

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 出 浦 慎 哉

論 文 題 目

Histological analysis for neuronal pathway mediating energetic regulation of the reproductive function

(栄養による生殖機能制御を担う神経経路の組織学的解析)

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	山 本 直 之
委 員	名古屋大学教授	大 蔵 聡
委 員	名古屋大学准教授	松 山 秀 一
委 員	名古屋大学アジアサテライトキャンパス学院特任助教	森 田 康 広

論文審査の結果の要旨

出浦慎哉の提出論文「Histological analysis for neuronal pathway mediating energetic regulation of the reproductive function (栄養による生殖機能制御を担う神経経路の組織学的解析)」は、ラットにおいて栄養が生殖機能を制御する神経経路に関する組織学的解析の研究成果をまとめたものである。出浦は、ラット後脳の脳室壁を裏打ちする上衣細胞が、生殖機能を制御するためのエネルギーセンサー細胞であると考え、後脳上衣細胞で感知された栄養情報が、生殖機能制御中枢であるキスペプチンニューロンへ伝達される神経経路を組織学的に証明した。また、後脳における ATP シグナリングが生殖機能と視床下部・下垂体・副腎軸 (Hypothalamic-pituitary-adrenal axis: HPA axis) を制御するという仮説を立て、後脳における ATP シグナリングを仲介する細胞を同定した。本論文は全 5 章で構成される。

第 1 章では、低栄養による生殖機能抑制や HPA axis を介した生殖抑制メカニズムについて言及し、本論文の研究目的を述べた。

第 2 章では、本論文の第 3 章および第 4 章に共通する実験方法を述べた。

第 3 章では、後脳上衣細胞から、視床下部弓状核 (ARC) または前腹側室周囲核 (AVPV) のキスペプチンニューロンへの神経経路を検討した。雌ラットの第四脳室に、トランスシナプティックトレーサーである wheat-germ agglutinin (WGA) を投与したところ、第四脳室および中心管の上衣細胞に WGA が取り込まれるとともに、ARC および AVPV のキスペプチンニューロンにおいても WGA 陽性が認められた。また、これまでに生殖機能制御を仲介すると示唆されている後脳の延髄弧束核、青斑核などのノルアドレナリンニューロン群や室傍核および視索上核の副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) ニューロン群にも WGA が取り込まれることを示した。以上の結果ならびに先行研究をふまえて、後脳上衣細胞から延髄弧束核のノルアドレナリンニューロンおよび室傍核の CRH ニューロンを介して ARC キスペプチンニューロンへ連絡する神経経路、ならびに、後脳上衣細胞から青斑核のノルアドレナリンニューロンを介して、AVPV のキスペプチンニューロンへ連絡する神経経路が存在することを組織学的に示唆した。

第 4 章では、ATP シグナリングが後脳のノルアドレナリンニューロンを介して生殖機能を制御する可能性を組織学的に検討した。先行研究において、ATP 受容体の拮抗剤である pyridoxal-phosphate-6-azophenyl-2',4'-disulphonic acid (PPADS) を第四脳室に投与すると、生殖機能の指標である黄体形成ホルモン (luteinizing hormone: LH) のパルス状分泌が抑制され、HPA axis の指標である血糖値および血中コルチコステロン濃度が上昇することが明らかとなっていた。そこで、ATP を受容する細胞の指標として ATP 受容体である P2X2 受容体、ATP を神経伝達物質とするプリン作動性神経の指標として ATP の分泌小胞への取り込みを仲介する vesicular-nucleotide

transporter (VNUT)、ノルアドレナリンニューロンの指標として dopamine β -hydroxylase (DBH) を用いて免疫組織化学を行い、後脳において ATP シグナリングを仲介する細胞の検索を行った。その結果、最後野のノルアドレナリンニューロンに P2X2 受容体が局在すること、また延髄弧束核のノルアドレナリンニューロン細胞体の周囲に P2X2 受容体免疫陽性線維が多数局在することを示した。さらに、最後野および延髄弧束核におけるノルアドレナリンニューロンが VNUT 免疫陽性を示すことを示した。以上の結果から、後脳の最後野および延髄弧束核のノルアドレナリンニューロンにおける ATP シグナリングがパルス状 LH 分泌を維持し、それらの ATP シグナリング不全が LH 分泌抑制と HPA axis の活性化を仲介する可能性を示唆した。

第 5 章では第 3 章と第 4 章の結果を総合的に考察した。エネルギーセンサー細胞である後脳上衣細胞から生殖機能の中核であるキスペプチンニューロンへの神経連絡を介して、後脳上衣細胞で感知された栄養情報が生殖機能や HPA axis を制御するメカニズムについて言及すると共に、これらの制御に関与するプリン作動性神経の役割を提唱した。

以上のように出浦慎哉は、生殖機能を制御するための神経経路を組織学的に明らかにし、また、ATP シグナリングが後脳のノルアドレナリンニューロンを介して生殖機能および HPA axis の制御に関与する可能性を明らかにした。これらは学術上高い価値のある知見であることに加え、家畜の生産性向上に資する基礎的知見であると認められる。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。