

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月27日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21590357

研究課題名（和文） 哺乳動物の雄・雌が決まるしくみとその破綻機構のエピジェネティック分子基盤

研究課題名（英文） Molecular basis of epigenetics on the mechanisms of sex determination and its failure

研究代表者

星 信彦 (HOSHI NOBUHIKO)

神戸大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：10209223

研究成果の概要（和文）：

ゲノム DNA の様々な遺伝子座が細胞の種類により特異的にメチル化・アセチル化されていることに関連し、性分化関連遺伝子群とメチル化機構、あるいは X 染色体のモザイク発症機構と性分化異常との関係ならびに SRY 遺伝子のメチル化・アセチル化プロファイルを明らかにし、性分化の破綻機構およびその多様性の原因を解明する一端を担うことができた。

研究成果の概要（英文）：

Testis development in mammals begins with the activation of Y-linked *Sry* gene, which triggers a cascade of events that lead to male pathway. To clarify the regulation mechanism of testis differentiation, we investigated the epigenetic change of the gonadal development of a unique mouse carrying Y^{pos} that showed sex reversal with true hermaphrodites, and clinical case with disorder of sex differentiation (DSD) patient. We showed that the profiles of methylation and acetylation of *SRY* gene and revealed some of causation of diversity of DSD.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：人類遺伝学

キーワード：エピジェネティクス, 遺伝子発現制御, Y染色体, 性分化

1. 研究開始当初の背景

性の決定・分化機構は、性染色体の発見、性ホルモンによる内・外性器の分化の確立 [Jost, 1953; Jacobs & Strong, 1959; McLaren, 1990] および近年の分子生物学的手法を利用した性の逆転患者に対する分子遺伝学的解析との密接な関連により急速に解明されてきた [Page *et al.*, 1987; Palmer *et al.*, 1989; Sinclair *et al.*, 1990; Gubbay *et al.*, 1990]. とくに、未分化性腺の精巢化が Y 染色体上に位置する *SRY* 遺伝子により誘導されることが 1990 年に

初めて明らかにされて以来、性の決定・分化機構は速やかに解明されるものと思われた。しかしながら、単一遺伝子によって制御されるほど性の分化機構は単純ではなく、その作用機序には様々な転写因子の関与があり、その複雑さが再認識されている [Koopman *et al.*, 1991; Hunter, 1995; Hawkins, 1995]. 中でも *SRY* の転移や欠失では説明のつかない性逆転の症例が報告され [Hoshi *et al.*, 1998a,b,c], 性決定に関与する他の遺伝子の候補が次々に同定された。また、人為的遺伝子変異を

作ることが可能となり、変異表現型から遺伝子の機能を究明することにより、多くの性分化関連遺伝子の発見が相次いでいる。さらに、精巣決定遺伝子 *SRY* ひとつをとって見ても発見後 22 年がたつものその標的遺伝子の同定が進まず、最近では脊椎動物では 2 番目となるメダカの精巣決定遺伝子 *DMY* [Matsuda *et al.*, 2002] および卵巣決定遺伝子としては初めてとなるアフリカツメガエルの *DM-W* [Yoshimoto *et al.*, 2008] が特定され、性の分化とその異常に関する基礎的・臨床的問題はなかなか複雑である。むしろ漸く問題解決の糸口に到達したというのが現状であるといえるのかもしれない。

2. 研究の目的

ゲノム DNA が細胞の種類により特異的にメチル化・アセチル化されていることに関連し、性分化関連遺伝子群とメチル化機構、あるいは X 染色体のモザイク発症機構、X 染色体モザイシズムと性分化異常との関係(性染色体遺伝子量補償機構の破綻)ならびに *SRY* 遺伝子のメチル化プロファイルを明らかにし、性分化異常症およびその多様性の原因を解明することを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 性分化異常症患者の臨床的診断、管理および患者プロファイルの作成
- (2) 実験動物の導入および作製
 - ① 遺伝的性染色体モザイクマウス *Mus musculus domesticus*, *SryTg-Y^{pos}* マウス
 - ② 卵巣および精巣を独立して有する真性半陰陽マウスの作出
- (3) 詳細な細胞遺伝学的検討
- (4) 性分化関連遺伝子および座位の有無の検討
- (5) 性決定機構と遺伝子補償機構の解析
- (6) 発生プログラムと組織特異的エピゲノムプロファイルの形成

