

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20240036

研究課題名(和文) ホルモンシグナルの神経系に対するゲノミック/非ゲノミック作用の相関と機能形態解析

研究課題名(英文) Interaction of genomic and non-genomic actions of hormones on the nervous system

研究代表者

河田 光博 (KAWATA MITSUHIRO)

京都府立医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：60112512

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳の性分化やストレス応答性を決定づける発達臨界期および成熟期の2期において、脂溶性ホルモン分子の核レセプターによるゲノミック作用と膜レセプターによる非ゲノミック作用について、両者の分子相関ならびに生殖・適応行動を制御する脳組織構造の形成メカニズム、さらにその結果出力される行動変化などを検索した。本研究によって、神経系におけるステロイドホルモン分子のゲノミック作用と非ゲノミック作用の相互作用が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：The present project was undertaken to reveal the interaction of genomic and non-genomic actions of steroid hormones in the nervous system. The study demonstrated the genomic actions of steroid hormones through specific nuclear receptors and non-genomic actions through membrane steroid receptors by using molecular imaging technique, immunohistochemistry and transgenic mouse. The effects of genomic and non-genomic action on brain sexual differentiation and stress responses during critical period were also investigated behaviorally.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	17,300,000	5,190,000	22,490,000
2009年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
2010年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
総計	38,900,000	11,670,000	50,570,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経解剖学、神経病理学

キーワード：ステロイドホルモン、受容体、エピジェネティック、性行動、ヒストン装飾、性差、脳構造、ストレス応答

1. 研究開始当初の背景

分子遺伝学の急速な進展によって脳の組織形成は遺伝子に強く依存していると考えられてきたが、発達臨界期における特定DNAのメチル化やヒストンのアセチル化などインプリンティングに関する多くの知見が示すように、エピジェネティックな作用によって神経系の構造や行動が特異的に制御されることが明らかとなってきた。とくにステロイドやレチノイン酸などの脂溶性シグナル

分子は、細胞外から細胞膜を通過して核内でのレセプターと結合する結果、特定遺伝子の転写を調節し、新たなタンパクを発現・産生する「ゲノミック」作用を有している。

脳の性差は、臨界期に一過性に精巣から分泌されるアンドロゲンの作用を受けるか否かで細胞死が誘導され、不可逆的に構築されるが、その分子メカニズムとして、性ホルモンレセプターの転写をとまなう「ゲノミック」作用機構が注目されている。また、臨界

期における母子に対するストレスなどの環境変化は、成長後の行動パターンやストレス応答性に強く影響を与え、グルココルチコイドレセプターの DNA メチル化がその変容の分子基盤となっていることも明らかにされている。一方、成熟期においては性周期にともなう性ホルモンの周期的変動や日内リズムにともなうコルチゾール値の増減によって、視床下部や海馬、扁桃体、大脳皮質などの神経細胞樹状突起スパインの可塑的変化や情報伝達機構の即時的反応が認められており、これらの分子・構造変化はホルモンレセプターの転写をともなわない「非ゲノミック」作用によるとされる。しかしながら、核レセプター分子やそのアイソフォームの細胞膜（とくにカベオラ）での存在が示されたり、膜貫通型 G タンパク受容体がステロイドと結合するなど、非ゲノミック作用とゲノミック作用に明確な線引きを行うことは難しく、両者が細胞内で協調して働いていると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、発達期における環境変化、とくに母子の性ホルモン変動やストレスなどの内分泌環境の変容が、発達過程での脳の組織形成やその後の脳におけるホルモンレセプターの分子動態、神経回路構築、生殖・適応行動にどのような影響を与えるのかを包括的に明らかにし、脳のホルモンレセプター機能と構造形成メカニズムの解明を目的とした。この目標を達成するために、レセプターのゲノミック作用／非ゲノミック作用のそれぞれの分子的役割と両者の相関を基軸に研究を進めた。研究を推進するにあたっては、脳の発育初期に性ホルモンなどのステロイドホルモン環境を変化させ、ストレスと性行動にかかわる脂溶性ホルモンレセプターの核および細胞膜での動態や転写因子、シグナル伝達系との相互作用を、蛍光分子イメージング法 (FRAP, FRET) を用いて解明するとともに、脂溶性ホルモンレセプターのプロモーターおよび *thy-1* 制御による GFP トランスジェニック動物を用い、成熟後において GFP 発現ニューロンがホルモン変動に対してどのような形態応答変化を呈し、回路の改築がなされるのか解析、さらに性行動やストレス応答などの行動学的観点からの解析も進めた。

