

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 家 田 菜 穂 子

論 文 題 目

Central regulatory mechanism of reproduction by kisspeptin-GnRH neuronal
communication and its application for domestic animals

(キ ス ペ プ チ ン ・ G n R H ニ ュ ー ロ ン 間 コ ミ ュ ニ ケ
ー シ ョ ン に よ る 生 殖 制 御 機 構 の 解 明 と そ の 応
用)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	束 村	博 子
委 員	名古屋大学助授	上 野 山	賀 久
委 員	名古屋大学特任准教授	井 上	直 子
委 員	名古屋大学教授	大 蔵	聡
委 員	名古屋大学准教授	松 田	二 子
委 員	名古屋大学教授	北 島	健

家田菜穂子の提出論文「Central regulatory mechanism of reproduction by kisspeptin-GnRH neuronal communication and its application for domestic animals（キスペプチン・GnRHニューロン間コミュニケーションによる生殖制御機構の解明とその応用）」は、神経ペプチドであるキスペプチンおよび性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）が哺乳類の生殖機能を制御するメカニズムの一部を明らかにしたものである。本論文は、全4章で構成される。

第1章では、家畜の繁殖疾患の発病機序の解明および有効な治療法の確立に資するため、生殖機能の中枢制御メカニズムの解明が必要であることを述べた。家田は、ほ乳類の生殖を制御するキスペプチンニューロンに着目し、キスペプチンの分泌メカニズムを明らかにすることが、家畜においてGnRHおよび黄体形成ホルモン（LH）の分泌を制御するメカニズムの解明に直結すると考えた。

第2章では、キスペプチンニューロンの活動を直接制御する新たな神経伝達系の同定を目的とした研究成果を述べた。弓状核に局在するキスペプチンニューロン（KNDyニューロン）に発現するGタンパク質共役型受容体を探索した結果、KNDyニューロンにGnRH部分ペプチドであるGnRH(1-5)の受容体GPR101が発現することを明らかにした。GnRH(1-5)の中枢投与がLH分泌を促進したこと、およびキスペプチン遺伝子（*Kiss1*）ノックアウトラットではGnRH(1-5)はLH分泌に対して何ら効果を示さないことから、GnRH(1-5)は弓状核KNDyニューロンに直接作用し、キスペプチン分泌、ひいてはGnRH/LH分泌を促進することを示した。本研究によりGnRHニューロンが、GnRH部分ペプチドを介してキスペプチン分泌を促進するultra-short loop feedback機構の存在を明らかとした。

第3章では、基礎的知見を家畜の繁殖メカニズム解明に応用するため、ブタの脳内でキスペプチンが果たす役割を明らかにすることを目的とした。家田はブタ脳においてキスペプチン遺伝子（*KISS1*）は恒常的に発現し、*KISS1*発現レベルと性成熟との間には相関がないことを示した。よって、ブタではキスペプチン合成ではなくその分泌を増加させる機構の確立が性成熟を引き起こす可能性が高いことを示唆した。第4章では、本研究の総括と、今後の課題および展望について述べた。

以上のように本論文は、モデル動物であるラットにおいてキスペプチン分泌を制御するGnRHニューロンからのultra-short loop feedback機構の存在を明らかにした。さらに、性成熟期のブタにおいてキスペプチンが果たす役割を示唆した。これらの知見はキスペプチン-GnRH系を用いた家畜の繁殖機能技術向上への可能性を示すものであり、学術上・応用上共に極めて高い価値があると認められる。よって、本論文提出者の家田菜穂子を、博士(農学)の学位を受けるのに十分な資格があるものと判断する。

