
総 説

脳の性分化とエピジェネティック機構

松田 賢一, 河田 光博

京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学*

Brain Sexual Differentiation and Epigenetic Mechanisms

Ken Ichi Matsuda and Mitsuhiro Kawata

*Department of Anatomy and Neurobiology,**Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science***抄 録**

エピジェネティック機構が、発達中の脳にホルモンの効果を持続的に伝搬するための重要なメカニズムとして注目されている。脳の性分化は、初期発達段階に受けた性ステロイドホルモンの作用を成体まで維持する過程であるとみなすことができる。最近、エピジェネティック機構が脳の性分化の制御に関わることを示す証拠が蓄積してきている。雄性性行動に重要な視索前野 (POA) では、初期発達段階にエストロゲン受容体 α サブタイプ (ER α) とアンドロゲン芳香化酵素 [アロマターゼ (Arom)] 遺伝子プロモーターのヒストンのアセチル化状態、および、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の同プロモーターへの結合量に性差が見られる。ER α と Arom は脳の性分化に必須の遺伝子なので、これらの結果は、初期発達段階のヒストン脱アセチル化が脳の雄性化に関わることを示唆する。実際に、初期発達段階の雄において HDAC 活性を阻害すると、POA と同様に雄性性行動に関わる分界条床核の構造的な雌雄二型性が失われ、雄性性行動の発現が減少することから、脳の雄性化が抑制されることが明らかになっている。POA における ER α の発現は、初期発達段階から成体に至るまで、雄に比べ雌の方が多いことが知られている。このことは、初期発達段階に現れた ER α の発現量の性差が、エピジェネティックなプログラミングにより成体まで維持されるのを示唆している。ER α 遺伝子プロモーターの DNA メチル化状態は、雌においてより低く、この DNA メチル化状態の違いによって、ER α 発現量の性差が維持され、最終的に性特異的な脳機能発現を調節すると考えられる。脳の性分化に対してのエピジェネティックな作用機構について、最新の知見を中心にまとめた。

キーワード: 性分化, エピジェネティクス, ヒストンアセチル化, ヒストン脱アセチル化, DNA メチル化, エストロゲン受容体.

Abstract

Epigenetic regulation is emerging as a potentially important mechanism of conveyance of long-lasting effects of the hormonal and environmental milieu in the developing brain. Sexual differentiation of the brain can be considered as an imprinting process in which impact of sex steroid hormones secreted

during early development is maintained into adulthood. Evidence has accumulated to show that epigenetic regulation is involved in the control of sexual differentiation of the brain. In the preoptic area (POA), which is important for male sexual behavior, histones associated with the estrogen receptor (ER) α and aromatase (Arom) gene promoters are differentially acetylated between the sexes, and histone deacetylases are associated with the same promoters at higher frequencies in males in the early postnatal period. Since ER α and Arom are essential genes in sexual differentiation of the brain, these findings suggest that histone deacetylation in the early postnatal period is involved in masculinization of the brain. Indeed, inhibition of HDAC activity in males during this period abrogates brain masculinization: structural sexual dimorphism of the bed nucleus of the stria terminalis is eliminated and expression of male sexual behavior is reduced in adulthood. Previous reports have demonstrated that ER α gene expression in the POA is higher in females through developmental to post-pubertal periods, indicating that sexually dimorphic ER α expression that appears in early postnatal development is maintained until adulthood by epigenetic programming. The ER α promoter is also more sparsely methylated in females, with an inverse correlation with ER α expression. Taken together, these results suggest that epigenetic mechanisms play a central role in the transduction and maintenance of early hormonal cues to organize sexually differentiated brain functions.

Key Words: Sexual differentiation, Epigenetics, Histone acetylation, DNA methylation, Estrogen receptor.

