

神経系の性差の研究

新井 康 允* 松 本 明* 宮 川 桃 子*

研究計画

行動や神経内分泌調節の面から考えてみると、脳に機能的な性差がある。最近脳の機能的な性差に関連して、脳の形態的性差が問題となってきた^{1,2)}。前年度の報告書で述べた。ラットの内側視束前野の性的二型核(SDN-POA)については、最近、ヒトでも相同な神経細胞群が見つかり注目を浴びている¹⁰⁾。SDN-POAについては、ヒトやラット以外にもハムスター、モルモット、シロイタチなどでも認められており、種を越えたかなり普遍的な性差と考えられる。

ラットではその他に腹内側核⁶⁾や扁桃体内側核⁹⁾などで神経核の体積に雌雄差が報告されている。さらに、電子顕微鏡レベルでは、視束前野、弓状核、腹内側核、扁桃体内側核などにシナプス結合パターンに雌雄差があることが報告されており、これらの脳の形態的性差の成因について、周生期の性ホルモン環境が重要な働きをしていることが判明している^{1,2)}。

新生ラットの視床下部や辺縁系の神経網の微細構造は成体ラットのものとは比べて、未発達で軸索や樹状突起の伸展や分化が未熟であり、細胞間隙もかなりあって、シナプス数もきわめて少ない。生後発生が進むにつれて、ニューロンが成熟していき、シナプス数も増加する。このことは、成体で作動している視床下部や辺縁系の自律神経系や神経内分泌系の調節のための神経回路は新生期ではまだほとんどできていなくて、生後発生の過程で完成していくことを示している^{1,2)}。したがって、発達段階における未熟な神経組織はきわめて可塑的で、神経回路網の形成がいろいろな化学物質によって影響されるこ

とは十分考えられるところである。視束前野や視床下部を含む脳組織の細片を器官培養し、その培地にテストステロンやエストラジオールを加えると、軸索や樹状突起の伸展が著しく促進されるという報告があり¹¹⁾、また、われわれは新生雌ラットにエストロゲンを注射すると、弓状核⁸⁾や扁桃体内側核⁹⁾でのシナプス形成が著しく促進されることを見出した。さらに、前年度の報告書で、新生ラットの視束前野の脳内移植片でも、宿主を介してエストロゲンが移植片の成長とシナプス形成を促進することを報告した。

一方、神経障害の病因学的研究から、神経伝達物質の代謝異常や神経回路網の異常の可能性が指摘されている。したがって、実験的に神経回路網の永続的な配線異常が誘起できるかどうかは興味あるところである。本研究では、摂食行動や性行動ばかりでなく、情動行動にも関係ある腹内側核の生後発達過程におけるシナプス形成を経時的に調べた。また、辺縁系の情報の中継点として重要な中隔のシナプスパターンに対する性ホルモンの影響を調べた。

研究経過および方法

ウイスター系の雌雄ラットを1%グルタルアルデヒドと1%パラフォルムアルデヒドの混合溶液で灌流し、通常の手法により超薄切片を作成した。神経網のシナプス数の計測は主として樹状突起シナプスについて行い、幹シナプスと棘シナプスとに分けて数えた。1個体についてそれぞれ10,000 μm^2 中のシナプス数を記録した。シナプス数の計測にあたり、細胞体やグリアや血管成分のみられる部分は除外した。

1) ラットの生後発達における腹内側核のシナプス形成

この神経核のシナプス結合パターンに雌雄差があることは昭和58年度の報告書で発表したが⁷⁾、今回は生後5

* 順天堂大学医学部第2解剖学教室(Y. Arai, Department of Anatomy, Juntendo University School of Medicine)

