

平成 13 年度日米科学技術協力事業「脳研究」分野共同研究者派遣実施報告書

所属機関・職名・氏名： 日本医科大学生理学第一講座・助手・七崎 之利

研究課題： マウスの内側視索前野におけるエストロゲンレセプター（ER） β の分布
の性差と ER β のノックアウトが性的嗜好性に及ぼす影響

米国側研究機関・共同研究者：ロックフェラー大学神経生物学・行動学部門・
小川 園子助教授

派遣期間：

平成 13 年 9 月 5 日? 平成 14 年 6 月 3 日

研究の概要：

エストロゲンレセプター（ER）は脳内の核内レセプターであり、リガンド依存性の転写調節因子として、個体発生の途上で脳機能や行動を組織化し、性成熟期には活性化させる作用を媒介する。

これまで知られている古典的な受容体である ER α に加え、1996 年新たに ER β がクローニングされ、それぞれのノックアウトマウスが作製されているが、ER β の働きの詳細は未だよく分かっていない。

今回、ER β の役割を調べるために、まず野生型のマウスで ER β mRNA の *in situ* ハイブリダイゼーションを行った。マウスの内側視索前野における ER β mRNA の分布は雌に比べて雄で有意に多く、ラットの内側視索前野で報告されている分布の性差とは全く逆であることが分かった。

野生型マウスの内側視索前野について、ER β の免疫組織化学を行い、ER β タンパクの分布についても同様に雌に比べて雄で有意に多く、タンパクのレベルでもラットとは逆であることが分かった。また、ラットで報告されているような前腹側室周領域に相当する部位の ER β タンパク陽性ニューロンの密集像はマウスでは認められなかった。

さらに、雄の ER α ノックアウトマウス（ α ERKO）では、MPOA における ER β のメッセージが低下し、雌化していることがわかった。このことから、MPOA における ER β の分布に見られる性的二型性は、ER α に依存すると結論した。

ER β の分布の性差から、ER β ノックアウトマウス（ β ERKO）において性行動及び攻撃行動を調べたところ、性行動については野生型と差がないが、攻撃行動が亢進していることがわかった。これらの結果から、 β ERKO では社会的刺激に対する反応性が変化

している可能性を考え、ER β の社会的認知行動への関与を性的嗜好性テストで調べた。

実験には3室からなるアクリルボックスを用い、通風装置により刺激動物と床敷の匂いが被検体 β ERKOに直径約2cmの穴を通じて送られるようにした。通常の雄マウスは、発情雌と正常雄を刺激動物として提示すると、高い頻度で発情雌側の穴に鼻を挿入する行動（nose poking）を示す。この行動の持続時間と頻度を20分間測定し、野生型と β ERKOの雄の性的嗜好性の相違を検討した。

正常雄と発情雌を刺激動物とした今回の実験では、1週間の間隔で2回の性的嗜好性テストを行った。野生型と β ERKO雄で嗜好性に差は認められず、どちらも発情雌を好むことがわかった。

初回のテスト後一晩雌との同居をさせた後行った2回目のテストでは同居の効果が β ERKO雄のみに現れ、同居させた群では発情雌を好む傾向が持続したのに対し、非同居群では発情雌に対する嗜好を失う傾向が認められた。野生型では同居の有無は嗜好に影響を及ぼさなかった。このことから、ER β は社会的認知行動の調節に関与をしている可能性を考えている。

以上のことから、(1)内側視索前野におけるER β の発現はmRNA、タンパクの両レベルで雄マウスの方が雌よりも有意に多い；(2)この相違はER α を介する作用と推測される。；(3)ER β が性的嗜好性という社会的認知行動の調節に関与する可能性が示唆された。