

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2004～2008
 課題番号：16086210
 研究課題名（和文）ラット脳の性分化の際にエストロゲンにより駆動される制御分子の同定と機能解析
 研究課題名（英文） Identification of Molecular Mechanisms of Estrogen-Regulated Brain Sex Differentiation
 研究代表者 佐久間康夫 (SAKUMA YASUO)
 日本医科大学・大学院医学研究科・教授
 研究者番号：70094307

研究成果の概要：

本研究計画は、生殖内分泌調節や行動パターンに見られる性差の神経学的基盤となっている脳の性分化に関わる分子メカニズムの解明を目的として実施した。ラットの脳は周産期におけるエストロゲンの作用で雄型化するので、この時期にエストロゲンにより制御される遺伝子の同定、転写・翻訳ならびにその結果生じる脳機能の表現型である伝達物質、受容体、トランスポータ分子、チャネルを、分子生物学・電気生理学・行動学的手法を用いて研究を進めた。MCF-7細胞におけるエストロゲン反応性を指標に作成した focused cDNA microarray を使用して、雌が多数の細胞を擁する前腹側室周核と雄が多数の細胞を擁する内側視索前夜の性的二型核のそれぞれで、出生直後からの脳の性分化の起こる時期に賦活・抑制される遺伝子をスクリーニングし、選択的細胞死と細胞移動に関わる遺伝子群がエストロゲンに反応すること、さらに real time PCR、ウエスタンブロットによるタンパク同定により、実際にこれらの機構により二つの部位の性差が成立することを解明した。ニューロンへの BrdU 取り込みはエストロゲン感受性期には起こらないことから、エストロゲン依存性性分化に細胞新生が関与する可能性は考えにくいと結論した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2004年度	24,000,000円	0円	24,000,000円
2005年度	24,000,000円	0円	24,000,000円
2006年度	24,000,000円	0円	24,000,000円
2007年度	24,000,000円	0円	24,000,000円
2008年度	24,000,000円	0円	24,000,000円
総計	120,000,000円	0円	120,000,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：「性分化機構の解明」(512)

キーワード：(1) 脳 (2) エストロゲン (3) 受容体 (4) 受容体サブユニット (5) トランスジェニックラット (6) EGFP (7) 視床下部ペプチド (8) ニューロステロイド

1. 研究開始当初の背景

1990年、Y染色体上の Sry 遺伝子が未分化性腺の精巣への分化に必要な十分であることが報じられた。ついで本特定領域研究領域代

表者諸橋により Ad4BP/SF-1 が転写調節因子として同定された(2001)。しかしながら、脳は遺伝的性別とは独立に、性腺の分泌する性ホルモンによるエピジェネティックな現象で

あることが、古く Pfeiffer (1939) 以来示されている。精巣が成立し、テストステロンが分泌され、脳内でエストロゲンに代謝されてエストロゲン受容体 α に作用して脳の雄型化を起こすことは、本研究代表者佐久間康夫らが1980年代以降明らかにしてきた性行動や生殖内分泌調節に見られる脳の性差、特に著明な形態学的性差 (Orikasa *et al.*, *PNAS* 2002) や電気生理学的な性差 (Sakuma, *J Physiol* 1984; Hasegawa and Sakuma, *Brain Res* 1993) について、精緻に記述された。脳は個体発生の段階で成体で存在するニューロンのおよそ2倍の数が発生し、成育の段階で神経回路に組み込まれなかったものがアポトーシスにより死滅することがモデル実験でも確かめられていたので、脳の性差も選択的死滅で起こると実験的根拠が薄いまま想定されていたが、性分化機構については全く不明であった。

2. 研究の目的

著しい性差を示す脳内の構造が (1) アポトーシス、(2) 発生後の移動、(3) 細胞新生の何れによって起こるかを前室周囲核 (雌>雄) と内側視索前野の性的二型核 (雄>雌) の2部位について解明する。手法としてはエストロゲンにより駆動される遺伝子の転写制御カスケードの同定、エストロゲンによる形態形成の変化、エストロゲンによるチャンネル発現の変化の電気生理学による解明、行動学的解明を目的とした。

3. 研究の方法

遺伝子カスケードの解析には本研究のため特に作成した targeted DNA マイクロアレイを用いてラットのエストロゲン応答遺伝子を選別、リアルタイム RT-PCR 法でエストロゲンによる転写制御を解析した。形態形成については *in situ* hybridization と免疫組織化学的手法により視床下部ペプチドや受容体タンパク、マーカータンパクの可視化を行い性差を数量的に評価した。また、トランスジェニック法によりエストロゲン受容体陽性ニューロンと性腺刺激ホルモン放出ホルモン産生ニューロンをそれぞれ蛍光タンパクにより可視化したラットを作出し、形態学的・電気生理学的実験に供した。

