

2012年 1月 6日

## 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 内田 有希  
学位の種類 博士（人間科学）  
論文題目 **Thermoregulation in a cold environment -Modulation of estrogen and tail-hiding behavior-**

寒冷環境における体温調節-エストロゲンと尾隠し行動による修飾-

### 論文審査員

主査 早稲田大学教授 永島 計 博士（医学）（京都府立医科大学）  
副査 早稲田大学教授 今泉和彦 医学博士（大阪大学）  
副査 早稲田大学教授 山内兄人 医学博士（順天堂大学）  
副査 早稲田大学教授 彼末一之 医学博士（大阪大学）工学博士（大阪大学）

エストロゲンは女性ホルモンの一つであり、女性の様々な生理機能に関与することが知られている。体温調節もエストロゲンの影響を強く受ける生理機能の一つであると考えられている。実験動物およびヒトにおいてエストロゲンの寒冷時体温調節反応への影響が報告されている。すなわち、ヒトの外科治療や動物実験での卵巣摘出によるエストロゲンの欠乏、ヒトの更年期におけるエストロゲンの減少は、寒冷時の体温調節反応を減弱させたり、体温の低下をきたしたりすることがあることが検証されている。また、これらの体温調節反応の減弱に対して、外因性エストロゲンの投与が可逆的な変化をきたすと考えられており、ヒトにおいては治療手段となっている。しかし、エストロゲンが寒冷時の体温調節反応を修飾するメカニズムは未だ明らかでない部分が多い。その大きな理由はエストロゲン受容体が脳、血管内皮細胞をはじめ全身に認められること、エストロゲンが脂溶性ホルモンであるため血液脳関門を容易に通過することがあげられる。本研究の大きな目的は、寒冷時の体温調節反応の修飾機序が中枢にあるという仮説を検証すること、また、脳内の作用部位を同定することにある。またラットのエストロゲン欠乏による体温低下時に認められる尾隠し行動の生理的意義を検証することにあつた。エストロゲンの体温調節にかかわる中枢作用を検証するため2つの実験を行い、各々異なるアプローチでエストロゲンの作用メカニズムを明らかにした。また3つ目の実験ではラットの行動性体温調節の一つであると予想される尾隠し行動の意義を検証した。最初の実験では、雌ラットを用い寒冷時体温調節においてエストロゲンが中枢性と末梢性、いずれに作用して影響を与えるのかを免疫組織科学的手法で検証した（実験1）。次にエストロゲンを脳視床下部局所投与することにより、寒冷時体温調節へ与える影響が同部を介して発現するのかを検証するとともに、さらに細かい作用部位のマッピングを行った（実験2）。最後に、寒冷時に認められる、ラットが尾を体幹に隠す行動（尾隠し行動）の寒冷時体温調節への影響を検証した。ただし、この実験では雄ラットを用い、尾隠し行動の一般的な生理的意義を検証するとどまっている（実験3）。

その結果、以下の新知見を得た。

[実験 1] 卵巣摘出群、性周期中、血中エストラジオール濃度が低い時期のラットより、卵巣摘出後エストラジオール補充を行った群（エストラジオール含有シリコンチューブ留置による徐放性投与を行う）、及び正常雌ラットにおいて性周期中、血中エストラジオール濃度が高い時期において、寒冷暴露時に体温が上昇した。またこれらの群で寒冷暴露時、神経活動を反映すると考えられている、early gene-expression protein の一つである cFos 蛋白陽性細胞数は、間脳視床下部の内側視索前野と視床下部背内側部で対照群より増加した。これよりエストロゲンの欠乏が体温調節反応の減弱を来すこと、正常雌ラットにおいても性周期に伴う生理的なエストロゲンレベルの変動により体温調節反応に変化を来すことが明らかになった。また、この機序として視床下部が重要である可能性が示唆された。

[実験 2] 卵巣摘出したメスラットの視床下部にエストラジオールを局所的に投与すると、非投与群と比較して寒冷暴露時の体温は高く、一方、尾部皮膚温は低下していた。すなわち、視床下部は寒冷暴露時、体温は内側視索前野にエストラジオールを局所投与した群においてのみ上昇し、尾部皮膚温は低下した。このことは視床下部が、エストロゲンが体温調節反応修飾する標的部位として重要であることを示唆している。また、この反応は視床下部視索前野において最も強く見られ、同部が特に重要であることを示している。

[実験 3] 寒冷暴露時の代謝性熱産生反応を最小限にするため、実験前に 42 時間の絶食を行ったのち寒冷暴露（15℃）を行った。特別なホルダーを尾部に装着し、尾隠し行動を不可能にした群においてのみ暴露時に体温が尾隠し行動可能群に比べて低下した。代謝性熱産生反応を評価するため測定した酸素摂取量は 2 群間に差を認めなかった。この結果は、尾隠し行動が体温調節反応の一つであることを示している。また実験 2 において、卵巣摘出したラットでは尾隠し行動が多く見られることから、尾隠し行動は自律性の体温調節反応（代謝性熱産生）を何らかの形で代償するものであると予想された。しかしながら、メスラットにおける尾隠し行動の生理的意義を定量的に評価することは、時間的な制約で不可能であった。

以上の結果より、エストロゲンは雌ラットの寒冷時体温調節反応を強く修飾すること、また、そのメカニズムに視床下部が関与していることが明らかになった。エストロゲンは特に視床下部内側視索前野に作用すると予想された。また、この作用は寒冷時の尾部血管収縮に伴う熱放散抑制反応に関係していると推測した。また、同時にエストロゲン欠乏に伴う自律性の熱放散抑制反応の減弱は、ラットにおいて尾隠し行動を促進し、体温維持に重要な行動性調節となっていると考えられる。しかしながら、メスラットにおいては、この行動性調節の意義を定量的には評価しておらず、今後の研究が必要である。

本論文が掲載された学術論文は以下の通りである。

1. Uchida Y, Kano M, Yasuhara S, Kobayashi A, Tokizawa K and Nagashima K. Estrogen modulates central and peripheral responses to cold in female rats. *Journal of Physiological Science* 60: 2: 151-160, 2010.
2. Uchida Y, Tokizawa K, Nakamura M, Mori H and Nagashima K. Estrogen in the medial preoptic nucleus of the hypothalamus modulates cold responses in female rats. *Brain Research* 1339: 49-59, 2010.
3. Uchida Y, Tokizawa K, Nakamura M, Lin CH, Mori H and Nagashima K. Tail position affects

the body temperature of rats during cold exposure in a low-energy state. *Journal of Comparative Physiology A Neuroethology, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 2011 Oct 29. [Epub ahead of print]

以上より、本論文が優れた学術的価値を有するものであると判断し、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

