
特別寄稿

生殖神経内分泌 I : 脳機能の性差と性分化

山内 兄人^a

Reproductive neuroendocrinology I : The brain functions and sex difference

Korehito Yamanouchi^a

(^aLaboratory of Neuroendocrinology, Department of Human Behavior and Environment Sciences, Faculty of Human Sciences, Waseda University)

Summary

ヒトを含む哺乳類の雌雄の生殖機能は全く異なるものである。雌ラットは周期的に排卵し、排卵前後に発情状態になり性行動が見られる。それら生殖機能は脳と下垂体と生殖腺相互が関係しあって調節されているが、それをとりもつのが、神経とホルモンである。雄ラットでは周期性がなく、絶えず精子が形成され、いつでも交尾可能な状態にある。発情している雌がいればいつでも交尾行動が生じるメカニズムを持っているわけである。それは雌と同様に脳とホルモンにより制御されている。それら雌雄生殖機能の違いは出生前後の男性ホルモンの有無により決定される。本総説では雌雄の生殖機能の神経内分泌制御における性差と性分化の機序について当研究室のラットを用いた研究結果を中心としてまとめた。

Reproductive systems in female and male are different completely in mammals including man. Female rats ovulate in cyclic pattern and show estrous conditions following sexual behavior before and after ovulation. These reproductive phenomena are regulated by interactions among the brain, pituitary and gonad. Among these, an important factor is reciprocal actions of neurons and hormones. In male rats, sperm is produced in acyclic throughout the year and male rats show estrous conditions always. Thus, males has reproductive system that can show sexual behavior any time when meet estrous females. Male mechanisms are controlled by interplay of brain and hormones, as females. The sex difference of the reproductive systems is formed during prenatal period under influence of androgen. In this review, these mechanisms are discussed in focusing to our results using rats in laboratory of neuroendocrinology.

^a 早稲田大学人間科学学術院、人間環境科学科、神経内分泌研究室 (*Laboratory of Neuroendocrinology, Department of Human Behavior and Environment Sciences, Faculty of Human Sciences, Waseda University*)

はじめに

ヒトを含め動物のからだには個の生命を維持する制御系と子孫を残す制御系である生殖機能が備わっている。生命維持の制御機構は男女とも基本的には同じであるが、生殖制御機構には大きな違いがある。女性または雌の生殖機能は卵巣における卵の成熟から始まり、排卵、妊娠、分娩、授乳と複雑なメカニズムよりなり、さらに、性行動、母性行動の制御機構が加わる、一方、男性または雄の生殖機能は精巣における精子の形成と性行動と雌と比べると単純である。もともと、雄の場合には生殖機能に関わる攻撃行動やテリトリーを守る脳の機能なども加えるべきかもしれない。ともかく、このように生殖機能には大きな雌雄差が存在する。

生殖機能は雌雄とも生殖腺から分泌される性ホルモン、下垂体から分泌される生殖腺等をコントロールする下垂体ホルモン群、それに、脳における下垂体ホルモンの分泌を制御するメカニズムや生殖行動の制御機構、の相互的作用により調節されている。すなわち神経内分泌制御を受けている。そこに、雌雄の違いがあることになる。これらの雌雄差は卵と精子が受精する瞬間に決定されてしまわれるわけではなく、胎児が成長していく中で、性ホルモンの影響下で次第に大きくなっていく。

この小論では、我々の研究室におけるラットの性行動の研究結果を中心として、それぞれの生殖機能の性差、その形成メカニズムについてまとめてみたい。また、母性行動の性差に関しても多少の結果を得ているが、紙面の関係でIIのほうで述べることにする。脳の性分化の全般的事柄に関する先端の研究は山内と新井による「脳の性分化」にまとめられているので参照にしていきたい。

1. 生殖腺ホルモンとその分泌制御機構の性差 (図1参照)

雌雄の生殖腺に大きな違いがあることは改めて言う必要もないことであるが、雌は卵巣をもち、卵巣内では胎児期に既に形成されていた卵がヒトでは左右どちらかで28-30日に一つ成熟して排卵をし、ラットでは4-5日周期で、両側の卵巣から10-14個の卵が排卵される。男性も雄ラットも思春期以降、精子は精巣精細管内で絶えず形成されており、精巣

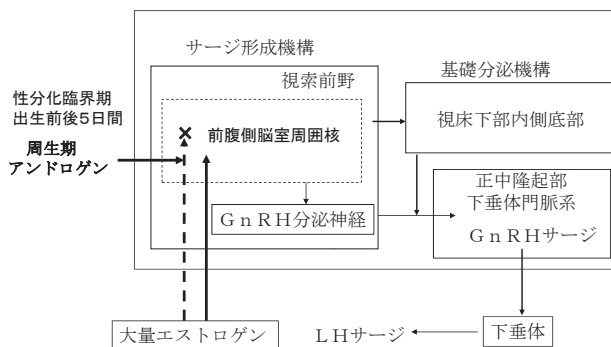


図1. 生殖腺ホルモン分泌制御神経内分泌機構図と性差形成 (ラット)

上体管や射精管に貯わえられている。

排卵は下垂体前葉から分泌される生殖腺刺激ホルモン (GTH) の一つである黄体形成ホルモン (LH) の一過性の大量分泌 (サージ) により生じる。視床下部の視索前野 (POA) にGTHの周期的分泌センターがあり、下垂体のすぐ上部には位置する視床下部内側底部 (MBH) には弓状核 (ARCN) や視床下部腹内側核 (VMN) を中心とする基礎的分泌センターがあることが、多くの実験結果から提唱されており、Arai (2000) によりその歴史的背景が詳しくまとめられている。一方で精巣内での精子形成は精粗細胞から精子になるのにラットでは48日必要とし、絶えず精子が形成されている雄ラットのGTHは、一定量がいつも分泌されている。

下垂体のGTHは視床下部ホルモンの一つ、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモ放出ホルモン (GnRH) により分泌が促進される。GnRH分泌神経細胞は内側POAと内側中隔に存在し、神経突起を正中隆起部の毛細血管網に伸ばしている。毛細血管に分泌されたGnRHは毛細血管網からでた血管により形成される下垂体門脈系を通り、下垂体前葉のGTH分泌細胞に作用する。その結果、LHが分泌される。

排卵は排卵前日の午前中に急に増えるエストロゲンがPOAの周期的分泌センターに作用して、GnRHのサージが生じ、その結果LHのサージが生じて、それが成熟卵胞に作用して排卵がおこる。このようなLHを増やすエストロゲンの作用はポジティブフィードバックと呼ばれ、雄では見られないものである。すなわち、GnRHが周期的に大量分泌を繰り返す脳のメカニズムは雌にあって雄にはないものである。

現在では排卵誘起におけるエストロゲンの作用

部位はPOAの前腹側脳室周囲核 (AVPV) であるとされている。AVPVにはエストロゲン受容体が豊富で、AVPVそのものに雌雄差のあることが報告されている。AVPVの体積 (BleiEr et al., 1982) は雌の方が大きく、神経細胞数 (Nishizuka et al., 1993) も雌のほうが多い。排卵にはエストロゲン受容体 α (ER α) が中心的な役割を持つ。生殖腺除去ラットの結果では、AVPVのER α 発現細胞数は雌雄とも同程度であるが、エストロゲンによるダウンレギュレーションの程度に性差があり、雌では顕著ではなく、雄では強いことが報告されている (Yamada et al., 2009)。生殖腺ホルモン分泌の周期性の性差の中心がAVPVの機能だけとは限らないかもしれないが、この神経核が性周期の性差解明の鍵を握っていることは確かである。

