
特別寄稿

生殖神経内分泌Ⅱ：神経制御機構とセロトニン神経の役割

山内 兄人

Reproductive neuroendocrinology II : Neural regulations and role of serotonergic neurons

Korehito Yamanouchi^a

(^aLaboratory of Neuroendocrinology, Department of Human Behavior and Environment Sciences, Faculty of Human Sciences, Waseda University 2-579-15, Mikajima, Tokorozawa, Saitama 359-1192, Japan)

Summary

ヒトを含む哺乳類の雌の生殖機能は卵の成熟から始まり、排卵、その前後の発情、妊娠、分娩、授乳、分娩後の母性行動という異なった生理行動よりなる。一方、雄の生殖機能は精子形成、発情、それにテリトリーを守る行動と、雌とは異なる生理行動よりなる。Ⅰの脳機能の性分化のところで述べたように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おり、中枢神経系にそれぞれの機能に対応する制御のための神経回路がある。セロトニン神経細胞体は下位脳幹の縫線核群に集中して存在し、それらのすべての生殖機能に様々な影響力を持つ。本稿では、雌雄ラットの生殖機能制御の神経回路を示し、その中でセロトニン神経がどのような影響を持つか、我々の研究結果を中心としてまとめる。

Reproductive phenomena of female mammals including women are growth of ovum first followed by ovulation, estrous behavior, pregnancy, parturition, lactation and maternal behavior. On the other hand, in males, reproductive functions are consisted of formation of sperm, estrous behavior and keeping territory. As described in the review I, these functions are regulated by mutual communication of neural systems, hormones and reproductive organs. Different neural circuit in each reproductive function develops in the brain and spinal cord. Most cell bodies of the serotonergic neuron exist in the raphe nuclei of the lower brainstem and are strongly involved in regulation of all reproductive phenomena. In this review, neural circuit in each reproductive function of both female and male rats and role of serotonergic neurons in the circuits are discussed in focusing to results of our laboratory.

はじめに

雌の排卵、発情、妊娠、分娩、授乳、母性行動は前脳、特に視床下部を中心として神経制御機構が発達しており、雄の精子形成、発情、それにテリトリーを守る行動も同様である。雌雄とも視床下部ホルモンが下垂体の生殖に関わるホルモン分泌を調節し、下垂体ホルモンが生殖器を制御することにより、性ホルモンの分泌が変化する。性ホルモンは視床下部の機能に直接影響することにより、脳の機能を働かせる。生殖行動にしても、性ホルモンがそれぞれの神経回路に作用して行動を促進する。それらの神経機構は感覚器よりもたらされる体内外からの神経情報と、体内のホルモン情報により影響を受ける。神経回路には多くの異なった神経伝達物質をもつ神経系が含まれ、特に、セロトニン神経系は個々の生殖機能にそれぞれ異なった役割をもっている。本稿では最初にセロトニン神経について述べる。次に、それぞれの生殖機能の神経制御機構とその中でセロトニン神経系の役割を我々の研究室の結果を中心にまとめてみたい。最近、神経回路の解析があまり行われていないこともあり、また歴史的な意味もあることから引用文献は初出のものを選んだ。

1. セロトニン神経

セロトニン：中枢神経系にはからだの機能を制御する神経回路が機能の数だけあり、必要に応じて神経回路の一部の重複、または連絡がある。神経回路中には多種の神経細胞があり、一つの機能に関わる神経伝達物質は複数存在する。100を越える神経伝達物質の、その中でも古くから知られているのがカテコールアミン、インドールアミンなどモノアミン系で、機能の解析も進んでいる。一方、比較的新たに見いだされたペプチド系、アミノ酸系の神経伝達物質はモノアミン系のものよりはるかに種類が多く、多くの機能に関わっている。

インドールアミンの一つであるセロトニンを神経伝達物質とするセロトニン神経の細胞体は中脳から延髄にかけて存在する縫線核にあり、脳や脊髄の中にクモの巣のように神経線維を張り巡らしている(Törk,1985)。中脳には最も大きな縫線核である背側縫線核が被蓋背側部に、その腹側部に正中縫線

核、縫線核の中では最も吻側部にある下線状核がある。橋には橋縫線核、延髄には大縫線核と淡蒼縫線核がみられ、腹側に不確縫線核がある。セロトニン神経細胞を特異的に染めることのできる蛍光抗体法が確立したのは1960年度前半である。セロトニン神経細胞体の集まりは基本的に下位脳幹の縫線核を中心にみられるが、その分布は必ずしも縫線核だけではなく、DahlströmとFuxe (1964) により延髄のB1-B3、橋のB4、5、中脳にB6-8の集団に分類された。

脳や脊髄からでた神経線維がからだの臓器や筋や感覚器にいき、からだのあらゆる機能を調節しているのと同様、縫線核からでたセロトニン神経線維は終脳から脊髄まで中枢神経系のいたるところに伸びており、感覚、生理、精神、あらゆる機能の調節に関わっている。

セロトニンはアミノ酸の一つであるL-トリプトファンからつくられる。トリプトファンはトリプトファン水酸化酵素により水酸化トリプトファン(L-5-HTP)になり、アミノ酸脱炭酸酵素により、脱炭酸されてセロトニンになる。トリプトファン水酸化酵素には1と2の2種類があり(Knapp & Mandell, 1972)、中枢神経系においては2であり(Walther et al., 2003)、末梢では1であるとされている。

セロトニンの機能をしらべる最初的手段として、ラットにトリプトファン水酸化酵素を阻害することでセロトニン合成を抑制するp-chlorophenylalanine (PCPA)を投与して影響を見ることが多い。100 mg/kgbw PCPAを3日間腹腔投与すると、脳内のセロトニンが20%以下になる(Koe & Weissman, 1966)。

シナプス間隙に放出されたセロトニンはシナプス後膜にある受容体に結合する。セロトニン受容体は細胞膜を7回を貫通しているアミノ酸の鎖である。セロトニンの受容体は7種あり、さらにサブタイプに分類され計14種類にも分類されている(Hoyer et al., 1994; Barners & Sharp, 1999)。セロトニン(5-HT) 1受容体には1A, 1B, 1D, 1E, 1Fの5つのサブタイプ、5-HT2受容体には2A, 2B, 2Cのサブタイプがある。5-HT3と5-HT4はサブタイプがないが、5-HT5には5A, 5Bの2つのサブタイプがあり、残りの5-HT6と5-HT7にサブタイプは特に見つからない。セロトニン受容体は5-HT3受容

体をのぞいて、すべてG蛋白共役型である。

視床下部へのセロトニン神経投射：縫線核のセロトニン神経投射に関しては神経トレーサーによるいくつかの解析結果を参照していただきたい (Parent et al., 1981; Vertes, 1991; Vertes et al., 1999)。我々の研究室でも、生殖に強く関わり、前脳に神経をだしている中脳縫線核の視床下部へのセロトニン神経投射形態を調べた (図1)。逆行性神経トレーサーであるフルオロゴールド (FG) をラットの中隔、視索前野 (POA)、視床下部腹内側部 (VMH) の片側にいれ、セロトニンとFGの二重免疫染色をおこない、背側縫線核の細域と正中縫線核の二重染色陽性細胞数を計測した (Kanno et al 2008)。その結果、背側縫線核と正中縫線核のセロトニン神経投射にずいぶん違いがあることがわかった (図1)。視索前野と視床下部腹内側部には両縫線核から同程度のセロトニン投射があるが、背側縫線核は主に同側性に、正中縫線核からは両側性に投射をしていることが示された。一方、中隔には主として正中縫線核から両側性に、背側縫線核からは同側性に少量の投射がある。このように正中縫線核のそれらの部位に対する投射は両側性であり、背側縫線核からの投射は主に同側性であるが、これが他の部位に普遍的なものかどうか、今後の検証が必要であろう。この投射形態は、投射先の機能に関係があると考えられる。

この研究により、前脳のこの三つの部位に投射しているセロトニン神経の縫線核内での割合は低く、

背側縫線核で5%、正中縫線核で20%程度で、それ以外のセロトニン神経線維は他の部位に投射していることが明らかになった。それはこの二つの中脳縫線核のセロトニン神経が前脳に広範に分布していることをあらためて数値で示したものである。

セロトニン神経における性差と部位差：伊藤広幸は縫線核のセロトニン神経に対するPCPAに対する反応性を見ることで、神経細胞レベルで性差があることを示した (Ito & Yamanouchi 2010)。PCPAを生殖腺除去雌雄ラットにPCPAを投与して中脳の背側縫線核 (DR)、正中縫線核 (MR) および延髄の大縫線核 (RMg) のセロトニン免疫陽性細胞数を計測した結果、雌においてはDR, MR, RMgのいずれの部位においても免疫陽性細胞数はPCPA投与にかかわらずほぼ同数であった。一方、雄では、PCPA投与群はDRとMRのセロトニン免疫陽性細胞数は対照群より少なく、RMgでは違いがなかった。従って、中脳縫線核のセロトニン神経のPCPAに対する反応性に雌雄差がある。この研究では生殖腺除去を行っていることから、性ステロイドホルモンの影響によるものではなく、セロトニン神経そのものの特性に性差があることを示すものである。さらに、セロトニン神経にはPCPAに感受性を持つ細胞と持たない細胞の2種類がある (Tohyama et al., 1988) ことや、細胞体と終末部における作用の違いがあること (Aghajanian et al., 1973) も報告されている。伊藤の実験でも、雄の中脳縫線核のセロトニン神経はPCPAに反応したが、延髄縫線核はしないという部位差が示されている。中枢神経系ではフェニルアラニン水酸化酵素2にPCPAが作用することから、水酸化酵素タイプ2の性質が性差や部位差を生じさせているものと考えてよいだろう。雌ラットにおけるセロトニン合成の代謝回転率は雄よりも高く (Rosecrans, 1970)、ヒトでも女性の脳のほうが男性の脳よりもセロトニン合成率が高い (Nishizawa et al., 1997)。トリプトファン水酸化酵素の許容量 (Carlsson & Carlsson 1988a)、および活性 (Vaccari et al., 1977) も雌のほうが雄よりも高いことが報告されている。また、PCPAに対するトリプトファン水酸化酵素の活性に部位差のあることが示されている (Harvey & Gal, 1974)。

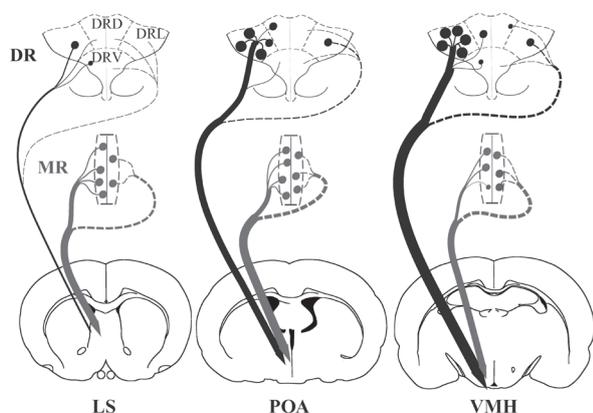


図1. ラットにおける背側縫線核、正中縫線核から外側中隔 (LS)、視索前野 (POA)、視床下部内側核 (VMH) へのセロトニン神経投射 (Kanno et al., 2008)

2 雌生殖神経制御機構とセロトニン神経

雌ラットは4-5日の排卵(発情)周期をもち、排卵前日の夕刻より発情状態になり雄を受け入れ雌特有の性行動をする(図2)。発情状態は次の日の明け方まで続き、早朝に排卵が生じる。交尾により妊娠すると約22日後に分娩し、母ラットは授乳を始め、同時に母性行動をするようになり、それは約20日の離乳までつづく。このような一連の雌ラットの生殖機能は脳のそれぞれの制御機構と性ホルモン、下垂体ホルモンによる相互作用により制御され、セロトニン神経はいずれにも調節神経として重要な役割を果たしている。それぞれの機能を順を追って、ホルモンとの関係、神経回路、セロトニン神経による調節をみていきたい。

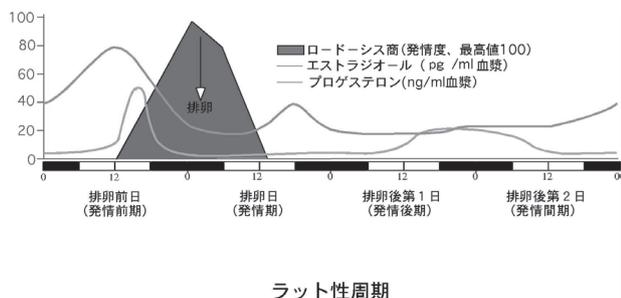


図2. 雌ラット性周期(4日)における血中性ホルモン量と雌型性行動(ロードシス)発現頻度(発情度)の変化

2-1 排卵

神経機構(図3): 排卵機構は総説Iに概略を記してあるのでそれも参照していただきたい。雌ラットにおける4日の排卵周期神経制御機構は基本的に、視床下部視索前野(POA)における排卵周期形成機構と視床下部内側底部の基礎分泌制御機構よりなる。

排卵前日の成熟卵胞から分泌された多量のエストロゲンはPOAの前腹側脳室周囲核(AVPV)に作用し生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の一過性の大量分泌(サージ)を引き起こし、GnRHサージは下垂体前葉から生殖腺刺激ホルモン(GTH)のサージを生じさせる。GTHの一つ黄体形成ホルモン(LH)のサージが成熟卵胞に排卵を促す。

AVPVのエストロゲン感受性神経細胞にエストロ

ゲンが作用すると、キスペプチン神経とニューロニンB神経を介して(Navarro et al., 2009)、情報がそれらの受容体を持つPOAにおけるGnRH神経を刺激することでGnRHの下垂体門脈系への分泌が生じる。この仕組みが現在提唱されている排卵周期形成機構である。

一方、GnRHとLHは30分に1回ほどの律動的分泌がみられるが、それを制御する機構が視床下部内側部にあると考えられており(船橋,2008)、視床下部内側底部を形成している視床下部腹内側核(VMN)と弓状核(ARCN)とともに、GnRH基礎分泌に影響を与えている。POAのGnRH周期形成機構と視床下部内側部のGnRH基礎分泌制御機構が排卵を支える神経制御の中心となる。その二つのメカニズムに対し、下位脳幹、大脳辺縁系、新皮質からの神経情報、生殖腺からの性ステロイドホルモン情報が様々な影響を与えて排卵の調節が行われている。

大脳辺縁系から視床下部への神経入力を切断して排卵に対する影響を調べた渡部美穂は、排卵前日の午前中に前交連後端より前部で水平神経切断すると、翌日に生じるはずの排卵が停止することを見出した(Watanabe & Yamanouchi, 2000)。内側扁桃体を破壊すると排卵が停止すること(Sanchez & Dominguez, 1995)から、切断部位を通る扁桃体からの視床下部へはいるシグナルが排卵に必要なことを示している。一方、排卵前日の午後1時にネンブタールを投与して神経系の働きを止めると排

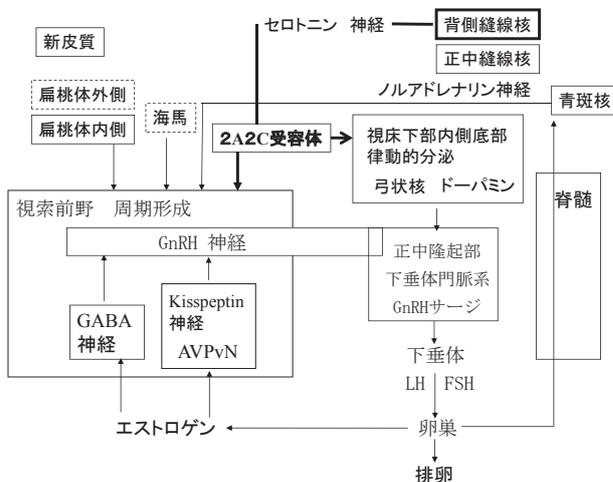


図3. ラット排卵の神経制御図

卵が一日遅延すること (Everett & Sawyer, 1950) が知られているが、前交連後端後部で水平神経切断すると、ネンブタール投与による排卵遅延が生じないことが示され (Watanabe & Yamanouchi, 2001)、海馬に排卵に対する抑制的な影響力があること (Kawakami et al., 1976) と、切断部位を海馬の神経線維が通ることから、前交連後部で海馬から排卵のタイミングを制御する情報が視床下部に入ると考えられる。このように、大脳辺縁系から視床下部には排卵に対する抑制や促進の情報が入る。

