

# 視床下部の発生と性分化

スチュアート A. トベット

米国 コロラド州立大学

今晚、私に講演の機会を与えて下さった主催者の方々に感謝したいと思います。私は、この1時間に皆さんが佐久間博士とファウス博士からお聞きになった話の前置きとも言えることについてお話しします。

私は皆さんの見方をほんの少し変えることができればよいと思っています。私が皆さんにやっていただきたいのは、自分が極めて初期の発生段階にある動物の脳の細胞またはニューロンであると想定していただくことです。そして、これからの25分間に、生まれたばかりの状態から完全に成長した動物の脳内でニューロンの集まりである「核」を形成するために強いられる選択について考えて頂きたいのです。既に佐久間博士とファウス博士が皆さんに話されたように視床下部には核と呼ばれるニューロンのグループがあります。核の形成に際して、ニューロンが発生の部位から脳内の所定の位置に落ち着くまでの移動は、私がアメリカのある町から広島にやってきた旅行のようなものです。

前の1時間の講演で皆さんがお聞きになったように、様々な種の成長途中および成体となつてからの脳には多くの性差があります。実際、このスライドでご覧頂いているのはラット、フェレット、モルモット、およびスナネズミから得た例で、何れの場合も、左側に雌、右側に雄の様々なグループ分けを示しています。

これらを細胞のグループとして丸で囲んでいますが、実際はこのようなスライドから取った画像で、そこには若干密集した蓄積があります。ちょうどここです。こちらにも、密集した蓄積があります。写真にある黒い点はニッスル染色した細胞の1つを表しています。皆さんが自分自身をニューロンであると想定すると、皆さんはそれら黒い点の1つに相当します。ここで、皆さんに自問していただきたいのは、この細胞グループまたはそれを構成する個々の細胞であるあなたの存在や、組織中におけるあなたのその後の運命を制御しているのは何かという問いです。

皆さんは私が名前をあげた4つの動物種の1つのニューロンであるかもしれません。あるいはラットではなくヒトのニューロンであるかもしれません。そして、ファウス博士が話された核、前視床下部間質核 (INAH3) は、この3D再構築画像のここにあります。この3D画像は共同研究者の Bill Byne が作成したもので、彼は雄と雌の脳のサイズの差に関する知見を世界で3番目に再現した人物です (Byne W ら, *Horm Behav* 40:86, 2001)。個々のケースで、左側に雄のデータがあり、右側に雌のデータがあります。

先ほどのディスカッションの最後の問いに戻ると、このバーはヒトの同性愛男性の INAH3 のサイズまたは INAH3 におけるニューロンの数を示しています。皆さんも気づかれると思いますが、90年代初頭の Simon LeVay の報告とは異なり、異性愛男性と同性愛男性の間ではニューロンの数には全く差がありません。量の差には若干の傾向があり、そのスペースに取り上げています。これが我々の考察できる点です。それは統計学的に有意ではありません。それを探していた人は有意差があるに違いないと先験的に考えていたのでしょう。

再び、先程述べられたテーマにもどりましょう。これらの性的2型性の領域を雄の脳に形成することを大きく助けていたり、雌の脳から排除することを助けていたりするのは、精巣のアンドロゲンからエストロゲンへの芳香化です。すべての種には、多かれ少なかれ、雄の脳または血流中に雌よりも高濃度のアンドロゲンが存在する期間があります。

これはフェレットから取ったデータです。内分泌攪乱に関して覚えておくべきことの1つは—ここでは詳しい話はせずに、少し触れておくだけにしますが—エストロゲンの話であり、芳香化仮説は、かなりの部分は非霊長類の話であることです。アンドロゲン受容体が霊長類の性分化に特異的かつ非常に強力に貢献していることを示した顕著な証拠があり、それは、げっ歯類にアンドロゲン受容体が全く貢献していないというわけではありません。ただ、我々はエストロゲン受容体の貢献についてより多くを知っているというだけのことです。

皆さんが椅子に腰掛けて、自分自身がニューロンであると想定して、成長したらどこへ行きたいか、何になりたいかを考えるときに、念頭に置いておかなければならない機序が4つあります。それは、皆さんが神経発生つまり生まれることについて考えなければならないということ、皆さんが行きたい場所へ行くことについて考えなければならないこと、その場所へ行く途中で生き続けるか死ぬかということ、また、成長したときに何になるのかということです。何になるのかというのは、皆さんが特定のペプチドになるのか、または特定の受容体になるのか、またはどんな種類の特性となるのかということです。これらを一度に考えてみると、発生途中の細胞死を観察する方法の1つはアポトーシスの細胞死を観察することで、そしてニューロンの見地からは、アポトーシスの細胞死は TUNEL 法と称される方法を使用して容易に視覚化し、変性しつつある DNA 断片を標識します。

