

審査の結果の要旨

ちえん じん
氏 名 陳 晶

哺乳類では胎子期から新生子期に脳が性分化することにより、オスとメスで異なる性行動を示すようになる。齧歯類において、発情期のメスはロードーシスとよばれるメス特有の性行動をとる一方、オスはロードーシスを示さない。この、オスにおける性行動の脱メス化は、胎子期から新生子期にオスの体内で発生するテストステロンの一過性上昇（サージ）が脳の性行動中枢の性分化を誘起することにより引き起こされると考えられている。キスペプチンは、視床下部のニューロンにおいて産生される神経ペプチドである。哺乳類の生殖機能は視床下部—下垂体—性線軸、すなわち視床下部における性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）分泌、それに続く下垂体からの性腺刺激ホルモン（黄体化ホルモン LH および卵胞刺激ホルモン FSH）分泌、その結果性線軸で誘起される精子形成、卵胞発育、性ステロイドホルモン分泌により制御されているが、キスペプチンは GnRH 分泌を誘起することにより視床下部—下垂体—性線軸を最上位で制御することが知られている。キスペプチンのノックアウトラット（*KissI*^{-/-}ラット）は性腺刺激ホルモンが分泌されないために雌雄とも不妊となるが、*KissI*^{+/+}オスラットではロードーシスを起こす頻度が増加することから、キスペプチンはオスの脳の脱メス化にも寄与することが示唆されている。本研究では、キスペプチンがラットにおいて性行動中枢の性分化を引き起こすメカニズムを明らかにすることを目的としている。

本論文は5章から構成され、第1章において背景と目的が論じられている。

第2章では、キスペプチンが周生期のテストステロンサージに与える影響について解析している。出生直前（胎齢21日）から出生後4.5時間までのオスラットの血中テストステロン濃度を経時的に測定したところ、野生型（*KissI*^{+/+}）オスでは出生後0–3時間に有意にテストステロンが上昇していたのに対し、*KissI*^{-/-}オスでは上昇が認められなかった。次に、出生直後の *KissI*^{+/+} オスにキスペプチンを投与したところ、血中テストステロン濃度が溶媒投与群に比べ有意に上昇した。以上の結果から、キスペプチンは新生子期のオスラットにおけるテストステロンサージ発生に必要であることが示唆された。

第3章では、キスペプチンが視床下部—下垂体—性線軸に与える影響について検討している。出生直後の血中 LH 濃度は、*KissI*^{+/+}オスでは出生直前に比べて有意に上昇していたのに対し、*KissI*^{-/-}オスでは低値のままであった。次に視床下部視索前野について GnRH と cFos の二重免

疫染色を行ったところ、cFos を局在する GnRH ニューロン、すなわち活性化した GnRH ニューロンはほとんど検出されなかった。出生直後にキスペプチンを投与した *Kiss1*^{-/-}オスラットでは、血中 LH 濃度および活性化した GnRH ニューロンの割合が、溶媒投与群に比べ有意に上昇した。これらの結果から、周生期のキスペプチンは、成獣と同様に視床下部—下垂体—性線軸を活性化することによって精巣からのテストステロン分泌を誘起することが示唆された。

第4章では、キスペプチンが周生期の精巣に与える影響について検討している。胎齢 15.5 日から出生直後の精巣における *Kiss1* およびキスペプチン受容体の mRNA は、*Kiss1*^{+/+}と *Kiss1*^{-/-}ラットで同程度の量が検出された。胎齢 17.5 から 19.5 日の血中テストステロン濃度は *Kiss1*^{+/+}と *Kiss1*^{-/-}オスで差がなく、出生直後の精巣におけるテストステロン産生細胞（ライディッヒ細胞）数も *Kiss1*^{+/+}と *Kiss1*^{-/-}で差がなかった。キスペプチンが直接精巣に作用してテストステロン産生を誘起する可能性を検証するため、*Kiss1*^{-/-}オス新生子から精巣を取り出し、キスペプチンを添加して培養したところ、溶媒を添加した場合と比べてテストステロン分泌は増加しなかった。以上の結果から、キスペプチン欠損による周生期の精巣機能への影響は検出されず、キスペプチンが直接精巣に作用してテストステロン分泌を刺激している可能性は低いと考えられた。

第5章では総合考察が展開されている。本研究では、キスペプチンがラットにおいて性行動中枢の性分化を引き起こすメカニズムが明らかにされた。すなわち、周生期のキスペプチンは、視床下部—下垂体—性線軸を活性化することにより、出生直後に精巣からのテストステロン分泌を誘起し、その結果性行動中枢の性分化がおこると考えられた。さらに、精巣由来のキスペプチンは新生子期のテストステロン産生には寄与しないことも示された。

これらの研究成果は、学術上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。