

COE international Symposium "Evolution of the apes and the origin of the human beings" (Nov. 2002, Inuyama, Japan).

- 2) Mikami, A., Hasegawa, R., Saruwatari, M. (2002) Target selection during the visual search in the monkey prefrontal cortex and area V4. Cognitive Impact on Sensory Motor Integration. Cognitive impact on sensory motor integration (Dec. 2002, Okazaki, Japan).
- 3) 三上章允 (2003) 脳の世界. ホミニゼーション研究会「太陽系・地球の進化から人類の進化まで」(2003年3月, 犬山).
- 4) 中村克樹 (2002) 相手の情動を読み取る. 日本学術会議科学教育研究連絡委員会および獣医学研究連絡委員会主催シンポジウム (2002年10月, 東京).
- 5) 中村克樹 (2002) 相手の情動を読み取る—脳機能画像研究からの考察—. 日本原子力学会 2002年ヒューマンマシンシステム夏期セミナー (2002年7月, 湯布院).
- 6) 中村克樹 (2002) 相手の情動を読み取る—脳機能画像研究からの考察—. 第26回日本神経心理学会 (2002年9月, 東京).

分子生理研究部門

○器官調節分野

林基治, 目片文夫, 大石高生, 清水慶子

■研究概要

- A) 霊長類脳内生理活性物質—分布特性と発生・発達・加齢

林基治, 森琢磨(大学院生),

託見健(大学院生),

伊藤麻里子(教務補佐員), 清水慶子

1) 成熟マカクサルの中樞神経系におけるニューロトロフィン(NT)-3のmRNAとタンパク質の分布を調べた。その結果, mRNAとタンパク質は, 海馬, 小脳, 脊髄には大脳皮質の3~5倍多く存在し, NT-3はこれらの脳領域の機能維持に重要であることが示唆された。また第1次視覚野におけるmRNAとタンパク質の発達を調べた結果, 胎生期から新生児期まではmRNAとタンパク質ともに成熟期の3~10倍も存在し, NT-3は発生初期の霊長類大脳皮質の発達に重要であることが考えられる。

2) マカクサルの小脳におけるBDNF, NT-3, NT-4/5の分布特性と発達を調べた。その結果, これらのニューロトロフィンは, それぞれ異なった細胞局在とタンパク量の発達に伴う変化を示した。従って霊長類小脳におけるニューロトロフィンの発現調節とその働きはそれぞれ異なっていると考えられる。

3) 死産チンパンジー(胎生224日, オス)の前部帯状回をニッスル染色した結果, 大型のスピンドル細胞が存在した。チンパンジーの前部帯状回にスピンドル細胞が存在するという性質は, すでに胎生期に遺伝的に決定されていることを示している。またこの時期にBDNFを含有する錐体細胞がすでに存在していた。

- B) イオンチャネルの開閉機構

目片文夫

細胞膜に存在し, 細胞内外の電位差の保持の役割をするイオンチャネルの開閉がいかなる機構により行われるかは, 現在の電気生理学上の最大の注目点である。本機構の解明のために, パッチクランプ法による平滑筋細胞膜 MaxiK チャネル単一電流の解析を行っている。

- C) 成長関連タンパクの脳内遺伝子発現に関する研究

大石高生, 林基治

1) プロテインキナーゼCの基質で, 細胞骨格の制御に関わるMARCKSは, GAP-43やSCG10などとともに神経系の構造的可塑性に関わる成長関連タンパクである。マカク属のサルの大脳皮質, 小脳におけるSCG10 mRNAやMARCKS mRNAの発達過程の量変化や発現細胞の分布を調べた。SCG10 mRNAは大脳新皮質の全ての領野で生後70日までに激減した。MARCKS mRNAを強く発現する細胞は, 幼若期には大脳皮質の全ての領野でII層からVI層に分布していた。しかし成体になると, 連合野ではII層からVI層に分布していたが, 一次感覚野や運動野ではIV層からVI層に限られていた。このような部位特異的な発現が, 成熟期の各部位の可塑性の違いに関わっていると考えられる。

