

# 神経系の性差の研究

順天堂大学医学部第2解剖学教室

新井康允

## 研究計画

内分泌調節や行動パターンを考えると、脳に機能的な性差があることは明らかである。最近、脳に形態的な性差があることがラットやハムスターなどの実験動物で判明した。光学顕微鏡レベルでは、ラットの視索前野の内側部の一部の神経細胞群に雌雄差があり、雄の方が雌より神経細胞群の大きさが大きく、細胞数も多い<sup>4)</sup>。この他に、扁桃体内側核でも神経核の体積に雌雄差があることが知られている<sup>5)</sup>。これらの神経細胞群の大きさは遺伝的に雌雄で決まっているのではなくて、周生期のホルモン環境によって決まる。

さらに、電子顕微鏡レベルでは、視索前野の背内側部、視床下部弓状核、扁桃体内側核でシナプス結合パターンに性差があることがラットにおいて知られており、これらの部位の神経回路の配線の雌雄パターンについても、出生時には未分化で、出生後早期の性ホルモン環境によって決まることが判明している<sup>1)</sup>。

本研究では、脳内で構造的性差の認められる部位を検索し、その性差が発現する機序を生後発生の過程で追及しようとするものである。これは自閉症の発症頻度に性差があり、男児に有意に多いという事実と関連して興味深い問題であると考えられる。

## 研究経過及び方法

ウイスター系雌雄ラットを用いて、今回は主として、視床下部腹内側核、扁桃体内側核、分界条床核に注目して、光学顕微鏡あるいは電子顕微鏡的に研究した。上記の神経核は本能行動や情動行動や内分泌調節に関係していると考えられている。

光学顕微鏡レベルの研究：10%ホルマリン固定後、50 $\mu$ で連続凍結切片を作り、クレンジール・バイオレット染色した。前額断の視床下部中部の標本を

4切片毎に、腹内側核の輪郭をマイクロビューアーを用いてトレース(140倍で)し、画像解析装置を用いて各平面における腹内側核の面積を測定して、FACOM230-15を用いて体積を算出した。

扁桃体内側核については既に上記の方法で神経核の体積の性差の存在を明らかにしたので、この神経核のニューロンの樹状突起の広がりや棘突起について、Golgi染色(rapid Golgi法)を施した標本によって観察した。

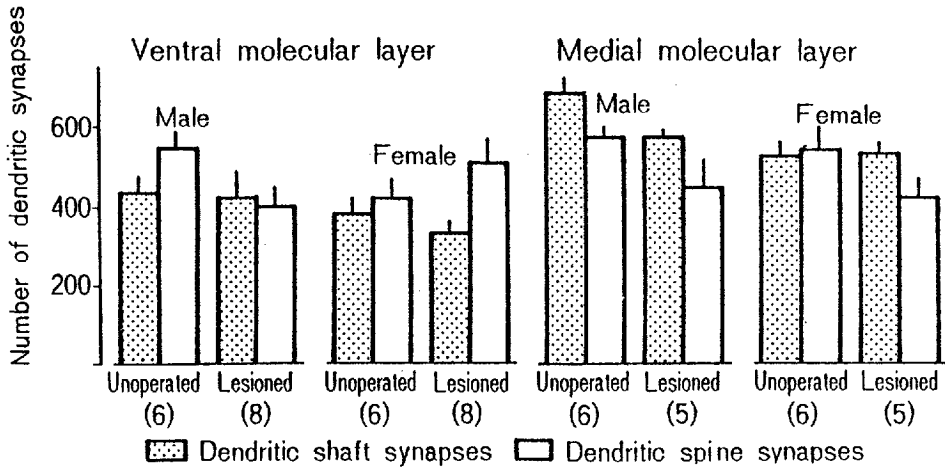
電子顕微鏡レベルの研究：電子顕微鏡ではシナプスの結合様式に注目して、扁桃体内側核と腹内側核及び分界条床核について調べた。1%グルタルアルデヒドと1%パラホルムアルデヒドの混合溶液で灌流固定後、オスミウム酸で後固定して、エボン包埋後、超薄切片を作り、各神経核の特定のレベルの神経網における樹状突起幹シナプス(幹シナプス)と樹状突起棘シナプス(棘シナプス)の10,000 $\mu$ m<sup>2</sup>当りの出現頻度を各個体について測定した。

## 研究結果

### 1. 扁桃体内側核

この神経核については、既に神経核の大きさ<sup>6)</sup>やシナプス結合パターンに雌雄差があり、それが新生期における性ホルモン環境によって決まると立証したが、今回は二つの観点から調べた。一つはこの神経核のニューロン自身における雌雄差についてであり、もう一つはこの神経核のシナプス結合パターンに性差を生じせしめる神経性入力<sup>7)~9)</sup>の解析である。

