

広大科研

19

15207007

0100453460

新規視床下部ホルモンによる脳下垂体ホルモン合成・放出の
新しい制御機構に関する研究

(研究課題番号 15207007)

平成15年度～平成18年度科学研究費補助金
基盤研究(A)研究成果報告書

(平成18年度 基盤研究(S)の採択により平成17年度に終了)

平成19年5月

研究代表者 筒井 和義

広島大学 大学院総合科学研究科教授

(現：早稲田大学 教育・総合科学学術院 教授)

広島大学図書

0100453460





は し が き

平成 15 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
基盤研究(A) 研究成果報告書

(平成 18 年度 基盤研究 (S) の採択により平成 17 年度に終了)

研究課題および課題番号

新規視床下部ホルモンによる脳下垂体ホルモン合成・放出の新しい制御機構

(研究課題番号 15207007)

研究組織

研究代表者

筒井 和義 広島大学 大学院総合科学研究科 教授
(現：早稲田大学 教育・総合科学学術院 教授)

研究分担者

菊山 栄 早稲田大学 教育・総合科学学術院 教授
南方 宏之 (財)サントリー生物有機科学研究所 部長研究員
浮穴 和義 広島大学 大学院総合科学研究科 助教授
高橋 俊雄 (財)サントリー生物有機科学研究所 研究員

交付決定額 (配分額)

	直接経費	間接経費	合計
平成 15 年度	12,000 千円	3,600 千円	15,600 千円
平成 16 年度	12,000 千円	3,600 千円	15,600 千円
平成 17 年度	6,800 千円	2,040 千円	8,840 千円
総計	30,800 千円	9,240 千円	40,040 千円

広島大学図書

0100453460



研究発表

(1) 学術誌等

1-1 原著論文 (英文)

2006

- T. Ubuka, K. Ukena, P. J. Sharp, G. E. Bentley and K. Tsutsui (2006) Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits gonadal development and maintenance by decreasing gonadotropin synthesis and release in male quail. **Endocrinology** 147:1187-1194.
- L. J. Kriegsfeld, D. F. Mei, G. E. Bentley, T. Ubuka, A. A. Mason, K. Inoue, K. Ukena, K. Tsutsui and R. Silver (2006) Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 103:2410-2415.
- M. Amano, S. Moriyama, M. Iigo, S. Kitamura, N. Amiya, K. Yamamori, K. Ukena and K. Tsutsui (2006) Novel fish hypothalamic neuropeptides stimulate the release of gonadotropins and growth hormone from the pituitary of sockeye salmon. **J. Endocrinology** 188:417-423.
- T. Osugi, K. Ukena, S. A. Sower, H. Kawauchi and K. Tsutsui (2006) Evolutionary origin and divergence of PQRFamide peptides and LPXRFamide peptides in the RFamide peptide family: Insights from novel lamprey RFamide peptides. **FEBS J.** 273:1731-1743.
- T. Sakamoto, A. Oda, K. Yamamoto, M. Kaneko, S. Kikuyama, A. Nishikawa, A. Takahashi, H. Kawauchi, K. Tsutsui and M. Fujimoto (2006) Molecular cloning and functional characterization of a prolactin-releasing peptide homolog from *Xenopus laevis*. **Peptides** 27:3347-3351.
- G. E. Bentley, J. P. Jensen, G. J. Kaur, D. W. Wacker, K. Tsutsui and J. C. Wingfield (2006) Rapid inhibition of female sexual behavior by gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). **Horm. Behav.** 49:550-555.
- P. J. Deviche, T. Small, P. J. Sharp and K. Tsutsui (2006) Control of luteinizing hormone and testosterone secretion in a flexibly breeding male passerine, the Rufous-winged Sparrow, *Aimophila carpalis*. **Gen. Comp. Endocrinol.** 149:226-235.
- G. E. Bentley, N. Perfito, I. Moor, K. Ukena, K. Tsutsui and J. C. Wingfield (2006) Gonadotropin-inhibitory hormone in birds: possible mode of action. **Acta Zool Sinica** 52:178-182.
- E. Kawano, Y. Takahata, T. Oishi, K. Ukena, K. Tsutsui and S. Tamotsu (2006) Neural

interaction of gonadotropin-regulating hormone immunoreactive neurons and the suprachiasmatic nucleus with the paraventricular organ in the Japanese grass lizard (*Takydromus tachydromoides*). **Zool. Sci.** 23:277-287.

A. Kanda and H. Minakata (2006) Isolation and characterization of a novel small cardioactive peptide-related peptide from the brain of *Octopus vulgaris*. **Peptides** 27:1755-1761.

A. Kanda, T. Takahashi, H. Satake and H. Minakata (2006) Molecular and functional characterization of a novel gonadotropin-releasing-hormone receptor isolated from the common octopus (*Octopus vulgaris*). **Biochem. J.** 395:125-135.

F. Morishita, H. Minakata, K. Takeshige, Y. Furukawa, T. Takata, O. Matsushima, S.T. Mukai, A.S. Saleuddin and T. Horiguchi (2006) Novel excitatory neuropeptides isolated from a prosobranch gastropod, *Thais clavigera*: The molluscan counterpart of the annelidan GGNG peptides. **Peptides** 27:483-492.

Z. Wang, T. Takahashi, Y. Saito, H. Nagasaki, N. K. Ly, H-P. Nothacker, R. K. Reinscheid, J. Yang, J. K. Chang, M. Shichiri and O. Civelli (2006) Salusin (beta) is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. **Eur. J. Pharmacol.** 539:145-150.

J. Watanebe, M. Ohba, F. Ohno, S. Kikuyama, M. Nakamura, K. Nakaya, A. Arimura, S. Shioda and S. Nakajo (2006) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-induced differentiation of embryonic neural stem cells into astrocytes is mediated via the beta isoform of protein kinase C. **J. Neurosci. Res.** 84:1645-1655.

S. Iwamuro, M. Yamada, M. Kato and S. Kikuyama (2006) Effect of bisphenol A on thyroid hormone-dependent up-regulation of thyroid hormone receptor alpha and beta and down-regulation of retinoid X receptor gamma in *Xenopus* tail culture. **Life Sci.** 79:2165-2171.b

J. Watanebe, F. Ohno, S. Shioda, S. Kikuyama, K. Nakaya and S. Nakajo (2006) Involvement of protein kinase C in the PACAP-induced differentiation of neural stem cells into astrocytes. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1070:597-601.

R. Okada, K. Yamamoto, N. Chartrel, J. Leprince, A. Fournier, H. Vaudry and S. Kikuyama (2006) Effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, vasoactive intestinal polypeptide, and somatostatin on the release of thyrotropin from the bullfrog pituitary. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1070:474-480.

H. Kaiya, I. Sakata, K. Yamamoto, A. Koda, T. Sakai, K. Kangawa and S. Kikuyama (2006) Identification of immunoreactive plasma and stomach ghrelin, and expression of stomach ghrelin mRNA in the bullfrog, *Rana catesbeiana*. **Gen. Comp. Endocrinol.** 148:236-244.

Y. Ito, R. Okada, N. Takahashi and S. Kikuyama (2006) Cloning and distribution of the bullfrog type 1 and type 2 corticotropin-releasing factor receptors. **Gen. Comp. Endocrinol.** 146:291-295.

2005

T. Tachibana, M. Sato, H. Takahashi, K. Ukena, K. Tsutsui and M. Furuse (2005) Gonadotropin-inhibiting hormone stimulates feeding behavior in chicks. **Brain Res.** 1050:94-100.

Y. Ito, A. Hirota, M. Nakamura, M. Matsunaga, K. Tsutsui and S. Kikuyama (2005) Expression of aromatase mRNA in the abdominal gland of the newt, *Cynops pyrrhogaster*. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1040:348-350.

T. Ubuka, G. E. Bentley, K. Ukena, J. C. Wingfield and K. Tsutsui (2005) Melatonin induces the expression of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 102:3052-3057. **Nature Reviews Highlight** [Nature Reviews Neuroscience 6:264-265 (2005)]

H. Yin, K. Ukena, T. Ubuka and K. Tsutsui (2005) A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (*Coturnix japonica*): identification, expression and binding activity. **J. Endocrinology** 184:257-266.

A. Kanda, H. Satake, T. Kawada and H. Minakata (2005) Novel evolutionary lineages of the invertebrate oxytocin/vasopressin superfamily peptides and their receptors in the common octopus (*Octopus vulgaris*). **Biochem. J.** 387:85-91.

T. Takahashi, M. Hatta, S. Yum, O. Koizumi, Y. Kobayakawa, L. Gee, M. Ohtani, T. Fujisawa and H.R. Bode (2005) Hym-301, a novel peptide, regulates the number of tentacles formed in hydra. **Development** 132:2225-2234.

I. Hasunuma, F. Toyoda, K. Yamamoto, M. Yamashita and S. Kikuyama (2005) Localization of prolactin receptor in the newt brain. **Cell Tissue Res.** 320:477-485.

T. Iwata, Y. Ishizuka, T. Nakada, F. Toyoda, K. Yamamoto, J. M. Conlon and S. Kikuyama (2005) Regionally specific occurrence of an active sodefrin variant in the red-bellied newt. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1040:351-353.