本研究は GFP 蛍光先端的技術をレセプターのゲノミック／非ゲノミック作用の解明に用いることで、分子-細胞-組織-行動の連関解析を通して、神経組織における脂溶性ホルモン情報伝達に関する包括的概念の構築を計画年度内に目指した。

3. 研究の方法

ストレスと性行動にかかわる脂溶性ホルモンレセプターの核および細胞膜での動態や両者の相互作用、転写因子などとの相関を蛍光分子イメージング法を用いて解析するとともに、分子・細胞・組織・個体（行動）レベルの研究を施行した。

生直後の雌雄マウス／ラットの性腺摘出および性ホルモン投与を行った個体、また、母子間における環境ストレス変化（母子分離と寒冷暴露：Kehoe and Bronzino, *Hippocampus* 1999；過密飼育：Liu et al, *Science* 1997）を受けた個体が成体に成熟したとき、エストラジオール、プロゲステロン、テストステロン、コルチコステロンやその上位ホルモン (GnRH, FSH/LH, CRH, ACTH) の分泌リズムが保たれているのかどうかを ELISA 法を用いて検索した。上記の環境変動を受けた動物のホルモン分泌データから、発達期のどの時期が成熟時の性ホルモン・ストレス応答に最も臨界的なのか検討した。

エストロゲンレセプター (ER α /b)、プロゲステロンレセプター (PR)、アンドロゲンレセプター (AR)、グルココルチコイドレセプター (GR)、ミネラルコルチコイドレセプター (MR)、これらのレセプターの核移行シグナル不活化と膜局在シグナル挿入変異体、転写因子 (NF κ B/CREB)、転写共役因子 (CBP/SRC-1: ヒストンアセチル化酵素活性)、シグナル伝達系 (MAPK/Akt/GSK)、G タンパク結合受容体 (GPR30)、カベオリン 1 の cDNA をそれぞれ EGFP 変異体 (ECFP/EYFP/DsRed) 発現ベクターに挿入し、融合遺伝子作成を行った。各種培養細胞 (COS-1/HeLa/MCF7/LNCap/GT1) にコントロール実験としてこれらの融合遺伝子を強制発現させ、リガンド (各種ステロイド: 核レセプターと結合) と、BSA と化学的に結合させたステロイド (膜レセプターと結合) 添加による各標識分子の蛍光像の変化について共焦点レーザー顕微鏡を用いてリアルタイムイメージング (カルシウムイメージングも含む) を行った。また、FRET システムフィルターを設置した顕微鏡による、これらのタンパク間の分子変化を FRET 解析したとともに、細胞内でのタンパクの動きについて FRAP 解析を行った。

以上の実験を完了したのち、あるいは時間相をずらしながら平行して上記に述べた新生仔動物を用い、視床下部、海馬、扁桃体、大脳皮質などの領域をパンチアウトし、さまざまなホルモン分子調節にかかわる分子を形態科学および行動科学的に解析した。

既述した発達臨界期にストレス負荷や性ホルモン環境を変化させたトランスジェニックマウス／ラット、*thy1*-GFP トランスジェニックマウス (Feng et al., *Neuron* 2002)

の発達時期と成熟時期の2期において、視床下部と海馬、扁桃体、大脳皮質の組織構築および GFP 発現ニューロンの様相を組織化学的に解析するとともに、ホルモン環境変化を受けていないコントロールとどのような細胞学的変異がみられるか詳査した。

