

氏 名(本籍) 吉 岡 英 子

学位の種類 農 学 博 士

学位記番号 農 第 328 号

学位授与年月日 昭和 62 年 3 月 12 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学位論文題目 ラット性腺刺激ホルモンの周期的サージ
の神経性調節：卵巣ステロイドホルモン
脳内作用部位に関する研究

論文審査委員 (主 査)

教授 正 木 淳 二 教授 津 田 恒 之

助教授 菅 原 七 郎

論文内容要旨

交尾、排卵、妊娠、分娩、授乳という一連の生殖活動は動物の種族維持に必須であり、家畜では、この機能の制御が生産性に直接つながる重要な意味をもつ。排卵は、性周期の或る時期に性腺刺激ホルモンが一過性に多量に分泌（サージ）されることによって誘起される。この排卵性性腺刺激ホルモンのサージの発現は、末梢内分泌腺の卵巢から分泌されるエストロゲン、プロゲステロンが脳に促進的にフィードバックすることに起因し、また、雌性動物だけに特徴的に見られる現象である。

卵巢ステロイドホルモンの性腺刺激ホルモン分泌に対する促進性フィードバック作用の発現機序に関する研究は数多いが、その大部分は視索前野—視床下部に限られたものであった。本研究は、ラットを用いて、視索前野—視床下部の上位中枢として知られる大脳辺縁系が卵巢ステロイドホルモンの促進性フィードバック作用の作用部位として性腺刺激ホルモンの分泌調節にどのように関与しているかについて調べた。

本研究の結果は以下のように要約される。

1. 卵巢摘出ラットにおける性腺刺激ホルモン分泌に対するエストラジオール及びプロゲステロンの促進性フィードバック作用

卵巢ステロイドホルモンの性腺刺激ホルモン分泌に対するフィードバック作用を研究するにあたり、これまでの研究で用いられた正常周期性雌ラットに代わって、より解析が容易な実験モデルとして卵巢摘出ラットを用いることの妥当性について調べた。

(1) 黄体形成ホルモン (LH) 及び卵胞刺激ホルモン (FSH) の分泌様式

卵巢摘出ラットにエストラジオール20 μ gを前処置として皮下投与した。この前処置72時間後にエストラジオール20 μ gを投与すると、血中LH濃度の増加が投与30時間後に、血中FSH濃度の増加が投与6及び30時間後に見られ(図1, 2)、一方、プロゲステロン2mgを投与すると、投与6時間後に血中LH及びFSHの増加が見られた。

以上の結果より、卵巢摘出エストラジオール前処置ラットにエストラジオール及びプロゲステロンを投与した後に見られるLH及びFSHの放出様式が、正常周期ラットにおける分泌様式とよく似ていることがわかった。

(2) LH及びFSHサージの調節に関与する神経伝達物質

正常周期ラットにおける排卵性LH及びFSHの分泌はノルアドレナリン、ドーパミン、アセチルコリンなどに対する神経伝達遮断剤によって阻止されるが、卵巢摘出ラットにおいても、正常周期性ラットと同じ神経機構によって調節されているかどうかを知るために、これら遮断剤の効果を調べた。その結果、卵巢摘出エストラジオール前処置ラットにプロゲステロンを投与して起こるLH及びFSHのサージは、アドレナリン受容体遮断剤のフェノキシベンザミン、ドーパミン受容体遮断剤のピモザイド、アセチルコリン遮断剤のアトロピンによって阻止されることがわかった(図3, 4)。

(3) LHサージの雌雄差と性分化

ラットでは、排卵性性腺刺激ホルモンの放出は、出生直前直後の性ステロイドホルモンによって決定される脳の性分化の影響を受けることが知られている。そこで卵巢摘出ラットに見られる卵巢ステロイドによるLH放出と脳の性分化の関係を調べてみると、無排卵を示す、脳が雄型の動物（成熟後精巣摘出した雄、あるいは出生5日目にテストステロン処置し成熟後卵巢摘出した雌）では、エストラジオール前処置後のエストラジオール投与によるLH放出が見られなかった（図5, A(2), C(1)）。