セロトニン神経：排卵現象は下位脳幹から視床下部へ投射されるノルアドレナリン神経 (Kalra et al., 1972) や、セロトニン神経により強い影響を受けている。特にセロトニン神経は排卵に対し促進的にも抑制的にも働いている (Kordon et al., 1994)。しかし、雌ラットにセロトニン合成阻害剤であるPCPAを投与するとLHサージと排卵が抑制される (Burri et al., 1987)。また、PCPAの投与はエストロゲンにより誘発され連日生じるLHのサージも妨げ、PCPAの効果はセロトニン前駆物質の5-ヒドロキシトリプトファン処理によって相殺される (Chen et al., 1981)。したがって、総体的にセロトニン神経は排卵を促す機構に欠かせない神経系である。

前川文彦の結果では5-HT_{2A/2C}受容体拮抗剤のミアンセリンを1または5 mg/kg bw、排卵前日の午前中に投与すると翌朝の排卵は全く見られなくなり、その次の日にすべて排卵した。これは5-HT_{2A/2C}受容体がセロトニン神経による排卵機構の維持に関わっていることを示すものである。背側縫線核破壊を排卵前日の午前中に施すとミアンセリン投与と同様に排卵が停止し、発情期の夜中に生じるLHのサージも消失する。また、5-HT_{2A/2C}受容体作動剤であるDOIの投与でLHのサージが量的には少ないが回復する。これらの結果は背側縫線核のセロトニン神経は排卵前日のLHサージの引き金をひくGnRHサージを誘発する時刻に、2A/2C受容体を介して働いていることを示すものである (Maekawa et al., 1999)。

代償性卵巣肥大 (compensatory ovarian hypertrophy, COH)：ラットの片側の卵巣を除去すると1-2週間後には残存卵巣が肥大することが古くから報告されている (Edgren et al., 1965)。

片側卵巣を除去すると卵巣肥大だけではなく、残存片側卵巣の排卵数も倍化し、着床数、出産数もそれに近くなる (大森章子, 1993卒研) (図4)。この現象は、一つにはインヒビリンが半減すること (Welschen et al., 1978) によると考えられているが、視床下部前野を破壊するとCOHが抑制され (Flerko & Bardos, 1961)、エストロゲンを直接視床下部前野に入れると、やはりCOHが抑えられる (Kawakami & Visessuvan, 1979) ことから、エストロゲン量の低下による視床下部前野へのネガティブフィードバックもCOH形成の重要な機構である。

左片側卵巣除去でも、右側除去でも、右側視床下部前野を破壊した場合のみCOHが減少し (Fukuda et al., 1984)、COHの原因と考えられている片側卵巣除去6-12時間後のFSHの上昇 (Otani & Sasamoto, 1982) が抑制される (Fukuda et al., 1992) ことから、COH形成には右側視床下部前野の重要性が示された。一方、最近では、ARCNにおけるキスペプチン遺伝子の発現 (Smith et al., 2005) が見られることもあり、ARCNのキスペプチン神経がネガティブフィードバックに関係している可能性も示唆されている。

セロトニン神経に関してはセロトニン受容体阻害剤であるtypindoleを投与するとエストロゲンによるCOH抑制が抑えられる (Anisimov, 1980) こと、背側縫線核を破壊するとCOHが低下する (湯元将貴, 2000卒研) ことから、COH維持に背側縫線核のセロトニン神経が影響をもつと考えてよいであろう。

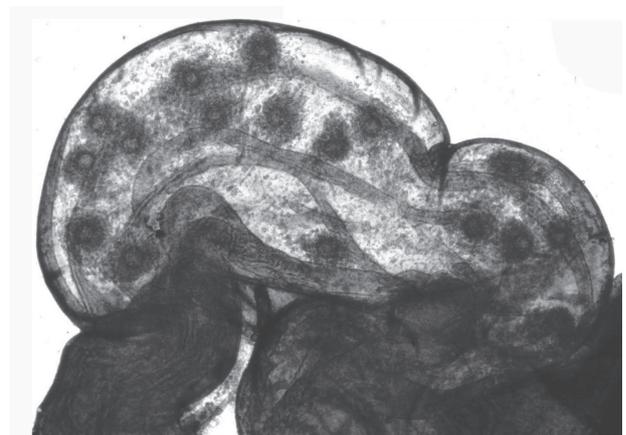


図4. 代償性卵巣肥大：片側卵巣除去されたラットの排卵当日の卵管膨大部写真。中に17個の卵がみられる (大森章子撮影、1994年卒研)

う。また、卵巣から視床下部に入る末梢神経系も強い影響をもつことが多くの報告から指摘されている (Gerendai & Halász, 1978)。

ストレスと排卵の神経機構：過剰な運動練習で排卵が止まることはよく知られている。それだけではなく、環境の変化、精神的なストレスも排卵を止めてしまう。ストレスという脳内の現象は、多くの自律機能を抑えるが、排卵が止まるのもその一つである。しかし、脳のどのような神経が関係しているか明らかではない。その現象をラットで清水英雄が検証した。背側縫線核や正中縫線核を破壊した正常性周期の雌ラットを電動輪回し装置に一日30分入れ、15日間運動負荷をかけると、対照群や偽手術群のラットに比べ明らかに早く性周期異常が現れ、異常になる個体の発現率も高い (Shimizu & Yamanouchi, 2011)。さらに、縫線核と相互に神経連絡があり、ストレスに強く関係している頭前皮質内側部を破壊すると縫線核破壊と同様に排卵異常が高頻度にかつ早く生じ、副腎の肥大、コルチコステロンの低下がみられるが、前頭前皮質外側部を破壊しても影響がない (清水, 山内 2010)。これらの結果は中脳縫線核のセロトニン神経が身体的なストレスから排卵機能を正常に保つようにはたらいっていること、さらに前頭前皮質内側は視床下部一下垂体一副腎系に關係して縫線核同様にストレスから守る働きがあることを示すものである。

エストロゲン受容体：性差とセロトニン神経：エストロゲン受容体 (ER) は脳内の生殖に関わる多くの神経核の神経細胞に発現し、排卵、後述の性行動などで重要な働きをしている。ERは比較的最近、ER β が見つかり、今までのERであるER α にくわえ2種類となった (Kuiper et al., 1996)。さらに膜内受容体の存在も報告されている。ER α とER β は多くの神経核で両者が発現するが、その割合は一定ではない (Shughrue et al., 1997)。排卵や雌性行動に関わるERはER α が中心であることが、ER α またはER β ノックアウトマウスの研究から明らかにされている (Ogawa et al., 1999)。

視床下部の排卵に関わるAVPV、雌性行動に不可欠なVMH、下垂体制御に重要なARCNや性行動発現の中心であるMCGにはER α が豊富にみられる。生殖腺除去雌雄ラットにエストロゲンを投与し、視床下部のER α 免疫染色を行い雌雄差、部位

差を調べた結果では (Yamada et al., 2008)、雌ではそれらのすべての部位でエストロゲン投与によるER α 免疫陽性 (ir) 細胞数低下がみられるが、雄のAVPVとMCGでは見られないこと、VMNのER α -ir細胞数は雌の方が雄より多いことが示された。このようにER α のエストロゲンによるダウンレギュレーションには脳の部位差、雌雄差があることが明らかになった。

卵巣除去ラットにER α の作動剤PPT、ER β の作動剤DPNを投与して、ER α -ir細胞数を調べた結果、PPTはすべての部位でER α -ir細胞数を低下させるが、DPNは一部の部位でのみ効果がある (Kanaya & Yamaouchi, 2011)。これはER β もER α のダウンレギュレーションに関係していること、部位差を生じさせていることを示すものである。

このように生殖に関わる視床下部の神経核では機能に応じた異なったERの発現機構が備わっていると考えられる。最近、我々は神経内分泌制御機構として新たな仕組みを発見した。片側のVMNを破壊すると残った側のVMNのER α 免疫陽性細胞数とmRNA量が増加することを下川雄二らが報告した (Shimogawa et al., 2014)。解剖学的にも左右の直接の神経連絡があることが示されたことから、左右のVMNが直接の神経連絡によりそれぞれのER α 発現を抑制していることが考えられる。ER α の発現はエストロゲンに対する感受性に関わることから、VMNは片側が傷害されても、両方で行っていた感受性を維持する代償機能をもつ可能性があることになる。

植物エストロゲン：50年以上も前のことであるが、牧草を食べた羊が不妊になり (Bennetts et al., 1946)、それをしらべた結果、牧草に含まれる物質にエストロゲン作用のあることが明らかになった。その物質が植物エストロゲンである。

植物エストロゲンはマメ科の植物の種に多く、大豆に含まれるイソフラボンであるゲニステインやダイゼイン、クローバのクメステロールが知られている。クメステロールやゲニステインはエストラジオールに比較するとER α に結合する能力は弱い、ER β に結合する能力が強い (Kuiper et al., 1996)。植物エストロゲンの投与は生殖機能に影響を及ぼすことが報告されており、(Whitten & Naftoline, 1992)、現在では更年期における低下し

たエストロゲンの補完剤として開発されている。

植物エストロゲンの生殖機能に対する影響をみるため、緒方綾子は卵巣除去ラットにクメステロール、フェリチニンを投与し、その結果、投与1日後には子宮の増大と上皮への影響がみられ、さらにER α 作動剤であるPPTも同様の効果が強いことから、植物エストロゲンはER α 受容体を介して子宮に影響を持つことを明らかにした (Ogata et al., 2014)。しかし、ER β 作動剤であるDPNも効果がないわけではなく、ER β も子宮へのエストロゲン作用の際に何らかの役割を持っているものと考えられる。一方で、DPNを使用して雌ラットの生殖機能に対する影響や、脳のER α 発現に対する投与効果を調べたが、影響はほとんどなく、脳における生殖制御機構に対しER β の働きに関して明らかではない。

2-2 雌性行動

雌特有の性行動であるロードーシス (図5) は雄の前肢が雌の側腹部に触れることで生じる脊柱を湾曲させ首を上げ、腰部をあげる反射行動である。マウントから161ミリ秒ほどで腰を上げ、260ミリ秒ほどで首を上げる (Pfaff 1980) ことから、単純な脊髓反射などとは違うことがわかるが、脳幹が中心となった複雑な反射弓を形成している。また、エストロゲンやプロゲステロンなどの性ステロイドホルモンが作用しなければ皮膚刺激があっても反射弓は働かない。性ステロイドホルモンは前脳に発達するロードーシス発現神経回路、言い換えると発情に関

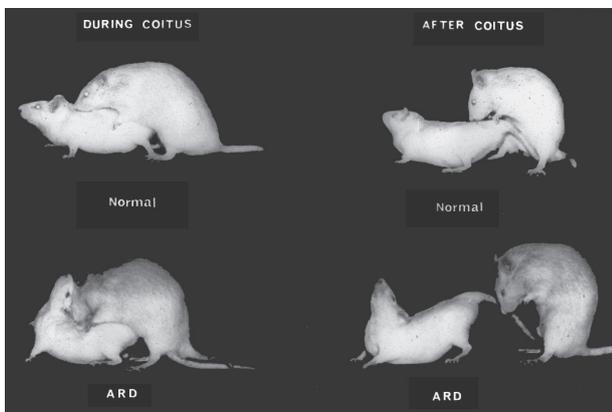


図5. ロードーシス行動：卵巣除去をしてエストロゲンとプロゲステロンを投与された雌の性行動。中隔腹側部線維切断 (ARD) すると強いロードーシスがみられる (Yamanouchi & Arai, 1977)

わる神経回路に作用する。雌ラットの性行動の制御神経機構はロードーシス発現刺激の知覚路、ロードーシス反射を司令する下位脳幹の中心灰白質を中心とした神経回路、前脳における発情を制御する神経回路と分けて考えることができる (図6)。ラットの視床下部を中心としたエストロゲン作用機構は人において性欲亢進のメカニズムに通じるものと考えてよいであろう。ロードーシス行動の強さは雄のマウント数で示したロードーシス数を割り、100をかけたロードーシス商 (LQ) で表示する。

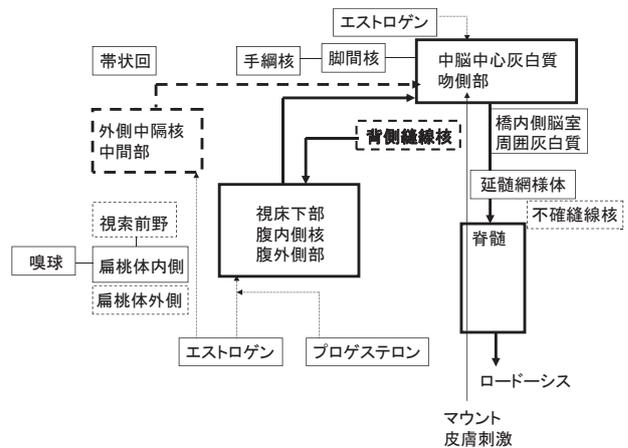


図6. ロードーシス行動の神経制御図。ロードーシス発現に対し、実線は促進系、破線は抑制系

下位脳幹のロードーシス司令機能：中脳中心灰白質 (MCG) 吻側部の破壊によりLQの強い低下が生じ (Sakuma & Pfaff, 1979a)、電気刺激で増加する (Sakuma & Pfaff, 1979b)。これら多くの結果からMCGがロードーシス行動を司令する最終的な中枢で、マウントの神経情報が入ると働く。しかし、後述の前脳を中心としたホルモンの情報がMCGに働いている必要がある。

マウントにより雄ラットの前肢が発情している雌の背側腹部の皮膚を刺激すると、その皮膚刺激は脊髓のL1-2を通りMCGに行く。皮膚刺激がMCGにいくと、ロードーシス指令情報がだされ、延髄網様体で中継され、そこから出た神経線維は網様体脊髓路をとおり腰髄に行く。腰髄からでた脊髓神経で腰部深部総背筋や外側最背長筋に収縮の指令がいく。下位脳幹の詳細はPfaff (1980) のモノグラフを参

照していただきたい。

一方、橋被蓋背内側部の破壊により雌ラットのロードーシスは低下するが、勧誘行動はみられること (Yamanouchi & Arai, 1982) から、脳周囲灰白質を含む橋背内側部がロードーシスに限定された神経回路に組み込まれている可能性が考えられる。

前脳における発情促進機構：視床下部腹内側核 (VMN) 破壊によりロードーシスが低下し、電気刺激で促進される (Pfaff & Sakuma, 1979 ab)。また、VMN外腹側部はER α が豊富で、閾値下のエストロゲンを投与された卵巣除去ラットのVMNにエストロゲンを直接植えると、ロードーシスが促進される (Barfield & Chen 1977)。したがって、エストロゲンはVMNの神経細胞の活動を促し、ロードーシスの発現を可能にする。VMNの前外側部 (Yamanouchi & Arai, 1979) 切断によりロードーシス低下が生じ、MCGを破壊しておくともVMNを電気刺激してもロードーシスが生じない (Sakuma & Pfaff, 1979b)。MCGに逆行性神経トレーサーを注入しERとトレーサーの二重免疫染色結果ではVMNのER含有神経細胞がMCGに神経投射していることが示された (Calizo & Flanagan-Cato, 2003)。このように、エストロゲンにより刺激されたVMNは前外側部から出る神経線維を介してMCGの働きを促進すると考えられる。前脳では扁桃体内側部 (Masco, & Carrer 1980), 手綱核、脚間核 (Modianos et al., 1975) などロードーシス促進に関与していることが示されている。

前脳における発情抑制機構：総説 I で述べたように、雌雄のラットとも中隔にロードーシス抑制力があり、それが、性差を形成している。ここでは雌ラットにおける抑制機構の詳細をまとめる。中隔外側部の破壊 (Nance 1975)、腹側神経線維水平切断 (Yamanouchi & Arai, 1977;1990) により、閾値下のエストロゲン投与でも卵巣除去ラットに強いロードーシスを引き起こすことができる (図5)。逆行性神経トレーサーであるフルオロロゴールドをMCGに注入した結果、外側中隔中間部のMCGに神経投射をしている神経細胞がロードーシス抑制力をもつことが示された (Tsukahara & Yamnoui,2002)。内側前脳束 (MFB) の切断もロードーシス促進効果がある (Yamanouchi & Arai, 1989) ことや、雄ラットでの順行性神経トレー