2) プロテインキナーゼCの基質で, 細胞骨格の制御に関わるMARCKSの遺伝子発現をマカクの成体の外側膝状体で調べた。正常な状態では, 全ての層の投射ニューロンに強い発現が見られた。また, 抑制性介在ニューロンでは発現が全く見られなかった。片眼にテトロドトキシンを注入し, 視覚入力を遮断すると, 外側膝状体のうち視覚入力が遮断された層ではMARCKS mRNAの発現が減少していた。MARCKSの神経活動に依存した発現が, サル成体の視覚系の経験に依存した構造変化の分子メカニズムであると考えられる。

- D) MRIを用いた脳画像データベース作成

大石高生

ニホンザルは神経科学における重要な研究対象であるが, 大脳皮質を記載した脳アトラスが出版されていない。我々は非侵襲的手法であるMRIを用いて, 装置やソフトウェアの開発を行いつつ, ニホンザルの大脳を含んだ電子的脳アトラスを作成中である。非侵襲的手法であることの利点を生かして同一個体の発達のデータを集積し, これまでに発達に伴う脳の頭蓋内移動を確認した。

- E) 霊長類の生殖リズムの発現に関する研究

清水慶子,

伊藤麻里子(教務補佐員), 林基治

1) 各種霊長類の成長に伴う性腺系の変化および季節繁殖リズムの発現機構を知る目的で, 視床下部—下垂体—性腺系に着目し, 胎生期から性成熟に達するまでの血中生殖関連ホルモン動態を調べた。本年度はマカクザルにおいて, 繁殖期, 妊娠期のインヒビンA及びBとアクチビンの血中動態を調べ, 生殖リズムの発現への関わりについて調べた。さらにレプチンと季節繁殖との関連について検討をおこなった。また, 併せて視床下部, 下垂体, 性腺, 胎盤の組織学的解析を行った。

2) マカクザルおよび類人猿の尿, 糞中プロゲステロン及びエストロゲン, テストステロン, コルチゾールに加え, 尿中 mCG, FSH の測定系を開発した. ついでヒトとマカク, 類人猿のホルモン動態を調べ, その比較を行った.

3) メスマカクザルの育児行動や母子間関係と生殖関連ホルモン動態, また, オスマカクザルの社会関係と生殖関連ホルモン動態を調べ, ホルモンと行動との連関を検討した.

4) マカクザル脳, 性腺におけるステロイドレセプターの局在を免疫組織化学的に調べた. 血中内分泌動態と合わせ, マカクザルの内分泌系の特徴について検討した.

5) マカクザルにおける血中グレリンの分泌動態およびその役割について内分泌学的, 組織学的, 分子生理学的に調べた.

F) 内分泌攪乱物質と生殖生理

清水慶子, 伊藤麻里子(教務補佐員),
林基治

内分泌攪乱物質の一種といわれる植物性エストロゲン様物質がマカクザルの生殖リズムおよび胎児発育に及ぼす影響について内分泌学的, 分子生理学的に調べた.

G) ニホンザルのインヒビン分泌について

伊藤麻里子(教務補佐員),
清水慶子, 林基治

ニホンザルの血液中のインヒビン A および B の分泌パターンについて調べた. その結果, オスのニホンザルではインヒビン A はほとんど分泌されず, 主にインヒビン B を分泌していることが明らかになった. また, メスでは, 卵胞期ではインヒビン B, 黄体期ではインヒビン A を主に分泌していることが判明した.

