

## 脳内ステロイドホルモン受容体研究の発展

加藤 順三

脳内にはステロイドホルモン受容体分子が存在し、ホルモンと受容体との間には原則的に「1対1の対応」が成立する。これら受容体は脳の特定の部位に存在し、ホルモンの脳へのフィードバック部位の一次作用点として機能している。これら脳内ステロイドホルモン受容体の研究は、1960年代後半より世界的に進められ現在に至っているが、この二十数年間の研究は概ね3つの期に区分することができる。すなわち、第1期は、1960年代後半より1970年代前半であり、脳におけるステロイドホルモン受容体の同定ならびに特性の解析が進められた時期である。つづいて第2期は、1970年代後半より1980年代前半であり、脳内受容体の生理的役割、動態ならびに局在についての研究が発展した時期である。さらに第3期は、1980年代後半より現在にいたる間であり、脳内受容体の分子生物学的な解析が進められている。本稿ではこの脳内ステロイドホルモン受容体研究の歴史と現段階について、3つの期ごとに概説した。

キーワード：ステロイドホルモン受容体，脳

### I. はじめに

副腎や性腺から分泌されたステロイドホルモンは、「標的」組織に存在するホルモン識別・受容機構を介して、特定の組織に特定のホルモン効果を発現する。このホルモン識別・受容機構は、ステロイドホルモンの場合、細胞内に存在する受容体蛋白によるものであることは、子宮におけるエストロゲンの特異的取り込み機構の存在 (Jensen and Jacobson, 1962<sup>1)</sup>) やエストロゲン受容体蛋白の分離 (Toft and Gorski, 1966<sup>2)</sup>) などから明らかとなった。また、ステロイドホルモンは脳に作用し、その結果、中枢神経系を介してステロイドホルモンじしんの分泌調節がなされることは以前より想定されていた。したがって、脳もまたステロイドホルモンの「標的」組織であり、脳においてもホルモン識別・受容機構が存在するであろうという仮定から1960年代後半より世界的に脳内ステロイドホルモン受容体の研究が開始された。

以来、二十数年間にこの研究は飛躍的に進歩し現在に至っているが、この間の研究の発展は概ね3つの期

に区分することができる (表1)。

我々は、この脳内ステロイドホルモン受容体の研究にその初期の段階より従事し、現在も引き続き当教室における研究の主テーマとしてこの研究に取り組んでいる。本稿では、この脳内ステロイドホルモン受容体の研究の発展を3つの期ごとに、我々の成績をまじえながら総説することにした。

### II. 第1期「受容体の同定・特性」 (1960年代後半～1970年代前半)

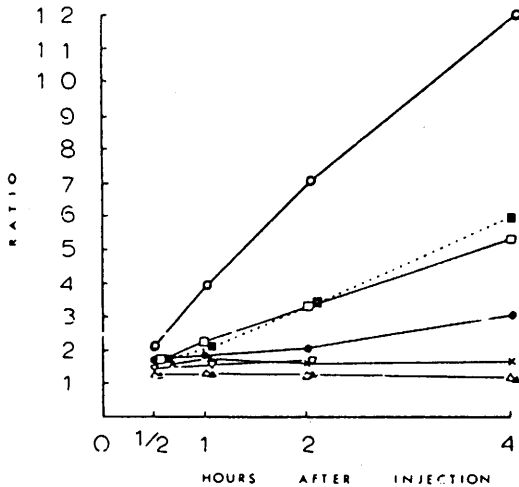
第1期には、脳内のステロイドホルモン受容体が同定され、その特性や組織分布が明らかになった時期であり、概ね1960年代後半～1970年代前半の期間である。

#### ①<sup>3</sup>H-ステロイド取り込み

本研究の初段階においては<sup>3</sup>H-ステロイドの取り込みについての検討がおこなわれた。ラットに<sup>3</sup>H-エストロゲンを投与後に脳の諸組織における取り込みを測定した結果<sup>3)</sup> (図1)、視床下部および下垂体において<sup>3</sup>H-エストロゲンの取り込みが認められ、しかもその取り込みには一定の「飽和」レベルが存在する<sup>4)</sup>ことから、視床下部および下垂体において子宮などの末梢組織と同様のエストロゲン受容機構が存在することが

表1 脳内ステロイドホルモン受容体研究の発展

区分\項目	主な研究内容	時期
第1期	受容体の同定・特性	1960年代後半～1970年代前半
第2期	受容体の生理的役割・動態・局在	1970年代後半～1980年代前半
第3期	受容体の分子生物学的解明	1980年代後半～現在

