

## 第四回性差医学研修会報告

平成 21 年 12 月 17 日

日本医科大学大学院医学研究科システム生理学分野

佐久間康夫先生

イヌやネコといった我々の身の回りのペットでも、縄張りをつくって侵入者を攻撃するのは雄、巣を作りこどもを集めて哺乳するのは雌、というように雌雄の動物の行動には目立った性差がある。行動は脳の働きが外界に表現されたものにほかならないから、行動の性差が脳の何らかの性差を反映していることが推測される。しかし、実験研究に広く用いられているラットで詳しく調べてみても、脳の幾つかの部位に見られる形態的な性差や雌雄で見られる神経細胞の電気生理学的相違と特定の機能の関連に関する知識は、意外なほど少ない。行動が日照時間や気温といった外部環境、血中ホルモン濃度や自律神経緊張といった体内のさまざまな条件に大きな影響を受けることも、脳と行動の関連の理解を難しくしている。

ラットに限らず多くの哺乳類では、卵を産する雌に内分泌周期があり、卵の成熟と一致して発情状態となる。雄では精子の産生が連続的に起こっているため、発情した雌に受精することが常時可能である。このような(1)性周期の有無と(2)雌雄に固有の性行動について、今回は紹介することにしたい。

雌ラットでは4日に一回排卵が起こる。これは卵の成熟にともなって卵巣から分泌されるエストラジオールが、視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)ニューロンを興奮させ、分泌されたGnRHが下垂体前葉に作用して黄体形成ホルモンの一過性大量分泌を起こすためである。GnRHニューロンには $\alpha$ 、 $\beta$ の何れを問わずエストロゲン受容体(ER)がないので、GnRHをなんらかの形で支配する神経回路にエストラジオールが作用する結果と考えており、雄ではこの回路のエストロゲン感受性が失われているためにGnRH分泌がおこらない。エストラジオールの作用部位の一つとして、我々は前腹側室周囲核(AVPV)のER $\beta$ 陽性ニューロンを考えている。この部位は雌では目立って細胞密度が高く、雄とは全く異なった様相を示している。GnRHニューロンはNKCC1と呼ばれるイオン輸送分子の作用により細胞内塩素イオン濃度が高く、GABA<sub>A</sub>チャネルの活性化で興奮することが判明したので、回路のいずれかにGABAが関与することを想定している。

回路のエストロゲン感受性やAVPVの形態に見られる雌雄差は遺伝的性別とは独立に、脳の個体発生の特定の時期に性ホルモンが存在することで起こる。脳の性分化の感受性期と呼ばれるこの時期はラットでは周産期にあたる。雄では精巣が自律的に多量のテストステロンを分泌するが、雌の卵巣はこの時期にはエストラジオールを分泌していない。ただし、母体や胎盤由来のエストロゲンは血中の結合タンパクにより、脳内への移行が阻止される。テストステロンは脳内に入り、脳内でアロマターゼにより芳香化されてエストラジオールとなり、ER $\alpha$ を介して脳の雄型化を起こす。つまり、性周期は消失し、AVPV

は雄型化する。この過程をアロマターゼ仮説と呼び、特定の時期に働いて不可逆的であることから性ホルモンの形成的作用とも呼んでいる。

性ホルモンの形成的作用によって顕著な形態的相違を示すもう一つの部位が、内側視索前野の性的二型核(SDN-POA)である。この核は AVPV とは逆に雄ラットでニューロンの数が多く、体積では雌の5倍を占める。SDN-POAの著しい性差にもかかわらず、この核の機能は未だ不明である。SDN-POAはこれまでラット、ハムスター、モルモット、イタチ、ヒツジ、サル、ヒトで性差が確認されており、一部には雄の雌に対する性指向をこの核に帰する報告があるが、我々の実験では再現できていない。最近我々は複数の系統のマウスでSDN-POAの存在を確認し、性ホルモンの形成的作用によりこの核が成立することを確認したので、今後さまざまな遺伝子操作マウスを使ってこの核の機能を調べることにしている。なお、匂いを手掛かりとする性指向は、ラットでは性ホルモンの形成的作用を受けず、成熟ラットの性腺を除去後、性ホルモンを投与することで、一過性に性指向の逆転が起こるので、SDN-POAのような形成的作用によって成立する構造に支配されているとは考えがたい。

以上、紙幅が尽きたので性行動については他に譲るが、性成熟後の性腺から分泌される性ホルモンが、雄型・雌型の脳に働くと性行動が発現する。行動は血中性ホルモン濃度の消長に対応しており、特に雌では排卵と一致することは上に述べた。このような性ホルモンの作用様式を活性化作用と呼んでいる。発情雌ラットに特異な姿勢反射であるロードーシス反射、雄のマウンティング行動は共に性特異的で、エストラジオールが視床下部腹内側核と内側視索前野のニューロンに作用し、中脳、脳幹への投射を介して起こる。雄では性行動の全面的な実現にはERとアンドロゲン受容体の双方の活性化が必要とされるが、マウンティングはER $\alpha$ を介するとされており、ここでも脳内における局所的エストラジオール産生が重要となっている。