サーであるPHALを用いた解析 (Tsukahara & Yamanouchi, 2001) から、中隔腹側部から出たロードーシス抑制力は下降してMFBに入り、VMNの周辺を通り、視床下部後部を上行して吻側MCGに行く (山内兄人1914)。中隔とMCGの機能的な連絡も示されている (Kondo et al., 1993)。外側中隔のロードーシス抑制力はVMNの機能とは独立して働いていることが確認されており (Yamanouchi, 1980)、神経トレーサーの解析結果と一致している。

閾値下のエストロゲンを投与しておいた卵巣除去ラットの中隔に直接エストロゲンを投与すると、ロードーシスが促進される (Satou & Yamanouchi, 1999)。中隔にエストロゲンの働きと拮抗するジヒドロテストステロンを直接作用させておくとエストロゲンによってひき起こされるロードーシス促進が低下することも報告されている (Tobet & Bauml,1982)。したがって、雌ラットの外側中隔ロードーシス抑制力はエストロゲンにより解除され、その情報がMCGにいき、MCGの働きが活性化されると考えられる。一方で、古くから関与が示されているPOA (Power & Valenstein, 1972) も新たに抑制力をもつ細胞体の存在が示された (Sakuma 1994)。POAにエストロゲンを直接植えるとロードーシスの発現が促進されることも報告されている (Yanase & Gorski, 1976) しかし中隔とPOAの機能的関係はまだ明らかではない。それら以外に扁桃体外側部もロードーシス抑制に働いていることが示されている (Masco & Carrer, 1980)

セロトニン神経とGABA神経：前脳のロードーシス促進と抑制機構は多くの神経情報により修飾を受ける。セロトニンやドーパミンなどのモノアミン神経系はそれぞれ異なった関与の仕方をしている。プロリン含有ペプチド分解抑制剤でロードーシスが抑制されること (Oosuka et al., 2000) はプロリン含有ペプチド神経がロードーシス行動に脳総体的には抑制的に働いていることを示す。

その中でもセロトニン神経による抑制力は昔から研究がすすめられてきた。PCPA投与によりロードーシスが促進される (Zemlan et al., 1973) ことから、セロトニン神経系は脳総体的には抑制的に働いていると考えられる。しかし、7属14種類もあるセロトニン受容体のすべてが抑制的に働いているのではない。詳細に関してはセロトニン受

容体とロードーシスの関係をまとめた総説がある (Uphouse, 2000)

岸武美樹の結果では、ブスピロンや+8-OHDAなどの5-HT1A受容体作動剤をLQの高い雌ラットに投与すると、15分でLQの低下が見られる。5-HT1Aと5-HT7A受容体の作動剤-8-OHDAもロードーシス低下をもたらすが、+8-OHDAと同時に投与しても相加効果、相乗効果はなく、5-HT7A受容体はロードーシス制御に関与していないと考えられる (Kishitake & Yamanouchi 2003)。新開発された5-HT1A拮抗剤、WAY100635の投与でロードーシスが促進される (Kishitake & Yamanouchi 2004)。これらの結果は5-HT1A受容体がセロトニン神経によるロードーシス抑制機構の中心であることを示すものである。また、5-HT1A受容体作動剤は背側縫線核以外の部位に作用することも明らかになっている (Kishitake & Yamanouchi, 2005)。一方、5-HT2A2C受容体 (Wolf et al 1998) や5-HT3受容体 (Maswood et al.,1997) は、作動剤や拮抗剤の投与結果から、ロードーシスを促進していると考えられている。

ロードーシスを抑制するセロトニン神経は背側縫線核にあることが破壊実験で示されている (Yamanouchi & Arai, 1985; Kakeyama & Yamanouchi, 1996)。線維切断実験の結果では、背側縫線核のセロトニン神経による抑制力は背側縫線核の前腹側から下行し (Kakeyama et al., 1997)、内側前脳束を經由して前脳に行くものと考えられる。背側縫線核のセロトニン神経は前脳の多くの部位に終止しているが、VMNにセロトニン神経毒を注入すると、ロードーシスが促進される (Luine et al., 1983) ことから、背側縫線核セロトニン神経はVMNのロードーシス促進機構を抑制している可能性が強い。中隔の抑制力と背側縫線核の関係は、両者の抑制を外科的に除去すると効果が相加するので、互いに独立して働いていると考えられる (Kakeyama & Yamanouchi, 1994)。また、抑制機構の性質が異なり、背側縫線核の抑制力はエストロゲンで解除できない (Satou & Yamanouchi, 1999) ことから、性ホルモンの影響を受けない仕組みのものである。

GABA神経もロードーシスを抑制し、GABA受容体のAもBも関係している。GABAB受容体

作動剤は背側縫線核に作用してロードーシスを抑制することが証明されている (Kakeyama & Yamanouchi, 1996)。GABAB受容体刺激より低下したロードーシスは5-HT1A受容体拮抗剤投与で回復傾向にあり、GABAとセロトニンは独立して働いている可能性も示されている (Kishitake & Yamanouchi, 2004)。GABAA受容体作動剤とGABAB受容体作動剤の同時投与で相加効果があることから、ロードーシス抑制に関わるGABAAとGABABの受容体は脳の異なった部位にあると考えられる (Wada et al., 2008)。

このように、発情前期の夕刻より上昇する発情状態は、エストロゲンがVMNを刺激し、また中隔の抑制を脱抑制し生じる。VMNと中隔の情報がMCGに伝えられ、そのような条件下でマウント刺激がMCGにはいると、MCGからロードーシスに関わる筋の収縮を促す司令が出ることになる。

2-3 妊娠

ラットの妊娠期間は約22日である。哺乳類ではプロゲステロンが妊娠維持に最も重要なホルモンである。プロゲステロンはヒトの場合には妊娠4ヶ月までは胎盤ヒト生殖腺刺激ホルモンの刺激により妊娠黄体から分泌されるが、後半は胎盤そのものから分泌される。ラットの場合はヒトと異なり、妊娠の前半は下垂体前葉からサージ状に分泌されるプロラクチンにより妊娠黄体からプロゲステロンの分泌が促され、後半は胎盤から分泌されるプロラクチン様ホルモンにより分泌が促される。ラット妊娠前半11日間はプロラクチンの早朝 (nocturnal surge、Nサージ) と夕方 (diurnal surge、Dサージ) にサージ状の分泌が生じ、Nサージが妊娠維持に必須であるとされている (Freeman, 1994)。後述のように、Nサージの神経機構の中心はPOAである。

さらに、ヒトと違うところがある。ラットでは交尾刺激がなければプロラクチンのNサージが生じない。すなわち妊娠状態にならない。雌ラットに妊娠維持に必要なホルモンを外部からあたえて受精卵を子宮に入れても着床妊娠はしないが、ヒトの場合はホルモン状態が妊娠と同じであれば受精卵を子宮に戻すと妊娠は維持される。ラットでは交尾刺激によりPOAを中心とする神経回路が働いてプロラクチ

ンのNサージが生じる。交尾の代わりに膣の物理的
刺激やレセルピン投与による脳内モノアミン枯渇で
も人工的に妊娠前期の状態になる。これを偽妊娠と
呼ぶ。偽妊娠状態に子宮を刺激すると、脱落膜細胞
が増殖し子宮が膨らむので、子宮重量を測定すれば
偽妊娠の判定ができる。

妊娠前期の神経機構 (図7)：下垂体のプロラク
チン分泌は視床下部腹内側部のドーパミンにより
抑制されている。Nサージが生じている時は下垂
体門脈血のドーパミン量が低下している (Neill,
1980)。妊娠および、偽妊娠時のプロラクチンサー
ジと正中隆起部のdihydroxyphenylalanine量と
下垂体前葉のドーパミン量を調べた結果では、プ
ロラクチンのサージに合わせてそれらの低下が見
られている (McKay et al; 1982)。偽妊娠時の
NとDのサージ時に正中隆起部のドーパミン合成
酵素、paratyrosine hydroxylase 活性は低下す
る (Voogt & Carr, 1981)。さらに、Nサージ時は
ARCNでもtyrosine hydroxylaseが低下している
(Arbogast & Voogt 1991)。したがって、明らかに、
プロラクチンサージはドーパミン分泌が停止するこ
とで生じている。このように、妊娠時プロラクチン
分泌の最終神経路はARCNのドーパミン神経路
(授乳の項参照) である。

内側視索前野 (mPOA) を破壊すると偽妊娠が
停止する (Watanabe et al., 1980)。また、Nサー

ジが消失する (Kawakami & Arita, 1981;Arita &
Kawakami, 1981; Jakubowski & Terkel, 1986)。
このように、妊娠維持のためのプロラクチンNサー
ジを指令する部位はPOAである。骨盤神経の切断
により偽妊娠開始が阻害される (Carlson & De
Feo,1965 : Reiner et al., 1994) ことから、膣の
刺激は骨盤神経を經由して脳に入る。膣の刺激情
報は中脳を經由して (Kawakami et al., 1982) さ
らにPOAに入ることでNサージを生じさせるこ
とになる。橋の腹側ノルアドレナリン神経束に6
-hydroxydopamineを投与してノルアドレナリン
神経を破壊すると交尾をしても妊娠が起こらな
くなる (Hansen et al., 1981) ことから、その経路
にノルアドレナリン神経の関与も考えられる。発
情期に脳幹を電気刺激するとmPOAの刺激が最も
効率よく偽妊娠を生じさせることも報告されてい
る (Peter & Gala, 1975)。

視索前野から視床下部内側底部：POAから視
床下部内側底部に入る神経入力妊娠開始と維持
に重要であることを最初に示したのは新井康
允順天堂大学名誉教授である。視交叉上核の後
部で、半ドーム状切断を行うと、膣刺激をして
も偽妊娠状態が生じない (Arai, 1969)。さら
に、同様の切断効果が膣刺激またはレセルピンに
よる偽妊娠で報告された (Carrer & Taleisnik
1970;Arai & Yamanouchi,1975)。偽妊成立後
に同様の切断をしても偽妊娠が中断される (Arai
& Yamanouchi,1975)。膣刺激により生じたNサー
ジは卵巣除去後も10日まで続き、POA後部の神経線
維切断で消失する (Freeman et al., 1974)。この
妊娠開始維持に必要なPOAから視床下部内側底部
へ投射する神経がどの神経核に終止するのか不明で
あるが、最終的にはARCNのドーパミン神経機構
に影響を及ぼしているのであろう。

大脳辺縁系の抑制的影響力：視索前野—視床下部腹
内側部の機能は扁桃体皮質内側野や背側海馬から抑
制的な影響を受けている。これらを電気刺激すると
偽妊娠が中断される (Peters & Gala, 1975)。一方、
中隔とPOAの間の神経線維を切断したり (Kishi et
al., 1983)、POA背側部を破壊すること (Clemens
et al., 1976) だけで偽妊娠が開始される。このよ
うに大脳辺縁系からPOA背側部に入る神経情報は妊
娠 (偽妊娠) に抑制的な影響力を持っていると考え

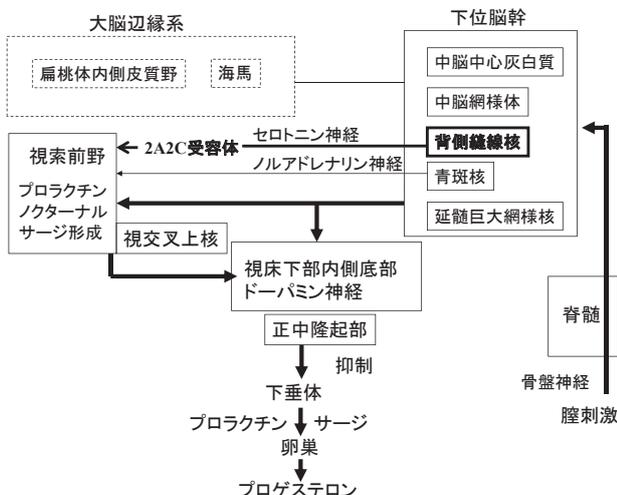


図7. ラット妊娠前期における神経制御図：ラットの妊娠
前期のプロゲステロン分泌にはプロラクチンのノクター
ナルサージが必要である

られる。

セロトニン神経の促進的影響力：視床下部内側底部のセロトニン量は妊娠8日にプロラクチンサージと並行して上昇したが、サージが見られない16日は低い状態であった (Mistry et al., 1991)。これはセロトニン神経がプロラクチンサージに重要な役割を持つことを示す。前川文彦はレセルピンにより偽妊娠状態を誘起し脱落膜腫形成により確認する方法で、PCPAを投与し影響をみた (Maekawa & Yamanouchi, 1996a)。その結果、レセルピン投与前または後に100 mg/kg PCPAを4日間投与しておくとして偽妊娠が抑制された。妊娠ラットにPCPAや受容体拮抗剤を投与するとNサージは完全に阻害される (Mistry & Voogt, 1990; Arey & Freeman, 1990)。このようにラット妊娠前半の脳内偽妊娠維持にセロトニン神経の働きが必要である。

5-HT_{2A/2C}受容体阻害剤であるketanserinを投与すると妊娠中のプロラクチンサージが抑制される (Mistry et al., 1990)。さらに解析が進められ、5-HT₂受容体がセロトニンによるプロラクチン分泌促進に関係していることが示されている (Albinsson et al., 1994)。

背側縫線核を破壊しておくとして、発情前期夜8時ごろに、膣を矩形波 (167 Hz, 10 V) により電気刺激する方法と1 mg/kg bwのレセルピンを発情前期Iの午前中に皮下投与する方法により偽妊娠を誘起しても、偽妊娠が開始される割合が減少した (Maekawa & Yamanouchi, 1996b)。心臓カテーテルを留置した卵巣除去ラットの背側縫線核周囲の神経線維を切断した後に膣刺激による偽妊娠誘起を行い連続採血して血中プロラクチン量を測定すると、Nサージが消失することが示された (Maekawa et al., 1999)。したがって、背側縫線核がプロラクチンNサージ開始に重要な働きをしていると考えられる。膣刺激により背側縫線核のグルコースの代謝活性が上昇 (Allen et al., 1981) やFOSタンパクの発現量が上昇する (Tetel et al., 1993) ことも報告されている。

しかし、膣刺激を与えたラットにさらにレセルピンを投与し偽妊娠が生じているラットの背側縫線核を破壊しても偽妊娠は妨げられない。この結果は、膣刺激によってすでに誘起された偽妊娠状態は背側縫線核破壊をしても影響がないことを示し

ている。したがって、背側縫線核のセロトニン神経の働きは膣刺激による偽妊娠開始に必要であるが、開始後の神経機構には影響力が弱いものと推測できる。さらに、レセルピン投与または膣刺激により偽妊娠を誘起した後に背側縫線核の急性破壊を行った結果では破壊はレセルピンによる偽妊娠を中断させたが、膣刺激による偽妊娠は中断しなかった (Maekawa & Yamanouchi, 1998)。このような、脳内モノアミン枯渇による偽妊娠と膣刺激による偽妊娠の違いはいくつか報告されている。レセルピン投与による偽妊娠期間は投与量と比例して増加する (Barraclough & Sawyer, 1959; Coppola et al., 1965) が膣刺激による偽妊娠は膣刺激の強さや時間と関係なく10-12日間で終了する (Terkel et al., 1990; Kormberg et al., 1994)。レセルピンによる偽妊娠はドーパミン受容体作動剤であるergocornine投与で停止するが、膣刺激による偽妊娠ではプロラクチンサージが一時的に中断されるのみである (De Greef et al., 1976)。これらの結果からモノアミンの枯渇により開始される偽妊娠は視床下部一下垂体と中脳背側縫線核を中心とした機構であり、膣刺激による偽妊娠維持機構はもっと上位の神経系も含んだものの可能性も推測できる。

妊娠ラットにセロトニンを脳室内投与すると視床下部でドーパミン合成酵素のmRNAの発現量が減少する (Mathiasen et al., 1992)。Nサージ時に視床下部のセロトニン代謝産物が上昇している (Mistry & Voogt 1990)。このような報告はセロトニン神経が視床下部内側底部のドーパミン神経を制御することでプロラクチンサージに促進的に働いていることを示すものである。

