



博士 (人間科学) 学位論文 概要書

雌性行動神経制御機構における卵巣ホルモンの作用機序

2000年1月

早稲田大学大学院人間科学研究科

佐藤 元康

指導教授 山内 兄人

雌の性行動は、雄のマウント行動に対するロードーシス行動と、耳をふるわせる（イヤウッキングリング）行動、雄の前をはねていくホッピング行動である。このような雌性行動の発現には卵巣から分泌されるエストロゲンが不可欠である。また、プロゲステロンはエストロゲンによる性行動の発現を修飾する。本研究では、これら性ホルモンの中枢神経系における性行動制御機構における作用を調べることを目的とし、6つの実験を行った。中枢神経系には雌性行動を促進的あるいは抑制的に制御する神経機構が存在している。視床下部腹内側核は雌性行動制御においてエストロゲンが直接作用して性行動が可能となる。一方、前脳と下位脳幹には雌の性行動を抑制している部位があるが、抑制中枢である中隔と中脳背側縫線核がエストロゲンによりどのような影響を受けるのか明らかではない。その点を明らかにするため、第一実験として、雌雄ラットの中隔もしくは背側縫線核にエストロゲンを植え、雌性行動に対する影響をみた。その結果、中隔にエストロゲンを植えると性行動は促進されるが、背側縫線核では効果がみられなかった。この結果より、雌の中隔の抑制力はエストロゲンが直接作用して解除されるが、背側縫線核の抑制力には直接影響しないことが判明した。さらに雄ラットは去勢されてエストロゲンを投与されても雌性行動をしないが、中隔を破壊された雌雄では雌の性行動が亢進することから、雌の中隔の抑制力に雌雄の違いがある可能性が考えられる。本実験では雄の中隔にエストロゲンを植えても雌性行動は促進されなかった。したがって雄の中隔の抑制力はエストロゲンによって解除されるが、雄では解除されない可能性が示された。

卵巣除去ラットにエストロゲンを投与し、44時間後にプロゲステロンを投与するとエストロゲンのみを投与した場合より強い雌性行動がみられる。このようにプロゲステロンは雌性行動におけるプロゲステロンの働きを強める。一方、プロゲステロンは雌型性行動において促進的な作用だけでなく抑制的な作用をもつ。卵巣除去ラットに多量のプロゲステロンをエストロゲンと同時に投与すると、その後プロゲステロンを投与してもロードーシス発現が抑制されるという報告がこれまでなされている。しかし、エストロゲンとプロゲステロン投与のタイミングの詳細な解析は行われていない。そこでエストロゲン投与の前後2、3時間の間隔で時間をかえてプロゲステロンを卵巣除去ラットに投与し、雌性行動発現への影響を調べた。その結果、エストロゲン投与の前後それぞれ24時間以内にプロゲステロンを投与すると性行動が抑制されることがわかった。従ってプロゲステロンの

雌性行動に対する主な働きは抑制的なものであることが示唆された。次に、中隔、視索前野、背側縫線核の性行動抑制力とプロゲステロンの抑制がどのように関係しているのかを調べるため、中隔、視索前野、背側縫線核を破壊してプロゲステロンの抑制効果を調べた。それらの部位を破壊した雌ラットでもプロゲステロンは雌性行動を抑制した。このことはプロゲステロンの抑制作用が性行動抑制中枢とは直接関係がないことを示している。また、雄ラットにおいてはプロゲステロンが雌の性行動に対して促進的な働きをもつことを示す実験は多くあるが、抑制的に働くかどうか調べた報告は皆無である。そこで中隔を破壊し、ロードーシスを示すようになった雄ラットでプロゲステロンの抑制作用を検討した。その結果、プロゲステロンは雌性行動を抑制したことからプロゲステロンの抑制作用には雌雄差はないことが明らかとなった。

次に、プロゲステロンの性行動抑制効果の作用機序を明らかにする目的で、プロゲステロン受容体拮抗剤であるRU486の性行動に対する効果を調べた。その結果、RU486はプロゲステロンと同様の抑制効果を持ちうるということが分かった。RU486はプロゲステロン受容体と結合するが遺伝子の転写活性をもたないことから、プロゲステロンの抑制効果は転写前で発揮される可能性が示された。さらに、抗プロゲステロン受容体を用いた免疫組織化学により視床下部におけるプロゲステロン受容体の発現を調べた。その結果、エストロゲンによって腹内側核と視索前野のプロゲステロン受容体様シグナルの増加が認められたが、プロゲステロンまたはRU486で前処置することによりそれらはいずれも濃度依存的に減少することが明らかとなった。