

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293045

研究課題名(和文) 中心体周囲物質から見た神経変性症原因分子とHAP1の形態機能の関係解明

研究課題名(英文) Morphological and functional relationship among HAP1, pericentriolar materials and causative factors for neurodegeneration.

研究代表者

篠田 晃 (SHINODA, Koh)

山口大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40192108

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：アンドロゲン受容体(AR)は培養細胞でHAP1誘導性stigmoid body(STB)に吸着されるが、DHT投与で核内移行する。脳内ではARは神経細胞の核に局在しSTBと高頻度で共存するがSTBには局在しない。PCM1は培養細胞で中心体周囲に分布し、HAP1発現で局在がSTBに移り、脳内でもHAP1発現領域の神経細胞でSTBに局在する。huntingtin(Htt)は培養細胞では中心体周囲に局在するが、HAP1発現で細胞質にdiffuseに広がる。脳内ではHttは細胞質にdiffuseに分布している。またHAP1によるS期増加とプロテアソーム阻害ストレス特異的細胞死保護が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Androgen receptor (AR) is diffusely distributed in cytoplasm of steroid-free cultured cells without the stigmoid body (STB) and sequestered by the STB formed after HAP1 transfection. Administration of DHT can promote further translocation of AR from the STBs to nucleus. In the brain, AR is frequently expressed in the nucleus of neuron with STB, but not localized to the STB. PCM1 is distributed surrounding the centrosome in cultured cells without the STB, while in HAP1-transfected cultured cells, PCM1 is translocated to the HAP1-induced STBs. Huntingtin (Htt) is also distributed near the centrosome like PCM1 in cultured cells without STB, whereas Htt is diffusely distributed in cytoplasm. In addition, comparing HAP1-transfected cultured cells and control, the current study suggests that intracellular induction of STB/HAP1 appears to increase S-phase in cell cycle and that it also specifically suppress apoptosis induced by proteasome inhibition.

研究分野：神経解剖学

キーワード：stigmoid body androgen receptor huntingtin pericentriolar materials brain neurodegeneration apoptosis cell cycle

1. 研究開始当初の背景

胎盤由来未知抗原 hPAX-P2S 抗体で標識され限界膜を有しない直径 0.5~3 μ m の新たな顆粒繊維状神経細胞質封入体が、視床下部や扁桃体等の脳内性ステロイド受容体発現領域の電顕解析により発見され「斑点小体 stigmoid body (STB)」と命名された^{12,15,16}。その後、hPAX-P2S が、ハンチントン病の原因遺伝子産物 Huntingtin(Htt)と polyQ 長依存的に結合する Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) の C 末構造と同じで、実際に HAP1 が脳内 STB に局在することが明らかにされた^{2,3}。また GFP-HAP1cDNA の細胞内導入が細胞質に STB 形成を誘導することが示され、*in vitro* で STB/HAP1 の機能形態を解析する実験系が確立された^{3,11}。我々は、この培養系を用いて、STB がアンドロゲン受容体 (AR) やエストロゲン受容体 (ER、ER α 、ER β) のリガンド結合領域と結合し、核移行を制御することを証明した⁴。