4. 研究成果

脳の性分化の臨界期における性ホルモンの作用は、行動やニューロンの電気生理学的性質にとどまらず、脳の形態にもおよぶ。雌雄で細胞数に著しい多寡がみられる前室周囲核 (雌>雄) と内側視索前野の性的二型核 (雄>雌) は、出生直後の性ホルモン作用による (1) ニューロンの移動および (2) 死滅の防止で成立するが、(3) 細胞新生は

関わっていないことを、これらの機能に関わる遺伝子の発現、トランスジェニック法により作成した蛍光タンパク標識エストロゲン受容体陽性ニューロン (Hamada *et al.*, *Mol Brain Res* 2005) の培養脳切片における観察、形態学的計測により明らかにした。また、電気生理学に見られる性差は性ホルモンにより誘導される K^+ チャンネルが関わる可能性を明らかにした。これらの性差が相まって、行動や生殖内分泌に性差を生じていることを示すことができた。

今後エストロゲン作用のもとで生じるソマトスタチンの特異的発現 (Orikasa *et al.*, *Endocrinology* 2007) が細胞の生存に関与する可能性、先にトランスジェニック法により作成した蛍光タンパク標識エストロゲン受容体陽性ニューロンの細胞移動をリアルタイムで追跡しエストロゲン効果を評価、細胞内イオン環境をイオンイメージング法とパッチクランプ法により解析し、アポトーシスに関わるポンプやトランスポーター分子にエストロゲンが及ぼす作用を明らかにする。蛍光タンパク標識エストロゲン受容体陽性ニューロンとトランスジェニック法で作成した標識 GnRH ニューロン (Kato *et al.*, *Endocrinology* 2003; Parhar *et al.*, *PNAS* 2005) を用いて、性差の形成における細胞の移動とシナプス形成に及ぼすエストロゲンの効果を検証し、性特異的回路形成と内分泌学的・行動学的表現型の変化との対応を明らかにする。

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)

【学術雑誌 (著者名、論文標題、雑誌名、査読の有無、巻、年、ページ)】

Ishii H, Sato S, Yin C, Sakuma Y, Kato M: Gonadotropin-releasing hormone antagonist, cetrorelix, induces the expression of melatonin receptor 1a (MT1) in the GnRH neuronal cell line GT1-7. *Neuroendocrinology*, accepted for publication, 27 November 2008 (査読有)

Ishii H, Tanaka N, Kobayashi M, Kato M, Sakuma Y: Gene structures, biochemical characterization and distribution of rat melatonin receptors. *Journal of Physiological Sciences* **59**(1): 37-47, 2009 (査読有)

Sato S, Yin C, Teramoto A, Sakuma Y, Kato M: Sexually dimorphic modulation of GABA_A receptor currents by melatonin in rat gonadotropin-releasing hormone neurons. *Journal of Physiological Sciences* **58** (5): 317-322, 2008 (査読有)

Sakuma Y: Neural substrates for sexual preference and motivation in the female and male

rat. *Annals of New York Academy of Sciences* **1129**:55-60, 2008 (査読有)

Hirazumi Y, Nishimura I, Ishii H, Tanaka N, Takeshita T, Sakuma Y, Kato M: Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca²⁺-activated K⁺ (BK) currents and express BK channel mRNAs. *Journal of Physiological Sciences* **58**(1): 21- 29, 2008 (査読有)

Xu Q, Hamada T, Kiyama R, Sakuma Y, Wada-Kiyama Y: Site-specific regulation of gene expression by estrogen in the hypothalamus of adult female rats. *Neuroscience Letters* **436**:35- 39, 2008 (査読有)

Nishimura I, Ui-Tei K, Saigo K, Ishii H, Sakuma Y, Kato M: 17β-estradiol at physiological concentrations augments BK currents via estrogen receptor β in the GnRH neuronal cell line GT1-7. *Endocrinology* **149**:774-782, 2008 (査読有)

Orikasa C, Kondo Y, Sakuma Y: Transient transcription of the somatostatin gene at the time of estrogen-dependent organization of the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area. *Endocrinology* **148**: 1144-1149, 2007 (査読有)

Kitahashi T, Ogawa S, Soga T, Sakuma Y, Parhar IS: Sexual maturation modulates expression of nuclear receptor types in laser-captured single cells of the cichlid (*Oreochromis niloticus*) pituitary. *Endocrinology* **148**:5822-5830, 2007 (査読有)

Kato M, Tanaka N, Usui S, Sakuma Y: SK channel blocker apamin inhibits slow after-hyperpolarization currents in rat gonadotropin-releasing hormone neurones. *Journal of Physiology* **574**:431-442, 2006 (査読有)

