

性行動賦活エストロゲン作用に対する オピオイド神経系の統合的修飾作用

久保勝知*

研究目的・研究計画

内因性オピオイド受容体の存在が明らかにされてから次々とオピオイド活性ペプチドが脳内に同定され、分離・合成がなされてきた。これらオピオイドペプチドは前脳辺縁系-視床下部-脳幹系に高濃度に存在することから個々のペプチドを含有する神経系の同定と、それらの神経学的性質が免疫組織化学的に追究されるとともに、これらペプチドの視床下部機能……行動制御、自律機能調節、内分泌機能調節……に対する作用と役割りについて膨大な研究がなされてきた。この成果の上に、各オピオイド神経系相互の関連を明らかにし、脳機能におけるオピオイドの役割りを位置付け、生体のホメオスタシス調節と適応におけるオピオイド神経系の総合的な意義を解明していくことが今後の重要な課題である。

私たちは、雌性生殖機能調節にみられる血中ホルモン変動に依存するダイナミックな脳機能変化、および体温調節やストレス適応における脳の合目的で適応的な機能変化におけるオピオイド神経系の役割りに強い関心をいदैいて一連の研究を進めている。その一環として、周期的排卵をもたらすメカニズムの中心をなすエストロゲンのフィードバック作用に対する β -endorphin の作用を検討した結果、このペプチドは直接 LHRH 神経活動に影響を与えて LH 分泌を抑制するばかりでなく、その背景となるエストロゲンのフィードバック発現の初期過程に影響を及ぼして最終的な LH 分泌反応を抑制することを明らかにした¹⁾。オピオイドがエストロゲンによる脳機能の動的な変化過程そのものを変調することにより、それに連続して現われる最終機能に影響を及ぼすことは脳機能の微細な調節を解明する 1 つの手掛りを

与えてくれたものと思われる。このエストロゲンによる脳機能変化とそれを背景とする最終機能の制御に対する脳内オピオイド神経系間の相互関係を総合的に追究するために、エストロゲンに依存するもう 1 つの機能、すなわち雌性性行動に対する個々のオピオイド神経系作用を追究して脳内オピオイド系の生理的意義を明らかにすることを試みた。

雌性性行動は最終的には雄の交尾活動に対するロード-シス反射として表われる。しかしながらこの性行動は生理的にはエストロゲンとプロゲステロンとの 2 つのホルモンに対する脳の連続的な反応としてもたらされる²⁾。とくに雌性性行動発現が許容される……性受容性が賦活される……全過程がエストロゲン作用に依存している。エストロゲンはなんらかの神経系の機能変化を駆動する。その上にエストロゲンの存在を必要としない一連の機能変化が連続し、脳機能の再編成が行われて初めて受容性が発揮されると考えられる。本研究では雌性性行動をエストロゲンによる性受容性賦活過程と、最終的なロード-シス反射発現過程との 2 つの過程からなるものと考え、2 過程に対するオピオイド作用を比較検討した。

脳内に多数のオピオイドペプチドが同定され、それらの相互関係の解明が急務となっている。ここで 2 つの問題が提起されてくる。1 つは、個々のペプチドが独立した神経系を構成しているか否かであり、もう 1 つは、オピオイド受容体の heterogeneity の問題である。現在、脳内オピオイドペプチドは 3 つの前駆体系から誘導されることが沼らの遺伝学的解析から明らかにされ、脳内分布の研究により裏付けられてきたことは周知のとおりである。しかしながら個々の前駆体系から誘導される各ペプチドが独立の機能を担っているか否か、またペプチド-受容体関係が機能にどう反映するのかいまだ明らかにされていない。本研究では preproopiomelanocortin 系の β -endorphin、preproenkephalin-A 系の Met-enkephalin

* 熊本大学医学部遺伝医学研究施設生体制御部門
(K. Kubo, Department of Bioregulation, Institute
for Medical Genetics, Kumamoto University)

と Leu-enkephalin, および preproenkephalin-B 系の α -neendorphin, Dynorphin, Leumorphin をそれぞれ独立した機能単位と想定して比較検討した。

本研究では第一に個々のペプチドの脳室内投与効果をみた。しかし、受容体の性格が明らかでない現在ではペプチド投与効果によって内因性ペプチド作用を決定することは困難である。個々の内因性ペプチド作用、および個々のペプチド神経系作用を解明するためには選択的な内因性ペプチド作用を阻止することが必要である。そこで本研究では各ペプチドに対する特異抗血清を用いて内因性ペプチド作用の選択的中和の効果を検討した。さらに性行動の全過程に対して β -endorphin 系がどのような役割りと意義を有するのかを明らかにする目的で β -endorphin の能動免疫動物を作成し、その性行動を検討した。