はじめに

エピジェネティクスとは、DNAの塩基配列を変えずに、染色質（ヒストンタンパク質とDNA）の化学的・物理的な性質の変化を介して遺伝子の転写を制御する機構と定義できる¹⁾。生物学的あるいは環境的刺激が、神経に対してエピジェネティックな変化を引き起こし、これらのエピジェネティック変化によって、行動を含めた脳の機能へ持続的な効果をもたらされることが明らかになっている²⁾。神経内分泌学の領域においても、エピジェネティック変化が、ホルモンの作用を仲介する重要なメカニズムであると考えられてきている³⁾。最近、我々と他のいくつかのグループが、脳の性分化に対するエピジェネティック制御機構の関与を報告した。この総説では、これらの研究を紹介し、脳の性分化機構の解明への新たな概念について議論したい。

脳の性分化の概説

ヒトを含めた哺乳類の脳の性は発達期に決定される⁴⁾⁵⁾。雄では、未熟な精巢から一過性にテストステロン（主要アンドロゲンの一つ）が分泌される[これをアンドロゲンサージ (androgen

surge) と呼ぶ]。このテストステロンが発達中の脳に作用し、雄性化を引き起こす。一方、雌では、精巢がないので、基本型としての雌性化が進行する。この脳の性決定は、いつでも起こりえるものではなく、限られた期間（臨界期）にのみ起こる。ラットでは、この期間は周産期に現れ、テストステロンが胎生18日から出生の日まで、雄の成体に匹敵する量が分泌される。興味深いことに、このテストステロンは直接作用するのではなく、脳内のアンドロゲン芳香化酵素 [アロマターゼ (Arom)] によってテストステロンから合成されるエストラジオール（主要エストロゲンの一つ）によって脳の雄性化は引き起こされる。新生雌ラットにエストラジオールを投与すると、テストステロンより効果的に脳の雄性化を誘導できる。また、芳香化されないアンドロゲン（ジヒドロテストステロン）には雄性化効果がほとんど見られない。遺伝子ノックアウトマウスを用いても、同様の結果が得られている。エストロゲン受容体またはArom 遺伝子欠損マウスの雄は雄性性行動をほとんど示さない。ただ、アンドロゲン受容体を介したアンドロゲンシグナリングもラット・マウスの脳の雄性化に関与するとの報告もあるので、エストロゲン受容体を介したシグナルだけ

で脳の雄性化が成り立つわけではないと思われる。また、ヒトにおいては、テストステロンが芳香化されず、直接脳の雄性化を引き起こしていると考えられている。

雄と雌とで構造に違いが見られる脳領域（性的二型核）が存在する⁴⁵⁾。視索前野（POA）、分界条床核（BNST）、および視床下部の神経核が代表的性的二型核である。一般に、これらの性的二型性はアンドロゲンサージ後の発達期に形成される。例えば、内側視索前野（視索前野の内側部；MPOA）の中心核の場合では、雄と雌とで同じ数の神経が発生するが、生後3日頃から7日目にピークをむかえる形で、雌において、有意に多く細胞死が起こる。この時期特異的な細胞死は、神経核の大きさ、そして、それに基づく神経回路の恒久的な性差をもたらす。その後、性的二型核は、思春期到来に伴う性ステロイドホルモン分泌上昇に応じて、性差のみられる脳機能（性行動を含む）を制御する。これらの現象は、脳の性分化がアンドロゲンサージによるホルモンの作用を成体まで維持する刷り込みの過程であることを示している。この過程を実現させるメカニズムとして、ヒストンタンパクやDNAに共有結合性の修飾がおきることで遺伝子の発現を制御する、エピジェネティックプログラミングが重要な候補となる⁶⁷⁾。

エピジェネティック機構の概説 (図1)

ヒストンタンパクの共有結合修飾には、アセチル化、リン酸化、およびメチル化をはじめ、多数の修飾が存在する¹²⁾。ヒストン修飾は一般にコアヒストンのアミノ末端尾部に導入される⁸⁾。ヒストンのアセチル化とリン酸化は、ヒストン尾部の正電荷を中和し陰電荷のDNAとの吸引力を弱めることで、ヌクレオソームを緩め、転写因子のアクセスを容易にする。その結果、遺伝子の転写活性化が引き起こされる。ヒストンアセチル基転移酵素 (histone acetyltransferase: HAT) は、アセチルコエンザイムAからリジン残基のアミノ基にアセチル基を転移し、ヒストン脱アセチル化酵素 (histone deacetylase: HDAC) はアセチル化ヒストンか