これは、Michael Baum の学生であった Joong Park と私が数年前に行った研究の一部です (Park JJ ら, Neuroendocrinology 68:235, 1998)。我々がこれらの核が成長途中であることを確認していた時点で、彼はフェレットの脳における細胞死を観察しましたが、フェレットの雄と雌の間の性差の発現についてほとんど何も発見できませんでした。ラットでは、細胞死に重要な性差があることを示したいいくつかの研究データがありますが、その細胞死の期間が生じるのは、既に性差と構造がかなり形成された後のことです。

Joong Park は、この論文の別の部分で、ガラニンの発現を観察しました。ここに示したニューロンの中にあるガラニンは、かなり大きいペプチドであり、先程ご覧頂いたフェレットの脳の領域から採取したものです。性的2型性が見られます。これは雄のフェレットの脳から採取したもので、これは雌のフェレットの脳と同じ領域から採取したものです。これらの2つの異なる脳と同じ場所で作られるガラニンの量に大きな差があるのがご覧頂けます。彼がこの実験で作成したデータをすべてご覧頂く時間はありませんが、非常に強力に出生前のプロピオン酸テストステロンに完全に依存しており、そのことは、これからお話しする他のすべてのことに基づけば、エストラジオールへの芳香化に起因している可能性がわかりました。

これからかなりの時間をかけてお話しするのは、細胞移動の問題と細胞が生まれてから生まれた場所を離れて所定の場所に落ち着くまでのことです。この挿絵が示しているのは、ニューロンが、その細胞周期を経たあとで G1 に達し、次に増殖ゾーンを離れて、組織の中に移動することです。

末梢の臓器の生成を考えると、細胞の挙動は非常に異なります。肝臓はその細胞をスクリーンの最下部からスクリーンの最上部へ持って来ることに頭を悩ます必要はありません。

細胞の位置にマークを付けるために有用なものの1つは、プロモデオキシウリジンです。細胞が分裂する S 期にプロモデオキシウリジンが取り込まれると、最終的な有糸分裂後の細胞の追跡が容易になります。S 期に細胞がプロモデオキシウリジンを取り込んで、細胞周期を通過しますが、そこを通り過ぎずに、再び細胞周期に入り、2 度目、3 度目、4 度目と分裂すると、標識としてのプロモデオキシウリジンはもう存在しなくなり、それらの細胞は見えなくなります。

移動がなぜ性差に関する私の見解に非常に重要であるかということ、そして今晚皆さんに何を納得していただきたいかという話に戻ります。こちらに、この特別で不思議な染色のプロセスを識別する選択的スクリーニングにおいて作られた抗体により 80 年代後期に我々が作成したいくつかのデータがあります。

各パネルの中央には脳室がありますが、このプロセスは脳室で始まり、軟膜の面に伸びています。この画像では良く見えませんが、軟膜の面はラジアルグリア線維と称される線維です。ニューロンのラジアルグリア線維に対する関係は、例えばディズニールランドのモノレールにぶら下がっているようなものです。ニューロンはラジアルグリア線維にしがみついています。少なくとも、長年にわたりそのように想定されています。従って、ニューロンは行きたい場所へ行けます。

ここでご覧頂いている一連の写真のユニークな点は、一番上の写真は雌の脳における免疫反応を撮影したもので、中央のパネルは雄の脳を撮影したもので、一番下のパネルは胚発生期に過剰なテストステロンに暴露した雌の脳を撮影したものであることです。これらはすべてラットから採取しました。右側に示しているのはそのデータの定量化で、雌が一番上、雄は中央、アンドロゲンを投与した雌が一番下です。アンドロゲンは雄が常に雌より大きくなるように作用すると簡単に想定することはできません。ファウス博