2 ラットの発情状態と性行動パターンの性差

雌ラットは排卵前後それぞれ5-6時間発情状態になり、雄の交尾行動を許容し、雄により背部からマウントされると、雌特有の性行動パターンであるロードーシスをする (図2)。ロードーシスは首を上げ、腰を上げ、脊柱を湾曲させる反射的な行動パターンである。一方で雄ラットは発情状態、すなわち排卵前後の雌ラットがいればいつでも、その雌に交尾行動をしかける。雄の性行動パターンは雌に比べると能動的で、雌ラットの発情を嗅覚で確認し、雌の強い発情時に生じる勧誘行動に誘われ、追いかけていき、背部より交尾姿勢 (マウント) をとる。マウントは挿入を伴う場合と、伴わない場合がある。何回か挿入をすると射精にいたる。挿入も射精も特有な行動パターンが伴い、観察者の目には明らか識別できる。

雌ラットの発情状態は卵巣除去によりすぐに消失



図2. ラットにおける雌特有の性行動 (ロードーシス) と雄特有の性行動 (マウント)。

し、雄が交尾行動をしようとしても拒否するが、マウントをされても、ロードーシスをしない。卵巣除去ラットにエストロゲンを投与すると、投与2日目には発情状態になり、ロードーシスを示すようになる。一定数のマウントに対する示されたロードーシス数の割合に100を乗じた数値はロードーシス商 (Lordosis Quotient, LQ) 呼ばれ、雌ラットの発情状態を示す。10回のマウントのうち10回ロードーシスを示せば、LQは100となる。

雄ラットを去勢すると射精や挿入行動はすぐに消失するが、マウントは数日見られ、その日数には個体差が大きい。去勢された雄ラットにアンドロゲンを投与すると性行動が回復するが、アンドロゲン投与後、量によって異なるが回復にはかなりの日数を必要とする。雄ラットの性行動観察では、発情雌ラットを観察ケージに入れてから最初のマウント、挿入、射精、それぞれにいたるまでの潜時、一定時間 (通常30分) 中のそれぞれの回数を求める。

3. 雌の性行動：ロードーシス行動

3-1. ロードーシス行動の神経制御機構

(図3参照)

雌ラットではロードーシスを示す状態が発情状態であり、ロードーシス行動の神経機構はすなわち発情状態を生じさせる神経機構と言ってもよいかもしれない。排卵前日の午前中に生じる成熟卵胞より分泌されるエストラジオールの高まりが脳に働き排卵を生じさせると同時に、ロードーシス行動制御神経機構に作用し発情状態になる。排卵と発情の同期は妊娠効率を高め、エネルギーの消費を少なくし、無防備になる性行動発現時間が限定されることで、天敵に対する危険性も減少する。

ロードーシス行動は雄の前肢が雌の側腹部の皮膚を刺激することにより生じる。皮膚の感覚は腰髄を通り、中脳中心灰白質 (MCG) に存在するロードーシス行動の統御機構に行く。MCGの機能はロックフェラー大学のPfaff研究室により詳しく解析されている (Pfaff, 1980)。MCG吻側部の破壊によりLQの強い低下が生じ (Sakuma & Pfaff, 1979a)、電気刺激でロードーシスが生じる (Sakuma & Pfaff, 1979b)。Pfaff研究室の膨大なデータによると、MCGから発せられたロードーシス指令情報は網様体を通り、脊髓の前索を通過して首と腰部の筋を

緊張させる。マウントによる雄の前肢接触から161ミリ秒後に首を上げ、260ミリ秒後に腰部を上げる (Pfaff, 1980)。

しかし、エストロゲンが作用していなければMCG-脊髄-ロードーシスに関わる神経-筋の系は働かない。MCGにもER α 含有細胞があり、エストロゲンに対する反応性に雌雄差があるが (Yamada et al., 2009)、基本的には視床下部におけるMCGの働きを制御する前脳の仕組みにエストロゲンが作用し、発情状態になり、ロードーシス行動が可能になる。

視床下部腹内側核 (VMN) 腹外側部には豊富なER α がある。この神経核にロードーシス発現の促進力のあることが佐久間康夫の一連の研究により明らかにされている。VMN破壊はロードーシスが低下し (Pfaff & Sakuma, 1979b)、電気刺激はロードーシスを生じさせる (Pfaff & Sakuma, 1979a)。MCGを破壊しておく、VMNを電気刺激してもロードーシスを生じないこと (Sakuma & Pfaff, 1979b)、解剖学的にVMNからMCGに神経投射があることなどの結果から、VMNがMCGの働きを制御していることが明らかになった (Pfaff, 1980, Pfaff et al., 1994)。その促進力はVMN前外側部の出力神経線維によって下降することが切断実験により示されている (Yamanouchi & Arai, 1978b)。また、VMNからMCGに投射する神経線維の電気伝導に性差があることも報告されている (Sakuma & Pfaff, 1981)。VMNに直接エストラジオールを投与するとロードーシスが促進する (Barfield & Chen, 1977) ことから、エストロゲンはVMNの機能を働かせることで、MCGの機能を促進すると考えられる。

一方、前脳には抑制力があることが明らかになった。雌ラットの外側中隔 (LS) の破壊は強いロードーシスを生じさせ (Nance et al., 1975)、中隔腹側部の切断は少量のエストロゲンでも強いロードーシスを生じさせる (Yamanouchi & Arai, 1977; 1990)。中隔腹側部の神経切断はロードーシスを促進させるだけでなく、強い脊柱彎曲を促し、勧誘行動も生じさせる。中隔に直接エストロゲンを入れると閾値下のエストロゲンを投与された卵巣除去ラットのロードーシス行動が促進される (Satou & Yamanouchi, 1999) ことから、エストロゲンに

より中隔の抑制力が解除されると考えてよいだろう。内側前脳束野 (MFB) の両側切断はロードーシスを促進する (Yamanouchi & Arai, 1989)。従って中隔の抑制力は腹側部から下行しMFBをとおり下位脳幹に行くと考えられる。また、中隔破壊とMCG破壊の組みわせ実験から、中隔の抑制力はMCGの機能に依存していることが示され (Kondo et al., 1993)、神経トレーサーをもちいた解析によりLS中間部の神経細胞がロードーシス抑制力を形成し、その神経細胞はMCG吻側部に神経投射をしていることが明らかになった (Tsukahara & Yamanouchi, 2001; 2002)。しかし、中隔のER α 含有細胞は腹外側部にしか存在しない。したがって、ロードーシス制御における中隔内のエストロゲン標的細胞と抑制力形成細胞との関係は未解決である。一方で、外側中隔の抑制力が性差形成の中心的役割を持つことが明らかになっており、その神経回路については、性差のところで詳細を述べたい。