研究方法

1) 雌性性行動に対するオピオイドペプチド脳室内投与、および脳内オピオイドペプチド受動免疫の影響

(1) 実験動物

生後2.5~3.0カ月に両側卵巣を摘除した Wistar 系雌ラットの第Ⅲ脳室内に微量注入用ガイドカニューレを植込んで実験に用いた。カニューレ植込みは Paxinos と Watson³⁾の脳定位固定条件に従って、カニューレ先端が Bregma より 2.5 mm 尾側の正中線部で Bregma より深さ 9.5 mm に位置するように固定した。植込み時にカニューレからの脳室液の流出により脳室内への留置を確認した。実験動物は LD 12:12 の明暗周期(午後6時消灯)の恒常環境室で飼育した。去勢後3週間、カニューレ植込み10日を経過した動物で以下の実験を行った。

(2) ホルモン処置

実験第1日の午後6時に estradiol benzoate (EB, 8 μ g/0.1 ml sesame oil) を皮下注射し、その43時間後に progesterone (0.1 mg/0.1 ml sesame oil) を皮下注射した。

(3) オピオイドペプチドおよび抗血清投与

EB 投与時 (E時) または EB 投与47時間後 (T時) に被験ラットの第Ⅲ脳室内にオピオイドペプチドまたは拮抗剤の生理食塩水希釈液、あるいは各ペプチドの特異抗血清の人工脳脊髄液希釈液を微量注入した。実験対照として各溶媒の脳室内注入動物を用意した。対象としたペプチド、拮抗剤、抗血清、およびそれらの用量は次のとおりである。

①オピオイドペプチド: β -endorphin (0.1~10.0 μ g/

1~5 μ l), Met-enkephalin (1.0~10.0 μ g/1~5 μ l), Leu-enkephalin (同), Dynorphin¹⁻¹³ (2 μ g/l), α -neendorphin (同) はいずれも Peptide Institute Inc. (大阪) より購入した。Leumorphin (2 μ g/1 μ l) は静岡薬科大学・矢内原昇教授より提供された。

②オピオイド受容体拮抗剤: Naloxone (1 μ g/1 μ l) は三共製薬株式会社より提供された。

③抗血清: 抗 camel β -endorphin 抗血清 ($10^3 \sim 2.5 \times 10^4$ 倍希釈) は岡山大学・小川紀夫博士より提供された。抗 PH-8 P (Dynorphin¹⁻⁸) 抗血清, 抗 α -neendorphin 抗血清, 抗 Leu-enkephalin 抗血清は宮崎医科大学・松尾寿之教授より提供されたもので $10^4 \sim 10^2$ 倍希釈で投与した。抗 Leumorphin 抗血清 ($10^4 \sim 10^2$ 倍希釈) は静岡薬科大学・矢内原昇教授より提供された。

(4) 性行動実験

EB 投与48~49時間後に行動テストを行った。暗室内の円筒形実験槽内に雄ラットを1時間以上おき、その中に被験雌ラットを入れて雄のマウント活動に対する雌のロードーシス (lordosis) 反応を観察した。被験雌ラットも1時間以上暗条件においた。ロードーシス反応は雄のマウント20回に対するロードーシス反射発現率 (lordosis quotient, LQ, %) で評価した。ロードーシス反応強度 (lordosis score, LS, 無反応0~最強反応3とする4段階評価の平均点) も併せて算出したが、LS 値は LQ 値と常に平行しており、すべてのデータは LQ 値で表現した。溶媒投与偽処置対照群に対して実験群のロードーシス反応を比較し、Students の t-検定により統計学的有意性を検定した。

2) β -endorphin 能動免疫雌ラットにおける性行動

Camel β -endorphin (Peninsula 社) をウシ血清アルブミン (BSA) に WSCD-HCl (Peptide Institute Inc.) で結合させた抗原溶液を等量の Freund のコンプリートアジュバントと懸濁させ、正常成熟雌ラット (生後80~90日) の背部10カ所以上の皮内に分割注射した。その後3~4週間隔で4回のブースター注射を行った。 β -endorphin 注射量は第1回注射時に 80 μ g/rat とし、ブースター注射ではその半量を投与した。BSA のみの偽抗原溶液の注射群を偽処置対照群とした。各抗原投与前日、および最終ブースター注射後定期的に採血し、血清中抗 β -endorphin 抗体価を ¹²⁵I- β -endorphin 結合率にて検定した。抗原投与4カ月および5カ月目に EB 20 μ g を72時間間隔で2回皮下注射し、第2回 EB 投与翌日の午後7~8時 (第2回 EB 後31~32時間) に性行動テストを行い、免疫動物のロードーシス反応発現率 (LQ) を偽処置対照群の当該時期における反応と比較検討した。