左側のコラムが幹シナプス，右側が棘シナプスの値を示す。

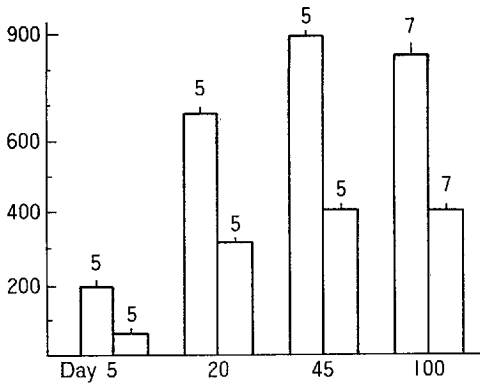


図 1 a 雌ラットの VL-VMN におけるシナプス数

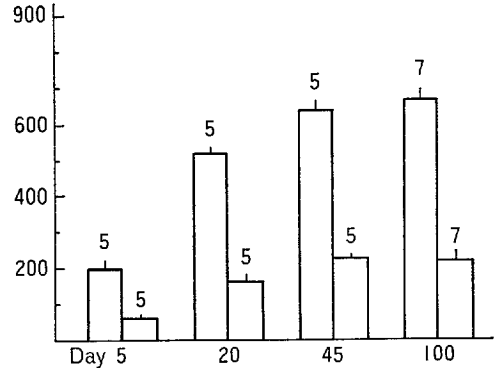


図 1 c 雌ラットの VL-VMN におけるシナプス数

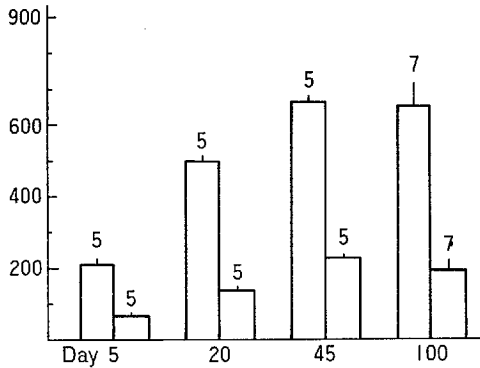


図 1 b 雄ラットの DM-VMN におけるシナプス数

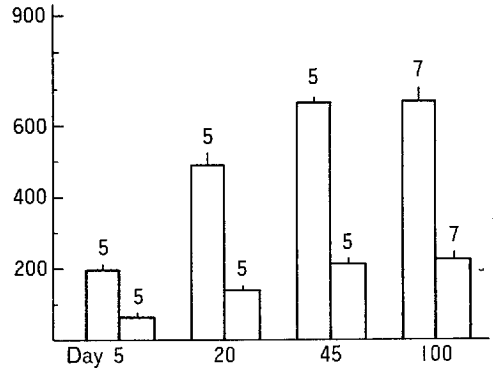


図 1 d 雌ラットの DM-VMN におけるシナプス数

日，20日，45日，100日における VMN の背内側部(DM-VMN) と腹外側部 (VL-VMN) のシナプス結合パターンをそれぞれ計測した。DM-VMN には性ステロイドの受容体がほとんど含まれておらず，成体ではシナプスパターンに性差がみられない部分である。一方，VL-VMN は性ステロイドの受容体に富む部分で，性差が認められる部分である。両者のシナプス形成を雌雄で経時的に比較した。

2) 中隔外側部におけるシナプス結合パターンに対するエストロゲンの影響

生後28週齢の雌雄ラットを用いて，中隔野のシナプスパターンを電子顕微鏡レベルで観察した。さらに，24週齢の雌雄ラットを去勢し，それぞれエストラジオールを含むサイラスティックチューブを皮下に植え込み，4週後に殺して調べた。

研究結果

1) 腹内側核のシナプス形成の経時的解析

結果は図1に示すようになった。一般的な傾向として，生後45日では成体のものと差は認められず，思春期発来時にはほぼ成体レベルに達することを示している。生後5日では雌雄とほぼ同数で，シナプス数は少ないが，生後20日になると，成体の70～80%までに増加することになり，雄ラットの VL-VMN のシナプスの増加は顕著で，結果として生後45～100日でシナプス結合パターンに雌雄差を生ずる。また，幹シナプス/棘シナプスの値は雄では2.1，雌では3.1である。一方，DM-VMN では雌雄差は認められず，幹シナプス/棘シナプスも3.0～3.3で雌雄差は認められず，その比，シナプス数も雌ラットの VL-VMN に等しい。

VL-VMN のシナプス結合様式の性的二型性は新生期における性ホルモンの働きによることをすでに報告した

表 1 外側中隔野のシナプス結合

	幹シナプス	棘シナプス	合計
正常雄 (5)	406±26	1057±50	1463±76
去勢雄 (6)	404±21	982±89	1382±74
去勢+エストロゲン (2)	232±40	808±104	1039±143
正常雌 (6)	332±20	1060±86	1393±92
去勢雌 (5)	381±22	1124±81	1505±96
去勢+エストロゲン (3)	363±26	1303±20	1665±32