このように、雌ラットでは排卵前日のエストロゲンがVMNに作用し、MCGの機能を促進し、一方で、MCGの働きを抑制しているLSの抑制力を解除することで発情状態が生じるものと考えてよいであろう。VMNのロードーシス促進力とLSの抑制力は両者の破壊または切断の組み合わせ実験によりお互い独立して機能をしていることが明らかになっている (Yamanouchi, 1980a) 。

3-2 ロードーシス行動の性差と性分化

(図3参照)

雄ラットを去勢しエストロゲンを投与してもほとんどの個体はロードーシスをするのではない。我々のラットで調べたところ、51匹中6匹は弱いながらロードーシスをしたが残りの個体は全くしない (Yamanouchi & Arai, 1976) (図4)。したがって、雄ラットはエストロゲンがないためにロードーシスをしないのではない。さらに、6匹ではあるが、雄がロードーシスをしたことは、ロードーシスの神経回路が雄にも存在するが、回路に何らかの異変があるためにロードーシスが生じないと推察される。それが抑制力であろうという観点から研究をはじめ、行き着いたのが中隔の抑制機能である (総説、Yamanouchi, 1997)。

雄ラットを去勢し、中隔腹側部にL字型Halászナ

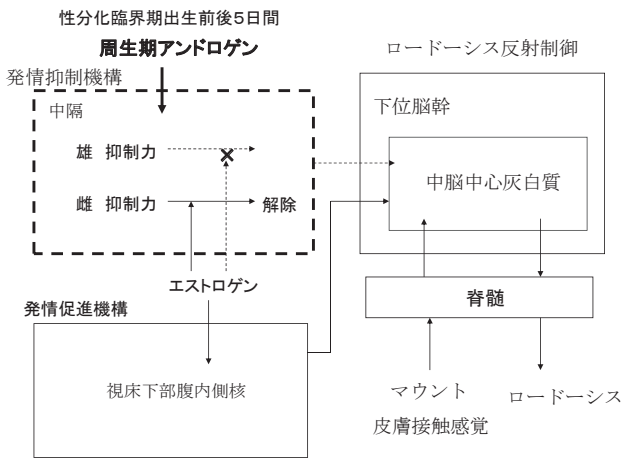


図3. ロードーシス (発情) 神経内分泌機構図と性差形成 (ラット)

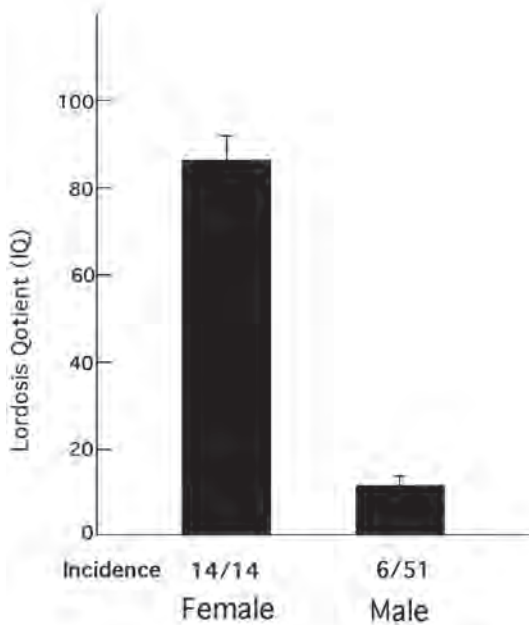


図4. 雄ラットのロードーシス発現率。精巣除去ラットにエストロゲンを投与してロードーシスを調べた結果 (文献26より)。

イフを入れ、360度水平切断し、エストロゲンとプロゲステロンを投与するとロードーシスをするようになった (Yamanouchi & Arai, 1975)。さらに、前部の180度は効果があるが後部の切断は効果がない (Yamanouchi & Arai, 1978a)。その実験を行っている頃、UCLAのGorskiの研究室から、雄ラットのの中隔外側部を破壊するとロードーシスが見られることが報告された (Nance et al., 1974)。その後、近藤保彦が中隔破壊、POA背側部、または内側部破壊を行って詳細に検討し、中隔破壊とPOA背側

部破壊にロードーシス促進効果が見られることを示した (Kondo et al., 1990)。

中隔の抑制力は腹側部出力神経線維により下降するが、雄でも雌と同様にMFBの両側切断でロードーシスが促進される (Yamashita-Suzuki & Yamanouchi, 1998) ことから、MFBを通り下位脳幹に行く。その神経経路は塚原伸治により明らかにされた。中隔腹側切断しロードーシスをするようになった雄ラットと偽手術を行ったロードーシスをしない雄に逆行性神経トレーサーであるフルオロゴールドをMGG吻側にいれ、免疫陽性細胞数を調べ、外側中隔中間部のMCGに神経投射している細胞がロードーシス抑制力を形成していることを明らかにした (Tsukahara & Yamanouchi, 2001)。さらに、LS中間部からMCGへ投射する神経線維量が雌のほうが多いことも見つけている (Tsukahara & Yamanouchi, 2002)。LS中間部のロードーシス抑制神経の性質については不明の点が多く、中間部にはニューロテンシン、GABA、エンケファリンなどの神経が多く見られるが (Tsukahara et al., 2003a)、抑制力形成細胞の神経伝達物質は同定されていない。順行性神経トレーサーを用いて、ロードーシス抑制路を調べた結果では、中隔腹側部を出た神経線維は下行し、MFBを通って、VMNの回りを通って視床下部の後部で背側に上行し、MCG吻側部に終止する (Tsukahara & Yamanouchi, 2001) (図5)。

雄の中隔にエストロゲンを直接投与しても、雌のようにロードーシスは促進されなかった (Satou & Yamanouchi, 1999)。この結果は中隔の抑制力は

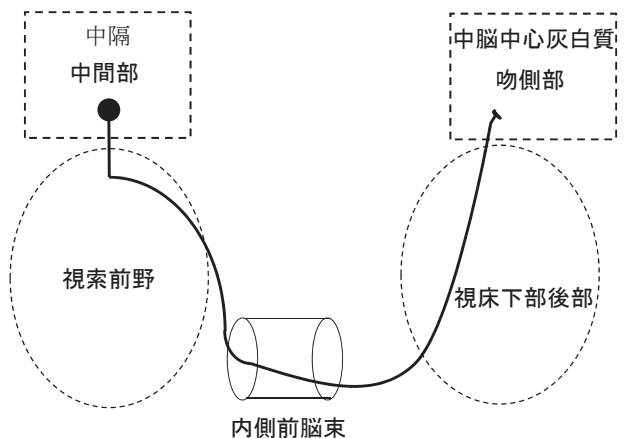


図5. ラット中隔ロードーシス抑制神経路 (文献21より)

雌とは異なり、エストロゲンで解除できない仕組みになっているものと考えられる。それが、ロードーシス抑制機構の最も大きな性差であろう。外側中隔のシナプス形成に関してエストロゲンに対する反応性が雌雄で異なるという報告もある (Miyakawa & Arai, 1987)。

