

[別紙2]

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 小林 辰也

性行動は重要な社会行動の一つであるが、様々な外的刺激により抑制されることが知られている。ストレスラーによって性行動が抑制される中枢メカニズムについても調べられているが、知覚されたストレスラーが最終的に性行動抑制を引き起こすまでの脳内情報伝達経路に関しては未解明であった。本研究は、ラット警報フェロモンを研究モデルとすることでストレス反応が性行動を抑制する脳内情報伝達経路を明らかにすることを目的とし、警報フェロモンの性行動抑制効果について検討した後、その抑制に関わる神経伝達物質および神経核の探索を行ったものである。本論文は以下のように5章で構成され、第1章において本研究の背景と目的が論じられている。

第2章では、警報フェロモンがラットの性行動に与える影響について検討が行われた。警報フェロモンの提示により、オスラットでは射精に必要なマウント数の増加および Hit rate(挿入数をマウント数+挿入数で除した値)の低下が認められた一方で、メスラットではいずれの性行動にも影響が観察されなかった。そこで次に、警報フェロモンをオスラットまたはメスラットのみで提示した結果、警報フェロモンはオスラットにのみ作用することが示された。また Corticotropin releasing hormone (CRH) の受容体拮抗阻害薬である CP-154526 をあらかじめ投与したオスラットに警報フェロモンを提示し、その後の性行動を観察したところ CP-154526 は用量依存的に性行動抑制を緩和したことから、警報フェロモンによる性行動抑制には CRH が関与していることが示唆された。

第3章では、警報フェロモンによる性行動抑制に関与する中枢神経核を検討するため、脳各部位における c-Fos 蛋白質の発現が観察された。室傍核に対して抗 c-Fos 蛋白質抗体および抗 CRH 抗体を用いて二重染色を行ったところ、オスラットに警報フェロモンを提示することで、室傍核における抗 c-Fos 蛋白質抗体と抗 CRH 抗体とで二重染色された細胞数が増加することが見出された。また分界条床核内側部吻側、分界条床核外側部吻側、分界条床核尾側、扁桃体内側核、扁桃体外側基底核、巨細胞性傍核においても、警報フェロモンは c-Fos 蛋白質の発現を増加させた。これらの結果から、警報フェロモンは室傍核からの CRH 分泌を促すとともに、巨細胞性傍核を含む視床下部や脳幹の神経核を活性化させることで、性行動を抑制していることが推測された。

第4章では、警報フェロモンによる性行動抑制におけるオピオイドの役割が検討された。オピオイドの受容体拮抗阻害薬であるナロキソンをあらかじめ投与したオスラットに警報フェロモンを提示し、その後の性行動を観察した結果、ナロキシソンの事前投与は用量依存的に性行動抑制を緩和したことから、警報フェロモンによる性行動抑制にはオピオイドが

関与していることが示唆された。また同時に **c-Fos** 蛋白質の発現を観察した結果、警報フェロモンの提示は分界条床核内側部吻側、分界条床核外側部吻側、分界条床核尾側、室傍核小細胞性領域、弓状核、中脳中心灰白質背外側部、中脳中心灰白質腹外側部、および巨細胞性傍核における **c-Fos** 蛋白質の発現量を増加させ、室傍核大細胞性領域の発現量を減少させることが明らかとなった。ナロキソン投与は、これらの神経核のうち中脳中心灰白質腹外側部、巨細胞性傍核、および室傍核大細胞性領域における **c-Fos** 蛋白質の発現量変化を阻害したことから、これらの神経核はオピオイド作用点の下流にあることが示唆された。また一方で、室傍核小細胞性領域における **c-Fos** 蛋白質の発現量増加はナロキソン投与により阻害されなかったことから、**CRH** の作用点はオピオイドの作用点より上流であることが推測された。以上の結果より、警報フェロモンは **CRH** の下流においてオピオイド分泌を促すことで性行動を抑制していることが示された。

第 5 章では総合考察が展開されている。本研究の結果より、警報フェロモンは雄に作用してオスラットの性行動を抑制すること、その抑制には室傍核由来の **CRH** とオピオイド、および視床下部や脳幹の様々な中枢神経核が関与していることが示された。こうした研究の成果は、生得的行動の発現に対するストレスの影響を理解する上で重要な知見であり、学術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（獣医学）の学位論文として価値あるものと認めた。