M. Kaneko, H. Fujisawa, R. Okada, K. Yamamoto, M. Nakamura and S. Kikuyama (2005) Thyroid hormones inhibit frog corticotropin-releasing factor-induced thyrotropin release from the bullfrog pituitary in vitro. **Gen. Comp. Endocrinol.** 144:122-127.

S. Kikuyama, T. Nakada, F. Toyoda, T. Iwata, K. Yamamoto and J. M. Conlon (2005) Amphibian pheromones and endocrine control of their secretion. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1040:123-130.

T. Ogawa, T. Nakamachi, H. Ohtaki, H. Hashimoto, N. Shintani, A. Baba, J. Watanabe, S. Kikuyama and S. Shioda (2005) Monoaminergic neuronal development is not affected in PACAP gene-deficient mice. **Regul. Pept.** 126:103-108.

F. Ohno, J. Watanabe, H. Sekihara, T. Hirabayashi, S. Arata, S. Kikuyama, S. Shioda, K. Nakaya and S. Nakajo (2005) Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide promotes differentiation of mouse neural stem cells into astrocytes. **Regul. Pept.** 126:115-122.

R. Okada, Y. Ito, M. Kaneko, K. Yamamoto, N. Chartrel, J. M. Conlon, H. Vaudry and S. Kikuyama (2005) Frog corticotropin-releasing hormone (CRH): isolation, molecular cloning, and biological activity. **Ann. N. Y. Acad. Sci.** 1040:150-155.

H. Sakamoto, Y. Ishikawa, T. Sasaki, S. Kikuyama, S. Tatsuki and S. Hoshizaki (2005) Transinfection reveals the crucial importance of Wolbachia genotypes in determining the type of reproductive alteration in the host. **Genet. Res.** 85:205-210.

F. Toyoda, I. Hasunuma, K. Yamamoto, M. Yamashita and S. Kikuyama (2005) Prolactin acts centrally to enhance newt courtship behavior. **Gen. Comp. Endocrinol.** 141:172-177.

2004

N. A. Ciccone, I. C. Dunn, T. Boswell, K. Tsutsui, T. Ubuka, K. Ukena and P. J. Sharp (2004) Gonadotrophin inhibitory hormone depresses gonadotrophin α and follicle-stimulating hormone β subunit expression in the pituitary of the domestic chicken. **J. Neuroendocrinology** 16:999-1006.

M. Matsunaga, K. Ukena, E.-E. Baulieu and K. Tsutsui (2004) 7α -Hydroxypregnenolone acts as a neuronal activator to stimulate locomotor activity of breeding newts by means of the dopaminergic system. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 101:17282-17287.

N. A. Ciccone, K. Tsutsui, P. J. Sharp and I. C. Dunn (2004) Does gonadotrophin inhibiting hormone (GnIH) play a functional role in avian reproduction? **Br. Poult. Sci.** 45:28-29.

T. Osugi, K. Ukena, G. E. Bentley, S. O'Brien, I. T. Moore, J. C. Wingfield and K. Tsutsui (2004) Gonadotropin-inhibitory hormone in Gambel's white-crowned sparrow: cDNA identification, transcript localization and functional effects in laboratory and field experiments. **J. Endocrinology** 182:33-42.

H. Sakamoto, K. Ukena, H. Takemori, M. Okamoto, M. Kawata and K. Tsutsui (2004) Expression and localization of 25-Dx, a membrane-associated putative progesterone-binding protein, in the developing Purkinje cell. **Neuroscience** 126:325-334.

H. Shikimi, H. Sakamoto, Y. Mezaki, K. Ukena and K. Tsutsui (2004) Dendritic growthin response to environmental estrogens in the developing Purkinje cell. **Neurosci. Lett.** 364:114-118.

E. Iwakoshi-Ukena, K. Ukena, K. Takuwa-Kuroda, A. Kanda, K. Tsutsui and H. Manakata (2004) Expression and distribution of octopus GnRH in the central nervous system and peripheral organs of the octopus (*Octopus vulgaris*) by *in situ* hybridization and immunohistochemistry. **J. Comp. Neurol.** 477:310-323.

Y. Haida, T. Ubuka, K. Ukena, K. Tsutsui, T. Oishi and S. Tamotsu (2004) Photoperiodic response of serotonin- and galanin-immunoreactive neurons of the paraventricular organ and infundibular nucleus in Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. **Zool. Sci.** 21:575-582.

M. Matsunaga, K. Okuhara, K. Ukena and K. Tsutsui (2004) Identification of 3 β ,5 β -tetrahydroprogesterone, a progesterone metabolite, and its stimulatory action on preoptic neurons in the avian brain. **Brain Res.** 1007:160-166.

H. Satake, M. Ogasawara, T. Kawada, K. Masuda, M. Aoyama, H. Minakata, T. Chiba, H. Metoki, Y. Satou and N. Satoh (2004) Tachykinin and tachykinin receptor of an ascidian, *Ciona intestinalis*: evolutionary origin of the vertebrate tachykinin family. **J. Biol. Chem.** 279:53798-53805.

T. Sakai, H. Satake, H. Minakata and M. Takeda (2004) Characterization of crustacean cardioactive peptide as a novel insect midgut factor: isolation, localization, and stimulation of alpha-amylase activity and gut contraction. **Endocrinology** 145:5671-5678.

T. Kawada, A. Kanda, H. Minakata, O. Matsushima and H. Satake (2004) Identification of a novel receptor for an invertebrate oxytocin/vasopressin superfamily peptide: molecular and functional evolution of the oxytocin/vasopressin superfamily. **Biochem. J.** 382:231-237.

I. Hasunuma, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Molecular cloning of bullfrog prolactin receptor cDNA: changes in prolactin receptor mRNA level during metamorphosis. **Gen. Comp. Endocrinol.** 138:200-210.

Y. Ito, R. Okada, H. Mochida, H. Hayashi, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Molecular cloning of bullfrog corticotropin-releasing factor (CRF): effect of homologous CRF on the release of TSH from pituitary cells in vitro. **Gen. Comp. Endocrinol.** 138:218-227.

T. Iwata, J. M. Conlon, T. Nakada, F. Toyoda, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Processing of multiple forms of preprosopefrin in the abdominal gland of the red-bellied

newt *Cynops pyrrhogaster*: regional and individual differences in preprosodefrin. **Peptides** 25:1537-1543.

H. Matsukawa, I. Hasunuma, T. Kato, K. Yamamoto, S. Miura, T. Fujita and S. Kikuyama (2004) Expression of prolactin receptor mRNA in the abdominal gland of the newt *Cynops ensicauda*. **Comp. Biochem. Physiol. A** 138:79-88.

H. Ohtaki, K. Dohi, S. Yofu, T. Nakamachi, Y. Kudo, S. Endo, T. Aruga, N. Goto, J. Watanabe, S. Kikuyama and S. Shioda (2004) Effect of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide 38 (PACAP38) on tissue oxygen content—Treatment in central nervous system of mice. **Regul. Pept.** 123:61-67.

R. Okada, K. Yamamoto, A. Koda, Y. Ito, H. Hayashi, S. Tanaka, Y. Hanaoka and S. Kikuyama (2004) Development of radioimmunoassay for bullfrog thyroid-stimulating hormone (TSH): effects of hypothalamic releasing hormones on the release of TSH from the pituitary in vitro. **Gen. Comp. Endocrinol.** 135:42-50.

N. Suzuki, K. Yamamoto, Y. Sasayama, T. Suzuki, T. Kurokawa, A. Kambegawa, A.K. Srivastav, S. Hayashi, and S. Kikuyama (2004) Possible direct induction by estrogen of calcitonin secretion from ultimobranchial cells in the goldfish. **Gen. Comp. Endocrinol.** 38:121-127.

S. Tanaka, M. Sakai, M. Hattori, S. Kikuyama, K. Wakabayashi and Y. Hanaoka (2004) Effect of bullfrog LH and FSH on newt testes under different temperatures. **Gen. Comp. Endocrinol.** 138:1-7.

F. Toyoda, K. Yamamoto, T. Iwata, I. Hasunuma, M. Cardinali, G. Mosconi, A. M. Polzonetti-Magni and S. Kikuyama (2004) Peptide pheromones in newts. **Peptides** 25:1531-1536.

T. Yamamoto, H. Suzuki, H. Uemura, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Localization of orexin-A like immunoreactivity in prolactin cells in the bullfrog (*Rana catesbeiana*) pituitary. **Gen. Comp. Endocrinol.** 135:186-192.

2003

C. Patte-Mensah, V. Kappes, M.-J. Freund-Mercier, K. Tsutsui, and A. G. Mensah-Nyagan (2003) Cellular distribution and bioactivity of the key steroidogenic enzyme, cytochrome P450side chain cleavage, in sensory neural pathways. **J. Neurochemistry** 86:1233-1246.

K. Ukena, A. Koda, K. Yamamoto, T. Kobayashi, E. Iwakoshi-Ukena, H. Minakata, S. Kikuyama and K. Tsutsui (2003) Novel neuropeptides related to frog growth hormone-releasing peptide: Isolation, sequence, and functional analysis. **Endocrinology** 144:3879-3884.

T. Ubuka, M. Ueno, K. Ukena and K. Tsutsui (2003) Developmental changes in

gonadotropin-inhibitory hormone in the quail hypothalamo-hypophysial system. **J. Endocrinology** 178:311-318.