アストロサイトやオリゴデンドロサイトを培養し、これらの細胞に脂溶性ホルモン分子レセプターの野生型と核移行シグナル不活化、膜局在シグナル挿入変異体を発現させ、核・細胞膜レセプターの動態について同一細胞で分子イメージングを行った。

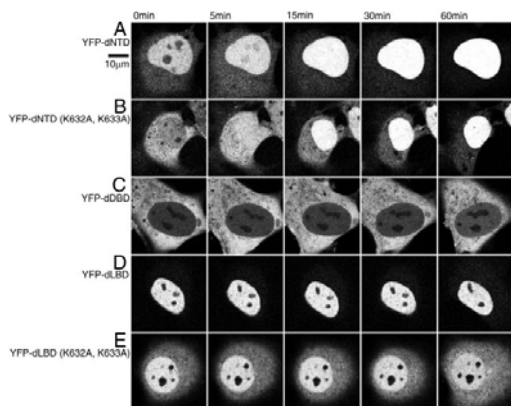
母子環境の変化を受けた個体の成体における行動解析とその構造的分子基盤について、ストレスモデルとしては SPS (single prolonged stress) (Liberzon et al., Psychoneuroendocrinol., 1997) を用いた。

4. 研究成果

(1) ホルモンシグナル受容体

① アンドロゲン受容体 AR の動態

AR はリガンド (テストステロン) がいない状態では細胞質に、リガンドが作用するとリガンド・受容体複合体は核に移動し、核内でドット状の構造物を形成した。アンドロゲン受容体のこれらの動態解析には AR を GFP で標識させ、共焦点顕微鏡を用いて観察した。核への移行にどのような分子が関わっているのかを解析するために、インポーター α 、 β 、RanGTP との関係を見た。AR の DNA 結合ドメイン (DBD) の存在する核移行シグナル NLS を変異体の挿入によって不活化するとリガンド添加によっても核への移行は起こらず、細胞質内にドット状の構造物を作った。インポーター β がインポーター α に結合しない変異体では AR は一部核へも移行したが細胞質に留まった。また、インポーター β の機能を脱落させるために siRNA を投与すると核への移行も有意に減少した。さらに GTP が水酸化されない変異体によっても AR の核移行は著しく阻害された。これらから AR のリガンド添加による核移行はインポーター α 、 β 、RanGTP が必要であることが判明



した。次に、AR の各ドメイン別の機能を解析した。NTD ではリガンド添加によらず核に移行しており、また、DBD の NLS 不活化によって核への移行が起こらず、さらに LBD ではリガンド添加によらず時間は緩やかであったが核移行が生じた。これらのことは DBD 以外にも NTD, LBD にも NLS が存在していることを示した。この3つのドメインの NLS についてインポーター α 、 β 、RanGTP が関わっているのか検証したところ、DBD はインポーター α 、 β 、RanGTP を必要としていたが、NTD, LBD は RanGTP を必要とはするもののインポーター α 、 β は必ずしも必要としないことが判明した。

以上から、AR の核移行に関してドメイン別の機能を新たに発見し、その機能的な意味を考察することができた。これらの事実はゲノミックなホルモン作用を明らかにするうえで貴重な知見として位置づけられる。

神経系と非神経系細胞における作用の違いを見るために、アンドロゲンの毛の発育に対する作用を Wnt との関連性に注目して検索した。毛乳頭細胞とケラチノサイトの共培養系を用い、アンドロゲンと Wnt の添加によるケラチノサイトの増殖能を観察した。アンドロゲン性とく頭症 (AGA) 患者からの株化細胞 (AGA40) においては Wnt によって細胞増殖がみられたが、この作用はアンドロゲン (DHT) によって抑制された。しかし AGA でない男性頭皮からの細胞培養は Wnt によって増殖するものの DHT の添加によって影響を受けないことが判明した。また、AR とベータカテニン (Wnt シグナルの下流域タンパク) は AGA 頭皮培養細胞においては非 AGA 細胞よりもとくに高く核への移行が見られた。また免疫沈降法によっても Wnt による AR とベータカテニンの相互作用が上昇していることが示された。さらに、Lef/Tcf 転写活性による解析では、AGA の細胞において Wnt による転写活性上昇が DHT によって抑制されることが判明した。