研究結果

1) オピオイドペプチドおよびナロキシソンの脳室内投与効果 (図1, 2)

8 μ g EB と 0.1 mg progesterone により平均 70% 前後のほぼ同等の LQ が得られた。このロード・シス反応は β -endorphin の E 時投与により量依存性に促進されたが、少量の Met-enkephalin, Leu-enkephalin, Dynorphin¹⁻¹³, および Leuomorphin の各 E 時投与によって抑制された。大量の Met-enkephalin の E 時投与では β -endorphin と同様にロード・シス反応を促進した。 α -neoendorphin の E 時投与は無効であった。

T 時投与ではすべてのペプチドについて E 時投与と相反する結果が得られた。すなわち行動テスト直前に投与された β -endorphin はロード・シス反応を抑制し, Met-

enkephalin, Dynorphin¹⁻¹³, および Leuomorphin は反応を促進した。T 時投与でロード・シス反応を抑制する β -endorphin 量は E 時投与で反応を促進するに要した量の 10 倍以上を要した。T 時投与の Leu-enkephalin と α -neoendorphin はロード・シス反応に有意な影響を及ぼさなかった。

Naloxone は E 時投与, T 時投与ともにロード・シス反応を抑制した。

2) 抗オピオイドペプチド抗血清脳室内投与による受能免疫効果 (図3, 4)

抗 β -endorphin 抗血清は E 時投与でロード・シス反応を量依存性に抑制し, T 時投与で促進した。これに対し, 抗 Leu-enkephalin 抗血清, 抗 Dynorphin 抗血清, 抗 Leuomorphin 抗血清はいずれも E 時投与によってロード・シス反応を促進した。しかし, これら 3 種の

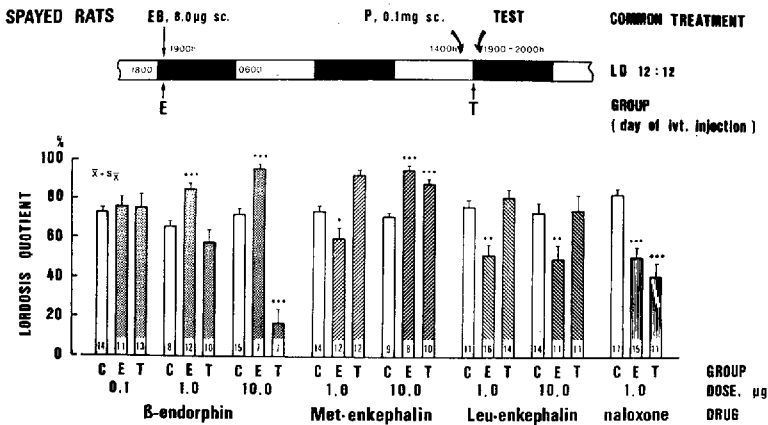


図1 Opioid peptide 脳室内投与効果—I

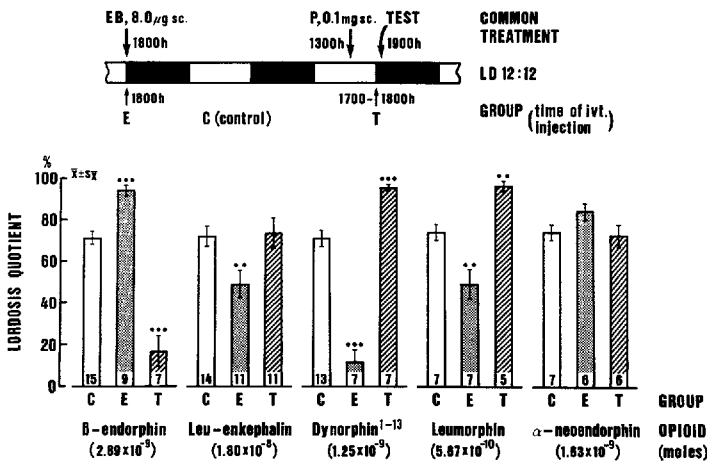


図2 Opioid peptide 脳室内投与効果—II β -endorphin および Leu-enkephalin 投与量とその影響を対比して示した。

抗血清のT時投与ではロードーシス反応に有意な影響がみられなかった。抗 α -neoendorphin 抗血清はE時、T時投与ともにロードーシス反応に有意な影響を与えなかった。