一方で、前述のようにPOAにプロラクチンのNサージを生じさせ維持する働きがあることが示されているが、背側縫線核を電気刺激すると視索前野のFOS蛋白発現細胞数が増加する (Morin et al., 1997) ことから、セロトニン神経がPOAに影響していることも考える必要があるであろう。

2-4 授乳

乳腺における乳汁合成と分泌は主としてプロラクチンにより促進されることから、下垂体プロラクチン分泌制御の視床下部内側底部のドーパミン神経に

よる制御機構が最も効果系に近い神経機構である。一方、子どもの乳首の吸引はオキシトシン分泌を促し、乳腺籠細胞の収縮を引き起こすことで射乳を生じさせ、同時にプロラクチンの分泌を引き起こす。子どもがいないと乳汁が出なくなることは、乳首の吸引刺激の神経路が授乳の維持に重要な神経路であることを示している。出産後離乳まで約20日が乳汁分泌維持される期間である。しかし、離乳間際に新生子に取り替えれば、乳汁分泌期間はさらに延びる (Nicoll & Meites, 1959)。これは乳首吸入がプロラクチンやオキシトシンの分泌を促進し、乳汁分泌期間の維持に重要な働きをしていることを示すものである。乳腺とプロラクチンに関する本を紹介しておく (Yokoyama et al., 1978)。

プロラクチン分泌の神経制御機構 (図8) : 最初に授乳の基本となるプロラクチンの神経制御機構をみておく必要がある。歴史的には脳内モノアミンを枯渇させるレセルピンをウサギに投与すると下垂体からプロラクチン分泌が促されること (Meites, 1958) からモノアミンによる抑制が示され、さらにカテコールアミン合成阻害剤 alpha-methyl-p-tyrosine を卵巣除去ラットの頸動脈に投与すると、10分以内にプロラクチンの上昇が見られる (Carr et al 1975) ことから、カテコールアミンによる抑制が明らかになった。エストロゲンを前投与された雄ラットにレセルピンを投与すると乳腺に乳汁がた

まるという興味深い現象も報告されている (Arai et al 1970;1971)。

1970年代になるとドーパミン受容体刺激剤であるエルゴコルニン投与によりプロラクチンの減少と乳がん発生の抑制がみられ (Nagasawa & Meites, 1970)、ドーパミン受容体拮抗剤であるピモジドの投与でプロラクチンが上昇する (Ojeda et al., 1974) ことから、ドーパミンがプロラクチン分泌を抑制していることが明らかになった。

一方、下垂体のプロラクチン分泌が脳によって抑制されていることが明らかになったのは、脳から切り離した下垂体を腎皮膜下に移植するとプロラクチンのみ分泌が亢進する (Everett, 1956) ことからである。その後、視床下部内側破壊でもウサギで乳汁分泌が開始し (Haun & Sawyer, 1960)、血中のプロラクチン分泌が上昇すること (McCann & Friedman, 1960)、正中隆起部の破壊も血中プロラクチンを上昇させること (Caligaris & Taleisnik, 1977) が報告された。

脳から分泌される抑制物質はPIFとよばれ、抽出したPIFやカテコールアミンを下垂体門脈系に直接投与すると、血漿プロラクチンの低下がみられることが示された (Takahara et al., 1974)。そのようなことから、正中隆起部の下垂体門脈系に分泌されている脳内ドーパミンがプロラクチンの抑制因子であることが明らかになった (Ben-Jonathan, 1985)。

ドーパミンを分泌する神経細胞は視床下部内側底部の弓状核ARCNに存在する。ARCNの吻側部ドーパミン神経はロート部を經由して下垂体後葉にいき (Tuberohypophysial dopaminergic system, THDA)、尾側にあるものは正中隆起部の毛細血管に投射する (Tuberoinfundibular dopaminergic system, TIDA)。下垂体前葉のプロラクチン細胞の分泌を抑制している系はTIDAであるが、THDAもプロラクチン分泌抑制に関わっている (Neill & Nagy, 1994)。

乳汁分泌の神経制御 (図8) : 乳汁分泌の制御は前述のドーパミン神経による下垂体プロラクチン分泌抑制機構に対する乳首からの吸引刺激やセロトニン神経などの影響ということになる。授乳中ラットの外側POA両側破壊はプロラクチン分泌を抑制する (Averill & Purves, 1963)。POAによるプロラクチン分泌については詳しい研究が進められており、

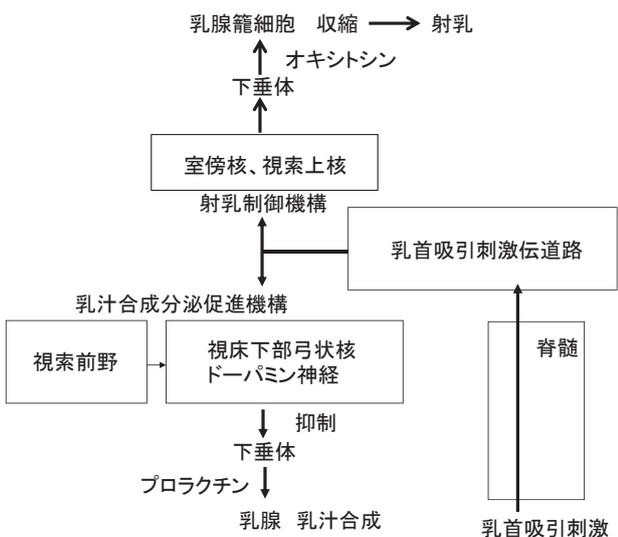


図8. ラットの授乳における、乳汁合成と射乳の神経制御図。最終経路としてドーパミン神経による下垂体からのプロラクチン抑制系がある

Neil (1980) の総説を参照されたい。乳汁がたまるような処理をしてもPOAと視床下部前野の間の神経線維切断を行うとエストロゲン等を投与しても乳腺は発達しない (Yamanouchi & Arai, 1974)。したがって、妊娠時と同じように、POAから視床下部内側底部にいく神経情報が乳汁分泌のためのプロラクチン分泌制御にかかわっていることは明らかであろう。

一方、乳首の吸引刺激や乳腺の状態はプロラクチンや射乳を引き起こすオキシトシン分泌を促進する。オキシトシンは乳腺腺房を取り巻く平滑筋様細胞である籠細胞を収縮させ射乳を生じさせる。射乳中はオキシトシン量が急上昇する。オキシトシンは室傍核と視索上核で作られ、下垂体後葉から分泌されている。乳首の吸引刺激情報は視床下部に入ると最終的にはその二つの神経核にいくものと考えてよいだろう。射乳の制御についてはまとまった総説がある (Wakerley et al., 1994)。

脊髄の外側索両側破壊により乳汁分泌が抑制される (Fukuda et al 1984) ことから、乳腺神経から脊髄に入った吸引刺激情報は側索を同側性に上行する。脳を電気刺激をして血中プロラクチン量測定したTindal と Knaggs (1977) は脊髄からきた情報は背側縦束から内側前脳束を通過して外側POAにいくとしている。

酵素活性測定によりオキシトシン神経のある視索上核と室傍核の神経分泌活性を調べた初期の報告では、どちらの神経核も妊娠中期にピークになり、分娩直後や授乳中も高い状態が保たれる (Swaab & Jongkind., 1970)。神経線維切断実験 (Dyer et al., 1973) では室傍核が射乳に必要な神経核であることが示された。また、室傍核の破壊は乳首吸引によるプロラクチン上昇を阻害する (Kiss et al 1986)。射乳の神経路についてはTindalのグループがモルモット (Tindal & Knaggs, 1971)、ウサギ (Tindal & Knaggs, 1972)、ヤギ (Knaggs et al., 1972) で報告しており、ラットでは、Negoro と Higuchi が詳しく解析している (Higuchi et al., 1986 ; Takano et al., 1992)。乳首吸引情報は乳腺神経から脊髄の胸髄と腰髄後角細胞を經由し、側索を通過して同側性に脳にはいると、中脳被蓋外側部から視床後部の内側を通り、最終的には室傍核や視索上核に行くと考えられる。

セロトニン神経：授乳中のラット室傍核オキシトシン神経に極小電極を設置し調べた結果では、アセチルコリンで75%の神経細胞が興奮し、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニンで75-100%の細胞の活動が逆に抑制された (Honda et al., 1985)。乳首の吸引によるプララクチンの増加はPCPA投与で抑制される (Kordon et al., 1973) ことから、セロトニン神経は促進的に働いていることが示された。母ラットの背側縫線核または正中縫線核に5, 7DHTを入れセロトニン神経細胞を破壊し、子ラットに乳首を吸引させた直後に視床下部内のセロトニン量を測定すると、両者とも視床下部のセロトニンの低下が見られた。しかし、吸引刺激におけるプロラクチンを低下させたのは背側縫線核破壊のみであった。 (Barofski et al., 1983)。したがって、吸引刺激によるプロラクチン上昇に関して、背側縫線核のセロトニン神経が促進的に働き、正中縫線核は影響がないものと考えられる。

2-5 母性行動

分娩後、母ラットの脳機能は妊娠のモードから子供を養うためのモードになる。すなわち母性行動を制御する神経回路が働きはじめ、離乳する20日頃まで母性行動が頻繁にみられる (Fahrbach & Pfaff, 1982)。母性行動は子供の成長における生死にかかわる行動で、複数の行動パターンよりなる。妊娠後出産準備のための巣作りも母性行動の一つと捉えることができるが、出産直後から始まる、巣からはみ出た子どもを巣にくわえ戻すリトリビング、子どものからだをなめると同時に外陰部をなめ、自力でできない排尿排便を促すリッキング、乳首を求めて腹下に入り込んでくる子どもに四肢を踏ん張り、腹下に空間を作る姿勢をとるクラウチングが主たる母性行動である。

母性行動は子供から生じる一定の刺激に反応して生じる本能行動で、母親の脳の神経回路が感覚器で感知した情報により働くことで行動が生じる。その神経回路はまだ明確になっていない。また、出産直後に母性行動が生じるのは妊娠中のエストロゲンを中心とするホルモンが脳に作用したことによるものと考えられている。一方で、卵巣除去ラットでも雄ラットでも新生児を与え続けると母性行動の発現が見ら

れることから、性ホルモンは母性行動発現に必ずしも必須のものではないと考えられる。

神経制御機構 (図9) : 母ラットのPOA破壊は巣作りからリトリビングなどすべての母性行動を抑制する効果があり (Numan, 1974 ; Jacobson et al., 1980)、電気刺激すると母ラットも未経産ラットも母性行動が亢進する (Morgan et al., 1999)。多くの実験結果はPOAが母性行動制御の中心であることを示している。卵巣除去未経産ラットのmPOAにエストロゲンを直接注入すると母性行動が促進される (Numan et al., 1977 ; Fahrbach & Pfaff, 1986) ことからエストロゲンがPOAに働いて母性行動開始を促進していると考えられる。POAの指令情報は外側部の出力神経線維を介し (Numan,1990 ; Terkel et al., 1979)、中脳被蓋 (Numan & Smith, 1984 ; Gaffori & Le Moal, 1979) に行くことで最終的には運動系へ伝わると考えられている (Numan et al., 1988)。

POAの機能は多くの部位から影響を受けている。その一つは嗅覚系である。嗅覚情報は嗅覚器

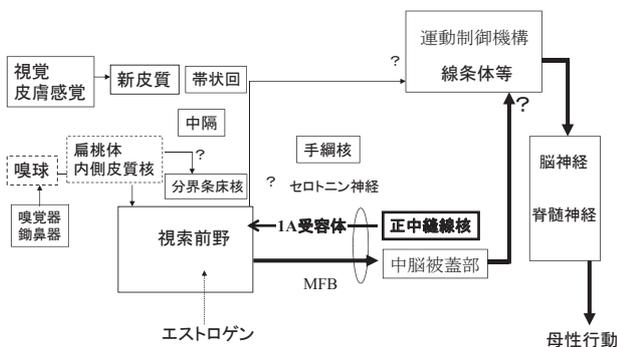


図9. ラット母性行動の神経制御図。母性行動発現に対して、実線は促進系、破線は抑制系

と鋤鼻器より嗅球を経由して脳に入る。嗅覚系の母性行動への関わり方はラットとマウスまたは経産と未経産で実験結果が一致しておらず、単純なものではない。ラットの嗅球破壊 (Fleming & Rosenblatt, 1974ab)、副嗅球神経路の分界条床核破壊 (Izquierdo et al.,1992; Del Cerro et al.,1991) は雌ばかりではなく雄の母性行動をも促進する。鋤鼻器破壊においても未経産雌の母性行動開始を早める (Saito et al.,1988)。このようにラットでは主嗅球、副嗅球の嗅覚系の神経機構が母性行

動を抑制していると考えてよいであろう。嗅覚系の一つの終止部である扁桃体も同様に抑制的に働いている。未経産ラットの内側皮質扁桃体核の破壊 (Fleming et al.,1980)、その投射先である分界条床核破壊や分界条の副嗅球神経路切断 (Del Cerro et al.,1991) は母性行動の発現を早める。さらに未経産ラットのPOAを破壊しておく、扁桃体破壊による母性行動促進効果がない (Fleming et al., 1983) ことから、扁桃体の機能は視索前野の機能に依存していることは明らかである。

一方、POA背側部に位置する中隔破壊により母性行動が傷害され (Fleischer & Slotnick, 1978)、中隔腹側線維切断でも未経産ラットの母性行動発現が減少する (Korányi et al., 1988) ことから、中隔は嗅覚系と異なり母性行動促進機構に関わっていると考えられる。

子どものいるラットのmPOAのオキシトシン受容体 (Meddle et al., 2007) とバソプレシン放出 (Bosch et al., 2010) が未経産のラットより高まっている。オキシトシンの脳室内投与は未経産ラットにリトリビングやクラウチングを生じさせる (Pedersen et al.,1982)。一方、オキシトシン受容体阻害剤を視索前野や腹側被蓋部に注入すると出産後の母性行動の開始が阻害される (Pederson et al.,1994)。オキシトシン受容体遺伝子欠損マウスで母性行動が生じないことが報告されている (Takayanagi et al.,2005)。このように、オキシトシン神経やバソプレシン神経も母性行動発現に関わっていると考えられる (Bosch, 2011)。

セロトニン神経: 5-HT1A受容体作動剤の buspirone や diazepam を投与すると、運動量の減少を伴うが、母性行動を抑制する一方で、同じ作動剤の8-OH-DPAT投与では影響がないことが報告されている (Ferreira et al., 2000)。雌ラットの正中縫線核にセロトニン神経毒を注入してセロトニン神経を破壊し、妊娠させると、子供を産んでもリトリビングなどの母性行動の発現が低下している (Barofsky et al., 1983)。百合野英明らは産後すぐの母ラットに正中縫線核の破壊または切断を行い、子供を離れた上で、その1週間後に3日間、連日新生児を与えて母性行動をみるという独自の方法を用いて調べた (Yurino et al., 2001)。その結果によると背側縫線核を破壊した母ラットは対照群とかわり

がなかったが、正中縫線核を破壊された母ラットはリトリーピングとリッキングをそれぞれわずか31%と15%しか示さなかった。子供をケージに入れた時、正中縫線核を破壊されたラットは子供に近づきはしたが匂いを嗅いでもリトリーピングをすることなく巣に帰っていった。また、正中縫線核の背側部、すなわち、背側縫線核との間を水平断しても母性行動の発現には影響がなく、背側縫線核からの下行神経線維、もしくは正中縫線核からの上行線維は影響力を持たないことを示している。一方、正中縫線核の腹側部を切断するとほとんどのラットがリトリーピング、リッキングともに示すことはなかった。正中縫線核腹側を下行し内側前脳束にはいり、前脳に向かうセロトニン神経が母性行動発現時に働いていると考えてよいだろう。しかし、その終止部位は明らかではない。

雌雄差：未経産のラットや雄ラットでも新生児を与え続けると母性行動をするようになるが、雌のほうが早く示す (Korányi et al., 1988)。したがって、性行動ほど明確ではないが、雌雄差は存在する。酒井麻里子は卵巣除去未経産ラットでも、雌の方が精巣除去雄より早く母性行動をはじめ、未経産ラットの母性行動発現にエストロゲンが促進作用を持つが、テストステロンには促進効果がないことを明らかにした。さらに、精巣除去雄の母性行動誘起にエストロゲンの促進効果がないことも証明した (Sakai & Yamanouchi, 2007)。すなわちエストロゲンに対する感受性が母性行動の性差を生じさせていることを示すものである。

