

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (農学 )	氏名	梅原 崇
学位授与の要件	学位規則第4条第1) 2項該当		
論 文 題 目 Neuregulin1 が雌妊孕性に果たす役割に関する研究			
論文審査担当者			
主 査	教 授	島田 昌之	
審査委員	教 授	前田 照夫	
審査委員	教 授	都築 政起	
審査委員	准教授	矢中 規之	
〔論文審査の要旨〕			
<p>本論文は、排卵期に顆粒層細胞で発現する <i>Nrg1</i> を Cre-LoxP 技術により顆粒層細胞特異的に機能欠損させた遺伝子改変マウスを作製し、その表現を解析することで、家畜の繁殖障害やヒトの不妊症の原因追及とそれらの治療法の開発を目指した研究である。</p> <p>まず、第一章において、卵巣における卵胞発育、卵の減数分裂進行、それらの加齢に伴う変化についてなど、本論文の学術的な研究背景が説明されていた。さらに、卵巣機能の低下による家畜の繁殖障害は、畜産経営を圧迫する主要因となること、ヒトの不妊症は少子化問題の1つの要因となっていること等の研究の社会的背景が記載されていた。これらの背景から、申請者等が卵巣で発現することを同定した neuregulin 1 をコードする <i>Nrg1</i> について、その遺伝子改変マウスを作製し、表現系解析を行う研究計画が示されていた。</p> <p>第二章から第三章において、実施した研究内容について、その目的、方法、結果、および考察が明瞭に示されていた。その各章における成果は以下の通りである。</p> <p>2-1 成熟雌の卵巣機能を解析するために、発達した卵胞でのみ <i>Nrg1</i> が欠失する <i>Nrg1<sup>flox/flox</sup>;Cyp19Cre</i> マウスを作出し、その交配試験から、産子数の減少が認められた。その原因として、排卵、黄体機能、卵の受精能に着眼した結果、卵の受精可能時間が限定されていることが明らかとなった。</p> <p>2-2 卵の受精可能時間について、卵内の減数分裂制御因子の解析により、第二減数分裂中期で減数分裂を停止させる Mos や cyclin B1 の分解が早期に起こること、それが ATP 産生能の不全を原因としていること、それらが嫌氣的解糖系を人為的に活性化させることで卵の受精可能時間を延長できることを明らかとした。</p> <p>2-3 卵丘細胞の網羅的遺伝子発現解析から転写因子を候補化し、それを制御するシグナル伝達系を抽出するという独創的な研究手法により、卵を覆う卵丘細胞での Ca<sup>2+</sup>-PKC 系の非生理的活性上昇に起因するギャップジャンクションの早期閉鎖が、卵の減数分裂異常を引き起こすことを解明した。</p> <p>3-1 <i>Nrg1<sup>flox/flox</sup>;Cyp19Cre</i> マウスは、6ヶ月以降で妊孕性が著しく低下することに着眼し、加齢に伴う妊孕性低下モデルとなるか否かを組織学的、内分泌学的に検討した。その結果、本マウスは40代女性や高齢家畜で認められる高LH、高テストステロン環境と</p>			

なっていること、卵巣間質が繊維化していることが明らかとされた。

3-2 卵巣間質の繊維化が、LH 分泌遮断薬である GnRH アンタゴニストにより脱繊維化され、卵巣機能が完全に回復することが示された。

第四章では、総合考察として、第二章の研究成果である「排卵後の卵の受精能は、卵のミトコンドリアによる ATP 産生量に決定されること、この ATP 産生量は卵丘細胞による減数分裂再開抑制機構により亢進される」は、既存の卵成熟のメカニズムとは異なる新知見であることが記載されていた。また、「低 ATP 産生能の卵であっても高濃度グルコース添加培養液で受精可能時間を延長できる」という生殖工学技術に大きく貢献する技術開発に成功したことも示されていた。さらに、本研究で作製した *Nrg1<sup>flox/flox</sup>;Cyp19Cre* マウスが、加齢に伴う卵巣機能低下解析モデルとなり、卵巣機能を回復させる画期的手法の開発につながったという本研究の学術的意義も紹介されていた。

これらの研究成果は、卵巣における neuregulin 1 の機能を解明しただけでなく、卵の受精能力や加齢による卵巣間質の繊維化など、ヒトの不妊治療や畜産業の繁殖成績向上に直結する研究成果であり、関連分野に大きなインパクトを与えるものと判断された。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士（農学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。