

領域略称名：性差
領域番号：3223

平成24年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る研究経過等の報告書

「性差構築の分子基盤」

(領域設定期間)
平成22年～平成26年

平成24年6月

領域代表者 九州大学・大学院医学研究院・教授・諸橋 憲一郎

目次

1 ; 研究領域の目的及び概要	3
2 ; 研究の進展状況	4
3 ; 研究を推進する上での問題点と今後の対応	5
4 ; 主な研究成果	6
5 ; 研究成果の公表の状況	
① 主な論文等一覧について	11
② ホームページについて	19
③ 公開発表について	20
④ 「国民との科学・技術対話」について	23
6 ; 研究組織と各研究項目の連携状況	25
7 ; 研究費の使用状況（整備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	28
8 ; 今後の研究領域の推進方策	29
9 ; 総括班評価者による評価の状況	30

1 ; 研究領域の目的及び概要

研究領域名 ; 性差構築の分子基盤

研究期間 ; 平成22年度-26年度

領域代表者 ; 九州大学大学院医学研究院・教授・諸橋憲一郎

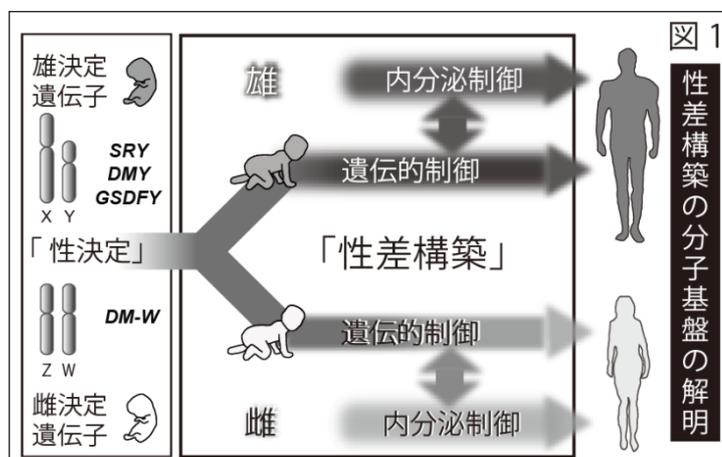
補助金交付額 ; 平成22年度 ; 154,500千円、23年度 ; 220,500千円、24年度 ; 220,400千円

多くの生物種にはオスとメスが存在し、両者の間には明瞭で多彩な性差が認められる。動物個体の性差構築は、性的に未分化な生殖腺が性決定遺伝子の発現を受けて精巣または卵巣へと、二者択一の運命決定（性決定）を行うことで開始し、引き続き胎生期から成人（成獣）に至る個体の発達過程で、雌雄間に見られる「性差」が次第に成熟してゆく。

この性差構築の過程は個体の発生・発達段階に沿って大きく二つの

ステップに分けられる。第一のステップは精巣と卵巣で性ホルモンが産生される以前の段階で、ここでの性差構築は遺伝的に制御される。そして、第二のステップは精巣と卵巣で性ホルモン産生を開始した後の段階で、ここでの性差構築は性ホルモンを中心とする内分泌による制御を受ける。すなわち、前者は「遺伝的制御」によって、そして後者は「内分泌制御」によって支配されており、この二つの制御系が性差構築の基本メカニズムであると考えられてきた（図1）。また、このような従来の考え方に加え、特に性差構築の第二のステップでは、「遺伝的制御系」に「内分泌制御系」が重層し、そこに巧妙で精緻な相互作用を構築するという考え方が重要であり、このような視点に立った研究が性差構築の基本メカニズムの理解には不可欠であると考えられる。そこで本領域研究では、研究項目A01「遺伝的制御による性差構築」と研究項目A02「内分泌制御による性差構築」を設けた。研究項目A01では遺伝的制御の実体を、性特異的エンハンサーやクロマチン構造の性差として捉え、生殖腺における遺伝的制御の普遍的分子基盤を解明する。研究項目A02では内分泌制御の実体を、性ホルモン受容体の複合体を介した性ホルモンと細胞増殖因子などの相互作用の性差として捉える。その上で、遺伝子改変動物を用いた解析と生化学的解析を組み合わせ、生殖関連組織における内分泌制御の普遍的分子基盤を解明する。また、二つの制御系の相互作用については、ゲノム情報を基盤とする遺伝的制御系が内分泌制御系を構築し、逆にエピジェネティック修飾をもたらす内分泌制御系が遺伝的制御系を再構築するとの視点に立った研究を行う。このように、この二つの制御系の相互作用のもとに成立する制御メカニズムを明らかにすることが、性差構築の分子基盤を理解するためには必須である。

「性差」は性本来の特徴であり、その構築をもって二つの性が成熟する。そして、ここで成立した二つの性によって有性生殖が可能となり、その結果、地球上に繁栄する多様な生物の進化がもたらされたのであった。したがって、「性差構築の分子基盤」を明らかにすることは、性の生物学的意義の理解、ひいては生物多様性の根源的な理解へとつながる。「性差」を基軸とする連携研究は、世界的にも未だ形成されておらず、この時期にいち早く新たな視点に立った性差研究グループを構築することが、我が国の学術研究の一層の強化のためには不可欠である。以上の観点から、われわれは「性差構築の分子基盤」の解明を目的として、本領域研究を遂行している。



2 ; 研究の進展状況

研究項目A01「遺伝的制御による性差構築」

性差構築における遺伝的制御を考える上で、最も重要な分子的根拠はX性染色体とY染色体上の遺伝子の相違であり、この相違が遺伝的制御系の性差を構築する。中でも、性決定遺伝子は重要で、その下流遺伝子の発現に性差を誘導することで、生殖腺の性を決定する。性決定遺伝子研究における我が国の研究者の貢献は大きく、これまでに同定された7遺伝子のうち、5遺伝子が我が国で同定された。このような成果を受け、本領域では動物種間における性決定の遺伝的制御の多様性と普遍性について、魚類から哺乳類までを対象とした解析を行っている。その結果、**性決定期の遺伝的制御は動物種間で多様であるが、性の可塑性を担保する機構は動物に共通であることが示されつつある。**また性決定の過程では、これまで生殖腺の性に依存して生殖細胞の性が決まると考えられてきたが、**生殖細胞による性決定の制御**が示された。

性決定遺伝子以外にも、X染色体とY染色体上には性差構築に重要な遺伝子が存在すると推測される。本領域ではクロマチン構造の性差が性差構築の分子的基盤となるとの仮定に立ち、性染色体上のヒストン修飾酵素遺伝子UTYに着目している。**ノックアウトマウスとヒト疾患の解析から、UTY遺伝子が骨形成を制御することで雌雄間に見られる成長の差を制御することが明らかになってきた。**

研究項目A02「内分泌制御による性差構築」

遺伝的制御によって分化した精巣と卵巣からは、それぞれ男性ホルモンと女性ホルモンが産生・分泌され、性差構築が生殖腺以外の組織にも及ぶ。そこでは、これらの性ホルモンとその受容体が性差構築における内分泌制御系の主役として重要な役割を果たすことになる。この過程では、例えば、内外生殖器官の性差構築には性ホルモンと各種細胞増殖因子の相互作用が重要となる。そこで、**内外生殖器官に重要な間葉系細胞の性差を検討したところ、性ホルモンの作用を受ける新たな性差制御因子の同定に至った。**また、従来より議論があるテストステロンとジヒドロテストステロンの作用の差についても、新たに同定された因子との関連において検討を進めている。

脳と行動の性差は今後の大きな課題の一つであり、マウスとメダカを用いた研究を推進している。その結果、**性ホルモンが重要な働きを持つことについては二つの動物種において共通であったが、その作用時期と部位、また雌雄のどちらで機能するかなど、異なるメカニズムが明らかになってきた。**このような違いが、動物種間における脳と行動の性的可塑性に違いを作り出すと考えられた。

ある種のヒト疾患においては発症頻度や症状に性差があることが知られており、これらの疾患には性ホルモンが関与すると推測されてきた。しかし、一部の疾患を除けば、その発症メカニズムは不明である。そこで、心・血管疾患と慢性炎症を取り上げ、内分泌制御の視点から性差をもたらすメカニズムを解析している。その結果、**拡張型心筋症ではテストステロンが下流シグナルを増強することで症状を悪化させること、そして慢性炎症においては小胞体ストレス修復シグナル系が男性ホルモン受容体との相互作用を通じ、雄における慢性炎症を抑制していることが明らかになった。**

「遺伝的制御」(研究項目A01)と「内分泌制御」(研究項目A02)の相互作用

性差構築過程では、遺伝的制御系と内分泌制御系が時系列的に作用を発揮するが、その相互作用は性差構築ならびに維持の分子基盤となる。ゲノム情報を基盤とする遺伝的制御系が内分泌制御系を構築し、逆にエピジェネティック修飾をもたらす内分泌制御系が遺伝的制御系を修飾するとの観点から、次世代シーケンサーを用いた解析を進めている。複数の研究グループによって準備・推進してきた結果、これまでに**内分泌制御系の構築に必須である性ホルモン産生細胞が、核内受容体の一種であるAd4BP/SF-1によっ**

て分化・維持される新たなメカニズムが示された。

3 ; 研究を推進する上での問題点と今後の対応策

① 本領域の研究を推進するにあたり大きな問題はなかったが、本領域が発足した後に3名の計画研究代表者が以下の異動に伴い、研究室を移転させた。この間、領域運営などの役割分担を軽減するなど、領域としては3名の計画研究者の異動がスムーズに行われるよう配慮してきた。異動には相応の時間を費やすこととなったが、既に昨年度内に全員の異動が終了しており、緒方と山田は医学部にて、そして須山は研究所にて新たな研究室を作り上げ、領域目標の達成に向けた研究を加速している。

緒方勤	国立成育医療センター研究所 分子内分泌研究部・部長	浜松医科大学医学部小児科・教授
山田源	熊本大学発生医学研究所 生殖発生分野・教授	和歌山県立医科大学 先端医学研究所遺伝子制御学研究所・教授
須山幹太	京都大学大学院医学研究科 ゲノム医学センターゲノム情報科学部門・准教授	九州大学生体防御医学研究所情報生物学分野・教授

② 本研究領域は「遺伝的制御系」(研究項目A01)と「内分泌制御系」(研究項目A02)の相互作用の解明をもって、その研究目的が達成される。現状では、「遺伝的制御系」と「内分泌制御系」に関する解析を計画通りに進めるとともに、相互作用の解析に向けた準備を着実に進めてきた。既に、領域内では次世代シーケンサーを用いたクロマチン構造に関する解析結果が得られていることから、これらの解析をもとに両制御系の相互作用の実体の解明が進むと思われる。また同時に、これらの結果を領域内で議論する機会を設けながら、相互作用の解析に関する情報交換、ならびに議論の場を設けたいと考えている。一方、クロマチン構造における性差の解析を更に強力に推進するため、次回公募ではエピジェネティック制御を念頭に置いた解析を行っている若手研究者を積極的に採択したいと考えている。

4 ; 主な研究成果

以下に報告する成果は、本領域の発足とともに開始した研究によるものであり、ほぼ全てが未発表データである。今後これらの成果が論文として発表される予定である。

研究項目A01「遺伝的制御による性差構築」

本領域では、性染色体に位置する遺伝子を頂点とする遺伝子カスケードが、性差の遺伝的制御の基盤を構築すると考えている。そこで、遺伝的制御メカニズムの解明に当たっては、性決定ならびに性成熟の過程に着目しながら、性染色体上の遺伝子とその下流に位置する遺伝子の機能について、以下の解析を行っている。

① 生殖腺の性決定とその後の性差構築における多様性と普遍性

性決定遺伝子研究分野における我が国の研究者の貢献は非常に大きく、これまでにメダカ（2種）、トラフグ、ペレレイ、アフリカツメガエルの性決定遺伝子を同定してきた。哺乳類の性決定遺伝子と合わせ、脊椎動物種間における性決定の遺伝的制御の多様性と共通性が明らかとなりつつある（図2）。哺乳類の雄決定過程では *SRY*、*SOX9*、*AMH*（ミューラー管障害因子）などの遺伝子が重要な役割を果たすが、これらの遺伝子は魚類では雄化以外の機能を持つことが示された。また両生類や鳥類では、哺乳類とは別の遺伝的制御が働いていることが明らかにされつつある。一方、マウスでは遺伝的制御による性決定の後でも、細胞レベルで見るとその性が転換しうることが示されつつある。以上の成果を考慮すると、脊椎動物は進化の過程で共通の遺伝的制御機構を修飾しながら、それぞれの動物種に適したシステムを作り上げ、そしてその結果、性の遺伝的制御機構が多様性を獲得したと考えられる。一方、その過程にあっても、性の可塑性（生殖腺の性転換能力）は維持されてきたのであった。 今後は、遺伝的制御機構の詳細な理解に向けて主要なモデル動物を用いた研究を継続するとともに、エピジェネティック制御が遺伝子発現に性差をもたらすとの視点から遺伝的制御機構の解明を目指している。