H. Sakamoto, Y. Mezaki, H. Shikimi, K. Ukena and K. Tsutsui (2003) Dendritic growth and spine formation in response to estrogen in the developing Purkinje cell. **Endocrinology** 144:4466-4477.

G. E. Bentley, N. Perfito, K. Ukena, K. Tsutsui and J. C. Wingfield (2003) Gonadotropin-inhibitory peptide in song sparrows (*Melospiza melodia*) in different reproductive conditions, and in house sparrows (*Passer domesticus*) relative to chicken-gonadotropin-releasing hormone. **J. Neuroendocrinology** 15:794-802.

H. Sakamoto, H. Shikimi, K. Ukena and K. Tsutsui (2003) Neonatal expression of progesterone receptor isoforms in the cerebellar Purkinje cell in rats. **Neurosci. Lett.** 343:163-166.

K. Tsutsui, H. Sakamoto and K. Ukena (2003) Biosynthesis and action of neurosteroids in the cerebellar Purkinje neuron. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** 85:311-321.

K. Tsutsui, K. Ukena and H. Sakamoto (2003) A novel aspect of the cerebellum: Biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell. **Cerebellum** 2:215-222.

K. Ukena, T. Ubuka and K. Tsutsui (2003) Distribution of a novel avian gonadotropin-inhibitory hormone in the quail brain. **Cell Tissue Res.** 312:73-79.

Y. Inai, K. Ukena, K. Nagai, T. Oishi and K. Tsutsui (2003) Seasonal changes in neurosteroids in the urodele brain and environmental factors inducing their changes. **Brain Res.** 959:214-225

K. Tsutsui and R. W. Lea (2003) Comparative aspects of neurosteroids: production and function. **J. Physiology** 543:7-9.

A. Kanda, K. Takuwa-Kuroda, E. Iwakoshi-Ukena, Y. Furukawa, O. Matsushima and H. Minakata (2003) Cloning of Octopus cephalotocin receptor, a member of the oxytocin/vasopressin superfamily. **J. Endocrinol.** 179:281-291.

A. Kanda, K. Takuwa-Kuroda, E. Iwakoshi-Ukena and H. Minakata (2003) Single exon structures of the oxytocin/vasopressin superfamily peptides of octopus. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 309:743-748.

F. Morishita, H. Minakata, K. Sasaki, K. Tada, Y. Furukawa, O. Matsushima, S.T. Mukai and A.S. Saleuddin (2003) Distribution and function of an Aplysia cardioexcitatory peptide, NdWFamide, in pulmonate snails. **Peptides** 24:1533-1544.

- K. Takuwa-Kuroda, E. Iwakoshi-Ukena, A. Kanda and H. Minakata (2003) Octopus, which owns the most advanced brain in invertebrates, has two members of vasopressin/oxytocin superfamily as in vertebrates. **Regul. Pept.** 115:139-149.
- Y. Furukawa, K. Nakamaru, K. Sasaki, Y. Fujisawa, H. Minakata, S. Ohta, F. Morishita, O. Matsushima, L. Li, V. Alexeeva, T. A. Ellis, N. C. Dembrow, J. Jing and J. V. Sweedler, K. R. Weiss and F. S. Vilim (2003) PRQFVamide, a novel pentapeptide identified from the CNS and gut of *Aplysia*. **J. Neurophysiol.** 89:3114-3127.
- T. Takahashi, Y. Kobayakawa, Y. Muneoka, Y. Fujisawa, S. Mohri, M. Hatta, H. Shimizu, T. Fujisawa, T. Sugiyama, M. Takahara, K. Yanagi and O. Koizumi (2003) Identification of a new member of the LWamide peptide family. **Comp. Biochem. Physiol. Part B** 135:309-324.
- T. Hasebe, K. Umezawa, M. Sugita, T. Iwata, K. Yamamoto, T. Obinata and S. Kikuyama (2003) Postmetamorphic changes in parvalbumin expression in the hindlimb skeletal muscle of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. **Biochim Biophys Acta** 1646:42-48.
- S. Iwamuro, M. Sakakibara, M. Terao, A. Ozawa, C. Kurobe, T. Shigeura, M. Kato and S. Kikuyama (2003) Teratogenic and anti-metamorphic effects of bisphenol A on embryonic and larval *Xenopus laevis*. **Gen. Comp. Endocrinol.** 133:189-198.
- G. Kawahara, K. Terakado, S. Tanaka and S. Kikuyama (2003) Occurrence of prohormone convertase-like substances in the neural complex cells of the ascidian *Halocynthia roretzi*. **Gen. Comp. Endocrinol.** 131:32-37.
- D. Kouno, H.-Z. Gao, S. Muroya, S. Kikuyama and T. Yada (2003) Ghrelin directly interacts with neuropeptide-Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca^{2+} signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross talk with leptin and orexin. **Diabetes** 52:1-9.
- K. Matsuda, H. Kawaura, S. Onoue, K. Kashimoto, M. Uchiyama, T. Mochizuki and S. Kikuyama (2003) Regional concentration and chromatographic characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) in the brain of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. **Zool. Sci.** 20:1003-1009.
- M. G. Sabbieti, L. Marchetti, G. Menghi, K. Yamamoto, S. Kikuyama, H. Vaudry and A. Polzonetti-Magini (2003) Occurrence of β -endorphin binding sites in the pituitary of the frog *Rana esculenta*: effect of β -endorphin on luteinizing hormone secretion. **Gen. Comp. Endocrinol.** 132:391-398.
- R. Suzuki, S. Arata, S. Nakajo, K. Ikenaka, S. Kikuyama and S. Shioda (2003) Expression of the receptor for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PAC₁-R) in the reactive astrocytes. **Mol. Brain Res.** 115:10-20.

R. Suzuki, J. Watanabe, S. Arata, H. Funahashi, S. Kikuyama and S. Shioda (2003) A transgenic mouse model for the detailed morphological study of astrocytes. **Neurosci. Res.** 47:451-454.

F. Toyoda, K. Yamamoto, M. Ito, S. Tanaka, M. Yamashita and S. Kikuyama (2003) Involvement of arginine vasotocin in reproductive events in the male newt *Cynops pyrrhogaster*. **Horm. Behav.** 44:346-353.

Y. Yaoi, M. Suzuki, H. Tomura, S. Kikuyama and S. Tanaka (2003) Molecular cloning and expression of prohormone convertases PC1 and PC2 in the pituitary gland of the bullfrog, *Rana catesbeiana*. **Zool. Sci.** 20:1139-1151.

Y. Yaoi, M. Suzuki, H. Tomura, Y. Sasayama, S. Kikuyama and S. Tanaka (2003) Molecular cloning of otoconin-22 cDNA in the bullfrog endolymphatic sac; Effect of calcitonin on otoconin mRNA levels. **Endocrinology** 144:3287-3296.

1-2 総説論文 (英文)

2006

K. Tsutsui (2006) **Review:** Biosynthesis, mode of action and functional significance of neurosteroids in the developing Purkinje cell. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** 102:187-194.

K. Tsutsui (2006) **Review:** Biosynthesis and organizing action of neurosteroids in the developing Purkinje cell. **Cerebellum** 5:89-96.

K. Tsutsui and K. Ukena (2006) **Review:** Hypothalamic LPXRF-amide peptides in vertebrates: Identification, localization and hypophysiotropic activity. **Peptides** 27:1121-1129.

K. Tsutsui (2006) **Review:** Gonadotropin-Inhibitory Hormone (GnIH): Discovery, Progress and Perspective. **J. Poult. Sci.** 43:191-198.

K. Tsutsui, T. Ubuka, H. Yin, T. Osugi, K. Ukena, G. E. Bentley, N. Ciccone, K. Inoue, V. S. Chowdhury, P. J. Sharp and J. C. Wingfield (2006) Mode of action and functional significance of avian gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): A review. **J. Exp. Zool.** 305A:801-806.

G. E. Bentley, L. J. Kriegsfeld, T. Osugi, K. Ukena, S. O'Brien, N. Perfito, I. Moore, K. Tsutsui and J. C. Wingfield (2006) **Review:** Interactions of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals. **J. Exp. Zool.** 305A:807-814.

K. Ukena, A. Koda, K. Yamamoto, E. Iwakoshi-Ukena, H. Minakata, S. Kikuyama and K. Tsutsui (2006) Structures and diverse functions of frog growth hormone-releasing

peptide (fGRP) and its related peptides (fGRP-RPs): **A review. J. Exp. Zool.** 305A:815-821.

K. Tsutsui, M. Matsunaga, H. MiyabaraI and K. Ukena (2006) Neurosteroid biosynthesis in the quail brain: **A review. J. Exp. Zool.** 305A:733-742.

K. Tsutsui and S. H. Mellon (2006) **Review:** Neurosteroids in the brain neuron: Biosynthesis, action and medicinal impact on neurodegenerative disease. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry** 6:73-82.

2005

K. Tsutsui (2005) **Review:** Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). **Jpn. J. Reprod. Endocrinol.** 10:49-53.

K. Ukena and K. Tsutsui (2005) **Review:** A new member of the hypothalamic RF-amide peptide family, LPXRF-amide peptides: Structure, localization and function. **Mass Spectrometry Reviews** 24:469-486.

