

—グラビアー—

マウスの性的二型核における性ステロイド受容体の発現

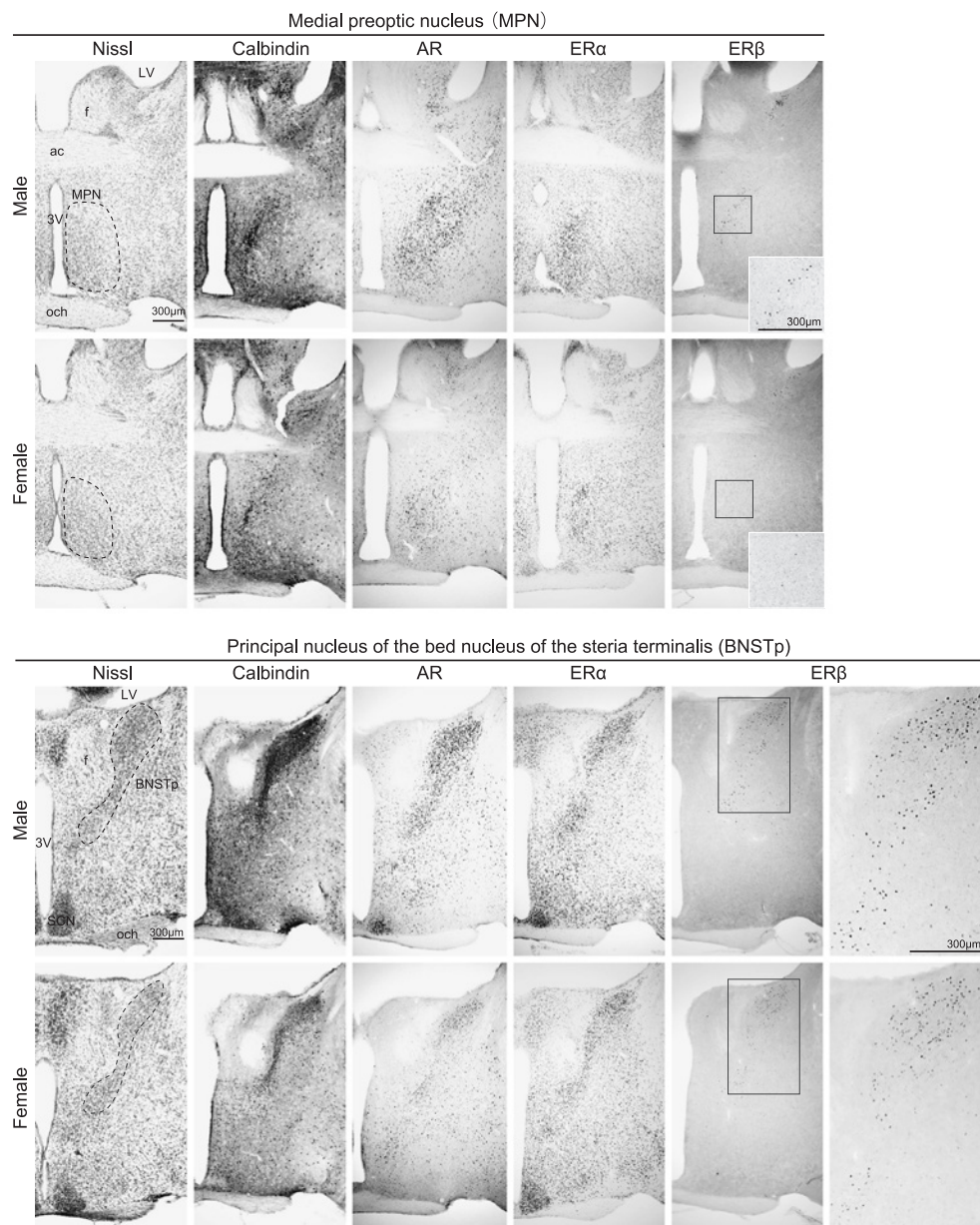
森下 雅大 相羽 育人 金子 大 相馬 ミカ 石井 寛高

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学

Sex Steroid Receptor Expression in Sexually Dimorphic Nuclei in the Mouse Brain

Masahiro Morishita, Ikuto Aiba, Dai Kaneko, Mika Soma and Hirotaka Ishii

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School



図

脳にはニューロンの数や種類、形態に性差がある神経核が存在し、性的二型核と呼ばれる。多くの性的二型核は生殖行動や神経内分泌を制御する神経回路に組み込まれ、脳機能の性差の礎になっている¹。内側視索前核 (MPN) と分界条床核 (BNST) は、ヒトを含む多くの動物種で、形態学的に雄優位な性差を示す性的二型核である²。マウスでは、これらの性的二型核を構成するニューロンの多くはカルシウム結合タンパク質の calbindin を発現し^{3,4}、calbindin 陽性ニューロンは雄で約 2 倍多く^{5,6}、性行動を制御する^{7,8}。これらの性的二型核の性差形成と生理機能は性ステロイドによって制御される。

