

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 渡辺 雄貴

論 文 題 目

The role of preoptic area (POA)/anteroventral periventricular nucleus (AVPV) kisspeptin neurons in mammalian reproduction

(視索前野 (POA) /前腹側室周囲核 (AVPV) キスペプチンニューロンの哺乳類の生殖における役割)

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 大蔵 聡
委員 名古屋大学教授 北島 健
委員 名古屋大学准教授 上野山 賀久
委員 名古屋大学講師 井上 直子

論文審査の結果の要旨

渡辺雄貴の提出論文「The role of preoptic area (POA)/anteroventral periventricular nucleus (AVPV) kisspeptin neurons in mammalian reproduction (視索前野 (POA) /前腹側室周囲核 (AVPV) キスペプチンニューロンの哺乳類の生殖における役割)」は、動物の生殖を第一義的に制御すると考えられるキスペプチンニューロンに着目し、特に視床下部前方部に局在する同ニューロン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5章で構成される。

第1章では、哺乳動物の生殖を制御するメカニズムの解明が、野生ザルなどによる農作物被害軽減の為の個体数抑制や家畜の生産性の向上に資することを述べた。渡辺は、特にPOAおよびAVPVに局在するキスペプチンニューロンに着目し、雌雄哺乳類における同ニューロンの役割を明らかにすることにより、野生動物や家畜における性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)、ひいては性腺刺激ホルモンの分泌を制御する脳内メカニズムの解明を目指す意義を述べた。

第2章では、ニホンザルのPOAに局在するキスペプチンニューロンの役割を明らかにすることを目的として、雌雄ニホンザルにおける黄体形成ホルモン (LH) サージ、キスペプチンをコードする *KISS1* 遺伝子発現およびキスペプチンニューロンの活動におよぼすエストロジェンの影響について検討した。その結果、ニホンザルにおいて、エストロジェン処理が雌雄ニホンザルのPOAキスペプチンニューロンにおける *KISS1* 遺伝子発現、および神経活動の活性化マーカーである *c-Fos* 発現を有意に増加させた。さらに、エストロジェン処置により、雌だけでなく、雄個体においても、サージ様のLH分泌の増加が認められた。これらの結果より、雌雄ともにPOAのキスペプチンニューロンがエストロジェンの正のフィードバック作用を仲介し、GnRH/LHサージを誘起することが示唆された。

第3章では、嗅覚刺激が雌の繁殖機能に及ぼす影響を明らかにするために、雄ラット飼育床敷、または雌ラット飼育床敷を用い、この嗅覚刺激曝露が、雌ラットのキスペプチンニューロンおよびLH分泌に及ぼす影響を検討した。その結果、雄ラット由来の化学物質を介した嗅覚刺激が雌ラットのAVPVのキスペプチンニューロンを活性化し、これによりLHサージが増強されることが示唆された。

第4章では、雄ラットのキスペプチンニューロンに着目し、雌個体の有無により雄ラットの *Kiss1* 遺伝子発現量に変化するか否かを検討した。雌との同居による雄ラットのLH分泌の上昇に、雄のAVPVキスペプチンニューロンにおける急激な *Kiss1* の発現増加が関わっていることが示唆された。

以上のように本論文は、ニホンザルにおいてPOAキスペプチンニューロンがエストロジェンの正のフィードバックの標的ニューロンとして性腺機能の亢進に寄与すること明らかとし、さらにラットにおいて、AVPVキスペプチンニューロンが

嗅覚刺激や接触刺激などの外的刺激の標的ニューロンとして機能し、LH分泌を促進することを示唆した。これらの知見は、学術上の価値に加え、動物の個体数調整や家畜の生産性向上に資する点で、応用にも高い価値があると認められる。よって、本審査委員会は、本論文の内容が博士(農学)の学位論文として十分に価値のあるものと認め、論文審査に合格と判定した。