図1 ラット脳各部における<sup>3</sup>H-エストロゲンの取り込み

去勢メスラットに<sup>3</sup>H-エストロジオールを投与したのち、脳各部の放射活性を経時的に測定した。データは大脳皮質の活性値を1.0とし、各部分の活性値をそれに対する比で表記した。○：前部視床下部，■：中部視床下部後部，□：中部視床下部前部，●：後部視床下部，▽：扁桃体，×：中脳，△：小脳，▲：その他の脳部分。(Kato J. and Villet C. A., *Endocrinology*, 80, 567 1967a, 文3より)

推定された。

## ② 蔗糖密度勾配法による受容体蛋白の同定

脳におけるステロイドホルモン受容体は、蔗糖密度勾配法により同定された。図2はラット下垂体前葉の細胞質分画におけるエストロゲン受容体の存在を示した成績である<sup>9)</sup>。この成績からラット下垂体前葉においても、子宮と同一の沈降定数を有するエストロゲン受容体が存在していることが明らかになった。脳におけるエストロゲン受容体について、さらに本法により、アンドロゲン受容体<sup>6)</sup>及びグルココルチコイド受容体<sup>7)</sup>などが存在することが証明された。なお、脳におけ

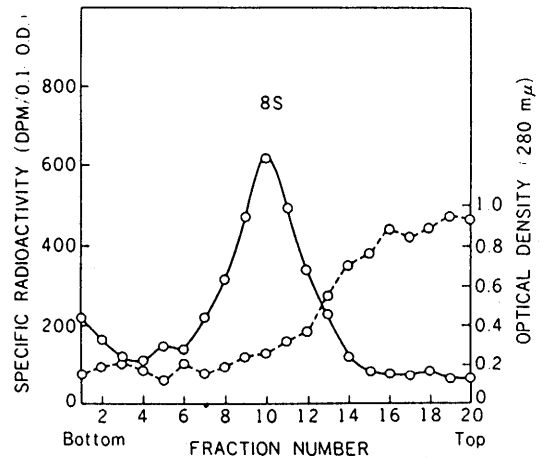


図2 ラット下垂体前葉の細胞質 ER の同定

<sup>3</sup>H-エストロジオールにより *in vitro* でラベルしたラット下垂体前葉の細胞質分画の蔗糖密度勾配法による沈降パターン。—○—：specific radioactivity, ---○---：O. D. <sub>260nm</sub> (Kato J. et al, *J. Biochem.* 68 : 871, 1970. 文5より)

るプロゲステロン受容体の同定は、<sup>3</sup>H-プロゲステロンの不安定性および受容体との低結合親和性、さらにはコルチコステロン結合蛋白との結合などが原因で他の受容体に比して遅れたが、プロゲステロン受容体と特異的に結合する R5020 を用いることにより、はじめてその同定をおこない報告した<sup>8)</sup>。

なお、脳の受容体と末梢組織における受容体とは、沈降定数、分子量、解離定数およびその他の物理化学的特性の点できわめて類似しており、受容体構造に組織特異性は存在しないと考えられた。

## ③ オートラジオグラフィーによる受容体の組織局在

さらに、脳における受容体の組織局在についてはオートラジオグラフィーをもちいて、Stumpf と Sar<sup>9)</sup>, Warembourg<sup>10)</sup>, Pfaff<sup>11)</sup>らにより詳細に検討され報告されている。これらの成績から、ステロイドホ

表2 脳内より同定されたステロイドホルモン受容体

	エストラジオール	プロゲステロン	アンドロゲン	糖質コルチコイド		鉱質コルチコイド
転換	一部	転換	転換 DHT* エストロゲン	なし		
細胞質受容体の分離	分離	分離	DHTとテストステロンの受容体分離	コルチコステロン	デキサメサゾン	アルドステロン
核受容体	存在	存在	存在	存在	存在	
脳内分布(最濃度部位)	視索前野 前部視床下部 正中隆起 下垂体前葉	視索前野 前部視床下部 正中隆起 下垂体前葉	正中隆起 下垂体前葉	海馬	下垂体前葉	

\*DHT: 5  $\alpha$ -ジヒドロテストステロン。

(加藤順三, ホルモン受容体, 東大出版, 文12により)

ルモンにたいする受容体は脳内に特異的に分布していること, その分布様式は受容体ごとに異なっていることが明らかになった。

#### ④小括

第1期には, それまで存在が想定されてきたにすぎない脳の種々のステロイドホルモン受容体の存在が生化学的に明らかにされた。その結果, 原則的にいってステロイドホルモンとその受容体との間には1対1の対応 (one-to-one correspondence) が成立していると考えられた。さらに, それぞれの受容体の脳内分布は特異的であり, それぞれのステロイドホルモンの脳におけるフィードバック作用の主たる部位が異なっていることが推定された<sup>12)</sup> (表2)。

