

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 Assadullah

論 文 題 目

Study on reproductive performance of dairy cows in Afghanistan and
on hypothalamic regulator of reproduction in mammals

(ウシの繁殖成績向上に資するアフガニスタン
における乳牛の現状調査および哺乳類の視床
下部生殖中枢制御因子の探索)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	東 村 博 子
委 員	名古屋大学准教授	上 野 山 賀 久
委 員	名古屋大学講師	井 上 直 子
委 員	名古屋大学教授	大 蔵 聡
委 員	名古屋大学教授	中 野 秀 雄

論文審査の結果の要旨

Assadullah の提出論文「Study on reproductive performance of dairy cows in Afghanistan and on hypothalamic regulator of reproduction in mammals

(ウシの繁殖成績向上に資するアフガニスタンにおける乳牛の現状調査および哺乳類の視床下部生殖中枢制御因子の探索)」は、アフガニスタンにおける乳牛の現状調査およびほ乳類の生殖機能の中枢であるキスペプチンニューロンを上位から制御する因子に関する研究成果をまとめたものである。本論文は全4章で構成される。

第1章では、アフガニスタンにおける乳牛の現状を調査する意義ならびに、ほ乳類の生殖機能の中枢であるキスペプチンニューロンを上位から制御する因子を明らかにすることが、ほ乳類の生殖を制御する脳内メカニズムの解明ひいては家畜の生産性向上に資することを述べた。

第2章では、アフガニスタンにおける乳牛の生産性向上に資するため、アフガニスタン、ジャララバード地域において乳用として飼養されている交雑牛の繁殖成績、ボディコンディションスコア (BCS)、繁殖障害の発生状況、飼料の種類を調査した。ジャララバード地域の7軒の酪農家が飼養している144頭の繁殖用交雑牛の平均年齢は5年(最少齢1.5年、最高齢14年)であった。BCSは、良好な飼育状態を示すスコア3に該当するウシが73頭と最も多く、次いで軽度の痩せを示すスコア2が60頭、痩せを示すスコア1が9頭、軽度の肥満を示すスコア4が2頭であった。また、144頭中55.6%のウシが以下に述べるような繁殖障害を有していた。主要な繁殖障害は、無発情が20.1%、子宮炎が9.0%、リピートブリーダーが5.6%であった。また、8年齢においても未経産のウシが3頭存在した。BCSスコア3のウシと比較して、スコア1のウシでは、無発情と診断された割合が有意に多かった。ウシの飼料調査では、麦わらのみによる飼育、または干し草、麦わらと濃厚飼料の混合による飼育のいずれかであることが明らかとなった。麦わらのみにより飼育されているウシは、干し草、麦わら、濃厚飼料飼育個体に比べ、BCSが低い傾向がみられた。これらの結果より、今後飼料を改善することにより、アフガニスタンの交雑牛における繁殖成績を向上できる可能性が示唆された。

第3章では、哺乳類のモデルとしてラットを用い、弓状核のキスペプチンニューロンを上位から制御する因子の探索を行った。赤色蛍光タンパク質によりキスペプチンニューロンを可視化したラットから単離した弓状核 *Kiss1* 発現細胞の RNA-seq データを用いて、弓状核 *Kiss1* 発現細胞に特異的に高く発現する G タンパク共役型受容体を探索した。その結果、カルシトニン受容体 (*Calcr*) mRNA が高発現していることを見出した。そこで、卵巣除去後、低濃度エストロゲン処置を施した雌ラットをモデルとして用い、その脳内における *Calcr* mRNA の局在を *in situ* hybridization によって解析した。その結果、弓状核、前腹側室周囲核、視索前野、視床下部背内側核において、*Calcr* 発現細胞が認められた。また、側脳室や第三脳室に隣接する脳領域にお

いても *Calcr* 発現細胞が認められた。弓状核および前腹側室周囲核において、*Calcr* および *Kiss1* 発現細胞の共局在を *double in situ hybridization* によって解析したところ、弓状核では 12% の *Kiss1* 発現細胞が、前腹側室周囲核では 22% の *Kiss1* 発現細胞が *Calcr* を発現していた。これらの結果から、弓状核および前腹側室周囲核のキスペプチンニューロンにおいて、カルシトニン受容体シグナリングが GnRH のパルスまたはサージ分泌の制御に関与している可能性が示唆された。

第 4 章では、第 3 章において明らかになったキスペプチンニューロンにおけるカルシトニン受容体シグナリングが生殖機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、卵巣除去後、低濃度エストロゲン処置を施した雌ラットをモデルとして、アミリン投与が LH 分泌に及ぼす効果を検討した。アミリンは、カルシトニン受容体の内因性リガンドの一つであり、脳内においてその発現が報告されている。アミリンを雌ラットの弓状核に投与した後、6 分間隔で 3 時間、血液を採取し、ラジオイムノアッセイにより血漿中 LH 濃度を測定した。アミリンを投与した雌ラットはいずれも正常な LH パルスを示した。アミリン投与により、平均 LH 濃度、LH パルスの基底値、LH パルス頻度は、溶媒投与対照群と比較し上昇傾向がみられたが、有意な差は得られなかった。これらのことより、アミリンは弓状核キスペプチンニューロンに作用し、GnRH/LH 分泌を促進する可能性があるが、その効果およびメカニズムについては、今後さらなる解析が必要であると結論づけた。

以上のように、Assadullah は、アフガニスタンにおける乳牛の繁殖における現状を初めて明らかにした。さらに、哺乳類においてカルシトニン受容体シグナルが、キスペプチンニューロンを上位から制御する因子として機能している可能性を発見した。これらの知見は、学術的価値に加え、家畜の生産性向上に資する点からも極めて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	Assadullah
試験担当者	主査 東村博子、上野山賀久、井上直子、大蔵聡、中野秀雄			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>平成 30 年 2 月 13 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>				