

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19370100
 研究課題名 (和文) 霊長類脳の発達加齢に関する比較生理学的研究：ツパイから類人猿まで
 研究課題名 (英文) Comparative physiological study on the development of primate brain: from Tupaia to Great Ape
 研究代表者
 大石 高生 (OISHI TAKAO)
 京都大学・霊長類研究所・准教授
 研究者番号：40346036

研究成果の概要 (和文)：マカクザルとツパイを用いた実験により、老人斑に蓄積するアミロイドβ42 とソマトスタチンとの関係、新生児の形態と行動に及ぼす母胎へのステロイド投与の影響、春機発動の脳内メカニズム、更年期以降の脳内エストロゲン受容体 ERβ の制御機構、脳内遺伝子発現の老化における性差、大脳皮質運動関連領野における可塑性関連分子の発達に関する新知見を得、霊長類の脳の発達加齢の特徴を明らかにした。

研究成果の概要 (英文)：Following characteristics of development and aging process of primate brain were clarified: relationship of somatostatin and amyloid-beta 42 deposited in senile plaque, effects of steroid hormone administration during pregnancy on morphological and behavioral characteristics of neonatal macaque, synaptic mechanism of GnRH reactivation during puberty, regulatory mechanism of estrogen receptor ER-beta during and after menopause, sex-specific aging of gene expression in the brain, development of plasticity-related PKC substrates in the macaque motor cortex.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	5,200,000	1,560,000	6,760,000
20 年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
21 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：人類学・人類学

キーワード：霊長類、発達加齢、脳、機能分子、性

1. 研究開始当初の背景

脳の発達加齢のメカニズム研究に関してはマウスなどのげっ歯類が広く使われているが、ラットやマウスではヒトやマカクとは随分異なった現象が多い。老齢期のマカクでは、ヒトと同じように老人斑が出現する (Selkoe D. J. et al. Science 235:873-877,

1987) が、マウスでは老人斑は出現しないのはその一例である。マカクなどの霊長類は脳の発達加齢という点では、げっ歯類に比べはるかにヒトに近く、霊長類はヒトの脳の発達加齢のメカニズムを推測するのに適したモデル動物であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、脳の発達加齢現象のうち、ヒトを含めた霊長類に特徴的なもののメカニズムを分子レベル、シナプスレベル、ニューロンレベルで理解することである。

(1) ツパイ、マカクの脳の老化におけるアミロイドベータとソマトスタチンの変化

マカクザルと霊長類に近縁のツパイの脳において、加齢とともに老人斑が蓄積するかを明らかにする。特にマカクザルについては今まで報告されていない扁桃体に注目する。また老人斑の主成分であるアミロイドベータ ($A\beta$) ペプチドとその分解を促進させる働きをもつソマトスタチンとがどのような関係にあるかを明らかにする。

(2) マカクザルにおける性ステロイドホルモンと転換酵素、受容体の、脳の形態的性分化と機能的性分化、行動への関与

脳の性分化の特性はげっ歯類と霊長類とは大きく異なる。脳の性分化の臨界期はげっ歯類では新生児期であるが、霊長類では胎生期である。さらに霊長類ではアンドロゲンがエストロゲンに転換されず、そのまま働いていると考えられる。また、霊長類の脳の性分化における芳香化酵素の必要性やアンドロゲン受容体の役割は不明である。本研究は、「霊長類の脳の性分化には、アンドロゲンがそのまま働いて、必ずしも芳香化酵素は必要ではない」という仮説に基づき、マカクザルを用い、性ステロイドホルモンと転換酵素、さらにその受容体の、脳の形態的性分化と機能的性分化、行動への関与を明らかにする。

(3) 春機発動の神経メカニズム

春機発動期は、視床下部からの性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌の増強によって引き起こされる。ヒトを含む霊長類では GnRH の分泌は胎児期には活発で、幼若期に減弱した後、再び増強するというパターンを示し、この再増強が春機発動を引き起こす。GnRH 分泌の再増強は、性ステロイドに依存せず生起し、神経伝達物質投与により影響を受けること (Terasawa and Fernandez, 2001) から、中枢性の分泌制御システムによって引き起こされると考えられている。グルタミン酸、GABA、NPY が GnRH 分泌制御にかかわるが、実際にこれらの神経伝達物質を含む神経終末と GnRH ニューロンとの間にどのような変化が起こっているのかは明らかでない。本研究は、春機発動期の GnRH 分泌の再増強は GnRH ニューロンを含む視床下部神経回路の変化により引き起こされるという作業仮説のもと、GnRH ニューロンへのシナプス入力の変化を明らかにする。