一方、前脳のセロトニン量に雌雄差があり (Takeyama et al., 2002)、背側縫線核 (DR) もロードーシスの性差形成に関与していることを、掛山正心が示した。雄のDRを破壊するとLQが上昇する (Kakayama & Yamanouchi, 1992)、また、その抑制力はDRのセロトニン神経が形成している (Takeyama & Yamanouchi, 1993)。DR破壊は中隔切断によるLQの上昇とは異なるカーブを描くことから中隔とは異なった性格の抑制力であること、また、中隔の抑制力神経線維の切断とDR破壊の組み合わせは雌と同じレベルのロードーシスを発現させることが出来る (Takeyama & Yamanouchi, 1994) ことから、この二つの抑制力が雄がロードーシスをしない原因と考えることができる。佐藤元康の実験では (Satou & Yamanouchi, 1999) はエストロゲンを雌のDRにいれてもロードーシスは上昇しないことから、DRの抑制力制御にエストロゲンは関係していないと考えられる。

DRの抑制出力線維がどこに行くのか調べるため、雄ラットのDRの回りを切断してロードーシス発現を調べた結果では、DRの腹側部と前部の切断に促進効果が見られた (Takeyama & Yamanouchi, 1997)。また、前述のようにMFBの切断はかなり効率良く雄ラットのロードーシスを促進する (Yamanouchi & Arai, 1998)。このように、DRの前腹側部からた線維は下降してMFBに入り、前脳の機能を修飾するものと考えられる。一方、MCGにセロトニン神経が行っていることもあり、検証されてはいないが、DR前部から出た神経線維がMCGにいき、MCGのロードーシス統御機能を制御している可能性も否定されるものではない。抑制系以外のVMNなどの制御機構は雄にも雌と同様に存在していることも示されている (Yamanouchi & Arai, 1985)。

3-3: 雌生殖機構の性分化機序

3-3-1: 脳機能性分化の臨界期 (図1, 3参照)

雄には雌におけるエストロゲンによるGTHに対するポジティブフィードバック、すなわち、GTHの周期的なサージ分泌発現機構が欠落している。さらに、前項で述べたように中隔のロードーシス抑制力は雌のようにエストロゲンで解除できない仕組みがある。このような脳の違いが生じるのは、ラットの場合には出生前5日から出生後5日ほどの約10日間の脳におけるできごとである。

出生日の雄ラットの精巣を除去すると、成長後、移植した卵巣の黄体ができることから排卵能力を持つようになることが示され、さらに、アンドロゲン投与によりロードーシスをするようになる。一方、出生後5日以内の雌ラットにアンドロゲンを投与すると、成長後性周期が見られず、ロードーシスをしなくなる (Pfaff & Zigmond, 1971)。さらに、妊娠最後の5日間の妊娠ラットにアンドロゲンを投与しても同様の効果がある。これらの結果は、出生後の前後5日間のラットにおけるアンドロゲンのもとで脳の生殖機能の雄性化が生じる期間、すなわち、脳機能の性分化の臨界期として考えられている。脳の生殖に関わる部位もその時期にアンドロゲンの影響で雄型になる。脳の性分化の臨界期は動物により異なり、マウスはラットと同じであるが、妊娠期間が70日ほどのモルモットは妊娠30-40日の間、妊娠期間半年のアカゲザルは妊娠40-60日の間、10ヶ月の妊娠期間をもつヒトは実験検証が不可能であるが、男胎児の12週目から20週にかけて一時、高濃度のアンドロゲンが精巣から分泌されることと、動物実験結果から妊娠12-20週の間が臨界期であろうと考えられている。

3-3-2 性分化における神経細胞へのアンドロゲンの作用機序

ここで、げっ歯類の性分化における特殊性を述べておく必要があるであろう。げっ歯類では脳の神経細胞ではテストステロンがエストラジオールに変換されて作用することが明らかになっている (McEwen, 1977)。ヒトの脳内の神経細胞ではテストステロンがエストラジオールに変わることなく、直接作用する。

視床下部の排卵周期に関わるPOA、ロードーシス制御に関わるVMN、下垂体機能に重要なARCNなどの神経核にはER α が豊富である (Yamada et

al., 2009)。アンドロゲンのかわりにエストラジオールを周生期のラットに投与すると性周期が消失し、ロードーシスの低下が見られる (Whalen & Nadler, 1963; Brown-Grant, 1975)。テストステロンをエストラジオールに変換する酵素である芳香化酵素は生殖機能に関わる神経核に存在する (Lephart, 1966)。芳香化酵素の阻害剤を出生直後の雄ラットに投与すると機能が雌化する (Vreeburg et al., 1977)。このように、ラットなどではエストロゲンが脳の雄性化を引き起こす中心的因子である。

ERには主としてER α とER β があり、神経核によりその存在の比率に違いがある (Shughrue et al., 1977)。発生直後の発達中のラットの脳におけるERの発現は必ずしも成獣と同じではない (Hayashi et al., 1997)。ER α ノックアウトマウス、またはER α とER β ノックアウトマウスは性周期もなく、ロードーシスもしない (Ogawa et al., 1997;1998)。一方、ER β ノックアウトマウスは性周期もあり、ロードーシスもみられる (Ogawa et al., 1999)。この結果は、ER α がエストロゲンによるポジティブフィードバックやロードーシス発現に重要な役割を持つことを示すものであるが、必ずしもエストロゲンによる脳機能の雄性化に対してER α の働きを示すものではない。金谷萌子は脳の臨界期におけるER α とER β の役割を明らかにするため、種々の量のER α とER β のアゴニストを出生直後の雌ラットに投与した (Kanaya & Yamanouchi, 2012)。成長後に性周期とロードーシスを調べた結果、ER α アゴニストを投与された雌ラットは非性周期になりロードーシスが低下した。したがって、臨界期のテストステロンは神経核の神経細胞内に入ると芳香化酵素によりエストラジオールに変換され、ER α 受容体に結合することにより、性周期の消失とロードーシスの低下を引き起こすものと考えられる。

しかし、ER β によく結合する植物エストロゲンであるゲニステイン (Kouki et al., 2003) やクメステロール (Kouki et al., 2005) も出生直後の雌ラットに投与すると、性周期の消失やロードーシスの低下がみられる。この結果から、植物エストロゲンがER α と結合して効果をもたらしている可能性もあるが、ER β が脳の雄性化にまったく関与して

いないとはいえない。

また、アンドロゲン受容体そのものも脳の生殖機能の雄性化に関わっていることを示唆する結果もある。5- α dihydrotestosterone (Arai et al., 1981) や5- β dihydrotestosterone (Mizukami et al., 1982) は芳香化できないアンドロゲンであるが、出生直後の雌ラットに投与すると性周期の異常が生じる。したがって、ラットでもテストステロンの一部は芳香化せずに、直接アンドロゲン受容体経路で雄性化に関わっているものと考えられる。

3-3-3 中隔ロードーシス抑制力形成機構の性分化

中隔の抑制力が雄型になるのは出生前後それぞれ5日間の間にアンドロゲンが作用することによる。出生4日目の雌ラットに50, 100, 250 μ gのテストステロンプロピオネート (TP) を投与すると、濃度が上がるほどLQが低下する (図6)。この結果は、アンドロゲンの濃度が上がると、抑制力が強くなることを示すものである。エストロゲンも同様で、量の違うエストラジオールを出生直後の雌ラットに投与すると、少量ではロードーシスの低下は少ない (Tsukahara et al., 2003)。