これらから、アンドロゲンによる毛乳頭細胞への Wnt シグナル関与が示され、新たなアンドロゲンの作用機構が解明された。今後、この Wnt 調節機構における神経系細胞での働きの解明が課題として残った。

② エストロゲン膜受容体 GPR の局在と意義

エストロゲンは非ゲノミックに短時間で作用することが知られている。この事実を説明するために多くの試みがなされてきたが、G タンパク共役受容体 30 GPR30 がその候補に上げられていた。今回の実験では、この特異抗体を用いて、その局在明らかにしようとした。視床下部では室傍核や視索上核のオキシトシンニューロンに特異的な発現が認められた。これらのニューロンにおいては細胞膜ではなく、ゴルジ装置の膜にその局在が観察

された。次に、海馬における GRP30 の発現を探索した。海馬では CA1, CA2, CA3 さらに顆粒細胞層にわたって mRNA とタンパクの存在をそれぞれ in situ hybridization, 免疫細胞組織化学法によって確認した。細胞での分布については、細胞表面の膜には認められず、疎面小胞体、ゴルジ装置の分子マーカーとして KDEL, TGN30 を用いて二重免疫細胞化学法を用いて探索したところ、KDEL と GRP30 の共存はわずかであるが、TGN30 との共存は多く確認された。電子顕微鏡を用いて観察したところ、同様にゴルジ装置の膜に GRP30 の免疫陽性像を認めた。

エストロゲンは体性感覚にも深く関与していることが知られているが、その作用はゲノミックか非ゲノミックか不明であった。今回、GRP30 の局在を脊髄の後根神経節において探索した。ゲノミック作用を担う ER α は小型から中型の神経節細胞の核に認められたが、GRP30 の免疫陽性反応はすべての後根神経節の細胞体に見られた。GRP30 の免疫陽性反応は頸髄、胸髄、腰髄、仙髄のすべてのレベルで認められ、mRNA の発現も確認した。また、GRP30 の免疫陽性反応は腰髄の後角の外層にも見られ、mRNA の発現は認められなかったため、後角の外層に見られる GRP30 の由来について検討した。後根を切断すると、後角に見られる後根神経節由来の CGRP が消失したことから、この実験方法について検証したのち、GRP30 の変化を観察した。その結果、後角に認められる GRP30 は後根切断によって完全に消失しており、後根神経節由来であることが判明した。卵巣摘出すると GRP30 陽性ニューロン数は減少し、エストロゲンの補充によって元の数に戻ったことから、後根神経節における GRP30 ニューロンはエストロゲンによってアップレギュレーションされることが明らかとなった。

GRP30 ではなく、膜結合型 ER の非ゲノミック作用についてグリア細胞を用いて探索した。ER α も β もオリゴデンドロサイトの細胞質や核に分布していた。この抗体の特異性をみるために視床下部の弓状核や腹内側核、室傍核を観察したが、ER α は弓状核、視床下部腹内側核に認められ、一方 ER β は室傍核に観察されたことから、本研究で用いた抗体の特異性が確かめられた。ウェスタンブロッティングにおいてはオリゴデンドロサイトの膜に ER α の 65kD のほかに 53, 50kD のバンドが見られ、また ER β については 54kD のものが観察された。オリゴデンドロサイトの培養系において 17 α / β エストラジオールを添加すると 8 分以内で MAPK, p-Akt, p-GSK3 β のリン酸化が行われた。これらから、グリア細胞におけるゲノミックな作用以外に、非ゲノミックな作用機構の存在が明らかとなった。

