

## 性ホルモンによる脳の性分化

弘前大学医学部生理学第一講座 佐久間 康 夫

Sexual Differentiation of the Brain

Yasuo SAKUMA

*Department of Physiology I,  
Hirosaki University School of Medicine*

Lesion and electrical stimulation studies suggested antagonistic effects between the ventromedial hypothalamic nucleus (VMN) and the medial preoptic area (POA) on the control of lordosis, a sex-specific, estrogen-dependent component of female reproductive behavior in the rat. VMN cells with axons to the midbrain central gray (CG) have been demonstrated as a neural substrate for estrogen-induced facilitation of lordosis. Indeed, the excitability of these VMN cells in the ovariectomized females and neonatally castrated males increased following estrogen treatment, along with the behavioral activation. At the same time, marked suppression of the POA cells with projections to either the CG or ventral tegmental area was induced. Estrogen had no effect on the excitability of these neurons in the VMN and POA in the males castrated as adults or in the neonatally testosterone-treated females. In these animals, behavioral responses to estrogen was also absent. Mechanisms of the desensitization of the developing rat brain by sex steroids, which lead to the sexual dimorphism in the adult brain, are discussed.

Key words: sexual dimorphism, lordosis, brain development,  
性行動, 脳の雌雄差.

多くの実験動物において、生殖に関する内分泌や行動には著明な性差が存在する。内分泌学的に最も特徴的なものは雌における性周期の存在で、雄では生殖機能に関して内因性の周期といったものは存在しない。この性差は基本的にはヒトにおいても同様である。卵巢の成熟卵

胞から分泌されるエストロゲンが前脳・内側視索前野に作用して黄体形成ホルモン放出ホルモンの分泌を起こし、下垂体からの黄体形成ホルモンの一過性の大量放出を介して排卵が起こる、エストロジェンの正フィードバックと呼ばれる現象が性周期の基盤となっている<sup>9)</sup>。排卵

Reprint requests to: Yasuo SAKUMA,  
Department of Physiology I, Hirosaki  
University School of Medicine, Hirosaki  
036, JAPAN.

別刷請求先: 〒036 弘前市在府町5  
弘前大学医学部生理学第一講座  
佐久間 康 夫

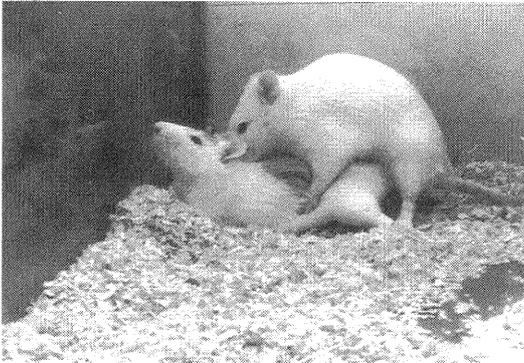


図1 雌雄ラットの交尾行動

(右)がマウントし、前肢により雌の側腹部を保持、会陰部を圧迫しているのに対し、雌は脊柱を背湾し頭部と骨盤を挙上したロードーシスを示している

により卵胞が破壊されると一周期が終了し、新たな卵胞の成長と共に次の周期が始まる。雄においては卵巣の欠如ではなく、中枢性にエストロゲンが無効であるために周期性が失われていることは、エストロゲンの投与が何ら黄体形成ホルモン分泌を起こさないことから推定できる。生殖行動に見られる性差も脳の性的な相違を端的に反映している。異性の認識や、配偶、交尾、育仔などに関わる固有の行動パターンが個々の動物種のそれぞれの性に認められる。ラットでは発情状態の雌は雄の面を駆け抜けて突然立ち止まったり、頭部を激しく振る誘惑行動を示し、雄の行動を誘発する。雄のマウンティングにより側腹部や、尾根、会陰部の皮膚に触・圧刺激が加えられると雌は脊柱を背屈し、臀部や尾を挙上するロードーシスと呼ばれる姿勢反射を起こして交尾を許容する(図1)<sup>20)24)</sup>この反射は、卵巣由来のエストロゲンとプロゲステロンの作用に依存する。黄体形成ホルモンの分泌と同様、成熟雄ラットを去勢後これらのホルモンを投与してもロードーシス反射は起こらない。

