

論 文 内 容 要 旨

題目 The reduction in sexual behavior induced by neonatal immune stress is not related to androgen levels in male rats

(生後早期の免疫ストレスによる成長後の性行動の低下は、血中アンドロゲン濃度の低下と無関係に起きる)

著者 Yiliyasi Mayila, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Altankhuu Tungalagsuvd, Munksaihan Munkhzaya, Kiyohito Yano, Rie Yanagihara, Takako Tokui, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara

平成 30 年 12 月発行

International Journal of Developmental Neuroscience 第 71 巻

163 ページから 171 ページに発表済

内容要旨

胎生期および生後早期に受ける様々なストレスは、生体機能に長期的な影響を与え、成長後に糖尿病、心筋梗塞などの代謝疾患や、精神疾患の発症率を上昇させることが知られている。また、生後早期の免疫ストレスが、ラットの性行動を抑制する可能性が指摘されている。そこで、生後早期に免疫ストレスを受けた雄ラットにおいて成長後に性行動が抑制される機序について検討した。

方法として、生後早期の SD 系雄ラットを用い、免疫ストレスとして日齢 10 日または日齢 25 日にリポ多糖 (lipopolysaccharide, LPS) を投与した。ラットを control 群、PND10LPS 群、PND25LPS 群の 3 群に分け、PND10LPS 群には日齢 10 日に、PND25LPS 群には日齢 25 日に LPS (100 μ g/kg) を腹腔内に投与した。実験 1 では、性成熟の指標として生後 35 日から連日、包皮分離 (PS) を観察した。性行動は生後 11 週および 12 週に交配用雌ラットと 1 対 1 で同居させ、mount、intromission、ejaculation を 30 分間にわたり記録し検討した。その後、血中テストステロン (T)、LH 濃度と視床下部生殖関連因子の mRNA 発現量を検討した。実験 1 の終了後、実験 2 として、血中 T 濃度を一定にして性行動を検討した。生後 14 週に 3 群の精巢を取り除いた上で、生後 17 週に T を入れたシリコンチューブを後頸部皮下に留置し、生後 19 週に性行動、血中 T、LH 濃度および視床下部生殖関連因子の mRNA 発現量を検討し、以下の結果を得た。

様式(8)

1. 生後の体重の推移と PS 日の体重は 3 群間で有意差がなく、PS が起きた日は PND10LPS 群が control 群よりも有意に遅かった。累積 PS 率は、生後 36 日から生後 40 日までの間は PND10LPS 群が control 群よりそれぞれ有意に低かった。
2. 性行動の各指標の回数は、PND10LPS 群が control 群よりも有意に少なかった。
3. 血中 T 濃度は、PND10LPS 群、PND25LPS 群が control 群よりもそれぞれ有意に低かったが、血中 LH 濃度は 3 群間で有意差がなかった。
4. 視床下部プロゲステロン受容体 B (PRB)、GnRH の mRNA 発現量は、PND10LPS 群および PND25LPS 群が control 群よりもそれぞれ有意に低かった。
5. T を補充した後の検討では、性行動の各指標は、PND10LPS 群、PND25LPS 群が control 群よりも有意に少なかった。血中 T、LH 濃度および PRB 等の mRNA 発現量は 3 群間で有意差はなかった。

以上の結果より、生後早期の免疫ストレスが雄ラットの性成熟を遅延させ、成長後の血中 T 濃度および視床下部の GnRH および PRB mRNA の発現を抑制し、血中 T 濃度の低下と無関係に性行動を減弱させることを明らかにした。

本研究の結果から、生後早期に強いストレスを受けると男児の性機能に長期的な悪影響が及ぶ可能性が示唆され、生後早期には重症感染等のストレスを避けることが、性機能も含む身体所見の正常な発達に重要であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1408 号	氏名	Mayila Yiliyasi
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 金山 博臣 副査 安友 康二		

題目 The reduction in sexual behavior induced by neonatal immune stress is not related to androgen levels in male rats
(生後早期の免疫ストレスによる成長後の性行動の低下は、血中アンドロゲン濃度の低下と無関係に起きる)

著者 Yiliyasi Mayila, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Altankhuu Tungalagsuvd, Munksaihan Munkhzaya, Kiyohito Yano, Rie Yanagihara, Takako Tokui, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara

平成 30 年 12 月発行 International Journal of Developmental Neuroscience 第 71 巻 163 ページから 171 ページに発表済
(主任教授 苛原 稔)

要旨 胎生期および生後早期に受ける様々なストレスは生体機能に長期的な影響を与え、成長後に糖尿病、心筋梗塞などの代謝疾患や、精神疾患の発症率を上昇させることが知られている。また、生後早期の免疫ストレスが、ラットの性行動を抑制する可能性が指摘されている。そこで申請者らは、生後早期に免疫ストレスを受けた雄ラットにおいて成長後に性行動が抑制される機序について検討した。

生後早期の SD 系雄ラットを用い、免疫ストレスとしてリポ多糖 (lipopolysaccharide; LPS) を投与した。ラットを control 群、PND10LPS 群、PND25LPS 群の 3 群に分け、PND10LPS 群は生後 10 日に、PND25LPS 群は生後 25 日に LPS (100 μ g/kg) を腹腔内投与した。実験 1 では、性成熟の指標として生後 35 日から連日、包皮分離 (Postputial separation; PS) を観察した。また、生後 11 週およ

び12週に交配用雌ラットと1対1で同居させ、mount、intromission、ejaculationを30分間にわたり記録し、性行動を検討した。その後、血中テストステロン(T)、黄体形成ホルモン(LH)濃度と視床下部生殖関連因子のmRNA発現量を調べた。次に実験2として、血中T濃度を一定にして性行動を検討した。実験1と同様の3群を用意し、生後14週に精巣を除去した。生後17週にTを入れたシリコンチューブを後頸部皮下に留置した。生後19週に性行動、血中T、LH濃度および視床下部生殖関連因子のmRNA発現量を検討した。

得られた結果は以下のとおりである。

1. 生後の体重の推移とPS日の体重は3群間で有意差がなく、PSが起きた日はPND10LPS群がcontrol群よりも有意に遅かった。累積PS率は、生後36日から生後40日までの間はPND10LPS群がcontrol群よりそれぞれ有意に低かった。
2. 性行動の各指標の回数は、PND10LPS群がcontrol群よりも有意に少なかった。
3. 血中T濃度は、PND10LPS群、PND25LPS群がcontrol群よりもそれぞれ有意に低かったが、血中LH濃度は3群間で有意差がなかった。
4. 視床下部プロゲステロン受容体B(PRb)、ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)のmRNA発現量は、PND10LPS群およびPND25LPS群がcontrol群よりもそれぞれ有意に低かった。
5. Tを補充した後の検討では、性行動の各指標は、PND10LPS群、PND25LPS群がcontrol群よりも有意に少なかった。血中T、LH濃度およびPRb等のmRNA発現量は3群間で有意差はなかった。

以上の結果より申請者らは、生後早期の免疫ストレスが雄ラットの性成熟を遅延させ、成長後の血中T濃度および視床下部のGnRHとPRb mRNAの発現を抑制すること、一方、性行動の抑制は血中T濃度の低下とは無関係であることを明らかにした。

本研究結果は、生後早期の重症感染等のストレスが性機能の発達に影響を及ぼすことを示した点で生殖内分泌学の発展に寄与するところ大であり、学位授与に値すると判定した。