### III. 第2期「受容体の生理的役割・動態・局在」 (1970年代後半～1980年代前半)

第2期は, 脳におけるステロイドホルモン受容体の生理的役割・動態・局在などの解明が進められた時期であり, 概ね1970年代後半～1980年代前半の期間である。

#### ①受容体の生理的役割

前述の如く, 第1期に脳におけるステロイドホルモン受容体の存在が証明されたが, その受容体は単にホルモンに「結合」するのみで, 生理的に機能していないのではないかという疑問も持たれていた。この点に関しては, Foxら<sup>13)</sup>が, 末梢組織でアンドロゲン受容体

の機能が認められない睾丸性雌性化症候群マウスの脳においても, アンドロゲン結合が認められなかったことを報告した。この研究が脳のステロイドホルモン受容体の生理的役割の解明の第一歩となった。その後, 諸研究者により性ステロイドホルモンおよび性行動と受容体レベルとの検討がおこなわれ, 脳の受容体が確実に生理的機能を有すると考えられるようになった。

#### ②受容体の動態および局在

この時期には, 脳の受容体の動態および局在について世界的に数多くの成果が報告されているが, 本稿では特に脳におけるプロゲステロン受容体 (PR) についての研究について概説することにしたい。

##### a) 扁桃体の PR

日本ザルの脳の各部位における細胞質 PR と核エストロゲン (ER) を結合測定法により測定した結果, 図3のように, ER および PR のレベルの観点から脳は次のカテゴリーに分類することが可能であった<sup>14)</sup>。すなわち, 視床下部および下垂体においては ER および PR がともに陽性であり, これらの部位にはプロゲステロンが直接作用することが明らかになった。一方, 扁桃体 (および海馬) におけるプロゲステロンの作用は PR を介した直接作用ではなく, 視床下部および下垂体とは異なった何らかの作用様式が存在していると考えられた。

##### b) 脳における2つのタイプの PR

末梢組織の PR は, エストロゲンにより誘導されそのレベルが増加するが, 脳の PR は, 末梢組織と同様に

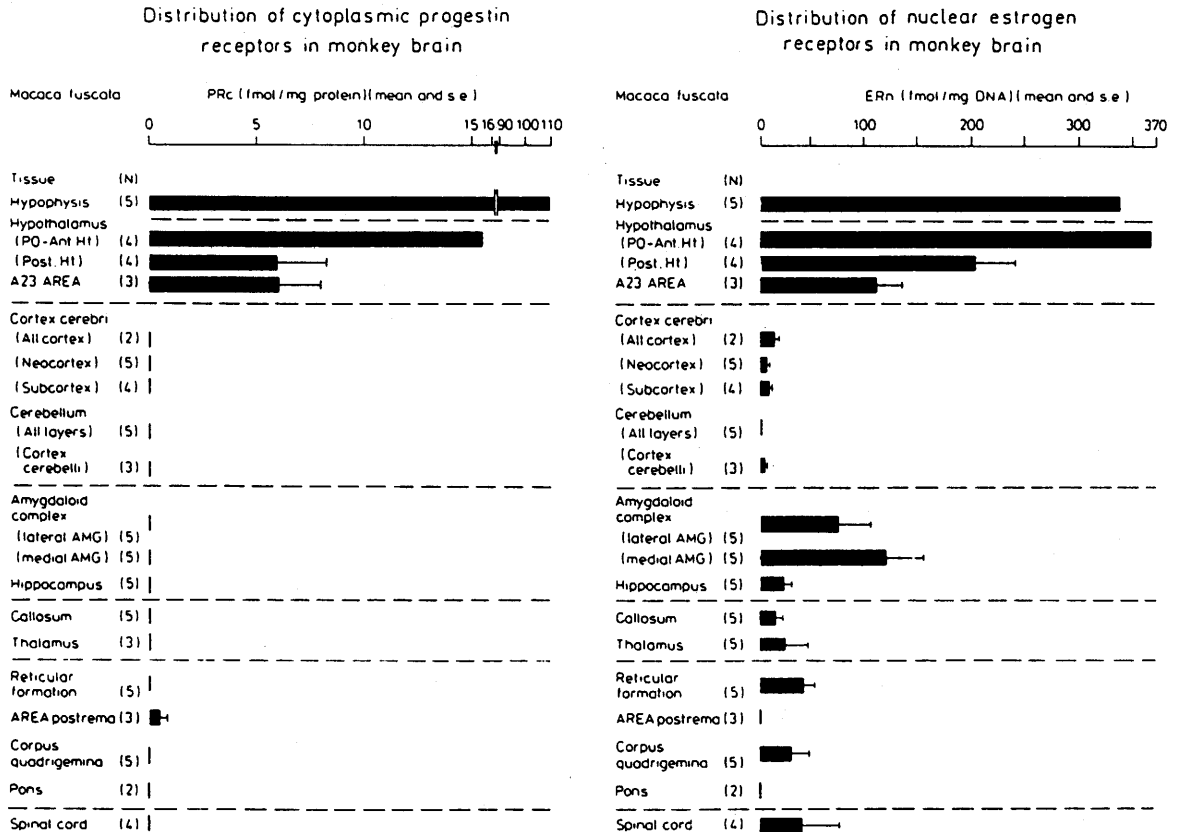


図3 日本ザル脳における細胞質PRと核ERの分布

エストロゲンによるプライミングをおこなった5匹の日本ザルの脳について測定した。細胞質PRは $^3\text{H}$ -R5020をもちいた multiconcentration 結合測定法により、核ERは one point 核交換測定法により測定した。(Kato, J., Current Topics in Neuroendocrinology, Vol. 5, 1985, Springer Verlag., 文15より)