士が示された通り、場所が変われば法則も変わります。私が皆さんに話そうとしていることとは、時間が異なれば法則も変わるということです。

実際、これは同じ領域の胚発生期 18 日目であり、ここで雄は雌よりずっと大きな状態から始まり、加齢に従って着実に縮小することになります。雌は多かれ少なかれ常に幾分高い状態を維持し、それが出生後 0 日目においてこのような差を生じさせています。従って、性腺ステロイドへ曝露するタイミングが、特定のホルモンに特定の時間に曝露することによって生じる内分泌攪乱に大きな差を生じさせている可能性があります。この遺伝子のクローンを我々は作成できたいのですが、できていません。我々が考えている遺伝子は、この免疫反応性を担っている遺伝子で、実際にこの 195 キロダルトンのタンパクです。我々がそう考えたのは、プロピオン酸テストステロンがウエスタンブロット上に現れる免疫反応のバンドを選択的に減少させるためです。

性差および視床下部内の核への細胞の配置を観察する方法として、細胞の位置における性差に関する 3 つの異なるタイプの情報を皆さんにご紹介します。プロモデオキシウリジンの取りこみについては、1 つの方法として少しお話しましたが、生体観察におけるいくつかのデータをご覧頂くと共に、我々が成長途中における内分泌作用を観察するときにプロモデオキシウリジンの取りこみが非常に重要な方法であると考えている理由をお話します。次に表現型に基づいた細胞の配置、佐久間博士が既にお話しされたエストロゲン受容体  $\beta$  のデータのいくつかについてお話したいと思います。

先程、皆さんに雄と雌の間で性状が非常に異なって見えるラジアルグリア線維をご覧頂きました。この写真では、実際の違いは免疫反応だけにあったことを強調したいと思います。違いは、抗体によって認識される抗原が存在しているかどうかであり、実際の線維自体が存在するか否かには基づいていないのです。雄も雌も、すべての動物は、脳の領域を満たして、細胞をその最終目的地に導くラジアルグリアと共に成長します。細胞が何に曝露したかによって、その細胞がこの道路地図を異なった方法で読むということを示したいくつかのデータをこれからご覧頂きます。

プロモデオキシウリジンはこれらの画像では黒で表示されています。それらは、新しく生まれた細胞がフェレットの脳においてラジアルグリアのガイドに従って移動する様子を示しています。現在のところ、フェレット、ラット、およびマウスでこの分析を行いました。そしてマウスでは、我々はかなり集中的な研究を仕上げているところですが、まだ完了していません。今のところ、データの大部分は、初期に生まれた細胞が後に生まれた細胞よりも成長の途中で性腺ステロイドに影響を受けやすいことを示しています。

今回は、成長途中の細胞の実際の動きについてさらに詳しくご覧頂きたいと思います。それをするために、我々はほぼ 10 年前に脳が形成されるプロセスを皿の中に再現することを開始しました。それにより、我々は、発生プロセスを進む細胞を観察したり追跡したりできるようになりました。現在は遺伝子導入マウスを扱うことに取り組んでいます。これからご覧頂く量的データは、染色ラベリングからのものですが、これからご覧頂くムービーは、特異的なプロモーターを制御して緑色の蛍光タンパクと黄色の蛍光タンパクをゲノム内に取り込んでいる遺伝子導入マウスを示したものです。我々は厚さ  $250 \mu\text{m}$  の切片を作成し、そこでは正常な発生プロセスが進行するので、それが起こるところを観察することができます。

我々が見ているものが事実であると確信していただくため、最初に、*in vivo* と *in vitro* で実施した核の発生をご覧頂きたいと思います。これはマウスの胚発生期 15 日目から 17 日目までの雄と雌です。*in vivo* で形成される細胞グループは、*in vitro* でも形成される細胞グループです。この画像は、胚発生期 15 日目に皿に入れて 2 日間にわたり生存させた切片を撮影したもので、依然として細胞グループを形成しており、それは皿に入れた時点ではそこに存在していなかった細胞グループです。それは、これらの切片を皿に入れたときに起こっていることが実際に進行中のプロセスを反映しているかもしれないことを信じるに足りる確信を与えるものでした。

皆さんが今ご覧になっているのは、黄色の蛍光タンパクでラベリングした遺伝子導入マウスの脳切片を撮影したムービーで、そこでは細胞が視索前野にあります。これから皆さんは、ラジアルグリア線維とその重要性について私がお話ししたすべての情報と関連するあるショッキングな点に気付くでしょう。それは、これらの細胞が、ラジアルグリア線維を利用しているとすれば、ロープのように利用しているのではなく、はしごのように利用しているということです。それは、大量のホルモンに曝露するかどうかに関わ