初年度以降、上記項目を縦断させ、2010 年度以降は 2009 年度の研究成果の集積に基づき実施した。とくに、これまで性分化異常症例について、エピジェネティクス解析はほとんどなされてきていなかったが、Y 染色体の腕間逆位に連動して *SRY* 遺伝子のクロマチン変化(ヒストン H3 のアセチル化の促進)が本来胎生期の限られた期間にのみ発現する *SRY* を持続高発現させ、性逆転に至ることを我々は報告(第 1 回日本エピジェネティクス研究会要旨集 p.62, *Congenital Anomalies* 誌 2010, 文献 ⑦⑧)した。このことは正常な個体発生において、*SRY* 遺伝子はその発現時期及び発現量が時空間的に巧妙に制御されており、性分化遺伝子群のカスケード発現における *switch gene* としてのみ機能しているのではなく、性腺の発生以降にも性分化関連遺伝子に大きな影響を及ぼしていることが示唆された。本症例の場合、おそらくは胎子期からの *SRY* mRNA の異常持続発現によって雄化に失敗し、哺乳動物のプロトタイプとしての雌化カスケードへの分化・発達が進んだものと推測された。*SRY* 遺伝子の時空間的遺伝子発現とエピジェネティクス解析により、性分化機構の新たな展開がなされる可能性がある。

4. 研究成果

(1) ①XY 染色体型表現型女性における性逆転機構を詳細な分子形態学的・細胞遺伝学的解析、網羅的分子遺伝学的解析およびメチル化・アセチル化解析を行い、さらにマイクロアレイ解析結果における遺伝子発現変異を明らかにした上で、データマイニング法により性腺分化機構の生物学的意義を明らかにし、雌雄性腺分化(発生)における破綻機構にエピジェネティクスが関与することを初めて示した。

②B6 XY^{pos} 性逆転マウスを用いて、性分化調節機構の一端を解明することを企図したところ、従来の報告とは異なり、独立した精巣と卵巣の両方を有する個体が得られたため、性成熟後、性成熟期、性成熟前の順に性腺を遡って解析し、次いで、胎齢 11.5 日において、生殖巣堤における転写因子、*Sox9*, *Foxl2* および *SF-1* の局在について分子形態学的に検討した。とくに、右卵巣/左精巣個体において左右特異的に性腺が発生している点は大変興味深く、胎齢 11.5 日での左右生殖巣堤間における *Sox9* 発現の差が初めて明らかとなり、左右特異的性分化について考察した。さらに、*Sry* 導入 XX マウスの性腺の生後経時的変化について野生型雄マウスとの比較解析を行い、導入した *Sry* により雄性化が進行し、*Sox9* の発現が認められたが、その雄性化には種々の異常が今回新たな知見として認められた。このことから *Sry* 以外の Y 染色体上の遺伝子の関与や、*Sry* カスケード以外の他の調節因子の関与を新たに想定している。

(2) 各種純系マウスを用い、*Sry* mRNA の発現を解析したところ、小脳・延髄、甲状腺、腹部皮膚(有毛部)においてその発現が確認された。精査したところ、Y 染色体上の繰り返し配列である *YB-10* の増幅が DNase 処理後もみられたため、シングルエクソンである *Sry* 遺伝子の発現解析に絶対定量リアルタイム PCR 法を用いて、mRNA とゲノム DNA 由来の発現量を測定したところ、胎子性腺、小脳・延髄で有意な差が、腹部皮膚(有毛部)で有意に近い差がみられた。また、免疫染色によって小脳・延髄のプルキンエ細胞、大脳皮質の分子顆粒層と大脳海馬の錐体細胞層の神経細胞に抗 *Sry* 抗体陽性反応が認められた。これらのことから、小脳・延髄において *Sry* 遺伝子が発現していることが示唆された。免疫組織学的解析により皮膚や大脳において *Sry* タンパク質が存在している可能性が推察されたことから、これまで報告されている組織以外にも *Sry* 遺伝子が発現していることが考えられた。このことから、成獣期の遺伝子発現や機能における性差に *Sry* が関与している可能性が推察された。