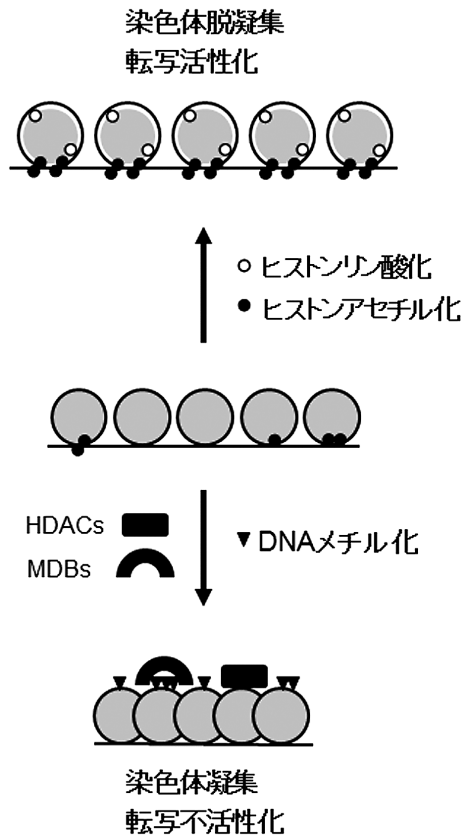


図1 エピジェネティック機構と転写制御

らアセチル基を取り除く。ヒストンリン酸化は複数のプロテインキナーゼによって促進され、脱リン酸化反応はホスファターゼを介して起こる。一方、ヒストンメチル基転移酵素 (histone methyltransferase: HMT) によって反応が起こるヒストンメチル化は、ヒストン尾部の電荷を変えないが、塩基性と疎水性を増加させ、DNAとの親和性を高める。一般に、ヒストンメチル化は転写抑制に関わる。ただし、いくつかのヒストン残基のメチル化は転写活性化を促すことが知られている。

性ステロイドホルモン受容体は、前述のように脳の性分化に必須の因子である⁴⁵⁾。これらの受容体は核内受容体スーパーファミリーに属する、ホルモン依存的な転写調節因子であり、これらの機能は、HATやHMT活性を有する転写共役因子の作用を介して伝搬される⁷⁾。ホルモ

ン存在下では、核内受容体がHAT活性を持つ転写共役因子を動員、これらの転写共役因子が隣接するヒストンをアセチル化し、遺伝子の転写を活性化する。逆に、ホルモン非存在下では、核内受容体に結合している転写共役因子がHDACsを誘導し、HDACsがヒストン脱アセチル化とそれに伴う転写抑制をもたらす。

DNAのメチル化もまた、幅広く転写制御に関わるエピジェネティック修飾である⁹⁾¹⁰⁾。ゲノムに存在する、5'-CpG-3'ジヌクレオチドのシトシンの5位にはメチル基が頻繁に付加される。相補鎖(3'-GpC-5')のシトシンも対称的にメチル化される¹⁾。一般に、遺伝子プロモーター領域でのCpGメチル化の程度は転写レベルに逆相関する。すなわち、高度にメチル化された遺伝子は発現が抑制されており、活性の高い遺伝子ではメチル化の程度が低い。DNAメチル基転移酵素(DNA methyltransferase: DNMT)は、維持DNAメチル基転移酵素(DNMT1)とde novo DNAメチル基転移酵素(DNMT3aとDNMT3b)の2つのグループに分類される。DNMT1は、一本鎖でメチル化されていて、もう片方でメチル化されていない二本鎖のDNAのメチル化を酵素反応し、DNA複製の際、DNAメチル化パターンを娘鎖にコピーする働きがある。DNMT3aとDNMT3bは、メチル化されていないCpGサイトに新たにメチル化されたCpGを作成する⁹⁾。このメカニズムを介して、遺伝子プロモーターのDNAメチル化パターンは発生、生理的、あるいは病理的過程で変化する¹⁰⁾。DNAメチル化は転写因子の結合を直接阻害、あるいは、MeCP2やMBD2などのメチルCpG結合ドメインタンパク質(methyl-CpG-binding domain protein: MDB)の結合を介して転写抑制を引き起こす¹¹⁾。MDBは、HDACとHMTを動員し、それぞれヒストンの脱アセチル化とメチル化を誘導することで、転写抑制を促す。