以上の分泌様式及び分泌調節に関する実験結果より、卵巢摘出エストラジオール前処置ラットにおける卵巢ステロイド投与によるLH及びFSHのサージは正常周期性ラットに見られる両ホルモンの排卵性分泌と類同のものと考えられ、以後、卵巢ステロイドの促進性フィードバック作用の実験モデルとして卵巢摘出エストラジオール前処置ラットを用いることにした。

2. エストラジオール及びプロゲステロンの促進性フィードバック作用の脳内作用部位

(1) 神経切断の影響

卵巢摘出エストラジオール前処置ラットを用いて、LH及びFSHの放出に対するエストラジオール及びプロゲステロンの促進性フィードバック作用発現に必要な神経領域を神経切断によって調べた。大脳辺縁系から視索前野領域へ入る神経繊維を内側視索前野の上方で切断すると、エストラジオール投与後のLH及びFSHの分泌増加が消失したが、プロゲステロン投与による分泌増加は影響を受けなかった（図6及び7の上）。一方、視索前野領域から視床下部内側底部へ向かう神経繊維を内側視索前野の尾側で切断すると、エストラジオール及びプロゲステロン投与後のLH及びFSHの分泌増加が阻止された（図6及び7の下）。

以上の結果より、エストラジオールの促進性フィードバック作用の発現には視索前野上方の神経領域が重要な役割を果たし、プロゲステロンの作用発現には視索前野内の領域が必須であることがわかった。

(2) ステロイドホルモン微量脳内留置の効果

ステロイドホルモンの全身投与の代わりに、微量のホルモンを二重ステンレスパイプを通じて大脳辺縁系-視索前野の諸部位に留置し、LH及びFSHの放出が起こるかどうかを調べることにより、ステロイドホルモンの脳内作用部位を明らかにしようとした。エストラジオール結晶を分界条床核、外側中隔核、視索前野視交叉上野に（図8）、あるいはプロゲステロン結晶を内側扁桃核、外側中隔核、視索前野視交叉上野、視床下部前部、ブローカ対角帯核に留置するとLHの放出増加が見られた（図9）。また、分界条床核へのエストラジオール留置及びブローカ対角帯核へのプロゲステロン留置によってFSHの放出増加も引き起こされた（図10, 11）。

以上の結果より、分界条床核のエストラジオール感受部位を含む大脳辺縁系領域にエストラジオールが作用して、LH及びFSHの分泌に対する促進性フィードバック作用が発現すること、一方、ブローカ対角帯核のプロゲステロン感受部位を含む視索前野にプロゲステロンが作用して促進性フィードバック作用が発現することが示唆された。

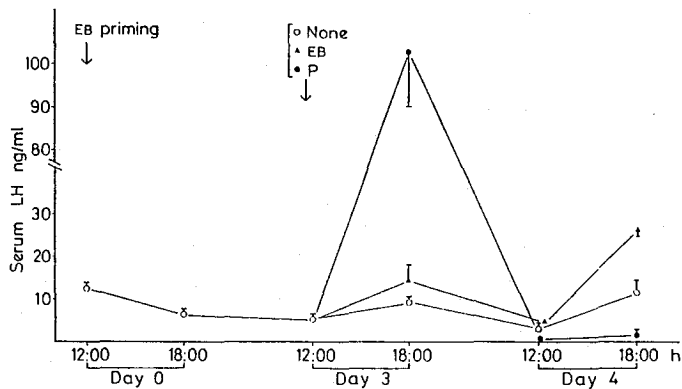
3. 性腺刺激ホルモン分泌の日内リズム形成の神経性機序

卵巣ステロイドホルモンの促進性フィードバック作用は、LH及びFSH分泌の日内リズムをステロイドホルモンが増強することによって発現することが考えられるので、LH、FSH、プロラクチン分泌の日内リズム形成を支配する視索前野内の神経領野を明らかにしようとした。卵巣摘出ラットにエストラジオール50 μ gを投与すると午後3時頃にピークを持つLH、FSH、プロラクチン分泌の日内リズムが認められた。生体リズムの脳内時計として知られる視交叉上核を電気破壊すると、LH、FSH分泌の日内リズムが完全に消失し（図12）、プロラクチン分泌は律動的となった。視交叉上核の吻側方にある視索前野視交叉上野の電気破壊によってもLH、FSH、プロラクチン分泌の日内リズムは消失した（図13-15）。