鳥賢志らは20日齢の幼若雌雄ラットが個体によりリトリーピングやリッキングを示すが、リトリーピングの発現率は雄の方が高いこと、リッキングには雌雄差がないことを報告した。また、雌雄とも両行動は30日齢で低下し、45日齢ではほとんどしなくなることを示した (Shima et al., 2005)。したがって、脳の機能に性差が生じるのは出生後から思春期前の期間であり、その間に何らかの因子が脳に働いて母性行動の低下が生じるのであろう。また、幼若ラットがなぜリトリーピングをするのかわかっていない。その時期に既にリトリーピングを発現させる神経回路ができており、思春期に向かって、次第に神経回路に抑制がかかっていくものと考えられる。

母性行動の神経機構や性差に関してはほとんど解

明されていない。特に、母性行動は複数の行動からなるが、まずはそれぞれの行動の神経制御回路の解明が必要である。

3 雄生殖神経制御回路とセロトニン神経

雄の精巣では絶えず精子が形成されており、精細管中の精粗細胞が精子になるにはヒトで72日、ラットで46日を要する。精子形成には精巣から分泌されるテストステロンが必要で、精細管では精子形成が絶えず行われており、テストステロンは常時分泌されている必要がある。その結果、テストステロンは脳の雄性行動制御神経回路に絶えず作用しており、雄はいつも発情状態になっている。そのような生殖機能を持つ結果、雄は発情している雌がいればすぐ交尾行動をはじめめる。

3-1 雄性行動

雄ラットの性行動はマウント、挿入、射精と能動的なパターンをもつ。雄性行動はアンドロゲンがPOAにはたらくことで発情し、雌の存在により行動が生じる。視床下部を中心として、大脳新皮質、嗅覚系、大脳辺縁系、下位脳幹など多くのところが関与する複雑な神経回路を持つ (図10) (Meisel & Sachs, 1994)。POAを中心とした雄性行動神経回路にセロトニン神経は重要な影響力を持つ。

神経制御機構：雄ラットのPOAを破壊すると雌に対して全く興味をなくし、性行動が生じなくなる

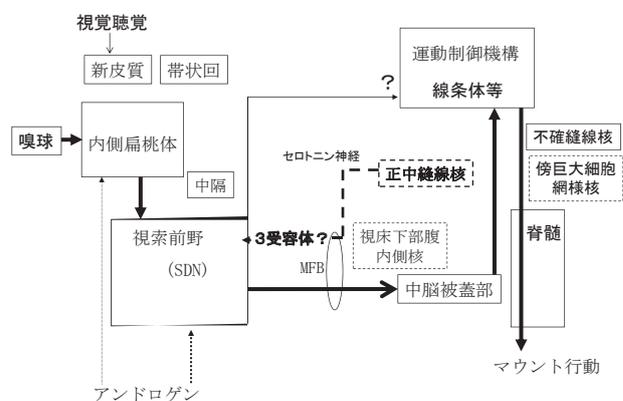


図10. ラットの雄性行動神経制御図。雄性行動の発現に対し実線は促進系、破線は抑制系

(Christensen et al., 1977; Kondo et al., 1990)。POAの電気刺激は雄性行動を活発にし (Malsbury, 1971)、POAへアンドロゲンを直接投与すると雄性行動が高まる (Christensen & Clemens, 1974)。これら多くの報告からPOAがアンドロゲンにより刺激されて発情状態を生じさせる雄性行動制御神経回路の中心と考えられる。内側前脳束を破壊すると雄性行動低下がみられ (Hitt et al., 1970)、POAと中脳被覆部外側の片側同士の破壊を組み合わせた実験の結果 (Brackett & Edwards 1984) から、POAの司令情報は中脳被覆部外側にいくことで、最終的に雄行動にかかわる筋を指令する系統に情報が伝わるものと考えられている。一方、視床下部腹内側核破壊は雄性行動が亢進されるという報告がある (Christensen et al., 1977)。したがって、視床下部には雄性行動抑制神経機構も存在していると考えてよいであろう。

雄性行動の場合には雌と異なり、嗅覚系と新皮質が行動制御に強く関係している。雄性行動には嗅覚情報を欠かすことができない (近藤, 山内1993)。嗅覚器 (嗅上皮や鋤鼻器) 破壊は性行動低下をもたらす (Saito & Moltz, 1986)、嗅球上皮の薬物損傷は未経験雄ラットの性行動を低下させる (Thor & Flannelly, 1977)。嗅覚情報の一つの終止部であり、アンドロゲン受容体の豊富な扁桃体、特に内側部の破壊はPOAと同様に雌に全く興味を示さなくなる (Kondo, 1992)。扁桃体の雄性行動促進情報は分界条だけではなく、扁桃体腹側路を通してPOAを含め視床下部にいくと考えてよいだろう (Kondo & Yamanouchi, 1995)。

雄ラットの new 皮質を除去したり、KClを皮質表



図11. 雄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) を投与され、性行動活性が高まり、雄 (M) にマウントしている写真

面にかけて機能を止めてしまうと交尾をしなくなる (Larsson, 1962ab)。新皮質の中でも前頭葉を破壊すると約40%が交尾をしなくなる (Larsson K 1964)。頭頂葉と前頭葉の内側部は中間皮質である帯状回に相当し、我々の結果では前帯状回の吸引破壊が未経験雄ラットの性行動を低下させることが示されている (Yamanouchi & Arai, 1992)。中隔 (Kondo et al., 1999) や海馬も雄性行動に影響がある。

セロトニン神経: セロトニン神経は嗅覚系や新皮質と同様に強い影響力をもつ。PCPAを投与すると雄性行動の活性が上昇することは多くの研究報告がある (Ahlenius et al., 1971; Malmnas, 1971; 1973)。図11は我々の研究室で、100mg/kgのPCPAを4日間投与した数匹の雄ラットのいるケージに発情雌ラットを一匹入れた時の写真である。PCPAを投与された雄は勢いづき、雌にマウントできなかった雄は、他の雄やマウントしている雄にマウントしている。計測してみるとPCPA投与はマウント、挿入行動、射精行動回数、潜時すべての値が上昇する。このように、総体的に脳内のセロトニンは雄性行動活性を抑制していると考えられる。

近藤彦彦は去勢雄ラットの中脳縫線核を破壊し、テストステロン投与後雄性行動をみた (Kondo & Yamanouchi, 1990)。正中縫線核を破壊するとマウント数と挿入数は対照群とかわりがなかったが、射精数が高くなった。一方で背側縫線核破壊は影響がなかった。このように正中縫線核のセロトニン神

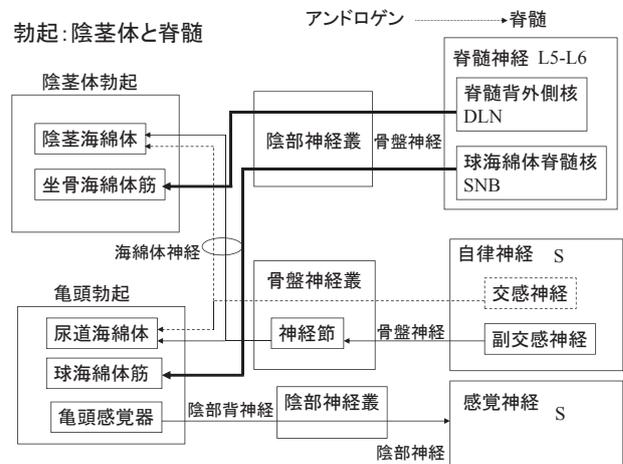


図12. ラット脊髄における勃起の制御機構図

経が雄ラットの射精行動を抑制していると考えられる。ところが、セロトニン受容体作動剤を投与した実験では、5-HT1受容体作動剤である8-OH-DPATにより雄の性行動が低下することから、セロトニン神経は5-HT1A受容体を介して、雄性行動を促進していると考えられている (Ahlenius & Larsson, 1984)。この結果は抑制力とは相反するものである。Gorzalkaらの総説によると、5-HT3受容体が強い抑制力に関係しているということである (Gorzalka et al., 1990)。

一方、延髄のセロトニン神経は抑制だけではなく促進的影響を持つことも示されている。延髄の縫線核は主としてセロトニン繊維を脊髄に送る。去勢雄ラットの不確縫線核と大縫線核を破壊し性行動を見た結果、大縫線核破壊は効果がなかったが、不確縫線核破壊はマウント、挿入行動とも抑制した (Yamanouchi & Kakeyama, 1992)。これは、不確縫線核が性行動に促進的働きをもっていることを示している。延髄では傍巨大細胞網様核にもセロトニン神経があるが、破壊されると雄ラットの射精行動発現が増加する (Yells et al 1992; 1994) ことが報告され、抑制的に働いていることが示されている。

3-2 勃起

ラットのペニスは通常は体内にしまわれており、挿入の際に露出する。ラットの勃起もヒトと同様に陰茎海綿体の充血により生じるが、ヒトと違うところは尿道海綿体も充血し、亀頭の勃起が生じることである。亀頭の勃起は亀頭部がチュウリップ状、またはカップ状に開く。ラットの場合は膺の刺激がないと、雌の脳が妊娠状態にならないことから、それを促進する働きを持つものと考えられる。したがって、海綿体への血液の流入をコントロールすることが勃起制御の最終効果系ということになる。また、ペニス基部の陰茎体筋(球海綿体筋と坐骨海綿体筋)の収縮も勃起を促す働きがある。したがって脊髄におけるそれらの筋へ神経投射する神経核(球海綿体脊髄核と外側核)も勃起の制御に重要な働きをしている (図12)。

ヒトの勃起は外陰部等の皮膚接触により生じる反射勃起と想像力により生じる精神的な勃起があるが、ラットでも同様である。ラットではしまわれている

ペニスを外に露出させるとその刺激で勃起が生じ、また、雌に接触しなくても発情雌の存在していると非接触性勃起が生じる。前者は反射勃起で、後者はヒトの精神誘起精勃起に相当するもので雌の臭いが引き起こすものである。

ラットの腰髄を破壊すると反射勃起が消失することから腰髄に勃起の中枢があることは明らかである。さらに、ラットの胸髄を切断すると反射勃起が増加することは、脊髄が独自に勃起を生じさせる能力をもつことと、脳から総体的には抑制的影響を受けていることを示すものである。陰茎体と脊髄における勃起制御機構の神経連絡に関してはDe Groot & Steers (1988) など、詳細な総説がいくつかある (Andersson & Wagner, 1995; Meisel & Sachs, 1994; 近藤, 2006)。

勃起能力は去勢するとすぐ減退するが、アンドロゲンを投与すると回復することからアンドロゲンは勃起に必須のものである。胸髄で切断した去勢雄ラットの仙髄にテストステロンを直接植えると反射性勃起の回数が増加する (Hart, 1968) ことから、アンドロゲンは脳に作用するばかりではなく、直接脊髄の神経機構にも作用して勃起の発現を可能にしている。

勃起は腰髄勃起中枢からでる副交感神経により海綿体の血液が充満することで生じる。さらに腰髄の球海綿体脊髄核と脊髄背外側核は球海綿体筋と坐骨海綿体筋神経を送っており、前者は陰茎体勃起、後者は亀頭勃起を促進する。球海綿体脊髄核は雌にはないが、出産前にアンドロゲンを投与された雌ラットの脊髄には発現する。その詳細については松本明 (2006) の総説を参照していただきたい。

脊髄の勃起中枢は脳からの情報によっても影響を受ける。脳内で勃起に強く影響を与える部位は、雄性行動制御と同様にPOAである (図13) 雄ラットのPOAを電気刺激するとペニスの刺激なしに勃起や射精が生じる (Courtois, 1988)。延髄にも勃起に影響力の強い部位があり、傍巨大細胞網様核を破壊すると反射性勃起が促進され (Marson et al., 1992)、射精行動が増加する (Yells et al., 1992)。

さらに、下位脳幹の縫線核から脊髄にいくセロトニン神経が強い影響力を持つ。5-HT1A受容体作動剤の8-OH-DPATを投与すると反射勃起は抑制される (Lee, 1990)。一方、2Cの受容体作動剤である

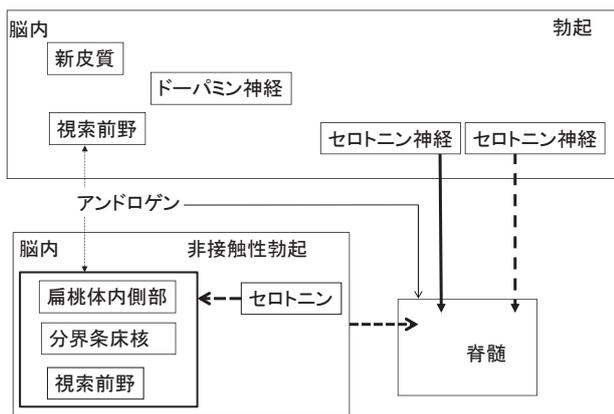


図13. ラット脊髄勃起機構に対する脳からの影響とセロトニン神経の働き

m-chloropenyl- piperazineを投与すると雄の性行動が抑制される (Mendelson, 1990) が自発的な勃起が生じる (Berendsen, 1990)。このように1A受容体系は反射勃起に抑制的である。2Cの受容体系は雄性行動には抑制的であるが、勃起そのものには促進的に働いている。セロトニンは勃起制御においても促進と抑制の両面に関係している。松本高広と近藤保彦がB.J.SachsとともにPCPAを投与された去勢雄ラットを調べた結果でも同様に、反射勃起テストでは勃起潜時が短縮し、勃起発現数が減少した (Matusmoto et al., 1997)。セロトニン神経は勃起の開始に抑制的に、回数、すなわち強さには促進的に働きくことになる。また、PCPA投与で非接触性勃起は増加したことから、嗅覚系の関与する脳内の勃起制御メカニズムにセロトニンは抑制的に働いているのであろう。このように、今後は抑制的と促進的に働くそれぞれのセロトニン神経の起源 (縫線核) を同定する必要があるであろう。

3-3 攻撃

哺乳類ではいろいろな場面で攻撃行動がみられる。その中でも配偶者を獲得する際の他の雄に対する攻撃、テリトリーを守るため生じる攻撃、子を守るために生じる攻撃などは、生殖に関わる攻撃行動と考えてよいであろう。このように攻撃をひき起こす因子はたくさんあるが、最終的な行動としてはアタック、バイティング、ボクシングなどの相手に対する威嚇、傷つけ行動である。雄と雄の攻撃行動は生殖

に関わることもあり、男性ホルモンや雌の存在が影響をする。

攻撃行動制御には脳内の多くの部位が関係しているが、その神経回路図がかけるほど明らかになっていない。そのような中でも視床下部には攻撃の発現に重要な部位がある。POAから視床下部内側部を電気刺激すると攻撃行動が生じ (Kruk et al., 1983; Roeling et al., 1994)、POA破壊は攻撃行動が低下する (Albert et al., 1987b)。また、テストステロンを内側視床下部に入れると攻撃が強まる (Albert 1987a)。したがって、視床下部内側部が攻撃の中心のようである。MCGも電気刺激により攻撃が生じる (Mos et al., 1982) ことから、重要な部位として考えられている。一方、内側扁桃体破壊は攻撃が生じやすくなる (Shibata et al., 1982) ことから、抑制力をもっている。抑制力を持つ部位としては、中隔が良く知られていると考えられる。中隔の破壊は多くの攻撃行動を生じさせる (Albert & Chew, 1980)。特に中隔におけるバソプレシン神経の関わりが注目されている (Everts et al., 1997)