Xiao K, Kondo Y, Sakuma Y: Differential regulation of female rat olfactory preference and copulatory pacing by the lateral septum and medial preoptic area. *Neuroendocrinology* **81**:56-62, 2005 (査読有)

Hamada T, Wada-Kiyama Y, Sakuma Y: Visualizing forebrain-specific usage of an estrogen receptor α promoter for receptor down regulation in the rat. *Molecular Brain Research* **139**:42-51, 2005 (査読有)

Parhar IS, Soga T, Ogawa S, Ogawa S, Pfaff DW, Sakuma Y: Nonmammalian forms of gonadotropin-releasing hormone molecules in the brain of promoter transgenic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **102**:5880-5885, 2005 (査読有)

Parhar IS, Ogawa S, Sakuma Y: Three GnRH receptor types in laser captured single cells of the cichlid pituitary display cellular and functional heterogeneity. *Proceedings of the National*

Academy of Sciences of the United States of America **102**(6):2204-2209, 2005 (査読有)

Xiao K, Kondo Y, Sakuma Y: Sex-specific effects of gonadal steroids on conspecific odor preference in the rat. *Hormones and Behavior* **46**:356-361, 2004 (査読有)

Orikasa C, Sakuma Y: Sex and region- specific regulation of oestrogen receptor β in the rat hypothalamus. *Journal of Neuro- endocrinology* **16**:964-969, 2004 (査読有)

Rho JY, Wada-Kiyama Y, Onishi Y, Kiyama R, Sakuma Y: Expressional regulation of neuronal and cancer-related genes by estrogen in adult female rats. *Endocrine Research* **30**: 257-267, 2004 (査読有)

【査読のない邦文誌】

佐久間康夫：内分泌調節に見る脳と身体 of 相互作用. 科学 2006 ; 76 (3) : 273-279.

佐久間康夫：脳の構築に見る雌雄差. 細胞工学 2006; 25(4): 383-387.

佐久間康夫：GnRH の構造と生理作用. 日本臨床 2006; 64(4): 7-12.

佐久間康夫：脳の性分化. 日本生理学雑誌 2006; 68(10): 355-367.

佐久間康夫：脳の中で自分の性別を認識している部分はどこか. クリニカルニューロサイエンス 2005; 23(3): 1078-1079.

佐久間康夫：内分泌調節に見る脳と身体：性ホルモンがおこす不思議. 科学 2006; 76(3): 273-279.

佐久間康夫：目で見る性差：脳の形態的性差. *Hormone Frontier in Gynecology* 2006; 13(1): 2-5.

佐久間康夫：視床下部機能の性差. ブレインメディカル 2004 ; 16 (2) : 64-71.

佐久間康夫：GnRH ニューロンの細胞生理学的研究の急展開. 日本生殖内分泌学会誌 2004; 9: 74-77.

近藤保彦, 肖 凱, 佐久間康夫：性指向性決定の神経内分泌学的基盤：ラットを用いた行動生理学的モデル. 日本性研究会議会報 2004; 16 : 2-12.

近藤保彦, 佐久間康夫：性指向性決定の生物学. 性差と医療 2005 ; 2 : 189-193.

折笠千登世, 佐久間康夫：性ホルモン受容体の脳内分布；エストロゲン受容体ベータの発現における性差. 性差と医療 2005; 2(2): 161-165.

佐久間康夫：ゴナドトロピンと GnRH. *Annual Review* 内分泌, 代謝 2005 ; 179-184.

〔学会発表〕 (招待講演計 30 件)

【招待講演】

Sakuma Y: “Nurture Catches up Nature”, Opening Remarks and a Lecture at *Japan-China Joint Seminar on Strategies to Reduce Risks on*

the Brain Development Contingent to Urbanization, supported by JSPS-NSFC Bilateral Program, October 23, 2008, Tsukuba.

Kondo Y: "Factors in recipient for chemosensory communication of rodents", *Japan-China Joint Seminar on Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization*, supported by JSPS-NSFC Bilateral Program, October 23, 2008, Tsukuba.

Sakuma Y: "Neuronal Migration or Survival, but not Neurogenesis, Contributes to Brain Sex Differentiation in the Rat", *International Symposium on Gonad and Brain Sex Differentiation*, supported by a MEXT Grant for Scientific Research on Priority Areas "Mechanisms of Sex Differentiation", September 15, 2008, Fukuoka.

Sakuma Y: "Gonadal Steroids and Brain Sex Differentiation", *Japan-US Neurosteroid Symposium*, supported by grants from JSPS, NSF & NIH, September 11, 2008, Gifu.