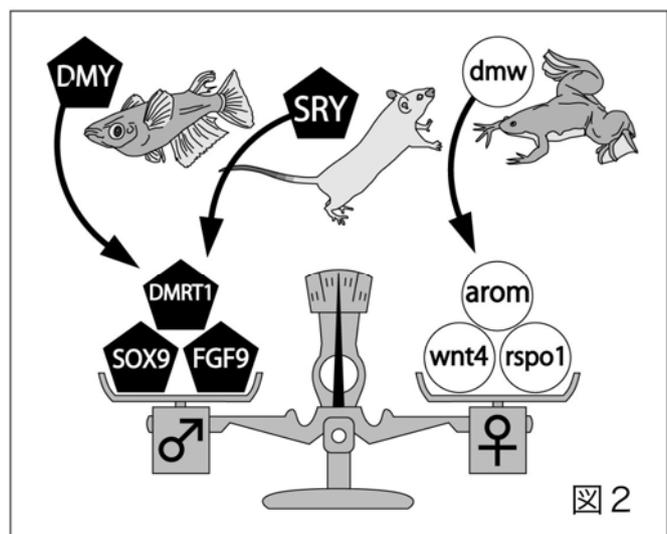


図2

② 生殖腺の性差構築における細胞間相互作用

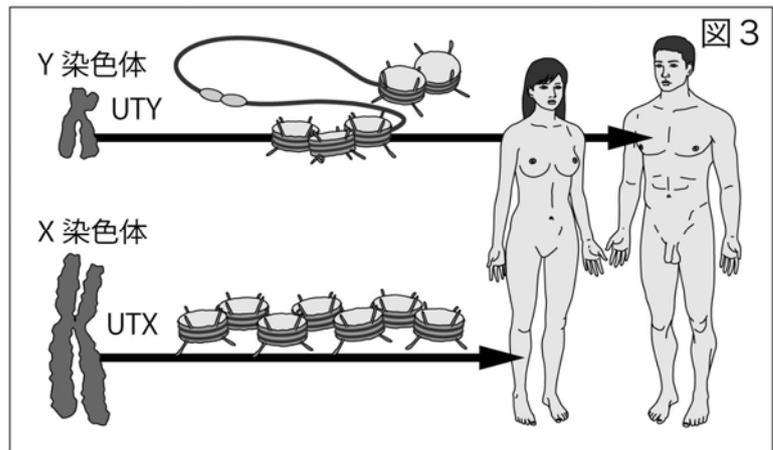
性染色体を有する動物では、性決定遺伝子の発現の有無で性的に未分化な生殖腺原基が精巣、または卵巣へと分化する。この性決定は遺伝的制御のもと、生殖腺の支持細胞（体細胞）系列で、細胞自律的に行われると考えられてきた。ところが最近の領域内のメダカ突然変異体を用いた研究結果では、生殖細胞が体細胞の性を制御していることが明らかとなった。このことは生殖細胞による性の制御という新たな遺伝的制御メカニズムの存在を示唆しており、同時に生殖細胞の性差は何に起因するのかという新たな問題を提示している。そこで、性を獲得する前後の生殖細胞における遺伝子発現とエピジェネティック制御における性差を明らかにするため、生殖細胞を可視化したメダカを作出した。このメダカから卵もしくは精子形成過程に入る前の生殖細胞をFACSで調製し、メチル化状況を調べたところ、この時期の生殖細胞に一過的にDNAメチル化の性差が検出

された。また、メチル化阻害剤処理により、メス化に障害が起きることから、生殖細胞のDNAメチル化が、生殖腺の支持細胞の性差構築に重要な役割を持つという新たな可能性が示唆された。現在、次世代シーケンサーを用いたbisulfateシーケンス法により、全ゲノムレベルで生殖細胞のメチル化状態の解析を進めている。

③ Y染色体上のヒストン修飾因子による身長性の性差構築：雄特異的成長遺伝子の同定

ヒトの身長には、思春期以降に明瞭な性差が出現し、最終的に男性（雄）が女性（雌）より13 cmほど高身長となる。この13 cmのうち約4 cmは性ホルモンの効果、約9 cmはY染色体上に存在する未同定の遺伝子の効果によると考えられてきた。本領域では、Y染色体上に成長遺伝子の存在を推測し、哺乳類の成長に見られる性差の遺伝的制御メカニズムを解析している。

まず、性染色体構造異常を示す患者の遺伝子型—表現型解析を行った結果、男性特異的な成長遺伝子をY染色体セントロメア近傍の約2 Mbの領域に局限化した。この領域内には、機能不明の3つの遺伝子が存在することが見出された。ついで、原因不明の成長障害男性患者100例を対象として上記遺伝子の変異解析を行ったところ、1例においてYq11.21に存在する*UTY*遺伝子



の変異、p.D254Hを同定した。同時にこの変異は、正常身長男性100人には存在しないことが確認された。また、この遺伝子変異を有する男性の最終身長は、正常女性の平均身長と一致したことから、*UTY*遺伝子が身長の性差を制御する遺伝子であることが強く示唆された。

同時に本領域では、*Uty*の機能解明を目的として、これまで困難であったY染色体上の遺伝子のノックアウトマウス作出技術を確認し、*Uty*ノックアウトマウスを作製することに成功した。そして、このマウスの解析から、*Uty*が骨形成遺伝子の発現制御を通じ、体長と骨形成・成熟を制御することを明らかにした。*Uty*とそのX染色体上の相同遺伝子である*Utx* (*Kdm6*)は、JmjCドメインを有するヒストン脱メチル化酵素をコードしていること、また*Uty*と*Utx*は異なるヒストン修飾活性を有することから、性特異的エピジェネティック制御因子であると推測される（図3）。上記の研究成果は、*SRY*遺伝子を頂点とする生殖腺の性差構築のみならず、他の組織においても性染色体上の遺伝子が性差構築を制御すること、また性差がエピジェネティック制御因子によって制御されることを示した初めての例として注目される。

研究項目A02「内分泌制御による性差構築」

内分泌制御メカニズムの解明に当たっては、性ホルモンとその受容体の機能に着目しながら、以下の解析を行っている。

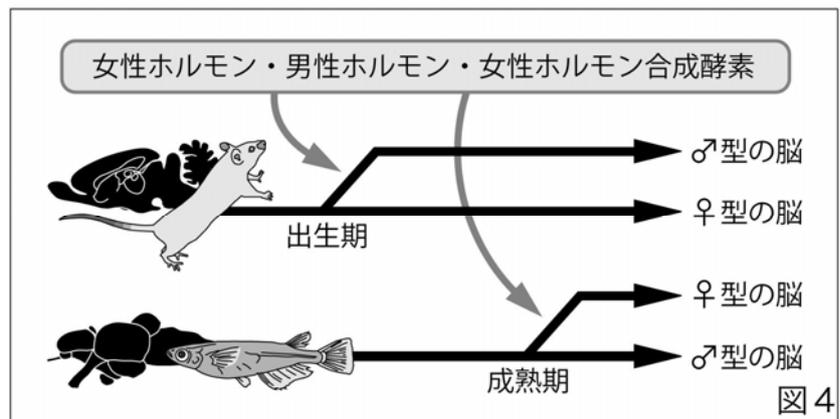
① 内外生殖器官における性差構築

生殖腺以外の内外生殖器官も明瞭な性差を示し、これらの性差は内分泌制御によって構築されると考えられてきた。この過程で未分化生殖器官の間葉細胞が重要な役割を果たすことから、これらの細胞における遺伝子発現を次世代シーケンサーによって解析し、発現に性差を示す遺伝子を同定した。最も早期から性差を示す遺伝子に*GFP*遺伝子をノックインしたマウスの解析、ならびに*GFP*の発現をもとに調製した間葉系細胞の解析を

行った。その結果、新たに同定された遺伝子の男性ホルモン応答性が示さ。同時に上記のノックインマウスは生殖器官の性差構築に異常を示すことから、この遺伝子は生殖器間葉に発現する性差制御因子であると考えられた。以上の結果は、最終的な形態上の差として捉えられてきた生殖器官の性差を、間葉細胞における性差として捉えたことになり、生殖器官の性差構築を理解する上で重要な視点を提供した。さらに興味深いことに、間葉組織中には、性差を示す複数種の細胞が存在することが明らかになった。これまで、男性ホルモンの中でもテストステロンとジヒドロテストステロンは別々の生殖器官に作用することで、それぞれの器官形成を制御することが知られていた。得られた性差制御因子が、これらの2種類の男性ホルモンに生殖器官組織で局所的に反応・機能することで、生殖器官に性差をもたらす可能性を考慮しながら、さらに研究を進めている。

② 脳と行動の性差における内分泌制御

脳と行動の性差を構築するメカニズムは内分泌制御系による性差構築の研究の対象として非常に重要である。マウスにおける性行動の性差は、嗅覚情報の処理機構に依存することが知られていたが、本領域内の研究では、嗅球と扁桃体を結ぶ嗅覚情報処理回路が雌雄で異なることを明らかにした。そして、



その回路の性差の起点となる扁桃体内の神経細胞は、女性ホルモン受容体および男性ホルモン受容体を発現していること、さらには脳の性差が構築される出生前後の時期（臨界期）には女性ホルモン合成酵素も発現しており、その発現はオスで高いことが明らかとなった。これらの成果から、女性ホルモン作用がオスマウスの臨界期の脳で亢進することにより、嗅覚情報処理回路がオス型に分化し、その結果、性行動に性差が生じると推察された。

一方、幼若期のメダカの脳には女性ホルモン受容体、男性ホルモン受容体、女性ホルモン合成酵素の発現の性差は認められないが、成熟期になると性行動を制御すると考えられている複数の脳領域で、それらの3種類の遺伝子がメス特異的に発現することが明らかとなった。このことから、魚類では性成熟したメスのみで、これらの脳領域が性ホルモンの影響を受けるようになり、その結果、性行動に性差が生じると考えられた。また、それらのメス特異的な発現は、卵巣から放出される女性ホルモンによってもたらされ、その作用は一過性かつ可逆的であることが明らかとなった。このような機構の存在が、魚類の脳が生涯にわたって性的な可塑性を保持している原因となっていると考えられた（図4）。

以上の研究成果から、生殖腺から放出される性ホルモンと脳内に存在する女性ホルモン合成酵素が、脳と行動の性差を構築する普遍的な要因である一方で、それらの分子が作用する時期や部位、性別は、哺乳類と魚類では異なっていることが明らかになってきた。このような違いが、動物種間での脳の性の揺らぎやすさの違いを生み出していると考えられる。

③ 疾患の性差における内分泌制御

従来より、症状や罹患率に性差がある疾患が知られている。本領域では、心・血管疾患と慢性炎症を取り上げ、内分泌制御の視点から性差をもたらすメカニズムを解析して

いる。

拡張型心筋症や心不全では男性が女性より重症であることが知られている。そこで、拡張型心筋症に着目し、心・血管疾患における病態発現の性差を解明するために、拡張型心筋症患者から見いだされたラミン遺伝子の変異をノックインしたマウスを作製した。その結果、このマウスは拡張型心筋症を発症することが示された。そこでこのマウスをモデル系として病態形成における性ホルモンの効果、主病巣における遺伝子発現、タンパク質の発現パターン変化と、それに対する性ホルモンならびに性ホルモン受容体阻害剤の影響を検討した。拡張型心筋症モデルマウスを用いた研究では、雄マウスの去勢および男性ホルモン受容体の阻害剤投与は病態を軽減し、雌マウスへのテストステロン投与は病態を重症化した。また、当該マウスの心筋では、男性ホルモン受容体の発現と核内移行が亢進しており、テストステロン存在下に下流シグナルであるFHL2およびSRFの発現が亢進することで、心筋リモデリング関連遺伝子が発現異常をきたすと結論した。以上の結果から、拡張型心筋症や心不全における性差（男性が重症）が性ホルモンの作用によって誘導されると考えられた。

50代以降の糖尿病の発症率には、男性が女性より高いという性差が現れることが知られている。そして、この時期に発症する糖尿病の原因としては、肝臓や脂肪細胞の慢性炎症によるインスリン感受性の低下が疑われている。一方、炎症時には小胞体ストレスが増加するものの、同時に小胞体ストレス修復のシグナル伝達系（UPR系；Unfolded Protein Response系）が機能することで、細胞は正常な状態を保つことができる。しかし、慢性炎症ではこのような修復系が十分に機能せず、小胞体ストレスが持続する。本領域では、糖尿病発症の性差の観点から、性ホルモンとUPR系のクロストークの可能性を検討した。その結果、男性ホルモン受容体はUPR系の転写制御因子であるATF6やXBP-1とリガンド依存的に相互作用し、UPR系の転写活性を増強することが明らかになった。男性の場合は、男性ホルモンが肝臓や脂肪細胞において小胞体ストレスを軽減させることで、インスリン感受性を維持している。しかしながら更年期以降では、男性ホルモン分泌が減少することによりUPR系の機能が低下する。その結果、小胞体ストレスが増加することで、肝臓や脂肪細胞のインスリン感受性が低下すると推測された。現在、男性ホルモン受容体と小胞体ストレス制御系のクロストークをin vivoで解析するため、男性ホルモン受容体欠損マウスを用いた実験を行っている。一方、女性ホルモンにはこのような活性は確認されなかったが、酸化ストレスに対する強い防御能をもつことが既に知られており、男性ホルモンとは異なるメカニズムで慢性炎症治癒に作用する可能性がある。このような観点から、慢性炎症に対する女性ホルモン作用機序を明らかにすることで、代謝疾患に性差をもたらすメカニズムを理解することができると考えている。