③エストロゲン受容体の核内動態

エストロゲン受容体 ER やプロゲステロン受容体 PR はリガンド存在下では最終的に核の中で均一な分布様相から斑点状様態へと変化した。核内での斑点状構造は、クロマチンのリモデリングに関する Brg-1 などの分布とよく一致した。蛍光退光後回復法 FRAP や蛍光共鳴エネルギー法 FRET を用いて、2 種類の異なるホルモン受容体の相互作用と細胞内でのターンオーバーの速さを解析した結果、これらのホルモン受容体は細胞内では核内でヘテロダイマーを作り、また FRET の程度はリガンドの量に依存することが明らかとなった。SAFBI (scaffold attachment factor B1) は核マトリックスへの結合能をもったタンパクとして同定されたが、ER・核マトリックス両者に対して結合能を有し、転写抑制因子として働くことが知られている。SAFBI はエストロゲン添加時に ER 同様核内において斑点状の局在パターンを呈した。両者の核内分布や核内挙動に相関があることが予想されたため、FRET 解析を行った。ER や PR の核内での分布はリガンドがない状態では核マトリックスと結合せず、可動性が極めて高く、リガンドと結合するとその可動性が低下する事が判明した。

④エピジェネティック作用とエストロゲン受容体

げっ歯類では胎児の子宮内での位置が、出生後の行動に大きく作用していることが知られている。我々は脳内で性的二型核を呈する SDN-POA に注目し、胎児が子宮内で両方雄で挟まれるもの (2M) と両方雌ではさまれるもの (2F) による違いを検討した。SDN-POA においては同じ雄でも 2M の方が 2F よりも神経核の大きさにおいて有意に大きいことが判明した。また、視床下部腹内側核における ER α の発現強度は 2M 雌の方が 2F 雌よりも高く、この違いがプロモーターの DNA メチル化の多寡によることが明らかとなった。

(2) 性差に関わる新たなニューロン系の発見と解析

①Gastrin releasing peptide ニューロン系

Gastrin releasing peptide (GRP) を産生する神経細胞体はアンドロゲン受容体を有し、脊髄の腰髄 (L2-3) 灰白質の中心管周辺に分布、その軸索を L5-6, S1-2 に存在する副交感神経脊髄神経核 SPN や球海綿体神経核に送っていた。SPN は nNOS を発現させていると同時に GRP 受容体も共存していた。GRP のアンタゴニストを脊髄の髄腔に投与すると反射性勃起が抑えられ、一方去勢したラットに GRP アゴニストを投与すると容量依存的に反射性勃起機能が回復した。GRP を産生する神経細胞には明瞭な性差があり、ラットの雄では雌よりも細胞数が

多く、また細胞体にはアンドロゲン受容体が発現していた。去勢によってGRPは神経細胞体と終末レベルで減少するとともに反射性勃起行動も低下し、テストステロンの投与によってこれらは回復した。動物におけるPTSD実験モデルとされるsingle prolonged stress (SPS)をラットに負荷すると、これら脊髄のGRP系が抑えられた。すなわち、GRPニューロンのアンドロゲン受容体の発現量が低下し、その結果GRP発現が低下、抑制され、ニューロンの終末からのGRP放出が減少し、雄性機能が減弱する回路が明らかとなった。

②視床下部矢状核のエストロゲン受容体発現ニューロン

ER α の脳内での発現を観察している最中に、弓状核と視床下部腹内側核の間に存在するER α 免疫陽性神経細胞の集団を新たに発見した。この細胞集団は明瞭な雌雄差があり、雄において大きく、雌において小さかった。この神経核を新たに、Sagittalis nucleus of the hypothalamus SGN(視床下部矢状核)と命名した。このSGNのニューロンはカルビンディン陽性であり、また、GAD67 (GABAの合成酵素)を発現していた。一般的に脳内におけるこのような構造的な性差は、新生児期に雄の精巣から分泌されるアンドロゲンによって構築されることが知られている。SGNに見られる性差が新生児期におけるアンドロゲン作用によるものかどうかを調べる目的で、出生から24時間以内の新生雌ラットにテストステロンプロピオネート (TP) を皮下投与し、成熟後にコントロール群の雌と比較した。その結果、TPを投与した雌ラットではSGNの大きさやER α 陽性細胞数およびその分布域が増加し、雄型へと分化していた。SGNは自律神経系および内分泌系の統合中枢である視床下部領域において神経伝達物質やホルモン、ペプチドやステロイドの作用を介し、性特異的な機能および行動発現の制御に深く関与している可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 30 件)