Kato M: Ionic channels in rat GnRH-1 neurons that define the discharge pattern of action potentials for the regulation of reproductive neuroendocrinology. *Japan-US Neurosteroid Symposium*, supported by grants from JSPS, NSF & NIH, September 10, 2008, Gifu.

Kondo Y: Steroidal regulation of sexual orientation in the rat. *Japan-US Neurosteroid Symposium*, supported by grants from JSPS, NSF & NIH, September 10, 2008, Gifu.

Sakuma Y: Estrogens and the brain circuitry for sexual behavior in the female rat, *Chinese Society of Andrology*, April 26, 2008, Shanghai, China

Kondo Y: Sex difference in hormonal and neural regulation of olfactory preference for conspecifics in the rat. *New Perspectives on Hormonal Bases of Reproductive Behavior* at The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 25, 2008, Tokyo

Orikasa C: Sex difference of somatostatin gene expression in the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area. *Complementary Research Strategy for Morphology and Physiology*. A symposium organized jointly by Anatomical and Physiological Societies of Japan at The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, March 25, 2008, Tokyo

Sakuma Y: IBRO Associate School Program "*Hormones, Brain and Behavior*", December 3, 2007, Kuala Lumpur, Malaysia

Parhar IS: A Kiss to puberty: To be or not to be single. *Frontiers in Reproductive Neuroscience*, The Asia and Oceania Society For Comparative Endocrinology, February 2006.

Parhar IS: GnRH and GPCR: Laser- captured

single cell gene profiling. *Frontiers in Molecular Endocrinology*. An International Conference cum Workshop, December 2005, Hyderabad, India

Parhar IS : GnRH molecules and receptors : Development and functional significance . *International Symposium on Instinctive Brain Mechanisms Underlying the Basis of Life*, January 2005, Tokyo

Parhar IS: Genomic and nongenomic estrogenic actions on GnRH neurons. *The 5th Asia Pacific IBRO School of Neuroscience*, December 2004, Bangkok, Thailand

佐久間康夫:GnRH ニューロンの興奮性調節. 第34回日本神経内分泌学会シンポジウム「基礎医学の最前線」2007. 8. 5, 前橋

佐久間康夫:フェロモンと生殖研究のフロンティア. 第31回日本比較内分泌学会シンポジウム「比較内分泌学の世紀」2006. 12.

佐久間康夫:視床下部の性分化の機構. 第16回神経科学の基礎と臨床, 2006. 12

佐久間康夫:「ホルモンがつくる脳・動かす脳:性ホルモンによる脳の性分化と行動の調節」. 日本母性衛生学会教育講演, 2006. 11.

佐久間康夫:エストロゲンと脳. 北里大学獣医学産学部ハイテク・リサーチ・センター報告会, 2006. 9.

近藤保彦:性成熟後に見られる雄ラット性指向性の柔軟性. 日本動物心理学会第66回大会, 2006. 10.

近藤保彦:心理学における神経内分泌学. 日本心理学会第70回大会, 2006. 11.

佐久間康夫:Recent Progress in the Study of Molecular Mechanisms of Sex Differentiation in the Brain「脳の性分化の分子メカニズムに関する研究の進展」. 日本動物学会第77回大会, 2006. 9.

加藤昌克, 佐久間康夫:ラット GnRH ニューロンに発現するカルシウム活性型カリウムチャンネル. 第28回日本神経科学大会, 2005. 7.

加藤昌克: GnRH ニューロンの神経生理学 (GnRH と GnRH ニューロン). シンポジウム「生命の基本を司る本能的脳機構」, 2006. 1.

近藤保彦, 肖 凱, 佐久間康夫:成熟後も維持される雄ラット性指向性の性ホルモン依存性. 学術フロンティア「脳機能の性差形成機構」公開シンポジウム, 2006. 1.

佐久間康夫:エストロゲンによる脳の性分化と機能表現の修飾. 第41回脳のシンポジウム「Steroid/thyroid ホルモン系による脳発達の調節機構」, 2006. 2.

近藤保彦, 肖 凱, 佐久間康夫:性嗜好性の神経内分泌機序. 第81回日本生理学会大会, 2004. 6.

加藤昌克, 佐久間康夫: GnRH ニューロン

に発現する膜電位依存性カルシウムチャネル. 第27回日本神経科学大会, 2004. 9.