(4) 脳内ステロイド受容体および合成酵素の発現に対する閉経の影響

海馬のエストロゲン受容体 $ER\alpha$ および $ER\beta$ の発現と、脳内で合成されるエストロゲン

の指標となる合成酵素 P450arom の発現を閉経前後のニホンザルで比較することにより、閉経期の末梢エストロゲン低下にともなう神経解剖学的変化を明らかにする。

(5) 脳内遺伝子発現に及ぼす加齢の影響

認知機能に重要な脳部位である 46 野と海馬における加齢変化を網羅的に調べるため、DNA マイクロアレイを用い、遺伝子発現プロファイルを雌雄のマカクザルで比較する。

(6) マカクの大脳皮質運動関連領野におけるプロテインキナーゼ C 基質の発達

神経系の可塑性に関わるプロテインキナーゼ C の複数の基質 (GAP-43, MARCKS, neurogranin) の大脳皮質運動関連領野での発達過程の検討を行い、運動関連領野の可塑性の発達の特徴を明らかにする。

(7) MRI を用いたニホンザルの脳発達の解析

同一個体の反復 MRI 撮影によるニホンザル頭部、脳の成長過程の解析を行い、画像データを元に、脳の各部位の頭蓋内での位置を Horsley-Clark 座標上に表現する「ニホンザル脳発達アトラス」を作成する。

3. 研究の方法

(1) ツパイ、マカクの脳の老化におけるアミロイドベータとソマトスタチンの変化

老齢ニホンザル (23-35 歳) 7 頭、および老齢ツパイ (7-9 歳) 4 頭と若年ツパイ (1 歳 9 ヶ月) 3 頭の脳を 4%パラホルムアルデヒドで固定した。各脳領域の 40 μm 切片について $A\beta$ 42 ペプチドとソマトスタチンに対する抗体を用いて免疫組織化学法を行った。

(2) マカクザルにおける性ステロイドホルモンと転換酵素、受容体の、脳の形態的性分化と機能的性分化、行動への関与

霊長類研究所個別ケージ飼育のカニクイザルおよびニホンザルを Timed Mating 法により交配し、受胎日の明らかな妊娠ザルを作成し、一部はコントロールとして出産後ただちに全身を灌流固定し、脳および性腺の組織学的検索を行った。残りの妊娠ザルはそれぞれテストステロン、ジハイドロテストステロンまたはエストロゲンを投与した。これらのサルから生まれた新生児は 2 群に分け、一方は出生後定期的に新生児の行動観察ならびに脳の MRI 画像検査を行い、性差の検討を行った。また残りの新生児は外生殖器などのマクロの形態学的検査、ついでコントロールと同様に全身を灌流固定し、脳および性腺の組織学的および免疫組織学的検索を行った。

(3) 春機発動の神経メカニズム

GnRH ニューロンへのグルタミン酸作動性入力の発達変化を明らかとするため、幼若期、成体期にあるメスアカゲザルの脳視床下部を凍結、薄切し、GnRH とグルタミン酸作動性入力のマーカーである小胞性グルタミン酸トランスポーター (VGLUT2) を蛍光二重染色

により可視化した。GnRHニューロンを含む画像を共焦点レーザー顕微鏡で撮影し、GnRH陽性細胞体に近接するグルタミン酸作動性入力を計数し、発達ステージ間でそれぞれの入力数について比較した。またGnRHニューロンを包囲することでシナプス入力を制御していると考えられるアストロサイトの発達変化を明らかとするため、GnRHとアストロサイトのマーカーであるグリア線維酸性タンパク (GFAP) を蛍光二重染色し、GnRHニューロンの周囲に存在するアストロサイトの密度を計測し、発達ステージ間で比較した。さらに、近年その生殖機能への関わりが注目されている kisspeptinニューロンの分布、GnRHニューロンとの関係を明らかとするため、GnRHとkisspeptinを蛍光免疫染色法により多重標識し、GnRHニューロンとkisspeptin陽性構造との空間的関係性を可視化、検討した。