2004

M. A. Polzonetti, G. Mosconi, L. Soverchia, S. Kikuyama and O. Cornevalli (2004) Multihormonal control of vitellogenesis in lower vertebrates. **Int. Rev. Cytol.** 239:1-46.

K. Tsutsui, H. Sakamoto, H. Shikimi and Kazuyoshi Ukena (2004) **Review:** Organizing actions of neurosteroids in the Purkinje neuron. **Neurosci. Res.** 49:273-279.

K. Tsutsui (2004) **Topics:** Biosynthesis and action of neurosteroids. **J. Reprod. Dev.** 50:7-9.

2003

K. Tsutsui, K. Ukena and H. Sakamoto (2003) **Review:** A novel aspect of the cerebellum: Biosynthesis of neurosteroids in the Purkinje cell. **Cerebellum** 2:215-222.

K. Tsutsui, H. Sakamoto and K. Ukena (2003) **Review:** Biosynthesis and action of neurosteroids in the cerebellar Purkinje neuron. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** 85:311-321.

M. D. C. Belle, K. Tsutsui and R. W. Lea (2003) **Review:** Sex steroid communication in the ring dove brain during courtship. **Can. J. Physiol. Pharmacol.** 81:359-370.

K. Tsutsui, M. Matsunaga and K. Ukena (2003) **Review:** Biosynthesis and biological actions of neurosteroids in the avian brain. **Avian Poultry Biol. Reviews** 14:63-78.

H. Satake, T. Kawada, K. Nomoto, and H. Minakata (2003) Insight into tachykinin-related peptides, their receptors, and invertebrate tachykinins: a review. *Zool. Sci.* 20:533-549.

1-3 総説論文 (和文)

2006

筒井和義・加藤真樹・岡ノ谷一夫 (2006) 総説：鳥類における脳の性分化機構 ホルモンと臨床 54:13-20

筒井和義 (2006) 総説：脳が合成するニューロステロイドと脳の自立的性分化機構 特集 ひとと女のバイオロジー：生物の多様な性分化の仕組み 細胞工学 25:388-392

2005

筒井和義・坂本浩隆・浮穴和義 (2005) 総説：発達期の小脳プルキンエ細胞における 25-Dx の発現—プルキンエ細胞が合成するプロゲステロンの作用機構— 生体の科学 56 (特集：脳の遺伝子—どこでどのように働いているのか) 296-302

2004

筒井和義 (2004) ステロイドホルモン研究のフロンティア 総説：ニューロステロイドの合成と作用 化学と生物 42:681-686

2003

筒井和義 (2003) 総説：小脳プルキンエ細胞におけるニューロステロイドの合成と作用 ホルモンと臨床 52 (増刊号：ステロイドホルモン研究の進歩 2003) :103-110

筒井和義・坂本浩隆・食見花子・浮穴和義 (2003) 総説：ニューロンが合成するニューロステロイドのノンゲノミック作用とゲノミック作用 生殖内分泌学会雑誌 8:19-26

筒井和義・坂本浩隆・浮穴和義・古川康雄 (2003) 総説：ニューロステロイドのシナプス形成誘導作用 生体の科学 54:101-108

1-4 著書論文 (英文)

2006

G. E. Bentley, K. Tsutsui and J. C. Wingfield (2006) Endocrinology of reproduction. In: **Reproductive Biology and Phylogeny of Birds**, Barrie G.M. Jamieson (ed) Science Publishers, Enfield, USA, pp. 181-242.

K. Tsutsui (2006) Avian gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Identification, mode of action and functional significance. In: **Comparative Endocrinology and**

Biodiversity in Asia and Oceania, P. Tangpraputgul et al. (eds) Chulalongkorn University Press, Bangkok, Thailand, pp. 197-201.

V. S. Chowdhury, T. Ubuka, G. E. Bentley, K. Ukena, J. C. Wingfield and K. Tsutsui (2006) Melatonin action on the induction of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain. **In: Comparative Endocrinology and Biodiversity in Asia and Oceania**, P. Tangpraputgul et al. (eds) Chulalongkorn University Press, Bangkok, Thailand, pp. 247-250.

N. Chartrel, K. Tsutsui, J. Costentin and H. Vaudry (2006) The RFamide-related peptides **In: The Handbook of Biologically Active Peptides**, A. J. Kastin (ed) Elsevier publisher, pp. 799-806.

H. Minakata (2006) Neuropeptides and peptide hormones in cephalopods. **In: Invertebrate Neuropeptides and Hormones: Basic Knowledge and Recent Advances**, H. Satake (ed) Transworld Research Network, Kerala, India, pp. 111-125.

T. Takahashi, E. Hayakawa, O. Koizumi and T. Fujisawa (2006) New perspectives on neuropeptides in *Hydra*. **In: Invertebrate Neuropeptides and Hormones: Basic Knowledge and Recent Advances**, H. Satake (ed) Transworld Research Network, India, pp. 1-15.

S. Kikuyama (2006) Sodefrin and Related Pheromones. **In: The Handbook of Biologically Active Peptides**, A. J. Kastin (ed) Academic Press, San Diego, USA, pp. 321-326.

2005

K. Tsutsui, G. Bentley and N. Ciccone (2005) Structure, action and functional significance of GnIH. **In: Functional Avian Endocrinology**, A. Dawson and P. J. Sharp (eds) Narosa Publishing House, New Delhi, pp. 73-82.

S. Kikuyama, K. Yamamoto, T. Kobayashi, M.-C. Tonon, L. Galas and H. Vaudry (2005) Hormonal regulation of growth in amphibians. **In: Biology of Amphibians vol. 6: Endocrinology of Amphibians**, H. Heatwale (ed) Surrey Beatty and Sons, Chipping Norton, Australia, pp. 2267-2300.

T. Fujisawa, E. Hayakawa and T. Takahashi (2005) Systematic identification of peptide signaling molecules by combining *Hydra* peptide and EST projects. **In: Peptide Science 2004**, Y. Shimohigashi (ed) The Japanese Peptide Society (Japan), pp. 21-24.

2004

K. Tsutsui, M. Matsunaga, H. Miyabara, K. Ukena (2004) Classical and novel neurosteroids in vertebrate brains. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for

Comparative Endocrinology, pp. 85-87.

M. Matsunaga, K. Ukena, K. Tsutsui (2004) A novel amphibian neurosteroid stimulating locomotor activity. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 254-256.

H. Miyabara, M. Matsunaga, K. Ukena, K. Tsutsui (2004) Novel avian neurosteroid: Identification of 7α -hydroxypregnenolone in the quail brain. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 328-330.

H. Shikimi, H. Sakamoto, K. Ukena and K. Tsutsui (2004) Synapse formation in response to estrogen synthesized *de novo* in the developing Purkinje cell. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 319-321.

E. Kawano, T. Oishi, K. Ukena, K. Tsutsui and S. Tamotsu (2004) Immunohistochemical localization of the neuropeptides in the paraventricular organ of the Japanese grass lizard, *Takydromus tachydromoides*. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 331-333.

K. Ukena, K. Sawada, A. Kod, K. Yamamoto, S. Kikuyama, H. Satake, E. Iwakoshi-Ukena, H. Minakata, K. Tsutsui (2004) Comparative aspects of novel hypothalamic LPXRF-amide peptides in the vertebrate brain: Structure, localization and function. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 325-327.

T. Osugi, K. Ukena, M. Nozaki, H. Kawauchi, S. A. Sower and K. Tsutsui (2004) Identification and localization of a novel lamprey hypothalamic neuropeptide of the RF-amide peptide family. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 322-324.

K. Yamamoto, A. Koda, K. Ukena, R. Okada, E. Iwakoshi-Ukena, H. Minakata, K. Tsutsui and S. Kikuyama (2004) Effects of RF-amide peptides on the release of TSH from the bullfrog pituitary. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 298-300.

I. Hasunuma, F. Toyoda, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Localization of prolactin receptor in the newt brain. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 257-259.

Y. Ishizuka, T. Iwata, J. M. Conlon, F. Toyoda, T. Nakada, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Possible existence of processing enzymes generating sodefrin molecule in the abdominal gland. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 426-428.

Y. Ito, R. Okada, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Molecular cloning of bullfrog corticotropin-releasing hormone cDNA. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 248-250.

S. Iwamuro, N. Aikawa, M. Yamada and S. Kikuyama (2004) In vitro effect of bisphenol A on the thyroid hormone receptor gene expression in the *Xenopus* tail and testis. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 590-593.

T. Iwata, T. Yada, S. Shioda, F. Toyoda and S. Kikuyama (2004) Detection of sodefrin-responsive cell in the newt vomeronasal epithelium by calcium imaging. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 432-434.

S. Kikuyama, Y. Yaoi, S. Tanaka, M. Sakai, H. Hayashi, H. Oshima and K. Kawamura (2004) Otoconin and chitinase: digression from amphibian pituitary research. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 6-9.

R. Okada, Y. Ito, H. Fujisawa, S. Tanaka, K. Yamamoto and S. Kikuyama (2004) Effects of hypothalamic factors of the release of TSH from bullfrog pituitary cells. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 245-247.

F. Toyoda, H. Hasunuma, K. Yamamoto, M. Yamashita and S. Kikuyama (2004) Prolactin induces courtship behavior in the male newts acting centrally. **In: Trends in Comparative Endocrinology**, T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka, S. Kikuyama (eds) Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, pp. 46-48.