huntingtin(Htt)は脳内で普遍的に発現しており、線条体や視床・大脳皮質など領域特異的に起こるハンチントン病の神経変性は、polyQ 異常伸長変異 Htt によることでは説明できず、これと結合する HAP1 や STB による可能性があると考えられた⁹。しかし私どもは、STB/HAP1 は神経変性抵抗性を示す辺縁系や視床下部などに特異的に発現し、神経変性好発領域(線条体など)ではむしろ発現が少ないことを明らかにし^{2,15}、HAP1 の培養細胞発現導入がアポトーシスを抑制する知見を得た⁸。これらの事実から私どもは、STB/HAP1 はむしろ細胞死の閾値を高め、安定化させるという「STB/HAP1 細胞保護仮説」を世界に先駆け提唱した^{2,5}。またアンドロゲン受容体 (AR) の polyQ 異常伸長も、Htt の polyQ 異常伸長がハンチントン病を発症させると同様に、脊髄球筋萎縮症 (SBMA) を引き起こす。そして、SBMA においても STB/HAP1 は polyQ 異常伸長型 AR に強く結合し、核内移行を制御してアポトーシスを抑える事が明らかにされた¹⁷。この発見は、SBMA 患者の神経変性の発症が、AR と STB が共存する辺縁系・視床下部では起こりにくく、STB が少ない下位脳幹・脊髄運動核等の AR 発現細胞に特異的に起こる病態特性を説明可能にした。さらに STB/HAP1 が 3 型脊髄小脳変性症 (SCA3; Machado-Joseph disease) 由来の原因遺伝子産物 Ataxin3 にも結合することを新たに見つけた¹⁸。米国の研究グループは STB/HAP1 が同じく polyQ 異常伸長型神経変性疾患である 17 型脊髄小脳変性症 (SCA17) の原因遺伝子産物 TATA 結合蛋白 (ataxin17) に結合して核移行を制御し、「STB/HAP1 細胞保護仮説」を支持した¹³。他にも STB/HAP1 は Joubert syndrome や schizophrenia の発症に関連するタンパク質 Abelson helper

integration site 1 (AHI1) とも結合することが報告された^{1,14}。欧州の研究グループは大規模な疫学研究結果に基づき、HAP1 遺伝子の SNP 変異部位がハンチントン病の発症時期と相関し、ある場合は発症を遅らすなど発症予期因子になりうることを報告した¹⁰。STB/HAP1 はハンチントン病だけでなく、他の神経変性・細胞死の抑制にも広く関与する可能性が示唆され、STB/HAP1 の未知なる神経細胞生理機能や神経変性に対する細胞保護機能の重要性が認識され始めている。

一方、huntingtin の病態生理機能について、中心体および中心体関連物質が密接に関わっている事が HAP1 やハンチントン病と関連づけて報告されてきている^{6,7}。

2. 研究の目的

本研究課題では、STB/HAP1 と神経変性原因分子や中心体関連分子との機能形態学的関連を解明するため、培養細胞と脳内で AR、ATX3、PCM1、Htt の細胞内局在と領域局在を明らかにし、HAP1/STB の発現によるこれらの局在変化、細胞周期への影響、ストレス誘導性アポトーシスの抑制効果を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 免疫細胞化学

Neuro2A、HeLa 培養細胞を用い、抗 HAP1 抗体、抗 ATX3 抗体、抗 PCM1 抗体、抗 Htt 抗体、抗 FLAG 抗体、抗 GFP 抗体等で免疫細胞化学を行い、蛍光色素やペルオキシダーゼによる DAB 反応により局在形態を検出した。アンドロゲン受容体と ATX3 と HAP1 については、GFP-ARcDNA、FLAG-ATX3-DNA、HAP1cDNA を作成し、外来性に培養細胞にトランスフェクションを行った。アンドロゲン受容体についてはステロイドフリーの培養細胞に dihydrotestosterone (DHT) を投与した。

(2) 免疫組織化学

種々のラット (Wistar, SD) あるいはマウス (C57BL/6J, BAL/c, DBA/2J) 雄成獣をパラホルムアルデヒドあるいはグルタルアルデヒドで灌流固定を行い、脳、脊髄を取り出し凍結切片を作成して、抗 HAP1 抗体、抗 ATX3 抗体、抗 PCM1 抗体、抗 Htt 抗体、抗カルピンディン抗体等で単独で免疫組織化学または二重免疫組織化学染色や免疫電顕解析を行った。

(3) 細胞周期の計測

HeLa 細胞を用いて、GFP-HAP1cDNA と GFPcDNA のトランスフェクションにより GFP-STB/HAP1 安定発現株とコントロール (GFP 安定発現株) を作成した。タイムラプスイメージングにより細胞分裂の進行に伴う形態変化について観察した。分裂期の間、形態観察を行い前期から終期のそれぞれの phase の長さについて計測した。細胞