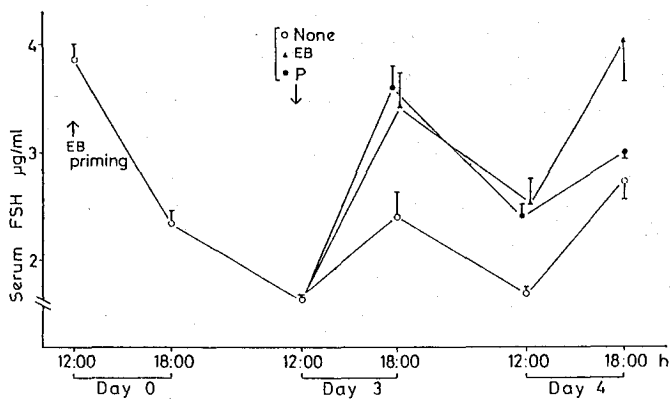
以上の結果より、エストラジオール投与によって現れるLH、FSH、プロラクチン分泌の日内リズムは視交叉上核及び視索前野視交叉上野の神経機能の統合によって形成されることが示唆された。

結 論

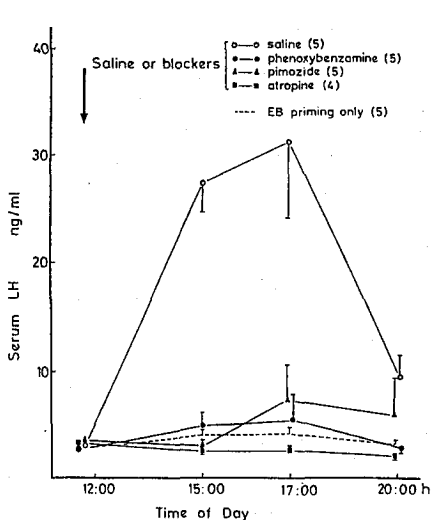
本研究により、エストラジオール及びプロゲステロンの促進性フィードバック作用の神経調節において、これらステロイドホルモンの感受機構として、また時刻決定機構として、大脳辺縁系-視索前野が重要な役割を演じていることが示唆された。本研究の成果は、これまで不明な点が多かった大脳辺縁系による性腺刺激ホルモンの分泌調節機構に新しい知見をもたらすものと考えられる。



