

早稲田大学審査学位論文
博士（人間科学）
概要書

視床下部腹内側核における
エストロゲン受容体の発現機構

Regulatory system of the expressions of estrogen receptor
in the ventromedial hypothalamic nucleus

2015年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

下川 雄二

SHIMOGAWA, Yuji

研究指導教員： 山内 兪人 教授

視床下部腹内側核におけるエストロゲン受容体の発現機構

本研究は、雌の生殖行動(ロードーシス行動)に重要な神経核である視床下部腹内側核外腹側部(vIVMN)におけるエストロゲン受容体(ER) α 発現が神経情報、特に左右の vIVMN 相互の神経情報がどのように影響をしているのか、神経核破壊技術、逆行性および順行性神経トレーサーを用いて雌ラットにおいて検討したものである。本実験はすべて早稲田大学実験動物に関する指針に従って行った。

第1章で、VMNの構造や機能、特に雌の特徴的な生殖行動であるロードーシスとの関連について他の神経核とともにまとめ、さらに雌の生殖機能制御に重要な役割をもつ ER α の構造、神経系における分布、発現制御について現在の知見を記述し、本研究の目的を明らかにした。

第2章では、視床下部の vIVMN と弓状核(ARCN)に多く分布し機能する ER α の発現が左右の神経情報によりどのような影響を受けるか明らかにするため、卵巣除去ラットの vIVMN と ARCN を含む片側視床下部腹内側部(VMH)を破壊し、反対側の vIVMN と ARCN における ER α 免疫陽性細胞数と ER α mRNA の発現量を計測して対照群との比較検討を行った。その結果、片側を破壊すると反対側の vIVMN の ER α 免疫陽性細胞数と ER α mRNA 発現量が増加するが、反対側 ARCN では変化が見られないことが示された。この結果は左右の vIVMN がお互いに ER α 発現を抑制しており、片側が障害をされると正常側の ER α が増え、vIVMN のエストロゲン感受性が通常の状態に維持される可能性を示唆するものである。このように VMN の神経細胞における ER α 発現量が直接の神経入力により制御されている可能性が強く、そ

れについて考察を行った。2章と3章ではその裏づけとして、vIVMNの求心性神経と遠心性神経について神経トレーサーを用いて検討をしている。

第3章では、卵巣除去ラットの左側vIVMNに逆行性神経トレーサーであるFluoro-Gold(FG)を注入し、vIVMNの求心性神経投射を解析した。それにより左側VMNに右側から直接の神経投射があるか、またロードーシス行動に関係する前脳から中脳にかけて存在する神経核からどのような投射があるか検討した。その結果、左側vIVMNは右側から直接の神経投射を受け、多くの両側の神経核から神経投射を受けること、特に同側の神経核から多くの投射があることが明らかになった。

第4章では、卵巣除去ラットの左側vIVMNに順行性神経トレーサーであるPhaseolus vulgaris leucoagglutinin(PHA-L)を注入し、左右vIVMNの神経連絡、ロードーシスに関わる神経核への神経投射について解析した。それにより雌ラットの左右vIVMN間の神経投射路が提示され、ロードーシスに関わる前脳から中脳にかけて存在する両側の神経核へ投射があり、同側性の神経投射が多いことが示された。

結語と考察において、2から4章の結果を踏まえ、左右のvIVMNのER α 発現の抑制的制御は左右の直接の投射神経によるものの可能性が強いことを論じた。また、片側vIVMN障害による反対側のER α 発現増加が、間接的神経情報によるものとする、ロードーシスに関わる神経核からくるものの可能性が高いことから、前脳から中脳に形成されるロードーシス神経制御回路における神経核との相互神経連絡についてまとめ、vIVMNの神経伝達機構について、解剖学的な総括をおこなった。