周期染色を行い、STB/HAP1 安定発現株とコントロール (DEME) で G2/M 期、G1/G0 期、S 期の細胞数の比較評価を行った。

(4) 培養細胞に対するストレス誘導性アポトーシスの評価

小胞体ストレス、酸化ストレス、熱ショックストレス、プロテアソーム阻害ストレス等による誘導性アポトーシスについては視床下部由来不死化細胞 mHypoE-3 を用いて cleaved PARP により評価し、GFP-HAP1 トランスフェクションによる効果をコントロール (GFP トランスフェクション) と比べて検討した。小胞体ストレスは Tunicamycin, Thapsigargin により CHOP で評価した。熱ショックストレスは 42 °C 1hour の熱ショックを与え、HSP70 の誘導により評価した。酸化ストレスは 亜硫酸, H₂O₂ で行い、Hemeoxygenase-1 (HO-1) の誘導で評価した。プロテアソーム阻害は MG132、ラクタステインにより行い、ユビキチン化タンパク量で評価を行った。

(5) 遺伝子改変マウスの作成

transgenic mouse マウス (Tg-mouse) の作成は、HAP1-GFP に NSE プロモータを組み込んだベクターを構築し、F0 を作成し、交配により、transgenic mouse を作成した。トランジーンの評価はウェスタンブロットと GFP 蛍光検出、GFP および HAP1 の免疫組織化学法によって行った。HAP1KO mouse は CRISPR/Cas9 ゲノム編集法により作成する。

4. 研究成果

(1) Neuro2a 培養細胞における神経変性原因分子・中心体関連分子の局在

アンドロゲン受容体 (GFP-AR) cDNA を作成し、外来性にステロイドフリーの培養細胞にトランスフェクションを行うと、AR は細胞質に diffuse に分布した。dihydrotestosterone (DHT) を投与すると細胞質から核内に局在が移行する事が観察された。

FLAG-ATX3-DNA を作成し、外来性に培養細胞にトランスフェクションを行うと、ATX3 は細胞質と核に diffuse に分布した。

PCM1 抗体で免疫染色を行うと、PCM1 は細胞質内で中心体周囲に星雲状に局在していた。

Htt 抗体で免疫染色を行うと、Htt は細胞質内で中心体周囲に PCM1 同様、星雲状に局在していた。

(2) Neuro2a 培養細胞に STB/HAP1cDNA を強制発現させた後の神経変性原因分子や中心体関連分子の局在の変化

ARcDNA と STB/HAP1cDNA をステロイドフリーの培養細胞に外来性に同時トランスフェクションを行うと、細胞質に diffuse に分布した AR の局在が STB に移った。dihydrotestosterone (DHT) を投与すると

核内移行する事が観察された。

ATX3cDNA と STB/HAP1cDNA を外来性に同時トランスフェクションを行うと、細胞質と核に diffuse に分布した ATX3 の局在は STB に移った。しかしそのまま細胞質と核に diffuseに残ったものも見られた。

STB/HAP1cDNA を外来性に同時トランスフェクションを行うと、細胞質の中心体周囲に星雲状に局在していた内因性 PCM1 は、その局在が STB に移った。

STB/HAP1cDNA を外来性に同時トランスフェクションを行うと、細胞質の中心体周囲に星雲状に局在していた内因性 Htt は、局在が細胞質に diffuse となった。

(3) 脳内における AR、ATX3、PCM1、Htt の発現の領域分布と細胞内局在

AR の脳内での発現分布と細胞内局在

種々のラット (Wistar, SD) 及びマウス (C57BL/6J, BAL/c, DBA/2J) 雄成獣脳内で AR の免疫組織化学染色を行った。AR 発現は脳内いずれの領域でも核内に局在し、また STB/HAP1 との二重免疫染色においても斑点小体との共発現頻度が高かった。マウス視索前野にラット性的二型核に相当するカルピンディン陽性長斜核を見出し AR が強く発現することを見出した。日内リズム制御機能を有する視索上核にはマウスでは強い発現が見られたが、ラットではほとんど発現がないという種差を見出した。マウス視床下部に AR を発現し、雄優位の性差を示すマウス特異的な落涙核 tear-drop nucleus を発見した。またラット視床下部に AR を発現し、雄優位の性差を示す特異ラットの二つの吻側及び尾側星雲島 (核) を発見した。