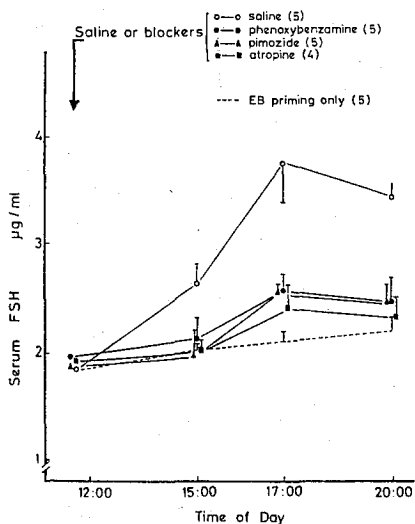
第1図 卵巣摘出ラットのLH放出への生殖腺ホルモンの影響



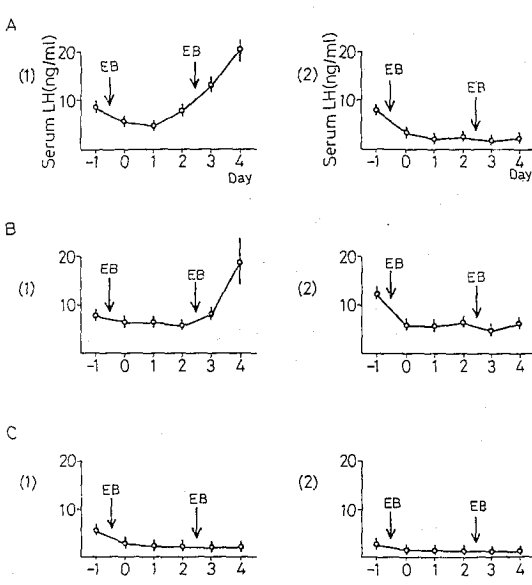
第2図 卵巣摘出ラットのFSH放出への生殖腺ホルモンの影響



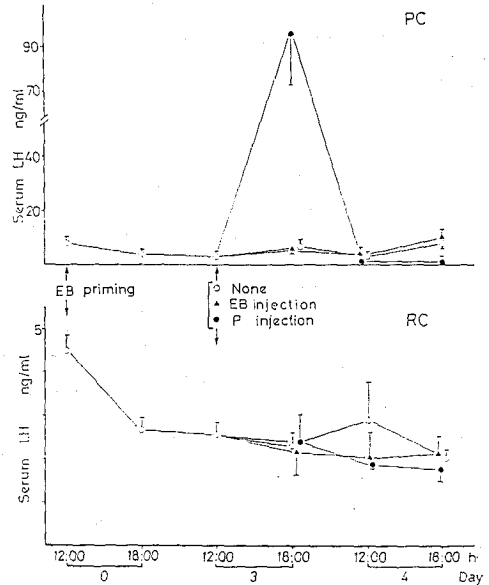
第3図 生殖腺刺激ホルモン分泌に対する各種神経阻害剤の影響 (LH放出)



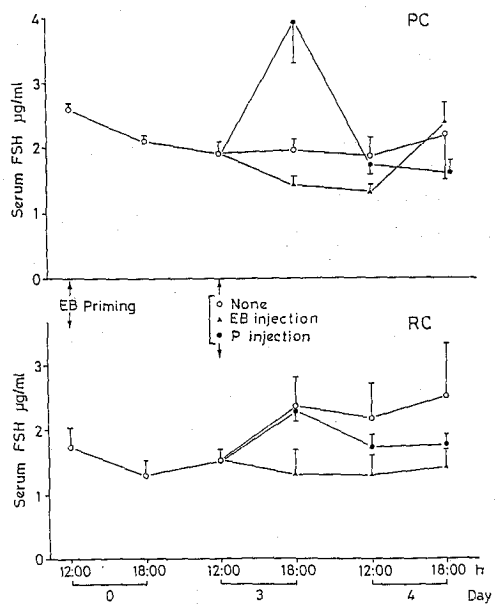
第4図 生殖腺刺激ホルモン分泌に対する各種神経阻害剤の影響 (FSH放出)