(3) 45,X/46,XY ターナー核型モザイク患者の血液細胞では 46,XY 核型の比率が高かったが、他組織ではいずれも 45,X の比率が高く、組織によっても異なっていた。免疫染色では、*SRY* は左中腎管にわずかに発現し、*SOX9* は左右の卵管采、卵管および中腎管上皮細胞の核に強発現がみられた。*FOXL2* は左右の中腎管上皮細胞の核および細胞質に瀰漫性に発現が認められ、右卵管でも発現が認められた。また、性分化関連遺伝子である *GATA4*, *AR*, *WNT4*, *WT1*, *FGF9* および *SOX9* の発現に明らかな左右差

がみられ、*GATA4*、*AR*および*SOX9*は左性腺で強発現、*FGF9*は右性腺でのみ強発現し、精巢分化に関連する遺伝子であっても発現の有無に左右差がみられた。また、卵巣分化に関連する*WNT4*も左性腺に強発現していた。これらのことから、本患者の遺伝子発現には組織差および左右差が存在することが明らかになった。ターナー核型モザイク患者では組織によりモザイクの割合や、遺伝子発現が大きく変化することが明らかとなり、それが多様な性分化異常を引き起こす要因であることが示唆された。性分化異常の解析では血液のみならず、性腺や胚葉の異なる組織における検索の重要性が示された。性腺の性分化破綻機構には組織差、左右差があることが明らかとなった。

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 16 件)

- ① Mantani Y, ... Hoshi N, (9th), et al. (total 10) (2011): Immunohistochemical study on the secretion of soluble Toll-like receptors from exocrine glands associated with the rat alimentary tract. *Histol Histopathol*, (accepted).
- ② Udayanga KGS, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2011): Immunohistochemical study of the apoptosis process in epidermal epithelial cells of rats under a physiological condition. *Histol Histopathol*, 26: 811-820.
- ③ Yokoo Y, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2011): Immunohistochemical study on the secretory host defense system of bactericidal peptides in rat digestive organs. *JVMS*, 73: 217-225.
- ④ Yokoyama T, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2011): Immunohistochemical detection of phosphatidylserine and thrombospondin on the denucleating erythroblasts in rat bone marrow. *JVMS*, 73: 949-952.
- ⑤ Mantani Y, Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2011): Site differences of the Toll-like receptor expression in the mucous epithelium of rat small intestine. *Histol Histopathol*, 26: 1295-1303.
- ⑥ Udayanga KGS, ... Hoshi N, (9th), et al. (total 10) (2011): Alteration in the apoptosis process of rat esophageal epithelium with hyperproliferation of indigenous bacteria under a physiological condition. *JVMS*, 2011 Dec 22. [Epub ahead of print].
- ⑦ Ishihara K, Ohsako S, Tasaka K, Harayama H, Miyake M, Warita K, Tanida T, Mitsuhashi T, Nanmori T, Tabuchi Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2010): When does the sex ratio of offspring of the paternal 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-*p*-dioxin (TCDD) exposure decrease: in the spermatozoa stage or at fertilization? *Reprod Toxicol*, 29: 68-73.
- ⑧ Mitsuhashi T, Warita K, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Sugawara T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N (2010): Global gene profiling and comprehensive bioinformatics analysis of a 46,XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom*, 50: 40-51.
- ⑨ Mitsuhashi T, Warita K, Sugawara T, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N (2010): Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom*, 50: 85-94.
- ⑩ Yamamoto K, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2010): Lectin histochemical detection of special sugars on the mucosal surfaces of the rat alimentary tract. *JVMS*, 72: 1119-1127.
- ⑪ Warita K, Mitsuhashi T, Sugawara T, Tabuchi Y, Tanida T, Wang, Z-Y, Matsumoto Y, Yokoyama T, Kitagawa H, Miki T, Takeuchi Y, Hoshi N (2010): Direct effects of diethylstilbestrol on the gene expression of the cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450scc) in testicular Leydig cells. *Life Sci*, 87: 281-285.
- ⑫ Tanida T, Warita K, Mitsuhashi T, Ishihara K, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2009): Morphological analyses of age-related changes in C3H mouse midbrain. *JVMS*, 71: 855-863.
- ⑬ Yamamoto K, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2009): Histoplasmetrical study on the spatial relationship of indigenous bacteria and mucosal lymphatic follicles throughout alimentary tract of rat. *JVMS*, 71: 621-630.
- ⑭ Qi W-M, ... Hoshi N, (8th), et al. (total 9) (2009): Histoplasmetrical study on the relationship between cellular kinetics of epithelial cells and proliferation of indigenous bacteria in the rat colon. *JVMS*, 71: 745-752.
- ⑮ Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Qi W-M, Inamoto T, Yokoyama T, Kitagawa H, Hoshi N (2009): Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of actions: Mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin causes the effect of sole exposure on mouse midbrain dopaminergic nuclei to disappear. *Toxicol Lett*, 189: 40-47.
- ⑯ Shimada S, Yamada H, Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S (2009): Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormalities. *Congenit Anom*, 49: 61-65.

