

〔別紙 2〕

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 梁 一 強

本研究は女性ホルモンであるエストロゲンの抗肥満作用およびその機序、特に食欲中枢に対する作用を明らかにする目的で、卵巣摘出 (OVX) ラットを用いた動物実験にて検討を行ったものであり、下記の結果を得ている。

1. 自由摂食下でのOVXラットとエストロゲン皮下補充ラットとの比較検討では、エストロゲン補充群で体重の増加が有意に抑制され、OVX 群では有意な体重増加が認められ、また腹部皮下脂肪重量・内臓脂肪 (大網)とも、OVX 群が比して有意に増加し、エストロゲンの補充によりその影響は消失した。摂食量は、OVX 群で有意な増加が認められ、エストロゲン補充群においては、OVX 群に比して摂食量が有意に抑制された。また、制限摂食下でのOVXラットとエストロゲン皮下補充ラットとの比較検討では、自由摂食のOVX 群で認められた体重増加が消失し、皮下脂肪重量および内臓脂肪 (大網)重量も増加が認められなかった。これらの結果から、OVX ラットの体重および脂肪重量の増加はエストロゲンの欠落による摂食量の増加が原因と考えられた。

2. エストロゲンをラットの脳内に持続投与して検討したところ、摂食量は有意に抑制され、E2 投与ラットでは非投与ラットと比べ明らかに肥満が解消され、体重の増加も有意に抑制された。また、皮下脂肪重量はE2 投与群では有意な増加抑制が見られた

が、内臓脂肪重量での増加抑制作用は有意ではなかった。この結果からエストロゲンが中枢に作用していることが確認された。

3. 中枢への作用がER- $\alpha$ 、ER- $\beta$  いずれのレセプターを介しているのかを検討するため、エストロゲンと同時に ER アンチセンス ODN を脳室内投与した結果、ER- $\beta$  アンチセンス ODN の投与によりエストロゲンの摂食及び体重抑制作用が減弱されたにもかかわらず、ER- $\alpha$  アンチセンス ODN では減弱作用は認められなかった。これらによりエストロゲンの肥満抑制作用は中枢の ER- $\beta$  を介していると考えられた。

以上、本論文はエストロゲンが中枢を介した摂食抑制作用を有し、その摂食抑制の機序として中枢神経に存在する ER- $\beta$  の関与が示唆されると考えられることを明らかにした。また、その作用が室傍核 (paraventricular nucleus : PVN) を介している可能性があることを明らかにした。本研究は、閉経後女性にとって重要な問題である肥満の抑制に対するエストロゲンの作用について新たな知見を加えるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。