2003

S. Kikuyama, S. Tanaka and F. L. Moore (2003) Endocrinology of reproduction. **In: Reproductive Biology and Phylogeny of Urodela**, D. M. Server (ed) Science Publishers, New Hampshire, pp. 275-321.

(2) 基調・招待講演と学術集会組織

2-1 国際会議・国際シンポジウム 基調・招待講演

2006

K. Tsutsui

The comparative biology of gonadotrophin-inhibitory hormone (GnIH) and its homologous peptides

The 23rd Conference of European Comparative Endocrinologists

The University of Manchester, Manchester, UK

K. Tsutsui

Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone in a domesticated bird, and its mode of action and functional significance

The 24th International Ornithological Congress

Hamburg, Germany

S. Kikuyama and K. Tsutsui

Recently discovered hormonal and pheromonal substances in amphibians

The 6th International Congress of Neuroendocrinology

Pittsburgh, Pennsylvania USA

K. Tsutsui

Dendritic growth, spinogenesis and synaptogenesis in response to neurosteroids in the developing Purkinje cell

International Symposium on Hormonal Regulation on Neurons and Network: Synaptogenesis to Behavior

The 29th Annual Meeting (Neuroscience 2006) of the Japan Neuroscience Society
Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan

K. Tsutsui

Biosynthesis, mode of action and functional significance of neurosteroids in the developing Purkinje cell

The 17th International Symposium of the Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology

Seefeld, Tyrol, Austria

K. Tsutsui

Avian gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Identification, mode of action and functional significance

The 5th Intercongress Symposium of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology

Bangkok, Thailand

2005

K. Tsutsui
Neurosteroid biosynthesis and function in the quail brain
The 15th International Congress of Comparative Endocrinology
Boston, Massachusetts, USA

K. Tsutsui
Mode of action and functional significance of avian gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH)
The 15th International Congress of Comparative Endocrinology
Boston, Massachusetts, USA

S. Kikuyama
Aubrey Gorbman Lecture: Hormones and pheromones in urodele reproduction
The 15th International Congress of Comparative Endocrinology
Boston, Massachusetts, USA

K. Ukena and K. Tsutsui
Structures and diverse functions of frog growth hormone-releasing peptide (fGRP) and its related peptides (fGRP-RPs)
The 15th International Congress of Comparative Endocrinology
Boston, Massachusetts, USA

K. Tsutsui
Molecular evolution of the RF-amide peptide family
Satellite Workshop on Reproductive Endocrine System in Agnathans and Protochordates
The 15th International Congress of Comparative Endocrinology
University of New Hampshire, New Hampshire, USA

K. Tsutsui
Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its mode of action and functional significance
ISCE Symposium on Comparative Endocrinology and Reproductive Physiology: Retrospect and Prospect
New Delhi, India

2004

K. Tsutsui
Synapse formation in response to neurosteroids in the Purkinje neuron
The 7th International Symposium on Molecular Medicine
Crete, Greece

K. Tsutsui
Probing neurosteroids and novel neuropeptides in the avian brain: discovery, progress

and perspective

The 8th International Symposium on Avian Endocrinology

Phoenix, Arizona, USA

K. Ukena and K. Tsutsui

GnIH and its related peptides in the quail brain: Identification, localization and function

The 8th International Symposium on Avian Endocrinology

Phoenix, Arizona, USA

K. Tsutsui

Classical and novel neurosteroids in vertebrate brains

The 5th Congress of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology

Nara, Japan

T. Oishi and K. Tsutsui

Neuropeptides and neurosteroids in the brain of non-mammalian vertebrates:

Implication in photoperiodism

The 14th International Congress on Photobiology

Jeju, Korea

A. Kanda and H. Minakata

Structure of *Octopus* cephalotocin receptor, a member of the oxytocin/vasopressin superfamily receptors.

The 10th Akabori Conference

Awaji, Hyogo, Japan

2003

K. Tsutsui

Organizing actions of neurosteroids synthesized *de novo* in the brain neuron

The 6th International Symposium on Molecular Medicine

Crete, Greece

S. Kikuyama and K. Tsutsui

Bullfrog RFamide peptide: multiple forms and multiple function

International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurobiology

Jeju, Korea

K. Tsutsui

Classical and novel neurosteroids in the amphibian brain

International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurobiology

Jeju, Korea

2-2 国内会議・国内シンポジウム 基調・招待講演

筒井和義

生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)の生殖抑制作用と発現制御機構

第 51 回日本不妊学会・学術集会 教育講演

大阪国際会議場、大阪市 2005 年 11 月 10 日

筒井和義

生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)の発見とその後の展開

第 30 回比較内分泌学会・シンポジウム「新しいホルモン：発見の秘策と新機能」

熊本大学、熊本市 2005 年 11 月 12 日

筒井和義

生殖を制御する新規脳ペプチドの探索

BFP シンポジウム「新しい機能性物質の探索と商品開発」

バイオアクティブおかやま、岡山市 2005 年 11 月 21 日

筒井和義

生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)による生殖抑制機構

第 76 回日本動物学会・シンポジウム「生殖制御機構：生殖生物学の進展と展望」

つくば国際会議場、つくば市 2005 年 10 月 8 日

筒井和義

新規 RFamide 分子種：構造と機能の普遍性と多様性

第 75 回日本動物学会・シンポジウム「比較内分泌学からの発信：ホルモン分子と機能の進

化」 甲南大学、神戸市 2004 年 9 月 11 日

他、多数

2-3 国際会議・国際シンポジウム組織

2006

Organizers: K-I. Morohashi, M. Nakamura, Y. Sakuma and K. Tsutsui (2006)

International Symposium on Molecular Mechanisms of Sex Determination and Differentiation

The 77th Annual Meeting of the Zoological Society of Japan

Matsue, Japan

Organizers: P. J. Sharp and K. Tsutsui

International Symposium on Comparative Reproductive Neuroendocrinology

The 23rd Conference of European Comparative Endocrinologists

Manchester, UK

Organizers: M. Kawata and K. Tsutsui (2006)

International Symposium on Hormonal Regulation on Neurons and Network:

Synaptogenesis to Behavior

The 29th Annual Meeting (Neuroscience 2006) of the Japan Neuroscience Society
Kyoto, Japan

2005

Organizers: K. Tsutsui and H. Vaudry (2005)

International Symposium on Biosynthesis and Function of Neurosteroids in Vertebrate Brains.

The 15th International Congress of Comparative Endocrinology

Boston, Massachusetts, USA

Organizers: K. Tsutsui and H. Vaudry (2005)

International Symposium on Structure and Function of Novel Hypothalamic Neuropeptides in Vertebrates: Their Unity and Diversity.

The 15th International Congress of Comparative Endocrinology

Boston, Massachusetts, USA

2004

Organizers: K. Tsutsui and M. Kawata (2004)

International Symposium on Mechanisms of Adaptive Socialization in the Brain : Integration and Disruption among Environmental, Hormonal and Gene Informations

The 27th Annual Meeting (Neuroscience 2004) of the Japan Neuroscience Society

Osaka, Japan

Organizers: T. Oishi, S. Kikuyama, K. Tsutsui et al. (2004)

The 5th Congress of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology in Conjunction with the Annual Meeting of the Japan Society for Comparative Endocrinology

Nara, Japan

2-4 国内会議・国内シンポジウム組織

2006

第14回日本ステロイドホルモン学会・シンポジウム

「性とステロイド」大阪市、千里阪急ホテル

第31回日本比較内分泌学会・公開シンポジウム

「比較内分泌学の新世紀」東京都、早稲田大学国際会議場

2005

第76回日本動物学会・シンポジウム

「生殖制御機構：生殖生物学の進展と展望」つくば市・つくば国際会議場

Brain-Pituitary 2005 日本神経内分泌学会/日本下垂体研究会・合同大会
沖縄本島名護市 万国津梁館

2004

第75回日本動物学会・シンポジウム
「ステロイドホルモン研究の進歩と展望」神戸市、甲南大学

2003

日本動物学会ブレインサイエンス・シンポジウム
「社会適応の生物特性」函館市、函館大学

(3) 出版物

T. Oishi, K. Tsutsui, S. Tanaka and S. Kikuyama (2004) **Trends in Comparative Endocrinology**. Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology, 593 pp.

