

エストロゲン受容体作動剤新生期投与による雌ラット脳機能の雄性化

金谷 萌子、山内 兄人

(早稲田大・人間科学)

Defeminaization by neonatal treatment with the ER agonists in female rats

Moeko Kanaya and Korehito Yamanouchi

(Fac Human Sci, Waseda Univ)

【緒言】植物に含まれているエストロゲンと同様の作用を及ぼす物質である植物エストロゲンが老化防止の補完薬として開発されてきた。植物エストロゲンにはダイゼイン、ゲニステインなどのイソフラボン類、クメステロールなどクメスタン類がある。最近それらの物質を新生雌ラットに投与すると性周期が消失し、雌特有の性行動パターンであるロードーシスが生じなくなり、すなわち脳機能が脱雌性化することが明らかになった。出生直後の雌ラットにテストステロンを投与すると発情(排卵)周期が消失し、ロードーシスが見られなくなる。ラットの脳の神経細胞体の中では、芳香化酵素によりテストステロンはエストラジオールに変換されて作用することから、新生雌ラットにエストロゲンを投与しても雄性化がおこる。このように、ラットではエストロゲンにより脳の雄化が生じる。エストロゲンの主な受容体には α (ER α) と β (ER β) があり、エストロゲンや植物エストロゲンはそれらの受容体と結合することで作用する。しかし、脳機能の性分化においてER α 、ER β のどちらが中心的に働いているかはまだ明らかにされていない。その点を検討するため、本実験ではER α 作動剤である Propyl pyrazole triol (PPT) とER β の作動剤である Diarypropionitrile (DPN) を出生5日目の雌ラットに投与し、膣開口日、発情周期、黄体の有無、またロードーシス行動を観察した。

【材料と方法】妊娠 Wistar 系ラットを一定明暗(14-10)、一定温度(23°C-25°C)のもとで飼育した。雌ラット出生5日目に100 μ g または250 μ g/10g/bw PPT、100 μ g または250 μ g/10g/bw DPN, 100 μ g/10gBW エストラジオール(E2)、またはオイルを投与し、膣開口日と膣スメアーを調べた。出生60日目に卵巣除去を行い、卵巣はブアン固定し組織検索を行った。卵巣除去の1週間後にエストロゲン含有シリコンチューブを皮下挿入し、二日目より日おきに3回ロードーシス行動観察をおこないロードーシス商(LQ, ロードーシス数÷マウント

数×100)をもとめた。実験は全て早稲田大学動物実験の指針に沿って行った(認可番号09J003)。

【結果】①膣開口日:対照群の膣の開口は35日に見られたが、100 μ g PPT、250 μ g PPT 群、E2 群は20-22日と早まった。100 μ g DPN 群、250 μ g DPN 群の開口日は共に36日となり対照群と同じであった。②排卵周期:対照群は10匹8匹が、4-5日の正常な発情周期であったがE2 群は4匹中全てが連続発情を示した。100 μ g PPT 群は全てが不規則な排卵周期を示した。250 μ g PPT 群は全てが発情期延長を示した。100 μ g DPN 群は7匹中2匹は不規則な排卵周期を示した。250 μ g DPN 群は11匹中8匹は正常な周期を示さなかった。③卵巣:対照群の平均両卵巣重量は116.6 \pm 5.2 gであった(Table 2)。100 μ g PPT 群の平均卵巣重量は118.0 g と対照群と変わりがなく、250 μ g PPT 群では85.3gと低くなった。対照群と100 μ g PPT 群では全てに黄体が見られた。250 μ g PPT 群の9匹中2匹には黄体が見られなかった。100 μ g DPN 群と250 μ g DPN 群の平均卵巣重量は各々115.3g、102.5g と対照群と変わらなかった。④ロードーシス:対照群の3回目テストにおけるLQの平均値は80.0 \pm 4.9であった。100 μ g PPT 群のLQは51.0 \pm 7.4、250 μ g PPT 群は51.3 \pm 10.6 と対照群より低かった。しかし100 μ g DPN 群は80.0 \pm 5.8、250 μ g DPN 群は68.0 \pm 8.1 と各々対照群とほとんど変わらなかった。

【結論】雌ラットの新生時期に投与するとPPTもDPNの一部も性周期の消失を引き起こしたことから、エストロゲンによる排卵周期の消失はER α が中心で、ER β も少しは関与すると考えられる。新生期PPTはLQを低下させたがDPNは効果がなかったことから、エストロゲンによるロードーシス低下はER α を中心としたものである。新生期PPT投与は膣開口をはやめたがDPNは影響がなくエストロゲンの膣への作用はER α を介して行われていると考えられる。