りなく、細胞について注意すべき重要なことの 1 つです。このように私が言う理由は、数年前に Rachel Henderson が実験室で行ったこの実験のためです。この実験では、このパネルの右上にある通り、胚発生期 15 日目に採取し、ステロイドへの暴露を止め、胚発生期 15 日目に皿に置いた雄の細胞または雄にある細胞が、雌の切片の細胞よりも活発な水平移動を示しています。皿の中ではより速い動きが生じています。

つまりここでは、皿の中での細胞の挙動に顕著な性差を観察することができます。皿の中では現在起きていることを我々が制御することができます。再び、これもまだ序章ですが、これは皿の中の細胞にホルモン作用の一部の試験を開始したところです。ここで気付くのは、ラジアルグリアのガイドに従って移動する細胞のパーセンテージがこのエストラジオール処理に暴露させた切片では著しく増大することです。細胞を皿に入れたときの雄のパターンに予期されることと類似していますが、我々は追加のホルモンを投与してはいません。発生において性差がどのように決まるのか、または内分泌攪乱分子がどのように発生に影響を及ぼすのか、その可能性の 1 つは、細胞の移動方法に変化が生じることです。

もう 1 つの独立したデータは、細胞表現型の問題です。性差で起きていることの中心にエストロゲン作用を置いてみると、エストロゲン受容体を含んでいる細胞が性差を構築する細胞のために空間識別を行っているのかどうか疑問になります。

これは、同定された細胞の動きをフェレットにおいて初期に示したものです。これは胚発生期 30 日目のエストロゲン受容体  $\alpha$  で、これはフェレットで性差が出現し始める最初の時点です。エストロゲン受容体が外側での発現を顕著に増大させることがご覧頂けます。これは、性差を解釈しようとするにはエストロゲン受容体の位置が重要であるかもしれないことを最初に我々に気付かせた事象でした。

これからご覧頂くのは、細胞の位置における性差を観察するためのマウスのデータです。しかし、それをするために、ステロイド合成因子 1 を欠損している動物を利用します。この話には少し補足があり、それについては少し後でお話しますが、次の 2 つのスライドで皆さんに覚えておいて頂きたいのは、ステロイド合成因子 1 欠損動物は生殖腺と副腎を形成できないため、胚における生殖腺切除のモデルとすることができることです。

このあと記憶しておいていただきたいのは、この分子が発現する脳内の唯一の場所が、先程、佐久間博士が話された視床下部の腹内側核であるということです。ステロイド合成因子 1 をノックアウトすると、生殖腺が欠如した動物となることを分かった上で、皆さんがここでご覧になっているのは、野生型雄、野生型雌、雄のノックアウト動物におけるエストロゲン受容体  $\beta$  です。

発達途中の脳における細胞の位置を観察するとき我々が行っていることは、中心点から生じたあらゆるものをマップすることです。これが我々の中心点です。我々は外側へ細胞が配置された距離を測定し、次に脳の基部からの距離を測定しました。

これらの 3 つの画像とそれら 3 つの画像の動物グループに対して以上の測定を行うと、次のデータが得られます。雄では受容体は腹側で著しく多く、背側で著しく少ないですが、雌では逆のパターンが見られます。従って、細胞の位置は実際に異なっており、佐久間博士が皆さんに示された前腹側室周核のデータに非常に類似しています。内側から外側へ向かう横方向でもほぼ同じことが言えます。脳室からカラムを通過して外側へ向かうと、雄では脳室により近い位置にエストロゲン受容体  $\beta$  の細胞がより多く存在しますが、雌では外側により多くの細胞があります。

重要な問題であり、この春に折笠博士の論文 (Orikasa C ら, PNAS 99:3306, 2002) を目にして我々が喜んだ理由でもあるのは、細胞の位置がずれることで顕著な機能上の結果が生じるということです。折笠博士が以前にデータを解説していますので、そのデータを私が再度説明することはしませんが、細胞の位置がずれると、動物の成熟時の機能に実際に変化が生じることに注目することが非常に重要です。

ここで青と赤のバーでご覧頂いている通り、雄はここ、雌はここですが、我々は ER  $\beta$  についてこれを行っただけでなく、ニューロン識別の 2 つの他のマーカー、すなわち GABA<sub>B</sub> 受容体と GABA<sub>A</sub> 受容体の 2 つの異なるサブユニットについても行いました。そしてここでも、視索前野の中の異なる位置に性的 2 型性の特性があるように思われます。