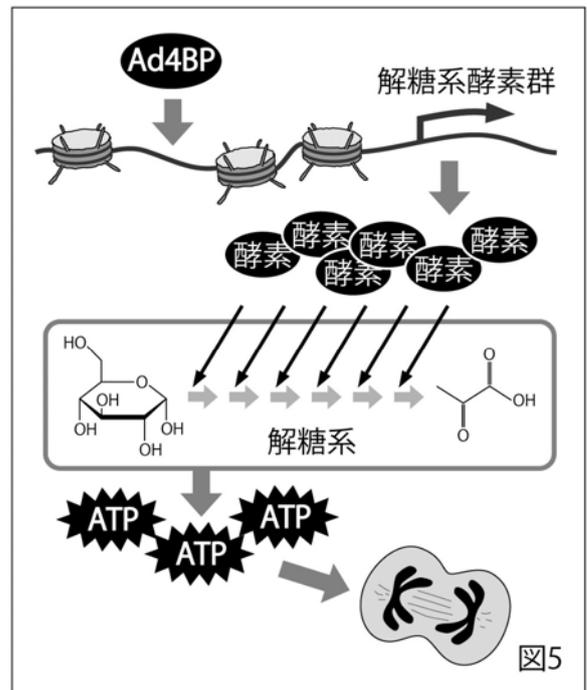
遺伝的制御（研究項目A01）と内分泌制御（研究項目A02）の相互作用

研究項目A01と研究項目A02の研究者はそれぞれ主に遺伝的制御と内分泌制御を解析対象としつつ、相互の制御系の関わりを検討している。この点が本領域でもっとも重要な解析ポイントと位置づけている。そして、この二つの制御系がクロスする分子の実体はクロマチン構造やDNAの修飾によるエピジェネティック制御であるとの観点から解析を行ってきた。そのために、本領域では九州大学ゲノム解析コンソーシアムならびに先端医療医学部門エピジェネティクス分野の全面的協力のもと、医学研究院に設置された次世代シーケンサーによる解析と領域内の須山を中心としたデータ解析の連携を構築した。既に数グループで結果が得られており、これらの解析から以下の点が明らかになってきた。

① 性ホルモン産生細胞分化の遺伝的制御メカニズム

核内受容体型転写因子Ad4BP/SF-1は雌雄生殖腺などの性ホルモン産生組織に発現し、

性ホルモンの産生に必須の一連の遺伝子の転写を制御している。一方、この転写因子の遺伝子破壊マウスでは生殖腺が消失することから、Ad4BP/SF-1はこれらの組織の発生に必須の転写因子であると理解されてきた。しかしながら、生殖腺が消失する理由は不明であった。そこで、精巣ライディッヒ細胞を用い、ChIP-sequence法にてAd4BP/SF-1の標的遺伝子を全ゲノムレベルで同定した。その結果、全ての解糖系遺伝子座の近傍にAd4BP/SF-1の結合を確認するとともに、Ad4BP/SF-1のノックダウン実験では、細胞分裂の低下、解糖系遺伝子の発現低下、細胞内ATPの減少を確認した。また、Ad4BP/SF-1は性ホルモン産生に必要なコレステロールの合成に関与する一群の遺伝子の転写制御も行っていることが示されている。これらの結果から、Ad4BP/SF-1はエネルギー供給ならびにコレステロール供給の両方を制御することで、性ステロイドホルモン産生細胞の生存と機能維持を通じ、内分泌制御系の基盤を構築していることが推測される（図5）。



5 ; 研究成果の公表の状況

① 主な論文等一覧について

研究領域全体の英文論文数 ; 154報、研究領域全体の英文総説数 ; 40報

以下にその一部を記載する。

諸橋 憲一郎 (計13報)

Cbx2, a polycomb group gene, is required for *Sry* gene expression in mice.
Katoh-Fukui Y., Miyabayashi K., Komatsu T., Owaki A., Baba T., Shima S., Kidokoro T.,
Kanai Y., Schedl A., Wilhelm D., Koopman P., Okuno Y., Morohashi K*.
Endocrinology 153, 913-924, 2012

Identification of enhancer specific for fetal Leydig cells in *Ad4BP/SF-1* gene.
Shima Y., Miyabayashi K., Baba T., Otake H., Oka S., Zubair M., Morohashi K*.
Endocrinology 153, 417-425, 2012

DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of Steroidogenic
Factor 1/Adrenal 4 Binding Protein (SF-1/Ad4BP).
Hoivik EA., Bjanesoy TE., Mai O., Okamoto S., Minokoshi Y., Shima Y., Morohashi K.,
Boehm U., Bakke M.*
Endocrinology 152, 2100-2112, 2011

Abnormal epithelial cell polarity and migration of *Emx2* KO embryonic gonads induced by
ectopic EGFR expression.
Kusaka M., Katoh-Fukui Y., Ogawa H., Miyabayashi K., Baba T., Sugiyama N., Sugimoto Y.,
Okuno Y., Kodama R., Iizuka-Kogo A., Senda T., Aizawa S., Morohashi K*.
Endocrinology 151, 5893-5904, 2010

Transcriptional suppression by transient recruitment of ARIP4 to sumoylated nuclear receptor
Ad4BP/SF-1.
Ogawa H., Komatsu T., Hiraoka Y., Morohashi K*.
Mol. Biol. Cell 20, 4235-4245, 2009

Transgenic expression of *Ad4BP/SF-1* in fetal adrenal progenitor cells leads to ectopic adrenal
formation.
Zubair M., Oka S., Parker KL., Morohashi K*.
Mol. Endocrinol. 23, 1657-1667, 2009

Steroid hormones and the development of reproductive organs.
Morohashi K*, Tanaka M.
Sex. Dev. in press *Review*

The fetal and adult adrenal cortex.
Morohashi K*, Zubair M.
Mol. Cell. Endocrinol. 336, 193-197, 2011 *Review*

伊藤 道彦 (計7報)

Apoptotic and survival signaling mediated through death receptor members during
metamorphosis in the African clawed frog *Xenopus laevis*.
Ito M*, Tamura K., Mawaribuchi S., Takamatsu N.
Gen. Comp. Endocrinol. 176, 461-464, 2012

A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*.
Yoshimoto S. Ito M*.
FEBS J. 278, 1020-1026, 2011

Opposite roles of DMRT1 and its W-linked paralogue, DM-W in sexual dimorphism of *Xenopus laevis*: Implications of the ZZ/ZW-type sex-determining system.
Yoshimoto S., Ikeda N., Izutsu Y., Shiba T., Takamatsu N., Ito M*.
Development 137, 2519-2526, 2010

TNF-related apoptosis-inducing ligand1 (TRAIL1) enhances the transition of red blood cells from the larval to adult type during metamorphosis in *Xenopus*.
Tamura K., Mawaribuchi M., Yoshimoto S., Shiba T., Takamatsu N., Ito M*.
Blood 115, 850-859, 2010

A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*.
Yoshimoto S., Ito M*.
FEBS J. 278, 1020-1026, 2011 **Review**

緒方 勤(計49報)

Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure.
Ogata T*, Fumaki M., Yoshida R., Nagata E., Fujisawa Y., Yoshida A., Yoshimura Y.
J. Hum. Genet. in press

Relative frequency of underlying genetic causes for the development of UPD(14)pat-like phenotype.
Kagami M., Kato F., Matsubara K., Sato T., Nishimura G., Ogata T*.
Eur. J. Hum. Genet. in press

Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.
Fuke-Sato T., Yamazawa K., Nakabayashi K., Matsubara K., Matsuoka K., Hasegawa T., Dobashi K., Ogata T*.
Am. J. Med. Genet. A. 158A, 465-468, 2012

Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.
Fumaki M*, Tsuchiya T., Takada S., Kanbara A., Asahara H., Igarashi A., Kamiyama Y., Nishimura G., Ogata T.
Am. J. Med. Genet. A. 158A, 1529-1534, 2012

GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome.
Fukami M., Muroya K., Miyake T., Iso M., Yokoi H., Suzuki Y., Tsubouchi K., Nakagomi Y., Kikuchi N., Horikawa R., Ogata T*.
Endocr. J. 58, 117-121, 2011

Identification of chromosome 15q terminal deletion with telomere sequences and its bearing on genotype-phenotype analysis.
Dateki S., Fukami M., Tanaka Y., Sasaki G., Moriuchi H., Ogata T*.
Endocr. J. 58, 155-159, 2011

Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants.
Fumaki M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H., Hanaki K., Kanzaki S., Ohyama K., Sano T., Nishigaki T., Yokoya S., Binder G., Horikawa R., Ogata T*.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1035-1043, 2011

Steroid 5-reductase-2 deficiency and fertility.
Ogata T*, Matsubara K.
Fertil. Steril. 95, e46, 2011

Mamld1 knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells.

Nakamura M., Fumaki M., Sugawa F., Miyado M., Nonomura K., Ogata T*.

PLoS ONE 6, e19123, 2011

Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis 1 errors.

Matsubara K., Murakami N., Nagai T., Ogata T*.

J. Hum. Genet. 56, 566-571, 2011

Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site. Soneda S., Yazawa T., Fumaki M*, Adachi M., Mizota M., Fujieda K., Miyamoto K., Ogata T.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1881-1887, 2011

Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients.

Ayabe T., Ishizuka B., Maruyama T., Uchida H., Yoshimura Y., Yoshida R., Fumaki M., Nagai T., Ogata T*.

Sex. Dev. 5, 235-240, 2011

Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype.

Dateki S., Kosaka K., Hasegawa K., Tanaka H., Azuma N., Yokoya S., Muroya K., Adachi M., Tajima T., Motomura K., Kinoshita E., Moriuchi H., Sato N., Fumaki M., Ogata T*.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 756-764, 2010

Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency.

Fumaki M*, Nagai T., Mochizuki H., Muroya K., Yamada G., Takitani K., Ogata T.

Mol. Genet. Metab. 100, 269-273, 2010

Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion.

Dateki S., Fumaki M., Uematsu A., Kaji M., Iso M., Ono M., Mizota M., Yokoya S., Motomura K., Kinoshita E., Moriuchi H., Ogata T*.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 4043-4047, 2010

The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.

Kagami M., O'Sullivan MJ., Green AJ., Watabe Y., Arisaka O., Masawa N., Matsuoka K., Fukami M., Matsubara K., Kato F., Ferguson-Smith AC., Ogata T*.

PLoS Genet. 6, e1000992, 2010

Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype.

Yamazawa K., Nakabayashi K., Kagami M., Sato T., Saitoh S., Horikawa R., Hizuka N., Ogata T*.

J. Med. Genet. 47, 782-785, 2010

Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5-reductase-2 deficiency.

Matsubara K., Iwamoto H., Yoshida A., Ogata T*.

Fertil. Steril. 94, 2770.e7-2770.e10, 2010

Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome.

Fumaki M*, Shozu M., Ogata T.

Int. J. Endocrinol. 584807, 2012 **Review**

MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development.

Ogata T*, Sano S., Nagata E., kato F., Fumaki M.

Seminars in Reproductive Medicine* in press *Review

Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis 1.

Ogata T*, Matsubara K., Nagata E., Sano S., Murakami N., Nagai T.

J. Mamm. Ova. Res.* 28, 96-102, 2011 *Review

筒井 和義 (研究分担者) (計54報)

Evolutionary origin of the structure and function of gonadotropin-inhibitory hormone: Insights from lampreys.

Osugi T., Daukss D., Gazda K., Ubuka T., Kosugi T., Nozaki M., Sower S.A., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 153, 2362-2374, 2012**

Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK pathway in LβT2 cells.

Son YL., Ubuka T., Millar R.P., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 153, 2332-2343, 2012**

Acute stress increases the synthesis of 7α-hydroxypregnenolone, a new key neurosteroid stimulating locomotor activity, through corticosterone action.

Haraguchi S., Koyama T., Hasunuma I., Okuyama S., Ubuka T., Kikuyama S., Do Rego JL., Vaudry H., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 153, 794-805, 2012**

Identification, expression, and physiological functions of Siberian hamster gonadotropin-inhibitory hormone.

Ubuka T., Inoue K., Ukena K., Kriegsfeld L.J., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 153, 373-385, 2012**

Characterization of novel RFamide peptides in the central nervous system of the brown hagfish: isolation, localization, and functional analysis.

Osugi T., Uchida K., Nozaki M., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 152, 4252-4264, 2011**

Effects of gonadotropin-inhibitory hormone on folliculogenesis and steroidogenesis of cyclic mice.

Singh P., Krishna A., Tsutsui K.

***Fertil. Steril.* 95, 1397-1404, 2011**

Identification, localization and function of a novel avian hypothalamic neuropeptide, 26RFa, and its cognate receptor, GPR103.

Ukena K., Tachibana T., Iwakoshi-Ukena E., Saito Y., Minakata H., Kawaguchi R., Osugi T., Tobari Y., Leprince J., Vaudry H., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 151, 2255-2264, 2010**

Prolactin increases the synthesis of 7α-hydroxypregnenolone, a key factor for induction of locomotor activity, in breeding male newts.

Haraguchi S., Koyama T., Hasunuma I., Vaudry H., Tsutsui K*.

***Endocrinology* 151, 2211-2222, 2010**

Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6.

Doi M., Takahashi Y., Komatsu R., Yamazaki F., Yamada H., Haraguchi S., Emoto N., Okuno Y., Tsujimoto G., Kanematsu A., Ogawa O., Todo T., Tsutsui K., Horst G.T., Okamura H.

***Nature Medicine* 16, 67-74, 2010**

Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus.

Chowdhury VS., Yamamoto K., Ubuka T., Bentley GE., Hattori A., Tsutsui K*.
Endocrinology 151, 271-280, 2010

Neurosteroid biosynthesis and action during cerebellar development.

Tsutsui K*.

Cerebellum, in press **Review**

Neurosteroid biosynthesis in the brain of amphibians.