ATX3 の脳内での発現分布と細胞内局在

ATX3 は、脳内で免疫組織化学的に同定できる抗体が得られず、現在結果は保留となった。

PCM1 の脳内での発現分布と細胞内局在

ウィスター雄成獣ラット脳内で PCM1 の免疫組織化学染色を行った。その結果、PCM1 は、HAP1 の発現が低い場所 (大脳皮質、線条体、視床) では、発現形態は細胞質全体に散在性に広がる diffuse type であり、STB/HAP1 を発現する場所 (視索前野、視床下部、扁桃体) では球状形態で dot-like type であることがわかった。脳内で PCM1 と STB/HAP1 との蛍光二重免疫組織化学染色を行うと、STB/HAP1 を発現する場所 (視索前野、視床下部、扁桃体) では PCM1 は神経細胞質内で STB/HAP1 に局在していることがわかった。STB/HAP1 を発現する場所 (視索前野、視床下部、扁桃体) で免疫電顕法による解析を行った結果、PCM1 は STB に局在する事が明らかとなった。

Htt の脳内での発現分布と細胞内局在

ウィスター雄成獣ラット脳内で Htt の免疫組織化学染色を行った。その結果、

Htt 発現の細胞内局在は STB/HAP1 が発現する細胞でも発現しない細胞でも細胞質に散在性に分布する diffuse type であった。また Htt の発現細胞は神経細胞であったが、特に領域局在性はなく、脳内の神経細胞に広く分布していた。

(4) 脊髄内での HAP1 の発現分布

ラット脊髄内で HAP1 の発現分布を頸髄から仙髄にかけて免疫組織化学的に検討した。その結果、全てのレベルで、基本的には良く似た領域分布で HAP1 の発現が確認された。特に、後角と中心管周囲に HAP1 陽性神経細胞は豊富に分布していた。胸髄から上位腰髄の側角交感神経系細胞と仙髄の副交感系細胞の自律神経系細胞にも強い発現が見られた。最も重要なことは、神経変性の標的となる一般的な運動ニューロンには HAP1 の発現が見られなかったことである。また、AR の発現も検討したが、これも後角や中心管周囲の神経細胞での発現が多く見られ、STB/HAP1 との共発現が高頻度で確認された。運動ニューロンにおいては、腰仙髄の外陰部支配筋の一部に AR の発現が見られた。これは SBMA での AR 変異による神経細胞の一次変性の対象となりうると推察された。

(5) 海馬後部領域での HAP1 の発現分布

HAP1 の高次機能への関与を調べるため、海馬後部領域で HAP1 の発現を免疫組織化学的に明らかにした。その結果、海馬における SLH 細胞に加え、海馬支脚及び前支脚、後支脚、傍支脚の支脚関連領域にも豊富な発現が見られた。大きく発現領域を分けると、腹側支脚内白質移行領域、支脚関連領域の第 5 層細胞、膨大後回顆粒野そして全般に広がる散発性 HAP1 陽性細胞であった。これらの領域はいずれも記憶や認知機能、特に空間認知にかかわる領域で、HAP1 の高次機能への関わりが示唆された。

(6) STB/HAP1 の細胞周期に及ぼす影響

HeLa 細胞を用いて、GFP-HAP1cDNA のトランスフェクションにより、細胞内に GFP-STB/HAP1 を発現させ、GFP-STB/HAP1 安定発現株を作成し、細胞分裂の間、STB/HAP1 はどのような形態変化をとるのかを観察した。その結果、HAP1 を導入しても細胞分裂は進行することが確認された。

細胞質内に広がる STB/HAP1 は分裂期に中心体周囲に集まり中期で 2 極化し、分裂終期でそれぞれの細胞内でまた STB 構造として細胞質に広がることが観察された。

GFPcDNA のトランスフェクションにより細胞内に GFP を発現させ、GFP-STB/HAP1 安定発現株に加えて、コントロールとして GFP 安定発現株を作成した。細胞分裂期について、分裂期の間、形態観察を行い前期から終期のそれぞれの phase の長さについて計測したが、いずれもコントロールと比して有意な変化は観察されなかった。

