

氏名	DUONG THANH HAI
授与した学位	博士
専攻分野の名称	農学
学位授与番号	博甲第4781号
学位授与の日付	平成25年 3月25日
学位授与の要件	自然科学研究科 バイオサイエンス専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文の題目	Roles of prostaglandin F _{2α} and cortisol in regulating bovine uterine and ovarian function (ウシ子宮及び卵巣機能調節機構におけるプロスタグランジン F _{2α} 及びコルチゾールの役割)
論文審査委員	准教授 アコスタ アヤラ トマス 教授 奥田 潔 教授 近藤 康博

学位論文内容の要旨

The objective of this study was to determine the roles of prostaglandin F_{2α} (PGF) and cortisol in the regulation of bovine uterine and ovarian functions *in vivo*. In the first experiment, injection of a PGF analogue induced more than a twofold increase in the level of PGF in uterine venous (UV) plasma between 0.25 and 1 h after injection, but it did not affect the level of PGF in ovarian venous (OV) plasma. Injection of PGF significantly increased (P<0.05) the concentrations of cortisol in OV, UV and jugular venous (JV) plasma between 0.5 and 1 h after injection. The cortisol levels in OV, UV and JV plasma were similar. The PGF levels in UV plasma decreased after cortisol reached its highest levels. In a second series of experiments, intravaginal application of cortisone increased plasma concentrations of cortisol between 0.5 and 1.5 h after application in UV, at 0.5 h in *vena cava caudalis* (VCC), at 1 h in JV and at 1.5 h in *aorta abdominalis* (AA). The plasma concentrations of PGF in UV and the plasma concentration of a PGF metabolite in JV increased between 0.5 and 1 h, and then decreased to near the levels observed before cortisone treatment at 2 h. The levels of PGF in UV blood plasma decreased after cortisol reached its highest levels. In a third series of experiments, plasma concentrations of progesterone (P4) were lower in cortisol-treated heifers than in control heifers (application of gel only) on Days 17 and 18 of the estrous cycle. However, inter-estrus intervals were not different between control and cortisol-treated animals (P<0.05). Moreover, treatment with metyrapone, an inhibitor of cortisol biosynthesis, increased P4 and prolonged the luteal phase (P<0.05). Interestingly, in inseminated heifers, pregnancy rate was greater (P<0.05) in cortisol-treated animals than in control animals (9/12, 75% vs. 7/12, 58%, respectively), whereas pregnancy rate was lower (P<0.05) in metyrapone-treated animals than in control animals (2/12, 16.7% vs. 7/12, 58%, respectively).

The overall results of the present study indicate that 1) the uterus rather than the ovary increases PGF production in response to PGF injection, 2) the reproductive tract (uterus and/or vagina) has the capacity to convert cortisone to cortisol and that cortisol may act to reduce the excessive uterine PGF secretion in non-pregnant cows *in vivo* and 3) depending on the physiological status (pregnant vs. nonpregnant), cortisol modulates bovine CL function by influencing P4 secretion. Thus, cortisol may have a positive influence on CL function during early pregnancy, which would promote embryo implantation and thus result in higher rates of pregnancy in heifers.

論文審査結果の要旨

本論文は、ウシ子宮および卵巣機能調節機構を解明するための基礎的研究として実施された。以下は実験の成果をまとめたものである。

ウシ子宮ならびに卵巣機能調節における prostaglandin F_{2α} (PGF) 及びコルチゾールの役割を明らかにすることを目的として行った。実験 1：PGF 類縁体投与し、0.25-1 時間後、子宮静脈 (UV) 血中における PGF 濃度は投与前と比較し、およそ 2 倍に増加したが、卵巣静脈 (OV) 血中では変化がなかった。また、PGF の投与 0.25-1 時間後、OV、UV ならびに頸静脈 (JV) 血中におけるコルチゾール濃度は有意に ($P<0.05$) 増加した。OV、UV ならびに JV 血中におけるコルチゾール濃度に有意な差はなかった。UN 血中におけるコルチゾール濃度が最も高くなった後 PGF 濃度は低下した。実験 2：コルチゾンを経内投与し、0.5-1.5 時間後腹部大静脈 (VCC) 血、1 時間 JV 血中ならびに 1.5 時間後 大動脈 (AA) 血中におけるコルチゾール濃度が増加した。UV 血中における PGF 濃度ならびに JV 血中における PGF 代謝産物濃度は 0.5-1 時間後に増加し、2 時間後にはコルチゾンで処理する前の水準まで低下した。UV 血中における PGF 濃度はコルチゾール濃度が最も高い値に達したのち低下した。実験 3：血中プロジェステロン (P4) 濃度は発情周期 Day17 および 18 において control 群と比較し、コルチゾール処理群で有意に低い値を示した。しかしながら、発情休止期間は、control 群とコルチゾール処理群間で有意な差はなかった。さらにコルチゾール合成阻害剤である metyrapone 処理によって P4 濃度は増加し、黄体の寿命が延長された ($P<0.05$)。興味深いことに、人工授精を行ったウシにおいて、control 群 (7/12, 58%) と比較し metyrapone 処理群 (2/12, 16.7%) では受胎率が低かったにもかかわらず、control 群 (58%) と比較し、cortisol 処理群 (9/12, 75%) において妊娠率が高かった ($P<0.05$)。

以上の結果より、1) ウシ生体への PGF の投与により、卵巣と比較し子宮においてより顕著に PGF 産生が刺激されること、2) 生殖器系 (子宮ならびに膣) においてコルチゾンからコルチゾールへ変換する機構の存在することならびに非妊娠牛においてコルチゾールが子宮からの過度な PGF 分泌を減少させること、3) 生理学的な条件 (妊娠または非妊娠) 依存的にコルチゾールが黄体機能を制御することが示された。このことから、コルチゾールは初期妊娠時の黄体機能にポジティブな影響を及ぼし、胚の着床を促すことで、妊娠の成立に寄与するかもしれない。これらの知見は生殖機能調節機構を解明するため、極めて意義深いものである。本学位審査会は、これらの成果をまとめた本論文の内容および参考文献を総合的に審査し、本論文が博士学位 (農学) に値するものと判断した。