



博士（人間科学）学位論文 概要書

雌ラット偽妊娠・排卵における
背側縫線核の役割

1998 年 12 月

早稲田大学大学院人間科学研究科

前川 文彦

指導教授 山内 兎人

セロトニン神経系は下位脳幹、特に縫線核群を中心として存在し、脳内に広範に神経線維を投射している。セロトニン神経系は睡眠覚醒や光リズムへの同調、攻撃性、ストレス反応など個体の生存に関わる様々な生理現象を制御する一方で、生殖行動や生殖生理においても非常に重要な役割を担っている。本研究では生殖生理現象におけるセロトニン神経系の役割、特に中脳に位置し前脳に多くの線維を送る背側縫線核内のセロトニンニューロンの役割に注目し、セロトニンニューロンが生殖生理現象、なかでも妊娠と排卵という生殖を支える柱となる生理現象をどのように制御しているのか明らかにすることを目的とした。妊娠実験においては膣刺激あるいは薬物投与をすることで妊娠時と同様の血中ホルモン状態になる偽妊娠を妊娠時の生理現象を探るモデルとして用いた。

最初に、セロトニン神経系が偽妊娠開始維持に関与しているか調べるため、ラットにセロトニン合成阻害剤である *p*-chlorophenylalanine の投与を試みた。その結果、モノアミン枯渇剤であるレセルピンの薬物的な刺激によって引き起こされる偽妊娠の発現・維持は阻害された。これは偽妊娠の開始・維持にセロトニンニューロンによるセロトニンの放出が必要であることを示すものである。

次に、セロトニンニューロンの細胞体が豊富に存在する背側縫線核の破壊を行ったラットにレセルピンによって薬物的に、あるいは膣刺激を行って生理的に偽妊娠を誘起したところ、対照群と比べて約半数のラットしか偽妊娠が生じなかった。この結果から偽妊娠の開始もしくは維持には背側縫線核の働きが必要であることが示された。一方、レセルピン投与、あるいは膣刺激によって偽妊娠が生じたラットに背側縫線核破壊を施したところ、モノアミン枯渇によって引き起こされる偽妊娠は中断される傾向にあったが、膣刺激で誘起した偽妊娠は全く中断されなかった。したがって、モノアミン枯渇による偽妊娠と、膣刺激による偽妊娠では神経維持機構に何らかの違いがあり、背側縫線核はモノアミン枯渇により生じた偽妊娠の維持機構に強く関与していると考えられる。

ラットの妊娠や偽妊娠は膣刺激により生じたプロラクチンの周期的なサージで維持されていることが知られている。背側縫線核がプロラクチンのサージにどのように関与しているか調べるため卵巣除去ラットに膣刺激を施し、心臓カニューレ設置により無麻酔、無拘束条件下で連続採血を行い、血中プロラクチン値をラジオイムノアッセイにより測定した。背側縫線核周囲線維切断を行っ

たラットでは膣刺激を行ってもプロラクチンのサージは生じなかった。これらのことから背側縫線核のセロトニンニューロンは偽妊娠開始時のプロラクチン分泌に必要な働きをしていることが明らかとなった。

また、妊娠に先立って生じる排卵機構にも背側縫線核が関与する可能性があり、排卵前日に背側縫線核を破壊することで影響をみた。さらに、セロトニン受容体の作動剤等を投与することで排卵に関与するセロトニン受容体の種類も特定した。背側縫線核の破壊により排卵する割合が30%程度に低下した。背側縫線核を破壊したラットに5-HT_{2A/2C}受容体作動剤である(±)-DOIを投与したところ排卵する割合が80%にまで上昇した。次に、排卵を生じさせる黄体形成ホルモン(LH)のサージに対して背側縫線核がどのように影響するか、ラジオイムノアッセイにより血中LHレベルを調べた。背側縫線核破壊を行うとLHサージは消失し、背側縫線核破壊ラットに(±)-DOIを投与することにより背側縫線核破壊の効果は見られず、LHサージは正常に見られた。

このように排卵と排卵前LHサージは背側縫線核の働きが重要で、背側縫線核のセロトニンニューロンは5-HT_{2A/2C}受容体を介して作用していることが示唆された。本研究により背側縫線核内のセロトニンニューロンは妊娠の開始、維持や排卵に重要な働きをもち、その働きはそれぞれプロラクチンとLHの周期的放出を制御することで遂行されていることが明らかになった。