3) β -endorphin 能動免疫ラットの性行動

抗 β -endorphin 抗体価は抗原注射3カ月後にほぼ最大値に達し、その後2カ月間はブースター注射なしで高い抗体価が維持された(図5)。抗体価が最大値に達した免疫4カ月と5カ月目におけるロードーシス反応は、偽免疫対照群に比して有意に促進された(図6)。とくに免疫4カ月目では全被験動物が100%のLQを示し最大に賦活されていた。

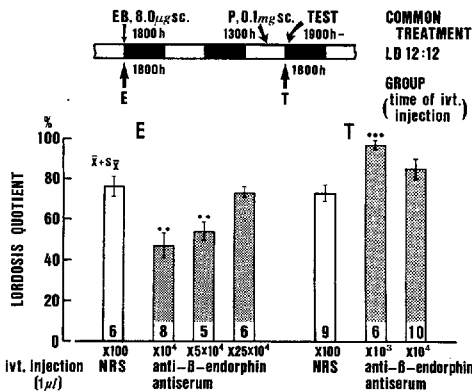


図3 抗 β -endorphin 抗血清の脳室内投与効果。NRS: 正常家兔血清希釈液

考察と今後の研究方針

脳内オピオイド神経系が雌性性行動を発現させる2つの過程、すなわちエストロゲンによる性受容性賦活とロードーシス反射発現に独立かつ相反的な影響を及ぼしていること、および2つの過程を通して β -endorphin 神経系と他の enkephalin 神経系群との拮抗関係が成り立っていることが本研究によって明らかにされた。表1に整理して示したように、各ペプチドの特異抗血清投与効果が、それぞれの ligand ペプチド投与効果と相反している事実は、各ペプチド投与効果がそれぞれのペプチドを含有する神経系の機能を十分に反映していることをうかがわせる。ただ、行動テスト直前の抗血清投与では、抗 β -endorphin 抗血清では明らかな影響が認められるのに抗 enkephalin 系抗血清では有意な影響が認められない。抗 enkephalin 抗体価が比較的に低いことも1つの原因と考えられるが、同時に、enkephalin 作用部位が β -endorphin 作用部位よりも脳室から時間的空間的に離れている可能性も考えられる。機能的に拮抗する β -endorphin 系と enkephalin 系とが異なった神経機序を背景に機能しているのではないだろうか。

性行動の最終過程であるロードーシス反射に β -endorphin が抑制的に作用することはすでに報告されているが⁴⁾、その作用部位の1つとして脳幹のロードーシス反射統合中枢と考えられる中心灰白質が指摘されている。これに対して enkephalin 系が β -endorphin の antagonist として働いていることは本研究によって初めて

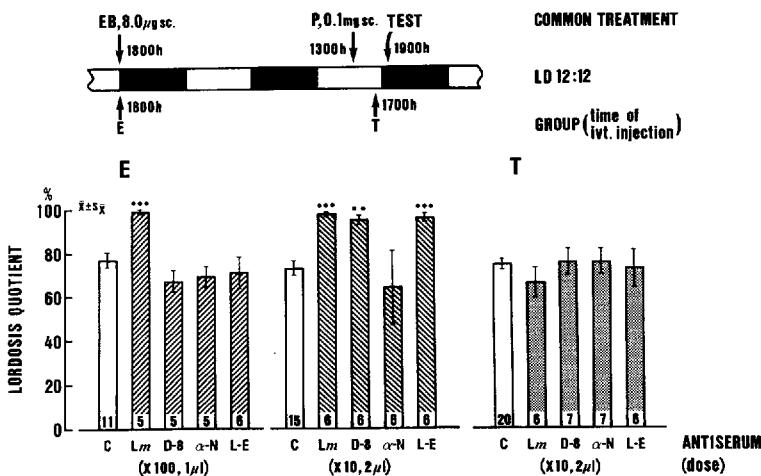


図4 Enkephalin 系 peptide に対する抗血清の脳室内投与効果

C: 偽処置対照, Lm: 抗 Leuromorphan 抗血清, D-8: 抗 Dynorphin¹⁻⁸ 抗血清, α -N: 抗 α -neoendorphin 抗血清, L-E: 抗 Leu-enkephalin 抗血清

表 1 Opioid effects on estrogen-activated sexual receptivity in the Spayed Rats.