【一般演題】(研究代表者佐久間の順位を付記)

Yin C 他計5名中5位: γ -Aminobutyric acid depolarizes gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the pre-optic area of adult rats. A poster at Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization, Japan-China Symposium supported by JSPS and NSFC, October 23-25, 2008, Tsukuba

Dhungel S 他計4名中4位: Functional differences of medial amygdala and medial preoptic area in the regulation of conspecific odor preferences. A poster at Strategies to Reduce Risks on the Brain Development Contingent to Urbanization, Japan-China Symposium supported by JSPS and NSFC, October 23-25, 2008, Tsukuba

Kondo Y 他計7名中7位: Oxytocin is Required for Developing Ultrasonic Vocalization in Mouse Mating. The 12th Annual Meeting, Society for Behavioral Neuroendocrinology, July 2008, Groningen, The Netherlands

Orikasa Chitose 他計5名中5位: Generation of the Somatostatin Neurons in the Sexually Dimorphic Nucleus of the Rat Preoptic Area. The 12th Annual Meeting, Society for Behavioral Neuroendocrinology, July 2008, Groningen, The Netherlands

濱田知宏, 張 春暁, 佐久間康夫: The efferent connections of the sexually dimorphic nucleus in the preoptic area. 第31回日本神経科学学会, 2008.7.

田中伸幸 他計5名中5位: mRNA Expression of voltage-gated Ca channel mRNAs in GnRH neurons of male and female adult rats. 第31回日本神経科学学会, 2008.7.

濱田知宏, 佐久間康夫: ラット視索前野性の二型核の可視化とその性差形成過程の検討. 第146回日本獣医学会学術集会, 2008.9.

近藤保彦: こころに作用するホルモン. 日本心理学会第72回大会, 2008.9.

田中伸幸 他計5名中5位: ラットGnRHニューロンにおける電位依存性カルシウムチャネルの発現の発達段階による差位. 第35回日本神経内分泌学会/第23回日本下垂体研究会合同学術集会, 2008.8.

石井寛高 他計4名中4位: GnRHアンタゴニストの cetrorelix は, GT1-7細胞のメラトニン受容体1aの発現を誘導する. 第35回日本神経内分泌学会第23回日本下垂体研究会合同学術集会, 2008.8.

小林桃子 他計5名中5位: ラットメラトニン受容体の生化学的解析. 第35回日本神経内分泌学会/第23回日本下垂体研究会合同学

術集会, 2008.8.

Dhungel S, Kondo Y, Sakuma Y: Conspecific olfactory preferences of male rats carrying lesions of the medial amygdala or the preoptic area. A poster at Japan-US Neurosteroid Symposium, supported by grants from JSPS, NSF & NIH, September 8-11, 2008, Gifu.

近藤保彦 他計7名中7位: 雄マウスの交尾時超音波発声の発達におけるオキシトシンの役割. 日本動物心理学会第68回大会, 2008.9.

Xu Q 他計4名中3位: Roles of estrogen-responsive genes in the preoptic area of the female rat during the critical periods for sexual dimorphism of the brain. 第31回日本分子生物学会年会/第81回日本生化学会大会合同大会, 2008.12.

Hamada T, Shan H, Sakuma Y: Estrogen modulates voltage dependent potassium currents in the EGFP-tagged neurons in the hippocampus of estrogen receptor gene promoter transgenic rats. The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 10-12, 2007, Yokohama

Yin C 他計5名中5位: Presence of gabazine-resistant GABAA receptor currents and their modulation by neurosteroids in rat GnRH (LHRH) neurons. The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 10-12, 2007, Yokohama

Urakawa S 他計5名中5位: Rearing in enriched environment calms down male rat copulatory activities in open field. The 30th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, September 10-12, 2007, Yokohama

Urakawa S 他計4名中4位: Sexual behavior in male rats reared in conventional and enriched environment. The 11th Annual Meeting, Society for Behavioral Neuroendocrinology, June 21-24, 2007, Pacific Grove, CA, USA

Dhungel S 他計4名中4位: Medial amygdala and preoptic area regulate conspecific odor preference in male rats. The 11th Annual Meeting, Society for Behavioral Neuroendocrinology, June 21-24, 2007, Pacific Grove, CA, USA

加藤昌克, 尹成珠, 佐久間康夫: ラットGnRHニューロンに発現するA型GABA受容体チャネルの機能. 第34回日本神経内分泌学会 2006. 8. 5, 前橋

Kato M, Sakuma Y: Presence of slow afterhyperpolarization current and its function in rat GnRH neurons. The 6th International Congress of Neuroendocrinology, June 2006, Pittsburgh, PA, USA

Tanaka N 他計5名中4位: GABA increased the intracellular calcium concentration of GnRH neurons isolated from adult GnRH-EGFP

transgenic rats. The 6th International Congress of Neuroendocrinology, June 2006, Pittsburgh, PA, USA

Orikasa C, Kondo Y, Sakuma Y: Sexually dimorphic expression of somatostatin gene in the developing rat preoptic area. Society for Behavioral Neuroendocrinology, June 2006, Pittsburgh, PA, USA