エストロゲンにより誘導されるタイプのもものとエストロゲンにより誘導されないタイプのもの2種類が存在する。すなわち、視床下部および下垂体などERおよびPRがともに陽性である部位のPRはエストロゲンにより誘導されるタイプのものであるが、その他の部位のPRは末梢組織のそれと異なりエストロゲンにより誘導されない<sup>15,16)</sup>。この2つのPRの間に本質的な差異はないと考えられるが、部位によりエストロゲンによる誘導性が異なるメカニズムについては現在なお明らかになっていない。

### c) 脳のPRの個体発生

神経内分泌は、ホルモン産生器官におけるホルモン産生能の成熟と、ホルモン標的器官の成熟との2つに加えて、脳がホルモンに対する感受性を獲得することにより発達する。この脳のホルモン感受性は主に受容

体の発達に規定されると考えられる。そこで我々はラットの脳のステロイドホルモン受容体の個体発生を検討し報告してきたが、本稿ではこのうちPRについての成績を紹介する。

ラットの視床下部、下垂体および大脳皮質の細胞質PRの個体発生は図4に示したように2つのパターンに分類される<sup>17,18)</sup>。すなわち視床下部および下垂体においては出生後増加し間もなく成熟脳のレベルに達するのに対して、大脳皮質においては出生後急増し、生後10日前後にピークに達した後、漸減して成熟脳のレベルに復する。エストロゲンによる誘導性の点では前者はエストロゲン誘導性であり、後者は非誘導性である。なお、大脳皮質における核分画のPRは出生後急増し生後10日前後にプラトーに達する<sup>17)</sup>。このことから、視床下部および下垂体においては出生後間もなくプロ

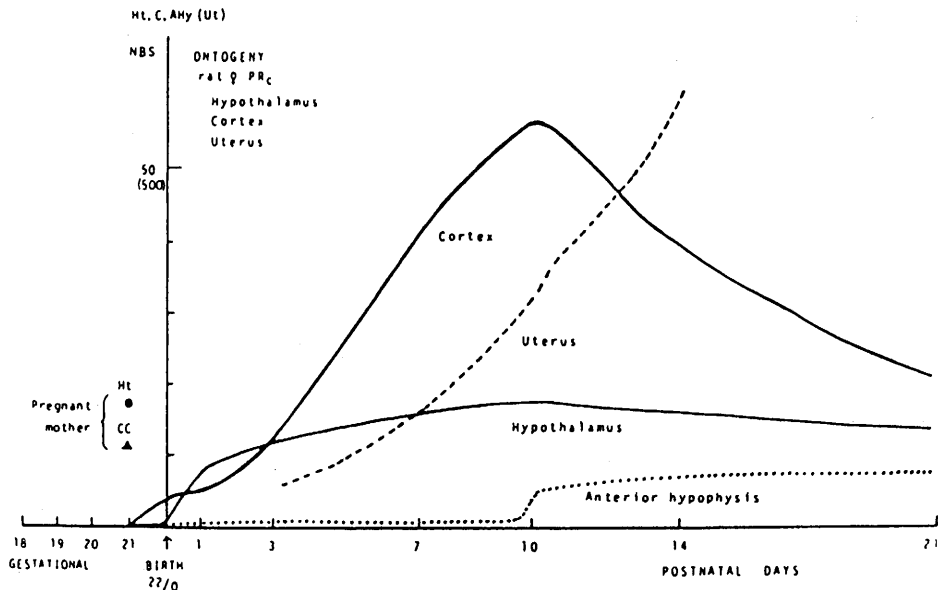


図4 ラット脳および子宮におけるPRの個体発生

胎生期および新生仔期の細胞質PRの発達を示した。Ht: hypothalamus-preoptic area, CCおよびC: cerebral cortex, AHy: anterior hypophysis, UT: uterus, NBS: number of binding sites (Kato, J. and Onouchi, T., Endocrinology 113: 29, 1983., 文17より)

表3 新生仔ラット視床下部および大脳皮質の細胞質PRならびにERにおよぼす抗甲状腺剤の影響

	NBS (fmol/mg protein)			
	Control rats		PTU rats	
	HPOA	Cortex	HPOA	Cortex
Progesterin receptors				
Female	17.9±0.9 (8)*	52.5±2.9(16)	21.3±1.3 (3)	24.4±1.4†(5)
Male	20.9±1.1 (5)	55.1±4.0(9)	18.9±0.8 (3)	25.9±1.2†(5)
Estrogen receptors				
Female	15.2±0.9 (3)	5.3±0.3(4)	14.3±0.5 (3)	5.8±0.4 (4)
Male	10.4±0.98§(3)	5.0±0.3(5)	9.2±0.4‡(3)	4.8±0.2 (5)

\*Means ±SEM, number of determinations in parentheses.