■研究業績

◇原著論文

- 1) Bardi, M., Shimizu, K., Borgognini-Tarli, S. (2003) Mother-infant relationships and maternal estrogen metabolites changes in macaques (*Macaca fuscata*, *M. mulatta*). *Primates* 44: 91-98.
- 2) Bardi, M., Shimizu, K., Barrett, G., Borgognini-Tarli, S., Huffman, M. (2002) Peripartum cortisol levels and mother-infant interactions in Japanese macaques. *American Journal of Physical Anthropology* 119(3): 296-304.
- 3) Barrett, G., Shimizu, K., Bardi, M., Asaba, S., Mori, A. (2002) Endocrine correlates of rank, reproduction and female-directed aggression in male Japanese macaques (*Macaca fuscata*). *Hormones and Behavior* 42: 85-96.
- 4) Fujita, S., Mitsunaga, F., Sugiura, H., Shimizu, K. (2001) Measurement of urinary and fecal steroid metabolites during the ovarian cycle in captive and wild Japanese macaques, *Macaca fuscata*. *American Journal of Primatology* 53: 167-176.
- 5) Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. (2002) Expression of MARCKS mRNA in lateral geniculate nucleus and visual cortex of normal and monocularly deprived macaque monkeys. *Visual Neuroscience* 19(5): 633-643.

- 6) Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. (2002) Northern blot and *in situ* hybridization analysis of MARCKS mRNA expression in the cerebral cortex of the macaque monkey. *Cerebral Cortex* 12(5): 552-564.
- 7) Hirano, M., Nakamura, S., Mitsunaga, F., Okada, M., Shimizu, K., Ueda, M., Bennett, A., Eberle, R. (2002) Efficacy of a B virus gD DNA vaccine for induction of humoral and cell-mediated immune responses in Japanese Macaques. *Vaccine* 20: 2523-2532.
- 8) Hirano, M., Nakamura, S., Mitsunaga, F., Okada, M., Shimizu, K., Imamura, T. (2002) Transfer of maternally administered liposome-DNA complexes into monkey fetuses in a pregnancy model. *Journal of Gene Medicine* 4: 560-566.
- 9) Itoh, M., Kishi, H., Ohshima, K., Kawazu, S., Jin, W. Z., Wada, S., Saita, E., Nakano, S., Hanai, S., Suzuki, A. K., Watanabe, G., Taya, K. (2002) Developmental changes in testicular function and inhibin secretion of golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Reproduction and Development* 48(4): 343-353.
- 10) Katakami, H., Hidaka, H., Yonekawa, T., Kawa, S., Shimizu, K., Matsukura, S. (2002) Development of highly sensitive RIA for somatostatin: Direct measurement of plasma somatostatin in humans, monkeys and rats. *Clinical Pediatrics and Endocrinology* 11: 99-105.
- 11) Kojima, C., Kondo, M., Jin, W. Z., Shimizu, K., Itoh, M., Watanabe, G., Groome, N. P., Taya, K. (2002) Secretion of inhibin A and inhibin B during pregnancy and early postpartum period in Japanese monkeys. *Endocrine* 18(1): 21-25.
- 12) Mori, T., Yamashita, D., Homma, K. J., Shimizu, K., Hayashi, M. (2002) Changes in NT-3 and TrkC in the primary visual cortex of developing macaques. *NeuroReport* 13(13): 1689-1694.
- 13) Mori, T., Shimizu, K., Hayashi, M. (2003) Levels of serum brain-derived neurotrophic factor in primates. *Primates* 44(2): 167-169.
- 14) Nozaki, M., Shimizu, K., Watanabe, G., Taya, K. (2002) Blockade of menstrual cycle by thyroidectomy in Japanese monkeys (*Macaca fuscata fuscata*). *Endocrine* 19: 131-137.
- 15) Ohira, K., Hayashi, M. (2003) Expression of TrkB subtypes in the adult monkey cerebellar cortex. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 25: 175-183.
- 16) Ohshima, K., Itoh, M., Kishi, H., Watanabe, G., Jin, W., Saita, E., Suzuki, A., Terranova, P., Taya, K. (2002) Roles of basal levels of circulating luteinizing hormone on follicular maturation in the pregnant golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Reproduction and Development* 48(4): 363-369.
- 17) Oishi, T., Higo, N., Matsuda, K., Hayashi, M. (2002) Expression of superior cervical ganglion-10 (SCG) mRNA in the monkey cerebral cortex during postnatal development. *Neuroscience Letters* 323(3): 199-202.
- 18) Shimizu, K., Douke, C., Fujita, S., Matsuzawa, T., Tomonaga, M., Tanaka, M., Matsubayashi, K., Hayashi, M. (2003) Urinary steroids, FSH and CG measurements for monitoring the ovarian cycle and pregnancy in the chimpanzee. *Journal of Medical Primatology* 32: 15-22.
- 19) Shimizu, K., Uono, T., Tanaka, C., Narushima, E., Yoshihara, M., Takeda, M., Tanahashi, A., van Elsacker, L., Hayashi, M., Takenaka, O. (2003) Comparative study of urinary reproductive hormones in great apes.