#### 雌ラットの性行動の神経回路

卵巣摘出ラットにおいて極く微量のエストロジェンの結晶を視床下部腹内側核に定位的に植え込むと、全身投与と同程度のロードーシス促進効果が得られる<sup>4)</sup>。腹内側核の電気刺激によりロードーシスの促進がおり、この部位を破壊することによりエストロジェンのロードーシス誘発効果が見られなくなることから、腹内側核の下行性の出力は、エストロゲンにより促進され、ロードーシス発現にいたると考えられる<sup>26)</sup>。他方、腹内側核の吻側に位置する内側視索前野を電気凝固により破壊した

雌ラットでは、ロードーシスの誘発に必要とされるエストロジェンの絶対量の減少が報告されている<sup>22)</sup>。視索前野へのエストロゲン結晶の植え込みも、腹内側核よりは比較的少量を要するものの、ロードーシスを起こし得る<sup>4)</sup>ことや、エストロジェンの全身投与により、高度のロードーシスを示す雌ラットやハムスターにおいて、内側視索前野の電気刺激がロードーシスを抑制することから<sup>13)</sup>、この部位にはエストロゲンによって脱抑制を受けるロードーシス抑制機構の存在が想定される<sup>5)</sup>。もっとも、内側視索前野のみにこのようなロードーシス抑制機構が限局しているわけではないことは、この部位の背側にあって密接な神経連絡を有する内側中隔を破壊してもロードーシスの著しい促進が起こること、とりわけ雄ラットでも中隔と内側視索前野の神経連絡の遮断により、エストロゲンによるロードーシスの誘起が可能である<sup>33)</sup>ことなどから示唆されている。

腹内側核の下降性出力は、中脳中心灰白質ニューロンを経由し、延髄網様体脊髄路の起始ニューロンに促進性シナプスを送っている<sup>24)</sup>。視床下部腹内側核から中脳中心灰白質に至る系は、解剖学的にも電気生理学的にもシナプス介在のない、直接投射である<sup>26)28)</sup>。中心灰白質・視蓋深部を電気刺激することにより、急速かつ一過性のロードーシスの亢進が起こる<sup>26)</sup>。

#### 性ホルモン感受性の神経回路

解剖学的には、腹内側核から中脳中心灰白質に至る下行性投射は、第三脳室壁に沿って尾方に向かい背側縦束の一部となる室傍線維系と、核から一端前側方ないし側方に向かい、内側前脳束に合流して尾側に向かう側方投射線維の二つに大別される(図2)<sup>1)</sup>。側方投射が切断された雌ラットは、エストロゲン投与に反応せず、ロードーシスを示さない<sup>14)</sup>。卵巣摘除雌ラットにおいて、小ナイフで腹内側核の側方投射、または室傍線維を選択的に切断した上で、中心灰白質の電気刺激を行い腹内側核に誘発される逆行性興奮を観察した<sup>1)</sup>。室傍線維切断群、すなわち腹内側核を側方に去る線維群が残存する動物においてのみ、エストロゲン前処置によって逆行性興奮閾値が低下し、絶対不応期が短縮した。すなわち、腹内側核に分布し、エストロゲンにより興奮するニューロンは核を側方に去る投射を持つ<sup>1)</sup>。

次に逆行性活動電位の細胞外の広がりから、細胞体の大きさの推定を試みた。細胞体の大きなニューロンの活動電位は膜を横断する電流量が多いので細胞外の電位も大きく、より遠方から探知される。記録電極を移動しながら10 $\mu$ mおきに細胞外電位の大きさをプロットし、