(4) その他

受賞

井上和彦、佐藤正幸、川本恵一、浮穴和義、筒井和義 (2005)
日本神経内分泌学会・日本下垂体研究会 Brain-Pituitary 2005 **最優秀発表賞**
LH放出を促進するハムスター新規視床下部 LPXRFa ペプチドの同定と発現制御

大杉知裕、浮穴和義、野崎眞澄、川内浩司、Stacia Sower、筒井和義 (2005)
日本神経内分泌学会・日本下垂体研究会 Brain-Pituitary 2005 **優秀発表特別賞**
脊椎動物における RFamide ペプチドの分子進化: ヤツメウナギの新規視床下部 RFamide ペプチドの同定と構造解析

S. Kikuyama (2005)
Aubrey Gorbman Lecture: The 15th International Congress of Comparative Endocrinology, Boston, Massachusetts, USA
Hormones and pheromones in urodele reproduction

N. A. Ciccone, P. J. Sharp, K. Tsutsui (2003)
Best Presentation Prize: British Society for Reproduction and Fertility (President: Alan McNeilly) Aberdeen, UK
Chicken gonadotrophin inhibitory peptide inhibits gonadotrophin subunit mRNAs

(5) 研究成果

研究成果の概要

1970年代に視床下部から甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンなどの視床下部ホルモンが次々と発見され、神経内分泌学は著しく進展した。しかし、最近の10年間に新しい視床下部ホルモンの発見は殆どない。本研究の目的は、新しい発想を導入して、脳に存在すると考えられる新規の視床下部ホルモンを同定して、これらによる下垂体ホルモンの合成と放出の新しい制御機構を明らかにすることであった。まず、我々は生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する新規視床下部ペプチドを鳥類から同定して生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) と名付けた。GnIHニューロンは室傍核に局在しており、GnIHは正中隆起に投射するGnIHニューロンの終末から分泌され、下垂体に存在する新規のGタンパク共役型受容体であるGnIH受容体を介して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する。詳しい解析の結果、GnIHは生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を抑制して、生殖腺の発達と機能維持を抑えることを明らかにした。その後、我々はGnIHと構造の類似する同族ペプチドが他の脊椎動物にも存在することを明らかにした。GnIHはC-末端側にLPLRFamide構造を有する新規の視床下部ペプチドであるが、我々は哺乳類、両生類、魚類の脳からGnIH同族ペプチド[LPXRFamide (X=L or Q)ペプチド]を同定した。哺乳類と魚類のGnIH同属ペプチドはそれぞれ生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制あるいは促進する作用があることが見いだされた。両生類のGnIH同属ペプチドはプロラクチンの放出を促進することがわかった。以上の一連の研究により、脊椎動物に共通に存在するGnIHとGnIH同属ペプチドは動物の生殖を制御する重要な視床下部ホルモンであることが明らかになった。

キーワード

(1) 新規視床下部ホルモン	(2) GnIH	(3) GnIH同属ペプチド
(4) GnIH受容体	(5) 脳下垂体ホルモン	(6) 生殖腺刺激ホルモン
(7) プロラクチン	(8) 生殖	

SUMMARY OF RESEARCH RESULTS

Probing undiscovered neuropeptides that play important roles in the regulation of pituitary function in vertebrates is essential for the progress of neuroendocrinology. In this research, we identified a novel hypothalamic neuropeptide with a C-terminal LPLRF-amide sequence in the quail brain. This avian neuropeptide was shown to be located in the hypothalamo-hypophysial system and to decrease gonadotropin release. We therefore designated this novel neuropeptide as gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH). To elucidate the mode of action of GnIH, we then identified a novel G protein-coupled receptor for GnIH in quail. The GnIH receptor possesses seven transmembrane domains and specifically binds to GnIH. The GnIH receptor is expressed in the pituitary and several brain regions including the hypothalamus. Thus, GnIH acts directly on the pituitary via GnIH receptor to inhibit gonadotropin release. To demonstrate the functional significance of GnIH and its potential role as a key regulatory neuropeptide in avian reproduction, we investigated GnIH actions on gonadal development and maintenance in quail. Chronic treatment with GnIH inhibited gonadal development and maintenance by decreasing gonadotropin synthesis and release. GnIH was also found in the hypothalamus of other avian species including sparrows and chickens and also inhibited gonadotropin synthesis and release. Subsequently, we

further identified novel hypothalamic neuropeptides closely related to GnIH in the brains of other vertebrates, such as mammals, amphibians, and fish. The identified neuropeptides possessed a LPXRF-amide (X = L or Q) motif at their C-termini. These GnIH homologous peptides (LPXRF-amide peptides) also were localized in the hypothalamus and other brainstem areas and regulated the release of gonadotropins and prolactin. Thus, GnIH and GnIH homologous peptides are key factors controlling vertebrate reproduction.

KEY WORDS

- | | | |
|--------------------------------|------------------|------------------------------|
| (1) hypothalamic neurohormones | (2) GnIH | (3) GnIH homologous peptides |
| (4) pituitary hormones | (5) gonadotropin | (6) prolactin |
| (7) reproduction | (8) | |

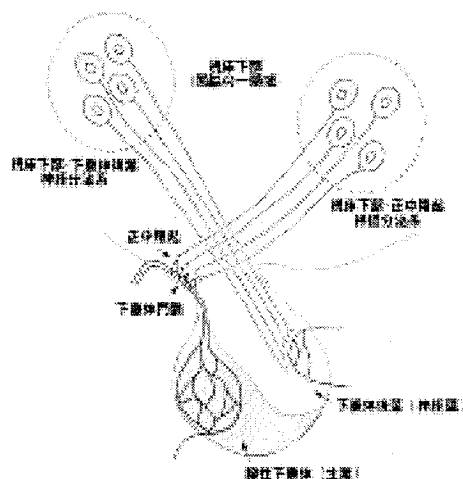
研究成果の内容

1 はじめに

下垂体は身体の機能を調節するホルモンを産生する重要な内分泌器官である。この下垂体からのホルモンの放出を制御するのが視床下部ホルモン（視床下部ペプチド）である。1970年代のハリス学説に基づいたシャリーとギルマンの精力的研究により、視床下部から甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンなどの視床下部ホルモンが次々と発見され、神経内分泌学は著しく進展した（参照：コラム1）。

コラム1 神経分泌と視床下部ホルモン

脳のニューロンがホルモンを分泌する現象を神経分泌（neurosecretion）という。神経分泌の概念は1920年代にシャリーにより提唱され、その後1949年にバルグマンにより確立した。間脳の一部である視床下部のニューロンには、その終末が効果器官とシナプスをもたず、下垂体後葉（神経葉）に終末しているものが存在する。1953年に、下垂体後葉から分泌されるホルモンがバソプレシンやオキシトシンなどのニューロペプチド（神経ペプチド；neuropeptide）であることが明らかになった。

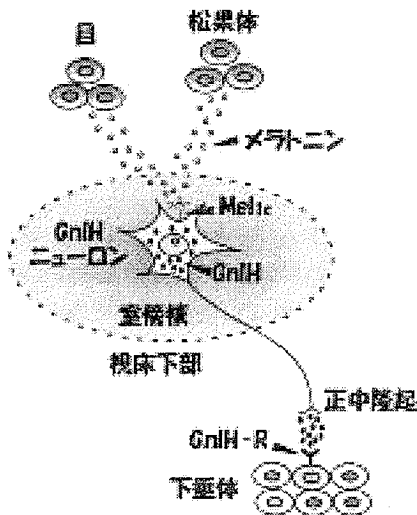


一方、視床下部—下垂体後葉神経分泌系とは別に、視床下部ニューロンが合成するホルモンが腺性下垂体（主葉）の機能を調節していることも明らかにされた。これが、視床下部—正中隆起神経分泌系である。視床下部には下垂体後葉とよく似た構造を持つ正中隆起と呼ばれる領域があり、ある種の視床下部ニューロンは血管壁に接する正中隆起に終末している。グリーンとハリスは、視床下部ニューロンがホルモンを正中隆起の終末から下垂体門脈に分泌することで、腺性下垂体のホルモン分泌機能を調節していると考えた。この学説を証明したのは1969年のシャリーとギルマンによる甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン（TRH）の発見である。その後、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin-releasing hormone; GnRH；当初は放出因子としてLHRHと呼ばれた）、成長ホルモン抑制ホルモン（ソマトスタチン、GHIH）などのニューロペプチドが発見された。

しかし最近の 10 年間に新しい視床下部ホルモンの発見は殆どない。我々は新しい発想を導入すれば、下垂体ホルモンの放出を制御する視床下部ホルモンが新たに発見されると考えた。具体的には、無脊椎動物の脳神経系に存在するペプチドの C-末端構造と類似するペプチドが脊椎動物の脳神経系にも存在するという発想から、脊椎動物の脳から新規視床下部ペプチドの探索を行った。その結果、新しい構造の視床下部ペプチドを鳥類の脳から単離することに成功した。この視床下部ペプチドは、無脊椎動物の重要なペプチドと同様に、C-末端側に Arg-Phe-NH₂ (RFamide) 構造を持つ新規のペプチドであり、正中隆起外層に終末する室傍核ニューロンに存在することがわかった。この新規視床下部ペプチドは濃度依存的に下垂体から生殖腺刺激ホルモン放出ホルモンの放出を抑制することから、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (gonadotropin-inhibitory hormone; GnIH) と名付けた (参照: コラム 2)。従来、生殖腺刺激ホルモンの放出はシャリーが発見した生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) と生殖腺が分泌する性腺ステロイドホルモンやインヒビンの働きにより制御されていると考えられてきた。しかし、ハリスが予見した生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する視床下部ホルモンの存在は永く不明であったが、我々の研究により、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) が発見され、生殖腺刺激ホルモンの放出制御に新しい知見が加わることになった。