	Opioid peptide					
	β -end.	Met-enk. 1 μ g 10 μ g	Leu-enk.	Leumor.	Dyn. ¹⁻¹³	α -neoend.
[E]	↑	↓ ↑	↓	↓	↓	→
[T]	↓	↑ ↑	→	↑	↑	→
	Anti-opioid antiserum					
	Naloxone	anti- β -end.	anti-Leu-enk.	anti-Leumor.	anti-Dyn. ¹⁻⁸	anti- α -neoend.
[E]	↓	↓	↑	↑	↑	→
[T]	↓	↑	→	→	→	→

Rats were primed with estradiol benzoate (EB, 8 μ g) and progesterone (0.1 mg) with an interval of 43 h, and tested for lordosis reflex in response to male mounts 48 h after the EB-priming. Drugs were injected into the third ventricle either at the time of EB-priming [E] or 47 h after it [T]. ↑, facilitation; ↓, inhibition; →, no change of lordosis response expressed in terms of lordosis quotient.

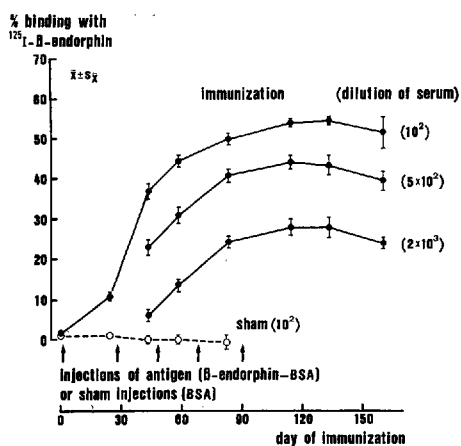


図 5 β -endorphin 能動免疫ラット血清中の抗 β -endorphin 抗体価の推移

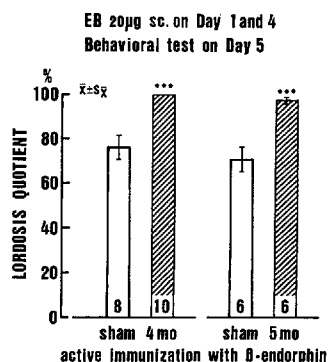


図 6 β -endorphin 能動免疫ラットのロードーシス反応

明らかにされた。これらオピオイドのロードーシス反射に対する作用機作として2つの可能性が考えられる。すなわち、オピオイドが性的刺激に対する反射中枢の感受性・反応性を直接制御する gate control 機構として働いているか、あるいは反射弓の活動性レベルを制御する上位中枢神経系の活動状態を修飾して反射機能を変調させる働きをしているかである。ロードーシス反射は LHRH の強い影響を受けており、 β -endorphin によるロードーシス反射抑制は LHRH による促進作用によって置き換えられるという報告⁴⁾は、LHRH 神経系を含む反射制御機能の活動性を β -endorphin が修飾している可能性を示唆している。LHRH 神経系がロードーシス反射制御にどの程度の意義をもっているかも1つ

の問題として残されているが、LHRH 神経系活動とオピオイド作用との相互関係の解明、および gate control としての可能性の追究が今後の課題の1つとなる。

性受容性を賦活するエストロゲン作用がオピオイド神経系によって変調される事実は本研究によって初めて明らかにされた。エストロゲンの性行動に対する作用は反射弓の活性を直接支えているのではない。ロードーシス反射発現時にはエストロゲンの存在を必ずしも必要としない²⁾。エストロゲンは反射機能に対する抑制性制御を解除し促進性制御を表出させる脳機能の一連の変化過程の、それも初期過程を駆動する役割りを担っていると考えられる。エストロゲン作用に対する β -endorphin 作用の時間関係の研究から、 β -endorphin による受容性促進効果はエストロゲンの直接作用期間内に限局している(久保, 未発表)ことが明らかにされている。オピオ

イド神経系はエストロゲンによる神経機能変化過程に直接影響を与えてその変化を変調させるのではないだろうか。このオピオイド作用と同様にアドレナリン作動性神経系（おそらく α -受容体系）およびドーパミン作動性神経系が、直接エストロゲン作用の賦活に関与しているという柳瀬らの研究結果⁵⁾はきわめて興味深い。エストロゲンによっていかなる神経機能変化がもたらされるのか、またそのメカニズムはどうかという問題は究極の課題である。エストロゲンはそれを受容する特定の神経系の神経興奮性・反応性を大きく変化させ⁷⁾、化学伝達機構における伝達物質の合成・代謝・放出・受容体結合を変化させることは事実である。さらに、たとえば LH 分泌に対するノルエピネフリン系やセロトニン神経系作用を逆転させることも報告されている⁹⁾。上述したモノアミン系のエストロゲン作用変化の一部は、エストロゲンによるモノアミン系機能変化を反映しているのかもしれない。エストロゲン作用を変調させるモノアミン系機能とオピオイド神経系機能との相互関係の解明が1つの重要な課題である。こうしたエストロゲン作用変調因子の追究によって逆にエストロゲンの本質的な作用が解明されていくものと期待している。