(4) 脳内ステロイド受容体および合成酵素の発現に対する閉経の影響

閉経前(成熟期)群(pre-)、卵巣摘除(成熟期)群(ovx)、閉経周辺期群(pero-)と閉経後群(post-)のニホンザル(n=12)のエストロゲンをはじめとした血中ホルモン動態をラジオイムノアッセイで測定し、灌流固定のうえ脳を採取した。海馬を含む脳切片はER α 、ER β およびP450aromに対する抗体で免疫組織染色し、撮影した画像の免疫陽性構造を半定量解析した。

(5) 脳内遺伝子発現に及ぼす加齢の影響

種やサンプリング時期を統制したマカクザル(n=48)を、雌雄それぞれ成熟期(平均10歳)と老齢期(平均26歳)に分け、海馬と46野からtotal RNAを抽出し、Rhesus Monkey Oligo Microarrays (4 x 44k, Agilent社)を用いて遺伝子発現の網羅的解析を行った。海馬あるいは46野において成熟期と老齢期で1.5倍以上発現量の差があった1205個の遺伝子を対象とし、GSEA (Gene Set Enrichment Analysis)法を用いて、どのような機能を持った遺伝子が老化に伴って増加あるいは減少しているかを解析した。

(6) マカクの大脳皮質運動関連領域におけるプロテインキナーゼC基質の発達

発達段階および成熟期のニホンザル、アカゲザル(合計19頭)を灌流固定し、脳を採取した。一次運動野、運動前野、補足運動野を含む16 μ m冠状凍結切片を作成し、RNAプローブを用いて、GAP-43、MARCKS、neurograninに対するin situハイブリダイゼーションを行った。

(7) MRIを用いたニホンザルの脳発達の解析

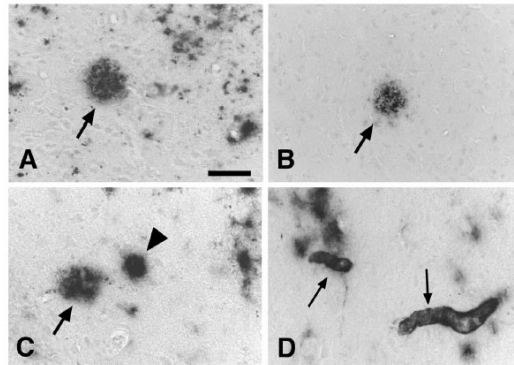
発達段階のニホンザルの頭部を経時的にMRI撮像した(T1強調画像)。MRI画像を三次元再構成し、任意の断面、任意の角度からのレンダリング画像を表示できるWebアプリケーションを開発し、計算アルゴリズム等の検

討を重ね、速度、画質、操作性の改善を重ねた。

4. 研究成果

(1) ツパイ、マカクの脳の老化におけるアミロイドベータとソマトスタチンの変化

全ての老齢ニホンザルの扁桃体においてA β 42ペプチド免疫活性構造が観察された。また大脳皮質では、従来の報告のように側頭連合野と前頭連合野に多くの免疫活性構造が確認された。さらにA β 42ペプチド免疫活性構造の周辺において、変性したソマトスタチン陽性細胞と線維の存在が多数確認された。



老齢ニホンザル(23オメス)扁桃体におけるA β 42陽性構造。Bar=50 μ m
A. 大型のA β 42陽性構造 B. 高免疫性のA β 42陽性構造
C. A β 42陽性老人斑 D. 血管壁のA β 42陽性構造

老齢ツパイについては、梨状皮質、海馬台、基底核、乳頭体、視床下部にA β 42ペプチド免疫活性構造が観察され、コンゴレッド陽性構造も少量ながら認められた。またアミロイドペプチド陽性の血管壁が多数観察された。さらに老齢ニホンザル同様変性したソマトスタチン陽性細胞と繊維も観察された。若年ツパイの脳内には老齢ツパイで観察されたような構造体は全く見られなかった。

