

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 岩 田 惠 理

有蹄類のヒツジやヤギなどにおいては“雄効果”と呼ばれるプライマーフェロモン効果が知られているが、これは非繁殖期の雌の群れに雄を導入すると雌の発情が回帰し排卵に至るというもので、雄の発する匂い物質、すなわちフェロモンにその原因があるとされている。この現象は、非繁殖期の雌が雄のフェロモンを感受することによって、下垂体前葉から放出される黄体形成ホルモン（LH）のパルス状分泌頻度が上昇し、卵胞発育とエストロゲン分泌が刺激され、最終的にはLHサージの成立を介して排卵がおこる神経内分泌反応であると解釈されている。本研究は雄効果に関与するフェロモン分子の探索を目的としたものであり、神経生理学的な生物検定系を用いて雄ヤギ性フェロモンの産生部位を特定し、さらに低～中揮発性成分の分析に適したヘッドスペースーガスクロマトグラフィー質量分析装置（HS-GC/MS）を用いてフェロモン候補物質の探索を行ったものである。本論文は以下のように6章から構成されている。

第1章は総合緒言であり、これまで行われてきた哺乳類のフェロモン探索研究に関する知見が概観され、本論文の目的が述べられている。

第2章では、LHのパルス状分泌を司るGnRHパルスジェネレーターの活動を特異的に反映する視床下部神経の多ニューロン発射活動（MUA）を指標とした生物検定系を用いて、フェロモン産生部位について検討が行われ、その結果、性フェロモンは雄ヤギ頭頂部の皮脂腺で産生されていることが示された。

第3章では、まず雄ヤギにおけるフェロモン産生の部位別差異について検討が行われ、その結果、フェロモンは成熟雄ヤギの頭部、頸部から肩部にかけての皮脂腺で作られるが、背部や腹部、腎部などでは産生されないことが明らかにされた。次に去勢ヤギにテストステロン（T）を持続投与したモデルを用いて、フェロモン産生部位である頭頂部皮脂腺におけるフェロモン活性の消長と皮脂腺発達の評価が行われた結果、T移植処置によりフェロモン活性の出現と皮脂腺の発達が誘導され、雄ヤギ性フェロモンはT依存性に頭頂部皮脂腺で産生されることが示された。さらに去勢ヤギに皮膚での活性型アンドロゲンであるジヒドロテストステロン（DHT）を持続投与する処置によって、頭部だけでなく臀部においてもフェロモン産生を誘導しうることが明らかとなり、これらの結果から、雄ヤギ性フェロモンはTからリダクターゼにより還元化されたDHTの作用により産生されること、また皮脂産生とは異なる産生誘導機構をもつことなどが示された。フェロモン産生の部位特異性にはTをDHTに変換する 5α -reductase活性の違いが関与するものと推察され、また雄ヤギ性フェロモン分子の探索のためにはフェロモン活性が陽性でかつ皮脂成分の夾雑率が少ない試料の得られるDHT移植モデルを用いるべきであることが考察されている。

第4章では、こうした発見に基づき、去勢ヤギにDHTを投与したモデルを用いて採取した皮膚試料をHS-GC/MSで分析し、そのフェロモン活性の有無を指標として雄ヤギ性フェロモン候補物質の探索が行われた。その結果、フェロモン活性陽性の試料だけに高い出現頻度で同定される化学物質として計8種類の化合物が検出された。

第5章では、このうち合成品が入手可能であった Octanal、Heptanol、Dimethyl disulfide (DMDS)、Octanoic acid ethyl esterの4化合物について、各々単体呈示でのフェロモン活性の有無が検討された。その結果、DMDSのみが単独で生殖神経内分泌機構に作用してGnRHパルスジェネレーターの活動を直接的に促進しうることが明らかとなり、DMDSがフェロモン候補物質として同定された。

第6章は総合考察であり、本研究で得られた結果を中心に、既報の様々な知見を援用しながら、哺乳類における生殖フェロモン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、ヤギにおいて雄効果をもたらすフェロモン分子の探索研究を行ったものであるが、神経生理学的なフェロモン活性の生物検定法と新たに開発したフェロモン産生モデルを組み合わせることにより性フェロモン候補分子を同定することに成功するなど、得られた研究成果は今後の哺乳類におけるフェロモン研究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。