結果の要旨

近年、視床下部弓状核キスペプチンニューロンが、GnRHパルスジェネレーターである可能性が示唆されている。また、キスペプチンニューロンにはキスペプチン、ニューロキニンB、ダイノルフィンの3つの神経ペプチドが共存していることが知られており、特にキスペプチンとニューロキニンBの2つの神経ペプチドが、パルス状GnRH/LH分泌に重要な役割を果たしていると考えられている。

ところが、ダイノルフィンの役割について、性成熟モデルラットを用いて詳しく検討した報告はない。

本研究では、性成熟モデルラットに対して、ニューロキニンBのアゴニストであるsenktideあるいはダイノルフィンのアンタゴニストであるnor-BNIを末梢持続投与することで、ラットの性成熟開始時期に与える影響を決定した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下の通りである。

1. Vehicle投与群では膣開口した個体を29日齢では認めなかったのに対して、nor-BNI投与群では50%の個体が29日齢で膣開口した。膣開口時期および初回発情時期は、nor-BNI投与群でvehicle投与群より有意に早まった。このことから、nor-BNIが性成熟開始に何らかの重要な役割を果たしていることを示唆された。
2. Nor-BNI投与群の5頭すべての個体で、senktide投与群では4頭のうち3頭の個体でパルス状LH分泌が認められた。それに対して対照群では5頭のうち1頭のみでパルス状LH分泌が認められた。このことから、nor-BNIやsenktide投与がゴナドトロピン分泌に関与していることが示唆された。
3. 血液脳関門を通過しない神経ペプチドが、末梢投与により作用したことから、今回使用した薬剤が血液脳関門のない視床下部正中隆起に作用している可能性が示唆された。

本研究は、性成熟開始のメカニズム解明や、中枢神経をターゲットとした新たな性腺刺激剤の開発につながる重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。