



脳の中で自分の性別を認識している

A 「自分の性別」の認識を考える上で最も参考になるのは、性同一性障害である。

性同一性障害 transsexuality には、性自認の障害と性的指向の障害が区別できる。性自認はその程度により、さらに服装倒錯 transvestism を性倒錯から区別することがある。前者は gender identity disorder (GID) とも呼ばれ、服装などの自己表現で自己の性と性自認の違和感が解決される。外科手術、ホルモン療法などにより身体の生物学的特徴の転換までを希求する後者を sexual identity disorder (SID) と呼んで区別することが提唱されているが、日本語でも英語でも sex と gender の用法には混乱がある。性的指向の障害が同性愛である。性自認の障害が一般に性的指向の異常を伴うのに対して、性的指向の障害は性自認とは独立に見られることが多い。ここで障害と呼ぶのはあくまでも生物として繁殖し、子孫を残し得るかという点からの判断からの便宜的な呼び方で、個々人の精神生活の充実とは全く無関係である。

「性自認」、「性的指向」のいずれも、認知・記憶といった脳の機能と密接に関わると考えるのが自然である。外傷や腫瘍による脳の局所的な損傷から、側頭葉、特に左の側頭葉と皮質下組織である扁桃体が、性衝動や性行動の制御に関連すると想定されている¹⁾。側頭葉の破壊が性行動や摂食行動の亢進、情動の欠如、口唇傾向、視覚失認症などを特徴とする Klüver-Bucy 症候群をおこすことは多くの症例で知られており、動物実験でも再現される。前

頭葉の両側性損傷も性衝動や性行動の亢進をおこす例があるが、性的指向に変化を生じることはない²⁾。また、パーキンソン病の治療のため投与した L-DOPA による性衝動の亢進もまれではない³⁾。性同一性障害を示した限られた症例では、男女双方とも嗅傍領や視床下部の局所的損傷が見られている²⁾。嗅傍領は梁下野とも呼ばれる嗅脳の一部で、時に中隔部と呼ばれ、この部の破壊による性行動の亢進は、視床下部や視索前野との密接な線維連絡の損傷によると考えられる⁴⁾。

視床下部や視索前野には扁桃体から分界条を経由して入ってくる入力がある。扁桃体は情動や本能行動に関連する亜核からなっており、特に内側部後背側核はラットやマウスではフェロモン情報の中継核である⁵⁾。ラットでは、この部位のニューロンの細胞体の大きさが血中テストステロンに反応して増加するため雄で雌より大きい⁶⁾。この差は去勢により消失する⁶⁾。一般に脳の性差は臨界期に決定され、性成熟後の血中性ホルモン濃度に反応しないので、扁桃体内側部後背側核のこの性質は特異である。この部位を破壊された雄ラットは、性的動機付け(性衝動)は減少せず性的指向を失う(Kondo & Sakuma, 未発表)。分界条からの視索前野や視床下部への投射には、分界条床核でシナプス交換した線維も含まれる。分界条床核の主核には性差があり、雄ラットで雌より大きい⁷⁾。この性差は後述の内側視索前野の性的二型核と同様、出生直後に性ホルモン依存性におこるアポトーシスで不可逆的に成立

する点⁸⁾が、扁桃体内側部後背側核の性差とは異なる。芳香化されないアンドロゲンも性差を生じるので、エストロゲン受容体とともに、アンドロゲン受容体の関与も想定されている⁸⁾。ヒトではアムステルダムのグループが分界条床核の性差を詳しく調べており、中心部に分布するソマトスタチン作動性ニューロンの数が、男性で女性の2倍あることを見出している。さらに、男性の異性愛者と同性愛者では細胞数に差がないが、性同一性障害の男性(male-to-female, MTF)では女性なみに小さく、女性から男性への性同一性障害(FTM)では男性に等しい大きさを持つという¹⁰⁾。一連の研究は、扁桃核から分界条床核を介し視索前野や視床下部に至る回路が性衝動や性行動の実現、「性自認」に関与することを示している。

ラットの内側視索前野に形態学的な性差が存在し、雄でよく発達していることが、電子顕微鏡によるシナプス数の算定、Golgi 染色標本による樹状突起の長さ、Nissl 染色標本での細胞数といったパラメータから示されてきた(経緯は Goy & McEwen¹¹⁾)。視索前野の性的二型核 sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) と呼ばれる亜核は、出生当日に去勢された雄では雌型となり、同じ時期にテストステロンが存在すると遺伝的性別を問わず雄型となる¹²⁾。雌雄差は性ホルモンによるアポトーシスの抑制によるもので、エストロゲンでも同様の効果が得られるが、ジヒドロテストステロンが無効なことから、テスト

部分はどこですか？

ステロンから脳内で芳香化酵素(アロマトラーゼ, CYP 19)の作用により生成されるエストラジオールがエストロゲン受容体を介して作用すると考えられる。母体や胎盤由来のエストロゲンは、この時期に肝の分泌するエストロゲン結合タンパクの作用で脳内に入らず、性ホルモンの関与がない状態で雌型のSDN-POAが成立するという「アロマトラーゼ仮説」が提唱されている¹³⁾が、例外的にジヒドロテストステロンに依存する脳の性分化を示す種も知られている¹⁴⁾。ラットにおけるSDN-POAの機能は判っていない。この部位を破壊してもマウンティングや射精は正常におこる。SDN-POAの体積と雌に対する性指向が、性的に経験を積んだ雄ラットでは相関するとの報告がある。雄のヒツジには同性愛を示すものがあり、異性愛の雄ヒツジに比べてSDN-POAの体積が小さいという¹⁵⁾。「性的指向」にこの細胞群が関わることを示す報告が目されている。

