

論文内容要旨

題目 Effects of gonadal status and the estrogen milieu on hypothalamic oxytocin gene expression and serum oxytocin levels in female rats

(雌ラットにおいて生殖腺の状態とエストロゲン環境が視床下部オキシトシン遺伝子発現および血清オキシトシンレベルに及ぼす影響)

著者 Takako Tokui, Takako Kawakita, Rie Yanagihara, Shuhei Kamata, Saki Minato, Asuka Takeda, Junki Imaizumi, Yuri Yamamoto, Kanako Yoshida, Takeshi Kato, Minoru Irahara, Takeshi Iwasa
2021年6月発行 Hormones and Behavior 第133巻
第105005に発表済

内容要旨

オキシトシンとその受容体は、中枢および末梢レベルで食欲と体重の調節に重要な役割を果たしている。先行研究において、卵巢摘出ラットおよび周期閉経期・閉経期ラットにおいて、外因性オキシトシン投与が摂食量および体重増加を減少させ、栄養代謝機能を改善させることが確認された。さらに、近年の研究において、エストロゲン環境が内因性オキシトシンの産生・分泌に影響を及ぼすことが示されている。一方、卵巢機能の喪失が内因性オキシトシンに及ぼす影響については検討されていない。

本研究では、エストロゲン低下による栄養代謝機能の変化におけるオキシトシンの関与を明らかにするため、エストロゲン環境の変化が中枢および末梢のオキシトシンとその受容体に及ぼす影響について実験動物を用いて検討した。

1) 卵巢摘出がラットの内因性オキシトシンに及ぼす影響

雌ラットを卵巢摘出群と偽手術群に振り分け、中枢・末梢におけるオキシトシンおよびオキシトシン受容体について比較した。その結果、卵巢摘出群は非摘出群に比べて視床下部におけるオキシトシンおよびオキシトシン受容体 mRNA 発現が低いこと、および血清オキシトシン濃度が低いことが明らかになった。一方、内臓脂肪におけるオキシトシン受容体 mRNA 発現には差を認めなかった。なお、卵巢摘出群は非摘出群に比べて体重が重く脂肪量が多かった。

2) 卵巣摘出ラットにおけるエストロゲン慢性投与の影響

卵巣摘出ラットをエストロゲン投与群と、非投与群に振り分け、中枢・末梢におけるオキシトシンおよびオキシトシン受容体について比較した。その結果、エストロゲン投与群は非投与群に比べて視床下部オキシトシンおよびオキシトシン受容体 mRNA 発現が高く、血清オキシトシン濃度が高かった。一方、内臓脂肪および皮下脂肪におけるオキシトシン受容体 mRNA 発現には差を認めなかった。なお、エストロゲン投与群は非投与群に比べて体重が軽く、累積摂食量・脂肪量が少なかった。

3) 卵巣摘出ラットにおけるエストロゲン急性投与の影響

卵巣摘出ラットをエストロゲン投与群と、非投与群に振り分け、中枢・末梢におけるオキシトシンおよびオキシトシン受容体について比較した。その結果、エストロゲン投与群は非投与群に比べて視床下部オキシトシン受容体 mRNA 発現が高く、血清オキシトシン濃度が高かった。一方、視床下部オキシトシン mRNA 発現には差を認めず、体重変化にも差はなかった。

以上の結果から、エストロゲンは内因性オキシトシンおよびオキシトシン受容体に対して促進的に作用しており、卵巣機能低下に伴うエストロゲン低下がオキシトシンおよびオキシトシン受容体を低下させ、食欲増加や肥満など栄養代謝機能の悪化を引き起こす可能性が示された。

エストロゲンはオキシトシンを介して抗肥満効果を有するが、副作用の観点から治療薬としては推奨されていない。一方、オキシトシンはすでに薬剤として使用されており副作用も少ないことから、今後卵巣機能低下に伴う肥満や栄養代謝障害の予防薬の候補となり得る。

閉経により引き起こされる肥満や栄養代謝障害に対し、周閉経期にどのような治療的介入を行っていくか、オキシトシンの臨床応用に向けた検討が期待される。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1521 号	氏名	徳井 貴子
審査委員	主査 勢井 宏義 副査 石澤 啓介 副査 沼田 周助		

題目 Effects of gonadal status and the estrogen milieu on hypothalamic oxytocin gene expression and serum oxytocin levels in female rats

(雌ラットにおいて生殖腺の状態とエストロゲン環境が視床下部オキシトシン遺伝子発現および血清オキシトシンレベルに及ぼす影響)

著者 Takako Tokui, Takako Kawakita, Rie Yanagihara, Shuhei Kamata, Saki Minato, Asuka Takeda, Junki Imaizumi, Yuri Yamamoto, Kanako Yoshida, Takeshi Kato, Minoru Irahara, Takeshi Iwasa
 2021年6月発行 Hormones and Behavior 第133巻
 第105005に発表済
 (主任教授 岩佐 武)

要旨 女性では卵巣機能が低下する周閉経期から閉経後にかけて、肥満や栄養代謝障害のリスクが急激に増加することが知られているが、詳細なメカニズムは解明されていない。

近年、オキシトシンとその受容体が中枢および末梢レベルで食欲と体重の調節に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。そのため、申請者らはエストロゲン低下により引き起こされる栄養代謝機能の変化において、オキシトシンが関与していると仮説を立て、エストロゲン環境の変化が中枢および末梢のオキシトシンとその受容体に及ぼす影響について雌ラットを用いて検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1) 卵巣摘出群は非摘出群に比べて視床下部におけるオキシトシン

およびオキシトシン受容体 mRNA 発現が低く ($p < 0.05$)、血清オキシトシン濃度も低かった ($p < 0.05$)。

2) 卵巣摘出後にエストロゲンを慢性投与した群は投与していない群に比べて視床下部オキシトシンおよびオキシトシン受容体 mRNA 発現が高く、血清オキシトシン濃度も高かった ($p < 0.01$)。一方、内臓脂肪および皮下脂肪におけるオキシトシン受容体 mRNA 発現には両群で差を認めなかった。

3) 卵巣摘出後にエストロゲンを急性投与した群は非投与群に比べて視床下部オキシトシン受容体 mRNA 発現は高く ($p < 0.01$)、血清オキシトシン濃度も高かった ($p < 0.05$)。一方、視床下部オキシトシン mRNA 発現には差を認めず、体重変化にも差はなかった。

以上の結果から、エストロゲンは内因性オキシトシンおよびオキシトシン受容体に対して促進的に作用しており、卵巣機能低下に伴うエストロゲン低下がオキシトシンおよびオキシトシン受容体を低下させ、食欲増加や肥満など栄養代謝機能の悪化を引き起す可能性が示された。周閉経期から閉経後における肥満や栄養代謝障害に対して、オキシトシンがその予防薬・治療薬としての候補となり得ることが示唆された。更年期医療の発展につながり得る知見であり、その医学的意義は大きく学位授与に値すると判定した。

1. 研究目的
本研究旨在探討...
2. 研究背景
近年來...
3. 研究動機
由於...
4. 研究範圍
本研究將探討...
5. 研究限制
本研究之限制在於...
6. 研究貢獻
本研究之貢獻在於...
7. 研究架構
本研究之架構如下...
8. 研究方法
本研究採用...
9. 研究結果
研究結果顯示...
10. 研究結論
本研究結論如下...
11. 研究建議
本研究建議...
12. 研究展望
未來研究可進一步...