

植物エストロゲンはラット脳機能を雄性化させるか？

山内 兄人 (早稲田大学人間科学学術院)

Does phytoestrogen masculinize the brain function in rats?

Korehito Yamanouchi

(Faculty of Human Sciences, Waseda University)

【ラット脳機能の性分化】

雌ラットは4日周期で排卵をし、排卵前後に発情状態になり雄の交尾行動を受け入れる。排卵前日の午前中に成熟卵胞より分泌される多量のエストロゲンは視床下部視索前野に作用し排卵を生じさせる(エストロゲンのポジティブフィードバック)。雄にはエストロゲンのポジティブフィードバックはない。さらに、エストロゲンは視床下部腹内側核(VMH)のロードーシス促進センターの働きを促し、中隔のロードーシス抑制力を解除して発情状態を生じさせる。一方、雄ラットは多量のエストロゲンを投与されてもロードーシスの発現は弱い。これは、エストロゲンにより中隔の抑制が解除できないためである。抑制力を形成する神経細胞は外側中隔中間部にあり、中脳中心灰白質(MCG)に神経投射をしている。また、投射量は雌の方が多し。排卵におけるエストロゲンのポジティブフィードバックの有無、中隔のロードーシス抑制力に対するエストロゲンの反応性の有無が最も顕著な脳機能の性差である。この性差形成はラットの場合、出生から5日頃までのアンドロゲンの有無によって決まる。出生5日目の雌ラットにアンドロゲンを投与すると性周期が消失し、ロードーシスが低下する。ラットの脳の神経細胞内ではテストステロンが芳香化されエストロゲンに変わり作用する。エストロゲンを5日齢の雌ラットに投与しても脳機能の雄性化が生じる。中隔からMCGへの投射線維量も、出生5日目の雌ラットにエストロゲンを投与すると、減少し、雄と同じ程度になる。DiIによる結果¹では、中隔のMCGへの投射線維は出生10から15日の間に急激に増え、アポトーシス細胞数を調べた結果では、雌雄とも8日目に最初のピークがあり、雌雄差は16日目の2度目のピーク時に生じることが明らかになっている。

【植物エストロゲンによる脳の雄性化】

植物にはエストロゲンと同様の作用を持つものが存在する。植物エストロゲンと呼ばれ、構造的にもエストロゲンに似ている。大豆には、ゲニステイン、ダイゼイン、クローバにはクメステロール、赤ブドウ(ぶどう酒)にはレスベラトロールが含まれる。

植物エストロゲンに脳機能を雄性化させる効果があるかどうか、いくつかの植物エストロゲンで検証した。基本的実験操作は、雌ラットに対し、出生後1-5日の間に植物エストロゲンを投与し、膣開口日の検査、膣スメアー採取による性周期の有無、60日目に卵巣除去を行い卵巣の重量測定と組織検査、およびエストラジオール含有チューブを皮下挿入後ロードーシス観察を行った。ロードーシス商(LQ、ロードーシス数÷マウント数、×100)をもとめ雌の発情の強さの指標とした。

1) ゲニステインとダイゼイン：雌ラットに1mgゲニステイン(GS)、1mgダイゼイン(DZ)、100 μ gエストラジオール(E2)またはごま油(Oil)を出生1日目から5日まで5回皮下投与した。その結果、E2群の膣開口は早まり、連続発情状態になり、卵巣は小さくなった。GS群もE2群と同様の効果があった。DZ群はOil群と同様であった。一方、ロードーシス行動に関しては、E2群のLQは低いものになった。GS群のLQはそれよりはかなり高いものになったがOil群より有意に低いものになった。DZ群のLQはOil群とかわりがなかった。

2) クメステロール：雌ラットに1mgまたは3mgのクメステロール(CM)、1mgGS、1mgE2、または、ごま油を出生5日目の雌ラットに1回のみ投与して調べた。その結果、1mgと3mgCM群の膣開口はE2群と同様早まり、正常な排卵周期は見られなかった。1mgGS群はOil群とほぼ同じであった。ロードーシスに関しては、1mgGS群、1mgCM群のLQはOil群と同様高いものであったが、3mgCM群はE2と同様に低いものとなった。

3) レスベラトロール：雌ラットに5mgレスベラトロール(RVT)、1mgE2またはoilを出生5日目に1回投与して調べている。途中経過であるが、RVT群の膣開口はOil群と同じであったが、排卵周期は正常なものはいなかった。ロードーシスに関してはRVT群は影響がなかった。以上の結果から、効果にかなり差があるが、クメステロール、ゲニステイン、レスベラトロールの順で、ラットの脳の雄性化を引き起こす効果があることが示唆された。