



Title	Behavioural changes in young ovariectomized mice via GPR30-dependent serotonergic nervous system
Author(s)	古川, 恵
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/101492">https://doi.org/10.18910/101492</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

様式 3

論文内容の要旨

氏名（古川恵）	
論文題名	Behavioural changes in young ovariectomized mice via GPR30-dependent serotonergic nervous system (GPR30によるセロトニン神経系の調節を介した若年期卵巢摘出モデルマウスの行動変化)
論文内容の要旨	
<p>女性のライフステージにおけるエストラジオール濃度の変動は、精神疾患の原因の一つと考えられている。更年期におけるエストラジオールレベルの低下はセロトニン神経系に影響を与え、うつ病様症状や不安症状を誘発することが報告されている。しかしながら、小児期における脳と行動の調節についての報告は限定的である。さらに、セロトニン神経系の調節におけるエストロゲン受容体<math>\alpha</math>、<math>\beta</math>の役割は報告されているが、Gタンパク質共役型受容体（GPR）30の関与についてはほとんど知られていない。そこで本研究では、若年期の卵巢摘出（OVX）モデルマウスを用いて行動及びセロトニン神経系に対するGPR30の関与について検討した。</p> <p>離乳期である4週齢のOVX術により、10週齢において活動期における自発運動量の低下と、3-チャンバテストにおいて見慣れたマウスより新しいマウスの選好性が誘導されることを示した。また、OVXマウスへのG-1（GPR30アゴニスト）投与により、自発運動量と新規マウスに対する選好性が抑制された。さらに、OVXにより、縫線核領域のトリプトファン水酸化酵素遺伝子発現レベルの増加と扁桃核のセロトニン放出の増加が誘導され、G-1投与により改善されることを示した。</p> <p>以上の結果より、GPR30を介したセロトニン神経系の調節が、若年期のエストラジオール濃度の低下による活動性と社会認知行動の変化に関与していることを明らかにした。</p>	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

	氏名 ( 古川 恵 )	
	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 教授	横山 茂
	副査 教授	片山 泰一
	副査 准教授	藤田 慶大

## 論文審査の結果の要旨

女性のライフステージにおけるエストラジオール濃度の変動は、精神疾患の原因の一つと考えられている。更年期におけるエストラジオールレベルの低下はセロトニン神経系に影響を与え、うつ病様症状や不安症状を誘発することが報告されている。一方、小児期においてエストラジオールは脳の分化・発達に重要な役割を果たし、情動を調節することが考えられており、ターナー症候群や注意欠如多動症及び学習障害、また女児の不安障害などに関与することが報告されているが、その調節機構に関する報告は限定的である。

エストラジオールのシグナル伝達経路にはエストロゲン受容体  $\alpha$ 、 $\beta$  を介した古典的経路とGタンパク質共役型受容体 (GPR) 30を介した経路が存在し、エストロゲン受容体  $\alpha$ 、 $\beta$  はセロトニン神経系の調節を介して情動に作用することが報告されている。これまでGPR30は空間記憶、社会的認知、不安に関与していることが報告されているが、セロトニン神経系への関与については明らかになっていない。そこで本研究で申請者は、若年期の卵巣摘出(OVX) モデルマウスを用いて行動及びセロトニン神経系に対するGPR30の関与について検討した。

本研究では、離乳期（4週齢）のICR雌性マウスに偽手術またはOVX術を施し、OVX群を2群に分け、手術の1週間後から一方にG-1 (GPR30選択的アゴニスト) を330  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/回の用量で10～12週齢（脳の採取日）まで皮下投与した。青年期（10週齢）に、行動試験として自発運動量、オープンフィールドテスト、ガラス玉覆い隠し試験及び3-チャンバーテストの測定を実施した。また、マイクロダイアリシス法を用いて、フリームービング下における脳内の細胞外セロトニン遊離量を測定した。さらに、real-time RT-PCR法を用いて、セロトニン関連遺伝子の脳内発現レベルを評価した。

その結果、離乳期である4週齢のOVX術により、10週齢において活動期における自発運動量の低下と、オープンフィールドテストにおける過剰な探索活動、3-チャンバーテストにおいて見慣れたマウスより新しいマウスの選好性が誘導されることが認められた。また、OVXマウスへのG-1投与により、OVX誘発性の自発運動量低下及び新規マウスに対する選好性が抑制された。さらに、OVXにより、縫線核領域のトリプトファン水酸化酵素遺伝子発現レベルの増加と扁桃核のセロトニン放出の増加が誘導され、G-1投与により改善されることが示された。以上の結果より、申請者は「GPR30の活性化はセロトニン神経系を調節し、若年期のエストラジオール濃度の低下による活動性と社会認知行動の変化を改善する」と結論した。

本研究の結果は、若年期におけるエストラジオールの情動の調節にGPR30を介したセロトニン神経系の調節が関与することを示した初めてのものである。GPR30を介した神経伝達物質の放出制御の一部を明らかにしたことは、思春期における女性の精神疾患、とりわけ発達障害や若年女性アスリートの無月経に起因する体調不良でのエストラジオールの作用メカニズム解明に寄与するものであり、当研究科の学位授与に値すると考えられる。