

論文内容要旨

題目 The suppressive effect of immune stress on LH secretion is absent in the early neonatal period in rats

(生後早期のラットでは免疫ストレスによる LH 分泌抑制反応が確立されていない)

著者 Munkhsaikhan Munkhzaya, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Altankhuu Tungalagsuvd, Takako Kawami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara

平成 27 年 11 月発行 International Journal of Developmental Neuroscience 第 46 巻第 11 号 38 ページから 43 ページに発表済

内容要旨

生後早期にはストレスに対する生理反応が低い時期があり、この時期をストレス低反応期 (stress hyporesponsive periods:SHRP) という。SHRP 期に受けたストレスは脳機能の発達に影響を与え、生理機能に長期的な影響を残すと言われている。我々は、ラットを用いて、生後早期に免疫ストレスや絶食ストレスによる LH 分泌抑制反応が見られない時期があることを報告してきた。そこで今回は、生後早期の雌雄ラットについて、感染ストレスに対する LH 分泌抑制反応およびゴナドトロピン分泌調節因子の発現変動において、SHRP 期が存在するかどうかについて検討した。

雌雄の SD 系新生仔期ラットに対し、日齢 (PND) 5、10、15 および 25 にそれぞれリポ多糖 100 μ g/kg (LPS 群) または生理食塩水 (対象群) を腹腔内に投与した。投与 2 時間後に血液と視床下部組織を採取し、血中 LH 濃度、視床下部のキスペプチン (*Kiss1*)、キスペプチン受容体 (*Kiss1r*)、ゴナドトロピン放出ホルモン (*GnRH*) およびゴナドトロピン分泌を抑制する炎症性サイトカイン (*TNF α* 、*IL-1 β* 、*IL-6*) の mRNA 発現を検討し、以下の結果を得た。

1. LPS 群の血中 LH 濃度は、PND25 では雌雄ともにコントロール群よりも有意に低かったが、PND5、10、15 では雌雄ともにコントロール群と差はなかった。
2. LPS 群の *TNF α* mRNA 発現は、雄の PND25、雌の PND15、25 でコントロール群よりも有意に高かったが、それらより前の PND ではそれぞれコントロール群と差はなかった。また、LPS 群 *TNF α* mRNA の各日齢間の比較では、雄

様式(8)

の PND25、雌の PND15 がそれらより前の PND よりも有意に高かった。

3. LPS 群の *IL-1 β* mRNA 発現は、雌雄ともにすべての PND でコントロール群よりも有意に高かった。LPS 群 *IL-1 β* mRNA の各日齢間の比較では、雄の PND25 は PND10 より高く、雌の PND15 は PND10 および 25 よりも高かった。
4. LPS 群の *IL-6* mRNA 発現は、雄の PND5、15、25、雌の PND15 でコントロール群よりも有意に高かった。また、LPS 群 *IL-6* mRNA の各日齢の比較では、雄の PND25 は PND10 よりも有意に高く、雌の PND15 は PND10、25 よりも有意に高かった。

以上より、ラットでは免疫ストレスに対する LH 分泌抑制反応は日齢 25 迄に確立されること、視床下部炎症性サイトカイン発現上昇反応は、雄で日齢 25、雌で日齢 15 で確立されることが判明した。このことより、雌雄の幼若ラットにおいて、免疫ストレスに対する視床下部-下垂体-性腺系の LH 分泌抑制反応と、視床下部炎症性サイトカインの発現上昇反応に SHRP 期が存在することが明らかとなり、SHRP 期に強いストレスを受けると、視床下部-下垂体-副腎系関連の生理機能に長期的な異常を来たすだけでなく、視床下部-下垂体-性腺系関連の異常が発症する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1327 号	氏名	Munkhsaikhan Munkhzaya
審査委員	主査 香美 祥二 副査 六反 一仁 副査 金山 博臣		

題目 The suppressive effect of immune stress on LH secretion is absent in the early neonatal period in rats
 (生後早期のラットでは免疫ストレスによる LH 分泌抑制反応が確立されていない)

著者 Munkhsaikhan Munkhzaya, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Altankhuu Tungalagsuvd, Takako Kawami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Minoru Irahara
 平成 27 年 11 月発行 International Journal of Developmental Neuroscience 第 11 巻 第 46 号 38 ページから 43 ページに発表済
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 生後早期にはストレスに対する生理反応が低い時期があり、この時期はストレス低反応期 (stress hyporesponsive periods: SHRP) と呼ばれ、SHRP 期に受けたストレスは脳機能の発達に影響を与え、生理機能に長期的な影響を残すことが知られている。

そこで申請者らは、生後早期のラットを用いて、免疫ストレスに対する LH 分泌抑制反応やゴナドトロピン分泌調節因子の発現の変動に、SHRP 期が存在するか否かについて検討した。

雌雄の SD 系新生仔期ラットを用い、日齢 5、10、15 および 25 の各群に、LPS100 μ g/kg (LPS 群) または生理食塩水 (対照群) を腹腔内に投与し、2 時間後の血中 LH 濃度、視床下部においてゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 分泌を調節する各種因子の mRNA 発現を検討し、以下の結果を得た。

1. LPS 群の血中 LH 濃度は、雌雄ともに日齢 15 までは対照群と差はなく、日齢 25 で対照群よりも有意に低くなった。
2. LPS 群の TNF α mRNA 発現は、雄では日齢 15 まで、雌では日齢 10 まで対照群と差はなく、その後に雌雄とも有意に高くなっていった。また、LPS 群の日齢間比較では、雄では日齢 25、雌では日齢 15 がそれ以前より有意に高かった。
3. LPS 群の IL-1 β mRNA 発現は、雌雄ともにすべての日齢で対象群よりも有意に高かったが、日齢間比較では、雄の日齢 25、雌の日齢 15 はそれ以前よりも高かった。
4. LPS 群の IL-6 mRNA 発現は、雄の日齢 5、15、25、雌の日齢 15 で対照群よりも有意に高かった。LPS 群の日齢間比較では、雄では日齢 25、雌では日齢 15 が特に高かった。

以上の結果より、申請者らは、幼若ラットでは LPS 投与、すなわち免疫ストレスに対する LH 分泌の抑制反応および視床下部の GnRH 分泌調節因子である炎症性サイトカイン発現の上昇反応にストレス低反応期、いわゆる SHRP 期が存在することを明らかにし、幼若期に免疫ストレスを受けた場合、性機能に長期的な影響が及ぶ可能性を示した。

本研究成果は、生後早期のストレスと性機能との関係解明に関する有意義な知見であり、生殖内分泌学の発展に貢献するところが大きく、学位授与に値すると判定した。