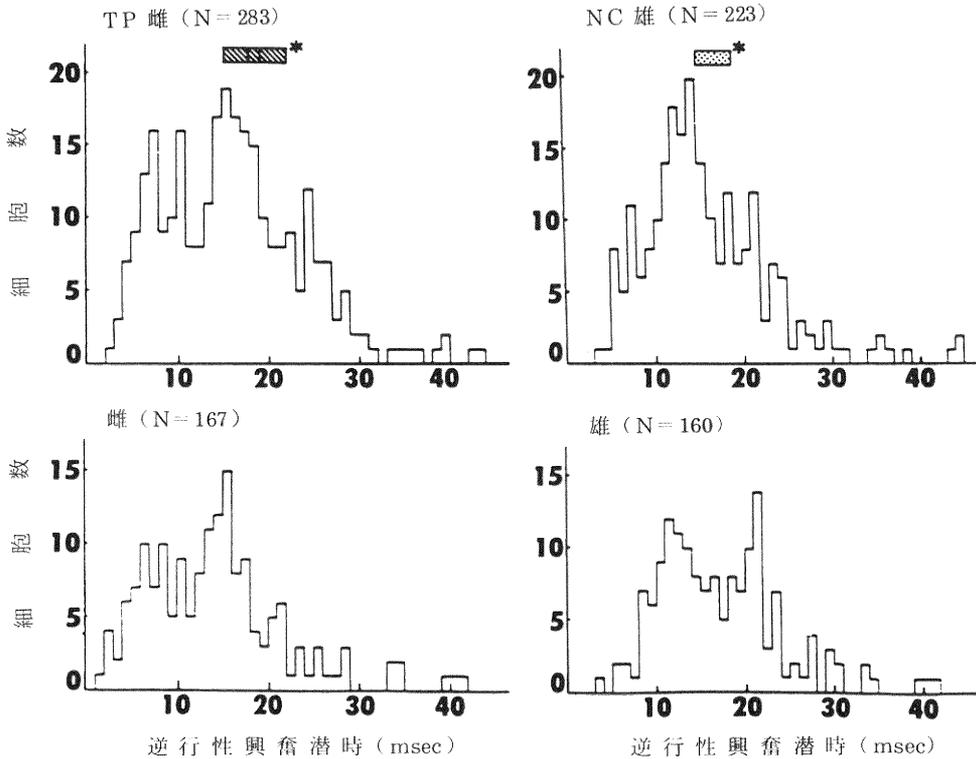


図4 中脳中心灰白質の電気刺激により視床下部腹内側核とその周辺に誘発された逆行性興奮の潜時の分布を雌雄、出生当日に去勢した雄（NC雄）、出生第5日にテストステロン処置を受けた雌（TP雌）のそれぞれについて示す。\*、出生後の内分泌処置により有意の相違を生じた細胞群の潜時分布を示す（ $P < 0.05$ , Kolmogorov-Smirnov test）

成とテストステロンの分泌の開始に引き続いており、中枢神経の側では神経細胞の分化の特定の段階と一致している可能性がある。性分化に関わる脳の諸構造が未熟な状態で生まれてくるラット、ハムスター、ハトなどでは臨界期が出生後にあり、ヒト、モルモット、ウズラなど脳の発育が比較的進んだ段階で分娩される動物では性分化が胎児のうちに完了する。例えば甲状腺機能亢進状態では脳の性ホルモン感受性の期間が短縮し、逆に甲状腺機能低下症ではこの期間が遷延することは、脳の発育途上の特定の段階に限って性ホルモン感受性が現れることを示唆するものと思われる<sup>12)</sup>。

雌ラットの脳の雄型化はテストステロンだけではなく、女性ホルモンであるエストロジェンを多量に与えたり、diethylstilbestrol (DES) といった合成女性ホルモンによっても起こる<sup>10)</sup>。精巣由来の男性ホルモンと卵巣由来の女性ホルモンとは近縁の物質であるので、脳内における酵素反応により容易に相互に転化する<sup>12)</sup>。テスト

ステロンは脳内の芳香化酵素によりエストロジェンに転化する。芳香化酵素の阻害剤を母体に投与して得られた雄新生仔では、脳の雄型化が徹底せず、成熟後去勢しエストロジェンを与えるとロードーシスを示す雄が得られる<sup>30)</sup>。逆に芳香化反応の基質とならない男性ホルモンである5- $\alpha$ -ジヒドロテストステロンは外生殖器の雄型化には有効であるが脳の性分化には無効である<sup>16)</sup>。男性ホルモン受容体を遺伝的に欠いた突然変異 (tfm)<sup>19)</sup>マウスは精巣を有し、高い血中テストステロン濃度を示す遺伝的な雄であるが、男性ホルモン受容体の欠損により外部生殖器などが雌型の表現型を示す。この動物は正常なエストロジェン受容体を持っており、内分泌的にも、行動上も脳が雄型化していることが確かめられている。この例も脳の雄型化がエストロジェン受容体を介することを示すものである。このような観察から脳の性分化を実際に引き起こしているのはエストロジェンであると結論される<sup>12)</sup>。

