

【目的】芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor : AHR) は、リガンド活性化型の転写因子である。欠損マウスを用いた表現型解析により、AHR は肝血管系、生殖腺および免疫機能の機能維持などの多彩な生理機能を有することが示唆されている。一方、AHR は発生期から恒常的に発現しており、未分化細胞で発現が高く分化に伴って低下する。すなわち、発生期の細胞分化・成熟過程に重要な役割を担うと推定されるが、胎児期における役割には不明な点が多い。本研究では、AHR が胎児脳下垂体における黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH、性ホルモン合成の制御因子) の正常発現に重要であり、これによって生殖腺の性ホルモン合成を制御し、脳分化・性成熟に重要な役割を演じるとの新たな可能性に着目した検討を実施した。

【方法】AHR 欠損ラット雄胎児および新生児より脳下垂体、精巣および血清を採取し、LH および性ホルモン合成系タンパク質の発現を解析すると共に、血中のホルモンレベルを定量した。さらに、成長後の AHR 欠損雄ラットを用いて交尾行動試験を行うと共に精巣および精巣上体の組織学的解析および精子数測定を行い、野生型との違いを比較した。

【結果】AHR 欠損ラット胎児においては、野生型胎児に比較して LH 合成量が低下しており、これと符合して精巣における性ホルモンレベルが低値を示した。AHR 欠損による LH/性ホルモンレベルの低下は、新生児期までは同様に見られたが成長後には消失し、出生前後に一過的であることが確認された。出生前後の一過的な性ホルモン刺激は、脳の性分化に必須である。この事実と合致して、AHR 欠損雄ラットでは脳の性分化の指標である視床下部の神経集合核が縮小すると共に交尾行動能力が低下することが明らかになった。加えて、精巣および精巣上体の組織学的解析により、精巣細胞の萎縮と精子数および精子運動能の低下傾向も観察された。以上の成果から、AHR は出生前後の脳下垂体 LH の発現制御に重要であり、これによって精巣の性ホルモン合成系、ひいては脳の性分化・性成熟に寄与する可能性が見出された。

脳分化・性成熟への AHR の寄与：胎児期の脳下垂体・生殖腺軸における性ホルモン合成制御

