

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 市 丸 徹

哺乳類では生殖に関わる生理機能が個体の置かれた状況に合わせて促進あるいは抑制されるよう調節されている。例えば栄養状態の悪化や疾病罹患ストレス下ではエネルギー消費が個体維持の方向にシフトされ、性腺の活動は抑制される。逆に繁殖季節に入れば休息していた性腺は活動を再開し、性行動の発現が誘起される。こうした性腺機能や行動の変化は、生殖系における脳からの唯一の出力ともいえる性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の間欠的分泌パターンの変化に起因している。本研究は視床下部 GnRHパルスジェネレーターの活動を電気生理学的手法により直接モニターし、特に栄養状態による生殖機能の制御という問題を中心に生殖中枢に影響を及ぼす現象の作用様式を詳細に解析したものであり、以下のように5章から構成される。

第1章は総合緒言であり、哺乳類の生殖活動の制御機構に関するこれまでの知見が概観され、シバヤギを用いて行った本研究の目的が述べられている。

第2章では、栄養状態の低下による生殖中枢の活動抑制という現象が検討された。まず4~5日間の短期絶食が生殖中枢を抑制する低栄養状態の良いモデルとなり、その効果はエストロゲン依存性に現れることが示された。また血糖値の低下や遊離脂肪酸の上昇といった代謝系因子の血中濃度の変化が栄養状態を担う末梢情報としてモニターされている可能性が示された。次に、インスリン誘起の低血糖状態が生殖中枢へ及ぼす影響が検討され、低用量投与区ではボレー間隔にはほとんど影響がみられないものの中高用量投与区ではボレー頻度の有意な低下が観察された。また高用量インスリン投与に加えてグルコース溶液を持続投与し、血糖値を正常範囲まで吊り上げた(グルコースクランプ実験)ところMUAボレー間隔の延長は解除され、血糖レベルが生殖中枢にとっての重要な修飾要因であることが示された。また免疫組織化学的な検討から、絶食やインスリン投与により視床下部第3脳室の周囲、特に弓状核、背内側核、脳室周囲核などにおいてFos活性が上昇し、さらに弓状核ではニューロペプチド Y (NPY) 陽性細胞の増加と、その一部におけるFosとの共存が観察され、低栄養状態の情報伝達経路に中枢性NPYニューロンが関与する可能性が示唆されている。

第3章では、摂食制御に関わる脳内因子が生殖中枢の活動に及ぼす影響について検討されている。まず摂食促進因子として知られるNPYを、リアルタイムな観察が可能なMUA記録法の利点を活かし、MUAボレー出現の15分後に側脳室内に投与したところ、直後のMUAボレー出現が用量依存的に遅延されることが明らかとなった。また側脳室内へのNPY持続投与によりMUAボレーは投与終了の約1時間後まで完全に消失することが示された。さらに、NPYとは逆に強力な摂食抑制作用を持つコレシストキニン(CCK)が生殖中枢におよぼす影響について検討が行われた結果、ヤギでは外因性CCKの中枢投与によ

りGnRHパルスジェネレーターの活動が強く促進されることが示され、内因性CCKがおそらく摂食抑制とは別の機構を介してエストロゲンレベルによる調節を受けながら生殖中枢の働きを促進させている可能性が考察されている。

第4章では、生殖中枢に対する促進的環境因子であるフェロモンの影響について検討が行われ、雌ヤギの吻部にマスクを装着しフェロモン持続呈示の中枢作用が解析された結果、雄由来のフェロモン刺激が雌の視床下部GnRHパルスジェネレーターの活動を持続的に促進させることが明らかにされた。

第5章は総合考察であり、本研究で得られた結果を中心に、既報の様々を知見を援用しながら、栄養因子による生殖内分泌系の調節機構についての考察が展開されている。

以上、要するに本研究は、反芻動物における生殖中枢の制御機構について検討を行ったものであるが、得られた研究成果は、動物が環境や生理的状況の変化に応じて個体維持モードと種保存モードを巧妙に切り替える際の中枢神経系の機能的変化を理解するための基盤的情報となりうるものであり、学術上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は申請者に対して博士（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。