Vaudry H., Do Rego JL., Burel D., Luu-The V., Pelletier G., Tsutsui K.

Front. Endocrin. 2, 1-9, 2011 **Review**

Discovery and evolutionary history of GnIH and Kisspeptin: New key neuropeptides controlling reproduction.

Tsutsui K*, Bentley GE., Kriegsfeld LJ., Osugi T., Seong JY., Vaudry H.

J. Neuroendocrinol. 22, 716-727, 2010 **Review**

The roles of RFamide-related peptide-3 (RFRP-3) in mammalian reproductive function and behaviour.

Kriegsfeld LJ., Gibson E.M., Williams III W.P., Zhao S., Mason A.O., Bentley G.E. Tsutsui K.

J. Neuroendocrinol. 22, 692-700, 2010 **Review**

Phylogenetic aspects of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its homologs in vertebrates.

Tsutsui K*.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1200, 75-84, 2010 **Review**

須山 幹太(計2報)

A network of conserved co-occurring motifs for the regulation of alternative splicing.

Suyama M., Harrington ED., Vinokourova S., von Knebel Doeberitz M., Ohara O. Bork P*.

Nucleic Acids Res. 38, 7916-7926, 2010

山田 源(計11報)

Essential roles of androgen signaling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation.

Murashima A., Miyagawa S., Ogino Y., Nishida-Fukuda H., Araki K., Matsumoto T., Kaneko T., Yoshinaga K., Yamamura KI., Kurita T., Kato S., Moon A.M., Yamada G*.

Endocrinology 152, 1640-51, 2011

Genetic analysis of Hedgehog signaling in ventral body wall development and the onset of omphalocele formation.

Matsumaru D., Haraguchi R., Miyagawa S., Motoyama J., Nakagata N., Meijlink F., Yamada G*.

PLoS One 20, e16260, 2011

The role of Sonic hedgehog-Gli2 pathway in the masculinization of external genitalia.

Miyagawa S., Matsumaru D., Murashima A., Omori A., Satoh Y., Haraguchi R., Motoyama J., Iguchi T., Nakagata N., Hui, C Yamada G*.

Endocrinology 152, 2894-903, 2011

Antagonistic crosstalk of Wnt/beta-catenin/Bmp signaling within the Apical Ectodermal Ridge (AER) regulates interdigit.

Villacorte M., Suzuki K., Hayashi K., Chuva de Sousa-Lopes S., Haraguchi R., Taketo M.M., Nakagata N., Yamada G*.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 391, 1653-1657, 2010

Sonoporation for gene transfer into embryos.

Ohta S., Yukiko O., Suzuki K., Kamimura M., Tachibana K., Yamada G*.

Cold Spring Harb Protoc, 3, prot5581, 2011 **Review**

田中 実(計9報)

Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Müllerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka.

Nakamura S., Watanabe I., Nishimura T., Picard J-Y., Toyoda A., Taniguchi Y., di Clemente N., Tanaka M*.

Development 139, in press

Analysis of medaka *sox9* orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance.

Nakamura S., Watanabe I., Nishimura T., Toyoda A., Taniguchi Y., Tanaka M*.

PLoS ONE 7, e29982, 2012

Identification of germline stem cells in the ovary of teleost medaka.

Nakamura S., Kobayashi K., Nishimura T., Higashijima S., Tanaka M*.

Science 328, 1561- 1563, 2010

武山 健一(計11報)

Ecdysone receptor (EcR) suppresses lipid accumulation in the *Drosophila* fat body via transcription control.

Kamoshida Y., Fujiyama-Nakamura S., Kimura S., Suzuki E., Lim J., Shiozaki-Sato Y., Kato S., Takeyama K*.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 421, 203-207, 2012

Epigenetic silencing of core histone genes by HERS in *Drosophila*.

Ito S, Fujiyama-Nakamura S, Kimura S, Lim J, Kamoshida Y, Shiozaki-Sato Y, Sawatsubashi S., Suzuki E., Tanabe M., Ueda T., Murata T., Kato H., Ohtake F., Fujiki R., Miki T., Kouzmenko A., Takeyama K., Kato S*.

Mol. Cell 45, 494-504, 2012

JMJD5, a Jumonji C (JmjC) domain-containing protein, negatively regulates osteoclastogenesis by facilitating NFATc1 protein degradation.

Youn MY., Yokoyama A., Fujiyama-Nakamura S., Ohtake F., Minehata K., Yasuda H., Suzuki T., Kato S., Imai Y*.

J. Biol. Chem. 287, 12994-13004, 2012

GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination.

Fujiki R., Hashiba W., Sekine H., Yokoyama A., Chikanishi T., Ito S., Imai Y., Kim J., He HH., Igarashi K., Kanno J., Ohtake F., Kitagawa H., Roeder RG., Brown M., Kato S*.

Nature 480, 557-560, 2011

A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor.

Sawatsubashi S., Murata T., Lim J., Fujiki R., Ito S., Suzuki E., Tanabe M., Zhao Y., Kimura S., Fujiyama S., Ueda T., Umetsu D., Ito T., Takeyama K., Kato S*.

Genes. Dev. 24, 159-70, 2010

Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor alpha through histone deacetylase 1.

Matsuyama R., Takada I., Yokoyama A., Fujiyama-Nakamura S., Tsuji N., Kitagawa H., Fujiki R., Kim M., Kouzu-Fujita M., Yano T., Kato S*.

J. Biol. Chem. 285, 18166-18176, 2010

<公募研究>

黒岩 麻里(計3報)

Additional copies of *CBX2* in the genomes of males of mammals lacking *SRY*, the Amami spiny rat (*Tokudaia osimensis*) and the Tokunoshima spiny rat (*Tokudaia tokunoshimensis*).

Kuroiwa A*, Handa S., Nishiyama C., Chiba E., Yamada F., Abe S., Matsuda Y.
Chromosome Res. 19, 635-44, 2011

The Y chromosome of the Okinawa spiny rat, *Tokudaia muenninki*, was rescued through fusion with an autosome.

Murata C., Yamada F., Kawauchi N., Matsuda Y., Kuroiwa A*.
Chromosome Res. 20, 111-25, 2011

金井 克晃(計5報)

Evidence for almost complete sex-reversal in bovine freemartin gonads: formation of seminiferous tubule-like structures and transdifferentiation into typical testicular cell types. Harikae K*, Tsunekawa N., Hiramatsu R., Kurohmaru M., Toda S., Kanai Y.
J. Reprod. Develop. 2012 (in press)

Cyclical and patch-like GDNF distribution along the basal surface of Sertoli cells in mouse and hamster testes.

Sato T., Aiyama Y., Ishii-Inagaki M., Hara K., Tsunekawa N., Harikae K., Uemura-Kamata M., Shinomura M., Zhu XB., Maeda S., Kuwahara-Otani S., Kudo A., Kawakami H., Kanai-Azuma M., Fujiwara M., Miyamae Y., Yoshida S., Seki M., Kurohmaru M., Kanai Y*.
PLoS One 6, e28367, 2011

三浦 郁夫(計2報)

An X-linked body color gene of the frog *Rana rugosa* and its application to the molecular analysis of gonadal sex differentiation.

Miura I*, Kitamoto H., Koizumi Y., Ogata M., Sasaki K.
Sex. Dev. 5, 250-258, 2011

高田 修治(計3報)

Complex genomic rearrangement in the SOX9 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.

Fukami M^{#*}, Tsuchiya T[#], Takada S[#], Kanbara A., Asahara H., Igarashi A., Kamiyama Y., Nishimura G., Ogata T. ([#]equal first authors)
Am. J. Med. Genet. in press

Current strategies for microRNA research.

Takada S*, Asahara H*.
Mod. Rheumatology in press **Review**

佐藤 隆史(計4報)

Androgen receptor counteracts Doxorubicin-induced cardiotoxicity in male mice.

Ikeda Y., Aihara K., Akaike M., Sato T., Ishikawa K., Ise T., Yagi S., Iwase T., Ueda Y., Yoshida S., Azuma H., Walsh K., Tamaki T., Kato S., Matsumoto T*.
Mol. Endocrinol. 24, 1338-1348, 2010

生水 真紀夫(計2報)

Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants.

Fukami M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H., Hanaki K., Kanzaki S., Ohyama K., Sano T., Nishigaki T., Yokoya S., Binder G., Horikawa R., Ogata T.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1035-1043, 2011

大久保 範聡(計5報)

Sex differences in the expression of vasotocin/isotocin, gonadotropin-releasing hormone, and tyrosine and tryptophan hydroxylase family genes in the medaka brain. Kawabata Y., Hiraki T.,

Takeuchi A., Okubo K*.

Neuroscience, in press

Time-of-day-dependent changes in GnRH1 neuronal activities and gonadotropin mRNA expression in a daily spawning fish, medaka.

Karigo T., Kanda S., Takahashi A., Abe H., Okubo K., Oka Y*.

Endocrinology, in press

Sex differences in aromatase gene expression in the medaka brain.

Okubo K*, Takeuchi A., Chaube R., Paul-Prasanth B., Kanda S., Oka Y., Nagahama Y.

J. Neuroendocrinol. 23, 412-423, 2011

東 浩太郎(計1報)

Genomic and non-genomic actions of estrogen: recent developments.

Azuma K., Inoue S*.

BioMolecular Concepts, in press *Review*

木村 彰方(計9報)

Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy.

Otsuka H., Arimura T., Abe T., Kawai H., Aizawa Y., Kubo T., Kitaoka H., Nakamura H., Nakamura K., Okamoto H., Ichida F., Ayusawa M., Nunoda S., Isobe M., Matsuzaki M., Doi YL., Fukuda K., Sasaoka T., Izumi T., Ashizawa N., Kimura A*.

Circ. J. 76, 453-461, 2012

Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the Z-disc assembly and enhance the sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes.

Arimura T., Ishikawa T., Nunoda S., Kawai S., Kimura A*.

Hum. Mutat. 32, 1481-1491, 2011.

Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (genetic-side).

Kimura A*.

Circ. J. 75, 1756-1765, 2011

A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of MyD88 gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese.

Chen Z., Nakajima T., Inoue Y., Kudo T., Jibiki M., Iwai T., Kimura A*.

J. Hum. Genet. 56, 545-547, 2011

菊水 健史(計2報)

Cross fostering experiments suggest that mice songs are innate.

Kikusui T., Nakanishi K., Nakagawa R., Nagasawa M., Mogi K., Okanoya K*.

PLoS One 6, e17721, 2011

福井 由宇子(計2報)

Cbx2, a polycomb group gene, is required for *Sry* gene expression in mice.

Katoh-Fukui Y., Miyabayashi K., Komatsu T., Owaki A., Baba T., Shima Y., Kidokoro T., Kanai Y., Schedl A., Wilhelm D., Koopman P., Okuno Y., Morohashi K*.

Endocrinology 153, 913-924, 2012

② ホームページについて

領域の発足と同時に領域ホームページを立ち上げ、領域内の連絡や外部への情報発信を行っている。URL: <http://www.seisa.med.kyushu-u.ac.jp/index.html>
(来訪者数についてはカウンターを設置していなかったため不明)

ホームページ構成

トップページ、研究概要、領域活動、研究業績、研究組織・連絡先の6項目からなり、さらにポップアップページなどでそれぞれの項目の詳細な内容紹介等を行っている。上記の領域専用のホームページを2010年7月に開設した。現在(2012年6月)までに34回の更新を行い、以下の活動を行っている。

平成 22 年度～平成 26 年度 文部科学省科学研究費補助金
新学術領域研究「性差構築の分子基盤」
Molecular mechanisms for establishment of sex differences

トップ Home | 研究概要 Outline | 領域活動 Activities | 研究業績 Results | 研究組織・連絡先 Organization

最終更新日：2012年6月31日

【班友の募集】

◎「本領域では、性差に興味のある研究者を班友として募集しています」
より多くの研究者に「性差」研究に関心を持ってもらい、かつその研究の場を広げるために、新学術領域「性差」では班友を募集することになりました(科研費申請資格のある方)。班友には領域会議とHP更新がメールにて案内され、領域会議の参加も可能となります。ご希望の方はこのフォームに記入の上、seisa@med.kyushu-u.ac.jpまでお申し込み下さい。

【領域からのメッセージ】

▲2011.05.06 新年度の挨拶—公募研究を迎えて(領域代表・藤橋 喜一郎)
[領域からのメッセージアーカイブ](#)

【News & Information】

◎2012.04.01 公募研究三選グループと星出グループが研究対象としている動物がChromosome Research Special Issueの表紙を飾りました。 [News](#)

◎2012.02.24 第4回領域会議のお知らせ(和歌山市)
日程：2012年9月9日(日)～11日(火)
文科省のヒアリングと重なったため日程が変更となりました。詳細はまたご連絡します。

◎2012.02.09 計画研究団中グループの論文が科学新聞に掲載されました

◎2012.01.30 スズロイド産生とその機能についての研究会が開催されました

◎2011.12.26 公募研究三選グループの研究論文がFaculty of 1000に選ばれました

[News & Information アーカイブ](#)

本領域の目的と方針の公開

本領域の目的と取り組み方について研究概要ページで解説するとともに、研究組織・連絡先のページでは研究領域の組織と研究代表のテーマ、所属、連絡先を公開している。また領域の全体方針は、領域代表からのメッセージを読むことで領域構成員が共有できるようにしている。