† Significantly lower than the respective controls (P<0.01).

‡ Significantly lower than the value for HPOA of female PTU-treated rats (P<0.01).

§ Significantly lower than the value for HPOA of female control rats (P<0.05).

(Kato J. et al., J. Steroid Biochem., 20: 817, 1984, 文19より)

グステロンに対する感受性を獲得することが明らかになった。一方、大脳皮質においては出生後PRが急激に発現しtranslocationしていることが示されたが、その生理的な意義は現在のところ明らかになっていない。さらに、雌雄間での比較をおこなったところ、細胞質PRには性差が認められなかったが、核分画の

PRレベルは、視床下部および大脳皮質においてメスのレベルが明らかにオスのそれを上回っており<sup>17,18)</sup>、核分画のPRレベルが性分化ことにcritical periodのterminationに何らかの関連を有している可能性が示唆された。

d) 甲状腺ホルモンによる脳PRの調節

出生直後にプロピルサイオウラシル (PTU) を投与したラットの視床下部および大脳皮質における PR のレベルを検討した<sup>19)</sup>(表3)ところ、視床下部においてはコントロールとの間に差異を認めなかったが、大脳皮質においては PR レベルがコントロールに対して有意に減少した。この減少は ER については認められなかったこと、甲状腺摘除ラットにおいても同様の減少が認められかつ甲状腺ホルモンの補充により完全ではないものの回復することが認められることなどから、甲状腺ホルモンは新生仔ラット大脳皮質の PR に特異的に影響を与えていることが明らかになった。以上のことから、甲状腺ホルモンは脳のステロイドホルモン受容体システムの発達に何らかの役割を果していることが強く推測された。

#### e) アラキドン酸による脳 PR の修飾

さらに、高級不飽和脂肪酸がステロイドホルモン受容体のリガンド結合能に及ぼす影響について検討をおこない、アラキドン酸やドコサヘキサエン酸などの鎖長が長くかつ不飽和度の高い脂肪酸によりこの結合能が低下することを明らかにした<sup>20)</sup>。新生仔ラット大脳皮質の PR について検討した成績を図5に示した。Scatchard plot の結果、アラキドン酸によるこの作用は非競合的であり、アラキドン酸が受容体のホルモン結合部位を占めるのではなく、受容体の他の部位への結合や HSP (heat shock protein) などの受容体修飾蛋白への結合により、受容体のリガンド結合能を修飾していると考えられた。なお、近年アラキドン酸は細胞内のセカンドメッセンジャーとして着目されておりこの点からも上記の事実は興味深い。

#### ③小括

以上のような脳の PR のみならず、この第2期には、脳における種々のステロイドホルモン受容体の生理的役割・動態・局在などについての研究が進められその成果が次々に報告された。しかしながら、解明されるべき課題は多く残されており現在もお世界的に研究が進められているところである。

### IV. 第3期「受容体の分子生物学的解明」

#### (1980年代後半～現在)

1985年にヒトグルココルチコイド受容体の cDNA が報告されて<sup>21)</sup>以来、あいついでステロイドホルモン

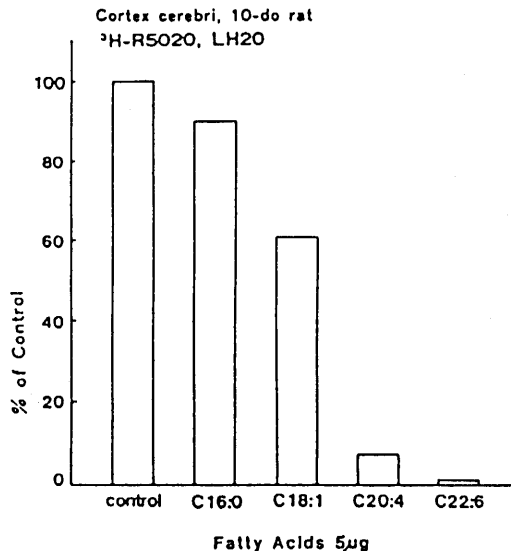


図5 ラット大脳皮質 PR のリガンド結合能におよぼす高級不飽和脂肪酸の影響

新生仔ラット大脳皮質の細胞質 PR の<sup>3</sup>H-R5020結合能を4種類の高級不飽和脂肪酸の存在・非存在下で、LH-20カラムをもちいて測定した。C16:0; パルミチン酸, C18:1; オレイン酸, C20:4; アラキドン酸, C22:6; ドコサヘキサエン酸。(Kato, J., et al., J. Steroid Biochem., 27: 641, 1987. 文20より)