細胞の分裂期以外の時期についても、

STB/HAP1 安定発現株の細胞周期染色を行い評価を行った。細胞周期は、HeLa 細胞に HAP1cDNA 導入するとコントロール (DEME) に比べ、間期が長くなる結果が得られ、分裂期の G2/M 期や G1/G0 期に対して特に S 期が増える様子が観察された。HeLa 細胞に HAP1cDNA を細胞内導入して HAP1 の細胞周期に対する影響を検討した。

(7) 細胞ストレスによるアポトーシス誘導に対する HAP1 発現の影響

培養細胞系で種々のストレス(小胞体ストレス、酸化ストレス、熱ショックストレス、プロテアソーム阻害ストレス等)を与えて細胞死を誘導する評価系を確立した。上記評価系を用いて、HAP1 導入による細胞死保護効果の特異性を検討した。その結果、プロテアソーム阻害ストレス特異的に細胞死保護効果を示すことに初めて示すことが出来た。

(8) 遺伝子改変 mouse の作成

実際、脳内でも PCM1 や Htt など中心体関連物質の形態変化が起こるのか、HAP1 遺伝子改変により HAP1 低発現領域(線条体、視床、大脳皮質、海馬など)に HAP1 を発現する HAP1transgenic mouse の作製を試みた。STB/HAP1 低発現領域(線条体、大脳皮質、海馬など)に HAP1 を発現するトランスジェニックマウスの作成に世界で初めて成功した。現在、これらを繁殖させて十分実験に使える段階にまで増やしている。また、STB/HAP1 の高発現領域(視索前野、視床下部、扁桃体等)で、HAP1 の発現がなくなったときの、PCM1 と Htt の形態変化を明らかにするため、HAP1KO mouse の作成にも着手した。KO mouse については、現在、ヘテロ KO mouse の誕生まで作成が進んでおり、一部ホモ KO mouse が誕生し始めている。

<引用文献>

Doering JE, Kane K, Hsiao YC, Yao C, Shi B, Slowik AD, Dhagat B, Scott DD, Ault JG, Page-McCaw PS, Ferland RJ. (2008) Species differences in the expression of Ahi1, a protein implicated in the neurodevelopmental disorder Joubert syndrome, with preferential accumulation to stigmoid bodies. *J Comp Neurol.* 2008; 511:238-56.

Fujinaga R, Kawano J, Matsuzaki Y, Kamei K, Yanai A, Sheng Z, Tanaka M, Nakahama K, Nagano M, Shinoda K (2004) Neuroanatomical distribution of Huntingtin-associated protein 1-mRNA in the male mouse brain. *J Comp Neurol* 478:88-109.

Fujinaga R, Yanai A, Nakatsuka H, Yoshida K, Takeshita Y, Uozumi K, Zhao C, Hirata K, Kokubu K, Nagano M, Shinoda K. (2007) Anti-human placental antigen complex X-P2 (hPAX-P2) anti-serum recognizes C-terminus of huntingtin-associated protein 1A common to 1B as a determinant marker for the stigmoid body. *Histochem Cell Biol* 128:335-348.

Fujinaga R, Takeshita Y, Yoshioka K, Nakamura H,

Shinoda S, Islam MN, Jahan MR, Yanai A, Kokubu K, Shinoda K. (2011) Intracellular colocalization of HAP1/STBs with steroid hormone receptors and its enhancement by a proteasome inhibitor. *Exp Cell Res* 317:1689-1700.

Kamei K, Matsuzaki Y, Hanada K, Nagano M, Nakahama K, Shinoda K. (2001) Distribution of mRNA in the rat brain. *Acta Anat Nippon* 76 (Suppl):A-91.

Karam A, Tebbe L, Weber C, Messaddeq N, Morlé L, Kessler P, Wolfrum U, Trottier Y. (2015) A novel function of Huntingtin in the cilium and retinal ciliopathy in Huntington's disease mice. *Neurobiol Dis.* 80:15-28

Keryer G, Pineda JR, Liot G, Kim J, Dietrich P, Benstaali C, Smith K, Cordelières FP, Spassky N, Ferrante RJ, Dragatsis I, Saudou F. (2011) Ciliogenesis is regulated by a huntingtin-HAP1-PCM1 pathway and is altered in Huntington disease. *J Clin Invest.* 121:4372-4382.