コラム 2 新規視床下部ホルモンの発見

1970 年代始めにシャリーとギルマンにより生殖腺刺激ホルモンの放出を促進させる視床下部ホルモンで



ある生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone; GnRH) が哺乳類の脳から発見された。一方、生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する視床下部ホルモンの存在は長く不明であったが、我々は生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する新規の視床下部ホルモンを鳥類の脳から同定して生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (gonadotropin-inhibitory hormone; GnIH) と名付けた。GnIH は視床下部の室傍核にある GnIH ニューロンで合成される。GnIH ニューロンには Mel_{1c} というメラトニン受容体が存在しており、メラトニンはこの受容体を介して GnIH の発現を誘導する。GnIH は正中隆起にある GnIH ニューロンの終末から分泌され、下垂体に存在する GnIH 受容体 (GnIH-R) を介して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する。GnIH によるこの作用により、生殖腺の発達と機能が抑制される。脊椎動物の生殖腺の発達と機能は GnRH に支配されていると考えられてきたが、GnIH の発見によりこの研究分野に新しい領域が開拓された。

GnIH は C-末端側に LPLRFamide 構造を有する新規の視床下部ペプチドであるが、我々は哺乳類、両生類、魚類の脳から GnIH の構造と類似する GnIH 同族ペプチド [LPXRFamide (X=L or Q) ペプチド] を同定した。哺乳類と魚類の GnIH 同属ペプチドはそれぞれ生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制あるいは促進する作用があることが見いだされた。両生類の GnIH 同属ペプチドはプロラクチンの放出を促進することがわかった。生殖腺刺激ホルモンとプロラクチンは共に動物の生殖を調節する重要な脳下垂体ホルモンである。我々の一連の研究により、脊椎動物の視床下部に共通して存在する GnIH と GnIH 同属ペプチドは動物の生殖を支配する重要な視床下部ホルモンであることが明らかになった。

2 生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (gonadotropin-inhibitory hormone; GnIH)の同定

GnIHの発見の経緯を説明する。1980年代以降、脊椎動物の脳神経系を無脊椎動物の心臓興奮ペプチドである Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (FMRFamide)の抗体を使って免疫組織化学的に染色する研究がなされた。その結果、脊椎動物の脳神経系にも FMRFamide と類似するニューロペプチドが存在することが示唆されるようになった。我々は FMRFamide の C-末端側の Arg-Phe-NH₂ (RFamide)構造に着目して、C-末端側に RFamide 構造を持つ新規のニューロペプチドが脊椎動物の脳神経系に存在していると考えた。そこで、RFamide 抗体を作成して、ウズラの脳からこの抗体と免疫陽性反応を示す物質の純化を行い、化学構造の決定を試みた。単離できた免疫陽性物質は、12 アミノ酸残基からなるニューロペプチドであり、これまでに知られていない構造を持つ新規の RFamide ペプチドであった。

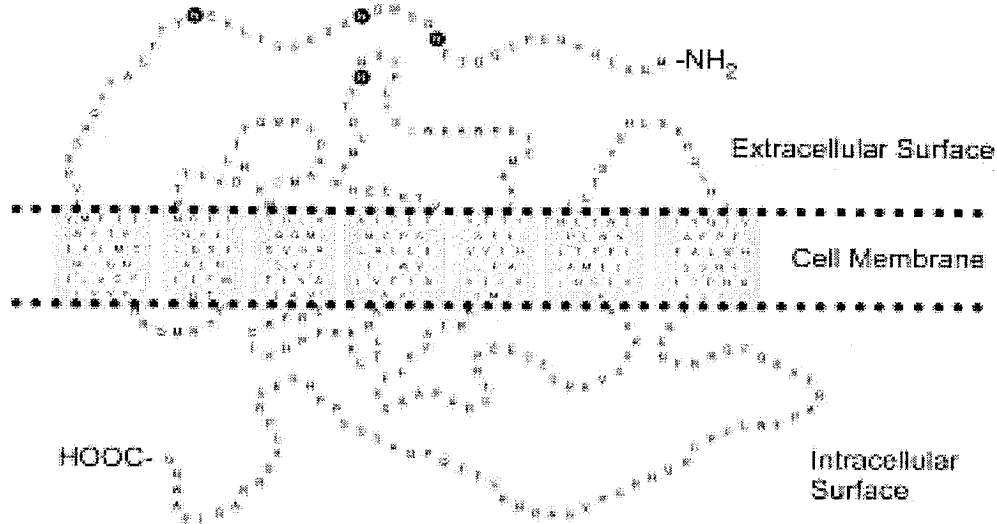
次に、単離した新規 RFamide ペプチドの抗体を作製し、免疫組織化学的解析により脳内でこのペプチドの局在と分布を調べた。その結果、新規 RFamide ペプチドは、視床下部の室傍核と呼ばれる領域にあるニューロンの細胞体に局在しており、このニューロンの神経線維は正中隆起に終末していることが明らかになった。新規 RFamide ペプチドは正中隆起の終末から下垂体門脈に分泌された後に、腺性下垂体に作用し、何らかの腺性下垂体ホルモンの分泌調節に関わっていることが予想された。そこで、腺性下垂体の培養細胞を用いて新規 RFamide ペプチドの生理作用を *in vitro* で解析した。その結果、新規 RFamide ペプチドは生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することが明らかとなり、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) と名付けた。これまで生殖腺刺激ホルモンの放出は GnRH によって促進され、生殖腺が分泌する性腺ステロイドホルモンやインヒビンといったホルモンによるネガティブフィードバックにより抑制されることが知られていた。生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する視床下部の液性因子の同定はこれが初めてである。その後の研究により、GnIH の生殖腺刺激ホルモン放出抑制作用は *in vivo* での投与実験でも確認された。さらに詳しい解析の結果、GnIH は生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を抑制して、生殖腺の発達と機能維持を抑えることが証明された (参照: コラム 2)。

ウズラで発見された GnIH は他の鳥類にも存在しており、同じキジ目のニワトリやスズメ目のミヤマシトドでも同様に生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を抑制する作用がある。また、GnIH をコードしている前駆体遺伝子のクローニングをこれらの鳥類で行ったところ、前駆体タンパク質には、GnIH に加え C-末端側の配列が GnIH とよく似た GnIH 関連ペプチドがさらに2つコードされていることも明らかとなった。これら GnIH 関連ペプチドの作用については現在解析中であり、新たな生理作用が発見される可能性が高い。

3 GnIH 受容体の同定と GnIH の作用機構の解析

GnIH の作用機構を明らかにするためには、GnIH の受容体を同定する必要がある。我々は新規の G-タンパク質共役型受容体である GnIH 受容体を同定した (参照: 図 1)。GnIH 受容体は腺性下垂体に発現しており、GnIH と特異的に生理的条件下で結合することから、GnIH は腺性下垂体に直接作用して生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を抑制することが明らかになった (参照: コラム 2)。さらに、GnIH 受容体は腺性下垂体のみならず、視床下部にも発現していることから、GnIH は視床下部の GnRH ニューロンにも作用して生殖腺刺激ホルモンの合成と放出を抑制すると考えられる。

図1 GnIH受容体の構造



4 メラトニンによる GnIH の発現制御機構の解析

鳥類の生殖腺の発達は、光周期の影響を受けており、明期が長い長日の光条件下では生殖腺が発達して繁殖期を迎え、暗期が長い短日の光条件下では生殖腺が退化することが知られている。この光環境情報を体内の内分泌環境に変換する脳ホルモンが松果体で作られるメラトニンである。メラトニンが生殖を抑制することは古くから知られていたが、その作用機構は不明であった。我々は、メラトニンが GnIH の発現を誘導することによって生殖腺の発達と機能を抑制しているのではないかと考え、メラトニンを合成・分泌する目と松果体を除去して脳内のメラトニンを除去したり、メラトニンを投与したりすることにより、GnIH の発現量の変化をウズラで解析した。その結果、メラトニンは GnIH の発現を高めることがわかった。さらに、GnIH ニューロンには Mel_{1c} というメラトニン受容体が存在しており、メラトニンはこの受容体を介して GnIH の発現を誘導していることも明らかになった（参照：コラム 2）。メラトニンは暗期に松果体から放出されるホルモンであるため、暗期が長くなる短日条件下ではメラトニンの放出量が高まり、GnIH の発現が増加する。メラトニンの GnIH を誘導する作用により、短日下での生殖腺の退化が引き起こされると考えられる。これらの一連の研究から、脳ホルモンである GnIH とメラトニンは外界の環境情報を生体内の生理的環境に変える重要な役割を果たしていることが明らかとなり、光環境情報により調節される脳—腺性下垂体—生殖腺軸の理解が進展した。

5 GnIH 同族ペプチド (LPXRFamide ペプチド) の同定と 下垂体ホルモンの放出制御の解析

さらに研究を進めたところ、鳥類で発見された GnIH と構造の類似する同族ペプチドが他の脊椎動物にも存在していることが明らかになった。我々は、哺乳類のゴールデンハムスターにおいても GnIH の同族ペプチドが存在すること、この哺乳類の GnIH 同族ペプチドも生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することなどが明らかになった。GnIH と GnIH 同族ペプチドは鳥類や哺乳類のような高等動物では共通して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する