[学会発表] (計 56 件)

(1) 特別講演等:

- ① 星 信彦 (2009): 哺乳動物の雌雄が決まるしくみ—細胞遺伝学からエピジェネティクス, 第 49 回日本先天異常学会[教育講演], 2009年6月

26日(鹿児島)

- ② 星 信彦 (2009): 生物の雄・雌が決まる仕組みはどこまで解明されたか — 性決定の分子遺伝学, 第 36 回北陸実験動物研究会[特別講演], 2009年9月5日(富山大学)
 - ③ 星 信彦 (2010): 生物の雄・雌が決まるしくみ—性決定の分子遺伝学—, 大学院特別講義[特別講演], 2010年3月2日(福井県立大学)
 - ④ 星 信彦 (2010): 性分化異常症の診断と基礎—XY 女性とエピジェネティクス—, 第 4 回神戸シンポジウム[特別講演], 2010年5月13日(神戸大学医学部附属病院)
 - ⑤ 星 信彦 (2010): 性分化破綻機構の分子基盤, 第 29 回日本思春期学会学術集会[基調講演], 2010年8月29日(小樽)
 - ⑥ 星 信彦 (2010): 「生き物を形作るしくみ---エピジェネティクス--- ー生命現象と疾患のメカニズムを理解する鍵ー」, エーザイ(株)安全性研究部主催講演会[特別講演], 2010年9月6日(エーザイ株式会社)
- (2)一般口演等
- ① 万谷洋平, 亀崎青沙, Udayanga KGS, 高原英一郎, 谷田任司, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2011): ラットの大腸粘膜上皮における Toll-like receptor の発現と分泌. 第 87 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (抄録は日本解剖学会雑誌に掲載予定)
 - ② Udayanga KGS, ... Hoshi N., (8th), *et al.* (total 9) (2011): Acceleration of epithelial apoptosis through the secondary activation of mitochondria-dependent pathway in the indigenous bacteria settlement sites of rat tongue. 第 87 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (抄録は日本解剖学会雑誌に掲載予定)
 - ③ 亀崎青沙, ... 星 信彦, (8th), *et al.* (total 9) (2011): ラットの呼吸器粘膜における Toll-like receptor の発現と分泌. 第 87 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (抄録は日本解剖学会雑誌に掲載予定)
 - ④ 星 信彦, *et al.* (total 12) (2011): 胎子・授乳期 TCDD 曝露と胸腺微小環境の変化. 第 87 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (抄録は日本解剖学会雑誌に掲載予定)
 - ⑤ 段上めぐみ, ... 星 信彦 (9th), *et al.* (total 9) (2011): 胎子・授乳期 TCDD 曝露による発達中のセロトニン神経系への影響とその作用機序. 第 87 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (抄録は日本解剖学会雑誌に掲載予定)
 - ⑥ 楠 比呂志, 太田貴樹, 三保尚志, 鳥羽通久, 星 信彦 (2011): 雄シマヘビの生殖周期に関する一考察. 第 19 回希少動物人工繁殖研究会議要旨集, p. 5.
 - ⑦ 万谷洋平, Udayanga KGS, 高原英一郎, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2011): ラット大腸における Toll-like receptor の局在に関する免疫組織化学的研究. 第 152 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 169.
 - ⑧ Udayanga KGS, ... Hoshi N., (8th), *et al.* (total 9) (2011): Acceleration of epithelial apoptosis in