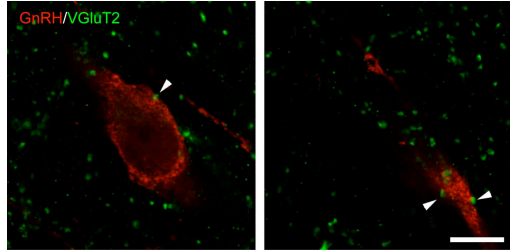
さらに両動物においてA β 42ペプチドの分解を促進させるソマトスタチン分泌細胞に顕著な変性が観察された。従って老齢期において、ソマトスタチンが減少することによってA β 42ペプチドが脳内に蓄積する可能性が考えられる。これはアルツハイマー病患者でソマトスタチンが顕著に減少する事と矛盾しない結果である。またマカクサルに比較して小型で飼育が容易なツパイは、老人斑蓄積の分子メカニズム解明のための貴重なモデル動物と考えられる。

(2) マカクザルにおける性ステロイドホルモンと転換酵素、受容体の、脳の形態的性分化と機能的性分化、行動への関与

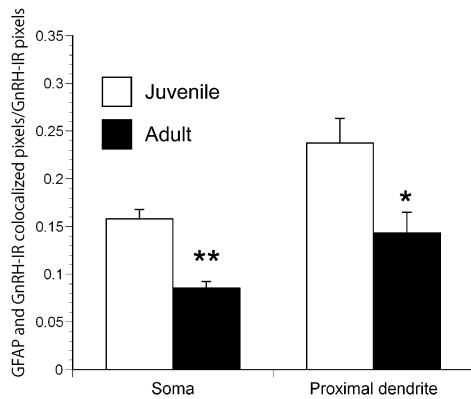
ステロイドホルモン負荷の妊娠ザルから生まれた新生児に乳頭ならびに外生殖器肥大が認められた。また、ホルモン投与個体由来の新生児の母子間距離は、生後発達と共に拡大するという定型的なパターンとは異なる行動を示すことが分かった。さらに免疫組織化学法によるエストロゲン受容体 α 、 β 、アンドロゲン受容体含有細胞の脳内分布に性差が観察された。

(3) 春機発動の神経メカニズム

メスアカゲザル視床下部においては点状の VGlut2 陽性構造が観察され、これらの構造はグルタミン酸作動性前シナプスと考えられた。GnRH ニューロンの細胞体、近位樹状突起に近接する VGlut2 陽性構造は、幼若個体に比べ成体で有意に多かった。これらの結



果は、発達にともない GnRH ニューロンへの興奮性シナプスの数が増加し、この入力変化によって GnRH ニューロンの活動が賦活化される可能性を示唆する。また、これまで考えられてきた以上の数のシナプス入力が GnRH ニューロン上に形成されている可能性も示唆された。GnRH ニューロンの細胞体、近位樹状突起、どちらにおいても GFAP 陽性線維の近接が成体で減少することが明らかとなった。この結果から、春機発動期にアストロサイトによる包囲が減少することで GnRH ニューロンへのグルタミン作動性入力を含むシナプス入力が増加する可能性が示唆された。



アカゲザル視床下部では kisspeptin ニューロンは主に弓状核に局在し、前腹側室周囲核および視索前野にはみとめられなかった。GnRH ニューロンへの Kisspeptin 陽性軸索の近接は少なく、kisspeptin ニューロンからの GnRH ニューロンへのシナプス入力は少ないと考えられた。これらの結果は、げっ歯類、ヤギなどの他の実験動物で得られている結果と異なっており、霊長類に特異的な kisspeptin ニューロン/GnRH ニューロンのネットワークの存在を示唆している。