作用があると考えられる。

我々は、GnIHの起源と構造・機能の普遍性と多様性を明らかにするために、系統発生的見地から、様々な動物の脳からGnIHの同族ペプチドの単離・同定と生理作用の解析を進めた。その結果、現在までに哺乳類のラットやマウス、両生類のウシガエル、魚類のキンギョなどからGnIHの同族ペプチドを同定して、これらの生理作用を明らかにした(参照:表1)。その中で、両生類のウシガエルから同定したGnIH同族ペプチドは、成長ホルモンの放出を促進する作用があった。したがって、このウシガエルのペプチドをカエルの成長ホルモン放出ペプチド(frog growth hormone-releasing peptide; fGRP)と名付けた。さらに、fGRPの前駆体遺伝子を解析したところfGRPに加え、C-末端の構造が良く似た関連ペプチドがさらに3つコードされていた。これらの中でfGRP-RP-2と名付けたペプチドには、成長ホルモンの放出促進作用に加えて、プロラクチンの放出促進作用があることがわかった。一方、魚類のキンギョから同定したGnIH同族ペプチドは生殖腺刺激ホルモンと成長ホルモンの放出を促進することが明らかとなった。魚類のGnIH同族ペプチドの前駆体遺伝子にも、C-末端の構造が良く似た関連ペプチドがさらに2つコードされており、生理作用はいずれも同じであった。

表1 同定したGnIHとGnIH同族ペプチドの生理作用

ニューロペプチドの構造	動物種	名称	生理作用
ANMEAGTMSHPFSLPQRFamide	Rat	RFRP-3	生殖腺刺激ホルモン放出制御
SIKPSAVLPLRFamide	Quail	GnIH	生殖腺刺激ホルモン放出制御
SSIQSLNLPQRFamide	Quail	GnIH-RP-2	プロラクチン放出制御?
SLKPAANLPLRFamide	Bullfrog	fGRP	成長ホルモン放出制御
SIPNLQRFamide	Bullfrog	fGRP-RP-1	?
YLSGKTKVQSMANLPQRFamide	Bullfrog	fGRP-RP-2	プロラクチン放出制御
AQYTNHFVHSLDTLPLRFamide	Bullfrog	fGRP-RP-3	?
SLEIEDFTLNVAPTSGRVSSPTILRLHPKITKPTLHMANLPLRFamide	Goldfish	gfLPXRFa-1	生殖腺刺激ホルモン放出制御
AKSNINLPQRFamide	Goldfish	gfLPXRFa-2	生殖腺刺激ホルモン放出制御
SGTGLSATLPQRFamide	Goldfish	gfLPXRFa-3	生殖腺刺激ホルモン放出制御

下線部: LPXRamide (X=L or Q)モチーフ

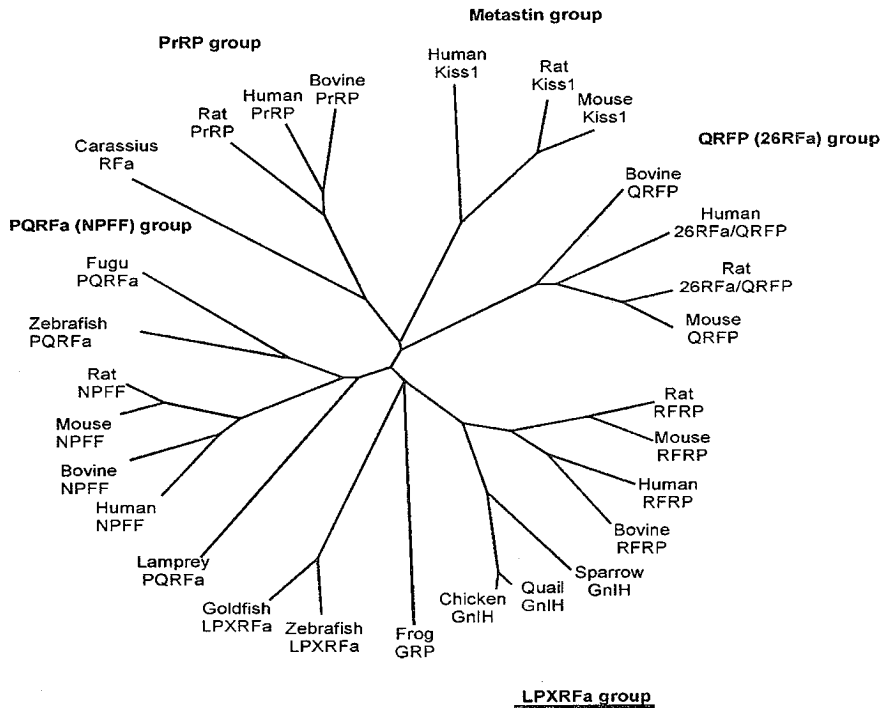
以上の系統発生的見地からGnIHの同族ペプチドの構造と機能の普遍性と多様性を理解する研究により、いずれの脊椎動物においても視床下部ニューロンにGnIHとGnIHの同族ペプチドが存在しており、腺性下垂体ホルモンである生殖腺刺激ホルモン、プロラクチン、成長ホルモンなどの調節に重要な働きをしていることが明らかとなった。生殖腺刺激ホルモンとプロラクチンは共に生殖に重要なホルモンであり、GnIHとGnIH同族ペプチドは動物の生殖に中心的な役割を果たす重要な脳ホルモンと考えられる。また、GnIHとGnIH同族ペプチドは進化的に相同なものでも、動物種間で生理作用が多様化していることを示すものであり、視床下部ホルモンによる下垂体ホルモンの分泌調節の進化を考えるうえで興味深い。

GnIHとGnIH同族ペプチドは、いずれもC-末端側の配列がLeu-Pro-Xaa-Arg-Phe-NH₂ (Xaa = Leu or Gln) (LPXRamide)構造を共通に持つという特徴がある。したがって、GnIHとGnIH同族ペプチドは構造からLPXRamideペプチドとして分類することが出来る(参照:表1)。

6 LPXRamideペプチドと他のRFamideペプチド

上述のLPXRamideペプチドのように、C-末端側にRFamide構造を持ったRFamideペプチドは脊椎動物の脳でいくつか報告されている(参照:図2)。

図2 LPXRFamide ペプチドと RFamide ペプチドファミリー



その一つは LPXRFamide ペプチドと C-末端側の配列が良く似た Pro-Gln-Arg-Phe-NH₂ (PQRFamide) ペプチドグループである。この PQRFamide ペプチドグループで最初に同定されたのは、ニューロペプチド FF と名付けられたニューロペプチドである。ニューロペプチド FF の生理作用としてオピオイドペプチドの放出制御活性があり、モルヒネ調節ペプチドとも呼ばれている。つまり、PQRFamide ペプチドは痛みに関係したニューロペプチドであると考えられている。この PQRFamide ペプチドの受容体も同定されているが、LPXRFamide ペプチドの受容体の構造とよく似ており、LPXRFamide ペプチドと PQRFamide ペプチドは、共通の祖先遺伝子から分かれて進化してきたものと考えられる。PQRFamide ペプチドに関しては系統発生的な研究があまり進んでいないが、我々は原始脊椎動物である円口類のヤツメウナギから PQRFamide ペプチドを同定しており、このペプチドが PQRFamide ペプチドと LPXRFamide ペプチドの起源となるペプチドではないかと考えている。LPXRFamide ペプチドと PQRFamide ペプチドの起源と多様性について今後の系統発生的な解析が期待される。プロラクチン放出ペプチド (PrRP) も RFamide ペプチドである。C-末端の配列は RFamide ではあるが、上記の LPXRFamide ペプチドや PQRFamide ペプチドとは前駆体タンパク質の構造はかなり異なる。この PrRP はリバースファーマコロジーと呼ばれる手法により同定された。PrRP が発見されるまではプロラクチンの放出を促進する視床下部ホルモンの存在は明らかになっていなかったため、PrRP の発見は多くの神経内分泌学者の注目を集めた。しかしながら、哺乳類ではある特殊な条件でないとプロラクチンの放出促進効果が認められないことが分かり、内因性のプロラクチン放出因子であるかどうかは断定できない状況にある。しかし、魚類ではプロラクチン放出活性が認められており、脊椎動物に一般化できるかどうかは他の動物種での解析結果が待たれる。ごく最近、哺乳類から発見されたメタスチン (キスペプチン) も C-末端側に RFamide 構造あるいは RYamide 構造を持つペプチドであり、このペプチドも生殖を調節することが明らかになった。

科学研究費補助金による研究成果の新聞掲載等報告書

フリガナ

ツツイカズヨシ

1. 研究代表者（所属研究機関・部局・職）：筒井和義（広島大学・総合科学部・教授）

2. 研究課題名（研究種目の名称）：新規視床下部ホルモンによる脳下垂体ホルモン合成・放出の新しい制御機構（基盤研究（A））

3. 交付決定額

（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成15年度	12,000	3,600	15,600
平成16年度	12,000	3,600	15,600
平成17年度	6,800	2,040	8,840
平成18年度	6,800	2,040	8,840
総計	37,600	11,280	48,880

（平成18年度基盤研究（S）の採択により平成17年度に終了）

4. 掲載新聞名：

読売新聞（朝刊）	平成16年12月	1日（水）	掲載
日本経済新聞（夕刊）	平成17年	2月8日（火）	掲載
中国新聞（朝刊）	平成17年	2月9日（火）	掲載
読売新聞（朝刊）	平成17年	2月9日（水）	掲載

5. 掲載ホームページ名、URL：

広島大学・総合科学部・脳科学研究室/広島大学統合脳科学プロジェクト研究センター

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/~tsutsui/>

Nature Reviews Neuroscience

http://www.nature.com/cgi-taf/DynaPage.taf?file=/nrn/journal/v6/n4/full/nrn1657_fs.html

The Scientist

URL <http://www.the-scientist.com/news/20050209/02>