脳の性分化とヒストン修飾

脳においてヒストン修飾に性差が存在することが報告されている。Tsaiらは、周産期にマウ

ス脳でヒストンH3(H3)のアセチル化とメチル化レベルを雌雄で比較して¹²⁾、胎生18日と出生当日に、大脳皮質と海馬のH3アセチル化レベルが、雄においてより高いことを示した。生後6日では性差が見られなかった。対照的に、同じ領域のH3メチル化レベルは、出生当日と生後6日に、雄でより高かったが、胎生18日では性差が見られなかった。ヒストンのアセチル化とメチル化の転写制御への一般的効果に基づいて考えると、これらの結果は、雄大脳皮質と海馬での転写が、胎児期アンドロゲンサージの期間、雌に比べ雄で高く、出生後に逆に低いことを示唆する。胎生17~19日に母体にテストステロンを投与した雌の仔ではH3アセチル化が出生当日に通常の雄のレベルに増加しており、H3アセチル化の性差はアンドロゲンサージによって作り出されていると考えられる。

予想に反し、大脳皮質や海馬に比べより密接に性差のみられる脳機能に関連しているPOAと視床下部ではヒストン修飾の性差は検出されなかった。しかしながら、我々がER α とAromのプロモーターでの、H3とH4のアセチル化レベルを解析したところ、POAの限られた亜領域MPOAで胎生21日および生後3日に性差が検出された。MPOAは代表的性的二型核で、雄の性行動の制御に重要な働きを担っている。また、ER α とAromは脳の性分化に必須遺伝子であり、周産期には発現量に性差がみられることが報告されている。したがって、この結果は、脳の性分化にかかわる遺伝子のプロモーターが、性機能に関連する特定の脳の部位において性差を持ってアセチル化されることを示している。具体的には、胎生21日では、ER α のヒストンH4(H4)アセチル化、AromのH3アセチル化は雌より雄でより頻度が高かった。一方、生後3日では、ER α およびAromのH4アセチル化、AromのH3アセチル化は雌でより高かった。すなわち、胎生21日に雄において高い傾向にあるヒストンアセチル化が、生後3日までに再構成され雄で減少し、雌で高くなる傾向を示す。

Murrayらは、マウスにおいてBNSTの性的二

型性形成のために、出生後早期の HDAC 活性が必要であることを示した¹³⁾。BNST は、ストレス応答に加え、雄性性行動とゴナドトロピン放出の制御に関与する。特に、BNST の主要部 (BNSTp) は、雄の方が雌より神経細胞数が多く、構造的に大きいことが知られている。生後 1 日と 2 日に HDAC 阻害剤 (valproic acid: VPA) をマウスに投与、成長後に BNSTp の体積と細胞数を調べた。VPA 処理をした雄マウスでは BNSTp の体積と細胞数が雌並みに減少した。また、雌にアンドロゲンを生後期に投与することで BNSTp は雄同様に大型化するが、この拡大は HDAC 活性の阻害で抑制されたことから、VPA の BNSTp に形態に与える効果は、アンドロゲンサージに依存しておこるヒストン脱アセチル化を抑制したことによると考えられる。BNSTp の性的二型性は、生後の 1 週間の間、雌において雄より高頻度に細胞死が起こることで形成される。したがって、アンドロゲンサージに依存しておこるヒストン脱アセチル化が、この神経核の細胞の生存に影響を及ぼしていると考えられる。