Kondo Y 他計 5 名中 4 位: Olfactory conditioning of copulatory behavior in male mice. Society for Behavioral Neuroendocrinology, June 2006, Pittsburgh, PA, USA

Hamada T, Sakuma Y: Estrogen receptor alpha gene promoter activity is a marker for the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. The 6th Congress of the Federation of Asian and Oceanian Physiological Societies, October 2006, Seoul, Korea

加藤昌克, 佐久間康夫: 緩徐後過分極はラット GnRH ニューロンの放電パターンを規定する. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7. Urakawa S 他計 4 名中 4 位: Enriched rearing environment decreases social interaction during mating in male rats. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

Xu Q 他計 5 名中 5 位: Estrogen regulated genes in the sexually dimorphic area of female rat brain during the critical periods. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

Orikasa C, Sakuma Y: Transient transcription of the somatostatin gene in the sexually dimorphic nucleus of the rat preoptic area. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

Hamada T, Sakuma Y: In vivo visualization of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

Dhungel S 他計 4 名中 4 位: Differential roles of the medial amygdala and the medial preoptic area in control of conspecific odor preference in male rats. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

Hiraizumi Y 他計 4 名中 4 位: Expression of BK channels and their functional analysis in rat gonadotropin-releasing hormone neurons. 第 84 回日本生理学会大会, 2007. 3.

折笠千登世, 近藤保彦, 佐久間康夫: ラット視索前野性的二型核に発現するソマトスタチンの性差. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7.

濱田知宏, 佐久間康夫: 視索前野性的二型核特異的新規マーカーとしてのエストロゲン受容体遺伝子プロモーター活性. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7.

尹 成珠 他計 4 名中 4 位: GABA は成熟ラットから単離した GnRH ニューロンを脱分極する. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7.

西村一路, 加藤昌克, 佐久間康夫: エストロゲンはエストロゲン受容体 β を介して GnRH

ニューロン株細胞 GT1-7 の BK 電流を増強する. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7.

西村一路, 加藤昌克, 佐久間康夫: エストロゲン受容体 β を介する GnRH ニューロン株細胞における BK 電流の増強効果. 下垂体研究会第 21 回学術集会, 2006. 8.

浦川 将, 近藤保彦, 佐久間康夫: 豊かな飼育環境によってもたらされる雄ラット社会行動の変化. 日本動物心理学会第 66 回大会, 2006. 10.

近藤保彦 他計 5 名中 4 位: 雄マウス性行動における嗅覚条件付け. 日本動物心理学会第 66 回大会, 2006. 10.

濱田知宏, 佐久間康夫: in vivo における視索前野性的二型核の可視化. 第 33 回日本神経内分泌学会学術集会, 2006. 10.

平泉良枝 他計 4 名中 4 位: ラット GnRH ニューロンにみられるカルシウム・膜電位依存性カリウム. 第 33 回日本神経内分泌学会学術集会, 2006. 10.

薛ホウガン 他計 5 名中 4 位: ラットの視索前野 GnRH ニューロンの全景描出. 第 33 回日本神経内分泌学会学術集会, 2006. 10.

肖 凱, 近藤保彦, 佐久間康夫: ラット性指向性におけるエストロゲンの二相性作用. 第 33 回日本神経内分泌学会学術集会, 2006. 10.

Kitahashi T 他計 4 名中 3 位: Expression of genes for nuclear receptors in laser-captured pituitary cells of Tilapia. The 15th International Congress of Comparative Endocrinology, May 2005, Boston, MA, USA

Katsunuma R 他計 6 名中 6 位: Involvement of the midbrain central gray in sexual motivation of female rats. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, November 2005, Washington, DC, USA

Kondo Y 他計 5 名中 5 位: Molecular basis for postejaculatory suppression of sexual behavior in mice. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, November 2005, Washington, DC, USA

Orikasa C, Kondo Y, Sakuma Y: Sex difference in somatostatin mRNA in the rat preoptic area. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, November 2005, Washington, DC, USA

Sato S 他計 4 名中 4 位: Sex-specific and developmental modulation of GABA_A current by melatonin in adult rat gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons. Society for Neuroscience 35th Annual Meeting, November 2005, Washington, DC, USA

佐藤 俊 他計 4 名中 4 位: ラット GnRH ニューロンに発現する GABA_A 電流に対するメラトニンの修飾作用—発達の段階と性による差異. 第 82 回日本生理学会大会, 2005. 5.

