

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 Ahmed Saad Ahmed HASSANEEN

論文題目

The role of hypothalamic arcuate nucleus KNDy neurons in control of reproduction in cows

(ウシの繁殖制御における視床下部弓状核

KNDyニューロンの役割)

論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	大蔵	聡
委員	名古屋大学教授	東村	博子
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

世界人口の増加に伴い、動物由来タンパク質食料や乳の需要が各国で急増しており、地球規模での家畜生産性の向上が求められている。近年、ウシの生産現場では、無排卵や卵胞嚢腫などの繁殖障害による繁殖性の低下傾向が続いており、家畜の繁殖性の改善は畜産物生産性向上のために解決すべき喫緊の課題として指摘されている。ウシの繁殖障害を克服するためには、ウシの繁殖を制御するメカニズムを解明し、その知見を繁殖障害の治療や予防に応用することが必要不可欠である。ウシを含む哺乳類の繁殖機能は、視床下部・下垂体・性腺軸とよばれる神経内分泌機構により制御される。視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）分泌により、下垂体から黄体形成ホルモン（LH）および卵胞刺激ホルモン（FSH）分泌が制御され、LH および FSH は卵巣に作用して卵胞発育および排卵を誘起する。卵巣における卵胞の発育は、パルス状の GnRH 放出と、それに引き続く性腺刺激ホルモンのパルス状分泌により調節される。キスペプチンは視床下部において GnRH 分泌を刺激する因子として注目されている神経ペプチドである。視床下部弓状核に局在するキスペプチンニューロンには、神経ペプチドであるニューロキニン B（NKB）およびダイノルフィン A が共在することが、げっ歯類やヒツジ、ヤギを用いた研究から明らかにされてきた。これらのニューロン群は、三つの神経ペプチドの頭文字から「KNDy ニューロン」とよばれ、この KNDy ニューロンが、卵胞発育を促すパルス状 GnRH 分泌と、それに引き続く性腺刺激ホルモンのパルス状分泌を制御する中枢であると考えられている。Ahmed Saad Ahmed Hassaneen は、ウシの繁殖性低下を解決するために KNDy ニューロンの生理作用を応用できると考え、ウシにおいて、視床下部弓状核に KNDy ニューロンが局在することを示し、ウシの卵巣機能制御における視床下部 KNDy ニューロンの役割の解明を目的として研究を実施した。

第一に、ウシ視床下部における KNDy ニューロンの存在を明らかにし、KNDy ニューロンが GnRH 分泌制御に果たす役割を免疫組織化学的手法により考察した（第 3 章）。卵胞期および黄体期のウシから採取した視床下部組織切片を用いて、キスペプチンと NKB、および、キスペプチンとダイノルフィン A の二重免疫組織化学染色を行った。視床下部弓状核のキスペプチンニューロンでは、NKB またはダイノルフィン A が共発現していた。キスペプチンと NKB の二重免疫陽性を示すニューロンおよびキスペプチンとダイノルフィン A の二重免疫陽性を示すニューロンの染色性は卵胞期と黄体期で明瞭な違いはないことを明らかにした。また、視索前野では NKB 免疫陽性ニューロンはほとんど観察されず、キスペプチンニューロンにおける NKB およびダイノルフィン A との共存は観察されなかった。これらの結果より、ウシ視床下部弓状核に KNDy ニューロンが局在することを初めて明らかにした。KNDy ニューロンの染色性が卵胞期と黄体期で違いがなかったことから、弓状核の KNDy ニューロンは、発情周期を通じてパルス状 GnRH 分泌を調節する機能を有することが示唆された。一

方、視索前野のキスペプチンニューロンは、血中エストロジェンレベルの高い卵胞期に発現が高かったことから、エストロジェンのポジティブフィードバック作用を仲介して **GnRH** サージの発生に関与することが示唆された。

第二に、ウシ視床下部弓状核 **KNDy** ニューロンに含まれる **NKB** に着目し、性腺刺激ホルモン分泌および卵巣機能の制御における **NKB** の役割を調べ、ウシの卵巣機能を調節する繁殖機能制御剤としての **NKB** 製剤の有用性を検討した（第4章）。卵胞期および黄体期の雌ウシに **NKB** 受容体作動薬であるセンクタイドを静脈内持続投与し、血漿中 **LH** および **FSH** 濃度におよぼす影響、および、卵巣における主席卵胞発育におよぼす影響を観察した。センクタイド静脈内投与により、血漿中 **LH** 濃度が有意に上昇すること、および、卵胞期におけるセンクタイド投与による **LH** 分泌促進効果は黄体期に比較して顕著であることを見出した。また、センクタイド投与により、黄体期では主席卵胞直径が有意に増加すること、さらに、卵胞期では通常のタイミングより早期に排卵される場合があることを見出した。これらの結果より、センクタイドが性腺刺激ホルモン分泌を介して、卵胞発育または排卵を促すことが示唆された。**NKB** 受容体作動薬投与による **NKB** 受容体の活性化により、性腺刺激ホルモン分泌、卵胞発育および排卵が誘起できたことから、**NKB** 製剤がウシの繁殖機能制御剤として活用できる可能性を示唆した。

以上のように、**Ahmed Saad Ahmed Hassaneen** は、ウシ視床下部におけるキスペプチン含有ニューロン群の特徴を明らかにし、ウシの **GnRH** 分泌制御機構において **KNDy** ニューロンが担う役割を推定した。さらに、**KNDy** ニューロンに含まれる **NKB** について、その受容体作動薬投与による卵胞発育刺激効果や排卵誘起効果を明らかにした。本論文のこれらの知見は、畜産学、獣医学、家畜繁殖学、さらには神経内分泌学などの研究領域に大きく貢献し、畜産動物の生産性向上に資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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 第	号	氏名	Ahmed Saad Ahmed HASSANEEN
試験担当者	主査 大蔵 聡 東村博子 上野山賀久 井上直子			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>平成28年 7月 6日学位審査委員会において、主論文の内容を中心としてこれに関連する科目の学識および研究能力について試問し審査した結果、合格と判定した。</p>				