

氏名	仲田 真理子		
学位の種類	博士（神経科学）		
学位記番号	博甲第	7901	号
学位授与年月	平成 28年 5月 31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Roles of estrogen receptor β in the regulation of social behaviors in male mice （オスマウスの社会行動制御におけるエストロゲン受容体 β の役割）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	一谷 幸男
副査	筑波大学教授	博士（医学）	宇野 彰
副査	筑波大学教授	理学博士	志賀 隆
副査	鹿児島大学教授	博士（心理学）	富原 一哉

論文の内容の要旨

相手に応じた適切な社会行動は、動物の生存・生殖に必要不可欠である。動物は、相手の年齢・性別や生殖能力、新奇な個体かどうかを識別し、これらの社会的情報をもとにとるべき行動を選択する。例えば、雄マウスは、雌に対しては性行動を行うが、雄同士が遭遇した場合は攻撃行動を含む社会的相互作用を繰り返してヒエラルキーを構築する。これらの雄の社会行動の発現には、性ステロイドホルモン、テストステロンが重要な役割を果たしている。精巣から分泌されたテストステロンは脳内のアンドロゲン受容体に、またはエストラジオールに変換されてエストロゲン受容体に結合する。2種類のエストロゲン受容体、エストロゲン受容体 α （ER α ）とエストロゲン受容体 β （ER β ）がテストステロンによる雄の社会行動制御を仲介していることが知られている。

これまで、雄の性行動や攻撃行動の発現に促進的な役割を果たす ER α の脳内作用機序については、ノックアウトマウスや部位特異的遺伝子ノックダウンなどの方法を用いて徐々に明らかにされてきた。一方、ER β の社会行動制御における役割には不明な部分が多い。ノックアウトマウスを用いた先行研究からは、ER β は単に典型的な性行動や攻撃行動を発現させるというよりも、経験や状況に応じて、それぞれの行動発現の程度をファインチューニングしていることが示唆されてきた。本研究では、ER β による社会行動の制御が脳内のどこでいつどのように行われているのか、そして、ER β による行動調節作用が雄マウスの社会的相互作用においてどの程度の重要性を持つのかを明らかにすることを目的とした。

実験 1～実験 4 では、アデノ随伴ウイルス (AAV) を用いた RNA 干渉法により、オスの社会行動制御に重要な役割を持つ 2 つの部位、内側視索前野 (MPOA) と内側扁桃体 (MeA) で ER β の部位特異的ノックダウンを行い、各脳部位での ER β 遺伝子発現の抑制が雄の社会行動に与える影響を検討した。また、思春期から成体期にかけてのノックダウンと、成体期のみでのノックダウンの効果を比較することで、それぞれの部位の ER β がいつ、雄の社会行動制御に重要な役割を果たしているのかを明らかにすることを旨とした。

その結果、思春期前の MPOA での ER β ノックダウンにより、成体期の攻撃行動が減少した。したがって、MPOA では思春期の ER β が、攻撃行動を制御する神経回路の雄性化に関与している可能性が示唆された。(実験 1)。また、MPOA での成体期のみでの ER β ノックダウンは、今回検討した性行動、攻撃行動、雄型性的選好のいずれにも影響を与えなかったことから、MPOA での成体期の ER β はこれらの行動の発現には必要ではないことが示唆された (実験 2)。一方 MeA では、成体期における ER β の発現が雄型性的選好に必要であることが明らかになった (実験 3)。通常雄は非発情雌や雄のにおいよりも生殖可能な発情雌のにおいを好んで探索するが、成体期において MeA で ER β がノックダウンされたマウスでは、発情雌-非発情雌間の選好が消失し、実際に性行動が可能な直接接触場面においても、ノックダウン群の雄は発情雌を性行動相手として選好しなかった。一方、発情雌-雄間の選好は MeA での ER β ノックダウンによって阻害されなかったことから、MeA の ER β は雌の発情状態を識別し、発情雌を性行動の相手として選択するために必要であることが示唆された (実験 3、4)。

さらに、ER β の発現が継続した社会的関係の構築にどの程度の重要性を持つのかを検討するために、実験 5 では ER β 遺伝子の欠損 (ノックアウト) が繰り返し遭遇した他個体との関係構築に与える影響を検討した。その結果、ER β ノックアウトマウス同士のペアは、野生型 (コントロール) マウスと比べて、社会的相互作用の継時的変化が少なく、同じ個体との遭遇を繰り返しても、野生型マウスと同じようにヒエラルキーを構築することができなかった。

以上の結果より、雄マウスの ER β は、脳内で部位特異的・時期特異的に社会行動の異なる側面を調節していること、生殖相手となる異性の選択および同性他個体との継続的な関係構築に重要な役割を持つことが示唆された。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究は、オスマウスの社会行動制御におけるエストロゲン受容体 β (ER β) の役割について、RNA 干渉法による遺伝子発現の抑制や、遺伝子ノックアウトマウスを用いて検討したものである。その際、ER β による行動制御が脳内のどの部位で、どの時期に行われているのかに注目し、重要な役割を持つと考えられる 2 つの部位、内側視索前野と内側扁桃体で受容体の部位特異的ノックダウンを行い、また思春期から成体期にかけてのノックダウンと、成体期のみでのノックダウンの効果を比較した点に価値が認められる。雄マウスの ER β が、脳内で部位と時期特異的に社会行動の異なる側面を調節しているのを示唆するなど、新しい知見を提示した点で高く評価できる論文である。

平成 28 年 4 月 8 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士 (神経科学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。