ラットの中隔からMCGへの神経線維の発達は15

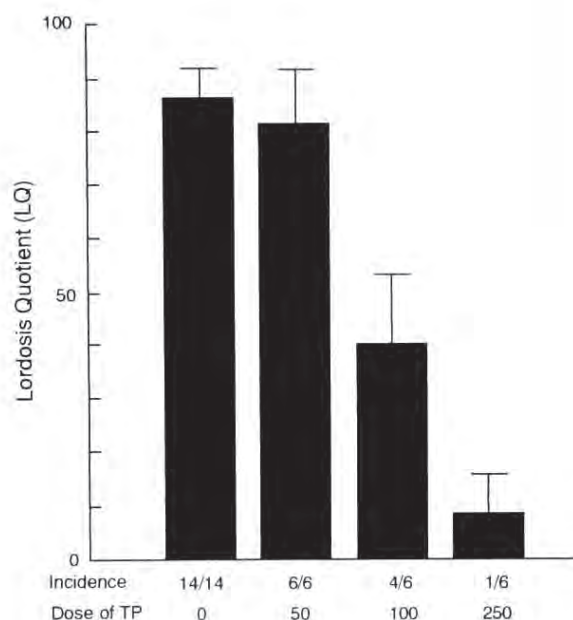


図6. 出生4日目の雌ラットに0-500 μ gテストステロンプロピオネート (TP) を投与し、成長後にロードーシスをしらべた結果 (山内、新井未発表)

日頃にすでに成獣と同じかそれ以上になる (Kouki & Yamanouchi, 2007)。LS中間部の大きさは雌のほうが大きく、その性差は生後31日ごろ見られるが、その差形成に生後16日頃にみられるアポトーシスが関係することも示されている (Tsukahara et al., 2004)。出生直後にエストロゲンを投与された雌ラットのLS-MCGの神経投射量は雄ラットと同程度に減少する (Tsukahara et al., 2003)。これらの結果は、中隔の抑制力に関係すると考えられるLS中間部の形態的性差が出生15日目より明らかになること、それに、新生期のエストロゲンによりアポトーシスがコントロールされることにより生じることを示すものである。

しかし、エストロゲンの新生期における雄性化と中隔の関係については明らかにされていない。直接出生直後の雌ラットにエストロゲンを中隔に投与する方法もあるが、それが傷になってしまう可能性があり、正確な結果を得ることが困難である。金谷萌子は出生3日目の雌ラットの中隔を破壊し、4日目にエストロゲンを投与して、エストロゲンの雄性化効果を調べることで、新生期中隔の役割を調べた。その結果、偽手術をした雌ラットや手術をしていない雌ラットではエストロゲンを投与されると、排卵周期はなくなり、ロードシスの低下が見られるが、出生直後、エストロゲン投与前に中隔を破壊された雌ラットではエストロゲンを投与されてもロードシスの低下が見られないことが示された (Kanaya et al.,)。一方、同様に出生直後の雄ラットの中隔を破壊し、成長後ロードシスの発現を調べると、偽手術群より高いものとなる。このように、中隔が欠損すると、内在性のアンドロゲンやエストロゲン投与によるロードシス行動の低下が生じないということは、新生期の性ステロイドホルモンは直接または間接的に中隔に作用して雄型の抑制機構を形成し、ロードシスの低下を生じさせていると考えられることができる。

4 雄性行動：マウント、挿入行動、射精行動

4-1：雄性行動の神経制御機構 (図7参照)

雄ラットは前述のように絶えずアンドロゲンの分泌があることから、いつでも相手さえ見つければ性行動が可能である。それは通年発情状態にあるといえるわけである。雄ラットはアンドロゲンが脳内に

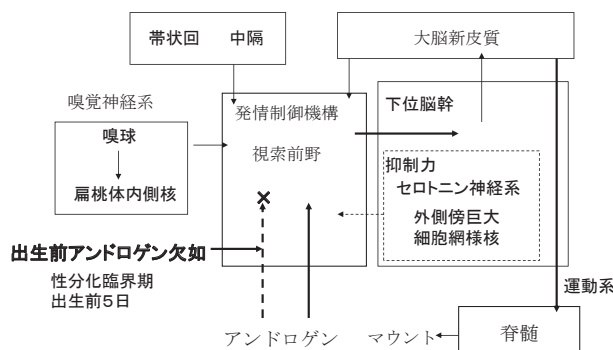


図7. 雄性行動神経内分泌機構図と性差形成(ラット)

発達する雄性行動神経制御機構に作用することで発情状態になる。雄の性行動神経制御機構は嗅覚系の重要性、大脳新皮質の役割など、雌の性行動神経制御機構とは異なる部分が多い。雌の発情状態を確認する行動や環境への配慮（絶えず回りの危険に配慮する性質:テリトリー維持）、能動的な行動などが、雌の受動的な性行動神経制御とは異なる神経系が使われている理由であろう。

雄の性行動制御の中心となるのはPOAである (Meisel & Sachs, 1994)。POAの破壊は雌への興味の消失、マウントから射精に至るまですべての性行動の消失がみられる (Christensen et al., 1977; Kondo et al., 1990)。POAにはアンドロゲン受容体を持つ神経細胞が豊富で、直接アンドロゲンを投与すると雄性行動が亢進する (Davidson, 1966; Christensen & Clemens, 1974)。また、POAには、雄のほうが大きい性的二型核 (SDN) が存在し (Gorski, 1985)、明確になっていないが、雄性行動制御への関与の可能性が報告されている。POAの情報は外側部を出て内側前脳束を下行し下位脳幹から運動系に行くものと考えられている (Meisel & Sachs, 1994)。

アンドロゲンが作用する部位として扁桃体内側核 (mAMG) があり、扁桃体の働きに関しては近藤保彦による詳細な研究がある。mAMGの破壊はPOAの破壊と同様、雌への興味を含め雄性行動の全面的消失がみられる (Kondo, 1992)。mAMGは雄のほうが大きく (Mizukami et al., 1983)、シナプス数なども多い (Nishizuka & Arai, 1981)。mAMGは嗅覚系からの情報を得て、それを視床下部に伝えるものと考えられている。嗅覚細胞や鋤鼻器の機能を損なわせると雄の性行動は低下する (Meisel &

Sachs, 1994)。それらの情報は内側扁桃核にいき、分界条やamygdalofugal ventral pathwayを通過してPOAに行く (Kondo & Yamanouchi, 1995)。

雄ラットにおいては脳新皮質がこれらの視床下部を中心とした雄性行動神経制御機構に大きな影響力を持っている。前頭葉の除去は雄の性行動が低下し (Larsson, 1964)、帯状回前部の吸引除去 (Yamanouchi & Arai, 1992) は雌への興味を失うことはないが、マウント行動が出来なくなるという興味深い現象が見られる。同様の破壊効果が中隔で見られ、中隔破壊後、雄ラットは雌へのアプローチが見られてもマウントしない (Kondo et al., 1990)。このように、新皮質や辺縁系皮質は何らかの形で雄性行動の神経制御に関わっている。

雄性行動の神経路に関しては不明の点が多いが、POAを中心とした機構はマウントなどの能動的な行動制御ばかりではなく、脊髄に存在する勃起の機能に情報をだすものと考えられる。本総説のIIで詳しく述べることになるが、セロトニン神経が強く雄の性行動を抑制している。下位脳幹の縫線核のセロトニン神経は内側前脳束を通り前脳の機能を修飾し、また、脊髄に下行して勃起にも影響を持つ。