が、VL-VMN にみられるシナプス結合様式にみられる雌雄差は新生期に精巣から分泌されるアンドロゲンがこの部分の性ステロイド受容体含有ニューロンに働いて誘起したものと考えられ、DM-VMN で雌雄差が認められないのは、この部分に性ステロイドの感受性が低いためと考えられる。

2) 中隔外側部のシナプスとエストロゲン

成体雌雄ラットの間では幹シナプスが雄に有意に多いが、棘シナプスやシナプス総数では有意の差は認められなかった。幹シナプス/棘シナプスの値は雄が0.38、雌が0.31で、やや雄が大きかった。エストロゲンの雌雄中隔でのシナプスパターンに対する影響を調べてみると、雄ではエストロゲンが幹シナプス、棘シナプスの数を減少するように作用するのに対して、雌ではシナプスを増加させるように働き、ことに棘シナプスの数を増加させる傾向にある。

考察と今後の展望

ラットの VMN のシナプス形成が生後20日までに成体レベルの70~80%に達していることから、VMN の神経回路網形成の活発な時期は生後20日以前にあるものと考えられる。性ホルモンのシナプス形成促進効果の1つは神経伝達物質受容体を増加することにあると考えられるので、この時期に神経伝達物質受容体の活性化またはその阻害は神経回路の配線の修飾を起こすと考えられ、神経回路の異常の原因になる可能性がある。Geschwind と Behan は胎生期のアンドロゲンの過剰がヒトの大脳皮質、ことに左半球の大脳皮質の発達を遅らせ、それが左利きと読語障害、どもりや自閉症の頻度の相関を高くするのではないかという仮説を立てている^{4,5)}。したがって、シナプス形成のみならず、発生過程におけるニューロンの移動に対するアンドロゲンやエストロゲンを研究する必要があるかも知れない。

成体でもエストロゲンによって中隔のシナプスパター

ンに変化が起こるという結果から、シナプスパターンは必ずしも思春期発来以後不変のものではなく、性ホルモンによって変化することが示された。今回はサイラステックチューブによってエストロゲンを投与しているので、投与量を正確に知ることはできないが、かなり大量のものと考えられ、これが生理的変化かどうかは疑わしい。しかし、同じホルモンに対して、雌雄によってその反応が異なるのは非常に興味あるところである。

文献

- 1) Arai, Y.: Synaptic correlates of sexual differentiation. *Trend. Neurosci.*, 4: 291-293, 1981.
- 2) Arai, Y.: Synaptic sexual differentiation of the neuroendocrine brain. In *Endocrine Correlates of Reproduction* (Ocai, K. et al. eds.), Jap. Sci. Soc. Press, Tokyo/Springer Verlag, Berlin, 1984, p. 29.
- 3) Arai, Y. and Matsumoto, A.: Synapse formation of the hypothalamic arcuate nucleus during postnatal development in the female rat and its modification by neonatal estrogen treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 3: 31-45, 1978.
- 4) Geschwind, N. and Behan, P.: Left-handedness: association with immune disease, migraine, and developmental learning disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79: 5997-5100, 1982.
- 5) Geschwind, N. and Behan, P.O.: Laterality, hormones and immunity. In *Cerebral Dominance* (Geschwind, N. and Galaburda, A.M. eds.), Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass, 1984, p. 211.
- 6) Matsumoto, A. and Arai, Y.: Sex difference in volume of the ventromedial nucleus of the hypothalamus in the rat. *Endocrinol. Japon.*, 30: 277-280, 1983.
- 7) Matsumoto, A. and Arai, Y.: Male-female difference in synaptic organization of the ventromedial nucleus of the hypothalamus in the rat. *Neuroendocrinology*, 42: 232-236, 1986.
- 8) Mizukami, S., Nishizuka, M. and Arai, Y.: Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdala. *Exp. Neurol.*, 76: 569-575, 1983.
- 9) Nishizuka, M. and Arai, Y.: Organizational action of estrogen on synaptic pattern in the amygdala: implications for sexual differentiation of the brain. *Brain Res.*, 213: 422-426, 1981.
- 10) Swaab, D.F. and Fliers, E.: A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science*, 228: 1112-1115, 1985.
- 11) Toran-Allerand, C.D.: Gonadal hormones and brain development: cellular aspects of sexual differentiation. *Am. Zool.*, 18: 553-565, 1978.