LeVay¹⁷⁾は前視床下部間質核 interstitial nuclei of the anterior hypothalamus (INAH) と呼ばれるヒトの4つの細胞群のうち、第3のINAHに性差を認め、男性同性愛者では女性と同じく細胞数が少なく、体積が小さいことから、この部位の「性的指向」との関連を想定している。ヒトでは胎生100日前後でこれらの核の細胞数が決まると考えられてきたが、性差が生じるのは生後2~4歳の時期に性ホルモン環境に加え、社会的なさまざまな影響も加わって、女児でアボトシスが進むとする報告もある^{18,19)}。すなわち、

ヒトの視床下部の性分化における性ホルモンの役割は、社会的な環境条件の一つに過ぎないとも考えられる²⁰⁾。在胎中に母体が強いストレスにさらされるタンパクが不足すると、生まれてくる男児が同性愛者になる可能性が高いというDörnerの説は、ラットでも再現

されている²¹⁾。ただし、Swaabらは第3のINAHとラットのSDN-POAは相同ではないとしており、今後、線維連絡や伝達物質・性ホルモン受容体の分布といった化学構築から、相同性を再検討する必要がある。

文 献

- Braun CM, Dumont M, Duval J, et al. Opposed left and right brain hemisphere contributions to sexual drive: a multiple lesion case analysis. *Behav Neurol*. 2003; 14: 55-61.
- Miller BL, Cummings JL, McIntyre H, et al. Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1986; 49: 867-73.
- Uitti RJ, Tanner CM, Rajput AH, et al. Hypersexuality with antiparkinsonian therapy. *Clin Neuropharmacol*. 1989; 12: 375-83.
- Gorman DG, Cummings JL. Hypersexuality following septal injury. *Arch Neurol*. 1992; 49: 308-10.
- Segovia S, Guillamon A. Sexual dimorphism in the vomeronasal pathway and sex differences in reproductive behaviors. *Brain Res Rev*. 1993; 18: 51-74.
- Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM. A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96: 7538-40.
- Chung WC, Swaab DF, De Vries DG. Apoptosis during sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis in the rat brain. *J Neurobiol*. 2000; 43: 234-43.
- Han TM, De Vries GJ. Organizational effects of testosterone, estradiol, and dihydrotestosterone on vasopressin mRNA expression in the bed nucleus of the stria terminalis. *J Neurobiol*. 2003; 54: 502-10.
- Walter A, Mai JK, Lanta L, et al. Differential distribution of immunohistochemical markers in the bed nucleus of the stria terminalis in the human brain. *J Chem Neuroanat*. 1991; 4: 281-98.
- Swaab DF, Chung WC, Kruijver FP, et al. Structural and functional sex differences in the human hypothalamus. *Horm Behav*. 2001; 40: 93-8.
- Goy RW, McEwen BS. *Sexual differentiation of the brain*. Cambridge, MA: MIT Press; 1980.
- Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, et al. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res*. 1978; 148: 333-46.
- Maclusky NJ, Naftolin F. Sexual differentiation of the central nervous system. *Science*. 1981; 211: 1294-302.
- Lonstein JS, Rood BD, De Vries GJ. Unexpected effects of perinatal gonadal hormone manipulations on sexual differentiation of the extrahypothalamic arginine-vasopressin system in prairie voles. *Endocrinology*. 2005; 146: 1559-67.
- Roselli CE, Larkin K, Schruk JM, et al. Sexual partner preference, hypothalamic morphology and aromatase in rams. *Physiol Behav*. 2004; 83: 233-45.
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, et al. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr*. 1997; 21: 1185-201.
- LeVay S. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science*. 1991; 253: 1034-7.
- Giedd JN, Castellanos FX, Rajapakse JC, et al. Sexual dimorphism of the developing human brain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1997; 21: 1185-201.
- Sowell ER, Trauner DA, Gamst A, et al. Development of cortical and subcortical brain structures in childhood and adolescence: a structural MRI study. *Dev Med Child Neurol*. 2002; 44: 4-16.
- Woodson JC, Balleine BW, Gorski RA. Sexual experience interacts with steroid exposure to shape the partner preferences of rats. *Horm Behav*. 2002; 42: 148-57.
- Dörner G. *Hormones and brain differentiation*. Amsterdam: Elsevier; 1976.
- Kruijver FP, Zhou JN, Pool CW, et al. Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2034-41.

佐久間 康夫 日本医科大学教授
生理学第1
さくま やすお

嗅傍領は Brodmann の 25 野に相当するが、この部位は前部帯状回 24 野と共に、前頭前野、扁桃核、島や視床から投射を受ける。前部帯状回の刺激により自律系や内分泌系に変化が起こる⁵⁾。例えば性ホルモンの分泌促進やペニスの勃起、攻撃性の増加など、帯状回は視床下部と大脳皮質の機能の中継・統合する部位と考えられている。サルでは視覚刺激を始め、種々の情報に注意を向けて正誤を判断し、動機付けや運動調節に関与するとの予想があり⁶⁾、この部位の損傷により性同一性障害が起こったとのヒト症例との関連も肯ける。

5) Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; **118**: 279-306.

6) Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci.* 2001; **2**: 417-424.