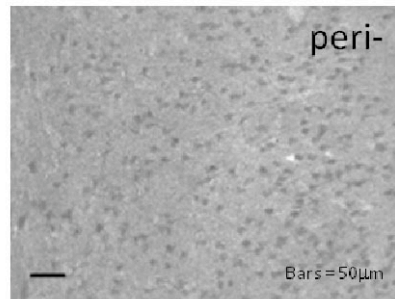
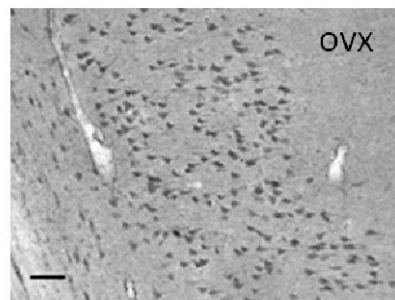
(4) 脳内ステロイド受容体および合成酵素の発現に対する閉経の影響

peri- と post- で ERβ の発現上昇 up-regulation が明らかになった。一方で、卵巣を摘除した ovx は pre- と有意な違いはなかったことから、これら脳領域は末梢由来の

エストロゲン低下を直接的に反映していないと考えられた。次に、脳が独自に合成するニューロステロイドである脳由来のエストロゲンに注目したところ、その合成酵素である P450arom の発現は ovx で高く、peri- や post- で低い傾向がみられた。このことから老齢ザルの脳では局所的なエストロゲンの合成能が低下しており、ERβ の発現上昇は内分泌よりも自己分泌や傍分泌される低エストロゲンに対する代償反応である可能性が示唆された。

	pre-	ovx	peri-	post-
ERβ	=		↗	↗
P450arom		↗	↘	↘

免疫組織染色像の解析のまとめ



海馬CA1の抗P450arom染色

(5) 脳内遺伝子発現に及ぼす加齢の影響

Gene Ontology Biological Process のアンテーションにもとづく遺伝子群のうち、老齢オスでは有意に変化した遺伝子群はみられなかった。一方メスでは、海馬で恒常性維持にかかわる遺伝子群の発現上昇、また海馬と46野で中枢神経活動にかかわる遺伝子群の発現減少が見られた。これら脳部位の加齢プロセスの性差には、メスのホルモン動態の劇

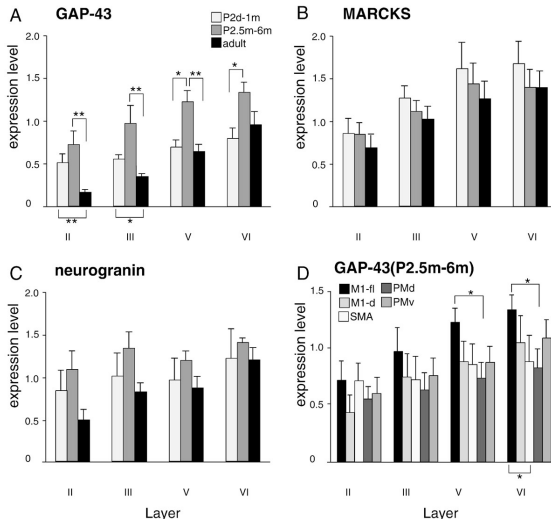
Gene Set Name	Regulation	Set Size	ES	p-val	FDR q-val
Aged Female Hippocampus					
cellular homeostasis	Up	16	0.55	0.04*	0.08*
homeostatic process	Up	19	0.59	0.00*	0.11*
phosphorylation	Up	21	0.55	0.00*	0.27
protein amino acid phosphorylation	Up	18	0.56	0.06	0.29
protein metabolic process	Up	70	0.43	0.00*	0.3
neurological system process	Down	30	-0.57	0.04*	0.10*
system process	Down	54	-0.37	0.00*	0.38
nervous system development	Down	21	-0.49	0.04*	0.4
tissue development	Down	16	-0.43	0.17	0.41
sensory perception	Down	21	-0.46	0.11	0.46
Aged Male Hippocampus					
locomotory behavior	Up	15	0.7	0.04*	0.49
response to chemical stimulus	Up	27	0.58	0.04*	0.52
transcription	Up	28	0.33	0.53	0.7
cellular macromolecule metabolic process	Up	66	0.34	0.49	0.71
cellular protein metabolic process	Up	65	0.35	0.49	0.72
nervous system development	Down	21	-0.37	0.33	0.69
cell cell signaling	Down	29	-0.31	0.13	0.71
regulation of signal transduction	Down	17	-0.43	0.38	0.75
regulation of molecular function	Down	22	-0.47	0.21	0.78
regulation of multicellular organismal process	Down	19	-0.24	1	0.87