脳の構造レベルに加えて、我々は、最近、行動のレベルで脳の雄性化における、HDAC 活性の関与を明らかにした。別の HDAC 阻害剤 (trichostatin A: TSA) を出生当日と生後 1 日目に雄ラットの脳室内に投与し、成体における雄性性行動を解析したところ、勃起反応を反映する挿入率は TSA 投与群で有意に低かった。さらに、コントロールと比べて、最初の背乗り、挿入、および射精の潜時も TSA 投与群で有意に長かった。したがって、出生後早期の HDAC 活性の阻害は脳の雄性化を抑制した。以上、HDAC 阻害実験の結果は、適切な脳の雄性化の誘導に出生後早期のヒストン脱アセチル化が重要であることを示す。さらに、我々は、発達期中枢神経系で発現し、他の組織でステロイドホルモンシグナルに関連しているという報告があることから、多数存在する HDAC サブタイプのうち、HDAC2 と 4 に注目し、これらが脳の雄性化に関わっているか解析した。HDAC2 あるいは 4 遺伝子のアンチセンスオリゴデオキシヌクレ

オチド (ODN) を脳室内に注入し HDAC2 または 4 の発現を阻害したところ、TSA 投与の場合と同様に、コントロールと比べて雄性性行動が抑制された。

HDAC2 と 4 が性差形成にどのように関与しているのかを調べるために、我々はまず、HDAC2 と 4 の mRNA の発現レベルを生後 1 日のラットの MPOA で測定した。しかしながら、mRNA レベルに性差が検出されなかった。そこで、ER α と Arom 遺伝子プロモーターに結合する HDAC2 と 4 の量の性差を比較した。興味深いことに、ER α プロモーターに結合している HDAC2 の量、および Arom プロモーターに結合している HDAC2 と 4 の量は雄で有意に高かった。これらの結果から、HDAC による脳の雄性化に関して、以下の分子機構が考察される (図 2)。胎児期のアンドロゲンサージの間、脳の性分化にかかわる遺伝子プロモーターのヒストンは雄でより高頻度にアセチル化される。次に、出生後 (アンドロゲンサージ後)、テストステロンの濃度が低下することで、HDAC2 と 4 がプロモーターに動員されることで、雄において特にヒストンの脱アセチル化が起こる。この過程は、アンドロゲンサージが引き金であるから、雌では起こらない。

脳の性分化と DNA メチル化

ER α の POA における発現量は、初期発達段階から成体に至るまで、雄に比べ雌の方が高いことが知られており、このことは、アンドロゲンサージによって初期発達段階に形成された ER α 発現の性差が、成体まで維持されていることを示唆する。この維持機構として、ER α 遺伝子プロモーター上のエピジェネティック修飾が考えられる。生後 8 日の POA における ER α 遺伝子プロモーターの 17 カ所の CpG 部位の DNA メチル化状態を雌雄で比較したところ¹⁰⁾、雌の方が雄より低いことが示された。出生当日および生後 1 日にエストロゲンを投与して人工的に脳の雄性化を誘導した雌ラットを用いて、ER α 遺伝子プロモーターの DNA メチル化制御に対するアンドロゲンサージ依存性を調べたと