研究内容の一般への公開

本領域では研究内容を広く公開するために、市民公開シンポジウムや公開研究会を実施し、トップページのNew & Informationで案内を行っている。さらに、その詳しい内容と実際の様子は、領域活動のページで報告している。また研究業績のページでは、論文や総説の発表状況を逐一公開するとともに、研究トピックスのページでは領域メンバーの研究をピックアップし、判りやすく噛み砕いた形(大学での一般生物を学んだことのある方を対象)でコンパクトに公開している。

領域メンバーへの情報伝達と研究の活性化

トップページのNew & Informationでは、本領域のメンバーの研究業績をトピックスとしてお知らせするとともに、メディアを通じた活動、受賞の報告なども積極的に掲載し、本領域研究の活性化を促している。領域会議などの主要な会議の予定や詳細な案内もトップページと領域活動のページで領域メンバーに周知をはかっている。

班友の募集

性差研究に関心を持つ研究者との研究交流を促進するため、トップページで班友の募集案内を行っている。現在までに3名の研究者がこの案内を見て、班友として登録している。

③ 公開発表について

【国内外でのシンポジウムやセミナーの開催状況】

諸橋 憲一郎

第 84 回日本内分泌学会シンポジウム (2011 年 4 月 21 日～23 日)

神戸国際会議場・神戸国際展示場 (神戸市)

シンポジウム：核内受容体と内分泌代謝疾患 update

緒方 勤

第 84 回日本内分泌学会学シンポジウム (2012 年 4 月 21 日)

名古屋国際会館 (名古屋市)

シンポジウム：希少疾患から学ぶ内分泌病態生理

筒井 和義(研究分担者)

第 14 回国際内分泌会議シンポジウム (2010 年 3 月 27 日)

京都国際会館 (京都市)

シンポジウム：New peptides in comparative endocrinology

田中 実

プラクティカルコース (2010 年 1 月 26 日～2 月 2 日)

基礎生物学研究所 (愛知県岡崎市)

The 5th International Training Course Developmental Genetics of Medaka and Zebrafish

(国内外講師 5 名と選抜された国外受講生 16 名で medaka 技術のコース)

武山 健一

第 30 回日本骨代謝学会学術集会シンポジウム (2012 年 7 月 20 日)

京王プラザホテル (東京都新宿区)

シンポジウム：核内受容体と骨代謝

金井 克晃

第 26 回モロシヌス研究会 (2012 年 6 月 15 日～16 日)

東京大学・弥生講堂一条ホール、中島董一郎記念ホール (東京都文京区)

シンポジウム名：「発生・生殖生物学の最前線」

菊水 健史

First Asia-Pacific Conference on Integrative Behavioral Science (2011 年 7 月 23 日～28 日)

Shaanxi Normal University, Xi'an, China

Integrative Symposium on Behavior and its Neuro-Mechanisms

【国内外の会議等での招待講演】

諸橋 憲一郎

第 84 回日本内分泌学会 (2012 年 4 月 19 日～21 日)、名古屋国際会議場 (名古屋市)

教育講演；胎仔ライディッヒ細胞と成獣ライディッヒ細胞の異質性について

第 16 回日本生殖内分泌学会 (2011 年 11 月 19 日)、シェーンバッハ・サボー (東京)

招待講演；生殖腺におけるステロイドホルモン産生

Gordon Research Conference, 2010 Reproductive Tract Biology (Aug. 15-19, 2010)

Andover, New Hampshire, USA

Keynote Lecture; Molecular and Cellular Mechanisms of Testis Differentiation

43 rd Annual Meeting of the Society for the Study of Reproduction (July 28-Aug 3, 2010)

Milwaukee, USA

Symposium; Lineage of Testicular Leydig cells and Adrenal Cortex

14th Adrenal Cortex Conference; The Keith K Parker Memorial Symposium (June 16-18, 2010)

San Diego, USA

Memorial Lecture; Ad4BP/SF-1 as the key factor for steroidogenic cell development

14th International Congress of Endocrinology, ICE2010 (Mar. 26-30, 2010)

Kyoto, Japan

Invited Speaker; Implication of Ad4BP/SF-1 into Adrenal Development

Fifth International Symposium on the Biology of Vertebrate Sex Determination (Apr. 20-24, 2009)

Kona, Hawaii, USA

Invited Speaker; Molecular Mechanisms for the Functions and Structures of Tissue Specific Enhancers

伊藤 道彦

7th International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurobiology (ISAREN)

(July 11-13, 2011) Ann Arbor, USA

Transition of Blood Cells from Larva to Adult.

緒方 勤

第 114 回日本小児科学会学術集会 (2011 年 8 月 12 日～14 日)

グランドプリンスホテル高輪 (東京都港区)

特別講演; 小児成長発達とゲノムインプリンティング

第 18 回日本胎盤学会学術集会 (第 28 回日本絨毛性疾患研究会と併催) ワークショップ

(2010 年 9 月 30 日～10 月 1 日)、ホテル日航熊本 (熊本市)

基調講演; Placental Mesenchymal Dysplasia (PMD)と Beckwith-Wiedemann syndrome (BMD)

日本アンドロロジー学会第 29 回学術大会・第 16 回精子形成・精巣毒性研究会共同開催学会

(2010 年 7 月 30 日～31 日)、日本獣医生命科学大学 (東京都武蔵野市)

特別講演; 性分化疾患研究の最前線

The 6th International Symposium on the Biology of Vertebrate Sex Determination (Apr. 23-27, 2012)

Kona Hawaii, USA

Invited Lecture; Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: A Unique Disease Leading to Disorders of Sex Development in Both 46,XY and 46,XX Patients.

The 13th European Congress of Endocrinology (ECE 2011) (Apr. 30-May 4, 2011)

Rotterdam, Netherlands

Plenary Lecture; Disorders of Sex Development: Recent Progress.

6th Copenhagen Workshop on Endocrine Disruptors (COW 2011) (Apr. 26-29, 2011)

Copenhagen, Denmark

Plenary Lecture; Genetic susceptibility to endocrine disruptors: Estrogen receptor polymorphisms.

筒井 和義 (研究分担者)

第 84 回日本内分泌学会学術総会 (2011 年 4 月 22 日)

神戸国際会議場・神戸国際展示場 (神戸市)

教育講演; ニューロステロイドの生合成とオーガナイジング作用

The 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry (ICCPB2011)

(June 3, 2011) Aichi, Japan

Discovery and evolutionary history of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a new key neuropeptide controlling reproduction.

山田 源

第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会シンポジウム (BMB2010)

(2011 年 12 月 11 日) 東京大学 安田講堂 (東京都文京区)

招待シンポジスト; 性差の不思議; 生殖器の形成から病気まで

自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター「10 周年記念シンポジウム」

(2011 年 2 月 10 日) 基礎生物学研究所 (愛知県岡崎市)

招待シンポジスト; 細胞増殖因子シグナルと性差

The 6th Sexual differentiation international meeting (Apr. 22-29, 2012)

King Kamehameha's Kona Beach Hotel, Hawaii, USA
Invited Speaker; Wnt- Foxa Genetic Cascade for Uterine gland formation.
Hedgehog signaling in Development Evolution and Disease 2012 (Mar. 18-21, 2012)
Biopolis Singapore Auditorium, Level 2, Singapore
Invited Speaker; Integrated Hedgehog signals in urogenital/reproductive organ formation.
The 6th Asian Pacific Organization for Cell Biology (APOCB) Congress (Feb. 26-28, 2011)
Invited Speaker; Molecular mechanisms of organogenesis for reproductive organs.
The 4th AFLAS(Asian Federation of Laboratory Animal Science Association) (Nov. 9-11, 2010)
Taipei Shangri La Hotel, Taipei
Invited Speaker; Mutant mouse models to study organogenesis of reproductive organs.
Reproductive organ formation (June 18, 2010)
Shanghai Chinese Academy, Shanghai, China
Invited Speaker; Developmental Mechanism and Disease-joint meeting of Dev. Dyn. And SIBCB.
Gordon Research Conferences (GRC). Reproductive Tract Biology (Aug. 16, 2010)
Proctor Academy, Andover, USA
Invited Speaker; Signaling pathways for external genitalia development.
ICE 2010 (Mar. 27, 2010)
Sakura-Swan Room, the International Convention Center, Kyoto, Kyoto, Japan
Invited Speaker; Wnt signal mediated external genitalia masculinization.

田中 実

熱帯生物圏研究センター主催 シンポジウム (2011年2月23日~24日) 沖縄
招待講演 ; メダカ研究から見える性の多様性
The 13rd UK-Japan Annual Scientific Workshop on Research into Environmental Endocrine
Disrupting Chemicals (Dec. 8, 2011) Nagasaki, Japan
Plenary Lecture; A New Ovarian Structure That Supports Continuous Production of Eggs
9th International Symposium on Reproductive Physiology of Fish (Aug. 9-14, 2011)
Cochin, India
Plenary Lecture; Ovarian Structure that support reproductive cycle – Germline stem cells and their
niche structure in ovary
NUS (National University of Singapore) Seminar (Mar. 16, 2011)
at NUS, Singapore
Invited Speaker Germline Stem Cells in Medaka Ovary
JSDB-SDB (日本/米国発生生物学会) Joint-Meeting (Aug. 7, 2010)
Albuquerque, NM, USA
Invited Speaker; The Plasticity of Sex

黒岩 麻里

10th International Symposium on Avian Endocrinology 2012 (June 6, 2012)
Nagaragawa Convention Center, Gifu, Japan
CHH is a new gene involved in the gonadal differentiation of chicken.

金井 克晃

Faculty of Veterinary Technology, Kasetsart University (February 28, 2012)
Bangkok, Thailand
Invited lecture; A gene-dosage function of Sox17 in gallbladder / bile duct morphogenesis

三浦 郁夫

Workshop “Evolution of sex chromosomes and sex determination in vertebrates” (Apr. 20-22, 2011)
University of Canberra, Canberra, Australia
Recent topics on sex of the frog *Rana rugosa*

生水 真紀夫

日本アンドロロジー学会 第30回学術大会・第17回精子形成・精巣毒性研究会
(2011年7月22日～23日) 都市センターホテル (東京都千代田区)
アロマターゼ活性とその調節

大久保 範聡

9th International Symposium on Reproductive Physiology (Aug. 10, 2011)
Cochin, India
Sex differences in estrogen and androgen signaling in the medaka brain.

東 浩太郎

第30回日本骨代謝学会学術集会 (2012年7月19日～21日)
京王プラザホテル (東京都新宿区)
招待講演; 核内受容体 SXR/PXR を介するビタミン K の骨関節保護作用

菊水 健史

First Asia-Pacific Conference on Integrative Behavioral Science (July 23-28, 2011)
Shaanxi Normal University, Xi'an, China
Male song communication in mice

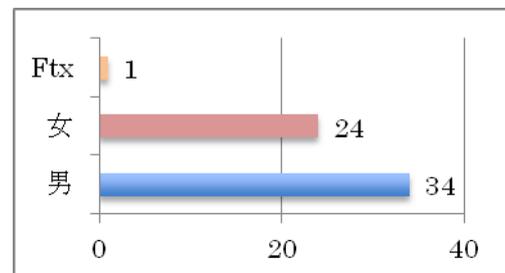
④「国民との科学・技術対話」について

2011年9月24日に札幌市男女共同参画センターにて、市民公開シンポジウム「性の不思議—女と男—」を開催した。このシンポジウムの開催は新学術領域研究「性差構築の分子基盤」が主催し、日本動物学会と札幌市男女共同参画センターに共催組織としてご協力頂いた。また、2009年1月に放送されたNHKスペシャル「女と男～最新科学が読み解く性～」の作製に本領域のメンバーが協力したことから、このシンポジウムではNHKプロデューサーの高間大介氏ならびにサイエンスライターの坂元志歩氏の参加を得るとともに、一般市民の方が理解しやすいようNHKスペシャルの画像をふんだんに使用することができた。当日のプログラムは、第1部「性を決める」と第2部「性を理解する」からなり、それぞれ黒岩麻里准教授（北大）に「性を決める遺伝子」、大久保範聡准教授（東大）に「性決定の多様性」、菊水健史教授（麻布大）に「性差を作るホルモン」、杉野法広教授（山口大）に「性差と疾患」について講演して頂いた。

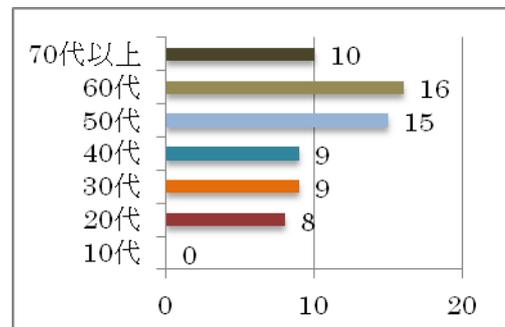


当日の参加者は105名であった。参加者の理解度などを知る目的でアンケート調査を行い、67名から調査書を回収した。以下に結果を示す。

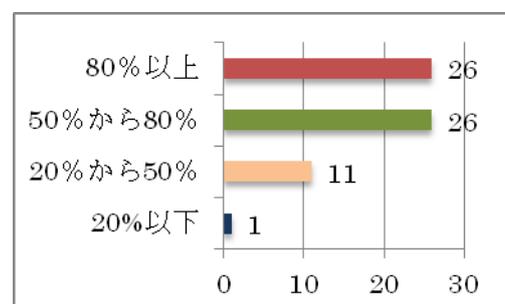
【参加者の性別】 若干男性が多かったが、お一人のみ、性別を答えることを控えたという参加者があった。アンケートの文章から、この方はいわゆる性同一性障害(Ftx)で悩んでいる様子であった。「性に悩む人達への配慮がもう少し見れば良いと感じた」との意見があったことから、性別を尋ねることに対する配慮が必要ではないかと感じた。