山室真吾は中隔を破壊、または腹側切断した雄ラットのケージに別の雄ラットをいれ、アタック、バイティングを調べた。その結果、破壊か切断すると全ての行動パターンが増加することが示された (Yamamuro et al., 2014)。したがって、侵入雄に対する攻撃行動の中隔の抑制力は腹側出入力神経線維を通して下行するものと考えられる。また、精巣除去により攻撃が低下し、アンドロゲンの補充で回復する (Christie & Barfield, 1979) ことから、雄同士の攻撃にはアンドロゲンが重要である (Brain, 1983)。さらに雌が同室している場合の侵入雄に対する攻撃性は雌が居ない場合より強まる (Taylor, 1975)。山室の結果では、精巣除去ラットに中隔切断するとアタックは増加したが、バイティングは全く生じなかった。したがって、バイティングを生じさせるには、アンドロゲンが強く関わっているものと考えられる。

セロトニン神経に関しては攻撃行動に抑制的に働いている (Miczek & Donat, 1989) が受容体の種類によって関わり方が異なる。5-HT1A受容体作動剤を正中縫線核に注入すると攻撃が減少し、母性に関わる攻撃は増える (De Almeida & Lucion,

1997)。一方で、5-HT1A受容体作動剤投与はテロトリーに関わる攻撃や母性に関わる攻撃を抑える (Oliver et al., 1995)。このように、結果の一致が必ずしもみられていないが、5-HT1A受容体が攻撃行動の抑制に関わっている可能性は強いと考えてよいであろう。

このように、侵入雄に対する雄の攻撃力に影響を持つのはアンドロゲンである。テストステロンプロピオネートを卵巣除去ラットに投与すると、雄ラットに対して攻撃が高まり、その強さは雄との違いがほとんどない (De Jong & Van de Poll, 1984) という報告もある。したがって、アンドロゲン依存の攻撃行動には雌雄差が余りないのかもしれない。これに関してはマウスでも同様の結果が報告されている (Simon, 2002)。

4 まとめ：セロトニン神経の役割

排卵には背側縫線核のセロトニン神経が視索前野または視床下部内測定部の5HT-2A/2C受容体を介してGnRHサージ形成に必要な情報をもたらしており、その前後の発情誘起、ロードーシス行動の発現には、背側縫線核セロトニン神経が視床下部腹内側核の5-HT1A受容体を介して抑制的に作用している。また、妊娠開始と維持に必要なプロラクチンのノクターナルサージ形成にはやはり背側縫線核のセロトニン神経が必須の働きをしており、5HT-2A/2C受容体はその働きに関与している可能性がある。吸引刺激による乳汁分泌促進に関しても背側縫線核のセロトニン神経が必須である。一方、母性行動に関しては、正中縫線核のセロトニン神経が促進的な働きを持っている。このように、雌ラットの生殖機能におけるセロトニン神経は背側縫線核の終脳に投射するものが生理現象には促進的に、雌行動には抑制的に作用していることになる。

一方、雄の性行動に関してはセロトニンは総体的には抑制的に働き、5-HT3受容体が強く抑制に関わっている。また正中縫線核のセロトニン神経が射精行動などに抑制的影響をもつ。勃起に関しては、セロトニン神経系は抑制的な面と促進的な面があり、脊髄の勃起センターに影響を持っていると考えられる。

セロトニン神経はこのように多くの機能に影響を

持ち、また、脳内セロトニン神経の異常で精神的な障害が生じることも明らかである。セロトニン神経が生殖生理、行動現象それぞれに、どのように関わり、どこに投射して、どの受容体を介して働くのか、まだほとんど分かっていないが、今後そのような方向で機能を明らかにする必要がある。それは向精神薬の副作用等を明らかにし、より安全なセロトニンの薬物利用が行われる基盤となるであろう。

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

1 セロトニン神経

- Aghajanian GK, Kuhar MJ, Roth RH. Serotonin-containing neuronal perikarya and terminals: differential effects of p-chlorophenylalanine. *Brain Res* 54: 85-101, 1973.
- Barnes NM, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacol* 38: 1083-1152, 1999.
- Carlsson M, Carlsson A. In vivo evidence for a greater brain tryptophan hydroxylase capacity in female than in male rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 338: 345-349, 1988.
- Dahlström A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system, I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol Scand* 62, suppl 232: 1-55, 1964.
- Harvey JA, Gal EM, Septal tryptophan-5-hydroxylase: divergent response to raphe lesions and parachlorophenylalanine. *Science* 183:869-871, 1974.
- Hoyer D, Clarke D, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PP. International union of pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol Rev*, 46: 157-203, 1994.
- Ito H, Yamanouchi K. Sex and regional differences in decrease of serotonin-immunoreactive cells by parachlorophenylalanine in rat raphe nuclei *Neurosci Res*: 67 33-39, 2010.
- Kanno K, Shima S, Ishida Y, Yamanouchi K. Ipsilateral and contralateral serotonergic projections from dorsal and median raphe nuclei to the forebrain in rats: Immunofluorescence quantitative analysis. *Neurosci*

- Res 61: 207-218, 2008.
- Knapp S, Mandell AJ. 1972. Parachlorophenylalanine-- its three phase sequence of interactions with the two forms of brain tryptophan hydroxylase. *Life Sci* 11: 761-771, 1972.
- Koe BK, Weissman A. p-chlorophenylalanine: a specific depletor of brain serotonin. *J Pharmacol Exp Ther* 154: 499-516, 1966.
- Nishizawa S, Benkelfat C, Young SN, Leyton M, Mzengeza S, de Montigny, C, Blier, P, Diksic M. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci* 94: 5308-5313, 1997.
- Parent A, Descarries L, Beaudet A. Organization of ascending serotonin systems in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of [³H] 5-hydroxytryptamine. *Neurosci* 6: 115-138, 1981.
- Rosecrans JA. Differences in brain area 5-hydroxytryptamine turnover and rearing behavior in rats and mice of both sexes. *Eur J Pharmacol* 9: 379-382, 1970.
- Tohyama I, Kameyama M, Kimura H. Quantitative morphometric analysis of two types of serotonin-immunoreactive nerve fibers differentially responding to p-chlorophenylalanine treatment in the rat brain. *Neurosci* 26: 971-991, 1988.
- Törk I. Raphe nuclei and serotonin containing systems. In *The Rat Nervous System*, by Paxinos G (ed) Academic Press, Australia, pp.43-78, 1985
- Vaccari A, Brotman S, Cimino J, Timiras PS. Sex differentiation of neurotransmitter enzymes in central and peripheral nervous systems. *Brain Res* 132: 176-185, 1977.
- Vertes RP, Fortin WJ, and Crane AM. Projections of the Median Raphe Nucleus in the Rat. *J Comp Neurol* 407:555-582, 1999
- Vertes RP. A PHA-L analysis of ascending projections of the dorsal raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol* 313: 643-668, 1991.
- Walther DJ, Peter J-U, Bashammakh S, Hortnagl H, Mechthild V, Fink H, Bader M. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 299: 76, 2003.
- Burri R, Petersen SL, Barraclough CA. Effects of p-chlorophenylalanine on hypothalamic indoleamine levels and the associated changes which occur in catecholamine dynamics and LH surges in estrogen-treated ovariectomized rats. *Brain Res* 416: 267-276, 1987.
- Chen HT, Sylvester PW, Ieiri T, Meites J. Potentiation of luteinizing hormone release by serotonin agonists in ovariectomized steroid-primed rats. *Endocrinol* 108: 948-952, 1981.
- Everett JW, Sawyer CH. A 24-hour periodicity in the 'LH-release apparatus' of female rats, disclosed by barbiturate sedation. *Endocrinol* 47: 198-218, 1950.
- Flerko B, Bardos V. Absence of compensatory ovarian hypertrophy in rats with anterior hypothalamic lesions. *Acta Endocrinol* 36: 180-184, 1961.
- Fukuda M, Yamanouchi K, Nakano Y, Furuya H, Arai Y. Hypothalamic laterality in regulating gonadotropic function: Unilateral hypothalamic lesion and ovarian compensatory hypertrophy. *Neurosci Lett* 51 : 365-370, 1984.
- Fukuda M, Hashimoto R, Yamanouchi K, Arai Y, Kimura F, Takada M. Effects of unilateral hypothalamic lesion on serum gonadotropin in hemiovariectomized rats. *Zool Sci* : 223-226, 1992.
- 船橋利也. 性腺刺激ホルモンの中樞性分泌調節機序とその性差。脳の性分化、山内兄人、新井康允（編集）、裳華房 pp168-179, 2006.
- Gerendai I, Halász B. Neural participation in ovarian control. *Trend Neurosci* 1: 87-88, 1978
- Edgren R, Parlow AF, Peterson DL, Jones RC. On the mechanism of ovarian hypertrophy following hemicastration in rats. *Endocrinol* 76: 97-102, 1965.
- Kalra SP, Krulich L, Fawcett CP, McCann SM. Involvement of norepinephrine in transmission of the stimulatory influence of progesterone on gonadotropin release. *Endocrinol* 90: 1168-1176, 1972.
- Kanaya M., Ogata A. and Yamanouchi K. Effects of ER α and β agonists, estrogen and androgen on number of ER α -immunoreactive cells in the hypothalamus of female rats. The 8th World Congress of Neuroscience, July 14-18, 2011, Florence, Italy, Abstract p.113. C127
- Kawakami M, Kimura F, Kawagoe S. Cholinergic and serotonergic neural links and the inhibitory effects of hippocampus, lateral amygdala and central gray matter on gonadotropin release. *Endocrinol Jpn* 23: 11-21, 1976.
- Kawakami M, Visessuvan S. The differing responsiveness of the anterior- and the middle-anterior hypothalamic area to estradiol benzoate implant: inhibition of compensatory ovarian hypertrophy. *Endocrinologie* 74: 271-286, 1979.
- Kordon, C. Drouva, S.V., De la Escalera, G.M., Weiner

2-1 排卵

- Anisimov, VN. Study on serotonergic mechanisms of compensatory ovarian hypertrophy in rats. *Endocrinologie* 75: 141-146, 1980.
- Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Australian Vet J* 22: 2-12, 1946.

- RI. Role of classic and peptide neuromediators in the neuroendocrine regulation of LH and prolactin. In: *The physiology of reproduction*, Knobil E, Neill JD (Eds), Raven press, New York, pp 1621-1681, 1994.
- Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5925-5930. 1996
- Maekawa F, Tsukahara S, Tsukamura H, Maeda K-I, Yamanouchi K. Prevention of inhibitory effect of dorsal raphe nucleus lesions on ovulation and LH surge by 5-HT_{2A/2C} receptor agonists in female rats. *Neurosci Res* 35: 291-298, 1999.
- Navarro VM, Gottsch ML, Chavkin C, Okamura H, Clifton dK, Steiner RA. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion by kisspeptin/dynorphin/neurokininB neurons in the arcuate nucleus of the mouse. *J Neurosci* 29: 11859-11866, 2009.
- Ogata A, Sugitani M, Mori T, Yamanouchi K. Effects of single injection of phytoestrogens or estrogen receptor alpha or beta agonists on uteri in ovariectomized rats. *Waseda Journal Human Sciences* 27, 177-186, 2014.
- Ogawa S, Chan J, Chester AE, Gustafsson JA, Korach KS, Pfaff DW. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor beta gene-deficient (betaERKO) male and female mice, *Proc Natl Acad Sci* 96: 12887-12892, 1999.
- Otani T, Sasamoto S. Plasma and pituitary hormone changes and follicular development after unilateral ovariectomy in cyclic rats. *J Reprod Fertil* 65: 342-353, 1982.
- Sanchez MA, Dominguez R. Differential effects of unilateral lesions in the medial amygdala on spontaneous and induced ovulation. *Brain Res Bull* 38: 313-317, 1995.
- Smith JT, Cunningham MJ, Rissman EF, Clifton Dk, Steiner A. Regulation of Kiss1 gene expression in the brain of the female mouse. *Endocrinol* 146: 3686-3692, 2005.
- Shimizu H, Yamanouchi K. Acceleration of irregular estrous cycle in forced running by midbrain raphe lesions in female rats. *Neurosci Lett* 495 :192-195, 2011.
- 清水英雄、山内兄人 雌ラット運動負荷による性周期異常に対する中脳縫線核、前頭前野皮質の役割:破壊効果. *動物学会第81回大会、要旨集*、P127, 2010
- Shimogawa S, Maekawa M, Yamanouchi K. Unilateral lesion increases oestrogen receptor alpha expression in the intact side of the ventromedial hypothalamic nucleus in ovariectomised rats. *J Neuroendocrinol in press* 2014
- Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I, Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system, *J Comp Neurol*, 388: 507-25, 1997.
- Watanabe M, Yamanouchi K. Suppression of spontaneous ovulation by interruption of dorsal inut of hypothalamus at various timings during rat estrous cycle. *J Reprod Develop* 46: 39-45, 2000
- Watanabe M, Yamanouchi K. Inhibitory effect of dorsal cut of hypothalamus on ovulation delayed by pentobarbital in female rat. *J Reprod Develop* 47: 253-258, 2001.
- Welschen R, Dullaart J, De Jong RH. nterrelationships between circulating level of estradiol 17-beta, progesterone, FSH and LH immediately after unilateral ovariectomy in the cyclic rat. *Biol Reprod* 18: 421-427, 1978.
- Whitten PL, Naftline F. Effects of a nomal, human-concentration, phytoestrogen diet on rat uterine growth in rats. *Steroids* 57: 98-106, 1992.
- Wiegand SJ, Terasawa EI, Bridson WE, Goy RW. Effects of discrete lesions of preoptic and suprachiasmatic structures in the female rat. *Neuroendocrinol* 31: 147-157, 1980
- 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.

2-2 雌性行動

- Calizo LH, Flanagan-Cato LM. Hormonal-neural integration in the female rat ventromedial hypothalamus: Triple labeling for estrogen-receptor- α , Retrograde tract tracing from the periaqueductal gray, and mating-induced fos expression. *Endocrinol*. 144: 5430-5440, 2003.
- Barfield RJ, Chen JJ. Activation of estrous behavior in ovariectomized rats by intracerebral implants of estradiol benzoate. *Endocrinology* 101: 1716-1725, 1977.
- Takeyama M, Yamanouchi K. Inhibitory effect of baclofen on lordosis in female and male rats with dorsal raphe nucleus lesion or septal cut. *Neuroendocrinol* 63: 290-296, 1996.
- Takeyama M, Negishi M, Yamanouchi K. Facilitatory effect of ventral cut of dorsal raphe nucleus on lordosis in female rats. *Endocrine J* 44: 589-593, 1997.
- 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.
- Kishitake M, Yamanouchi K. Effects of highly or relatively selective 5-HT_{1A} receptor agonists on lordosis in female rats. *Zool Sci* 20: 1133-1138, 2003.