4-2 雌における雄型性行動とその性差形成

(図7参照)

性的に正常に生育した雌ラットでも、ケージ内において雌同士でマウントをすることが見られる。卵巣除去をして、テストステロンプロピオネートを投与すると、70パーセントがマウント行動をする。しかし、その回数は雄の10分の1である (Yamanouchi, 1980b; Kusaka et al., 1989) (図8)。しかし、挿入行動や射精行動は見られなかった。ペニスのない雌ではあたり前であると思いがちであるが、雌ラットに長期にわたり性ステロイドを投与すると、マウントばかりではなく、挿入行動や射精行動も示す (Emery & Sachs, 1975)。実際に挿入や射精をするわけではないが、その際に雄ラットが示す行動パターンをするということである。雌の脳にも雄の性行動パターンを発現させる神経回路が備わっており、強いホルモン情報が行くとその神経回路が働いて行動が出るということである。雌の雄性行動発現が低いのは、POAの雄性行動発現機構の発達が弱いこと、おそらくアンドロゲンへの反

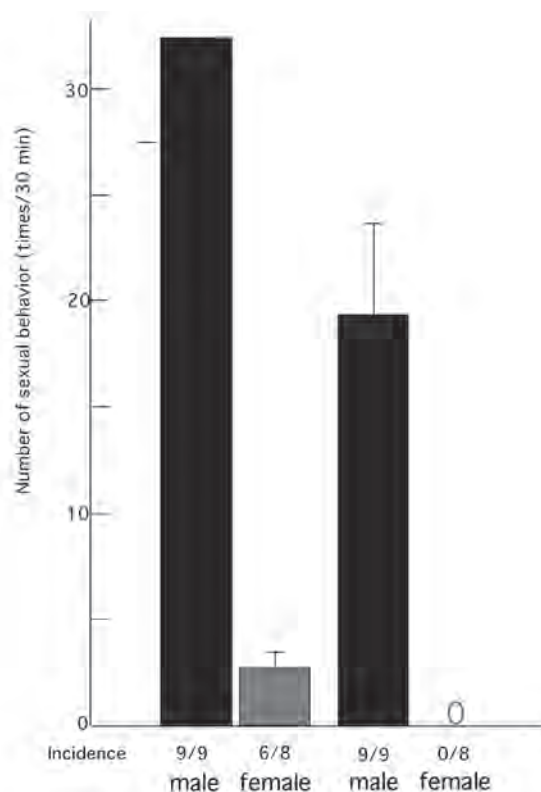


図8. 雌ラットの雄性行動発現率。卵巣除去ラットにテストステロンプロピオネートを投与して雄性行動を調べた結果 (Yamanouchi, 1980)。

応性が低いと推測できる。雄との神経回路における違いに関する研究は少ないが、松本高広がいくつかの抑制力の存在を示した。抑制力の一つにはセロトニン神経系によるものがある。雌ラットにセロトニン合成阻害剤の投与でマウント行動の亢進がみられる (Matsumoto & Yamanouchi, 1997) (図9)。正中縫線核の破壊は雌のマウンティングを高める (Matsumoto & Yamanouchi, 1997)。セロトニン神経かどうか分からないが、延髄の外側傍巨大細胞網様核の破壊は雄と同程度のマウント行動を引き起こし、挿入行動パターンや射精行動パターンも生じさせることができる (Matsumoto & Yamanouchi, 1998)。VMNをイボテン酸 (Matsumoto & Yamanouchi, 2000) や電気でも破壊する (Nance et al., 1977) と強くはないが雌ラットがマウントをするようになる。POA背部側から視床下部への入力神経線維を切断してもマウントが増える (Yamanouchi, 1980b)。このように、視床下部以外の機能も雌雄差形成に関わっている。

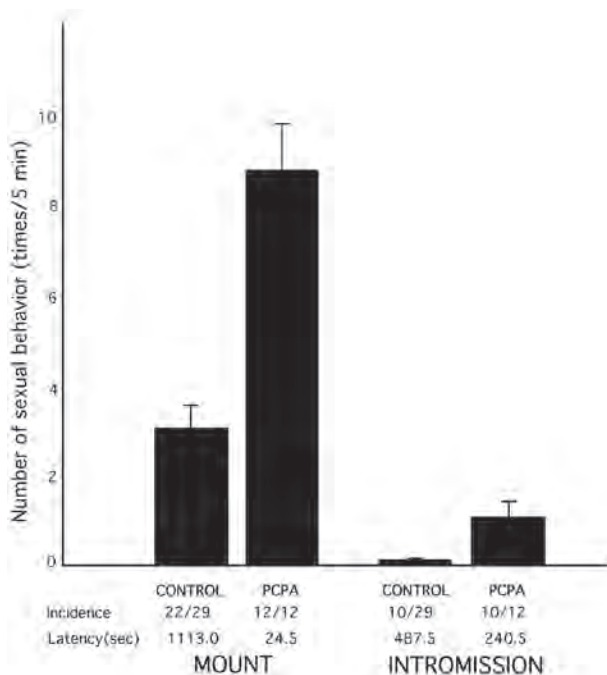


図9. テストステロンを投与した卵巣除去ラットに、セロトニン合成阻害剤、パラクロロフェニルアラニン (PCPA) 投与し、雄性行動を観察した結果 (Matsumoto & Yamanouchi, 1997)。

ラットの雄性行動の神経回路の形成も周生期のアンドロゲンにより促進される。新生期の雌ラットにアンドロゲンを投与すると雄型性行動の亢進が見られるが、妊娠ラットにアンドロゲンを投与したほうが、雌ラットの雄性行動亢進が強い (Pfaff, 1970) ことから、雄性行動の神経回路形成には胎児期の方がアンドロゲンの影響力が強いようである。

おわりに

生殖腺ホルモン分泌の周期性、雌型性行動であるロードーシス、雄型性行動のマウンディング、それぞれ、異なった神経回路により制御されているが、いずれにしても、性ホルモンであるエストロゲンやアンドロゲンに対するそれぞれの神経回路の反応性が性差を形成している。その反応性の違いは、周生期または出生前のアンドロゲンの存在により作り出される。それぞれの神経回路の、どの神経核の神経細胞が性ホルモンの標的なのか明らかにし、周生期のアンドロゲンがその神経細胞の遺伝子にどのような変化をもたらすのか明らかにすることが脳機能の性差形成機構の解明につながるものであろう。

謝辞

本論の中心をなす研究を遂行したすべての研究者の方にお礼申し上げます。本研究は文部科学省私立大学戦略的研究基盤形成支援事業 (2010) の助成を受けて行われました。

参考文献

Arai Y. Sexual differentiation of the brain:A historical review. In Sexual Differentiation of the Brain, Matsumoto A. (ed) CRC press/Boca Raton, pp.1-9, 2000.

Arai Y, Yamanouchi K, Mizukami S, Yanai R, Shibata K, Nagasawa H. Induction of anovulatory sterility by neonatal treatment with 5β-dihydrotestosterone in female rats. *Acta Endocrinol*, 96:439-443, 1981.

Barfield RJ, Chen JJ: Activation of estrous behavior in ovariectomizedrats by intracerebral implants of estradiol benzoate. *Endocrinology* 101:1716-1725, 1977.