anterior epithelial column of filiform papilla in rat tongue by indigenous bacterial settlement. 第 152 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 169.

- ⑨ 亀崎青沙, ... 星 信彦, (8th), *et al.* (total 9) (2011): ラット呼吸器系上皮における Toll-like receptor の局在に関する免疫組織化学的研究. 第 152 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 170.
- ⑩ 横山俊史, ... 星 信彦 (9th), *et al.* (total 9) (2011): 胎子・授乳期 TCDD 曝露がマウス胸腺微小環境に及ぼす影響に関する分子形態学的研究. 第 152 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 173.
- ⑪ 段上めぐみ, ... 星 信彦 (9th), *et al.* (total 9) (2011): 胎子・授乳期 TCDD 曝露による発達中のセロトニン神経系への影響に関する分子形態学的研究. 第 152 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 177.
- ⑫ 竹中亜紗実, ... 星 信彦 (7th), *et al.* (total 7) (2011): バンドウイルカにおける精液一般性状および液状保存. 第 17 回日本野生動物医学会学術集会講演要旨集, p. 165.
- ⑬ 木下こづえ, ... 星 信彦 (7th), *et al.* (total 7) (2011): カリフォルニアアシカ (*Zalophus californianus*) の分娩時における卵巣および胎盤の性ステロイドホルモンの局在. 第 17 回日本野生動物医学会学術集会講演要旨集, p. 164.
- ⑭ Udayanga KGS, ... Hoshi N., (8th), *et al.* (total 9) (2011): Mitochondria-dependent pathway as a final apoptosis process secondarily induced in rat esophageal epithelium under a physiological condition. Mitochondria, Apoptosis and Cancer Conference, (National University of Singapore, Singapore), Program and Abstract, p. 63
- ⑮ Ishihara K, ... Hoshi N. (9th), *et al.* (total 9) (2010): Paternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) affects the sex ratio of offspring at birth by change the sex ratio of fertilized egg. 11th International Symposium on Spermatology, (Okinawa, JAPAN), Program and Abstract, p. 45.
- ⑯ 星 信彦 *et al.* (total 9) (2010): 遺伝子改変-性逆転マウス Y^{pos} の生殖腺における発生形態学的研究. 第 50 回日本先天異常学会学術集会講演要旨集 p. 23.
- ⑰ 横山俊史, ... 星 信彦 (12th), *et al.* (total 12) (2010): Sry 導入 XX マウスにおける雄性生殖腺の形態学的解析. 第 50 回日本先天異常学会学術集会講演要旨集 p. 23.
- ⑱ Udayanga KGS, 高原英一郎, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2010): Immunohistochemical study on the apoptotic process in normal esophageal epithelium under a physiological condition. 第 150 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 158.
- ⑲ 万谷洋平, Udayanga KGS, 高原英一郎, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2010): ラット消化管附属分泌腺からの Toll-like