許 晴 他計 5 名中 5 位: 雌ラットの視床下部におけるエストロゲン制御因子の解析. 第 82

回日本生理学会大会, 2005. 5.
濱田知宏, 佐久間康夫: GFP を指標とする脳内エストロゲン受容体遺伝子プロモーターの周生期発現. 第 82 回日本生理学会大会, 2005. 5.
肖 凱, 近藤保彦, 佐久間康夫: 雄ラット去勢後に見られる性指向性の一過性反転: 芳香化の役割. 第 82 回日本生理学会大会, 2005. 5.
折笠千登世, 近藤保彦, 佐久間康夫: 視床下部腹腔内側核 ER β 陽性ニューロンの中脳中心灰白質への投射. 第 82 回日本生理学会大会, 2005. 5.
西村一路, 加藤昌克, 佐久間康夫: GnRH ニューロン株細胞における BK 電流に対するエストロゲンの長期作用. 第 1 回環境生理学プレコンgress大会, 2005. 5.
近藤保彦 他計 5 名中 5 位: 雄マウス射精後性行動抑制の分子機構. 第 32 回日本神経内分泌学会/第 20 回日本下垂体研究会合同大会, 2005. 7.
佐藤 俊 他計 4 名中 4 位: GT1-7 細胞の GABAA 電流に対するメラトニンの修復作用と受容体ノックダウン. 第 32 回日本神経内分泌学会/第 20 回日本下垂体研究会合同大会, 2005. 7.
肖 凱, 近藤保彦, 佐久間康夫: 雄ラット去勢後に一過性に発現する性指向性反転: エストロゲンの役割. 第 32 回日本神経内分泌学会/第 20 回日本下垂体研究会合同大会, 2005. 7.
近藤保彦 他計 5 名中 5 位: マウスの射精後性行動抑制の分子メカニズム. 第 65 回日本動物心理学会大会, 2005. 10.
近藤保彦: 雌ラットの性的動機づけにおける中脳中心灰白質の関与. 第 65 回日本動物心理学会大会, 2005. 10.
許 晴 他計 5 名中 5 位: 成熟雌ラット視床下部におけるエストロゲン応答遺伝子の解析. 第 28 回日本分子生物学会年会, 2005. 12.
近藤保彦: 雄マウスにおける射精後性行動抑制メカニズム. 第 15 回神経行動薬理若手研究者の集い ミニシンポジウム「性を主題とした神経・行動・薬理研究」, 2006. 3.
許 晴 他計 5 名中 5 位: 成熟雌ラット視床下部における神経関連遺伝子のエストロゲン応答性. 第 83 回日本生理学会大会, 2006. 3.
濱田知宏, 佐久間康夫: 脳の性分化に関わるエストロゲン応答遺伝子発現プロファイリング. 第 83 回日本生理学会大会, 2006. 3.
西村一路, 加藤昌克, 佐久間康夫: エストロゲンは GnRH ニューロン株細胞である GT1-7 の BK 電流を増強する. 第 83 回日本生理学会大会, 2006. 3.
Parhar IS: Genomic and nongenomic estrogenic actions in laser-captured GnRH neurons. The 19th Scientific Meeting of the Malaysian Society

Pharmacology and Physiology, May 2004, Kuala Lumpur, Malaysia
Imamura H 他計 6 名中 6 位: Involvement of the ventromedial hypothalamus in sexual motivation of female Rats. Society for Behavioral Neuroendocrinology, July 2004, Lisbon, Portugal
Nishitani S 他計 5 名中 4 位: Female odor-induced expression of c-Fos protein in oxytocinergic neurons in the paraventricular nucleus in male rats: Effects of sexual experience. International Symposium on Olfaction and Taste, August 2004, Kyoto
Kondo Y, Xiao K, Sakuma Y: Temporal changes in sexual partner preference in male rats after androgen deprivation. Society for Neuroscience The 34th Annual Meeting, October 2004, San Diego, CA, USA
Yamada K 他計 7 名中 7 位: The ventromedial hypothalamus and midbrain central gray regulate sexual preference and motivation in the female rat. Society for Neuroscience The 34th Annual Meeting, October 2004, San Diego, CA, USA
佐藤好恵 他計 7 名中 7 位: 雌ラットの視床下部腹腔内側核損傷による性的動機づけの低下. 第 15 回日本病態生理学会, 2005. 1.
渡部美穂, 加藤昌克, 佐久間康夫: GnRH ニューロン株細胞 (GT1-7 細胞) に発現する R 型および L 型電位依存性カルシウムチャネルの GnRH 分泌への関与. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
木山裕子 他計 4 名中 4 位: 雌ラットにおけるエストロゲン応答遺伝子の発現抑制. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
濱田知宏, 和田-木山裕子, 佐久間康夫: ラットエストロゲン受容体遺伝子プロモーター活性部位の検討. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
肖 凱 他計 4 名中 4 位: 雌ラット性嗜好性におけるアンドロゲン投与の効果. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
折笠千登世, 佐久間康夫: ラットエストロゲン受容体ベーターのリガンドによる脳領域特異的抑制調節. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
西谷正太 他計 5 名中 4 位: 雌ラットの匂いが雄性ラット室傍核 Oxytocin ニューロンに及ぼす影響: 雄性ラットの性経験の有無による反応性の違い. 第 81 回日本生理学会大会, 2004. 6.
濱田知宏, 和田-木山裕子, 佐久間康夫: エストロゲン受容体プロモーターで GFP を発現するトランスジェニックラット. 第 27 回日本神経科学大会, 2004. 9.
山田一夫 他計 6 名中 6 位: 雌ラットの性的動機づけにおける視床下部腹腔内側核の関与. 日本動物心理学会第 64 回大会, 2004. 9.
近藤保彦, 肖 凱, 佐久間康夫: 雄ラット去