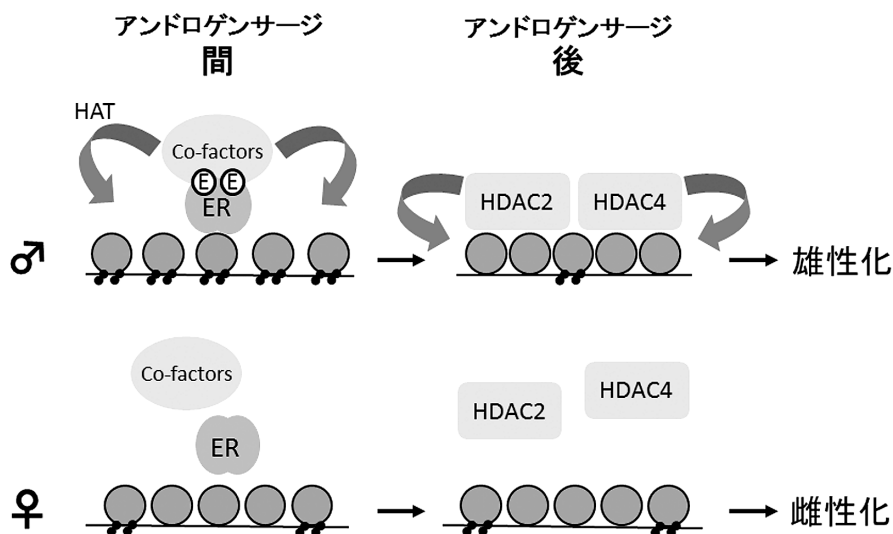


図2 推定される HDAC を介した脳の雄性化のメカニズム

ころ、エストロゲン投与群のメチル化量はコントロールの雌より高かった。以上の結果から、臨界期の性ステロイドホルモン環境が、安定した遺伝子プロモーターの DNA メチル化パターンの性差を作り出すことで、 $ER\alpha$ の発現の長期にわたる性差を生み出すと考えられる。

DNA メチル化による遺伝子抑制は、MDB 依存的、あるいは MDB 非依存的機構を介して起こる¹¹⁾。MeCP2 と MBD2 の mRNA の発現の性差を、生後 1 日および 10 日に、POA、視床下部腹内側核 (VMH) と扁桃体で調べたところ、MeCP2 発現量に領域および時期特異的な性差が見られた¹⁵⁾。一方、MBD2 の発現には性差は見られなかった。POA における MeCP2 mRNA の発現は、生後 10 日に雄で有意に高かった。対照的に、VMH と扁桃体では生後 1 日に雄で低かった。成体での MeCP2 の発現はこれまでに調べられていないが、この結果は、POA における $ER\alpha$ 発現の性差は、メチル化状態の違いに加えて、MeCP2 レベルの違いによる可能性を示している。MeCP2 の発現に性差が見られる時期が脳の領域によって異なるという結果は、興味深い。POA は雄の、VMH と扁桃体は雌の主なエストロゲン作用部位であることから、

MeCP2 発現の性差が、それぞれの脳の領域の性特異的な発達と、その機能維持に重要なかもしれない。

アンドロゲンサージに依存した $ER\alpha$ のメチル化状態の変化は、偶然に起こる個体差のモデルでも示された。ラットなどの多産の種では、それぞれの性の胎児は子宮内でランダムに配置される。これまでに、胎仔期に雄の胎仔に挟まれて育つか (2M)、雌の胎仔に挟まれて育つか (2F) で、成体の性行動や攻撃性に対する個体差が見られることが知られている¹⁶⁾。この現象は、隣接する雄胎仔由来のテストステロンによってプログラムされると考えられる。我々は、2M と 2F の成体雌ラットの VMH での $ER\alpha$ の発現を調べた¹⁷⁾。その結果、2M と 2F の間に、 $ER\alpha$ 陽性神経細胞の数や分布に著しい違いは見られなかったが、免疫反応の強度に差がある、すなわち、2M 雌の免疫反応強度は、2F 雌より高いことが明らかになった。この結果は、ウエスタンブロットによるタンパクレベルでの解析でも、リアルタイム PCR による mRNA レベルの解析でも再現された。 $ER\alpha$ 遺伝子プロモーターの DNA メチル化状態を解析することで、これらの個体差がエピジェネティック機構

によって制御されているのかどうかを調べたところ、予想どおり、2Mの個体のDNAメチル化の程度は2Fの個体より、有意に低かった¹⁷⁾。これらの結果は、ホルモン感受期の性ステロイドレベルのわずかな違いが、エピジェネティックな情報としてゲノムに刷り込まれることを示す。VMHでのER α の機能が雌の性行動の制御に重要であることが知られていることから、この子宮内での環境が、VMHにおけるER α 遺伝子プロモーターのメチル化状態を変えることで、ER α の発現量に差を生み出し、その結果、エストロゲンへの感受性が変わり、性行動に影響を与えているのかもしれない。