1. Mori H, Matsuda K, Tsukahara S, Kawata M: Intrauterine position affects estrogen receptor alpha expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus via promoter DNA methylation. *Endocrinology*, 151:5775-5781 (2010) . (査読有り)
2. Morisaki S, Nishi M, Fujiwara H, Oda R, Kawata M, and Kubo T: Endogenous glucocorticoids improve myelination via Schwann cells after peripheral nerve injury: An in vivo study using a crush injury model. *Glia*, 58:954-963 (2010) (査読有り)
3. Sakamoto H, Arii T, and Kawata M: High-voltage electron microscopy reveals direct synaptic inputs from a spinal gastrin-releasing peptide system to neurons of the spinal nucleus of bulbocavernosus. *Endocrinology*, 151:417-421 (2010) (査読有り)
4. Takanami K, Sakamoto H, Matsuda K, Hosokawa K, Nishi M, Prossnitz E R, and Kawata M: Expression of G protein-coupled receptor 30 in the spinal somatosensory system. *Brain Res*, 1310:17-28 (2010) (査読有り)
5. Sakamoto H, Takanami K, Zuloaga D G, Matsuda K, Jordan C L, Breedlove S M, and Kawata M: Androgen regulates the sexually dimorphic gastrin-releasing peptide system in the lumbar spinal cord that mediates male sexual function. *Endocrinology*, 150:3672-3679, 2009. (査読有り)
6. Sakamoto H, Matsuda K, Zuloaga DG, Nishiura N, Takanami K, Jordan CL, Breedlove SM, Kawata M: Stress affects a gastrin-releasing peptide system in the spinal cord that mediates sexual function: implications for psychogenic erectile dysfunction. *PLoS ONE*, 4:e4276, (2009) (査読有り)
7. Mori H, Matsuda K, Pfaff DW, Kawata M: Sagittalis Nucleus: A Novel Hypothalamic Nucleus. *J Neuroendocrinol*, 21:406-409 (2009) (査読有り)
8. Sakamoto H, Kawata M: Gastrin-releasing peptide system in the spinal cord controls male sexual behaviour. *J Neuroendocrinol*, 21: 432-435 (2009) (査読有り)
9. Kitagawa T, Matsuda K, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, Kishimoto S, Kawata M: Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:1288-1294 (2009) (査読有り)
10. Yoshida A, Morihara T, Kajikawa Y, Arai Y, Oshima Y, Kubo T, Matsuda K, Sakamoto H, Kawata M: In vivo effects of ovarian steroid hormones on the expressions of estrogen receptors and the composition of extracellular matrix in the anterior cruciate ligament in rats. *Connect Tissue Res*, 50:121-131 (2009) (査読有り)
11. Hirahara Y, Matsuda K, Gao W, Arvanitis D N, Kawata M, and Boggs J M. The localization and non-genomic function of the membrane-associated estrogen receptor in oligodendrocytes. *Glia*, 57:153-165, 2009. (査読有り)
12. Kawata M: Sex, stress, and the neuron:

- molecular mechanism of peptides and steroids with their receptors on the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*, 8:729-730 (2008) (査読有り)
13. Matsuda K, Sakamoto H, Kawata M: Androgen action in the brain and spinal cord for the regulation of male sexual behaviors. *Curr Opin Pharmacol*, 8:747-751 (2008) (査読有り)
 14. Sakamoto H, Matsuda K, Zuloaga DG, Hongu H, Wada E, Wada K, Jordan CL, Breedlove SM, Kawata M: Sexually dimorphic gastrin releasing peptide system in the spinal cord controls male reproductive functions. *Nature Neuroscience*, 11:634-636 (2008). (査読有り)
 15. Mori H, Matsuda K, Pfaff DW, Kawata M: A recently identified hypothalamic nucleus expressing estrogen receptor alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:13632-13637 (2008) (査読有り)
 16. Hirahara Y, Matsuda K, Gao W, Arvanitis DN, Kawata M, Boggs JM: The localization and non-genomic function of the membrane-associated estrogen receptor in oligodendrocytes. *Glia*, 57:153-165 (2008) (査読有り)
 17. Matsuda K, Nishi M, Takaya H, Kaku N, Kawata M: Intranuclear mobility of estrogen receptor α and progesterone receptors in association with nuclear matrix dynamics. *Cell Biochem*, 103:136-148 (2008) (査読有り)
 18. Kaku N, Matsuda K, Tsujimura A, Kawata M: Characterization of nuclear import of the domain-specific androgen receptor in association with importin α/β and Ran-GTP systems. *Endocrinology*, 149:3960-3969 (2008) (査読有り)

[学会発表] (計 53 件)

1. 河田光博:アンドロゲン受容体の細胞内動態. 第1回テストステロン研究会(第10回日本Men's Health 医学会) 2010. 11. 28, 東京
2. Matsuda K, Mori H, Nugent BM, McCarthy MM, Kawata M: Histone deacetylase activity is involved in the masculinization of the developing rodent brain. The 7th International Congress of Neuroendocrinology, 2010. 7. 11-15, Rouen, France.
3. Mori H, Matsuda K, Pfaff DW, Kawata M: A novel hypothalamic nucleus: Sagittalis nucleus exhibits sexual dimorphism and hormonal responsiveness. The 7th International Congress of Neuroendocrinology, 2010. 7. 11-15, Rouen, France.
4. Takanami K, Sakamoto H, Matsuda K, Hosokawa K, Nishi M, Prossnitz E. R, Kawata M: Different localization of G

- Protein-Coupled Receptor 30 and Nuclear Estrogen Receptor α in the Somatosensory System. 第50回日本組織細胞化学会総会・学術集会 2009. 9. 26-27. 滋賀
5. Kawata M: Neuroanatomy in Neuroendocrinology: Neuroanatomy is not just an anatomy, but a mother of physiology or neuroendocrinology. Lecture, 2nd School of Neuroendocrinology 2009. 2009. 8. 2-4; Yufuin and Kitakyushu.
6. 河田光博: 雄性生殖機能の解明-EDへの新たな知見. 第82回日本内分泌学会総会. 2009. 4. 23-25. 前橋
7. 河田光博: ステロイドホルモン受容体イメージングと脳の性的二型を示す神経核について. 第114回日本解剖学会総会・全国学術集会. 2009. 3. 28-30. 岡山
8. Kawata M: Hormones and behaviour: new insights from GFP molecular imaging and neuroanatomy. Society for Endocrinology BES2009. 2009. 3. 16-19. Harrogate UK
9. Kawata M: New approach for the sexual dimorphic system in the nervous system. JAPAN/CHINA Symposium 2008 "Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization." (oral presentation) 2008. 10. 23-25. Tsukuba, Japan.
10. 河田光博: ステロイドホルモン作用メカニズムの進歩-受容体分子のイメージング法を中心に. 第4回加齢皮膚医学研究会-特別講演. 2008. 7. 19. 京都

[図書] (計 2 件)

1. 河田光博: 神経系の形態的性差 - ヒト、ほ乳類、鳥類にみる構造の雌雄差 -. *Clinical Neuroscience* 27: 1106-1110, 2009.

[その他]

ホームページ等
<http://www.f.kpu-m.ac.jp/k/anat1/index.html>

6. 研究組織
 - (1) 研究代表者
河田 光博 (KAWATA MITSUHIRO)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号 : 60112512
 - (2) 研究分担者
時田 美和子 (TOKITA MIWAKO)
京都府立医科大学・医学研究科・助教
研究者番号 : 10420712