

博士学位論文審査報告書

大学名 早稲田大学
 研究科名 人間科学研究科
 申請者氏名 下川雄二
 学位の種類 博士（人間科学）
 論文題目 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
 論文審査委員 主査 早稲田大学教授 山内 兄人 医学博士(順天堂大学) (神経内分泌学)
 副査 早稲田大学教授 今泉和彦 医学博士(大阪大学) (生理学)
 副査 早稲田大学教授 永島 計 博士(医学)
 (京都府立医科大学) (生理学)
 副査 日本医科大学名誉教授 佐久間康夫 医学博士(横浜市立大学)
 (神経内分泌学)

排卵、発情（性行動）、妊娠、分娩、授乳および母性行動と続く雌哺乳類の生殖機能は視床下部の神経核群により制御されており、それぞれの神経回路が脳内に発達している。ヒトでも同様の脳内機構の存在があるとされている。そのため、それらの神経系の障害は不妊の一つの要因であり、種の存続に重大な影響が及ぶ。一方、雌（女性）の生殖機能制御に中心的な役割を担っているのは卵巣ホルモンの一つであるエストロゲンである。このエストロゲンが生殖制御に関わる視床下部の神経核に作用することによって脳内の神経回路が働くとされている。視床下部のそれらの神経細胞はエストロゲン受容体 α ($ER\alpha$) を多数含有し、その発現の調節がエストロゲンにより行われている。ラットにおいては雌特有の性行動であるロードーシス発現を促進させる働きをもつ視床下部の腹内側核外腹側部 (v1VMN) や下垂体ホルモン分泌に重要な役割を担っている弓状核 (ARCN) に多数の $ER\alpha$ が存在し、エストロゲンにより調節されている。視床下部のこれら生殖制御に関わる神経核は左右両側に存在することが知られている。しかし、左右の神経核の相互の神経連絡による機能特性やその神経路の存在については全く明らかにされていない。そこで本論文では、この不明な点を明らかにするため、ラットを用いて左右片側の視床下部腹内側部破壊を行い、反対側の v1VMN や ARCN の $ER\alpha$ 免疫陽性細胞数の変化を検討した。また、逆行性および順行性神経トレーサーを用いて左右神経核の神経連絡路の存在の有無をしらべた。それらの結果をもとに、左右 v1VMN の $ER\alpha$ 発現機構について論じた。

第1章は、緒言として 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 $ER\alpha$ の構造、神経系における分布、発現制御について現在までの知見を概説し、本

研究の目的の意義について論じている。

第2章は、視床下部のv1VMN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v1VMNとARCNを含む片側視床下部腹内側部(VMH)を破壊し、反対側のv1VMN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ている。その結果、片側を破壊すると反対側のv1VMN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では変化がみられないことを示した。この結果は左右のv1VMNが相互に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、v1VMNのエストロゲン感受性が両側が存在する通常の状態に維持される可能性を示唆している。また、これらの結果は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を示すもので、新たなER α 制御形態として重要な知見である。第3章と4章でその神経解剖学的裏づけを行っている。

第3章では視床下部腹内側核の求心性神経投射と題し、卵巣除去ラットの左側v1VMNに逆行性神経トレーサーであるFluoro-Gold(FG)を注入し、v1VMNの求心性神経投射を解析した結果が纏められている。主な知見としては、FG陽性細胞が右側v1VMNに多く存在すること、左側v1VMNは右側から神経投射が認められたこと等であり、左右相互に直接の神経投射を受けている可能性が高いものと推定された。また、前脳から中脳にかけての多くのロードーシス制御に関わる両側の神経核にFG陽性細胞がみられ、特に同側の神経核にFG陽性細胞が多いことから、v1VMNは神経核から主として同側性の神経投射を受けている可能性が強く示唆された。

第4章では、卵巣除去ラットの左側PHA-L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v1VMNの神経連絡路、ロードーシスに関わる神経核への神経投射路について解析した結果を纏めている。その主な知見としては、PHA-L陽性線維が右側v1VMNに確認されたことから、右側に左側の神経投射の存在が実証され、FGの結果と同様、v1VMNは左右の直接の神経連絡の存在が強く示唆された。また、PHA-L陽性神経線維をトレースすることにより、左側v1VMNの右側への神経投射は正中隆起部の一部を通るか、第三脳室周辺を上行し、脳室上部で反対側に行き下行して到達する経路を通る可能性が示された。これらの結果より、前脳から中脳にかけてのロードーシス制御に関わる多くの両側の神経核に神経投射があること、特に同側に投射が多いことが示されている。

第5章では2章から4章の結果を要約し、さらにロードーシス制御に関わる神経核とv1VMNの相互神経連絡について詳細な検討を加えた。左右のv1VMNのER α 発現の抑制的制御は左右の直接の投射神経に由来すること、また、片側v1VMN破壊効果に間接的神経情報が関与することを排除することはできないが、その際には、3章と4章で示されたv1VMNと相互の神経連絡のあるロードーシスに関わる神経核から影響を受ける可能性があることを指摘している。

本研究はv1VMNのER α が左右の神経連絡により制御されていることをはじめて明らかにしたものであり、神経内分泌制御機構における新たなメカニズムを加えるものである。また、片側v1VMN障害により反対側のER α 発現増加するという事は、エストロゲンに

対する反応性が両側が正常に機能しているレベルに維持されている可能性が示され、脳内の新たな代償機能が提唱された。今後、本研究で得られた成果をもとに、更に研究を進め左右視床下部腹内側核相互のER α 発現調節の機能的な役割について、その全貌の解明が期待される。

なお、本論文(一部を含む)が掲載された主な学術論文は以下の通りである。

- [1] Shimogawa, Y., Maekawa, F. and Yamanouchi, K.: Unilateral lesion increases oestrogen receptor alpha expression in the intact side of the ventromedial hypothalamic nucleus in ovariectomised rats, *Journal of Neuroendocrinol.* Vol. 26, No. 4, pp. 258-266 (2014)
- [2] Shimogawa, Y., Sakuma, Y. and Yamanouchi, K.: Efferent and afferent connections of the ventrolateral hypothalamic nucleus by neural tracer analysis: Implication for lordosis regulation in female rats, *Neuroscience Research*, Vol. 91, in press, 2015.

以上より、本論文は博士(人間科学)の学位を授与するに十分値するものと認める。

以上