今後の展望

エピジェネティック機構の脳性の分化へ関与について、これまでの最新の知見を述べた。ER α は、脳性の分化の鍵分子であるため、ER α 遺伝子プロモーターのエピジェネティックな変化を中心に解析されてきた。しかしながら、この単一の遺伝子のエピジェネティック修飾は、脳性の分化のすべてを説明するとは考えにくい。他の遺伝子を解析することによって、脳性の分化に共通の、あるいは、それぞれの遺伝子

の特異的なメカニズムが明らかになるかもしれない。一方、ヒストン修飾とDNAメチル化との双方向の相互作用が他の組織で示されている²¹⁾。脳性の分化制御においてもエピジェネティック修飾間の相乗の、あるいは、階層的な相互作用が存在するのかもしれない。また、脳の領域（例えば、雄性性行動に関わるMPOAと雌性性行動に関わるVMH）によってエピジェネティック修飾の違いがあるかどうかとも明らかにすべき課題であろう。さらに、ヒトにおいては、芳香族化に依存せず、アンドロゲンが脳の男性化を引き起こすと考えられているため⁵⁾、種差についても大変興味深い。脳性の差とエピジェネティック機構の研究はまだ端緒にすぎたばかりであり、多くの重要事項が未知のまま残されている。

謝 辞

本総説を発表するに当たり、共同研究者の森 浩子博士（生体構造科学）、Bridget M Nugent 学士、Margaret M McCarthy 教授（以上、メリーランド大学医学部生理学）、および、研究協力者の塚原伸司博士（埼玉大学理学部生体制御学科）、近藤保彦博士、佐久間康夫教授（以上、日本医科大学生理学）に感謝する。

文 献

- 1) Nakao M. Epigenetics: interaction of DNA methylation and chromatin. *Gene* 2001; 278: 25-31.
- 2) Keverne EB, Curley JP. Epigenetics, brain evolution and behaviour. *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 398-412.
- 3) McCarthy MM, Auger AP, Bale TL, De Vries GJ, Dunn GA, Forger NG, et al. The epigenetics of sex differences in the brain. *J Neurosci* 2009; 29: 12815-12823.
- 4) Kawata M. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. *Neurosci Res* 1995; 24: 1-46.
- 5) Matsuda K, Sakamoto H, Kawata M. Androgen action in the brain and spinal cord for the regulation of male sexual behaviors. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 747-751.
- 6) Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293: 1074-1080.
- 7) Leader JE, Wang C, Popov VM, Fu M, Pestell RG. Epigenetics and the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1089: 73-87.
- 8) Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007; 128: 693-705.
- 9) Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007; 447: 425-432.
- 10) Feil R. Epigenetics, an emerging discipline with broad implications. *C R Biol* 2008; 331: 837-843.
- 11) D'Alessio AC, Szyf M. Epigenetic tete-a-tete: the bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation. *Biochem Cell Biol* 2006; 84: 463-476.
- 12) Tsai HW, Grant PA, Rissman EF. Sex differences in histone modifications in the neonatal mouse brain.

- Epigenetics 2009; 4: 47-53.
- 13) Murray EK, Hien A, de Vries GJ, Forger NG. Epigenetic control of sexual differentiation of the bed nucleus of the stria terminalis. *Endocrinology* 2009; 150: 4241-4247.
- 14) Kurian JR, Olesen KM, Auger AP. Sex differences in epigenetic regulation of the estrogen receptor- α promoter within the developing preoptic area. *Endocrinology* 2010; 151: 2297-305.
- 15) Kurian JR, Forbes-Lorman RM, Auger AP. Sex difference in *mecp2* expression during a critical period of rat brain development. *Epigenetics* 2007; 2: 173-178.
- 16) vom Saal FS. The intrauterine position phenomenon: effects on physiology, aggressive behavior and population dynamics in house mice. *Prog Clin Biol Res* 1984; 169: 135-179.
- 17) Mori H, Matsuda K, Tsukahara S, Kawata M. Intrauterine position affects estrogen receptor α expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus via promoter DNA methylation. *Endocrinology* 2010 in press.

