

女性ホルモンが寒冷環境の体温調節機構に与える影響

—そのメカニズムの解明—

Effect of female hormone on thermoregulation in a cold environment

内田 有希 (Yuki Uchida) 指導：永島 計

I. 序論

日本において、45～55歳の女性の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, Menopause, 2007）。このような体温調節異常の原因に、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わるといわれている。体温は熱放散と熱産生のバランスで決定する。当研究室の先行研究では、エストロゲンが寒冷時の体温調節に及ぼす影響を調べている。卵巣摘出後エストロゲンを補充したラットは、卵巣摘出のみのラットと比較し、寒冷環境で体温を保つことができた。また、視床下部の内側視索前野（MPO）、背内側部（DMH）で神経活動のマーカーであるcFos免疫陽性細胞数が多く、熱産生の指標である褐色脂肪組織のUCP1 mRNA量が多かった。これらの結果から、エストロゲンはメスラットにおいて寒冷環境の体温調節に影響することが示唆されたが、詳細なメカニズムは未だ明らかでない。その大きな理由として、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、体温調節に関する作用部位が中枢であるのか末梢器官であるのか明らかでないことがある。当研究室の先行研究でエストロゲンがMPO、DMH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に作用し、寒冷時の体温調節に影響すると仮説を立て、視床下部に局所投与したエストロゲンの寒冷時の熱産生、熱放散への影響を検証した。

II. 方法

卵巣摘出した9週令メスラットのMPO（Bregma-0.8 mm、右側0.5 mm、深さ8.5 mm）またはDMH（Bregma-2.8 mm、右側0.5 mm、深さ8.5 mm）に、ステンレススチールカニューレ（21ゲージ、2 cm）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、2.2 cm）を通して、17- β エストラジオール（ E_2 （+）試行）、または対照としてコレステロール（ E_2 （-）試行）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時間暴露し、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。

III. 結果

DMH群において、10、25℃暴露時の体温は E_2 （-）、 E_2 （+）試行間に差はなかった。MPO群において、25℃暴露時、 E_2 （-）、 E_2 （+）試行間に差は認められなかったが、10℃では E_2 （-）より E_2 （+）試行の方が有意に高かった。MPO群の尾部皮膚温は、25℃時、 E_2 （-）、 E_2 （+）試行間に差は認められなかったが、10℃暴露時、 E_2 （-）より E_2 （+）試行の方が有意に低かった。MPOまたDMH群の肩甲骨間褐色脂肪組織のUCP1 mRNAレベルは、25℃、10℃暴露時とも E_2 （-）、 E_2 （+）試行間に差は認められなかった。

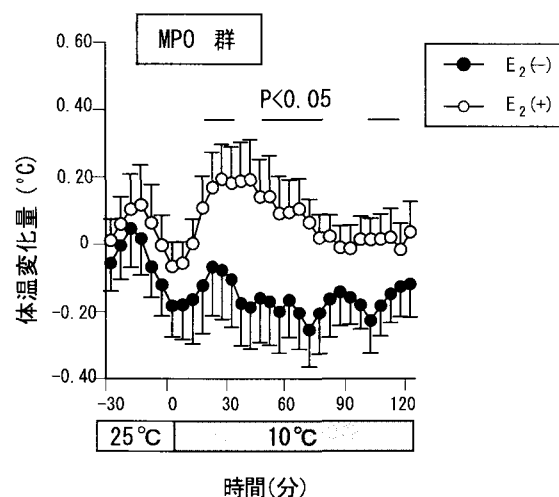


図1. 寒冷暴露時の体温変化

平均値±標準誤差 (n=20; E_2 (+)=10, E_2 (-)=10)

IV. 結論

視床下部内側視索前野（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に影響することが示唆された。すなわち、エストロゲンは中枢性に作用し、体温調節反応を変化させることが明らかになった。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よる熱放散の抑制が関係していると考えられた。エストロゲンは視床下部内側視索前野において、体温調節に関わる尾部皮膚血管反応に大きく影響を与えていると予想された。