Metzger S, Rong J, Nguyen HP, Cape A, Tomiuk J, Soehn AS, Propping P, Freudenberg-Hua Y, Freudenberg J, Tong L, Li SH, Li XJ, Riess O. (2008) Huntingtin-associated protein-1 is a modifier of the age-at-onset of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 17:1137-46.

Koga M, Fujinaga R, Shinoda K. (2002) Interaction between HAP1 and polyglutamine protein in vitro: 57th Chugoku-Shikoku Conference of Japanese Association of Anatomists. November 9, Yonago, Japan. p 13 (Abstr).

Li XJ, Li SH, Sharp AH, Nucifora FC, Jr., Schilling G, Lanahan A, Worley P, Snyder SH, Ross CA. (1995) A huntingtin-associated protein enriched in brain with implications for pathology. *Nature* 378:398-402.

Nagano M, Shinoda K. (1994) Coexistence of the stigmoid body and estrogen receptor in some neuronal groups involved in rat reproductive functions. *Brain Res* 634:296-304

Nagano M, Fujioka A, Shinoda K. (1999) Subcellular localization of HAP1GFP fusion protein in the cultured astrocytes. *Acta Histochem Cytochem* 32:526(P-I-1)

Prigge JR, Schmidt EE (2007) HAP1 can sequester a subset of TBP in cytoplasmic inclusions via specific interaction with the conserved TBP(CORE). *BMC Mol Biol.* 8:76

Sheng G, Xu X, Lin YF, Wang CE, Rong J, Cheng D, Peng J, Jiang X, Li SH, Li XJ. (2008) Huntingtin-associated protein 1 interacts with Ah11 to regulate cerebellar and brainstem development in mice. *J Clin Invest* 118:2785-2795.

Shinoda K, Mori S, Ohtsuki T, Osawa Y. (1992) An aromatase-associated cytoplasmic inclusion, the "stigmoid body," in the rat brain: I. Distribution in the forebrain. *J Comp Neurol* 322:360-376.

Shinoda K, Nagano M, Osawa Y. (1993) An aromatase-associated cytoplasmic inclusion, the "stigmoid body," in the rat brain: II. Ultrastructure (with a review of its history and

nomenclature). *J Comp Neurol* 329:1-19.

Takeshita Y, Fujinaga R, Kokubu K, Islam MN, Jahan MR, Yanai A, Kakizuka A, Shinoda K. (2011) Interaction of ataxin-3 with huntingtin-associated protein 1 through Josephin domain. *Neuroreport* 22:232-238.

Takeshita Y, Fujinaga R, Zhao C, Yanai A, Shinoda K. (2006) Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) interacts with androgen receptor (AR) and suppresses SBMA-mutant-AR-induced apoptosis. *Hum Mol Genet* 15:2298-2312.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Jahan M R, Kokubu K, Islam Md N, Matsuo C, Yanai A, Wroblewski G, Fujinaga R, Shinoda K (2015) Species differences in androgen receptor expression in the medial preoptic and anterior hypothalamic areas of adult male and female rodents. *Neuroscience* 284:943-961. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.003> 査読有

Fujinaga R, Yanai A, Kokubu K and Shinoda K. (2014) Detection of mRNAs by In Situ Hybridization method, with special reference to their expression in the brain tissues. *Yamaguchi Med J.* 63(2): 83-87. 査読有

Wroblewski G, Wroblewski J, Matsumoto T, Nozaki I, Kamura T, Kumashiro R, and Shinoda K (2014) Factors dissuading Japanese doctors from presenting more frequently at international conferences: more than just the usual suspect(s)? *J Med Eng Educ* 13: 55-64 査読有

Islam MN, Khan MZI, Jahan MR, Fujinaga R and Shinoda K (2013) Ontogenic development of immunoglobulins (Igs)-positive lymphocytes in the lymphoid organs of native chickens of Bangladesh. *Int J of Vet Sci Med* 1,2:96-101. 査読有

[学会発表](計 35 件)