Bleier R, Byne W, Siggelkow I. Cytoarchitectonic sexual dimorphisms of the medial preoptic and anterior hypothalamic area in guinea pig, rat, hamster, and mouse. *J Comp Neurol* 212:118-130, 1982.

Brown-Grant K. Re-examination of the lordosis response in female rats given high doses of testosterone propionate or estradiol benzoate in the neonatal period. *Hormo Behav* 6: 351-378, 1975.

Christensen LW and Clemens LG. Intrahypothalamic implants of testosterone or estradiol and resumption of masculine sexual behavior in long-term castrated male rats. *Endocrinol.* 95, 984-990, 1974.

Christensen LW, Nance DM, Gorski RA, Effects of hypothalamic and preoptic lesions on reproductive behavior in male rats, *Brain Res Bull* 2:137-141, 1977.

Davidson JM. Activation of the male rats sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. *Endocrinol* 79: 783-794, 1966.

Gorski RA. Sexual dimorphisms of the brain. *J Anim Sci* 61:38-61, 1985.

Hayashi S, Yokosuka M, Orisaka C: Developmental aspects of estrogen receptors in the rat brain. In *Neural Control of Reproduction-Physiology and Behavior*, Maeda K, Tukamura H, Yokoyama A (eds), Jap. Sci. Soc. Press, Tokyo, pp.135-152, 1977.

Emery DE, Sachs BD. Ejaculatory pattern in female rats without androgen treatment. *Science* 190: 484-486, 1975.

Takeyama M, Umino A, Nishikawa T, Yamanouchi K. Decrease of serotonin and metabolite in the forebrain and facilitation of lordosis by dorsal raphe nucleus lesions in male rats. *Endocr J* 49: 573-579, 2002.

Takeyama M, Yamanouchi K. Lordosis in male rats: The facilitatory effect of mesencephalic dorsal raphe

- nucleus lesion. *Physiol Behav* 51:181-184, 1992.
- Takeyama M, Yamanouchi K. Female sexual behaviors in male rats with dorsal raphe nucleus lesions: Treatment with p-chlorophenylalanine. *Brain Research Bulletin* 30:705-709, 1993.
- Takeyama M, Yamanouchi K. Two types of lordosis inhibiting system in male rats: Dorsal raphe nucleus lesions and septal cuts. *Physiol Behav* 56:189-192, 1994.
- Takeyama M. and Yamanouchi K. Lordosis in male rats: Effect of dorsal raphe nucleus cuts. *Horm. Behav.* 32: 60-67, 1997.
- Kanaya M, Tsukahara S, Yamanouchi K. Involvement of the septum on neonatal estrogen-induced behavioral defeminization in rats. 42th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Neurorleans, Oct. 13-17, 2011.
- Kanaya M, Yamanouchi K. Defeminization of brain functions by a single injection of estrogen receptor α or β agonist in neonatal female rats. *Neuroendocrinol* 95: 297-304, 2012.
- Kondo Y. Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in sexually inexperienced male rats. *Physiol Behav* 51: 939-943, 1992.
- Kondo Y, Shinod A, Yamanouchi K, Arai Y. Role of septum and preoptic area in regulating masculine and feminine sexual behavior in male rats. *Horm Behav* 24: 421-434, 1990.
- Kondo Y, Koizumi T, Arai Y, Takeyama M, Yamanouchi K. Functional relationships between mesencephalic central gray and septum in regulating lordosis in female rats: Effect of dual lesions. *Brain Res. Bull.* 32: 635-938, 1993.
- Kondo Y, Yamanouchi K. The possible involvement of the nonstriatal pathway of the amygdala in neural control of sexual behavior in male rats. *Brain Res Bull* 38: 37-40, 1995.
- Kouki T, Kishitake M, Okamoto M, Oosuka I, Takebe M, Yamanouchi K. Effects of neonatal treatment with phytoestrogens; genistein and daidzein on sex difference in female rat brain function: Estrous cycle and lordosis. *Horm Behav* 44:140-145, 2003.
- Kouki T, Okamoto M, Wada S, Kishitake M, Yamanouchi K. Suppressive effect of neonatal treatment with a phytoestrogen, coumestrol, on lordosis and estrous cycle in female rats. *Brain Res Bull* 64: 449-454, 2005.
- Kouki T, Yamanouchi K. Postnatal development of septal projections to the midbrain central gray in female rats: Tract-tracing analysis with DiI. *Neurosci Lett* 411: 37-42, 2007.
- Kusaka S, Nagasawa H, Yamanouchi K, Arai Y. Induction of male sexual behaviors by administration of testosterone using silastic tubes in castrated male and female rats. *ZoolSci* 6:1037-1040, 1989.
- Larsson K. Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablation-II Effects of lesions in the frontal lobes compared to lesions in the posterior half of the hemispheres. *J Exp Zool* 155: 203-204, 1964.
- Lephart EDA. A review of brain aromatase cytochrome P450. *Brain Res Rev* 22:1-2, 1966.
- Matsumoto T, Yamanouchi K. Effects of p-chlorophenylalanine on male sexual behavior in female rats with mesencephalic raphe nuclei lesions. *Endocrine J* 44: 383-388, 1997.
- Matsumoto T, Yamanouchi K. Effects of nucleus paragigantocellularis lesions on male sexual behavior in female rats. 14th TMIN Int. Sympo. Development and differentiation of neuroendocrine system: Novel answers to classic questions. Dec. 17-18, 1998, Tokyo, Proceeding, p.108
- Matsumoto T, Yamanouchi K. Acceleration of mounting behaviors in female rats by ibotenic acid lesions in the ventromedial hypothalamic nucleus. *Neurosci Lett* 291:143-146, 2000.
- McEwen BS, Lieberburg I, Chaptal C, Krey LC. Aromatization: important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. *Horm Behav* 9: 249-263, 1977.
- Meisel RIsachs BD. The physiology of male sexual behavior. In *The Physiology of Reproduction*, second ed. vol 2, Knobil E, Neill JD (eds), Raven, New York, pp.3-105, 1994.
- Miyakawa M, Arai Y. Synaptic plasticity to estrogen in the lateral septum of the adult male and female rats. *Brain Res* 436:184-188, 1987.
- Mizukami S, Yamanouchi K, Arai Y, Yanai, R Nagasawa H. Failure of ovulation after neonatal administration of 5 α -dihydrotestosterone to female rats. *Endokrinologie* 79 :1-6, 1982.
- Mizukami S, Nishizuka, M, Arai Y. Sexual difference in nuclear volume and its ontogeny in the rat amygdale. *Exp Neurol* 79: 569-575, 1983.
- Nance DM, Shryne J, Gorski RA. Septal lesions: Effects on lordosis behavior and pattern of gonadotropin release. *Horm Behav* 5: 73-81, 1974.
- Nance DM, Shryne J, Gorski RA. Facilitation of female sexual behavior in male rats by septal lesions: an interaction with estrogen. *Horm Behav.* 6: 289-299, 1975.
- Nance DW, Christensen LW, Shryne JE, Gorski RA. Modifications in gonadotropin control and reproductive behavior in the female rats by hypothalamic and preoptic lesions. *Brain Res Bull* 2: 307-312, 1977.
- Nishizuka M, Arai Y. Sexual dimorphism in synaptic organization in the amygdale and its dependence on neonatal hormone environment *Brain Res* 212: 31-38, 1981.