MPN と BNST に発現する性ステロイド受容体には、アンドロゲン受容体 (AR) と 2 種類のエストロゲン受容体 (ER α と ER β) がある。AR と ER α は以前から免疫組織学的な検出が可能であったが、ER β は特異的な抗体が見つからず、その分布は長い間不明であった。しかし、近年われわれが特異的な ER β 抗体を同定したことで、ER β の分布が解析可能になった⁹⁻¹²。本研究では、性的二型核における ER β の分布を AR と ER α の分布と比較する事を目的として、性成熟後に生殖腺を切除した雌雄マウスの脳切片を作製し、Nissl 染色と calbindin および性ステロイド受容体の免疫染色を行った。その結果、MPN と BNST においては、どの陽性細胞数も雄の方が多いことが明らかになった。陽性細胞数は ER α > AR > ER β の順に多く、ER α と AR は性的二型核の周囲領域でも発現していたが、ER β は性的二型核に局限していた。以上から、性的二型核における性ステロイド受容体陽性ニューロンの数には性差があり、さらに受容体の種類ごとに発現量と分布が異なることが明らかになった。

図 マウスの内側視索前核 (MPN) と分界条床核主核 (BNSTp) の組織像

8 週齢で生殖腺を切除し、10 週齢まで飼育した C57BL/6J 系統雌雄マウスの脳切片に、Nissl 染色または calbindin、アンドロゲン受容体 (AR)、エストロゲン受容体 α と β (ER α と ER β) の免疫染色を施した。Nissl 染色像内の破線は性的二型核の輪郭線を示す。MPN の ER β 染色像に埋め込まれた写真は、四角で示された部位の拡大写真である。BNSTp の ER β 染色像の右の写真は、左の写真の四角で示された部位の拡大である。ac, 前交連; f, 脳弓; LV, 側脳室; och, 視交叉; SCN, 視交叉上核; 3V, 第 3 脳室。Scale bar = 300 μ m。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- McCarthy MM: Neural control of sexually dimorphic social behavior: connecting development to adulthood. *Annu Rev Neurosci* 2023; 46: 321-339.
- Tsukahara S, Morishita M: Sexually dimorphic formation of the preoptic area and the bed nucleus of the stria terminalis by neuroestrogens. *Front Neurosci* 2020; 14: 797.
- Orikasa C, Sakuma Y: Estrogen configures sexual dimorphism in the preoptic area of C57BL/6J and ddN strains of mice. *J Comp Neurol* 2010; 518: 3618-3629.
- Gilmore RF, Varnum MM, Forger NG: Effects of blocking developmental cell death on sexually dimorphic calbindin cell groups in the preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis. *Biol Sex Differ* 2012; 3: 5.
- Morishita M, Koiso R, Tsukahara S: Actions of peripubertal gonadal steroids in the formation of sexually dimorphic brain regions in mice. *Endocrinology* 2020; 161: bqaa063.
- Morishita M, Maejima S, Tsukahara S: Gonadal hormone-dependent sexual differentiation of a female-biased sexually dimorphic cell group in the principal nucleus of the bed nucleus of the stria terminalis in mice. *Endocrinology* 2017; 158: 3512-3525.
- Bayless DW, Yang T, Mason MM, Susanto AAT, Lobdell A, Shah NM: Limbic neurons shape sex recognition and social behavior in sexually naive males. *Cell* 2019; 176: 1190-1205. e20.
- Morishita M, Kobayashi K, Mitsuzuka M, et al.: Two-step actions of testicular androgens in the organization of a male-specific neural pathway from the medial preoptic area to the ventral tegmental area for modulating sexually motivated behavior. *The Journal of Neuroscience* 2023; 43: 7322-7336.
- Hattori Y, Ishii H, Higo S, et al.: Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 523: 111145.
- Ishii H, Otsuka M, Kanaya M, Higo S, Hattori Y, Ozawa H: Applicability of anti-human estrogen receptor β antibody PPZ0506 for the immunodetection of rodent estrogen receptor β proteins. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 6312.
- Morishita M, Higo S, Hattori Y, et al.: Immunohistochemistry for ESR2 with a mouse monoclonal antibody (PPZ0506). *Journal of Nippon Medical School* 2023; 90: 138-140.
- Morishita M, Higo S, Iwata K, Ishii H: Sex and interspecies differences in ESR2-expressing cell distributions in mouse and rat brains. *Biol Sex Differ* 2023; 14: 89.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。