Golgi染色標本で扁桃体内側核ニューロンを観察すると、少なくとも四つのタイプのニューロンに分類出来る。その中で、樹状突起が円柱状に伸展したニューロンの出現頻度が30%と一番高く、しかも棘突起の発達がいちじるしい。このタイプのニューロンの樹状突起上の棘突起の数を単位長さ当り測定して



図一 扁桃体内側核分子層のシナプス結合パターンの性差と扁桃体後皮質核の破壊効果

みると、雄では $75.3 \pm 1.3$ で、雌では $62.5 \pm 1.4$ で、有意に雄の方が雌より棘突起が多かった( $P < 0.01$ )。棘突起はシナプス接合の場所と考えられるので、このタイプのニューロンに対する入力に性差があることが推測される。

最近、我々は扁桃体内側核の神経回路に扁桃体内回路の存在がかなりの割合を占めることを明らかにした。今回は同核の分子層の腹側部と内側部へ投射すると考えられる扁桃体後皮質核を破壊して扁桃体内側核の分子層のシナプス結合パターンが影響を受けるかを調べた。

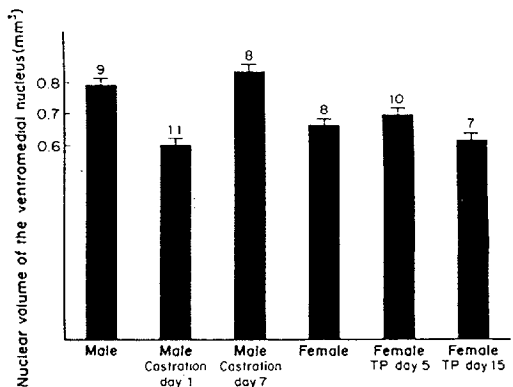
結果は図1に示す。腹側分子層、内側分子層で、手術を受けなかった雌雄間ではいずれも差が見られるが、扁桃体後皮質核を破壊された雄の扁桃体内側核のシナプス結合パターンは正常の雌に近くなることがわかった。このことは扁桃体内側核の分子層に見られるシナプス結合パターンの性差は、扁桃体後皮質核から、あるいはその部分を通過する線維とのシナプス結合によって起っている可能性が高いことが判明した。

## 2. 視床下部腹内側核

この神経核は摂食行動や性行動や攻撃行動などに関係すると考えられている。神経核の体積の雌雄差は90-100日齢において、図2に示すごとくである。体積は雄の方が雌より大きい( $P < 0.002$ )。しかし、

出生当日に去勢した動物ではその体積は減少し、正常の雌のものと変らなくなる。しかし、去勢を出生後7日におくらせると、もはや去勢の効果はなく、正常の雄と変わらない。雄を出生後3日以内に去勢すると、内分泌学的、行動学的に雌性化することが知られており興味深い。

電顕レベルでも、腹内側核のシナプス結合パターンが研究された。この神経核の腹外側部はアンドロゲンやエストロゲンの受容体含有ニューロンが多く、背内側部は性ホルモンの受容体を欠く部分である。したがって、同核内の二つの質的に異なる部分でシナプス結合様式を雌雄間で比較した。図3に示すように、性ホルモンの受容体を欠く背内側部では、性差



図二 視床下部腹内側核の体積

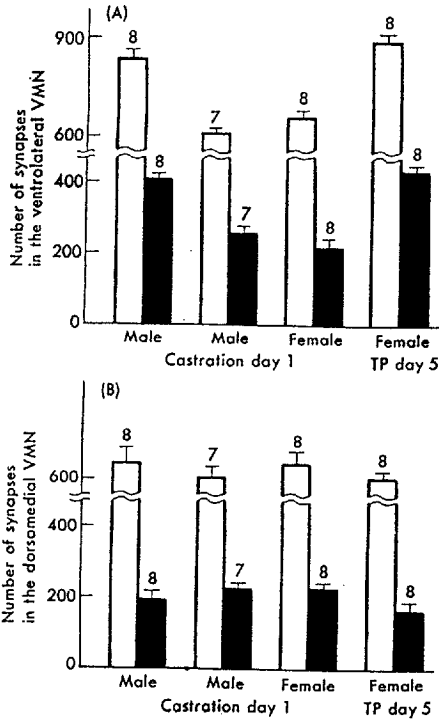


図-3 腹内側核のシナプス結合パターンの性差、白のバーは幹シナプス、黒のバーは棘シナプス

は認められなかった。しかし、性ホルモンの受容体含有ニューロンの多い腹外側部では、幹シナプス、棘シナプス共に雄の方が雌より有意に多かった ( $P < 0.001$ )。しかも、雄を出生当日に去勢したり、雌に出生後5日目にアンドロゲン (TP) を注射すると、このシナプスパターンの性転換が起ることが判明した。