受容体の cDNA が報告され、その一次構造が明らかにされた<sup>22)</sup>。その結果、すべてのステロイドホルモン受容体は他の細胞内ホルモン受容体と同様に C 末端側にリガンド結合部位、分子中央部に DNA 結合部位を有するという共通の構造を有しており、リガンド結合依存性の転写制御因子であることが明らかになっている<sup>22)</sup>。さて、ステロイドホルモン受容体の cDNA クローニングの単離は、脳におけるステロイドホルモン受容体についての分子生物学的な検討を可能にした。以下、脳内ステロイドホルモン受容体の mRNA に関する当教室の成績を紹介する。

#### ①ノザンプロット法による脳内エストロゲン受容体 (ER) mRNA の検出

ラット脳の5つの部位、下垂体前葉 (AP)、視床下部視索前野 (HPOA)、扁桃体 (AMY)、大脳皮質 (CC) および小脳 (Ce) から調製したトータル RNA をもちいてノザンプロット法による ERmRNA の生化学的な検出を試みた結果(図6)、AP および HPOA において約6.6 kb の ERmRNA シグナルが検出された。その

他の部位においては検出が困難であった。

② RT-PCR 法による ERmRNA の検出

さらに、近年開発された遺伝子増幅法を応用して特定の mRNA を検出することが可能な RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction) 法をもちいて、同様にラット脳の5部位の ERmRNA の生化学的検出を試みた<sup>23)</sup>(図7)。この結果、ノザンプロット法では検出が困難であった AMY, CC および Ce においても ERmRNA が検出された。本 RT-PCR 法はこのようにきわめて感度の高い mRNA 検出法であると同時に、mRNA レベルの半定量や mRNA の塩基配列を検討することも可能であ

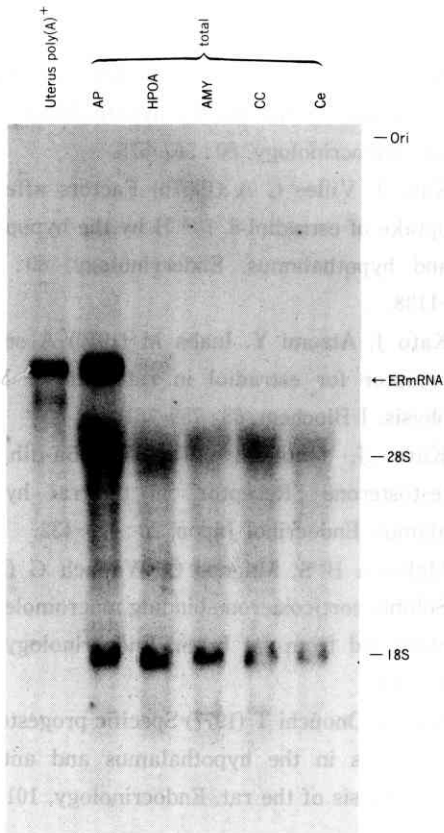


図6 ノザンプロット法によるラット脳 ERmRNA の検出

ラット脳の各部分より調製した total RNA を電気泳動後、フィルターにトランスファーし、<sup>32</sup>P でラベルしたラット ERcRNA プロープによりハイブリダイゼーションした。AP：下垂体前葉、HPOA：視床下部視索前野、AMY：扁桃体、CC：大脳皮質、Ce：小脳。

り、今後の受容体 mRNA の研究に有力な手段であると考えられた。

③ *in situ* ハイブリダイゼーション法によるラット脳 PRmRNA の検出

*in situ* ハイブリダイゼーション法は mRNA の組織内分布を検討する方法であるが、この法をもちいて、脳におけるステロイドホルモン受容体 mRNA についての検討をおこなっている。ラット脳における ER およびアンドロゲン受容体 mRNA についてはすでに Simerly らによる詳細な報告<sup>24)</sup>がなされているが、PRmRNA についてはラット PRcDNA の単離が遅れていることもあり、脳内の分布についての報告はなされていなかった。そこで我々は、まず PCR 法をもちいてラット PRcDNA を部分的にクローニング<sup>25)</sup>、それを鋳型として合成したラット PRcRNA プロープをもちいた *in situ* ハイブリダイゼーション法をおこないラット脳における PRmRNA の分布について検討した<sup>26)</sup>(図8)。その結果、多くの神経核では、これまで報告されている PR 蛋白レベルと *in situ* ハイブリダイゼーション法によるシグナル強度はパラレルであったが、両者の解離が認められる部位もあり、脳における PR 合成の機構に部位的特異性が存在することが示唆された。

