氏　名	林（リン）　世華（セイカ）
学位(専攻分野)	博　士　(学　術)
学位記番号	博　甲　第　188　号
学位授与の日付	平成 11 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	工芸科学研究科　機能科学専攻
学位論文題目	妊娠、出産、授乳期におけるラット中枢神経の形態学的及び機能的可塑性に関する研究
審査委員	(主査) 教授 清原壽一 教授 渡邊隆雄　教授 遠藤泰久

論文内容の要旨

妊娠、出産、授乳という哺乳類特有の生殖過程で、中枢神経系がどのように関与するのかが古くから注目されている。中でも、出産、授乳にオキシトシン（OXT）が重要な働きを持つことから、OXT 産生細胞を含む視床下部視索上核（SON）と室旁核（PVN）についての研究が多くなされてきた。しかし、脳全体においては不明な点が多い。本研究はラット視床下部を中心にしながら、生殖過程での中枢神経系の関与について、ニューロンの形態構成、機能活性および転写調節蛋白質発現の 3 方向から調べ、論文としたものである。

第一章の序と第八章の要約の他、主な内容は次の通りである。

第二章では、電子顕微鏡レベルで、授乳期の SON に見られる形態学的変化を計測し、変化の維持に仔ラットの吸引刺激が重要であることを証明した。

第三章では、異なる生殖時期の SON にある OXT 産生細胞とバソプレシン（AVP）産生細胞の細胞体の形態変化を調べ、出産から授乳期にかけて OXT 産生細胞のみに顕著な肥大化が起こる事を明らかにした。このような肥大化は授乳期間に依存的である。また、肥大化は授乳仔ラットの数の多少に関係なく、吸引刺激の有無だけが重要であることを明らかにした。

第四章では、即時型転写調節タンパク質である Fos を、機能的ニューロン活性化のマーカーとして用い、各生殖時期に SON と PVN での神経活性化のタイムコースを調べた。両神経核共、出産時に多数の Fos が発現し、授乳初期に急速に減少した。二重免疫染色法による同定で、OXT 産生細胞に加え、AVP 産生細胞にも顕著な Fos 発現が見られ、AVP 産生細胞も出産に関与していることを細胞レベルで示した。

第五章では、脳全体の Fos 発現を、処女、妊娠、出産、授乳と授乳拘束ラットにおいて調べた。出産時や授乳初日に、脳内の多くの部位に Fos が顕著に発現した。これらの活性化の度合が出産時と授乳初日群との間に有意に変化する部位も観察した。その結果、脳内多くの神経核や領域が出産にも授乳にも関与していると同時に、出産に関わる神経網の構成が授乳のそれと一部異なることを示唆した。

第六章では、出産、授乳及び母性行動に特に深く関与する神経中枢である内側視索前野（MPA）、SON、PVN と中脳外側被蓋（MLT）に重点を置き、養育行動に必須とされる即時型転写調節蛋白質の FosB の発現を調べ、FosB と Fos の発現の比較を行った。両者の発現パターンはよく似ているが、ニューロン同定の結果、出産時に多くの OXT 産生細胞と AVP 産生細胞に FosB が発現した。FosB 陽性細胞の 80％以上のニューロンに Fos も発現しており、両蛋白質ともに出産と授乳に関与していることを明らかにした。

第七章では、FosB と Fos の発現を前脳の分界条終核、尾状核と梨状皮質にて検討した。処女ラットで

はFosの発現は見られないが、出産直後ではすべての部位に多数発現した。これに対しFosBは、処女の尾状核と梨状皮質に多く発現し、出産時にさらに強く発現した。FosBとFosが中枢神経系内で各自の機能を有しながら、出産時の神経活性化には両者ともに関与すること（第六章）を確認した。

論文審査の結果の要旨

本研究は哺乳類特有の生殖過程である妊娠、出産、授乳に中枢神経系がどのように関与しているかを、形態学的手法と免疫組織化学的手法とにより解析したものである。雌性動物では普通の生理過程である出産・授乳期に、神経活動はもとより形態学的にも大きな変化を惹起し、離乳とともに通常の状態に戻るという可塑性を観察し、その可塑性の維持機構を明らかにした。申請者の挙げた成果は非常に独創的で、生殖生理学分野のみならず、記憶や学習の研究にも大きなインパクトを与える内容となっており、高く評価される。

その内容は次の6報に報告されているが、その内5報が申請者を筆頭著者としており、いずれも優れた内容の論文である。

1）Maintenance of ultrastructural plasticity of the hypothalamic supraoptic nucleus in the ovariectomized rat. S. Miyata, S.-H. Lin, T. Kawarabayashi, T. Nakashima & T. Kiyohara Brain Research Bulletin, 37(4): 405-409 (1995)

2）Fos expression in the hypothalamic magnocellular neurons of rats during pregnancy, parturition and lactation. S.-H. Lin, S. Miyata, T. Itoh, T. Kawarabayashi, T. Nakashima & T. Kiyohara Neuroscience Research, 23(1): 29-34 (1995)

3）Hypertrophy of Oxytocinergic Magnocellular Neurons in the Hypothalamic Supraoptic Nucleus from Gestation to Lactation. S.-H. Lin, S. Miyata, T. Kawarabayashi, T. Nakashima & T. Kiyohara Zoological Science, 13(1): 161-165 (1996)

4）Metabolic mapping of the rat brain in pregnant, parturient and lactating rats using Fos immunohistochemistry. S.-H. Lin, S. Miyata, W. Matsunaga, T. Kawarabayashi, T. Nakashima & T. Kiyohara Brain Research, 787(2): 226-236 (1998)

5）Comparison of the expression of two immediate-early gene proteins, FosB and Fos in the rat preoptic area, hypothalamus and brainstem during pregnancy, parturition and lactation. S.-H. Lin, S. Miyata, W. Weng, W. Matsunaga, J. Ichikawa, K. Furuya, T. Nakashima, T. Kiyohara. Neuroscience Research, 32(4): 333-341 (1998)

6）Regional differences in the co-involvement of Fos with FosB in neuronal activation in the caudate putamen, piriform cortex and bed nucleus of the stria terminalis of parturient rat. S.-H. Lin, W. Weng, S. Miyata, T. Kiyohara (Submitted to Neuroscience Letters)