

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 増田 純弥

我々ヒトを含む哺乳類は、外部環境の変化に応じて内部環境の恒常性を維持する働きをもっている。暑熱や放射線、飢餓、細菌感染などの生体内部の恒常性を脅かすようなストレス刺激が生体に加えられると、その情報は脳に伝えられ、種々の神経系を活性化する。次いで、視床下部-下垂体-副腎からなる HPA 系を賦活化し、視床下部室傍核からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) の分泌や下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌を促す。最終的に副腎皮質から分泌の増大するグルココルチコイド (GC) は血糖値の上昇などを介し、ストレスに対して抵抗するためのエネルギーを全身に送る。哺乳類では HPA 系の活性には性差が存在することが知られており、ラットの場合、ACTH 及び主要な GC であるコルチコステロン (CS) の分泌量は、安静時、ストレス時ともに雄性ラットより雌性ラットで高い。本研究では、雌性動物における主要な性ステロイドであるエストロジェンに着目し、HPA 反応における性差の発現機序とその生理学的意義を解明することを目的とした。そこで、まず第一章では、どのような条件下でエストロジェンが HPA 反応に影響を及ぼすのかを検討するために、様々なエストロジェン条件下のラットにストレスを負荷し、血中 CS 濃度と血糖値の変化を観察した。次いで第二章では、HPA 反応に影響を与えるエストロジェンの作用部位を検討するために、脳の特定の部位にエストロジェンを投与したラットにストレスを負荷し、血中 CS 濃度の変化を観察した。

第一章において、HPA 反応に対するエストロジェンの影響の検討には、無処置の雄及び発情前期雌群、卵巣摘出 (OVX) 群、OVX 後エストラジオール (E2) を補充した群 (OVX+E2)、精巣摘出 (ORX) 群、ORX 後 E2 を補充した群 (ORX+E2) を用意した。さらに、脳の性分化の関与について検討するために、新生期にアンドロジェンを投与して脳を雄性化した雌の OVX 群と、それに E2 を補充した群を用意した。それぞれに 1 時間の緊縛ストレスを負荷し、頸静脈に留置したカテーテルより経時的に採血を行い、血中 CS 濃度と血糖値を測定した。その結果、HPA 反応の性差は雌型の脳にエストロジェンが作用することによりはじめて発現することが明らかとなった。また、ストレス時に雌において雄より高い血糖値が見られたことから、HPA 反応の性差の生理学的意義の少なくとも一つは、雌におけるストレス時の血糖値上昇の増強にあると考えられた。

次に第二章において、エストロジェンの作用部位の検討には、HPA 反応を制御し、且つエストロジェン受容体 (ER) の発現している視床下部室傍核及び扁桃体に着目した。そして、OVX の室傍核または扁桃体にコレステロール (Chol) あるいは E2 を投与した群、また OVX+E2 の扁桃体に Chol または ER アンタゴニストである ICI182,780 を投与した群を用意した。さらに、ER には、ER α 、 β の二種類あることが知られているが、エストロジェンによる HPA 反応の増強がどちらを介したのかを検討するために、OVX の扁桃体に ER α 及び β のアゴ

ニストである PPT 及び DPN を投与した群を用意して実験を行った。その結果、エストロジェンは扁桃体に存在する ER β を介して HPA 反応を増強することが明らかとなった。ER α は性行動の誘起など、エストロジェンの生殖機能に対する作用を担うことが知られているが、ER β の役割はあまり明らかになっていない。今回の結果から、扁桃体に発現する ER β の役割の少なくとも一つが、HPA 反応の増強であることが考えられた。

以上、本研究により、ストレス刺激が加えられた際、副腎皮質からのグルココルチコイドの分泌が増加するのは雌雄ともに共通だが、雌型の脳をもち、卵巣をもつ雌では、卵巣から分泌されるエストロジェンが扁桃体の ER β を介して HPA 反応を増強し、HPA 反応の性差を作り出していることが明らかとなった。この雌におけるエストロジェンによる HPA 反応の増強は、雌雄ともにもっている個体維持の機構が、生殖戦略上、雄とは役割の異なる雌に合わせて積極的に変化してきたものと考えられる。一方、うつ病や PTSD など HPA 活性との関連が考えられる様々な疾病があるが、その理解や治療にも男女差を念頭に置く必要がある。本研究は、生物がもつ基本的な個体と種の維持機構の雌雄差に関する理解を深めるだけでなく、性差医学の分野においても男女差を理解する一助になると期待でき、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものとして認めた。