- receptor の分泌に関する免疫組織化学的研究. 第 150 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 159.
- ②① 横山俊史, 宮本良介, 土居弘明, 田阪 健, 橋本佳樹, 藤井裕香, 石川恭子, 須谷真巳, 長原大知, 三觜友子, 北川 浩, 星 信彦 (2010): 遺伝子改変性転換マウス(Ypos)の半陰陽個体生殖腺における発生形態学的研究. 第 150 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p. 154.
- ②② Udayanga KGS, 山本教司, 宮田英典, 横尾諭, 万谷洋平, 高原英一郎, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2010): Changes in apoptosis process of rat esophageal epithelium with hyperproliferation of the indigenous bacteria under a physiological condition. 第 86 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 86, p. 62)
- ②③ 横山俊史, ... 星 信彦 (12th), *et al.* (total 12) (2010): 性逆転症系統(Ypos)由来半陰陽マウスの生殖腺における発生形態学的研究. 第 86 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 86, p. 61)
- ②④ 万谷洋平, Udayanga KGS, 高原英一郎, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2010): ラット消化管付属分泌腺からの Toll-like receptor の分泌に関する免疫組織化学的研究. 第 86 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 86, p. 59)
- ②⑤ 段上めぐみ, ... 星 信彦 (9th), *et al.* (total 9) (2010): 中脳発達における環境中化学物質の AhR 介在性分化制御機構の解明. 環境ホルモン学会 (日本内分泌攪乱化学物質学会) 第 13 回研究発表会要旨集, p. 150.
- ②⑥ Takahara E, ... Hoshi N, (8th), *et al.* (total 9) (2009): Ultrastructural and histoplanimetric demonstration of direct transportation of chylomicrons via subepithelial blood capillaries in rat intestinal villi. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P.70
- ②⑦ Nishida M, ... Hoshi H, (8th), *et al.* (total 9) (2009): Ultrastructural and immunohistochemical study on the apoptotic process of intestinal epithelial cells in rats. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P. 70
- ②⑧ Mantani Y, ... Hoshi N, (8th), *et al.* (total 9) (2009): Immunohistochemical study on the toll-like receptor expression in villous columnar epithelial cells of rat small intestine. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P. 71
- ②⑨ Ito E, ... Hoshi N, (9th), *et al.* (total 10) (2009): Ultrastructural study on the indigenous bacteria in the lumen of rat intestine. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract P. 54
- ②⑩ Fukui Y, ... Hoshi N, (9th), *et al.* (total 10) (2009): Scanning electron microscopic study on the persorption mechanism of large antigenic particulates from small intestinal lumen in rats. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P. 71
- ③① Warita K, Mitsushashi T, Yokoyama T, Matsumoto Y, Kitagawa H, Miki T, Takeuchi Y, Hoshi N (2009): Activin A and ECG recover reproductive dysfunction induced by neonatal exposure to an estrogenic endocrine disruptor in adult male mice. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P. 73
- ③② Yokoyama T, Aoki K, Ishihara K, Mitsushashi T, Warita K, Mitsushashi T, Kitagawa H, Hoshi N (2009): Localization and developmental fate of fetal Leydig cells in mouse testis. The 6th International Symposium on Electron Microscopy in Medicine and Biology, (Kobe, Japan), Program and Abstract, P. 74
- ③③ 西田美穂, 伊藤栄理, 宮田英典, 平野晶子, 斉旺梅, Udayanga KGS, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラットの腸管上皮におけるアポトーシス発現に関する超微形態学的研究. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.142
- ③④ 万谷洋平, Udayanga KGS, 横尾 諭, 宮田英典, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラット小腸の粘膜上皮における Toll-like receptor の発現に関する免疫組織化学的研究. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.143.
- ③⑤ 宮田英典, 平野晶子, 斉 旺梅, 横尾 諭, Udayanga KGS, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラット腸管の濾胞被蓋上皮における上皮細胞の動態に関する計量免疫組織化学的研究. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.143
- ③⑥ 伊藤栄理, ... 星 信彦, (8th), *et al.* (total 9) (2009): ラットの腸管内腔に存在する常在細菌の超微形態学的観察. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.144
- ③⑦ Udayanga KGS, ... Hoshi N, (8th), *et al.* (total 9) (2009): Immunohistochemical study on the apoptosis process in rat epidermis. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.149

⑳須谷真巳, ... 星 信彦 (13th), *et al.* (total 13) (2009):アカネズミの AhR 遺伝子多型とダイオキシン曝露の影響に関する分子形態学的評価. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.152