abstract

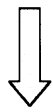
Sex Difference in Central Nervous System

Yasumasa Arai, Akira Matsumoto and Momoko Miyakawa

The development of sexual dimorphism in synaptic organization of the rat ventromedial nucleus (VMN) was investigated. The VMN contains abundant receptors for sex steroid, but there is a regional difference in population of sex steroid concentrating neurons in the nucleus. The ventrolateral part of the VMN (VL-VMN) contains a lot of these neurons, but the dorsomedial part of the VMN (DM-VMN) does not. In the present study, synaptic number/10,000 μm^2 of neuropil was counted in these two parts, respectively. During the first 20 days, the number of synapses were increased to 70-80% of that at 45 days of age when it reaches the maximal level, no further increase in synaptic number being detected postpubertally. At 5 days of age, sexual difference in the numerical density of shaft and spine synapses

was not detected in the VL-VMN and DM-VMN, but it appeared in the VL-VMN at 20 days of age. This tendency persisted until adulthood. This suggests that sexual dimorphism in synaptic organization of the VMN develops from rather early period.

Other than the developmental process, sex steroids may affect synaptic population of the adult brain. In the present study, effect of estrogen on the synaptic number of the lateral septum was investigated in adult male and female rats. Synaptic number, especially that of spine synapses was increased by estrogen treatment, whereas estrogen decreased synaptic number in the lateral septum in males. This may suggest the possible sex difference in responsiveness of these neural substrates to activational effect of estrogen.



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

行動や神経内分泌調節の面から考えてみると、脳に機能的な性差がある。最近脳の機能的な性差に関連して、脳の形態的性差が問題となってきた(1,8)。前年度の報告書で述べた。ラットの内側視束前野の性的二型核(SDN-POA)については、最近、ヒトでも相同な神経細胞群が見つかり注目を浴びている(10)。SDN-POAについては、ヒトやラット以外にもハムスター、モルモット、シロイタチなどでも認められており、種を越えたかなり普遍的な性差と考えられる。

ラットではその他に腹内側核(6)や扁桃体内側核(8)などで神経核の体積に雌雄差が報告されている。さらに、電子顕微鏡レベルでは、視束前野、弓状核、腹内側核、扁桃体内側核などにシナプス結合パターンに雌雄差があることが報告されており、これらの脳の形態的性差の成因について、周生期の性ホルモン環境が重要な働きをしていることが判明している(1.2)。新生ラットの視床下部や辺縁系の神経網の微細構造は成体ラットのものとは比べて、未発達で軸索や樹状突起の伸展や分化が未熟であり、細胞間隙もかなりあって、シナプス数もきわめて少ない。生後発生が進むにつれて、ニューロンが成熟していき、シナプス数も増加する。このことは、成体で作動している視床下部や辺縁系の自律神経系や神経内分泌系の調節のための神経回路は新生期ではまだほとんどできていなくて、生後発生の過程で完成していくことを示している(1.2)。したがって、発達段階における未熟な神経組織はきわめて可塑的で、神経回路網の形成がいろいろな化学物質によって影響されることは十分考えられるところである。視束別野や視床下部を含む脳組織の細片を器官培養し、その培地にテストステロンやエストラジオールを加えると、軸索や樹状突起の伸展が著しく促進されるという報告があり(11)、また、われわれは新生雌ラットにニストロゲンを注射すると、弓状核(3)や扁桃体内側核(9)でのシナプス形成が著しく促進されることを見出した。さらに、前年度の報告書で、新生ラットの視束前野の脳内移植片でも、宿主を介してエストロゲンが移植片の成長とシナプス形成を促進することを報告した。

一方、神経障害の病因学的研究から、神経伝達物質の代謝異常や神経回路網の異常の可能性が指摘されている。したがって、実験的に神経回路網の永続的な配線異常が誘起できるかど

うかは興味あるところである。本研究では、摂食行動や性行動ばかりでなく、情動行動にも関係ある腹内側核の生後発達過程におけるシナプス形成を経時的に調べた。また、辺縁系の情報の中継点として重要な中隔のシナプスパターンに対する性ホルモンの影響を調べた。