新生仔の血漿グロブリン分画には選択的にエストロジェンを結合するものがあり、結合されたエストロジェンは脳血液関門を通過することができない、この現象は胎児の脳の性分化が母体や胎盤に由来するエストロジェンに影響を受けないで遂行されることを保障するものである。エストロジェン結合蛋白は発生の一時期に限って肝臓で産生される血漿グロブリンの一種であって、多量のエストロジェンにより飽和された場合、またこの蛋白には結合しない DES のような合成エストロジェンが投与された際にはホルモン分子の脳内への移行を阻止することができず、その結果脳の雄型化が起こると解釈される<sup>12)</sup>。このように、発育途上にテストステロンやエストロジェンが作用すると、雌雄を問わず成熟後の脳は雄型に分化し、エストロジェンやプロゲステロンに対する感受性が失われるという一見逆説的な結果が招来されることとなる。

発育途上における性ホルモンの作用により脳に生じた雌雄差については、他にも形態学的あるいは生理学的な知見が集まりつつある。形態学的には細胞単位では核や核小体などの細胞内器官の大きさ、樹状突起やシナプスの様式や発達の程度<sup>7)23)</sup>、あるいは特定の部位に分布するニューロンの密度や数の大小<sup>6)</sup>といった相違が雌雄の間で認められ、また上に述べたような内分泌学的操作により実験的な性分化の異常を起こすことが可能である。これらの相違は内分泌学的に、あるいは行動上で性的に異なった機能の調節に関与すると考えられる内側視索前野<sup>6)</sup>や視床下部内側底部<sup>2)</sup>、あるいは扁桃核<sup>17)</sup>などの部位について報告されているが、このような相違が実際にどのような機能的性差の基盤になっているかについては殆ど判っていない。

形態学的性差と機能的性差の対応が判明している例としては、カナリア<sup>18)</sup>やキンカチョウ<sup>7)</sup>の発声中枢である線条体や原線条体の諸核が歌をうたう雄では大きく、雌では発達していないが、ふ化直後の雌にエストロジェン投与を行うとこれらの神経核の体積が大きくなり、成熟後の男性ホルモンの投与に反応して雄と同様に囀りようになる例がある。

囀り行動には、歌の学習と行動表現の両側面があるが、性ホルモンは囀りの運動制御を支配する<sup>15)</sup>。雄ラットの交尾の際のペニスの動きに関わる肛門拳筋と球海綿体筋を支配する脊髄運動ニューロン核は雄に特有で、これらの筋が痕跡的となっている雌では運動ニューロンも脱落している<sup>11)</sup>。また、ラットの内側視索前野の一部の神経細胞群の体積、すなわち細胞の数が雄では雌の約5

倍となっており、出生直後の内分泌学的処置によりこの性差を逆転することが可能である<sup>6)</sup>。この相違はマウスでは存在せず、スナネズミでは成熟後も血中テストステロンの存在に依存するなど種により微妙に異なっている。スナネズミではこの部位は破壊実験によって雄の交尾行動の促進部位と推論されている<sup>3)</sup>。

#### 展望—性ホルモンによる脳の性分化の分子機序

性ホルモンが脳の性分化を起こすに当たって、神経細胞の構造蛋白の合成が直接制御されているのか、なんらかの機能分子が介在するのかという問題がある。最近我々は、出生後の雌ラット新生仔の側脳室内に抗神経成長因子抗体を投与することにより、行動上も、電気生理学的に見ても、テストステロン投与による脳の雄型化が防止され、成熟後エストロジェン投与により興奮性を増し、ロードーシスを示す能力を保持していることを示した<sup>34)</sup>。一般にステロイドホルモンは受容体との結合の後に遺伝情報の活性化を起こし、蛋白分子の合成を起こすことが知られている。性ホルモンによる脳内神経回路の性分化に際しても、合成された機能蛋白分子を介して神経細胞の発育を調節すると考えられる。この分子が神経成長因子そのものであるのか、この物質と交叉抗原性を有する他の物質であるのかは不明である。嗅球、視床下部、内側視索前野、大脳皮質などの培養組織液中にエストロジェンとインシュリンを添加すると、神経突起の成長が相乗的に加速される。この効果は対象組織にエストロジェン受容体が分布する部位でのみ有効であり、さらに二つのホルモンのいずれかを単独で作用させた場合にははるかに小さな変化しか得られないという<sup>31)</sup>。この場合にも、必要とされるインシュリンの量が生理学的血中濃度より高いことから、実際にはインシュリン分子そのものではなく、類縁のインシュリン類似成長因子などが候補にあがっている。