【参加者の年齢】 40代以降の参加者が、全体の7割以上であった。開催にあたって札幌市内の高校にポスターを配布するなど、若い世代の参加を期待していたが、10代の参加者はなかった。何を通じてシンポジウムの開催を知ったのかとの問いには、「広報さっぽろ」（札幌市の広報誌）、ポスター、新聞などが上位であった。高校生の参加を得るには更に工夫が必要のようである。



【理解度】 およそ8割の参加者が50%以上を理解したと答えている。これまでに開催してきた市民公開シンポジウムの反省に立ち、今回のシンポジウムでは映像、写真をふんだんに使ったスライドを準備するとともに、できる限り専門用語を使わないなど、参加者の理解度を意識した。このことが参加者の理



解を助けたのではないかと考えられる。このことを支持する意見として、「高度な学問結果を噛みくだいて民間人にもわかりやすくお話しして下さい」「映像と合わせて解りやすかった」「ズブの素人ですが、聞いていて本当に面白かったです。内容がハイレベルで濃いのに私でもよくわかりました」などの感想があった。

【参加した理由】「性」「性差」「性差医療」「動物行動学」「遺伝子学」「自然科学」に興味があったという理由が圧倒的に多かった。わざわざ休日に足を運ぶのであるから、シンポジウムの内容に興味を持つ人の参加が多いことは納得できる結果であった。一方で、「性的少数者関連の活動をしているため」「自分自身がトランスジェンダーであるため、性自認と食い違っている自分の身体的性別を生物学的に理解し、どこでどのように折り合いをつけるか考えるため（ホルモンや染色体の支配から解放されたい）」など、複雑な事情を抱える参加者がいた。

【どの話題に興味を持ったか】当初は「性差と疾患」に関する話題に、興味を持って聞いてもらえるのではないかと予想していたが、実際のアンケートの結果では、「現在閉経して2年、更年期障害がいなか、悩み色々あったものですから、今後は健やかな生活をするために、かかりつけの医師と相談する目安（参考）になりました」「人間では、性差による疾患の発症率に差がある事など、参考になりました」などの感想がある一方で、意外にも「性決定遺伝子」「魚の性転換」「脳の性差」などの基礎的研究に対する感想が多く見受けられた。

今回の市民公開シンポジウムは本研究領域のアウトリーチ活動の一貫として行ったものであった。このシンポジウムを開催するにあたり、目標としたことは納税者である一般市民に、我々の日々の研究活動を理解してもらうことであった。このことが達成されたかどうか分からないが、性についての興味深い現象や研究成果の少なくとも一部を理解してもらったものと考えている。本領域では再度、市民公開講座の開催を予定している。

6 ; 研究組織と各研究項目の連携状況

領域内での連携の状況を把握する上で、領域内共同研究の実施件数が一つの目安となる。本領域においては、**実験技術の提供、実験材料の供与（マウス、メダカ、抗体など）を含む共同研究が既に34件行われている**。実質的な研究上での連携が本領域の目的の達成には不可欠であるとの認識から、領域としても研究の連携を強く促しており、今後さらに共同研究の実施件数が増えると思われる。以下に、連携に向けた取り組みを記す。

【総括班の支援体制による連携】

本領域では、性差構築を制御する遺伝的制御系と内分泌制御系の解析を中心に据えているため、それぞれの制御系を対象として、研究項目A01「遺伝的制御による性差構築」ならびに研究項目A02「内分泌制御による性差構築」を設定している。また、これら二つの制御系の相互作用が性差構築の重要な分子基盤を形成するとの観点から、相互作用の分子の実体をクロマチン構造の性差に求めることで、研究項目間の連携を計ることとしていた。そこで、この連携を実質的なものとするために、総括班に技術支援担当を置き（九州大学大学院医学研究院エピジェネティクス研究分野の大川恭行准教授の協力のもと諸橋研究室で対応）、次世代シーケンサーを用いたChIP-sequence解析や発現プロファイル解析などの実験をいち早く立ち上げ、領域内へのサポート体制を確立した。また、次世代シーケンサーによる解析からは膨大なデータが得られるとともに、データの解析に当たっては個々の研究者の要望にあった解析を行わなければならない。これについては、領域内の須山らによってデータ解析のサポート体制が整えられている。既に、以下のプロジェクトからデータが得られており、今後さらに新たな解析が予定されている。

- ① 胎仔から成獣期の胎仔ライディッヒ細胞内におけるmRNA発現プロファイル解析
- ② 成獣ライディッヒ細胞を用いたChIP-sequence解析
- ③ ステロイドホルモン産生細胞を用いたChIP-sequence解析
- ④ 胎仔期生殖器の間葉細胞のmRNA発現プロファイル解析
- ⑤ 性分化時の生殖細胞ならびに支持細胞のmRNA発現プロファイル解析
- ⑥ 性分化時の生殖細胞全ゲノムレベルでのメチル化領域の解析

また、本領域ではメダカとマウスを主なモデル動物と位置づけ、遺伝子改変動物の作出と供与、解析ツールの提供などを行ってきた。コンディショナルな遺伝子破壊動物は、本領域研究に共通の実験材料である。現在までに、熱誘導でCreを発現するメダカ、熱誘導が蛍光でモニターできるメダカ、Creの組換えが蛍光でモニターできるメダカなどを作出ならびに配布してきた。また、マウスについてはタモキシフェン誘導型のマウス系統（Cag-CreTM、Rosa CreTM、内胚葉系器官での組み替え用系統Shh CreTM、Fox CreTM 等、外胚葉系用の系統Wnt7A CreTM、K5 Cre、および間葉系用の系統 Gli 1 CreTM等多数）を含む11系統を収集し、その組み替え活性の検討を完了した。昨年度より、配布を開始したところである。また、生殖器官における器官形成異常、発生異常解析については、組織的解析や、マーカー解析など、資料交換を通じて研究支援を行っている。

これらの支援活動は計画研究ならびに公募研究の効率的な推進に支援するためのものであるが、同時に実験方法・実験技術・実験材料の共有化を通じ、各研究グループ間の相互の連携の基礎が順調に構築されている。また、先にも述べたように研究項目A01と研究項目A02の間の連携は本領域研究の目的達成のためには必須の事項であることから、特に次世代シーケンサーを用いた解析のサポート体制を整えてきた。今後はデータ解析の結果を領域内で議論・共有化することを通じ、さらなる連携を構築する予定である。

【研究会の開催】

本領域では1年に1回、領域会議を開催し、各研究グループの進展状況の確認と討論を行っている。領域会議では、研究代表者による成果報告の他に、若手にはポスター発表の機会を与えている。また、領域会議に加えて、初年度に若手を中心とする研究会を開催した。この研究会は領域内にとどまることなく、性差研究に関心をもっている領域外の若手研究者の積極的な参加を促した。初年度は公募研究の申請の年度であったため、多くの参加があり、活発な議論が行われた。

また本領域では、領域の研究内容の中からテーマを絞った研究会を開催している。昨年度は、「ステロイド産生・ステロイドの分子生物学」のタイトルのもと、領域内の研究者ならびに領域外からも演者を招き、講演と質疑を行った。特に、最近注目を集めている新たな男性ホルモンに関する情報交換を行った。この研究会には計画研究、ならびに公募研究の代表者と研究室の若手が参加し、情報の交換ならびに共同研究に向けた話し合いが行われた。このような研究会は、若手層、特に公募研究として参加する研究者と計画研究の連携の機会を設けることを、一つの目的としたものであった。

本年度は、先に述べたように領域内で次世代シーケンサーを用いた解析結果が集積しつつあることから、この解析方法や解析結果を議論する場を設けることで、より広範に、そして実質的な連携の構築を目指す。特に、次世代シーケンサーを用いる解析で問題となるのは、GFPなどでラベルされた細胞を分取して用いることから、限られた細胞数しか使用できないことである。この点を克服するための試みは行われているが、現時点ではより多くの個体を用いことで細胞数を増やす方が信頼できる結果が得られている状況である。しかしながらこの問題には多くの本領域の研究者が直面していることから、米国でこの問題について対応策を講じている研究者を招いた研究会の開催を予定している。

本領域に参加している研究者

研究項目A01「遺伝的制御による性差構築」

【計画研究】

性特異的エンハンサーを介した性差構築	九州外学大学院医学研究院	諸橋憲一郎 嶋雄一 馬場崇
W染色体とY染色体に制御される性差構築	北里大学理学部	伊藤道彦 田村啓
ヒト疾患解析にもとづく性差構築機序の解明	浜松医科大学医学部	緒方勤
	国立成育医療研究センター	深見真紀 鏡雅代
	早稲田大学教育・総合科学 学術院	筒井和義
ゲノム情報解析にもとづく性差構築機構の解明	九州大学生体防御医学研究所	須山幹太
	自然科学研究機構基礎生物学研究所	内山郁夫

【公募研究】

鳥類特異的な生殖腺性差構築に関わる新規遺伝子の解析	北海道大学大学院理学研究院	黒岩麻里
哺乳類の卵巣の自然発症的な雄性化の分子基盤	東京大学大学院農学生命科学研究科	金井克晃
ツチガエル地域集団における生殖腺性差構築システムの多様性と普遍性	広島大学大学院理学研究科	三浦郁夫
マウス全転写因子の発現解析をもとにした性差構築機構の解明	国立成育医療研究センター	高田修治

研究項目A02「内分泌制御による性差構築」

【計画研究】

内外生殖器の性差構築	和歌山県立医科大学先端医学研究所	山田源 鈴木堅太郎
生殖腺の性差構築と維持機構の解明	自然科学研究機構基礎生物学研究所	田中実 小林悟
性差構築におけるエピゲノムコードの解明	東京大学分子細胞生物学研究所	武山健一 今井祐記 藤木亮次 木村周平

【公募研究】

慢性炎症性疾患発症性差を決める新規分子基盤の探索	群馬大学生体調節研究所	佐藤隆史
胎盤のアロマターゼが性差発現に果たす役割についての個体発生・系統発生的研究	千葉大学大学院医学研究院	生水真紀夫
メダカの脳機能における性差の逆転機構の解明	東京大学大学院農学生命科学研究科研究科	大久保範聡
ホルモン依存性の性差を生み出すエストロゲン受容体核内・核外作用機構の総合的解明	東京大学医学部附属病院	東浩太郎
難治性心疾患の病態発現における性差構築の分子機序	東京医歯大学難治疾患研究所	木村彰方
性シグナル伝達を司る神経回路の性差構築機構の解明	麻布大学獣医学部	菊水健史
骨芽細胞におけるクロマチン性差	国立長寿医療研究センター	福井由宇子

7 ; 研究費の使用状況（整備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）

【領域としての取り組み】

本研究領域を申請するにあたり、領域として次世代シーケンサーの購入と稼働を考慮したが、購入費用とその後の稼働に必要な人件費などを考えると、決して効率の良い研究費の使用ではないと考えていた。そうしたところ、補正予算により九州大学内に数台の次世代シーケンサーが購入されたため、この機器の使用について大学と交渉したところ、本領域研究が採択された場合には全面的に協力するとの約束を取り付けることができた。実際に採択後には、学内のゲノム解析コンソーシアムならびに先端医療医学部門エピジェネティクス分野の全面的協力のもと、医学研究院に設置された次世代シーケンサーを用いた解析を行っている。これまでに5グループのサンプルが解析され、更に5グループが解析を予定している。また、この解析については、資料の調製を諸橋グループが協力し、データ解析を須山グループが行う体制を整えてきた。このような解析体制を整えることで、領域としては機器購入費と人件費の削減、九州大学で購入された次世代シーケンサーについては稼働率の上昇に貢献することで、研究費の効果的使用を行ってきた。また、次世代シーケンサーによる解析を外注する場合に比べると1サンプルに要する費用は格段に安く、この点でも研究費を効率的に使用してきた。

領域では市民公開シンポジウムを開催したが、本シンポジウムを札幌市の男女共同参画センターとの共催とすることで、会場費、宣伝費、人件費（男女共同参画センターによりボランティアの協力）を抑えることができた。また、領域では研究会を開催したが、大学内の施設を使用することで会場費を抑えることができた。

【個々の研究者の取り組み】

個々の研究者は、下記のようにそれぞれに研究費の効果的使用に取り組んでいる。

- ① 機器ならびに試薬購入の際に、安価な会社から購入
- ② 領域内共同研究により実験材料の共有化を行うことで、材料費の削減

8 ; 今後の研究領域の推進方策

今後の領域の推進方策としては、本領域の目的の達成に向けて、領域全体として一層の努力を払うことが最も重要である。また一方で、生物系・生命科学系の基礎研究は個々の研究者の内発的興味に立脚するものであり、そして研究が極めて個人的な営みの中で行われるものであることを保証することが、独創的研究の推進と成果を生み出す原動力となっている。従って、領域研究とは、個々の研究者がその独創性を発揮する場を提供しつつ、全体としての目標を共有する組織を構築することで成立する。本領域は、そのような観点から計画研究と公募研究を組織し、また総括班では領域研究の達成に向けた業務の分担を行ってきた。今後もこの基本姿勢のもと本領域を運営したいと考えている。

一方で、領域には目標達成に向けた研究成果が求められる。現状における本領域の研究の状況は、当初の計画通りに順調に進んでいると思われる。今後は、以下に掲げるような点を考慮し、性差構築の遺伝的制御系と内分泌制御系の相互作用の観点からの研究を更に発展させることで、最終的な目標を達成する。