代表的な遺伝子セットのEnrichment Score (ES) とその有意度p-val、および遺伝子セットサイズの違いによる偽陽性率False Discovery Rate (FDR) q-valを示した。有意度p < 0.05かつ偽陽性率q < 0.25を変動が有意な機能遺伝子セットと判定した (赤字)。

的な変化の影響が示唆される。

(6) マカクの大脳皮質運動関連領域におけるプロテインキナーゼC基質の発達

三種のPKC基質のうち、GAP-43とneurograninの遺伝子発現一次運動野において生後2.5-6ヶ月で有意な一時増加を示した。これは感覚野や連合野には見られない特徴であった。両タンパクの皮質脊髄路発達への関与が示唆される。



A-C: GAP-43 (A), MARCKS (B), neurogranin (C) の一次運動野における層ごとの発達。D: 運動関連書領域の各層におけるGAP-43 mRNA量。

(7) MRI を用いたニホンザルの脳発達の解析

生後8ヶ月から3年8ヶ月までのニホンザルの脳の発達をWebで一覧できるようにした

(<http://riodb.ibase.aist.go.jp/brain/index.php>)。各発達段階において、任意の方向、断面での観察が可能である。この画像再構成システムはユーロインフォマティクス国際統合機構日本ノードにおける「脳イメージングプラットフォーム」にも採用された(http://nimg.neuroinf.jp/modules/brainexplorer/index_jm_eng.php)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計18件)

- ① Kaoru T, Liu FC, Ishida M, Oishi T, Havashi M, Kitagawa M, Shimoda K, Takahashi, H. (2010) Molecular characterization of the intercalated cell masses of the amygdala: implications for the relationship with the striatum. *Neuroscience* vol.166, pp. 220-230, 査読有
- ② Ohira K, Furuta T, Hioki H, Nakamura KC, Kuramoto E, Tanaka Y, Funatsu N, Shimizu K, Oishi T, Havashi M, Miyakawa T, Kaneko T, Nakamura S (2010) Ischemia-induced neurogenesis of neocortical layer 1 progenitor cells. *Nature Neuroscience*, Vol. 13, pp. 173-179, 査読有
- ③ Higo N, Nishimura Y, Murata Y, Oishi T, Yoshino-Saito K, Takahashi M, Tsuboi F, Isa T (2009) Increased expression of the growth-associated protein 43 gene in the sensorimotor cortex of the macaque monkey after lesioning the lateral corticospinal tract. *Journal of Comparative Neurology*, Vol. 516, pp. 493-506, 査読有
- ④ Ohira, K., Hayashi, M. (2009) A new aspect of the TrkB signaling pathway in neuronal plasticity. *Current Neuropharmacology*, Vol. 7, pp. 276-285, 査読有
- ⑤ Ichinohe, N., Havashi, M., Wakabayashi, K., Rockland, K. S (2009) Distribution and progression of amyloid-beta deposit in the amygdala of the aged macaque monkey, and parallels with zinc distribution. *Neuroscience*, Vol. 159, pp. 1374-1383, 査読有
- ⑥ 大石高生 (2009) 神経系の可塑性 - 霊長類の皮質脊髄路, 運動野損傷からの運動機能回復. *Clinical Neuroscience*. Vol. 27, pp. 277-286, 査読無
- ⑦ Takahashi K, Liu FC, Oishi T, Mori T, Higo N, Havashi M, Hirokawa K, Takahashi H (2008) Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2. *Journal of Comparative Neurology*. Vol. 509 No. 2, pp. 180-189, 査読有
- ⑧ Murata Y, Higo N, Oishi T, Yamashita A, Matsuda K, Havashi M, Yamane S. (2008) Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 99, pp773-786, 査読有
- ⑨ Havashi M (2008) Neuroactive molecules in the brain of nonhuman primates and their therapeutic application to neurodegenerative disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, No. 8, pp. 220-228, 査読有
- ⑩ Higo N, Oishi T, Yamashita A, Murata Y, Matsuda K, Havashi M. (2007) Expression of protein kinase-C substrate mRNA in the motor cortex of adult and infant macaque monkeys. *Brain Research*, Vol. 1171, pp. 30-41, 査読有
- ⑪ Karasawa N, Havashi M, Yamada K, Nagatsu I, Iwasa M, Takeuchi T, Uematsu M, Watanabe K, Onozuka M. (2007) Tyrosine

hydroxylase (TH)- and aromatic-L-amino acid decarboxylase (AADC)-immunoreactive neurons of the common marmoset (*Callithrix jacchus*) brain: an immunohistochemical analysis. *Acta Histochemistry and Cytochemistry*, Vol. 40, pp. 83-92, 査読有