ステロイドホルモン受容体蛋白の遺伝子の塩基配列は癌遺伝子のあるものと近縁なことが報じられている。双方の遺伝子産物に正常細胞の分化増殖過程や分化を調節するものがある。脳についてもいくつかの組織特異的な遺伝子が証明されているが、神経細胞の発生、分化、増殖、移動といった脳の発育の諸段階のいずれの時期に、どのような形で作用しているかについては十分な理解が得られていない。脳の性分化過程の研究から、遺伝子またはその産物の解析が進むことにより、中枢神経系の再生修復や、性的に異なった罹患率を示したり、生殖内分泌機能との関連が疑われる神経精神疾患の病態についての理解が深まると考えている。

## 謝 辞

ここに引用した私共の研究は科学研究費補助金、工藤学術財団、新潟大学学術奨励会、内藤記念科学振興財団、公益信託成茂神経科学研究基金、新潟県医師会、持田医学薬学研究財団、上原生命科学財団などの助成を得て、新潟大学生理学第二講座において赤石隆夫講師と共同で行ったものである。ご支援賜った故小林庄一、本間信治、新島旭各教授ならびに生理学教室の皆様には感謝します。

## 参 考 文 献

- 1) Akaiishi, T. and Sakuma, Y.: Projections of oestrogen-sensitive neurones from the ventromedial hypothalamic nucleus of the female rat, *J. Physiol. (Lond.)*, **372**: 207~220, 1986.
- 2) Arai, Y.: Synaptic correlates of sexual differentiation, *Trends Neurosci.*, **4**: 291~293, 1981.
- 3) Commins, D. and Yahr, P.: Lesions of the sexually dimorphic area disrupt mating and marking in male gerbils, *Brain Res. Bull.*, **13**: 185~194, 1984.
- 4) Davis, P.G., McEwen, B.S. and Pfaff, D.W.: Localized behavioral effects of tritiated estradiol implants in the ventromedial hypothalamus of female rats, *Endocrinology*, **104**: 898~903, 1979.
- 5) Edwards, D.A. and Einhorn, L.C.: Preoptic and midbrain control of sexual motivation, *Physiol. Behav.*, **37**: 329~335, 1986.
- 6) Gorski, R.A., Gordon, J.H., Shryne, J.E. and Southam, A.M.: Evidence for a morphological sex difference in the medial preoptic area of the rat brain, *Brain Res.*, **148**: 333~346, 1978.
- 7) Gurney, M.E. and Konishi, M.: Hormone-induced sexual differentiation of brain and behavior in zebra finches, *Science*, **208**: 1380~1383, 1980.
- 8) Harris, G.W. and Levine, S.: Sexual differentiation of the brain and its experimental control. *J. Physiol. (Lond.)*, **181**: 379~400, 1965.
- 9) Kalra, P.S. and Kalra, S.P.: Control of gonadotropin secretion, in Imura, H. ed., *The Pituitary Gland*, pp. 189~220, Raven Press, New York, 1985.
- 10) Keefer, D. and Holderegger, C.: The ontogeny of estrogen receptors: brain and pituitary, *Dev. Brain Res.* **19**: 183~194, 1985.
- 11) Kurz, E.M., Sengelaub, D.R. and Arnold, A.P.: Androgens regulate the dendritic length of mammalian motoneurons in adulthood, *Science*, **232**: 395~398, 1986.
- 12) MacLusky, N.J. and Naftolin, F.: Sexual differentiation of the central nervous system, *Science*, **211**: 1294~1303, 1981.
- 13) Malsbury, C.W. and Daood, J.T.: Sexual receptivity: critical importance of supraoptic connections of the ventromedial hypothalamus, *Brain Res.*, **159**: 451~457, 1978.
- 14) Malsbury, C.W., Pfaff, D.W. and Malsbury, A.M.: Suppression of sexual receptivity in female hamster: neuroanatomical projections from preoptic and anterior hypothalamic electrode sites, *Brain Res.*, **181**: 267~284, 1980.
- 15) Marler, P., Peters, S., Ball, G.F., Dufty, A.M., Jr. and Wingfield, J.C.: The role of sex steroids in the acquisition and production of birdsong, *Nature*, **336**: 770~772, 1988.
- 16) McEwen, B.S., Davis, P.G., Parsons, B. and Pfaff, D.W.: The brain as a target for steroid hormone action, *Ann. Rev. Physiol.*, **2**: 65~112, 1979.
- 17) Nishizuka, M. and Arai, Y.: Sexual dimorphism in synaptic organization in the amygdala and its dependence on neonatal hormone environment, *Brain Res.*, **212**: 31~38, 1981.
- 18) Nottebohm, F.: Testosterone triggers growth of brain vocal control nuclei in adult female canaries, *Brain Res.*, **189**: 429~436, 1980.
- 19) Olsen, K.L.: Androgen-insensitive rats are defeminised by their testes, *Nature*, **279**:

- 238~239, 1979.
- 20) パフ, D.W.: エストロジェンと脳機能 (佐久間康夫訳), 西村書店, 新潟, 1984.
- 21) Phoenix, C.H., Goy, R.W., Gerall, A.A. and Young, W.C.: Organizational action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig, *Endocrinology*, **65**: 369~382, 1959.
- 22) Powers, B. and Valenstein, E.S.: Sexual receptivity: facilitation by medial preoptic lesions in female rats, *Science*, **175**: 1003~1005, 1972.
- 23) Raisman, G. and Field, P.M.: Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen, *Brain Res.*, **54**: 1~29, 1973.
- 24) 佐久間康夫: 性ホルモンの中枢作用—生殖行動の神経学的基盤, *新潟医学会雑誌*, **96**: 445~450, 1982.
- 25) Sakuma, Y.: Influences of neonatal gonadectomy or androgen exposure on the sexual differentiation of the rat ventromedial hypothalamus, *J. Physiol. (Lond.)*, **349**: 273~286, 1984.
- 26) Sakuma, Y.: Effects of estrogen and progesterone as revealed by neurophysiological methods, in Ganten, D. and Pfaff, D.W. eds., *Current Topics in Neuroendocrinology*, vol. 5, pp. 83~102, Springer-Verlag, New York, 1985.
- 27) Sakuma, Y. and Akaishi, T.: Cell size, projection path and localization of estrogen-sensitive neurons in the rat ventromedial hypothalamus, *J. Neurophysiol.*, **57**: 1148~1159, 1987.
- 28) Sakuma, Y. and Pfaff, D.W.: Properties of ventromedial hypothalamic neurons with axons to midbrain central gray, *Exp. Brain Res.*, **46**: 292~300, 1982.
- 29) Sakuma, Y. and Tada, K.: Evidence that two sizes of ventromedial hypothalamic neurones project to the mesencephalic central grey matter in rats, *J. Physiol. (Lond.)*, **349**: 287~297, 1984.
- 30) Takahashi, Y., Yamanaka, H., Akiyama, I. and Sakuma, Y.: Brain aromatase activity and behavioral consequences in the male rat treated in utero with 4-hydroxy-androstenedione, *Endocrinol. Japon.*, **36**: 29~36, 1989.
- 31) Toran-Allerand, C.D.: Estrogen effects on the developing CNS: mediation by interactions with insulin-related peptides? *Proc. Int. Union Physiol. Sci.*, **16**: 313, 1986.
- 32) Wilson, J.D., George, F.W. and Griffin, J.E.: The hormonal control of sexual development, *Science*, **211**: 1278~1285, 1981.
- 33) Yamanouchi, K. and Arai, Y.: Lordosis behaviour in male rat: effect of deafferentation in the preoptic area and hypothalamus, *J. Endocrinol.*, **73**: 381~382, 1978.
- 34) Yanase, M., Honmura, A., Akaishi, T. and Sakuma, Y.: Nerve Growth factor mediated sexual differentiation of the rat hypothalamus, *Neurosci. Res.*, **6**: 181~185, 1988.