【研究の推進】 領域研究の前半で、本領域が目指す研究の核を形成する成果が得られてきている。これらの成果を世界的評価に耐えうる論文としてまとめるため、領域構成メンバーそれぞれが更に努力を重ねることが重要である。

【公募研究】 本年度は公募研究の申請年度にあたる。本領域ではこれまで、遺伝的制御系と内分泌制御系の解析を行いつつ、それらの相互作用メカニズムの解明に向けた研究の準備を行ってきた。したがって、今後は相互作用の解析のフェーズへと移行すると考えている。そこで、この点をさらに公募研究で補強したい。クロマチン構造の変換や修飾をもとに、性差構築メカニズムの解析を行っている研究者を積極的に採択したいと考えている。

【支援体制】 本領域では技術支援（次世代シーケンサーによる解析とデータ処理）と実験動物支援を行っているが、この支援活動は領域内の連携を保つため、また研究費の効果的使用のためには必須の活動である。よって、今後も継続する。

【研究会】 領域内での情報や実験手法の共有化のために、研究会を計画している。本年度は次世代シーケンサーを用いたデータの取得とその後の解析法について、実際のデータを交えながら領域内で議論、ならびに情報交換する機会を作りたいと考えている。同時に総括班の支援グループでは、この機会を通じ個々の研究グループの要請を把握することで、支援内容にフィードバックさせたいと考えている。

【アウトリーチ活動】 既に、札幌にて市民公開シンポジウムを開催した。開催にあたっては、領域メンバーが多大な時間とエネルギーを費やし、周到に準備したことから、基本的なスタイルが出来上がっている。したがって、札幌の市民公開シンポジウムと同様のシンポジウムを開催することはさほど労力を要することではない。そこで、同様の市民公開シンポジウムを、地方都市で開催する予定である。

9 ; 総括班評価者による評価の状況

平成22、23年度は、以下の3名の先生方に本領域の評価担当をお願いした。

愛媛大学社会連携推進機構 南予水産研究センター	長濱喜孝 特命教授
山口大学大学院医学系研究科産婦人科学分野	杉野法広 教授
東京大学 分子細胞生物学研究所 核内情報研究分野	加藤茂明 教授

これらの先生方には領域会議、総括班会議、市民公開シンポジウムなどにご出席頂き、研究の進展状況、支援活動の状況、領域内連携の状況、若手育成の状況、アウトリーチ活動などについて、評価ならびに助言等を頂いている。なお、平成24年度からは加藤茂明先生に代わり、吉田松生先生に評価担当をお願いすることとした。今回の中間報告書を作成するにあたっては、長濱先生、杉野先生、吉田先生に本書類を送付し、事前に書面で評価して頂いた。以下は、これらの評価担当者の評価意見をまとめたものである。以下の評価担当からの意見は、後半の領域運営に反映したいと考えている。

自然科学研究機構 基礎生物学研究所 生殖細胞研究部門	吉田松生 教授
----------------------------	---------

【研究の進展状況】

研究領域内メンバー、特に計画班のメンバーの精力的な研究により、個別の研究成果が順調に得られている。メダカで生殖細胞による性の制御に関する新規な研究成果、ノックアウトマウスとヒトの疾患の解析からUTY遺伝子が雌雄間の成長の差を制御していること、疾患における性差発生のメカニズム、ステロイド合成に関わる転写制御因子Ad4BP/SF-1が解糖系遺伝子の制御を通じ細胞内エネルギーの調節を行っていることなどが高く評価される。なお、これらの研究成果の大部分は未発表であるので、後半期に向けて、論文として刊行して世界の研究者コミュニティの評価を受けることが重要である。各構成員が、それぞれの関連研究分野の性差の軸を明確にする研究を発信できれば、抽象的な領域のコンセプトが具現化され、領域としては成功であろう。

【支援体制・領域内での連携状況】

34件にのぼる共同研究が開始されており、各研究グループ間の相互連携の基盤が順調に構築されている。また、研究支援担当部門により ChIP-sequence などの高度研究技術の支援、データ解析支援、さらに遺伝子改変動物の作製・供与などの研究支援体制が充実し、各研究グループ間の連携活動の基盤が順調に構築されている。すでに重要な研究成果が出始めているので、今後の更なる連携による研究進展が大いに期待できる。

性に関わる現象が多岐にわたる裏返しとして、領域の研究が、対象とする現象においても、その解析手法においても、「性差」というキーワードを共有するだけのバラバラなものになってしまう危険をはらんでいると感じる。領域代表および総括班を中心にこの点を意識した上で、お互いに有用なinsightを与えることによって研究の質が向上することを期待する。

【アウトリーチ活動】

国民の本研究活動への理解を深めてもらうため、市民公開シンポジウム「性の不思議一女と男」が、昨年9月に札幌で開催されている。画像をふんだんに駆使するなど、一般の聴衆にも理解され易いよう、準備に時間をかけた充実した内容であり、国民への情報発信に務めた点は評価できる。特に、参加者にアンケート調査を行い、今後の情報発信活動の発展を考えた点は高く評価できる。再度、同様な市民講座を別な場所で開催することを予定しているとのことなので是非実現して欲しい。

研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）

平成 22 年度に発足した新学術領域研究（研究領域提案型）としての研究成果の公表状況は以下のとおりであるので、一部修正して再掲する。

研究領域全体の英文論文数；154 報、研究領域全体の英文総説数；40 報

以下にその一部を記載する。

諸橋 憲一郎（計 13 報）

Cbx2, a polycomb group gene, is required for *Sry* gene expression in mice.

Katoh-Fukui Y., Miyabayashi K., Komatsu T., Owaki A., Baba T., Shima S., Kidokoro T., Kanai Y., Schedl A., Wilhelm D., Koopman P., Okuno Y., Morohashi K*.

***Endocrinology* 153, 913-924, 2012**

Identification of enhancer specific for fetal Leydig cells in *Ad4BP/SF-1* gene.

Shima Y., Miyabayashi K., Baba T., Otake H., Oka S., Zubair M., Morohashi K*.

***Endocrinology* 153, 417-425, 2012**

DNA methylation of intronic enhancers directs tissue-specific expression of Steroidogenic Factor 1/Adrenal 4 Binding Protein (SF-1/Ad4BP).

Hoivik EA., Bjanesoy TE., Mai O., Okamoto S., Minokoshi Y., Shima Y., Morohashi K., Boehm U., Bakke M.*

***Endocrinology* 152, 2100-2112, 2011**

Abnormal epithelial cell polarity and migration of *Emx2* KO embryonic gonads induced by ectopic EGFR expression.

Kusaka M., Katoh-Fukui Y., Ogawa H., Miyabayashi K., Baba T., Sugiyama N., Sugimoto Y., Okuno Y., Kodama R., Iizuka-Kogo A., Senda T., Aizawa S., Morohashi K*.

***Endocrinology* 151, 5893-5904, 2010**

Steroid hormones and the development of reproductive organs.

Morohashi K*, Tanaka M.

Sex. Dev.* in press *Review

The fetal and adult adrenal cortex.

Morohashi K*, Zubair M.

Mol. Cell. Endocrinol.* 336, 193-197, 2011 *Review

伊藤 道彦（計 7 報）

Apoptotic and survival signaling mediated through death receptor members during metamorphosis in the African clawed frog *Xenopus laevis*.

Ito M*, Tamura K., Mawaribuchi S., Takamatsu N.

***Gen. Comp. Endocrinol.* 176, 461-464, 2012**

A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*.

Yoshimoto S., Ito M*.

***FEBS J.* 278, 1020-1026, 2011**

Opposite roles of DMRT1 and its W-linked paralogue, DM-W in sexual dimorphism of *Xenopus laevis*: Implications of the ZZ/ZW-type sex-determining system.

Yoshimoto S., Ikeda N., Izutsu Y., Shiba T., Takamatsu N., Ito M*.

***Development* 137, 2519-2526, 2010**

A ZZ/ZW-type sex determination in *Xenopus laevis*.

Yoshimoto S., Ito M*.

FEBS J.* 278, 1020-1026, 2011 *Review

緒方 勤(計 49 報)

Haplotype analysis of *ESR2* in Japanese patients with spermatogenic failure.

Ogata T*, Fumaki M., Yoshida R., Nagata E., Fujisawa Y., Yoshida A., Yoshimura Y.

J. Hum. Genet. in press

Mosaic upd(7)mat in a patient with Silver-Russell syndrome: correlation between phenotype and mosaic ratio in the body and the placenta.

Fuke-Sato T., Yamazawa K., Nakabayashi K., Matsubara K., Matsuoka K., Hasegawa T., Dobashi K., Ogata T*.

Am. J. Med. Genet. A. 158A, 465-468, 2012

Complex genomic rearrangements in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.

Fumaki M*, Tsuchiya T., Takada S., Kanbara A., Asahara H., Igarashi A., Kamiyama Y., Nishimura G., Ogata T.

Am. J. Med. Genet. A. 158A, 1529-1534, 2012

GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome.

Fukami M., Muroya K., Miyake T., Iso M., Yokoi H., Suzuki Y., Tsubouchi K., Nakagomi Y., Kikuchi N., Horikawa R., Ogata T*.

Endocr. J. 58, 117-121, 2011

Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain-of-function of *CYP19A1* and assessment of phenotypic determinants.

Fumaki M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H., Hanaki K., Kanzaki S., Ohyama K., Sano T., Nishigaki T., Yokoya S., Binder G., Horikawa R., Ogata T*.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1035-1043, 2011

Steroid 5-reductase-2 deficiency and fertility.

Ogata T*, Matsubara K.

Fertil. Steril. 95, e46, 2011

Maml1 knockdown reduces testosterone production and *Cyp17a1* expression in mouse Leydig tumor cells.

Nakamura M., Fumaki M., Sugawa F., Miyado M., Nonomura K., Ogata T*.

PLoS ONE 6, e19123, 2011

Maternal age effect on the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through meiosis I errors.

Matsubara K., Murakami N., Nagai T., Ogata T*.

J. Hum. Genet. 56, 566-571, 2011

Proximal promoter of the cytochrome P450 oxidoreductase gene: identification of microdeletions involving the untranslated exon 1 and critical function of the SP1 binding site.

Soneda S., Yazawa T., Fumaki M*, Adachi M., Mizota M., Fujieda K., Miyamoto K., Ogata T.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1881-1887, 2011

Association of primary ovarian insufficiency with a specific HLA haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese patients.

Ayabe T., Ishizuka B., Maruyama T., Uchida H., Yoshimura Y., Yoshida R., Fumaki M., Nagai T., Ogata T*.

Sex. Dev. 5, 235-240, 2011

Heterozygous *OTX2* mutations are associated with variable pituitary phenotype.

Dateki S., Kosaka K., Hasegawa K., Tanaka H., Azuma N., Yokoya S., Muroya K., Adachi M., Tajima T., Motomura K., Kinoshita E., Moriuchi H., Sato N., Fumaki M., Ogata T*.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 756-764, 2010

Anorectal and urinary anomalies and aberrant retinoic acid metabolism in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency.

Fumaki M*, Nagai T., Mochizuki H., Muroya K., Yamada G., Takitani K., Ogata T.

Mol. Genet. Metab. 100, 269-273, 2010

Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with *LHX4* deletion.

Dateki S., Fumaki M., Uematsu A., Kaji M., Iso M., Ono M., Mizota M., Yokoya S., Motomura K., Kinoshita E., Moriuchi H., Ogata T*.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 4043-4047, 2010

The IG-DMR and the *MEG3*-DMR at human chromosome 14q32.2: hierarchical interaction and distinct functional properties as imprinting control centers.

Kagami M., O'Sullivan MJ., Green AJ., Watabe Y., Arisaka O., Masawa N., Matsuoka K., Fukami M., Matsubara K., Kato F., Ferguson-Smith AC., Ogata T*.

PLoS Genet. 6, e1000992, 2010

Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell Syndrome-like Phenotype.

Yamazawa K., Nakabayashi K., Kagami M., Sato T., Saitoh S., Horikawa R., Hizuka N., Ogata T*.

J. Med. Genet. 47, 782-785, 2010

Semen analysis and successful paternity by intracytoplasmic sperm injection in a man with steroid 5-reductase-2 deficiency.

Matsubara K., Iwamoto H., Yoshida A., Ogata T*.

Fertil. Steril. 94, 2770.e7-2770.e10, 2010

Molecular bases and phenotypic determinants of aromatase excess syndrome.

Fumaki M*, Shozu M., Ogata T.

Int. J. Endocrinol. 584807, 2012 *Review*

MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development.

Ogata T*, Sano S., Nagata E., kato F., Fumaki M.

Seminars in Reproductive Medicine in press *Review*

Advanced maternal age and the development of Prader-Willi syndrome resulting from upd(15)mat through non-disjunction at meiosis I.

Ogata T*, Matsubara K., Nagata E., Sano S., Murakami N., Nagai T.

J. Mamm. Ova. Res. 28, 96-102, 2011 *Review*

筒井 和義 (研究分担者) (計 54 報)

Evolutionary origin of the structure and function of gonadotropin-inhibitory hormone: Insights from lampreys.

Osugi T., Daukss D., Gazda K., Ubuka T., Kosugi T., Nozaki M., Sower S.A., Tsutsui K*.

Endocrinology 153, 2362-2374, 2012

Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK pathway in L β T2 cells.

