



Title	Differential expression of oxytocin receptor mRNA in the developing rat brain
Author(s)	吉村, 亮一
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40079
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	吉 村 亮 一
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 9 7 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 9 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科生理系専攻
学 位 論 文 名	Differential expression of oxytocin receptor mRNA in the developing rat brain (発達過程におけるラット脳内オキシトシン受容体mRNAの発現)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 遠山 正彌 (副査) 教 授 三木 直正 教 授 村田 雄二

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

オキシトシン (OT) は、末梢で子宮収縮、乳汁射出などのホルモン作用を有する一方、母性行動、摂食行動、自律・体性神経機能、情動、記憶・学習に関する中枢作用をも有する。このような OT の中枢作用機序を解明するにあたり、OT の作用部位を特定することはきわめて重要である。実際に OT 含有線維は脳内に広く分布し、OT に応答する細胞や OT 結合部位の脳内分布も多数報告されている。しかし、OT 含有線維の分布と OT 結合部位の分布を比較すると、いわゆるミスマッチを示す領域が認められ、従来の、バインディングオートラジオグラフィにより同定された OT 結合部位が、OT 受容体 (OT-R) の発現部位を正確に反映しているかどうかは、異なる手法を用いてさらに多面的に検討する必要がある。そこで mRNA レベルにおける OT-R の脳内発現を、発生過程を通じて詳細に検索することを目的として以下の実験を行った。

【方法ならびに成績】

動物は妊娠 9, 13, 15, 17, 20 日目の胎仔、および生後 1, 3, 7, 14, 22, 50 日目の雄性ラットを合計 32 頭用い、深麻酔下で断頭・開頭後全脳を摘出し、クリオスタットにて 14 μ m 厚の新鮮凍結切片を作成した。本学産婦人科の木村らにより近年クローニングされたヒト・OT-R cDNA を鋳型として 35 S 標識 RNA プローブを合成し、定法にしたがって *in situ* hybridization 組織化学法を行い、フィルム・乳剤オートラジオグラフィ施行後、暗視野ならびに明視野顕微鏡にて検鏡、写真撮影を行った。その結果、脳内において最も早期に OT-R mRNA 発現が観察されたのは、妊娠 13 日目の胎仔ラット迷走神経背側核原基においてであった。脳内 OT 免疫陽性細胞・線維は出生直後まで検出されないことから、この早期の受容体に対するリガンドは、胎仔の脳内以外からの、たとえば母体あるいは胎盤からの OT である可能性が示唆される。その後 OT-R mRNA は脳内の各部位に広範に分布し、その発現様式は大別して 2 種に分類できた。第一の発現は生後の幼若な時期にのみ強く一過性に発現するもので、成熟後その発現は消失、あるいはかなり減弱した。帯状回、視床前核群、線条体、腹側被蓋野、舌下神経核においてこの一過性発現がみられた。第二の発現は、発生にともない徐々に増強して成熟レベルに達し、成熟後も恒常的な発現が持続するもので、この恒常的発現のみられた領域は前嗅核、梨状葉、分界条床核、扁桃体中心核、海馬支脚、視床室傍核、視床下部室傍核、視索上核、視床腹内側核、乳頭体上核、黒質緻密質背側部、舌下神経前位核、迷走神経背側核であった。以上

の両者の領域はオキシトシンの中樞作用とされる母性・摂食行動、自律・体性神経機能、情動、記憶・学習などに関係が深いとされる部位であり、これら mRNA の発現部位および発現の変化は、従来のバインディングオートラジオグラフィにより同定された結合部位の報告とよく一致していた。しかし一部の領域では OT-R mRNA の発現と OT 結合部位とが一致しないことが認められた。すなわち下垂体、下オリーブ核では強い結合が示されているにもかかわらず、mRNA の発現は確認できなかった。従来結合部位として報告のない AV3 V 領域、舌下神経核においては、以上とは逆に mRNA の強い発現が検出された。OT 細胞が多数存在する視床下部室傍核、視索上核においても、大細胞領域に受容体 mRNA の発現が観察され、少なくとも一部の OT 細胞は OT-R mRNA を発現しているものと考えられた。この大細胞領域における発現は生後 1～3 日目に始まり、14 日ごろ成熟レベルに達した。このことは、性的に成熟する以前の幼若期において、すでに OT の産生や放出が OT それ自身によって調節され得ることを示すものと考えられた。

【総括】

ラット脳内の OT-R 産生細胞の分布を明らかにし、脳の発達過程における OT-R の発現が mRNA レベルで劇的に調節されていることを初めて明らかにした。脳内 OT-R mRNA の発現は胎仔期より延髄背側の一部の領域にて始まり、その後、脳内の各領域における発現には一過性ならびに恒常的発現の 2 通りのパターンが認められた。これらの発現は母性・摂食行動、自律・体性神経機能、情動、記憶・学習にそれぞれ関係が深いとされる領域で認められ、さらに以上の結果は、従来の OT 結合部位の報告とよく一致していた。従って、OT 結合と OT-R mRNA 発現の一致するこれらの多くの部位において、OT-R は産生細胞のごく近傍で機能し、また、成熟後のみならず、胎仔期ならびに幼若期においても、OT が脳内で何らかの重要な役割を果たしていることが強く示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究はラット脳内におけるオキシトシン受容体 mRNA の発達過程における発現変化を *in situ* ハイブリダイゼーション法により詳細に検索し、中枢におけるオキシトシン作用部位の検討を行ったものである。

オキシトシン受容体 mRNA の発現は、脳内では最初に延髄・迷走神経背側核において検出され、発達過程における発現には恒常的な発現と一過性の発現の二通りのパターンが認められた。なかでもパペッツの記憶回路を構成する主要な領域や線条体において、幼若期に一過性の強い発現が観察され、この領域の神経回路形成過程にオキシトシンが重要な役割を果たしていることが示唆された。またこのオキシトシン受容体 mRNA の発現の変化は、従来より報告のあるオキシトシン結合部位の発達過程における変化とよく一致していたが、従来結合部位の報告されていない領域においても mRNA の発現が認められた。さらにオキシトシン産生細胞の存在する視床下部室傍核、視索上核において、生後早期からオキシトシン受容体 mRNA が発現していることが証明され、幼若期においてもオキシトシン産生にオキシトシン自身関わっている可能性が示された。

以上、本研究は脳内オキシトシン受容体の発達過程における発現動態を mRNA レベルで明らかにしたもので、オキシトシンの中樞における作用部位解析のために極めて重要な知見を新たに示したと考えられ、学位に値するものと認められる。