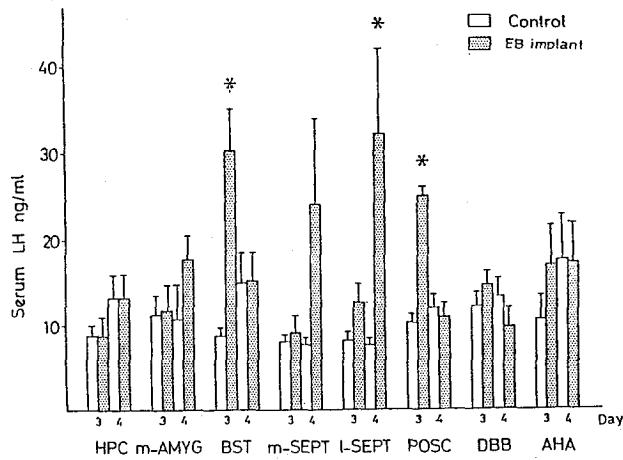
第5図 LH放出に関する雌雄差と性分化への影響



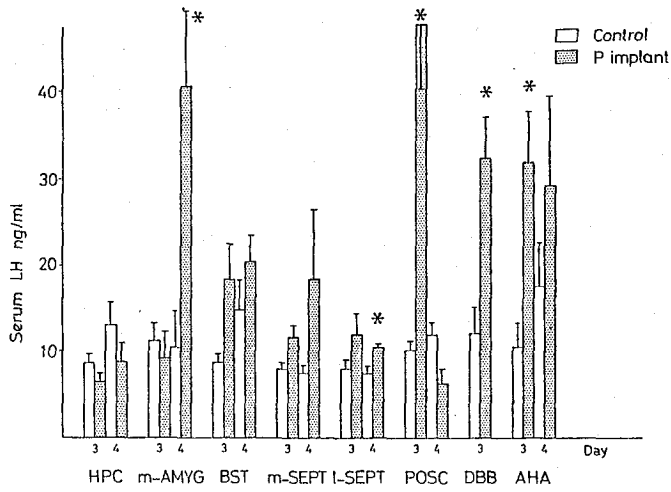
第6図 上 視索前野上方切断によるLH放出
下 視交叉後方切断によるLH放出



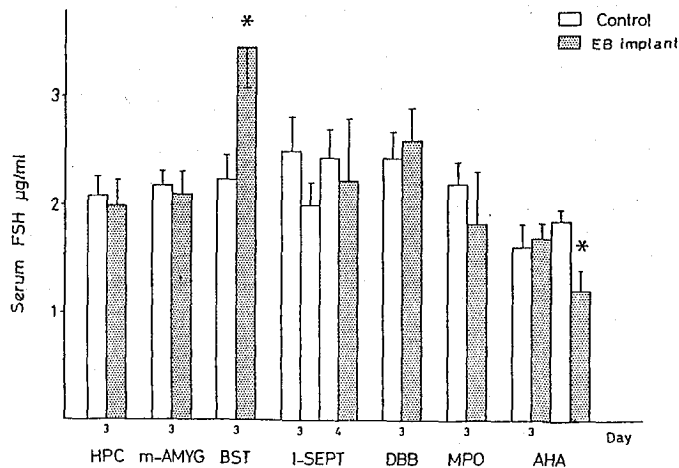
第7図 上 視索前野上方切断によるFSH放出
下 視交叉後方切断によるFSH放出