Son YL., Ubuka T., Millar R.P., Tsutsui K*.

Endocrinology 153, 2332-2343, 2012

Acute stress increases the synthesis of 7 α -hydroxypregnenolone, a new key neurosteroid stimulating locomotor activity, through corticosterone action.

Haraguchi S., Koyama T., Hasunuma I., Okuyama S., Ubuka T., Kikuyama S., Do Rego JL., Vaudry H., Tsutsui K*.

Endocrinology 153, 794-805, 2012

Identification, expression, and physiological functions of Siberian hamster gonadotropin-inhibitory

hormone.

Ubuka T., Inoue K., Ukena K., Kriegsfeld L.J., Tsutsui K*.

Endocrinology 153, 373-385, 2012

Characterization of novel RFamide peptides in the central nervous system of the brown hagfish: isolation, localization, and functional analysis.

Osugi T., Uchida K., Nozaki M., Tsutsui K*.

Endocrinology 152, 4252-4264, 2011

Effects of gonadotropin-inhibitory hormone on folliculogenesis and steroidogenesis of cyclic mice.

Singh P., Krishna A., Tsutsui K.

Fertil. Steril. 95, 1397-1404, 2011

Identification, localization and function of a novel avian hypothalamic neuropeptide, 26RFa, and its cognate receptor, GPR103.

Ukena K., Tachibana T., Iwakoshi-Ukena E., Saito Y., Minakata H., Kawaguchi R., Osugi T., Tobar Y., Leprince J., Vaudry H., Tsutsui K*.

Endocrinology 151, 2255-2264, 2010

Prolactin increases the synthesis of 7α -hydroxypregnenolone, a key factor for induction of locomotor activity, in breeding male newts.

Haraguchi S., Koyama T., Hasunuma I., Vaudry H., Tsutsui K*.

Endocrinology 151, 2211-2222, 2010

Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6.

Doi M., Takahashi Y., Komatsu R., Yamazaki F., Yamada H., Haraguchi S., Emoto N., Okuno Y., Tsujimoto G., Kanematsu A., Ogawa O., Todo T., Tsutsui K., Horst G.T., Okamura H.

Nature Medicine 16, 67-74, 2010

Melatonin stimulates the release of gonadotropin-inhibitory hormone by the avian hypothalamus.

Chowdhury VS., Yamamoto K., Ubuka T., Bentley GE., Hattori A., Tsutsui K*.

Endocrinology 151, 271-280, 2010

Neurosteroid biosynthesis and action during cerebellar development.

Tsutsui K*.

Cerebellum, in press ***Review***

Neurosteroid biosynthesis in the brain of amphibians.

Vaudry H., Do Rego JL., Burel D., Luu-The V., Pelletier G., Tsutsui K.

Front. Endocrin. 2, 1-9, 2011 ***Review***

Discovery and evolutionary history of GnIH and Kisspeptin: New key neuropeptides controlling reproduction.

Tsutsui K*, Bentley GE., Kriegsfeld LJ., Osugi T., Seong JY., Vaudry H.

J. Neuroendocrinol. 22, 716-727, 2010 ***Review***

Phylogenetic aspects of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its homologs in vertebrates.

Tsutsui K*.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 1200, 75-84, 2010 ***Review***

須山 幹太(計 2 報)

A network of conserved co-occurring motifs for the regulation of alternative splicing.

Suyama M., Harrington ED., Vinokourova S., von Knebel Doeberitz M., Ohara O. Bork P*.

Nucleic Acids Res. 38, 7916-7926, 2010

山田 源(計 11 報)

Essential roles of androgen signaling in Wolffian duct stabilization and epididymal cell differentiation.

Murashima A., Miyagawa S., Ogino Y., Nishida-Fukuda H., Araki K., Matsumoto T., Kaneko T., Yoshinaga K., Yamamura KI., Kurita T., Kato S., Moon A.M., Yamada G*.

Endocrinology 152, 1640-51, 2011

The role of Sonic hedgehog-Gli2 pathway in the masculinization of external genitalia.

Miyagawa S., Matsumaru D., Murashima A., Omori A., Satoh Y., Haraguchi R., Motoyama J., Iguchi T., Nakagata N., Hui, C Yamada G*.

Endocrinology 152, 2894-903, 2011

Antagonistic crosstalk of Wnt/beta-catenin/Bmp signaling within the Apical Ectodermal Ridge (AER) regulates interdigit.

Villacorte M., Suzuki K., Hayashi K., Chuva de Sousa-Lopes S., Haraguchi R., Taketo M.M., Nakagata N., Yamada G*.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 391, 1653-1657, 2010

Sonoporation for gene transfer into embryos.

Ohta S., Yukiko O., Suzuki K., Kamimura M., Tachibana K., Yamada G*.

Cold Spring Harb Protoc, 3, prot5581, 2011 **Review**

田中 実(計 9 報)

Hyperproliferation of mitotically active germ cells due to defective anti-Müllerian hormone signaling mediates sex reversal in medaka.

Nakamura S., Watanabe I., Nishimura T., Picard J-Y., Toyoda A., Taniguchi Y., di Clemente N., Tanaka M*.

Development 139, in press

Analysis of medaka *sox9* orthologue reveals a conserved role in germ cell maintenance.

Nakamura S., Watanabe I., Nishimura T., Toyoda A., Taniguchi Y., Tanaka M*.

PLoS ONE 7, e29982, 2012

Identification of germline stem cells in the ovary of teleost medaka.

Nakamura S., Kobayashi K., Nishimura T., Higashijima S., Tanaka M*.

Science 328, 1561- 1563, 2010

武山 健一(計 11 報)

Ecdysone receptor (EcR) suppresses lipid accumulation in the *Drosophila* fat body via transcription control.

Kamoshida Y., Fujiyama-Nakamura S., Kimura S., Suzuki E., Lim J., Shiozaki-Sato Y., Kato S., Takeyama K*.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 421, 203-207, 2012

Epigenetic silencing of core histone genes by HERS in *Drosophila*.

Ito S, Fujiyama-Nakamura S, Kimura S, Lim J, Kamoshida Y, Shiozaki-Sato Y, Sawatsubashi S., Suzuki E., Tanabe M., Ueda T., Murata T., Kato H., Ohtake F., Fujiki R., Miki T., Kouzmenko A., Takeyama K., Kato S*.

Mol. Cell 45, 494-504, 2012

GlcNAcylation of histone H2B facilitates its monoubiquitination.

Fujiki R., Hashiba W., Sekine H., Yokoyama A., Chikanishi T., Ito S., Imai Y., Kim J., He HH., Igarashi K., Kanno J., Ohtake F., Kitagawa H., Roeder RG., Brown M., Kato S*.

Nature 480, 557-560, 2011

A histone chaperone, DEK, transcriptionally coactivates a nuclear receptor.

Sawatsubashi S., Murata T., Lim J., Fujiki R., Ito S., Suzuki E., Tanabe M., Zhao Y., Kimura S.,

Fujiyama S., Ueda T., Umetsu D., Ito T., Takeyama K., Kato S*.

Genes. Dev. 24, 159-70, 2010

Double PHD fingers protein DPF2 recognizes acetylated histones and suppresses the function of estrogen-related receptor alpha through histone deacetylase 1.

Matsuyama R., Takada I., Yokoyama A., Fujiyama-Nakamura S., Tsuji N., Kitagawa H., Fujiki R., Kim M., Kouzu-Fujita M., Yano T., Kato S*.

J. Biol. Chem. 285, 18166-18176, 2010

<公募研究>

黒岩 麻里(計3報)

Additional copies of *CBX2* in the genomes of males of mammals lacking *SRY*, the Amami spiny rat (*Tokudaia osimensis*) and the Tokunoshima spiny rat (*Tokudaia tokunoshimensis*).

Kuroiwa A*, Handa S., Nishiyama C., Chiba E., Yamada F., Abe S., Matsuda Y.

Chromosome Res. 19, 635-44, 2011

The Y chromosome of the Okinawa spiny rat, *Tokudaia muenninki*, was rescued through fusion with an autosome.

Murata C., Yamada F., Kawauchi N., Matsuda Y., Kuroiwa A*.

Chromosome Res. 20, 111-25, 2011

金井 克晃(計5報)

Evidence for almost complete sex-reversal in bovine freemartin gonads: formation of seminiferous tubule-like structures and transdifferentiation into typical testicular cell types.

Harikae K*, Tsunekawa N., Hiramatsu R., Kurohmaru M., Toda S., Kanai Y.

J. Reprod. Develop. 2012 (in press)

Cyclical and patch-like GDNF distribution along the basal surface of Sertoli cells in mouse and hamster testes.

Sato T., Aiyama Y., Ishii-Inagaki M., Hara K., Tsunekawa N., Harikae K., Uemura-Kamata M., Shinomura M., Zhu XB., Maeda S., Kuwahara-Otani S., Kudo A., Kawakami H., Kanai-Azuma M., Fujiwara M., Miyamae Y., Yoshida S., Seki M., Kurohmaru M., Kanai Y*.

PLoS One 6, e28367, 2011

三浦 郁夫(計2報)

An X-linked body color gene of the frog *Rana rugosa* and its application to the molecular analysis of gonadal sex differentiation.

Miura I*, Kitamoto H., Koizumi Y., Ogata M., Sasaki K.

Sex. Dev. 5, 250-258, 2011

高田 修治(計3報)

Complex genomic rearrangement in the *SOX9* 5' region in a patient with Pierre Robin sequence and hypoplastic left scapula.

Fukami M*, Tsuchiya T[#], Takada S*, Kanbara A., Asahara H., Igarashi A., Kamiyama Y., Nishimura G., Ogata T. ([#]equal first authors)

Am. J. Med. Genet. in press

Current strategies for microRNA research.

Takada S*, Asahara H*.

Mod. Rheumatology in press **Review**

佐藤 隆史(計4報)

Androgen receptor counteracts Doxorubicin-induced cardiotoxicity in male mice.

Ikeda Y., Aihara K., Akaike M., Sato T., Ishikawa K., Ise T., Yagi S., Iwase T., Ueda Y., Yoshida S.,

Azuma H., Walsh K., Tamaki T., Kato S., Matsumoto T*.

Mol. Endocrinol. 24, 1338-1348, 2010

生水 真紀夫(計 2 報)

Aromatase excess syndrome: identification of cryptic duplications and deletions leading to gain of function of CYP19A1 and assessment of phenotypic determinants.

Fukami M., Shozu M., Soneda S., Kato F., Inagaki A., Takagi H., Hanaki K., Kanzaki S., Ohyama K., Sano T., Nishigaki T., Yokoya S., Binder G., Horikawa R., Ogata T.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 96, E1035-1043, 2011

大久保 範聡(計 5 報)

Sex differences in the expression of vasotocin/isotocin, gonadotropin-releasing hormone, and tyrosine and tryptophan hydroxylase family genes in the medaka brain. Kawabata Y., Hiraki T., Takeuchi A., Okubo K.*

Neuroscience, in press

Time-of-day-dependent changes in GnRH1 neuronal activities and gonadotropin mRNA expression in a daily spawning fish, medaka.

Karigo T., Kanda S., Takahashi A., Abe H., Okubo K., Oka Y*.

Endocrinology, in press

Sex differences in aromatase gene expression in the medaka brain.

Okubo K.*, Takeuchi A., Chaube R., Paul-Prasanth B., Kanda S., Oka Y., Nagahama Y.

J. Neuroendocrinol. 23, 412-423, 2011

東 浩太郎(計 1 報)

Genomic and non-genomic actions of estrogen: recent developments.

Azuma K., Inoue S*.

BioMolecular Concepts, in press *Review*

木村 彰方(計 9 報)

Prevalence and distribution of sarcomeric gene mutations in Japanese patients with familial hypertrophic cardiomyopathy.

Otsuka H., Arimura T., Abe T., Kawai H., Aizawa Y., Kubo T., Kitaoka H., Nakamura H., Nakamura K., Okamoto H., Ichida F., Ayusawa M., Nunoda S., Isobe M., Matsuzaki M., Doi YL., Fukuda K., Sasaoka T., Izumi T., Ashizawa N., Kimura A.*

Circ. J. 76, 453-461, 2012

Dilated cardiomyopathy-associated BAG3 mutations impair the Z-disc assembly and enhance the sensitivity to apoptosis in cardiomyocytes.

Arimura T., Ishikawa T., Nunoda S., Kawai S., Kimura A.*

Hum. Mutat. 32, 1481-1491, 2011.

Contribution of genetic factors to the pathogenesis of dilated cardiomyopathy: the cause of dilated cardiomyopathy: genetic or acquired? (genetic-side).

Kimura A.*

Circ. J. 75, 1756-1765, 2011

A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of MyD88 gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese.

Chen Z., Nakajima T., Inoue Y., Kudo T., Jibiki M., Iwai T., Kimura A.*

J. Hum. Genet. 56, 545-547, 2011

菊水 健史(計 2 報)

Cross fostering experiments suggest that mice songs are innate.

Kikusui T., Nakanishi K., Nakagawa R., Nagasawa M., Mogi K., Okanoya K*.

PLoS One 6, e17721, 2011

福井 由宇子(計 2 報)

Cbx2, a polycomb group gene, is required for *Sry* gene expression in mice.

Katoh-Fukui Y., Miyabayashi K., Komatsu T., Owaki A., Baba T., Shima Y., Kidokoro T., Kanai Y., Schedl A., Wilhelm D., Koopman P., Okuno Y., Morohashi K*.

Endocrinology 153, 913-924, 2012