

## 脳内エストロゲン投与による寒冷時体温調節反応への影響

内田有希<sup>1</sup> 時澤 健<sup>2</sup> 永島 計<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>早稲田大学大学院人間科学研究科, <sup>2</sup>早稲田大学人間科学学術院)

### Effect of Hypothalamic Administration of 17- $\beta$ Estradiol on Thermoregulatory Responses during Cold Exposure in Ovariectomized Rats

Yuki Uchida<sup>1</sup>, Ken Tokizawa<sup>2</sup> and Kei Nagashima<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Graduation school, Human Sciences, Waseda University,

<sup>2</sup>Faculty of Human Sciences, Waseda University)

**【背景】**日本において、45～55歳の女性の約35%が更年期障害の一つであるホットフラッシュ（突然の発汗、顔のほてり、のぼせ）や冷えの症状を訴えている（Melby et al., Menopause, 2007）。また、国外においても、閉経前後の女性は、体温調節異常と思われる同様の更年期障害を訴えている。例えばアメリカでは、閉経前後の女性の約23%はホットフラッシュの自覚症状がある（Freeman et al., Arch.Gen.Psychiatry, 2006）。更年期の女性は、このような症状と毎日付き合わなければならない不安感や、眠りの浅さを訴えることも多い。すなわち、このような体温調節異常の症状は、女性の心身の健康に関わる問題であると考えられる。これらの体温調節異常の原因は、女性ホルモンの一つであるエストロゲンの血中濃度低下が関与しているといわれている。当研究室の先行研究により卵巣摘出後エストロゲンを補充したラットの方が、卵巣摘出したラットより、寒冷環境で体温を保てることが明らかになった。また、視床下部の内側視索前野（MPO）で神経活動マーカーのcFos免疫陽性細胞数が高く、エストロゲンはメスラットの寒冷環境の体温調節に影響することが示唆された。しかし、その詳細な作用メカニズムは明らかでない。その理由として、エストロゲンがステロイド環を持つ脂溶性ホルモンの為、その作用機序が中枢であるのか末梢器官レベルであるのか明らかでないことがある。

**【目的】**先行研究において、エストロゲンがMPOのcFos発現を高めたことから、本研究では、エストロゲンは中枢である視床下部のMPOに作用し、寒冷時の体温調節に影響すると仮説を立てた。体温は熱産生と熱放散のバランスで決定される為、MPOへ局所投与したエストロゲンが、寒冷時の熱産生、熱放散へ与える影響も検証した。

**【方法】**卵巣摘出した9週令メスラットのMPO(Bregma -0.8mm、右側0.5mm、深さ8.5mm)に、ステンレススチールカニューレ（21ゲージ、2cm）を設置した。卵巣摘出から少なくとも7日以降に、ステンレスカニューレ内筒（27ゲージ、2.2cm）を通して、17- $\beta$ エストラジオール（E<sub>2</sub>(+)群）、または対照としてコレステロール（E<sub>2</sub>(-)群）を4時間投与した。投与から48時間後、室温10または25℃に2時間置き、体温（テレメトリー）、尾部皮膚温（赤外線サーモグラフィ、熱放散の指標）を計測した。暴露から1週間後、同じラットにて対照実験として異なる薬剤を投与し、同様の暴露実験を行った（クロスオーバー法）。暴露後、肩甲骨間褐色脂肪組織を採取し、脱共役蛋白質（UCP1）のmRNAレベル（real time PCR法、熱産生の指標）を計測した。

**【結果】**体温は室温25℃時、両群に差は認められなかったが、室温10℃時、E<sub>2</sub>(-)よりE<sub>2</sub>(+)群の方が有意に高かった。尾部皮膚温は、室温25℃時、両群に差は認められなかったが、室温10℃時、E<sub>2</sub>(-)よりE<sub>2</sub>(+)群の方が有意に低かった。肩甲骨間褐色脂肪組織のUCP1 mRNAレベルは、室温25、10℃時、両群に差は認められなかった。

**【結論】**卵巣摘出ラットのMPOに局所投与したエストロゲンは寒冷環境の体温調節反応を促進することが明らかになった。これは、エストロゲンは中枢性に体温調節反応を変化させることを示唆している。また、視床下部内側視索前野に作用したエストロゲンが体温調節に影響を与える機序として、尾部皮膚温の低下に基づく熱放散の抑制が関係していると考えられた。エストロゲンの視床下部内側視索前野での作用として、寒冷時の尾部皮膚血管収縮による体温調節反応が含まれると予想された。