◇総説

- 1) Hayashi, M. (2002) Development and aging of the primate brain - from the viewpoint of neuroactive molecules. *Current Topics in Neurochemistry* 3: 155-165.
- 2) 林基治 (2002) 霊長類の脳の発達－脳内機能分子の観点から－. 人類学と霊長類学の新展開 :141-148.
- 3) 林基治 (2003) 大型類人猿の前部帯状回(anterior cingulate cortex)に存在するスピンドル細胞について. *霊長類研究* 19(1): 107-114.

◇分担執筆

- 1) 林基治 (2003) 霊長類脳の発達と老化. “霊長類学のすすめ” :120-134, (京都大学霊長類研究所 編) 丸善株式会社, 東京.
- 2) 清水慶子, 藤田志歩, 道家千聡 (2003) 尿中ホルモンからみたチンパンジーの月経周期と妊娠. “チンパンジーの認知と行動の発達” :27-34, (友永雅己, 田中正之, 松沢哲郎 編) 京都大学学術出版会, 京都.

◇その他本

- 1) 石原勝敏, 大石高生, 他全 286 名 (2002) 生物学データ大百科事典(上) :pp.1459, 石原勝敏, 金井龍二, 河野重行, 能村哲郎 編, 朝倉書店, 東京.

◇学会発表等

- 1) Higo, N., Oishi, T., Yamashita, A., Matsuda, K., Hayashi, M. (2002) Expression of neurogranin mRNA in area17 of infant and adult macaque monkeys. 32th Annual Meeting Society for Neuroscience (Nov. 2002, Orlando, U.S.A.) Society for Neuroscience Abstract 28: 530.12.
- 2) Kojima, C., Kondo, M., Jin, W. Z., Uono, T., Shimizu, K., Itoh, M., Groome N. P., Watanabe, G., Taya, K. (2002) Inhibin and activin secretion during pregnancy in chimpanzees and Japanese monkeys. The XIXth Congress of the International Primatological Society (Aug. 2002, Beijing, China).
- 3) Mekata, F. (2003) Observation of cooperative behavior of the large conductance K channel with a double-barreled electrode. 2003 Annual Meeting of Biophysical Society of U.S.A. (Mar. 2003, San Antonio, U.S.A.).
- 4) Nakamura, S., Hirano, M., Mitsunaga, F., Okada, M., Shimizu, K., Eberle, R. (2002) Development of B virus DNA vaccine in monkey model. The XIXth Congress of International Primatological Society (Aug. 2002, Beijing, China) Abstracts. : 39-40.
- 5) Oishi, T., Takahashi, T., Matsuda, K., Higo, N. (2002) MRI-based 3D-brain database of Japanese monkey (*Macaca fuscata*). The joint international symposium of COE2/SAGA5 in 2002 (Nov. 2002, Inuyama, Japan).
- 6) Shimizu, K., Douke, C., Fujita, S., Matsuzawa, T., Tomonaga, M., Tanaka, M., Matsubayashi, K., Hayashi, M. (2002) Assessing the female reproductive cycles of great apes and macaques by determination of steroids, FSH and CG in urine. The XIXth congress of the international Primatological Society (Aug. 2002, Beijing, China).
- 7) 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治 (2002) サル大脳皮質における neurogranin の遺伝子

発現. 第 25 回日本神経科学大会 (2002 年 7 月, 東京).