ステロイドホルモンはどのようにして発生にこのような変化を生じさせるのでしょうか。ステロイドホルモンは基質として実際にどのようなものに対して作用するのでしょうか。そのような役割を果たす特定のターゲット遺伝子が必ずあります。

そのうちの1つは、既に皆さんにご紹介しましたが、ステロイド合成因子1です。皆さんにお話ししたステロイド合成因子1ノックアウト動物は、腹内側核だけを発現しており、テキサスの Keith Parker の研究室で Greg Majdic が行った研究から引用したこのスライドでは、この動物に腹内側核が見られないことが分かります。

この画像を見れば、細胞が欠損しているか、あるいは誤った位置に配置されているのかと疑問に思われるかもしれません。そこで Tammy Dellovade が数年前に私の研究室で行ったことは、腹外側四分区間におけるエストロゲン受容体 $\alpha$ の発現を観察することでした。野生型では、この外側の分析にある通り、その種のカラムの分析で再びマップすることができます。ノックアウト動物で観察すると、細胞はちょうどここに沿ってより内側に配置されています。従って、それら細胞は所定の位置から外れているように見えます。

Keith Parker の研究室は、ステロイド合成因子1をノックアウトしただけでなく、SF-1 プロモーターで活性化される遺伝子も置換した動物を最近作成しました。その遺伝子はここでは緑色の蛍光タンパクです。ここで野生型においてご覧頂いているものは、SF-1 で活性化される緑色の蛍光タンパクで、野生型における免疫細胞化学を観察しています。ノックアウト動物では、これらの細胞はこの領域全体に広がっています。この方向から見ると、この特定の遺伝子の作用により、この領域における細胞の位置が誤っているように見えます。

我々はこれらの研究を最近始めたばかりなので、ビデオ顕微鏡検査で実際に観察することができます。ここでご覧頂いているものは、いくつかの SF-1 GFP 動物であり、そこには腹内側核で細胞が観察できます。それらの細胞が動き回るときは、他の細胞よりも内側から外側へ動く傾向があります。例えば、これらです。これらは黄色の蛍光タンパクでラベルがつけられており、Thy-1 プロモーターの制御下にありません。

この画像では腹内側核はちょうどここにあります。この位置では、脳室の領域に沿って多数の細胞が移動しているのが観察できます。これは、一部の細胞がラジアルグリア線維にどのように注意を払うべきか分かっている、すなわち、ラジアルグリア線維をロープのようにではなく、はしごのように利用しているという考え方を踏襲しています。

核転写因子である SF-1 遺伝子または核の中で作用する可能性のある発生における他の因子の支配下で重要な役割を果たしている可能性のある分子の観点からは、GABA が顕著な因子であり、最終産物阻害物となっている可能性があります。

そのことは、多くの殺虫剤が実際には二重の目的を満たしているという内分泌攪乱化学物質の考え方からは興味深いです。すなわち、殺虫剤の多くは、エストロゲン受容体アンタゴニストまたはアゴニストであり、同時に実際に GABA<sub>A</sub> 受容体に作用することです。

この特定のケースでは、腹内側核の領域における細胞は GABA<sub>A</sub> アンタゴニストの存在下では著しく移動しやすく、GABA<sub>B</sub> アゴニストを投与すると移動が著しく低下することが分かっており、このことは、この領域で GABA が重要な役割を果たしている可能性を示唆しています。

それでなぜ私は GABA を用いた実験を始めるのかというと、ちょうどこの左側にある写真がその理由です。この写真は腹内側核の成長途中の領域における正常な GABA 発現パターンです。このパターンでは腹内側核のこの領域からは除外され、その後の生存期間にのみ線維がこの特定の領域を神経支配するようになります。SF-1 ノックアウト動物では、この領域は GABA で満たされるため、そのことを、この領域で細胞の位置に顕著な差が生じる原因だと考えてしまうことになるかもしれません。

この点について、皆さんにお話ししたことを要約すると、視床下部の発生の重要な側面は、細胞を適切な位置に配置するということです。性腺のステロイドと性分化は、視床下部の所定位置への細胞の配置を明らかにすることに役立つかもしれません。それらは、我々が *in vitro* 技術を活用して現在積極的に観察しています。

SF-1 などの重要な遺伝子は、視床下部における細胞の配置と核の形成を明らかにすることに実際に役立つ可能性があり、内分泌攪乱のターゲットである可能性があります。

最後に、GABA は信号伝達分子の 1 つであり、細胞から細胞へと位置情報を提供している可能性があり、SF-1 など、どの遺伝子が信号伝達作用を翻訳するのを支援するかについての読み出し部の一部である可能性があります。