勢後, 一過性に発現する雌型性嗜好性の内分泌機序. 日本動物心理学会第64回大会, 2004. 9.

〔図書〕(計3件)

Pfaff DW, Sakuma Y, Kow L-M, Lee AW, Easton A: Hormonal, neural and genomic mechanisms for female reproductive behaviors, motivation, and arousal. In Neill JD (ed.), *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*, 3rd ed., Vol. 1, pp.1825-1920, Elsevier, Boston, MA, 2006

佐久間康夫: ニューロンの特性からみた性差. 脳の性分化 (山内兄人・新井康允編), 2006; pp234-242, 裳華房.

近藤保彦: 性指向性. 脳の性分化 (山内兄人・新井康允編), 2006; pp262-271, 裳華房.

〔その他〕

研究成果の社会に対する発信・公的助成による学会・シンポジウムの開催

第32回日本神経科学学会公募シンポジウム "How Are Neuroendocrine Hypothalamic Structures Sculpted?" 会期: 2009年9月16-18日 会場: 名古屋国際会議場 (オーガナイザー)

The 2nd School of Neuroendocrinology, supported by International Federation of Neuroendocrinology and Japan Neuroendocrine Society, August 2-4, 2009, Yufuin (オーガナイザー)

第36回国際生理学会議全日シンポジウム "Systems biology of hypothalamic gonadotropin releasing hormone neurons" 会期: 2009年8月1日 会場: 国立京都国際会議場 (オーガナイザー)

日本学術振興会二国間交流事業・中国とのセミナー「都市化に代表される社会変容が脳の健全な成育におよぼす影響についての二国間研究」会期: 2008年10月23日-25日 会場: 筑波大学学生会館 (主催者)

文部科学省特定領域研究「性分化機構の解明」国際シンポジウム "International Symposium on Gonad and Brain Sex Differentiation" 会期: 2008年9月14日-16日 会場: JALリゾート・シーホークホテル福岡 (オーガナイザー)

日本学術振興会日米科学技術協力事業「脳分野」情報交換セミナー「脳機能における性差とステロイドホルモン作用」会期: 2008年9月8日-11日 会場: 岐阜市長良川国際会議場 (オーガナイザー)

第85回日本生理学会大会 会期: 2008年3月25日-27日 会場: 京王プラザホテル東京 (大会長)

第33回日本神経内分泌学会学術集会 会期: 2006年10月27-28日 会場: パシフィコ横浜会議センター (学術集会長)

文部科学省特定領域研究「性分化機構」市民公開シンポジウム「性の不思議」2005年8月6日 (協力: 日本科学未来館) 会場: 日本科学未来館 (オーガナイザー)

日本科学未来館主催特別シンポジウム「運命?本能?意志?テクニック?—4つの恋愛物語」6月5日(日) 会場: 日本科学未来館 (シンポジスト)

日本科学未来館主催特別展示「恋愛物語展」—どうして一人ではいられないの? 2005年4月23日(土)—8月15日(月) 会場: 日本科学未来館 (サイエンスアドバイザー)

6. 研究組織

(1)研究代表者

氏名 所属 職

佐久間康夫 日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 70094307

(2)研究分担者

氏名 所属 職

加藤 昌克 日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90143239

木山 裕子 日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 60234390

近藤 保彦 日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 00192584

折笠 千登世 日本医科大学・医学部・助教

研究者番号: 20270671

濱田 知宏 日本医科大学・医学部・助教

研究者番号: 90312058

(3)連携研究者

なし

(4)海外研究協力者

氏名:

Ishwar S. Parhar

所属: Tan Sri Jeffrey Cheah School of Medicine, Monash University Malaysia

職: Professor (平成16, 17両年度は日本医科大学・医学部・講師として研究分担者、平成18年現職に海外転出)

研究者番号: 10271339