- Nishizuka M, Sumida H, Kano Y, Arai, Y. Formation of neurons in the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus of the preoptic area of the rat: Effect of prenatal treatment with testosterone propionate. *J Neuroendocrinol* 5: 569-573, 1993.
- Ogawa S, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Behavioral effects of estrogen receptor gene disruption in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 94:1476-1481, 1997.
- Ogawa S, Eng V, Taylor J, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Roles of estrogen receptor- α gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology* 139: 5070-5081, 1998.
- Ogawa S, Chan J, ChestEr AE, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor b gene- deficient (bERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:12887-12892, 1999.
- Pfaff DW. Estrogens and Brain Function-Neural Analysis of a Hormone-controlled Mammalian Reproductive Behavior. New York: Springer-Verlag 1980.
- Pfaff DW. Nature of sex hormone effects on rat sex behavior: Specificity of effects and individual patterns of response. *J Comp Physiol Psychol* 73: 349-358, 1970.
- Pfaff DW, Zigmondre. Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behavior of adults tested under various hormone regimes. *Neuroendocrinol* 7:129-145, 1971.
- Pfaff DW, Sakuma Y. Facilitation of the lordosis reflex of female rats from the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Physiol* 288:189-202, 1979a.
- Pfaff DW, Sakuma Y. Deicit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Physiol* 288:203-310, 1979b.
- Pfaff DW, Schwartz-Giblin S, McCarthy MM. Cellular and molecular mechanisms of female reproductive behaviors. In *The physiology of reproduction*, 2nd ed, eds by Knobil E, Neill Jdraven, New York, pp.107-220, 1994.
- Sakuma Y, Pfaff DW. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central gray in the rat. *Am J Physiol* 237: R278-R284, 1979a.
- Sakuma Y, Pfaff DW. Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in the rats. *Am J Physiol* 237: R285-R290, 1979b.
- Sakuma Y, Pfaff DW. Electrophysiologic determination of projections from ventromedial hypothalamus to midbrain central gray: Difference between female and male rats. *Brain Res* 225:184-188, 1981.
- Satou M, Yamanouchi K. Effect of direct application of estrogen aimed at lateralseptum or dorsal raphe nucleus on lordosis behavior: regional and sexual differences in rats. *Neuroendocrinol* 69: 446-452, 1999.
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor- α and - β mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 388: 507-525, 1977.
- Tsukahara S, Yamanouchi K. Neurohistological and behavioral evidence for lordosis inhibiting tract from lateralseptum to periaqueductal gray in male rats. *J Comp Neurol* 431: 293-610, 2001.
- Tsukahara S, Yamanouchi K. Sex difference in septal neurons projecting axons to midbrain central gray in rats: a combined double retrograde tracing and immunohistochemical study. *Endocrinology* 143: 285-294, 2002.
- Tsukahara S, Yamanouchi K. Distribution of glutamic acid decarboxylase, neurotensin, enkephalin, neuropeptide Y, and cholecystokinin neurons in the septo-preoptic region of male rats. *J Reprod Develop* 49: 67-77, 2003.
- Tsukahara S, Ezawa N, Yamanouchi K. Neonatal estrogen decreases neural density of the septum-midbrain central gray connection underlying the lordosis-inhibiting system in female rats. *Neuroendocrinol* 78: 226-233, 2003.
- Tsukahara S, Inami K, Maekawa F, Kakeyama M, Yokoyama, T., Yuji, M, Kitagawa, H., Kannan, Y. and Yamanouchi, K. Postnatal apoptosis, development, and sex difference in the lateral septum of rats. *J. Comp. Neurol* 475:177-187, 2004.
- Vreeburg JTM, Van der Vaart Jr DM, Van der Schoot P. Prevention of central defeminization but not masculinization in male rats by inhibition neonatally of oestrogen biosynthesis. *J Endocr* 74: 375-382, 1977.
- Whalen RE, Nadler RD. Suppression of the development of female mating behavior by estrogen administered in infancy. *Science* 141: 273-274, 1963.
- Yamada S, Noguchi D, Ito H, Yamanouchi K. Sex and regional differences in decrease of estrogen receptor α -immunoreactive cells by estrogen in rat hypothalamus and midbrain. *Neurosci Lett* 463:135-139, 2009.
- Yamanouchi K. Inhibitory and facilitatory neural mechanisms involved in the regulation of lordosis behavior in female rats: Effects of dual cuts in the preoptic area and hypothalamus. *Physiol Behav* 25: 721-725, 1980a.
- Yamanouchi K. Mounting and lordosis behavior in androgen primed ovariectomized rats: Effect of dorsal deafferentation of the preoptic area and hypothalamus. *Endocrinol Japon* 27: 499-504, 1980b.
- Yamanouchi K. Brain mechanisms inhibiting the expression of heterotypical sexual behavior in rats. In 'Neural Control of Reproduction-Physiology and Behavior' Maeda K, Tukamura H, Yokoyama A. (Eds), Jap. Sci. Soc. Press/Tokyo, pp.219-235, 1997.
- Yamanouchi K, Arai Y. Female lordosis pattern in the

- male rat induced by estrogen and progesterone: Effect of interruption of the dorsal inputs to the preoptic area and hypothalamus. *Endocrinol. Japon* 22: 243-246, 1975.
- Yamanouchi K, Arai Y. Heterotypical sexual behavior in male rats: Individual difference in lordosis response. *Endocrinol Japon* 23:179-182, 1976.
- Yamanouchi K, Arai, Y. Possible inhibitory role of the dorsal inputs to the preoptic area and hypothalamus in regulating female sexual behavior in the female rat. *Brain Res* 127: 296-301, 1977.
- Yamanouchi K, Arai, Y. Lordosis behaviour in male rats: Effect of deafferentation in the preoptic area and hypothalamus. *J Endocrinol* 76: 381-382, 1978a.
- Yamanouchi K, Arai Y. Lordosis behaviour in male rats: Effect of deafferentation in the preoptic area and hypothalamus. *J. Endocrinol* 76: 381-382, 1978b.
- Yamanouchi K, Arai Y. Presence of a neural mechanism for the expression of female sexual behavior in the male rat brain. *Neuroendocrinol* 40: 393-397, 1985.
- Yamanouchi K, Arai Y. Lordosis-inhibiting pathway in the lateral hypothalamus: Medial forebrain bundle (MFB) transection. *Zoolsci.* 6:141-145, 1989.
- Yamanouchi K, Arai Y. The septum as origin of a lordosis inhibiting influence in female rats: Effect of neural transection. *Physiol. Behav.*, 48: 351-355, 1990.
- Yamanouchi K, Arai Y. Possible role of cingulate cortex in regulating sexual behavior in male rats: Effects of lesions and cuts. *Endocrinol Japon* 39: 229-234, 1992.
- Yamashita-Suzuki K, Yamanouchi K. Inhibitory pathway for female sexual behavior in male rat brain: Effect of medial forebrain bundle (MFB) cuts. *J Reprod Develop* 44: 393-398, 1998.
- 山内兄人、新井康允 (編著) 脳の性分化、裳華房、2006.