- 8) 肥後範行, 大石高生, 山下晶子, 松田圭司, 林基治 (2002) サルの生後発達における神経成長関連タンパクの遺伝子発現－脳の成熟にともなう発現の特定部位への限局－. 脳と心のメカニズム第 3 回夏のワークショップ, 知能発達のメカニズム (2002 年 8 月, 茅野).
- 9) 伊藤麻里子, 森琢磨, 林基治, 清水慶子 (2002) マカクサル生殖器官におけるエストロゲンレセプターの局在について. 日本霊長類学会 (2002 年 7 月, 東京) *霊長類研究* 18(3): 401.
- 10) 森琢磨, 託見健, 林基治 (2002) ニホンザル視覚関連領域における BDNF の加齢変化. 第 25 回日本神経科学大会 (2002 年 7 月, 東京).
- 11) 森琢磨, 山下大輔, 本間光一, 清水慶子, 林基治 (2002) 発達期マカクサルの第一次視覚野におけるニューロトロフィン-3 と TrkC の発現変化. 第 18 回日本霊長類学会大会 (2002 年 7 月, 東京). *霊長類研究* 18(3): 407.
- 12) 森琢磨, 林基治 (2003) マカクザル脳における神経栄養因子の加齢変化. 第 80 回日本生理学会大会 (2003 年 3 月, 福岡).
- 13) 大石高生, 松田圭司 (2002) MRI を用いた霊長類脳画像データベースの構築. 第 18 回日本霊長類学会大会 (2002 年 7 月, 東京) *霊長類研究* 18(3): 408.
- 14) 大石高生 (2003) MRI で見たマカクの脳の発達. COE 国内シンポジウム「類人猿の行動発達と脳」 (2003 年 2 月, 犬山).
- 15) 清水慶子, 伊藤麻里子, 林基治, 児嶋千尋, 近藤昌弘, 金万珠, 渡辺元, 田谷一善 (2002) ニホンザル正常月経周期中および妊娠中のインヒビン動態. 第 18 回日本霊長類学会大会 (2002 年 7 月, 東京) *霊長類研究* 18(3): 401.
- 16) 清水慶子, 伊藤麻里子, 林基治 (2003) エストロゲン様物質がマカクザルの性周期に及ぼす影響. 特定領域研究(1)内分泌攪乱物質の環境リスク 研究成果報告会 (2003 年 1 月, 松山) 要旨集 :296-297.
- 17) 清水慶子, 伊藤麻里子, 児嶋千尋, 近藤昌弘, 渡辺元, 田谷一善 (2002) 繁殖期におけるメスニホンザル正常月経周期中の FSH およびインヒビン動態. 日本下垂体研究会第 17 回学術集会 (2002 年 8 月, 東京).
- 18) 託見健, 森琢磨, 清水慶子, 林基治 (2003) マカクサル小脳における神経栄養因子の発達に伴う変化. 第 80 回日本生理学会大会 (2003 年 3 月, 福岡).
- 19) 土田順子 (2002) 老齢ザルにおける逆転学習セットの形成. 日本心理学会第 66 回大会 (2002 年 9 月, 広島) 発表論文集 : 706.

◇講演

- 1) 藤田志歩, 清水慶子 (2002) 野生霊長類の生殖生理と繁殖パラメーターラボとフィールドの架け橋－. 日本霊長類学会シンポジウム「霊長類の生殖生物学: ラボからフィールドまで」 (2002 年 7 月, 東京) *霊長類研究* 18(3): 360.