正常雌性生殖機能においては性行動と排卵を誘起する LH サージは相伴って (couple) 発現し、ともにエストロゲンによる脳機能変化を背景として性受容性の賦活と LH 分泌に対する正フィードバック機序がもたらされている。性行動も LH 分泌調節も強く LHRH 神経系の機能に依存している。したがってエストロゲンは単一の LHRH 神経系活動変化を背景に行動的受容性と LH 分泌反応を組織化していくというのが一般的な見解である。しかし β -endorphin がエストロゲン作用の初期過程に働いて一方では LH 行動的性受容性を賦活するのに他方では LH 分泌反応を抑制する事実¹⁾は、他の仮説を提示している。すなわち、エストロゲン作用を受ける神経系内部に性行動と LH 分泌反応とに異なった影響を及ぼす系が内在しており、オピオイド系がとくにその系に関与しているのではないかということである。第一の可能性は、LHRH 神経系内に行動制御に関与する系と LH 分泌に関与する系が別個に存在し、それぞれが異なった神経回路網の影響を受けてオピオイドの相反的影響を受けるのではないかということである。現在、この仮説に基づいて正中隆起、OVLТ、および中心灰白質における LHRH 放出を連続的に測定して、それぞれに対するエストロゲンおよびオピオイドの作用を検討中である。

性行動の2つの過程を通して β -endorphin 神経系と enkephalin 神経系との拮抗関係が認められる。さらに

enkephalin 系内においても相互補完性がなく（相互に代償することがなく）、個々の enkephalin 系が独立的、かつ異なった機序に基づいて β -endorphin 系作用と拮抗しているようである。 β -endorphin 神経系が enkephalin 神経系と別個に特異な神経系を形成していることは周知の事実となっているが⁹⁾、本研究で取り上げた enkephalin 系もそれぞれ独立した神経系を形成していることが示唆される。また本研究結果は現在大きな問題となっているオピオイド受容体の性質についても重要な問題を提起している。脳内オピオイド受容体には薬理学的に少なくとも3種以上の subtype が考えられている¹⁰⁾が、それら受容体と内因性ペプチド作用との対応関係はあまり明確ではない。本研究結果は、 β -endorphin 受容体が enkephalin 受容体と独立して存在することを明確に示している。Enkephalin 系についても若干の作用差が認められ、一定の受容体差が存在することを示唆している。しかしながら個々のオピオイド受容体が現在提唱されている受容体型とどう対応するかは全く明らかではない。

β -endorphin 系と enkephalin 系との拮抗関係は性行動の2つの過程で逆転している。Naloxone が2つの過程でロード・ソース反応を抑制することから、エストロゲン作用に対する β -endorphin 系の促進効果、および反射活動に対する enkephalin 系の促進効果が優位に働いており、オピオイド神経系総体として性受容性と反射機能を一定の水準に維持する機能を担っていると思われる。2つの過程で拮抗関係が逆転して促進機能を担う主体が乗り換えられることは、エストロゲン作用過程と行動表出過程とにおける性行動と他の生理機能との相互関係の微妙で適応的な変化に関係しているのではないかと想像している。このような適応的で微妙な機能連関の変化こそ脳機能を解明していく重要な視点であると考えている。

こうした性行動に対するオピオイド神経系の意義について β -endorphin 能動免疫の結果が1つの示唆を与えている。能動免疫により脳内 β -endorphin 作用がどの範囲まで中和されたか明らかではないが、少なくとも受動免疫と対応する効果が得られたとの立場からみると、持続的な β -endorphin 作用抑制がエストロゲン作用の進展に本質的な影響を与えていないということになる。能動免疫動物においてロード・ソース反応が最大に発現したのは、行動制御に関与する enkephalin 系の促進機能が表面に表われた結果と理解できる。したがってオピオイド神経系は性行動の2つの過程に直接媒介しあるいは必須な要素として組み込まれているのではなく、各過程におけるダイナミックな活動を修飾する機能を担ってい

ると結論することができよう。換言すれば、オピオイド神経系内における β -endorphin 活性と enkephalin 活性とのバランスが、エストロゲン作用を一定のレベルに維持して性受容性 (background receptivity-level) を適正なレベルにセットし、反射機能の活動性を適切な強さに保つことによって、性行動がすべての生体機能の中でもっとも適応的な状態で遂行される背景を与えているということができよう。

