

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 北川 悠梨

論 文 題 目

Variation in core body temperature indicates fitness in ruminants, and is related to the potential for reproduction

(生殖機能調節に関連した環境適応を示唆する反芻家畜の深部体温変動)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	東村 博子
委 員	名古屋大学教授	吉村 崇
委 員	名古屋大学准教授	上野山 賀久
委 員	麻布大学教授	茂木 一孝
委 員	Flinders 大学准教授	大塚 曜一郎

論文審査の結果の要旨

世界の食料安全保障を実現するために、持続可能な農業を展開することが求められている。動物性タンパク質は、世界のタンパク質摂取量の約3分の1、カロリー摂取量の約17%を占めており、畜産業の効率化により世界の食料安全保障の実現に貢献できる。しかし、近年の気候変動や畜産形態の集約化により、飼育環境から家畜個体にかかる負荷が増大していることから、それらを低減して持続可能な畜産物生産を確立することが急務である。このための新しいアプローチとして、環境変化やストレスに対する家畜の適応能力を強化することが必要であり、家畜の適応状態を適切に理解するために、家畜の状態を包括的に評価する生体指標が求められている。なかでも、世界の食肉供給の25%を占める反芻家畜の環境ストレスに対する生理反応、またそれらの生理反応が繁殖機能におよぼす影響について理解することは、持続可能な家畜生産の実現において重要である。

北川悠梨は、家畜の環境への適応状態や健康状態の生体指標として深部体温の変動を利用することを着想した。家畜の体温は明瞭な概日リズムを示し、また、さまざまな環境要因により体温調節機構が影響を受ける。その結果、環境変化やストレスに対する家畜の適応状態は、概日リズムの変化や体温の変動として現れることが考えられる。そこで本研究では、深部体温変動の概日リズム (circadian rhythm of core body temperature, CRT) と、ストレスによる体温上昇 (stress-induced hyperthermia, SIH) に着目し、反芻家畜の生産性に影響をおよぼすさまざまな要因による深部体温変動、および深部体温変動と繁殖機能との関連を明らかにすることを目的とした。

第一に、気質と心理ストレスに対する深部体温変化との関係に着目し、ヒツジの気質と関係する遺伝子型や表現型が心理ストレスに対する深部体温変化におよぼす影響を検討した (第2章)。トリプトファン5ヒドロキシラーゼ2遺伝子 (*TPH2*) の変異による異なる遺伝子型、および心理的ストレスに対する異なる表現型を持つヒツジ群を用いて、心理的ストレスを負荷する行動試験、および牧羊犬への暴露によって誘起される深部体温の変動を比較した。*TPH2* 遺伝子型の違いにより、隔離箱テスト (isolation box test, IBT) による SIH に差はなかった一方、IBT への反応を表現型として分けると、牧羊犬への暴露により誘起された SIH は、IBT 高反応群において IBT 低反応群より大きかった。また、すべての群において、牧羊犬による誘導により SIH が誘起され、牧羊犬への暴露後に CRT の振幅の増加が数日間継続した。これらの結果は、ストレスの強度と家畜個体の反応性を、SIH を指標として判別できること、また、強い心理的ストレスにより CRT の振幅が増加することを示し、深部体温の変動が、気質および心理的ストレスの生体指標となることが示唆された。

第二に、畜産現場におけるストレスに対する深部体温変化を明らかにすることを目的として、卵巣除去雌ヤギを用いて、外気温変化、エネルギー摂取制限、およびスタンション繋留による行動制限が深部体温変化におよぼす影響を検討した (第3章)。ヤギにおける CRT の振幅は、夏季に気温と正の相関を示す一方、秋季は気温との有意な相関はなかった。このことから、ヤギの体温調節機構は暑熱ストレスに強く影響を受け、CRT の振幅は暑熱によって受ける

ストレスの生体指標となりうることが示唆された。また、エネルギー摂取制限および繋留による行動制限は CRT の振幅に影響しなかった。さらに、CRT の最大値、最小値、最低値は、非繋留群においてエネルギー摂取量の減少により低下した一方、繋留群ではエネルギー摂取量制限による変化はなかった。このことから繋留型の飼養管理システムでは、低エネルギー状態において過剰なエネルギー消費を誘発する可能性があること、および深部体温変動が家畜のストレス状態の生体指標として利用できることが示唆された。

第三に、動物の性腺機能を制御する視床下部-下垂体-性腺軸（HPG 軸）の活動と CRT の相関関係を明らかにすることを目的として、卵巣除去雌ヤギを用いて、HPG 軸の指標である黄体形成ホルモン（LH）のパルス状分泌動態と CRT の変化を解析した（第 4 章）。CRT の振幅と平均 LH 濃度、平均ベースライン LH 濃度の間に負の相関が見い出され、CRT の振幅が繁殖機能を制御するパルス状 LH 分泌の指標とできることが示唆された。

第四に、アミリン-カルシトニン受容体シグナリング経路による繁殖機能制御機構を明らかにすることを目的として、卵巣除去雌ヤギを用いて、カルシトニン受容体の活性化が、繁殖機能制御中枢である性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）パルスジェネレーターの活動におよぼす影響を検討した（第 5 章）。カルシトニン受容体のアゴニストであるアミリンのヤギ側脳室内投与により、GnRH パルスジェネレーターの活動はアミリン投与直後に促進され、その後抑制された。*In situ hybridization* 法を用いた組織学的解析により、ヤギの側脳室周囲の広範囲にカルシトニン受容体遺伝子（*CALCR*）の発現が確認された。一方、GnRH パルスジェネレーターの本体であると考えられているキスペプチンニューロンのうち、*CALCR* 発現細胞数は 1%に満たなかった。このことから、ヤギにおけるアミリン-カルシトニン受容体シグナリング経路は、キスペプチンニューロンに対する直接的な作用だけではなく、側脳室周囲に分布する *CALCR* 発現神経細胞に作用し、二相性に GnRH パルスジェネレーターの活動を調節する可能性が示された。アミリンは、エネルギー状態や体温の調節に関わる内因性のペプチドホルモンであることが知られていることから、アミリン-カルシトニン受容体シグナリング経路は、エネルギー恒常性と体温、HPG 軸を関連づける神経回路として機能する可能性が考えられた。

以上のように、北川悠梨は、家畜の環境への適応状態や健康状態の生体指標として深部体温の変動を利用できることを明らかにし、深部体温の変動が、家畜の適応状態や動物が環境から受けるストレスへの適応能力を反映すること、および、アミリン-カルシトニン受容体シグナリング経路が体温変動と繁殖機能を関連づける神経回路である可能性を示した。本論文のこれらの知見は、畜産学・獣医学、家畜繁殖学、温度生物学などの研究領域に大きく貢献するとともに、家畜の生産性向上および持続可能な家畜生産技術に寄与する成果として高く評価できる。よって、本審査委員会は、本論文が博士（農学）の学位論文として十分な価値があるものと認め、論文審査に合格と判定した。