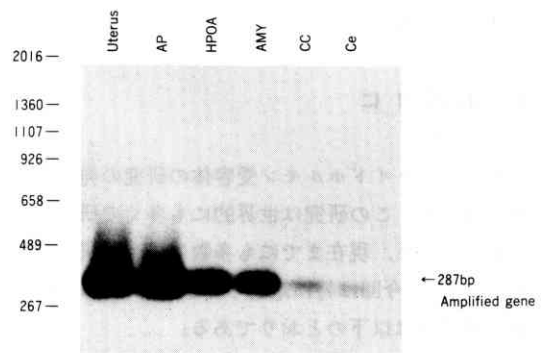


図7 RT-PCR 法によるラット脳 ERmRNA の検出

ラット脳の各部分より調製した total RNA より逆転写酵素をもちいて cDNA を合成したのち、それを鋳型として、ラット ERcDNA のエストロゲン結合領域の一部に対応した287bp を規定するプライマーをもちいて PCR をおこない、サザンプロット法により増幅遺伝子の存在を確認した。(Hirata S. et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 印刷中、文23)

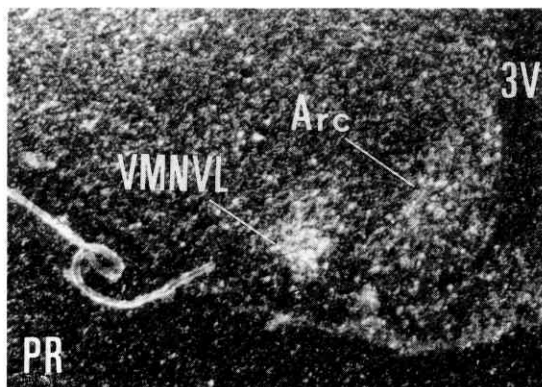


図8 *in situ* ハイブリダイゼーション法によるラット脳 PRmRNA の検出

ラット PRcRNA プローブを合成し、*in situ* ハイブリダイゼーション法によりラット視床下部の PRmRNA の局在を検討した<sup>26)</sup>。視床下部腹内側核腹外側部 (VMNVL) と弓状核 (Arc) に多数のハイブリダイゼーションシグナルが認められる 3 V : 第3脳室 (Hagihara et al, 1991 文26)

#### ④小括

第3期には、受容体 mRNA を分子生物学的に解明することが可能になった。とくに、RT-PCR 法や *in situ* ハイブリダイゼーション法などの新しい方法による受容体 mRNA の解析は、従来の結合測定法やオートラジオグラフィによる受容体蛋白の解析とならんで今後の脳内受容体の研究に重要な位置を占めるものと考えられる。

## V. おわりに

脳内ステロイドホルモン受容体の研究の発展について総説した。この研究は世界的にも多くの研究者が取り組んでおり、現在までも多数の研究成果が報告されているが、今回は特に筆者らの成績を中心に論じた。協同研究者は以下のとおりである。

第1期：C. A. Vिलее (Harvard 大)

第2期：小野内常子 (帝京大)、三橋直樹 (前山梨医大、現東京大)、高野明子 (前山梨医大)

第3期：平田修司、萩原和紀、平井光男、長田孝明 (山梨医大)

なお、本稿は筆者が大会長を務めた日本比較内分泌学会第15回大会 (1990年11月17~18日、当山梨医科大

学において開催)における特別講演の内容を基にしたものである。

本研究は、文部省科学研究費161480348 (J. K.) 及び01440069 (J. K.) によった。

## 文 献

- 1) Jensen E V, Jacobson H I (1962) Basic guides to the mechanism of estrogen action. *Recent Progr Hormone Res*, 18: 387-414.
- 2) Toft D, Gorski J (1966) A receptor molecule for estrogens: Isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proc Nat Acad Sci*, 55: 1574-1581.
- 3) Kato J, Vилее C A (1967a) Preferential uptake of estradiol by the anterior hypothalamus of the rat. *Endocrinology*, 80: 567-575.
- 4) Kato J, Vилее C A (1967b) Factors affecting uptake of estradiol-6, 7-<sup>3</sup>H by the hypophysis and hypothalamus. *Endocrinology*, 80: 1133-1138.
- 5) Kato J, Atsumi Y, Inaba M (1970) A soluble receptor for estradiol in rat anterior hypophysis. *J Biochem*, 68: 759-761.
- 6) Kato J, Onouchi T (1973) 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone "Receptor" in the rat hypothalamus. *Endocrinol Japon*, 20: 429-432.
- 7) McEwen B S, Magnus C, Wallach G (1972) Soluble corticosterone-binding macromolecules extracted from rat brain. *Endocrinology*, 90: 217-226.
- 8) Kato J, Onouchi T (1977) Specific progesterone receptors in the hypothalamus and anterior hypophysis of the rat. *Endocrinology*, 101: 920-928.
- 9) Stumpf W E, Sar M (1969) Distribution of radioactivity in hippocampus and amygdala after injection of <sup>3</sup>H estradiol by dry-mount autoradiography. *Physiologist*, 12, abstract: 368.
- 10) Warembourg M (1978) Uptake of <sup>3</sup>H labeled synthetic progestin by rat brain and pituitary. A