雌性性行動を賦活し、LH 分泌に対する正フィードバック効果をもたらすエストロゲン作用に対する脳の反応性の有無が、もっとも基本的な性分化の内容である。しかしながら性行動の脱雌性化と、LH 分泌調節の脱雌性化はある程度独立的に進行するものと考えられる¹¹⁾。周生期アンドロゲンによる脳の性分化の過程で、性機能を調節し修飾していくモノアミン系やオピオイド神経系の役割りおよびそれらの相互関係がどのように変質していくかを解明することは、性依存性の微妙な脳機能変化を理解する上に重要な課題であると考えている。今後の研究課題の中心としてこの問題を追究していきたい。

文 献

- 1) Kubo, K., Kiyota, Y. & Fukunaga, S.: Effects of third ventricular injection of β -endorphin on luteinizing hormone surges in female rat: Sites and mechanisms of opioid actions in the brain. *Endocrinol. Japon*, 30: 419-433, 1983.
- 2) Gorski, R.A.: The neuroendocrine regulation of sexual behavior. In *Advances in Psychobiology* (Vol. 2, Newton, G. & Riesen, A.H. eds.),

John Wiley & Sons, Inc., 1974, pp. 1-58.

- 3) Paxinos, G. & Watson, C.: *The Rat Brain: In Stereotaxic Coordinates*. Academic Press, 1982.
- 4) Sirinathsinghji, D.J.S., Whittington, P.E., Audsley, A. & Fraser, H.M.: β -endorphin regulates lordosis in female rats by modulating LH-RH release. *Nature*, 301: 62-64, 1983.
- 5) Yanase, M.: A possible involvement of adrenaline in the facilitation of lordosis behavior in the ovariectomized rat. *Endocrinol. Japon*, 24: 507-512, 1977.
- 6) Gorski, R.A. & Yanase, M.: Estrogen facilitation of lordosis behavior in the female rat. *Exptl. Brain Res. Suppl.* 3, in *Gonadal Steroids and Brain Function* (Wuttke, W. & Horowski, R. eds.), 1981, pp. 222-237.
- 7) Kubo, K., Gorski, R.A. & Kawakami, M.: Effects of estrogen on neuronal excitability in the hippocampal-septal-hypothalamic system. *Neuroendocrinol.*, 18: 176-191, 1975.
- 8) Gallo, R.V.: Neuroendocrine regulation of pulsatile luteinizing hormone release in the rat. *Neuroendocrinol.*, 30: 122-131, 1980.
- 9) Barchas, J.D., Akil, H., Elliott, G.R., Holman, R.B. & Watson, S. J.: Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states. *Science*, 200: 964-973, 1978.
- 10) Chang, K.-J. & Cuatrecasas, P.: Heterogeneity and properties of opioid receptors. *Fed. Proc.* 40: 2729-2734, 1981.
- 11) 久保勝知, 川上正澄: 性ホルモンによる脳機能の性分化。性-I, 中山書店, 1979, pp.159-168.

abstract

Modulatory Roles of the Opioidergic Neuronal Systems in Estrogen Activation of Behavioral Receptivity in the Female Rat

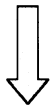
Katsuharu Kubo

We attempted to clarify a physiological role of the opioidergic neuronal systems in estrogen activation of sexual receptivity and in control of lordosis reflex. The spayed rats were primed with estradiol benzoate (EB) and progesterone with an interval of 43 h, injected with opioid peptide, Naloxone or each specific anti-opioid antiserum into the third ventricle either at the time of EB-priming (E) or 47 h after EB (T), and tested for lordosis reflex in response to male mounts

after 48 h of EB. β -endorphin facilitated lordosis response if injected at E, but inhibited the response if injected at T. In contrast, Met-enkephalin, Leu-enkephalin, Dynorphin and Leumorphin if given at E inhibited lordosis response, while those at T facilitated the behavior. Naloxone at either stage inhibited lordosis reflex. Lordosis response was inhibited by anti- β -endorphin antiserum at E, but facilitated by it at T. Antisera against Leu-enkephalin, Dynorphin and Leu-

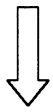
morphin at E facilitated the response. Passive immunization with these enkephalins at T failed to affect the behavior. α -neoendorphin and anti-serum against it at either stage did not affect the lordosis response. Active immunization with β -endorphin resulted in full activation of lordosis response after ovariectomy and two injections of EB. The data indicate that the opioidergic neuronal systems act to modulate independently both processes of estrogen induction of sexual

receptivity and expression of lordosis reflex. Antagonism between β -endorphin system and enkephalin systems and alternation of the effects of each system during both processes were observed. Balances between activities of β -endorphin and the antagonists in the brain may function in setting background receptivity-level and behavioral reflex activity to be adaptable in the whole functions of the organism.



