

(様式3号)

学 位 論 文 の 要 旨

氏名 Mir Rubayet Jahan

〔題名〕 Species differences in androgen receptor expression in the medial preoptic and anterior hypothalamic areas of adult male and female rodents.

(雌雄成獣齧歯類の内側視索前野及び視床下部前野におけるアンドロゲン受容体発現の種差)

〔要旨〕

The medial preoptic and anterior hypothalamic areas (MPO/AH) are important androgen targets regulating homeostasis, neuroendocrinology and circadian rhythm as well as instinctive and sociosexual behaviors. Although species differences between rats and mice have been pointed out in terms of morphology and physiology, detailed distributions of androgen receptor (AR) have never been compared between the two rodents. In the present study, AR distribution was examined immunohistochemically in serial sections of the MPO/AH and compared for adult rats and mice. Western blotting and immunohistochemistry clearly demonstrated that AR expression in the brain was stronger in mice than in rats and was stronger in males than in females. In addition, we also found (1) an “obliquely elongated calbindin-ir cell island” in mice medial preoptic nucleus (MPN) expressed AR intensely, as well as the sexually dimorphic nucleus in the MPN (SDN-MPN) in rats, strongly supporting a “putative SDN-MPN” previously proposed in mice; (2) AR expression in the suprachiasmatic nucleus (SCN) was much more prominent in mice than in rats and differed in localization between the two species; (3) a mouse-specific AR-ir cell cluster was newly identified as the “tear drop nucleus (TDN)”, with male-dominant sexual dimorphism; and (4) two rat-specific AR-ir cell clusters were also newly identified as the “rostral and caudal nebular islands”, with male-dominant sexual dimorphism. The present results may provide basic morphological evidence underlying species differences in androgen-modified psychological, physiological and endocrinergic responses. Above all, the findings of the mouse-specific TDN and differing AR expression in the SCN might explain not only species difference in gonadal modification of circadian rhythm, but also distinct structural bases in the context of transduction of SCN oscillation. The current study could also serve as a caution that data on androgen-sensitive functions obtained from one species should not always be directly applied to others among rodents

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1396 号	氏 名	Mir Rubayet Jahan
論文審査担当者	主査教授	岸 田 義 文	
	副査教授	篠 田 晃	
	副査教授	美津島 大	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Species differences in androgen receptor expression in the medial preoptic and anterior hypothalamic areas of adult male and female rodents. (雌雄成獣嚙歯類の内側視索前野及び視床下部前野におけるアンドロゲン受容体発現の種差)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Species differences in androgen receptor expression in the medial preoptic and anterior hypothalamic areas of adult male and female rodents. (雌雄成獣嚙歯類の内側視索前野及び視床下部前野におけるアンドロゲン受容体発現の種差)			
掲載雑誌名 <i>Neuroscience</i> 第 284 巻 第 一 号 P.943 ~ 961 (2015 年 1 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>内部環境における脳の形態形成因子あるいは活性調整因子として、アンドロゲンはアンドロゲン受容体 (AR) を介して脳の構造・機能的性分化や全般的活性調節、特に雄の神経内分泌環境制御、生殖行動や攻撃行動の制御、欲動活性制御、記憶活性制御、日内変動リズム制御等に重要な働きをする。アンドロゲンの脳活性調節機能の低下は認知症やうつ病、不眠症や性的欲動の低下、筋力の低下など Late-onset hypogonadism (LOH) syndrome の発症原因としても注目される。一方、詳細な脳内アンドロゲン受容体の発現解析の報告はなく、ラット・マウス間で種差も指摘され、遺伝子改変マウスのデータの適用範囲も不明のままである。本研究では主たる脳内標的領域である視索前野や前視床下部における成獣ラットおよびマウスの AR の詳細な発現分布をニッスル染色および免疫組織化学的観点から明らかにし、両者を比較検討した。</p> <p>申請者は、ウェスタンブロットと免疫組織化学法から、AR 発現がラットよりマウスで高く発現することを報告し、次に完全連続切片標本の詳細な解析により、両者で AR の脳内発現の局在性の違いを報告した。ニッスル染色や AR 染色でラット内側視索前野に同定できる内側視索前核一性的二型核 (SDN-MPN) がマウスは見られないこと、AR と calbindin を共発現する細胞群が両者に存在し、これが SDN-MPN に相当することを指摘した。また視交叉上核ではマウス特異的にコア部で AR 発現が強く、ラットではほとんど発現が見られないことを見出し、概日周期に対するアンドロゲン感受性の種差を説明しうる根拠を提示した。さらに視床下部前野では、SCN 背側近傍にマウス特異的 AR 陽性 calbindin 陽性の新規神経核を同定し、“tear drop nucleus (TDN)” と命名した。ラットにおいても視床下部前野の吻側端と尾側端に AR 陽性 calbindin 陽性オキシトシン陰性バゾプレッシン陰性の 2 つの小さなラット種特異的神経細胞群を見出し、“rostral nebular islands (RNI)”、“caudal nebular islands (CNI)” と命名した。TDN、RNI、CNI のそれぞれ神経核の大きさおよび細胞数を雌雄で比較し、いずれも雄優位な性的二型核であることを明らかにした。最後に申請者は、アンドロゲンによる概日周期調節機構におけるマウス TDN の位置づけや、ラット RNI、CNI が内側視索前野を含む生殖行動神経ネットワークの一部である可能性について考察している。</p> <p>以上、本論文は脳内での AR の発現分布を詳細に検討し、世界で初めて局在の種差を明らかにし、種特異的な AR 陽性神経核群を新規に発見し、雄性優位の性差も明らかにした。これら脳の構造的背景の種差は、脳機能活性調節のアンドロゲン依存性の種差の根拠を提示しており、また種間でのデータを適用する際に注意が必要であることを警告している点で、非常に有用な情報をもたらしており、学位論文として価値あるものと認められた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			