発生初期のイベントを解釈するにあたり、その基礎から支援してくださり様々なノックアウトマウスを提供して下さった方々に感謝の意を表して私の講演を終えたいと思います。

私の研究室からは、Aline Davis、Margaret Van Doren、および Tammy Dellovade のデータを今晚ご覧頂きました。Heather Walker と Marianne Seney、また、特に初期の研究に関しては、フェレットのデータおよび様々な機序については Mike Baum と Joong Park、INAH-3 に関するヒトのデータについては Bill Byne のデータをご覧頂きました。Keith Parker には、すべての SF-1 ノックアウトおよび遺伝子導入動物を提供して頂きました。ご清聴ありがとうございました。

## 質疑応答

佐久間：素晴らしい形態学のお話をありがとうございます。トベット博士のプレゼンテーションへの質問をお受けします。質問やコメントはありませんか。どうぞ前へお進みください。

質問：私は微速度写真について疑問がありますが、これら細胞の動きの間隔はどうなっていますか。

トベット：各フレームの間隔は 5 分で、ご覧頂いた各ムービーは約 3 時間です。脳のこの部分における細胞の平均移動速度は、最初のスライドでは時速 20~25  $\mu$  でした。雄ではやや速く動いていました。

質問：それは発生段階ごとに測定するのですか、または、1 つの発生段階だけを観察したのですか。

トベット：視床下部における細胞移動は、ほぼ胚発生期 11 日目に細胞が最終有糸分裂に進む期間に生じますが、恐らく出生後にも移動する細胞が若干あります。加齢に従って、速度が変化するかどうかはわかっていません。これらは実際に観察することにより視床下部における実際の移動を扱った私が知る限りにおいて唯一のデータです。我々はいくつかの異なる年齢を観察しましたが、異なる速度はまだ観察していません。

質問：もう 1 つ質問をしてもよろしいですか。

佐久間：はい、どうぞ。

質問：その切片は皿の中でどのくらい生存し、元気でしたか。

トベット：実際に非常に長い間生存しています。我々は、約 3 日以降は、移動を示すキューを信頼していません。何が起こるかという、細胞は非常に健康で、Dominique Toran-Alerand が数年前に示したように、神経突起の増殖物が切片から出てきます。

その過剰な線維は、細胞であると誤解されてしまうと思います。我々が使用している切片は正しい厚さを維持しており、細胞運動は、我々の能力の範囲で最大限に生体内における実際の動きを模

倣しています。従って、4、5 日後は恐らく少し異なってきます。

質問：私は 1 つだけ質問があります。あなたの SF-1 ノックアウトですが、それらの視床下部は明らかに非常に異なります。それらの性行動はどのような様子ですか。

トベット：現時点のままの状態です。SF-1 ノックアウトに見られる不都合な点は、副腎が欠損していたり未発達であったりすることで、副腎移植を行った場合にのみ成熟期まで生存します。ご覧頂いた Greg Majdic から入手したスライドは、これまでに唯一成熟期まで成長した SF-1 動物群です。従って、現在の計画は、Greg が来年または再来年に実際にその実験を行うことです。

佐久間：他に質問はありませんか。どうぞ。

質問：一部の殺虫剤は GABA モジュレーションに影響を及ぼすことがあると言及されました。この影響を及ぼす一部の殺虫剤とはどのようなものですか。また、ヒトが暴露している濃度でヒトに影響を及ぼすことを示唆する何らかの証拠はご存知ですか。

トベット：最もよく知られた殺虫剤はジェルドリンです。ジェルドリンは両方の受容体に作用します。

ヒトに関しては、この問題は、私が最初にお話ししたことと関連しています。すなわち、エストロゲン受容体依存型に対してアンドロゲン受容体依存型であるとして、どの程度この殺虫剤を観察するかということです。次に、Jim が言及していたエンドポイント、すなわち、ヒト集団で実際に何を観察するかに関わってきます。

Bill Byne の収集により我々はヒトの男性、女性、異性愛者、および同性愛者の脳の観察を行いました。我々はその研究のために必要な数を蓄積するのに 3 年以上を要しました。

質問：それはどのくらいの数ですか。

トベット：対照群では 26 名の異性愛男性と 14

名の同性愛男性でした。

佐久間：トベット博士、ありがとうございました。

質問：ありがとうございます。