- Kishitake M, Yamanouchi K. Facilitatory effects of WAY-100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, on lordosis in female rats. *Neurosci Lett* 371: 147-151, 2004.
- Kishitake M, Yamanouchi K. Effects of 5-HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, and GABAB receptor agonist, baclofen, on lordosis in female rats with lesions in either dorsal raphe nucleus or septum. *J Pharmacol Sci* 98: 419-424, 2005.
- Kondo Y, Koizumi T, Arai Y, Kakeyama M, Yamanouchi K. Functional relationships between mesencephalic central gray and septum in regulating lordosis in female rats: Effect of dual lesions. *Brain Res* 32: 635-938, 1993.
- Luine VN, Frankfurt M, Rainbow TC, Biegon A, Azmitia EC. Intrahypothalamic 5,7-dihydroxytryptamine facilitates female sexual behavior and decrease [H³]-imipramine binding and 5-HT uptake. *Brain Res* 264: 344-348, 1983.
- Masco DH, Carrer HF. Sexual receptivity in female rats after lesion or stimulation in different amygdaloid nuclei. *Physiol Behav* 24: 1073-1080, 1980.
- Maswood N, Caldrola-Pastuszka M, Uphouse L. 5-HT₃ receptors in the ventromedial nucleus of the hypothalamus and female sexual behavior. *Brain Res* 769: 13-20, 1997.
- Modianos DT, Hitt JC, Popolow HB. Habenular lesions and feminine sexual behavior of ovariectomized rats: diminished responsiveness to the synergistic effects of estrogen and progesterone. *J Comp Physiol Psychol* 89: 231-237, 1975.
- Nance DM, Shryne J, Gorski RA. Effects of septal lesions on behavioral sensitivity of female rats to gonadal hormone. *Horm Behav* 6: 59-64, 1975.
- Oosuka I, Tanaka Y, Miura N, Yamanouchi K. Decrease of sexual receptivity by prolylendopeptidase inhibitor in female rats. *Jpn J Pharmacol* 83: 82-85, 2000.
- Pfaff DW. Estrogens and Brain Function-Neural Analysis of a Hormone-controlled Mammalian Reproductive Behavior. Springer-Verlag, New York 1980.
- 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. Deficit in the lordosis reflex of female rats caused by lesions in the ventromedial nucleus of the hypothalamus. *J Physiol* 288:203-310, 1979b.
- Powers B, Valenstein ES. Sexual receptivity: Facilitation by medial preoptic lesions in female rats. *Science* 175:1003-1005, 1972.
- Sakuma Y. Estrogen-induced changes in the neural impulse flow from female rat preoptic region. *Horm Behav* 28: 438-444, 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.
- Satou M, Yamanouchi K. Inhibitory effect of progesterone on female sexual behavior: correlation with induction of progesterone receptors in rat hypothalamus. *Neuroscience Res Suppl* 23: 273, 1999.
- Tobet SA, Baum MJ. Implantation of dihydrotestosterone propionate into the lateral septum inhibits sexual receptivity in estrogen-primed, ovariectomized rats. *Neuroendocrinol* 34: 333-338, 1982.
- Tsukahara S, Yamanouchi K. Neurohistological and behavioral evidence for lordosis inhibiting tract from lateral septum 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 ER-immunohistochemical study. *Endocrinology*. 143: 285-294, 2002.
- Uphouse L. Female gonadal hormones, serotonin, and sexual receptivity. *Brain Res Rev* 33: 242-257, 2000.
- Wada S, Yamada S, Yamanouchi K. Additive inhibition of lordosis by simultaneous treatments with GABA_A and GABA_B receptor agonists, muscimol and baclofen, in female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 90: 590-593, 2008.
- Wolf A, Caldrola-Pastuszka M, Uphouse L. Facilitation of female rat lordosis behavior by hypothalamic infusion of 5-HT_{2A/2C} receptor agonists. *Brain Res* 779: 84-94, 1998.
- 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, 1980.
- 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. Effects of hypothalamic deafferentation on hormonal facilitation of lordosis in ovariectomized rats. *Endocrinol Japan* 26: 307-312, 1979.
- Yamanouchi K, Arai Y. Dissociation between the display of lordosis and soliciting behaviors in female rats with lesions of the dorsomedial pontine tegmentum. *Physiol Behav* 28: 155-159, 1982.
- Yamanouchi K, Arai Y. The role of mesencephalic tegmentum in regulating female rat sexual behaviors. *Physiol Behav* 35: 255-259, 1985.

- Yamanouchi K, Arai Y. Lordosis-inhibiting pathway in the lateral hypothalamus: Medial forebrain bundle (MFB) transection. *Zool Sci* 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.
- Yanase M, Gorski RA. Sites of estrogen and progesterone facilitation of lordosis behavior in spayed rat. *Biol Reprod* 15: 536-543, 1976.
- Zemlan FP, Ward IL, Crowley WR, Margules D L. Activation of lordotic responding in female rats by suppression of serotonergic activity. *Science* 179: 1010-1011, 1973
- 2-3 妊娠**
- Albinsson A, Palazidou E, Stephenson J, Andersson G. Involvement of the 5-HT₂ receptor-mediated stimulation of prolactin release. *Eur J Pharmacol* 251: 157-161, 1994.
- Allen TO, Adler NT, Greenberg, JH, Reivich M. Vaginal stimulation selectively increases metabolic activity in the brain. *Science* 211: 1068-1072, 1981.
- Arai Y. Effect of hypothalamic de-afferentation on induction of pseudopregnancy by vaginal-cervical stimulation in the rat. *J Reprod Fertil* 19: 573-575, 1969.
- Arai Y, Yamanouchi K. Possible role of anterior inputs to the medial basal hypothalamus (MBH) in regulating prolactin release during pseudopregnancy in the rat. *Brain Res* 83: 51-58, 1975.
- Arbogast LA, Voogt JL. Mechanisms of tyrosine hydroxylase regulation during pregnancy: evidence for protein dephosphorylation during the prolactin surges. *Endocrinol* 129: 2575-2582, 1991.
- Arey BJ, Freeman, M.E. Oxytocin, vasoactive intestinal peptide and serotonin regulate the mating-induced surges of prolactin secretion in the rat. *Endocrinol* 126: 279-284, 1990.
- Arita J, Kawakami M. Role of the medial preoptic area in the neural control of the nocturnal prolactin surge in the rat. *Endocrinol Japon.* 28: 769-74, 1981.
- Barracough CA, Sawyer CH. Induction of pseudopregnancy in the rat by reserpine and chlorpromazine. *Endocrinol* 65: 563-571, 1959.
- Carlson RR, De Feo VJ. Role of the pelvic nerve vs. the abdominal sympathetic nerves in the reproductive function of the female rat. *Endocrinol* 77: 1014-1022, 1965.
- Carr HF, Taleisnik S. Induction and maintenance of pseudopregnancy after interruption of preoptic hypothalamic connections. *Endocrinol* 86: 231-236, 1970.
- Clemens JA, Smalstig EB, Sawyer BD. Studies on the role of the preoptic area in the control of reproductive function in the rat. *Endocrinol* 99: 728-735, 1976.
- Coppola JA, Leonardi, RG, Lippmann W, Perrine JW, Ringler I. Induction of pseudopregnancy in rats by depletors of endogenous catecholamines. *Endocrinol* 77: 485-490, 1965.
- De Greef WJ, Zeilmaker GH. Prolactin and delayed pseudopregnancy in the rat. *Endocrinol* 98: 305-310, 1976.
- Freeman ME. The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: Knobil E, Freeman ME, Smith MS, Nazian SJ, Neill JD. Ovarian and hypothalamic control of the daily surges of prolactin secretion during pseudopregnancy in the rat. *Endocrinol* 94: 875-882, 1974.
- Hansen S, Stanfield EJ, Everitt BJ. The effects of lesions of lateral tegmental noradrenergic neurons on components of sexual behavior and pseudopregnancy in female rats. *Neurosci* 6: 1105-1117, 1981.
- Jakubowski M, Dow RC, Fink G. Preoptic-hypothalamic pathways controlling nocturnal prolactin surges, pseudopregnancy, and estrous cyclicity in the rat. *Neuroendocrinol* 47: 13-19, 1988.
- Kawakami M, Arita, J. Circadian rhythm of prolactin surges induced by stimulation of the uterine cervix in the ovariectomized rat: its sexual differentiation and preoptic regulation. *J Endocrinol* 91: 325-334, 1981.
- Kawakami M, Arita J. Midbrain pathways for the initiation and maintenance of the nocturnal prolactin surge in the pseudopregnant rats. *Endocrinol* 110: 1977-1982, 1982.
- Kishi K, Kobayashi F. Extrahypothalamic control of daily surges of prolactin secretion in pseudopregnancy. *Endocrinol Japon* 30: 267-275, 1983.
- Kornberg E, Erskine MS. Effects of differential mating stimulation on the onset of prolactin surges in pseudopregnant rats. *Psychoneuroendocrinol* 19: 357-371, 1994.
- Maekawa F, Yamanouchi K. Effects of deprivation of serotonin by p-chlorophenylalanine on induction and maintenance of pseudopregnancy in female rats. *Brain Res Bull* 39: 317-321, 1996a.
- Maekawa F, Yamanouchi K. Effect of chronic lesions in mesencephalic raphe nuclei on induction of pseudopregnancy. *Endocrine Journal* 43 :369-374, 1996b.
- Maekawa F, Yamanouchi K. Differential effects of dorsal raphe nucleus lesions on pseudopregnancy induced by reserpine or vaginal stimulation in female rats. *J Reprod Developm* 44 :337-343, 1998.
- Maekawa, F., Tsukahara, S., Tsukamura, H., Maeda K.-I. and Yamanouchi, K. Inhibitory effect of neural

- transections of dorsal raphe nucleus on induction of nocturnal prolactin surge by vaginal stimulation in ovariectomized rats. *Brain Res* 813: 195-199, 1998.
- Mathiasen JR, Arbogast LA, Voogt JL. Central administration of serotonin decreases tyrosine hydroxylase catalytic activity and messenger ribonucleic acid signal levels in the hypothalamus of female rats. *J Neuroendocrinol* 4: 631-639; 1992.
- McKay DW, Pasiaka CE, Moore KE, Riegl, GD, Demarest KT. Semicircadian rhythm of tuberoinfundibular dopamine neuronal activity during early pregnancy and pseudopregnancy in the rat. *Neuroendocrinol* 34: 229-235, 1982.
- Mistry AM, Vidal G, Voogt JL. Dopaminergic and serotonergic activity in the hypothalamus during early and late pregnancy. *Brain Res* 550: 239-246, 1991.
- Mistry AM, Voogt JL. Serotonin synthesis inhibition or receptor antagonism reduces pregnancy-induced nocturnal prolactin secretion. *Life Sci* 47: 693-701, 1990.
- Morin LP, Marchant EG, Meyer-Bernstein E. Distribution of FOS-immunoreactivity in response to raphe stimulation. 23th Ann. Meeting of Soc. for Neurosci. Abs. : 1219, 1997.
- Neill JD. Neuroendocrine regulation of prolactin secretion. In: *Frontiers in neuroendocrinology*, volume 6. Martini L, Ganong WF (eds) . Raven Press, New York, PP 129-155. 1980.
- Neill JD eds. *The physiology of reproduction*. Second edition, Raven Press, New York, pp 613-657, 1994.
- Peters JA, Gala RR. Blockage of induced pseudopregnancy by electrochemical stimulation of the limbic system. *Hormone Res* 6: 47-56, 1975.
- Reiner P, Woolsey J, Adler N, Morrison A. A gross anatomical study of the peripheral nerves associated with reproductive function in the female albino rat. In *The physiology of reproduction*, 2nd edition: Knobil E, Neill JD (eds) . Raven Press, New York, PP 545-549, 1994.
- Terkel J, Witcher JA, Adler NT. Evidence for "memory" of cervical stimulation for the promotion of pregnancy in rats. *Horm Behav* 24: 40-49, 1990.
- Tetel MJ, Getzinger MJ, Blaustein JD. Fos expression in the rat brain following vaginal-cervical stimulation by mating and manual probing. *J Neuroendocrinol* 5: 397-404, 1993.
- Voogt JL, Carr LA. Tyrosine hydroxylase activity in the median eminence area of the pseudopregnant rat during surges of prolactin secretion. *Proc Soc Exp Biol Med* 166: 277-281, 1981.
- Watanabe H, Furuya H, Okada, R, Yamanouchi, K, Arai, Y. Interruption of pseudopregnancy by rostral periventricular preoptic lesions in the female rat. *Endokrinologie* 76: 181-184, 1980.
- ## 2-4 乳汁分泌
- Arai, Y., Kubokura A., Suzuki, Y. Masuda S. Initiation of milk secretion in the male rat by single injections of reserpine. *Endocrinol Japon.* 17, 441-446, 1970.
- Arai Y, Suzuki Y. Biphasic lactogenic response of male rat mammary glands after a single injection of reserpine. *J. Endocrinol*, 50,697-698, 1971.
- Averill RLW, Purves HD. Differential effects of permanent hypothalamic lesions on reproduction and lactation in rats. *J Endoc* 26: 463-477, 1963.
- Barofski AL, Taylor J, Massari VJ. Dorsal raphe-hypothalamic projections provide the stimulatory serotonergic input to suckling-induced prolactin release. *Endocrinology* 113, 1894-1903, 1983.
- Ben-Jonathan, N. Dopamine: a prolactin-inhibiting hormone. *Endocr Rev* 6: 564-589. 1985.
- Caligaris L, Taleisnik S. Further evidence on the role of the hypothalamic afferents on the estrogen-induced prolactin release. *Neuroendocrinol* 23: 323-329, 1977.
- Carr LA, Conway PM, Voogt JL. Inhibition of brain catecholamine synthesis and release of prolactin and luteinizing hormone in the ovariectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 192: 15-21, 1975.
- Dyer RG, Dyball RE, Morris JF. The effect of hypothalamic deafferentation upon the ultrastructure and hormone content of the paraventricular nucleus. *J Endocrinol* 57: 509-516, 1973.
- Everett JW. Functional corpora lutea maintained for months by autografts of rat hypophyses. *Endocrinol* 58: 786-796, 1956.
- Higuchi T, Tadokoro Y, Honda K, Negoro H. Detailed analysis of blood oxytocin levels during suckling and parturition in the rat. *J. Endocrinol* 110: 251-256, 1986.
- Honda K, Negoro H, Fukuoka T, Higuchi T, Uchida K. effect of microelectrophoretically applied acetylcholine, noradrenaline, dopamine and serotonin on the discharge of paraventricular oxytocinergic neurons in the rat. *Endocrinol. Japon.* 32: 127-133, 1985.
- Kiss JZ, Knyicska B. Nagy GY. The hypothalamic paraventricular nucleus has a pivotal role in regulation of prolactin release in lactating rats. *Endocrinol* 119: 870-873, 1986.
- Knaggs GS, McNelly AS and Tindal JS. The afferent pathway of the milk-ejective reflex in the mid-brain of the goat. *J Endocrinol* 52: 333-341, 1972.
- Kordon C, Blake CA, Terkel J, Sawyer C. Participation of serotonin-containing neurons in the suckling-induced rise in plasma prolactin levels in lactating rats. *Neuroendocrinol* 13: 213-223, 1973-1974

- Neill JD, Nagy GM. Prolactin secretion and its control. In: The physiology of reproduction, 2nd edition:Knobil E, Neill JD (eds) . Raven Press, New York, pp 1833-1860,1994.
- Meites, J. Effect of reserpine on prolactin content of rabbit pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 97: 742-744, 1958.
- Meites J, Nicoll CS. Hormonal prolactin of lactation for 75 days after litter withdrawal in postpartum rats. *Endocrinol.* 65: 572-579, 1959.
- Meites J, Nicoll CS. Adenohypophysis: Prolactin. *Ann Rev Physiol* 28: 57-88, 1966.
- Haun CK, Sawyer CH. Initiation of lactation in rabbits following placement of hypothalamic lesions. *Endocrinol* 67: 270-272, 1960.
- McCann SM, Friedman HM. The effect of hypothalamic lesions on the secretion of luteinizing hormone. *Endocrinol* 67: 597-608, 1960.
- Nagasawa H, Meites J. Suppression by ergocornine and iproniazid of carcinogen-induced mammary tumors in rats. effects on serum and pituitary prolactin levels. *Proc Soc Exp Biol Med* 115: 469-472, 1970.
- Neill J. Neuroendocrine regulation of prolactin secretion. In *Frontiers in Neuroendocrinology* Vol 6, Martini L, Ganong, WF (eds) . Raven/New York, pp. 129-155, 1980.
- Nicoll CS, Meites J. Prolongation of lactation in the rat by litter replacement, *Proc Soc exp Biol (NY)* 101: 81-82, 1959.
- Ojeda SR, Harms PG, McCann SM. Effect of blockade of dopaminergic receptors on prolactin and LH release: median eminence and pituitary sites of action. *Endocrinol* 94: 1560-1567, 1974.
- Swaab DF, Jongkind JF. The hypothalamic neurosecretory activity during the oestrous cycle, pregnancy, parturition, lactation and persistent oestrus and after gonadectomy, in the rat. *Neuroendocrinol.* 6:133-145, 1970
- Takahara J, Arimura A, Schally AV. Suppression of prolactin release by purified porcine PIF preparation and catecholamines infused into a rat hypothalamic portal vessel. *Endocrinol* 95: 462-465, 1974.
- Tindal JS. Central pathways in oxytocin and prolactin release. In: *Physiology of Mammary Gland.* ed by Yokoyama A, Mizuno H, Nagasawa H, JSSP, Tokyo, pp. 305-322,1978,.
- Tindal JS, Knaggs GS. Determination of the detailed hypothalamic route of the milk-ejection reflex in the guinea-pig. *J Endocrinol.* 50: 135-152, 1971.
- Tindal JS, Knaggs, GS. Pathways in the forebrain of the rabbit concerned with release of prolactin. *J Endocrinol* 52: 253-262, 1972.
- Fukuoka T, Negoro H, Honda K, Higuchi T, Sishida E. Spinal pathway of the milk-ejection reflex in the rat. *Biol Reprod* 30: 74-81, 1984.
- Tindal JS, Knaggs GS. Pathways in the forebrain of the rat concerned with the release of prolactin. *Brain Res.* 119: 211-221, 1977.
- Takano S, Negoro H, Honda K, Higuchi T. Lesion and electrophysiological studies on the hypothalamic afferent pathway of the milk ejection reflex in the rat. *Neurosci.* 50: 877-883. 1992.
- Wakerley JB, Lincoln DW. The milk-ejection reflex of the rat: a 20-40-fold acceleration in the firing of paraventricular neurons during oxytocin release. *J. Endocrinol* 57: 477-493, 1973.
- Wakerley JB, Clarke G, Summerlee JS. Milk ejection and its control. In: *The Physiology of Reproduction, Second Ed.* Knobil E, Neill JD eds, pp. 1131-1177, 1994.
- Yamanouchi K, Arai Y. Effect of hypothalamic deafferentation of reserpine induced lactogenesis in female rats. *Annot Zool Japon* 47: 133-139, 1974.
- Yokoyama A, Mizuno H, Nagasawa H (eds) . *Physiology of mammary gland.* JSSP, Tokyo, 1978,.