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



研究目的・研究計画

内因性オピオイド受容体の存在が明らかにされてから次々とオピオイド活性ペプチドが脳内に同定され、分離・合成がなされてきた。これらオピオイドペプチドは前脳辺縁系-視床下部-脳幹系に高濃度に存在することから個々のペプチドを含有する神経系の同定と、それらの神経学的性質が免疫組織化学的に追究されるとともに、これらペプチドの視床下部機能.....行動制御,自律機能調節,内分泌機能調節.....に対する作用と役割りについて膨大な研究がなされてきた。この成果の上に、各オピオイド神経系相互の関連を明らかにし、脳機能に曲げるオピオイドの役割りを位置付け、生体のホメオスタシス調節と適応におけるオピオイド神経系の総合的な意義を解明していくことが今後の重要な課題である。

私たちは、雌性生殖機能調節にみられる血中ホルモン変動に依存するダイナミックな脳機能変化、および体温調節やストレス適応における脳の合目的で適応的な機能変化におけるオピオイド神経系の役割りに強い関心をいいて一連の研究を進めている。その一環として、周期的排卵をもたらすメカニズムの中心をなすエストロゲンのフィードバック作用に対する — endorphin の作用を検討した結果、このペプチドは直接 LHRH 神経活動に影響を与えて LH 分泌を抑制するばかりでなく、その背景となるエストロゲンのフィードバック発現の初期過程に影響を及ぼして最終的な LH 分泌反応を抑制することを明らかにした¹⁾。オピオイドがエストロゲンによる脳機能の動的な変化過程そのものを変調することにより、それに連続して現われる最終機能に影響を及ぼすことは脳機能の微細な調節を解明する 1 つの手掛りを与えてくれたものと思われる。このエストロゲンによる脳機能変化とそれを背景とする最終機能の制御に対する脳内オピオイド神経系間の相互関係を総合的に追究するために、エストロゲンに依存するもう 1 つの機能、すなわち雌性性行動に対する個々のオピオイド神経系作用を追究して脳内オピオイド系の生理的意義を明らかにすることを試みた。

雌性性行動は最終的には雄の交尾活動に対するロードーシス反射として表われる。しかしながらこの性行動は生理的にはエストロゲンとプロゲステロンとの 2 つのホルモンに対する脳の連続的な反応としてもたらされる²⁾。とくに雌性行動発現が許容される.....性受容

性が賦活される……全過程がエストロゲン作用に依存している。エストロゲンはなんらかの神経系の機能変化を駆動する。その上にエストロゲンの存在を必要としない一連の機能変化が連続し、脳機能の再編成が行われて初めて受容性が発揮されると考えられる。本研究では雌性性行動をエストロゲンによる性受容性賦活過程と、最終的なロードーシス反射発現過程との2つの過程からなるものと考え、2過程に対するオピオイド作用を比較検討した。脳内に多数のオピオイドペプチドが同定され、それらの相互関係の解明が急務となっている。ここで2つの問題が提起されてくる。1つは、個々のペプチドが独立した神経系を構成しているか否かであり、もう1つは、オピオイド受容体の heterogeneity の問題である。現在、脳内オピオイドペプチドは3つの前駆体系から誘導されることが沼らの遺伝学的解析から明らかにされ、脳内分布の研究により裏付けられてきたことは周知のとおりである。しかしながら個々の前駆体系から誘導される各ペプチドが独立の機能を担っているか否か、またペプチド-受容体関係が機能にどう反映するのかはまだ明らかにされていない。本研究では preproopiocortin 系の β -endorphin, preproenkephalin-A 系の Met-enkephalin と Leu-enkephalin, および preproenkephalin-B 系の β -neoendorphin, Dynorphin, Leuorphin をそれぞれ独立した機能単位と想定して比較検討した。

本研究では第一に個々のペプチドの脳室内投与効果をみた。しかし、受容体の性格が明らかでない現在ではペプチド投与効果によって内因性ペプチド作用を決定することは困難である。個々の内因性ペプチド作用、および個々のペプチド神経系作用を解明するためには選択的な内因性ペプチド作用を阻止することが必要である。そこで本研究では各ペプチドに対する特異抗血清を用いて内因性ペプチド作用の選択的中和の効果を検討した。さらに性行動の全過程に対して β -endorphin 系がどのような役割りと意義を有するのかを明らかにする目的で β -endorphin の能動免疫動物を作成し、その性行動を検討した。