

論文審査の結果の要旨

The increase in the number of spines on gonadotropin-releasing hormone neuron across pubertal development in rats

思春期発達にともなう性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)ニューロンの
スパイン数の増加

日本医科大学大学院医学研究科 生体制御形態科学分野
大学院生 李 松子
Cell and Tissue Research (2016) 掲載予定

視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモンを分泌するニューロン (GnRH ニューロン) の活性化が思春期を発動する引き金となるが、この活性化がどのようなメカニズムによって誘導され、変化するのははまだ明らかになっていない。これまでに、様々な動物において GnRH ニューロンへの興奮性神経入力と思春期の開始に重要な働きをもつ可能性が示唆されてきた。

本研究では、性成熟に伴う GnRH ニューロンへの興奮性神経入力の変化を明らかにするため、思春期前後の GnRH ニューロンに観察される興奮性入力部位として考えられている神経細胞小突起 (スパイン) の数と形態の変化について、GnRH のプロモーターの制御下で GFP を発現する GnRH-eGFP トランスジェニックラットを用いて解析した。更に、スパインの変化と性成熟との関係を明らかにするため、性成熟を障害する処置として知られる新生仔期高濃度エストロゲン (EB) 処置を受けたラットについても同様の解析を行った。

スパインの数は、雌雄ともに細胞体から 50 μ m 以内の樹状突起区間で最も多く、細胞体から離れるほど減少した。細胞体のスパイン数は、雄においては 3 週齢より 8 週齢で有意に増加した。細胞体から 50 μ m 以内の樹状突起区間では、雌雄ともに 8 週齢でスパインの数が有意に増加した。50 μ m 以上離れた樹状突起区間では、雌雄ともに 3 週齢と 8 週齢の間で有意な差は見られなかった。

スパインの形態、特にヘッドの大きさは受けている神経入力の強度と密接に関連するため、スパインのヘッドの直径が 0.65 μ m 以下のものを small-type、0.65 μ m 以上を large-type、0.9 μ m 以上の直径のヘッドを有するものを giant-type と 3 つのタイプに分類してそれぞれの数の変化を解析した。Small-type スパインは雄において細胞体で、large-type スパインと giant-type スパインは、雌雄ともに細胞体と 50 μ m 以内の樹状突起区間で有意に増加した。

EB 処置群においてスパインの分布パターンは対照群と同様のパターンを示したが、細胞体と 50 μ m 以内の樹状突起区間のスパイン数は、雌雄いずれでも EB 処置群において対照群と比して有意に減少した。スパインのヘッドによる分類においては、EB 処置群で全ての種類のスパインの数が細胞体と 50 μ m 以内の樹状突起区間において有意な減少を示した。

これらの結果は、GnRH ニューロンは性成熟に伴い細胞体と近位樹状突起により多く、より大きな興奮性入力を受けようになる可能性を示すものである。また、新生仔期の高濃度 EB 処置により性成熟が障害されたラットでは通常の発達でみられるスパイン数の増加が観察されず、正常な性成熟における神経性入力の変化の重要性を示唆した知見と言える。

本研究により、GnRH ニューロンの細胞体と近位樹状突起における興奮性入力は性成熟に伴い、より多く、より大きくなるという発達変化を示し、思春期開始時期の GnRH ニューロンの活動変化と密接な関連を持つ可能性が示唆され、GnRH ニューロン活性化のメカニズムを解明する上で重要な機能形態学的知見が見出された。

二次審査では、スパインの解析範囲の部位による変化とその意義、過去の電子顕微鏡を用いた解析結果との比較、抑制性入力についての考察、EB 処置に関する諸問題、老化によるスパインの変化の可能性など多岐にわたっての質疑が行われたが、いずれも適切な回答がなされた。

本研究は、GnRH-eGFP トランスジェニックラットを用いて、性成熟、思春期前後、またステロイドホルモン処理による GnRH ニューロンのスパインの変化を機能形態学的に詳細に解析した貴重な研究であり、生殖機能制御システムの解析において極めて重要な知見を提供し、学位論文として十分に価値あるものと認定した。