2-5 母性行動

- Barofsky A-L, Taylor J, Tizabi Y, Kumar R, Jones-Quartey K. Specific neurotoxin lesions of median raphe serotonergic neurons disrupt maternal behavior in lactating rat. *Endocrinology* 113: 1884-1895, 1983.
- Bosch OJ. Maternal nurturing is dependent on her innate anxiety. The behavioral roles of brain oxytocin and vasopressin. *Horm Behav* 59: 202-212, 2011.
- Bosch OJ, Pfurtsch J, Beiderbeck DI, Landgraf R, Neumann ID. Maternal behaviour is associated with vasopressin release in the medial preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis in the rat. *J. Neuroendocrinol.* 22. 420-429, 2010.
- Del Cerro MC, Izquierdo MA, Collado P, Segovia S, Guillamon A. Bilateral lesions of the bed nucleus of the accessory olfactory tract facilitate maternal behavior in virgin female rats. *Physiol Behav* 50: 67-71, 1991.
- Fahrbach SE, Pfaff DW. Hormonal and Neural Mechanisms Underlying Maternal Behavior in the Rat. In: *The Physiological Mechanisms of Motivation,* Pfaff DW (ed) , Springer-Verlag, New York, pp 253-285, 1982.
- Fahrbach SE, Pfaff DW. Effect of preoptic region implants of dilute estradiol on the maternal behavior of ovariectomized, nulliparous rats. *Horm Behav* 20: 354-363, 1986
- Ferreira A, Picazo O, Uriarte N, Pereira M, Fernandez-Guasti A. Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-OH-DPAT, on maternal behavior and

- aggression. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 389-396, 2000.
- Fleischer S, Slotnick BM. Disruption of maternal behavior in rats with lesions of the septal area. *Physiol Behav* 21: 189-200, 1978.
- Fleming AS, Rosenblatt JS. Olfactory regulation of maternal behavior in rats. I Effects of olfactory bulb removal in experienced and inexperienced lactating and cycling females. *J Comp Physiol Psychol* 86: 221-232, 1974a.
- Fleming AS, Rosenblatt JS. Olfactory regulation of maternal behavior in rats. II Effects of peripherally induced anosmia and lesions of the lateral olfactory tract in pup-induced virgins. *J Comp Physiol Psychol* 86: 233-246, 1974b.
- Fleming AS, Vaccarino F, Luebke C. Amygdaloid inhibition of maternal behavior in the nulliparous female rat. *Physiol Behav* 25: 731-743, 1980.
- Fleming AS, Miceli M, Moretto D. Lesions of the medial preoptic area prevent the facilitation of maternal behavior produced by amygdala lesions. *Physiol Behav* 31: 503-510, 1983
- Gaffori O, Le Moal M. Disruption of maternal behavior and appearance of cannibalism after ventral mesencephalic tegmentum lesions. *Physiol Behav* 23: 317-323 1979
- Izquierdo MAP, Collando P, Segovia S, Guillamón A, Del Cerro MCR. Maternal behavior induced in male rats by bilateral lesions of the bed nucleus of the accessory olfactory tract. *Physiol Behav* 52: 707-712, 1992.
- Jacobson CD, Terkel J, Gorski RA, Sawyer CH. Effects of small medial preoptic area lesions on maternal behavior. Retrieving and nest building in the rat. *Brain Res* 194: 471-478, 1980.
- Koranyi L, Yamanouchi K, Arai Y. Neural transection between preoptic area and septum inhibits maternal behavior in female and male rats. *Neurosci Res* 6: 167-173, 1988.
- Mele et al., 2007 Meddle SL Bishop VR Gkoumassi, E, van Leeuwen FW., Douglas AJ. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain *Endocrinol* 148: 5095-5104, 2007.
- Morgan HD, Watchus, JA, Milgram, NW, Fleming AS. The long lasting effects of electrical stimulation of the medial preoptic area and medial amygdala on maternal behavior in female rats. *Behav. Brain Res.* 99: 61-73, 1999.
- Numan M. Medial preoptic area and maternal behavior in the female rat. *J Comp Physiol Psychol* 87: 746-759, 1974.
- Numan M. Neural basis of maternal behavior in the rat. *Psychoneuroendocrinol* 13: 47-62, 1988
- Numan M, Rosenblatt JS, Komisaruk BR. Medial preoptic area and onset of maternal behavior in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 91: 146-164, 1977.
- Numan M, Smith HG. Maternal behavior in rats: evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. *Behav Neurosci* 98: 712-727, 1984.
- Numan M. Long-term effects of preoptic area knife cuts on the maternal behavior of postpartum rat. *Behav Neural Biol* 53: 284-290, 1990.
- Numan M. Maternal behavior. In :The physiology of reproduction, 2nd edition vol 2:Knobil E, Neill JD (eds) , Raven Press, New York, pp 221-302, 1994.
- Pedersen CA, Ascher JA, Monroe YL, Prange Jr AJ. Oxytocin induces maternal behavior in virgin female rats. *Science* 216: 648-650, 1982.
- Pederson CA, Caidwell JD, Walker C, Ayers G., Mason GA. Oxytocin activates the postpartum onset of rat maternal behavior in the ventral tegmental and medial preoptic area *Behav. Neurosci* 108: 1163-1171, 1994.
- Saito TR, Kamata K, Nakamura M, Inaba M. Maternal behavior in virgin female rats following removal of the vomeronasal organ. *Zool Sci* 4: 1141-1143, 1988.
- Sakai M, Yamanouchi K. Effects of estrogen, androgen or phytoestrogen on retrieving and licking behaviors in nulliparous and male rats. *Zool Sci* 24: 894-898, 2007.
- Shima S, Urano A, Korányi L, Yamanouchi, K. Sex difference and postnatal change of maternal behavioral patterns in juvenile male and female rats.. *Zool Sci* 22: 695-699, 2005.
- Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky LF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T, Yanagisawa T, Kimura T, Matzuk MM, Youn LJ, Nishimori. Pervasive social deficits, but normal parturition in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 16096-16101, 2005.
- Terkel J, Bridges RS, Sawyer. Effects of transecting lateral neural connections of the medial preoptic area on maternal behavior in the rats: Nest building, pup retrieval and prolactin secretion. *Brain Res* 169: 369-380, 1979.
- Yurino H, Tsukahara S, Korányi L, Yamanouchi K. Inhibitory effect of postpartum lesions or cuts in median raphe nucleus on maternal behavior in female rats. *Zool Sci* 18: 1225-1230, 2001.

3-1 雄性行動、3-2 勃起

- Ahlenius S, Eriksson H, Larsson K, Modigh K, Sodersten P. Mating behavior in the male rat treated with p-chlorophenylalanine methylester alone and in combination with pargyline. *Psychopharmacol* ,

- Berlin 20: 383-388, 1971.
- Ahlenius S, Larsson K. Lisuride, Ly-141865 and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non-dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacol.* 83:330-334, 1984.
- Andersson K-E, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 75:191-236, 1995.
- Berendsen HHG, Jenck F, Broekkamp, CLE. Involvement of 5-HT_{1C}-receptors in drug-induced penile erections in rats. *Psychopharmacol* 101:57-61; 1990.
- Christensen LW, 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.
- Courtois FJ, Macdougall JC: Higher CNS control of penile responses in rats: The effect of hypothalamic stimulation. *Physiol Behav* 44: 165-171, 1988.
- DeGroot WC, Steers WD. Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. In: *Contemporary Management of Impotence and Infertility*, Tanagho EA, Lue TF, McClure RD (eds) , William & Wilkins, Baltimore, pp. 3-27, 1988.
- Gorzalka BB, Mendelson SD, Watson NV. Serotonin receptor subtypes and sexual behavior. *Ann NY Acad Sci* 600: 435-444, 1990.
- Hart BL : Sexual reflexes and mating behavior in the male rat. *J Comp Physiol Psychol* 65: 453-460, 1968.
- Hitt JC, Hendricks SE, Ginsberg SI, Lewis JH. Disruption of male, but not female, sexual behavior in rats by medial forebrain bundle lesions. *J Comp Physiol Psychol* 73: 377-384, 1970.
- Kondo Y, Shinoda 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. Lesions of the medial amygdala produce severe impairment of copulatory behavior in sexually inexperienced male rats. *Physiol Behav* 51: 939-943, 1992.
- 近藤保彦. 雄型性行動と勃起. 脳の性分化、山内兄人、新井康允 (編集)、裳華房 pp. 242-259, 2006.
- 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.
- Kondo, Y. and Yamanouchi, K. Potentiation of ejaculatory activity by median raphe nucleus lesions in male rats: Effect of p-chlorophenylalanine. *Endocrine J.* 44:873-879, 1997
- 近藤保彦, 山内兄人, 性行動とホルモン—脳内におけるアンドロゲン情報と嗅覚情報の接点、*Clin Neurosci* 11: 407-410. 1993.
- Larsson K. Spreading cortical depression and the mating behaviour in male and female rats. *Z Tierpsychol* 19: 321-331, 1962.
- Larsson K. Mating behavior in male rats after cerebral cortex ablation. I Effects of lesions in the dorsolateral and the median cortex. *J Exp Zool* 151: 167-176, 1962.
- 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.
- Malmnäs CO. Monoaminergic influence on testosterone-activated copulatory behavior in the castrated male rat. *Acta Physiol Scand, Suppl* 395: 1-128, 1973.
- Malmnäs CO, Meyerson BJ. p-Chlorophenylalanine and copulatory behavior in the male rat. *Nature* 232: 398-400, 1971.
- Malsbury CW. Facilitation of male rat copulatory behavior by electrical stimulation of the medial preoptic area. *Physiol Behav* 7: 797-805, 1971.
- Marson L, List M S, McKenna KE. Lesions of paraventricular nucleus alter ex copula penile reflexes, *Brain Res.*, 592 (1992) 187-192.
- 松本 明. 脊髄の性分化. 脳の性分化、山内兄人、新井康允 (編集)、裳華房 p92-100, 2006.
- Matsumoto T, Kondo Y, BJ, Sachs, Yamanouchi K. Effects of p-chlorophenylalanine on reflexive and noncontact penile erections in male rats. *Physiol Behav* 61: 165-168, 1997
- Mendelson S D, Gorzalka BB: Sex differences in the effect of 1- (m-Trifluoromethylphenyl) piperazine and 1- (m-Chlorophenyl) piperazine on copulatory behavior in the rat. *Neuropharmacol* 29: 783-786, 1990.
- Saito TR, Moltz H. Sexual behavior in the female rat following removal of the vomeronasal organ. *Physiol Behav* 38: 81-87, 1986.
- Thor DH, Flannelly KJ. Social-olfactory experience and initiation of copulation in the virgin male rats. *Physiol Behav.* 19: 411-417, 1977.
- Yamanouchi, K. and 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.
- Yamanouchi, K. and Kakeyama, M. Effect of medullary raphe lesions on sexual behavior in male rats with or without treatments of p-chlorophenylalanine. *Physiol Behav* 51: 575-579, 1992.
- Yells DP, Hendricks SE, Prendergast MA, Lesions of the nucleus paraventricularis: effects on mating behavior in male rats. *Brain Res* 596: 73-79, 1992.
- Yells DP, Prendergast MA, Hendricks SE, Nakamura M. Fluoxetine-induced inhibition of male rat copulatory

behavior: modification by lesions of the nucleus paraventricularis. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 121-127, 1994.

3-3 攻撃行動

- Albert DJ, Chew GL. The septal forebrain and the inhibitory modulation of attack and defense in the rat: A review. *Behav Neural Biol* 30: 357-388, 1980.
- Albert DJ, Dyson EM, Walsh ML. Intermale social aggression: reinstatement in castrated rats by implants of testosterone propionate in the medial hypothalamus. *Physiol Behav* 39 : 555-560, 1987a.
- Albert DJ, Walsh ML, Gorzalka S, Mendelson S, Zalys C. Intermale social aggression: Suppression by medial preoptic area lesions. *Physiol Behav* 38:163-173, 1987b.
- Brain PE. Pituitary-gonadal influences and intermale aggressive behavior (1983) In: *Hormones and Aggressive Behavior*, Svare BB (ed.) , Plenum Press, New York, USA: P P 3-25, 1983.
- Christie MH, Barfield RJ. Effect of castration and home cage residency on aggressive behavior in rats. *Horm Behav* 13: 85-91, 1979.
- De Almeida RM, Lucion AB. 8-OH-DPAT in the median raphe dorsal periaqueductal gray and corticomедial amygdala nucleus decrease, but in the medial septal area it can increase maternal aggressive behavior in rats. *Psychopharmacol (Berl)* 134: 392-400, 1997.
- Everts HG, De Ruiter, AJ, Koolhaas JM. Differential lateral septal vasopressin in wild-type rats: correlation with aggression. *Horm Behav* 31:136-144, 1997.
- Kruk MR, Van der Poel AM, Meelis W, Hermans J, Mostert PG., Mos J, Lohman AHM. Discriminant analysis of the localization of aggression-inducing electrode placements in the hypothalamus of male rats. *Brain Res* 260: 61-79, 1983.
- Miczek, KA, Donat P. Brain 5-HT system and inhibition of aggressive behaviour. In: *Behavioural pharmacology of 5-HT*, Bevan P, Sools AR, Archer T (ed) , Lawrence Erlbaum Associates, New Jersey, PP 117- 148, 1989.
- Mos J, Kruk MR, Van der Poel AM, Meelis W. Aggressive behavior induced by electrical stimulation in the midbrain central gray of male rats. *Aggressive Behav* 8: 261-284, 1982.
- Olivier B, Mos J, van Oorshot R, Hen R. Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior. *Pharmacopsychiatry* 28: Suppl 2: 80-90, 1995.
- Roeling TAP, Veening JG., Kruk MR, Peters JPW, Vermelis NEJ, Neuwenhuis R. Efferent connections of the hypothalamic "aggression area" in the rat. *Neurosci* 59: 1001-1024, 1994.
- Shibata S, Yamamoto TY, Ueki S. Differential effects of medial central and basolateral amygdaloid lesions on four models of experimentally-induced aggression in rats. *Physiol Behav* 28: 289-294 1982.
- Taylor G.T. Male aggression in the presence of an estrous female. *J Comp Physiol Psychol* 3: 246-252, 1975.
- De Jong FH, Van de Poll NE. Relationships between sexual and aggressive behavior in male and female rats: Effects of gonadal hormones. In: *Sex differences in the brain*, Progress in Brain Research Vol 61, De Vries GJ, De Bruin JPC, Uylings HBM, Corner MA (eds) , Elsevier, Amsterdam, pp. 283-302, 1984.
- Simon NG. Hormonal Processes in the development and expression of aggressive behavior. In: Pfaff W, Arnold AP, Etgen AM , Fahrbach SE, Rubin RT (Eds) *Hormones Brain and Behavior* Vol. 1, Academic Press, Amsterdam, Holland: P339-392, 2002.
- Yamamuro B, Shimizu H, Yamanouchi K. Effects of septal ventral cuts on intermale aggressive behavior in castrated or non-castrated male rats. *Waseda Journal Human Sciences* 27 187-196, 2014.