

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (学 術)	氏名	Adedeji Olufemi Adetunji
学位授与の要件	学位規則第4条第1項2項該当		
<p>論 文 題 目</p> <p>Mechanisms by which Bacterial and Viral Pathogens cause Ovarian dysfunction (病原体感染による卵巣機能不全メカニズムに関する 研究)</p>			
<p>論文審査担当者</p> <p>主 査 教 授 島 田 昌 之</p> <p>審査委員 教 授 磯 部 直 樹</p> <p>審査委員 教 授 堀 内 浩 幸</p> <p>審査委員 助 教 梅 原 崇</p>			
<p>[論文審査の要旨]</p> <p>本論文は、家畜やヒトにおいて原因不明の卵巣機能障害の要因として細菌やウイルス感染があるのではないかと仮説立て、卵巣における感染に関わる受容体の局在を観察し、その機能解析を試みた研究である。</p> <p>第1章において、本論文の学術的な研究背景となる卵巣機能、特に卵胞発育と排卵機構について説明されていた。さらに、細菌感染を認識する TLR4 と RNA ウイルス感染を認識する TLR7 および TLR8 の機能の説明に加えて、感染が引き起こす繁殖障害の症例が記載されていた。</p> <p>第2章から第3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章：グラム陰性菌の放出する内毒素 (LPS) が作用する TLR4 の発現解析により、胞状卵胞が排卵前卵胞へと発達する過程で、TLR4 が顆粒膜細胞に強発現することが認められた。この TLR4 の機能を <i>in vivo</i> と <i>in vitro</i> で LPS の注入あるいは添加実験により解析した。その結果、卵胞の形態的变化に影響しないが、顆粒膜細胞の排卵準備に必要な LH 受容体をコードする <i>Lhcgr</i> プロモーター領域の脱メチル化が LPS により抑制されることが明らかとなった。さらに、卵胞発育過程で発現低下する <i>Dnmt1</i> が LPS により維持されることで、DNA の脱メチル化が抑制されるという LPS-TLR4 系の新たな役割が示された。この結果は、細菌感染が DNA のエピジェネティック制御に影響するメカニズムとして、DNMT1 発現への影響を解明した初めての報告である。</p> <p>3章：RNA ウイルスの中で、ブタの繁殖成績を低下させることが知られている PPRs の感染入り口となる CD163 や COVID19 の入り口となる ACE2 が卵胞発育および排卵期に顆粒膜細胞で発現することが明らかとなった。RNA ウイルスは宿主細胞に侵入すると TLR7 あるいは TLR8 により認識される。そこで、TLR7 と TLR8 の発現変化を検討した結果、排卵刺激後の顆粒膜細胞で両受容体の発現が増強されていた。排卵刺激となる hCG と TLR7 および TLR8 に作用するリガンド (R848) を同時投与した時、排卵は誘起されたが排卵された卵の成熟と受精能が抑制されていた。この原因として、R848 同時投与時には、サイトカインの非生理的な発現上昇と早期の顆粒膜細胞の黄体化が生</p>			

じていたことから、急性炎症が卵成熟を抑制したと考えられた。

第4章では、総合考察として、細菌感染による排卵不全が卵胞嚢腫の表現型に類似していることから、ほぼ全例が原因不明である卵胞嚢腫において細菌感染に伴うLPS濃度上昇が関係している可能性が論じられていた。また、排卵はするが受精障害が発生する原因不明の繁殖障害において、何らかのRNAウイルスの感染に由来する可能性についても議論され、特に繁殖障害との関連性が報告されているPPRSについて、その直接的関係が記載されていた。

これらの研究成果は、細菌感染やRNAウイルスへの感染により、直接的に卵巣機能が影響を受けることを、その分子生物学的な仕組みを含めて詳細に解析した初めての成果であるという学術的価値だけでなく、原因不明の繁殖障害を解明する1つの道筋を提示するという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（学術）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。