

早稲田大学審査学位論文  
博士（人間科学）  
概要書

セロトニン神経の性差と生殖制御における役割  
Sex difference in serotonergic neurons and  
the role of serotonin on reproduction

2015年1月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

伊藤 広幸  
ITO, Hiroyuki

## セロトニン神経の性差と生殖制御における役割

本研究は、セロトニン神経の性差および発達を明らかにするとともに、セロトニン神経系の生殖制御における役割を探るために脳内エストロゲン受容体との関係をラットを用いて検討したものである。動物実験に関してはすべて早稲田大学動物実験の指針に沿って行っている。

第1章で、セロトニンおよびセロトニン神経、セロトニン神経系の発達、セロトニン神経の機能、特に生殖機能制御における働き、雌生殖機能制御の重要なファクターであるエストロゲンとその受容体について、現在の知見をまとめ本研究の目的を明らかにした。

第2章では、中脳と延髄の縫線核におけるセロトニン神経そのものに着目し、その性差と部位差を明らかにした。セロトニン合成阻害剤である *para*-chlorophenylalanin (PCPA) を生殖腺除去雌雄ラットに投与し、中脳の背側縫線核 (DR)、正中縫線核(MR)、および延髄の大縫線核(RMg)のセロトニン免疫陽性細胞数を計測し比較した。その結果、雌においては DR, MR, RMg のいずれの部位においても免疫陽性細胞数は PCPA 投与にかかわらず生理食塩水投与の対照群と変わりがなかった。一方、雄では、PCPA 投与群の DR および MR のセロトニン免疫陽性細胞数は対照群に比べ有意に少なかった。雄の RMg においては PCPA 投与群と対照群に差は見られなかった。これらの結果より、DR と MR の PCPA に対する反応性に性差があること、しかし、延髄の RMg では PCPA に対する反応性に雌雄差がないことが示された。PCPA に対する反応性が縫線核によって異なることも示すものである。考察の中では、このような PCPA に対する反応性の違いはセロトニン合成の酵素の性差や部位差に起因する可能性があることを論じている。

第3章では、セロトニン神経の性差や機能における性差を考えるには縫線核の発達を知る必要がある。そのため、前脳の生殖機能制御に関わる多くの神経核に神経投射をする中脳の背側縫線核 (DR) と正中縫線核 (MR) のセロトニン免疫陽性細胞数の変化を5、15、30日齢および成体の雄ラットにおいて調べた。DRの背外側 (IDR)、背内側 (dDR)、腹内側 (vDR)、MRの一定面積内のセロトニン免疫陽性細胞数を計測した結果、5日齢ではDRの面積は成体より小さく、dDRのセロトニン免疫陽性細胞数は他の部位より多い傾向にあった。15日齢ではDR面積が成体と同程度になり、IDRのセロトニン免疫陽性細胞数が有意に他の領域より多くなった。一方MRのセロトニン免疫陽性細胞数は5日齢から成熟ラットと違いはなかった。

これらの結果は、DRの面積が出生5日から15日の間に急増し、IDRのセロトニン神経発現細胞がその時期に急激に増えることを示している。一方、MRは5日齢の早期に成体と同程度に発達している可能性を示すものである。

第4章では、生殖制御に関わる視床下部のエストロゲン受容体 $\alpha$  (ER $\alpha$ )の発現に対するセロトニン神経の影響を見るため、卵巣除去ラットにPCPAを投与して、視床下部の視索前野前腹側脳室周囲核 (AVPV)、視床下部腹内側核腹外側部 (vVMN)、弓状核 (ARCN) におけるER $\alpha$ 免疫陽性細胞数を測定した。AVPVにおけるER $\alpha$ 免疫陽性細胞数はPCPA投与群において生理食塩水群よりも有意に高かった。一方で、vVMNとARCNでは差がなかった。またDRを高周波破壊し同様にER $\alpha$ 免疫陽性細胞数を計測すると、PCPA投与と同様にAVPVでのみ対照群よりも有意に高かった。この結果は、AVPVにおいてはDRのセロトニン神経系がER $\alpha$ 発現を抑制していることが世界で初めて示された。

第2章で明らかになったセロトニン神経そのものの性差、第3章で示された生後のセロトニン神経の発達、第4章で発見されたセロトニン神経によるAVPVのER $\alpha$ 発現抑制の生殖機能制御の意味を考察し、結語とした。