㉑田阪 健, ...星 信彦 (10th), *et al.* (total 10) (2009): 投与雄マウスにおける感受性と次世代出生前性比との関係. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.152

㉒藤井裕香, ...星 信彦 (10th), *et al.* (total 10) (2009): 成獣雄マウスにおける性決定遺伝子 Sry 発現の分子学的解析. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.155

㉓横山俊史, 青木香保里, 三觜友子, 石原可奈, 谷田任司, 北川 浩, 星 信彦 (2009): マウスにおける胎子性ライディッヒ細胞の局在に関する発生形態学的研究. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.156

㉔土居弘明, 宮本良介, 田阪 健, 橋本佳樹, 三觜友子, 石原可奈, 谷田任司, 横山俊史, 北川 浩, 星 信彦 (2009): Sry 導入 XX マウスにおける雄性生殖腺の形態学的解析. 第 148 回日本獣医学会学術集会講演要旨集, p.156

㉕Udayanga KGS, ... Hoshi N. (8th), *et al.* (total 9) (2009): Apoptosis process in epidermal epithelial cells of rat under a physiological condition. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 75)

㉖伊藤栄理, ... 星 信彦 (7th), *et al.* (total 8) (2009): ラット腸管の常在細菌と寒天平板培養細菌の超微形態学的比較検討. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 74)

㉗宮田英典, 平野晶子, 斉 旺梅, 横尾 諭, Udayanga KGS, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラット小腸および大腸の粘膜リンパ組織における上皮細胞の動態の特性. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol.85, p.74)

㉘西田美穂, 伊藤栄理, 宮田英典, 平野晶子, 斉 旺梅, Udayanga KGS, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラット腸管の上皮細胞における経時的形態学的変化とアポトーシスの進行に関する免疫組織化学的研究. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 74)

㉙万谷洋平, Udayanga KGS, 横尾 諭, 宮田英典, 河野潤一, 横山俊史, 星 信彦, 北川 浩 (2009): ラット小腸腸絨毛における Toll-like Receptor の発現. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 74)

㉚須谷真巳, ... 星 信彦 (13th), *et al.* (total 13)

(2009):アカネズミの AhR 遺伝子多型におけるダイオキシン曝露の影響. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 74)

㉛田阪 健, ...星 信彦 (10th), *et al.* (total 10) (2009): TCDD による次世代出生前性比低下と感受性との関係. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 76)

㉜横山俊史, 青木香保里, 三觜友子, 石原可奈, 谷田任司, 北川 浩, 星 信彦 (2009): マウス胎子性ライディッヒ細胞に関する発生形態学的研究. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 76)

㉝土居弘明, 宮本良介, 田阪 健, 橋本佳樹, 三觜友子, 石原可奈, 谷田任司, 横山俊史, 北川 浩, 星 信彦 (2009): Sry 導入 XX マウスにおける雄性生殖腺の生後変化. 第 85 回日本解剖学会近畿支部学術集会 (解剖学雑誌 vol. 85, p. 76)

[図書] (計 3 件)

① Hoshi N., *et al.* (total 9). (2011): Molecular cytogenetic aspects of sex differentiation anomalies in the field of obstetrics and gynecology, In: Singh, J.R. and Gandhi, G. (Eds.). Perspectives in Human Genetics, India. (in press)

② 星 信彦 (2011): 第 9 章 リンパ器官, 日本獣医解剖学会 (編), 獣医組織学 改訂第 5 版, 学窓社, 東京

③ 星 信彦 (2011): 第 4 章 環境と生命, 神戸大学環境管理センター環境教育専門部会編, 環境学入門, 丸善出版株式会社, 東京

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

星 信彦 (HOSHI NOBUHIKO)

神戸大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 10209223

(2) 研究分担者

菅原 照夫 (SUGAWARA TERUO)

小樽商科大学・保管管理センター・教授

研究者番号: 40250451

櫻木 範明 (SAKURAGI NORIAKI)

北海道大学・医学研究科・教授

研究者番号: 70153963

(H21 のみ)