- radioautography study. *Neurosci Lett*, 9: 329-332.
- 11) Pfaff D W, Kleiner M (1973) Atlas of estradiol-containing cells in the central nervous system of the female rat. *J Comp Neurol*, 151: 121-158.
  - 12) 加藤順三 (1984) ホルモン受容体 (単行本)。東京大学出版会, 東京。
  - 13) Fox TO (1975) Androgen- and estrogen-binding macromolecules in developing mouse brain: Biochemical and genetic evidence. *Proc Nat Acad Sci USA*, 72: 4303-4307.
  - 14) Kato J (1985) Progesterone receptors in brain and hypophysis. In: Ganten D and Pfaff D W, eds. *Current Topics in Neuroendocrinology*. Vol. 5. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, pp 31-81.
  - 15) Kato J, Onouchi T, Okinaga S (1978) Hypothalamic and hypophysial progesterone receptors: estrogen-priming effect, differential localization, 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone binding, and nuclear receptors. *J Steroid Biochem*, 9: 419-427.
  - 16) Kato J, Onouchi T (1979) Nuclear progesterone receptors and characterization of cytosol receptors in the rat hypothalamus and anterior hypophysis. *J Steroid Biochem*, 11: 845-854.
  - 17) Kato J, Onouchi T (1983) Progestin receptors in female rat brain and hypophysis in the development from fetal to postnatal stages. *Endocrinology*, 113: 29-36.
  - 18) Kato J, Onouchi T, Okinaga S, Takamatsu M (1984) The ontogeny of cytosol and nuclear progestin receptors in male rat brain and its male-female differences. *J Steroid Biochem*, 20: 147-152.
  - 19) Kato J, Onouchi T, Takamatsu M (1984) Decreased progestin receptors in the cerebral cortex of hypothyroid postnatal rats. *J steroid Biochem*, 20: 817-819.
  - 20) Kato J, Takano A, Mitsuhashi N, Koike N, Yoshida K, Hirata S (1987) Modulation of brain progestin and glucocorticoid receptors by unsaturated fatty acid and phospholipid. *J Steroid Biochem*, 27: 641-648.
  - 21) Hollenberg S M, Weinberger C, Ong E S, Cerelli G, Oro A, Labo R, Thompson E B, Rosenfeld M G, Evans R M (1985) Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 318: 635-641.
  - 22) Evans R M (1988) The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science*, 240: 889-895.
  - 23) Hirata S, Hirai M, Hagihara K, Osada T, Kato J., Detection of the estrogen receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain using reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Steroid Biochem Mol Biol* (in press)
  - 24) Simerly R B, Chang C, Muramatsu M, Swanson L W (1990) Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: An in situ hybridization study. *J Comp Neurol*, 294: 76-95.
  - 25) Hirata S, Hirai M, Hagihara K, Osada T, Kato J (1991) Detection of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid in the rat brain and uterus using reverse transcription-polymerase chain reaction. 73rd Annual Meeting of the Endocrine Society, abstract 376: 124.
  - 26) Hagihara K, Hirata S, Osada T, Hirai M, Kato J Distribution of cells containing progesterone receptors mRNA in the female rat di and telencephalon: In situ hybridization study. *Mol Brain Res* (submitted for publication)

**Abstract****Development in Study on Steroid Hormone Receptors in Brain**

Junzo KATO

Steroid hormones act on the peripheral target organs to cause a specific hormone effect through by the system of the recognition and reception of an individual hormone. Since an estrogen receptor protein was first identified in the uterus in 1966, it has been established that the receptor protein is a basis of the system of recognition and reception of the hormone. Because a large body of evidence indicates that steroid hormones also act on the brain and hypophysis to regulate gonadotropin secretion and modulate sexual behavior, it is reasonable to postulate that the receptors in the brain play an important role in the mechanism of the action of hormones.

On the basis of this background the worldwide study of steroid hormone receptors in the brain has been started since late 1960's and remarkable progress has been made. Its development can be divided into three stages. The first stage ; the study on "identification and characterization of the steroid hormone receptor in the brain" was made from the mid 1960's to the mid 1970's. The second stage ; the study on "physiological role, dynamics and localization of the brain receptors" was made from the mid 1970's to the mid 1980's. The third stage ; the study on "molecular biological analysis of the brain receptors" has been made since the mid 1980's.

In the present review, we summarized each stage, a focus on the research conducted in our laboratories at that time.

---

Department of Obstetrics and Gynecology