### 3. 分界条床核

この核は扁桃体の入力と脳幹のモノアミン系ニューロンとの接点の一つであり、また、性ホルモンの受容体含有ニューロンの多い部分である。モルモットではこの神経核の体積に雌雄差があり、雄の方が雌より大きいという (Gorski, 未発表)。現在、この部分のシナプス結合様式を研究中である。例数が十分でなく、まだ確定的ではないが、棘シナプスと幹シナプスの比率が雌雄で差が認められるようである。

### 考察と今後の展望

神経核の体積、樹状突起の棘突起の数、シナプス

結合パターンなどをパラメーターとして、扁桃体や視床下部の構造的な性差を研究した。上記の性差が認められた部位においても出生当時は未分化であり、性的二型性は認められず、新生期の性ホルモンの作用によって性的二型が生後発生の過程で発現して行くことがわかる。また腹内側核において、性ホルモン受容体含有ニューロンの存在する部分にのみシナプスパターンに性差が見られたことは注目し得る所見であり、ラットにおいて新生期における性ホルモンの脳に対する作用は性ホルモン受容体を介して行われ、それを含む系のみに限られる可能性を示している。

性ホルモンは向神経作用を有し、発生過程において神経成長促進作用とシナプス形成作用を示すことが知られている<sup>13-3)</sup>。したがって、脳内の性ホルモン受容体含有ニューロン系に広く作用し、上記のような構造的な性差を生じさせる可能性がある。青斑核をはじめとして、多くのカテコールアミン系の神経細胞群に性ホルモンの受容体の存在が明らかにされているので、これらの部位の性差について検討をはじめている。これは今後の重要な課題の一つである。さらに、セロトニン系の神経群にも検討を加える予定である。

### 文献

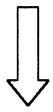
1. Arai, Y.: Synaptic correlates of sexual differentiation. *Trends Neurosci*, 4: 291-293, 1981.
2. 新井康允: 組織分化とホルモン (新井・平野編)、学会出版センター、東京、1981. p.46.
3. Arai, Y. and Matsumoto, A.: *Psychoneuroendocrinology*, 3: 31-45, 1978.
4. Gorski.: *The Neuroscience, Fourth Study Program* (F. O. Schmitt et al, eds), MIT Press, Cambridge, 1979, p 969.
5. Heritage, A. S., Stumpf, W. E., Sar, M. and Grant, L. D.: Brainstem catecholamine neurons are target site for sex steroid hormones. *Science*, 207: 1377-1379, 1979.
6. Mizukami, S., Nishizuka, M. and Arai, Y.: Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala. *Exp Neurol*, 79: 569-575, 1983.

7. 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.
8. Nishizuka, M. and Arai, Y. : Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala : Implication for sexual difference of the brain. *Brain Res*, 213 : 422-426, 1981.
9. Nishizuka, M. and Arai, Y. : Synapse formation in response to estrogen in the medial amygdala developing in the eye. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 79 : 7024-7026, 1982.
10. Nishizuka, M. and Arai, Y. : Intrinsic connection in the medial amygdala as revealed by complete deafferentation. *Neurosci. Lett*, 35 : 247-251, 1983.
11. Nishizuka, M. and Arai, Y. : Regional difference in sexually dimorphic synaptic organization of the medial amygdala. *Exp. Brain Res*. 49 : 462-465, 1983.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究計画

内分泌調節や行動パターンを考えると、脳に機能的な性差があることは明らかである。最近、脳に形態的な性差があることがラットやハムスターなどの実験動物で判明した。光学顕微鏡レベルでは、ラットの視索前野の内側部の一部の神経細胞群に雌雄差があり、雄の方が雌より神経細胞群の大きさが大きく、細胞数も多い。この他に、扁桃体内側核でも神経核の体積に雌雄差があることが知られている。これらの神経細胞群の大きさは遺伝的に雌雄で決まっているのではなくて、周生期のホルモン環境によって決まる。

さらに、電子顕微鏡レベルでは、視索前野の背内側部、視床下部弓状核、扁桃体内側核でシナプス結合パターンに性差があることがラットにおいて知られており、これらの部位の神経回路の配線の雌雄パターンについても、出生時には未分化で、出生後早期の性ホルモン環境によって決まることが判明している。

本研究では、脳内で構造的性差の認められる部位を検索し、その性差が発現する機序を生後発生の過程で追及しようとするものである。これは自閉症の発症頻度に性差があり、男児に有意に多いという事実と関連して興味深い問題であると考えられる。