Wroblewski G, Islam Md N, Fujinaga R, Matsuo C, Jahan M R, Yanai A, Shinoda K (2016) Characterization of two novel HAP1-immunoreactive structures in the retrosplenial-retrohippocampal area in rat. 121st Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists, Fukushima, ビッグパレットふくしま(福島県郡山市)2016年03月27-29日

Islam MN, Sakimoto Y, Mitsushima D and Shinoda K (2016) Androgen modulates the androgen receptor expression and intrinsic excitability of the hippocampal CA1 pyramidal neurons. The 121th Annual Meeting of the Japanese

Association of Anatomists, Fukushima, Japan. ビッグパレットふくしま(福島県郡山市)2016年03月27-29日

篠田 晃 (2016)ステロイドの脳内作用と修飾～神経変性疾患との関連～ 東京医科歯科大学大学院特別講演(東京都文京区)平成28年2月5日(招待講演)

篠田 晃 (2015)性ステロイドの脳内作用と新規核内移行制御構造について平成27年度 真仁会総会 特別講演(山口県宇部)平成27年12月12日(招待講演)

Wroblewski G, Islam MN, Fujinaga R, Jahan MR, Matsuo C, Nemoto J, Tanaka K, Ishii K, Yanai A, Shinoda K (2015) Characterization of the HAP1-immunoreactive cells in the subiculum and retrohippocampal formation in rat. 45th Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), Chicago, IL, USA. 2015.10.17-21

Islam MN, Fujinaga R, Takeshita Y, Yanai A, Jahan MR and Shinoda K (2015) Expression of huntingtin-associated protein 1-immunoreactive stigmoid body and its morphological relationship with androgen receptor in the spinal cord of adult rat. The 58th Annual Meeting of the Japanese society for Neurochemistry, 大宮ソニックシティ(埼玉県大宮市)2015年09月11-13日

篠田 晃 (2014)ステロイドの脳内作用と斑点小体～特に性ホルモンの芳香化と脳の性分化について～ 名古屋大学医学部 組織学特別講演(愛知県名古屋市)平成26年11月13日(招待講演)

藤永 竜太郎, 山下 由美子, 菊池 悠次郎, 柳井 章江, 國分 啓司, 篠田 晃 (2014)細胞ストレス負荷による神経細胞質封入体 stigmoid body の形態変化～プロテアソーム活性の重要性～ 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会(自治医大栃木県下野市)2014, 3/29

柳井章江、石川千夏、藤永竜太郎、原田香里、Greggoly Wroblewski、村川慶多、國分啓司、篠田晃(2014)中心体関連蛋白質に注目した細胞質封入体 stigmoid body の形態学的検討 第119回日本解剖学会総会・全国学術集会(自治医大栃木県下野市)2014, 3/29

Jahan MR, Kokubu K, Matsuo C, Fujinaga R, Yanai A, Islam MN, Watanabe N, Takemoto M, Shinoda K (2013) Species differences in the distribution of androgen receptor and sex differences in three newly identified species-specific clusters in the preoptic and anterior hypothalamic areas of the adult rats and mice. 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), San Diego, USA. 2013, Nov 09-13.

Islam MN, Fujinaga R, Yanai A, Kokubu K, Yonetani R, Jahan MR and Shinoda K. (2013) Distribution of Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) in the spinal cord of adult rat. The 43rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience (SfN), San Diego, USA. 2013, Nov 09-13.

篠田 晃 (2013)脳内ステロイド作用の修飾と神経変性～特に性ホルモンの芳香化と脳の性分化について～, 奈良先端バイオサイエンス研究科セミナー, 奈良先端科学技術大学院大学(奈良県生駒市)2013.10.4 (招待講演)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕
ホームページ等
http://www.med.yamaguchi-u.ac.jp/medicine/chair/basic_01.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

篠田 晃 (SHINODA, Koh)
山口大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 40192108

(2)研究分担者

柳井 章江 (YANAI, Akie)
山口大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 20284854

藤永 竜太郎 (FUJINAGA, Ryutaro)
山口大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 30335723

國分 啓司 (KOKUBU, Keiji)
(2013-2014年度で終了)
山口大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 00432740

早坂 直人 (HAYASAKA, Naoto)
(2013年度で終了)
山口大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号: 80368290

(3)連携研究者(なし)