

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 佐々木 拓弥

論文題目

Study on artificial control of reproductive functions by KNDy neuropeptides as a pharmacological target in goats

(ヤギにおけるKNDyニューロペプチドを創薬ターゲットとした繁殖機能の人為的制御に関する研究)

### 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	名古屋大学教授	吉村	崇
委員	名古屋大学准教授	松山	秀一
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	名古屋大学特任助教	森田	康広

## 論文審査の結果の要旨

人口の爆発的増加に伴い、穀物および畜産物の需要が増加していることから効率的に穀物および畜産物を生産することが必要とされている。畜産の現場では、ウシの受胎率低下が世界的な問題となっており、卵巣機能障害が受胎率低下の一因であるとされている。そのため、ウシの卵巣機能を向上させ受胎率を改善する繁殖促進技術が求められている。一方、穀物生産においてシカなどの野生害獣による農作物被害が深刻化しており、効率的な穀物生産の大きな妨げとなっている。そのため、農作物被害を軽減するために、シカなどの野生害獣の個体数を管理することを目的とした非外科的かつ可逆的な避妊方法が必要とされている。ウシの卵巣機能の向上や、シカなどの野生害獣の性腺機能の抑制のためには、性腺機能を調節する神経内分泌機構を薬理的に制御することがひとつの方法となる。

哺乳類の性腺機能は視床下部-下垂体-性腺軸により制御される。視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）は、下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）および卵胞刺激ホルモンなどの性腺刺激ホルモン（GTH）分泌を促進する。基底レベルの GnRH 分泌は「パルス状」とよばれる間欠的な濃度上昇を繰り返すことが知られており、パルス状 GnRH 分泌は下垂体からの正常な GTH 分泌および性腺機能維持に必要不可欠であることが古くから示されてきた。パルス状 GnRH 分泌を発生させる神経内分泌メカニズムは「GnRH パルスジェネレーター」とよばれ、視床下部弓状核に存在することが示唆されている。視床下部弓状核に局在するキスペプチンニューロンは、ニューロキニン B（NKB）およびダイノルフィン A（Dyn）を共発現し、それぞれの頭文字をとって「KNDy ニューロン」とよばれている。これまでに、KNDy ニューロンが GnRH パルスジェネレーターの本体であるとの仮説が有力となっている。マウスおよびヒツジにおいて、KNDy ニューロンが NKB 受容体（NK3R）および Dyn 受容体（KOR）を発現することが明らかとなっており、NKB が NK3R を介して促進的に、一方、Dyn が KOR を介して抑制的に KNDy ニューロンの活動を制御するモデルが提唱されている。佐々木拓弥は、性腺機能を最上位で制御すると考えられている KNDy ニューロンの活動を薬理的に制御することで人為的に繁殖機能を調節することが可能であると着想するに至った。そこで本研究では、KNDy ニューロンに発現する NKB および Dyn に着目し、GnRH パルスジェネレーターの薬理的制御により繁殖機能の調節が可能かどうか検討することを目的とした。

第一に、ウシの受胎率改善に資する繁殖機能促進技術を確立することを目的として、卵巣除去後にエストラジオール（E2）を代償投与したメスヤギにおいて、KOR 拮抗剤の末梢投与が GnRH パルスジェネレーター活動およびパルス状 LH 分泌におよぼす影響を検討した（第2章）。メスヤギにおいて、KOR 拮抗剤の皮下单回投与によりパルス状 LH 分泌が亢進した。さらに、KOR 拮抗剤の静脈内持続投与により GnRH パルスジェネレーターの活動が促進された。このことから、末梢投与した KOR 拮抗剤は中

枢性に作用して繁殖機能を促進することが示唆された。簡便な投与方法である皮下単回投与で GnRH パルスジェネレーター活動の促進効果があることから、KOR 拮抗剤の末梢投与が繁殖機能を促進する技術として応用可能であることが示された。

第二に、シカの個体数管理に資する繁殖機能抑制法を確立することを目的として、卵巣除去後に E2 を代償投与したメスヤギにおいて、NK3R 拮抗剤の静脈内投与が GnRH パルスジェネレーター活動におよぼす影響、および、NK3R 拮抗剤の経口投与がパルス状 LH 分泌におよぼす影響を検討した（第 3 章）。まず、NK3R 拮抗剤を静脈内持続投与し、NK3R 拮抗剤が中枢性に GnRH パルスジェネレーターに作用するか検討した。次に、野生動物への応用を視野に入れ、より簡便な投与方法である NK3R 拮抗剤の経口投与（7 日間）を検討した。NK3R 拮抗剤の静脈内持続投与により GnRH パルスジェネレーターの活動が抑制された。また、NK3R 拮抗剤の経口投与開始から投与終了までの期間、パルス状 LH 分泌が抑制され、投与終了後にはパルス状 LH 分泌は投与開始前の状態に回復した。以上のことから、NK3R 拮抗剤の末梢投与は GnRH パルスジェネレーターに作用してパルス状 LH 分泌を可逆的に抑制することが明らかとなった。このことから、NK3R 拮抗剤の経口投与が非外科的かつ可逆的な避妊方法として、野生害獣の個体数管理に応用できる可能性が示された。

第三に、第 3 章の研究成果をうけ、オスヤギにおける NK3R 拮抗剤の経口投与が GTH およびテストステロン分泌、さらに精巣機能におよぼす影響を検討した（第 4 章）。オスヤギにおいて、NK3R 拮抗剤の経口投与（7 日間）によりテストステロン分泌が減少傾向を示したが、投与期間中の GTH 分泌には影響をおよぼさなかった。さらに、NK3R 拮抗剤を経口投与した一部の個体において、精巣の精細管の萎縮が観察されたが、対照群との明瞭な差は観察されなかった。以上のことから、NK3R 拮抗剤の経口投与はテストステロン分泌を減少させる傾向があるが、精巣機能には明瞭な影響をおよぼさないことが明らかとなった。本研究の結果から、NK3R 拮抗剤の経口投与が野生害獣の性腺機能抑制に有効であることが示唆されたが、投与用量をはじめとしたさらなる検討が必要であることも示された。

以上のように、佐々木拓弥は、KNDy ニューロンに含まれる神経ペプチドの生理作用を利用して家畜の繁殖機能を制御できることを明らかにし、末梢に投与した薬剤により中枢性に性腺機能の賦活または抑制が可能であることを示した。本論文のこれらの知見は、畜産学・獣医学、家畜繁殖学、神経内分泌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野生害獣による農作物被害軽減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。