- ⑫ Muroyama Y, Shimizu K, Sugiura H. (2007) Seasonal variation in fecal testosterone levels in free-ranging male Japanese macaques. *American Journal of Primatology*, Vol. 69 No. 6, pp. 603-610, 査読有
- ⑬ Sato A, Nishimura Y, Oishi T, Higo N, Murata Y, Onoe H, Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T, Kojima T. (2007) Differentially expressed genes among motor and prefrontal areas of macaque neocortex. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 362 No. 3, pp. 665-669, 査読有
- ⑭ Sato I, Yoshikawa A, Shimizu K, Ishiwari A, Mukai T. (2007) Urinary Prostate-Specific Antigen Is a Noninvasive Indicator of Sexual Development in Male Children. *Journal of Andrology*, Vol. 28, pp. 150-154, 査読有

[学会発表] (計 41 件)

- ① Higaki S, Takumi K, Shimizu K, Oishi T, Hayashi M (2008) Up-regulation of estrogen receptor in the menopausal monkey brains is not direct response to deficit in gonadal estrogen. The 2nd International Symposium of the Biodiversity Global COE Project (2008/11, 京都市).
- ② Yamashita A, Fuchs E, Taira M, Hayashi M (2008) Amyloid β -immunoreactive structures in the brain of aged tree shrews. 第 31 回日本神経科学大会 (2008/07, 東京).
- ③ 清水慶子, 伊藤麻里子, 託見健, 檜垣小百合, 国枝匠, 毛利恵子, 林基治 (2008) 胎生期マカクザルにおけるアンドロゲン曝露. 第 24 回日本霊長類学会大会 (2008/07, 東京).
- ④ Oishi T, Higo N, Yamashita A, Murata Y, Matsuda K, Hayashi M. (2007) Characterization of GAP-43 immunoreactive structures from the viewpoint of neurotransmitters in the anterior horn of the monkey spinal cord. 第 37 回北米神経科学学会 (2007/11, San Diego, USA).
- ⑤ 託見健, 伊藤麻里子, 清水慶子, 林基治

(2007) メスニホンザルにおける血中 IGF-1 の季節変動. 第 23 回日本霊長類学会大会 (2007/07, 彦根).

[図書] (計 7 件)

- ① 林基治 (2007) 進化的観点からみた霊長類脳の発達と老化. 「霊長類進化の科学」(京都大学霊長類研究所編) p. 271-282 京都大学学術出版会.
- ② 大石高生 (2007) 中枢損傷によって失われた運動機能の回復. 「霊長類進化の科学」(京都大学霊長類研究所編) p. 282-293 京都大学学術出版会.
- ③ 清水慶子 (2007) 霊長類の生殖内分泌現象の特性. 「霊長類進化の科学」(京都大学霊長類研究所編) p. 346-360 京都大学学術出版会.

[その他]

大石高生 (2009) 第 32 回日本神経科学大会市民公開講座企画運営、名古屋

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 高生 (OISHI TAKAO)
京都大学・霊長類研究所・准教授
研究者番号: 40346036

(2) 研究分担者

清水 慶子 (SHIMIZU KEIKO)
岡山理科大学・理学部・教授
研究者番号: 90135616

林 基治 (HAYASHI MOTOHARU)
日本医科大学・医学部・客員教授
研究者番号: 10027500

(3) 連携研究者

託見 健 (TAKUMI KEN)
日本医科大学・医学部・博士研究員

檜垣 小百合 (SAYURI HIGAKI)
京都大学・霊長類研究所・大学院生

松田 圭司 (KEIJI MATSUDA)
産業技術総合研究所・主任研究員