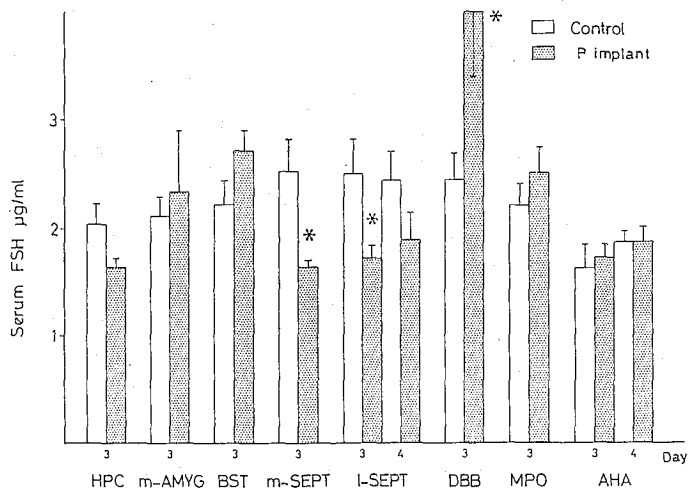
第8図 脳内エストラジオール・ベンゾエート植え込み実験によるLH放出



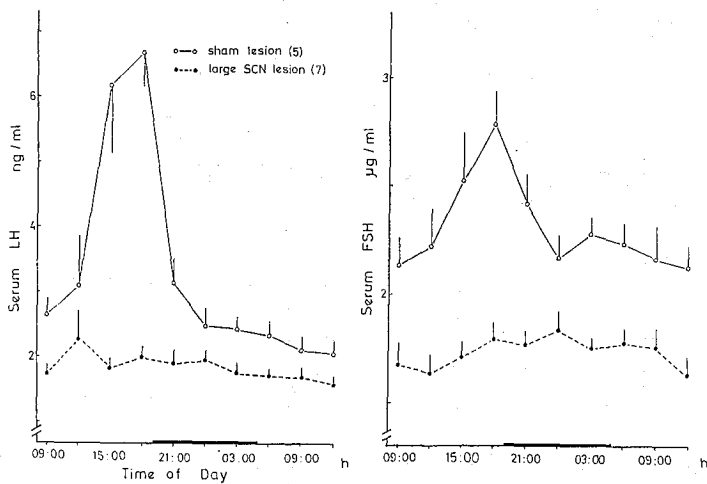
第9図 脳内プロゲステロン植え込み実験によるLH放出



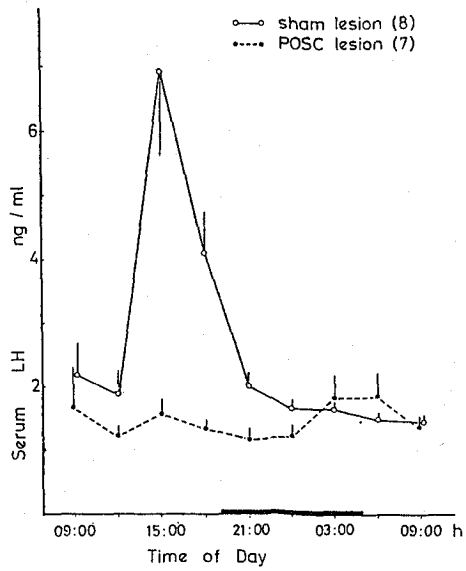
第10図 脳内エストラジオール・ベンゾエート植え込み実験によるFSH放出



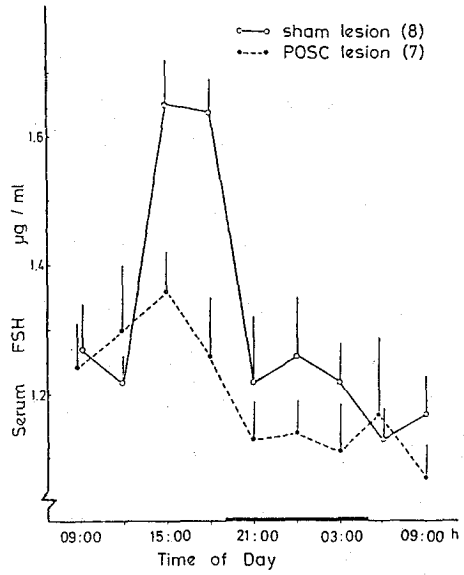
第11図 脳内プロジェステロン植え込み実験によるFSH放出



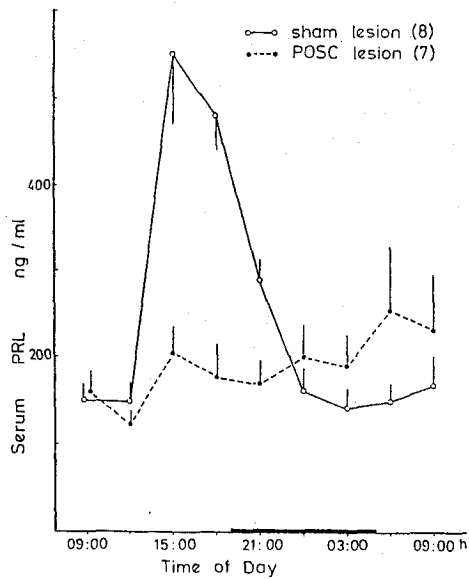
第12図 視交叉上核電気破壊によるLHとFSH放出



第13図 視索前野視交叉上野破壊によるLH放出



第14図 視索前野視交叉上野破壊によるFSH放出



第15図 視索前野視交叉上野破壊によるプロラクチン放出

審 査 結 果 の 要 旨

性腺刺激ホルモンの分泌に対する卵巢ステロイドホルモンの促進性フィードバック作用部位については、これまで視索前野・視床下部を中心に研究がすすめられてきた。本研究はラットを用い、視索前野・視床下部の上位中枢として知られる大脳辺縁系にも注目して、性腺刺激ホルモンの分泌調節における脳内部位の役割を明らかにしようとした。

供試ラットは、正常周期性のものに比べて成績の解析が容易と期待される卵巢摘出ラットを用いることとし、先ずその妥当性を確かめた。その結果、LH（黄体形成ホルモン）およびFSH（卵胞刺激ホルモン）の分泌様式からみて、卵巢ステロイドホルモンの促進性フィードバック作用の実験モデルとして、卵巢摘出、エストラジオール前処理ラットを用いてよいことを確認した。これを用い、卵巢ステロイドの促進性フィードバックの脳内作用部位を明らかにしようとして、神経切断の影響およびステロイドホルモン脳内留置の効果をしらべた。その結果、エストラジオールおよびプロジェステロンの作用部位が、それぞれ、大脳辺縁系および視索前野内にあることを示唆する知見を得た。

さらに、性腺刺激ホルモンの日内リズムの神経支配について検索し、LH、FSH、プロラクチン分泌の日内リズムを支配する視索前野内の神経領野を明らかにした。

本論文は以上の研究成果をまとめたもので、脳内における性腺刺激ホルモンの分泌調節機構に新知見を加え、家畜繁殖学に貢献するところが大きいと評価された。よって審査員一同、著者は、農学博士の学位を授与されるに値すると判定した。