

新生仔雄ラットへのエストロジェン曝露は弓状核kisspeptin発現抑制を介して生殖機能不全を引き起こす

メタデータ	言語: jpn 出版者: 日本DOHaD研究会 公開日: 2018-03-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 美辺, 詩織, 井上, 直子, 上野山, 賀久, 前多, 敬一郎, 束村, 博子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3278

新生仔雄ラットへのエストロジェン曝露は弓状核 kisspeptin 発現抑制を介して生殖機能不全を引き起こす

○美辺詩織^{1,2}、井上直子²、上野山賀久²、前多敬一郎¹、東村博子²
東京大学大学院農学生命科学研究科¹⁾
名古屋大学大学院生命農学研究科³⁾

【目的】 発達期の脳は可塑性が高く、内分泌攪乱物質などの環境因子によって成熟後の生殖機能が攪乱されることが知られている。本研究では、視床下部弓状核に局在し性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) /黄体形成ホルモン (LH) 分泌制御を担う kisspeptin ニューロンに着目し、新生仔期の外因性エストロジェンによるパルス状 LH 分泌不全および精巣機能の抑制を引き起こす中枢メカニズム解明を目的とした。

【方法】 Wistar-Imamichi 系の雄ラットを用いた。動物を室温 22±2°C 明暗周期 14 時間 10 時間、及び自由摂食 (日本クレア製 CE-2) の条件下で飼育した。雄ラットに、生後 0 日から 10 日まで毎日 estradiol benzoate (EB 群) または溶媒である落花生油 (対照群) を皮下投与した。8 週齢に精巣除去を施し、精巣重量測定、精巣切片の HE 染色による形態観察、血中テストステロン濃度測定を行った。精巣除去 2 週間後に 6 分間隔 3 時間の頻回採血を行い、LH 分泌動態を解析した。また同処置を施した雄ラット脳切片を用い *in situ* hybridization 法により、視床下部弓状核における *Kiss1* (kisspeptin 遺伝子) の mRNA 発現を解析した。

【結果】 EB 群ラット精巣は対照群に比べ萎縮し、その精巣湿重量は対照群に比べ有意に低い値を示した。形態観察の結果、EB 群の精巣は精細管が細く、精子形成が殆ど認められなかった。また、EB 処置群の血中テストステロン濃度は、対照群に比べ有意に低い値を示した。対照群ラットでは明瞭な LH パルスが見られたが、EB 群では LH パルスは殆ど認められなかった。さらに、対照群ラットの弓状核においては多数の *Kiss1* 発現細胞が観察されたが、EB 群ラットの弓状核 *Kiss1* 発現細胞数は、対照群に比べて有意に少なかった。

【結論】 本研究により、新生仔期雄ラットへの外因性エストロジェンの曝露は、弓状核 *Kiss1* 発現を不可逆的に抑制し、この抑制を介してパルス状 LH 分泌を抑制することにより、生涯にわたり精巣機能不全を引き起こすことが示唆された。