著者プロフィール



松田 賢一 Matsuda Ken Ichi

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科生体構造科学・准教授

略歴：平成6年3月 東北大学薬学部卒業（薬剤師免許取得）
 平成8年3月 東北大学大学院薬学研究科博士課程前期終了（薬学修士）
 平成11年3月 東北大学大学院薬学研究科博士課程後期終了〔博士（薬学）〕
 平成11年4月 京都府立医科大学助手（第一解剖学教室）
 平成15年4月 京都府立医科大学大学院助手（生体構造科学部門）
 平成17年4月 京都府立医科大学大学院講師（生体構造科学部門）
 平成21年6月 米国メリーランド大学招聘研究員
 平成21年9月 京都府立医科大学大学院准教授（生体構造科学部門）

専門分野：神経内分泌学，神経科学

- 主な業績：1. Matsuda KI, Mori H, Kawata M. Epigenetic mechanisms are involved in sexual differentiation of the brain. *Rev Endocr Metab Dis* 2010; in press.
2. Mori H, Matsuda KI, Tsukahara S, Kawata M. Intrauterine position affects estrogen receptor α expression in the ventromedial nucleus of the hypothalamus via promoter DNA methylation. *Endocrinology* 2010 in press.
3. Kitagawa T, Matsuda KI, 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* 2009; 94: 1288-1294.
4. Hirahara Y, Matsuda KI, Gao W, Arvanitis DN, Kawata M, Boggs JM. The localization and non-genomic function of the membrane-associated estrogen receptor in oligodendrocytes 2009; *Glia* 57: 153-165.
5. Matsuda KI, Sakamoto H, Kawata M. Androgen action in the brain and spinal cord for the regulation of male sexual behaviors. *Curr Opin Pharmacol* 2008; 8: 747-752.
6. Mori H, Matsuda KI, Pfaff DW, Kawata M. A recently identified hypothalamic nucleus expressing estrogen receptor α . *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13632-13637.
7. Matsuda KI, Sakamoto H, Mori H, Hosokawa K, Kawamura A, Itose M, Nishi M, Prossnitz ER, Kawata M. Expression and Intracellular Distribution of the G protein-Coupled Receptor 30 in Rat Hippocampal Formation. *Neurosci Lett* 2008; 441: 94-99.
8. Sakamoto H, Matsuda KI, 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. *Nat Neurosci* 2008; 11: 634-636.
9. Kaku N, Matsuda KI, 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* 2008; 149: 3960-3669.
10. Matsuda KI, Nishi M, Takaya H, Kaku N, Kawata M. Intranuclear mobility of estrogen receptor α and progesterone receptors in association with nuclear matrix dynamics. *J Cell Biochem* 2008; 103: 136-148.
11. Sakamoto H, Matsuda KI, Hosokawa K, Nishi M, Morris JF, Prossnitz ER, Kawata M. Expression of GPR30, a G protein-coupled membrane estrogen receptor, in oxytocin neurons of the rat paraventricular and supraoptic nuclei. *Endocrinology* 2007; 148: 5842-5850.
12. Ochiai I, Matsuda KI, Nishi M, Ozawa H, Kawata M. Imaging analysis of subcellular correlation of androgen receptor and estrogen receptor α in single living cells using GFP color variants. *Mol Endocrinol* 2004; 18: 26-42.
13. Matsuda KI, Ochiai I, Nishi M, Kawata M. Colocalization and ligand-dependent discrete distribution of the estrogen receptor (ER) α and ER β . *Mol Endocrinol* 2002; 16: 2215-2230.