

3-5 客員部門

勝 義 直 (客員准教授)

1) 専門領域：比較内分泌学

2) 研究課題：

- a) ステロイドホルモン受容体の分子進化に関する研究
- b) 爬虫類の温度依存的な性決定の分子機構解明

3) 研究活動の概略と主な成果：

- a) ステロイドホルモンは動物の生殖・分化・恒常性維持等多様な機能を持つ脂溶性リガンドであり、その受容体は「リガンド依存的な転写制御因子」という特徴を持つ核内受容体スーパーファミリーの一員である。このステロイドホルモン受容体は生物進化のどの段階から出現してきたのか？という問題はまだ未解決のまま残されている。この問題解決の為に、脊椎動物にもっとも近い無脊椎動物であると位置付けられているナメクジウオから女性ホルモンの受容体であるエストロゲン受容体 (ERと略す) の単離を試みた。その結果ナメクジウオの段階で脊椎動物型 ER のオーソログを持っている事が分かった。しかし、機能解析から DNA との結合は認められるがリガンドとは結合しない事、転写補助因子との結合が出来ない事等、機能的に完全型の ER ではないということが判明した。これとは別のタイプのステロイドホルモン受容体の単離にも成功している。この受容体は ER の仲間ではなく、それ以外の 3-ケトステロイドホルモン受容体 (脊椎動物のアンドロゲン受容体や糖質コルチコイド受容体を含む) の仲間グループ分けされる。驚くべき事に、この 3-ケトステロイドホルモン受容体 (SRと略す) はエストロゲンに反応し、エストロゲン応答 DNA 配列を介した転写活性を誘導する事が分かった。ナメクジウオではあたかも SR が ER としての役割を担っているかのようだ。またこの SR はアンドロゲン応答 DNA 配列も認識できる事が分かった。しかし、アンドロゲンやプロゲステロンおよび副腎ステロイドには反応しない。ナメクジウオの ER は SR によるエストロゲン応答 DNA 配列を介した転写活性を阻害できる事から生体内では SR の抑制因子として機能していると推測された。今後、さらなる生体内での機能の解明が必要である。
- b) 爬虫類のうちでワニは性染色体を持っておらず胚発生中の温度によって性が決定している。温度の刺激がどのように性の決定・分化に繋がるのか？という疑問はこれまで未解決である。温度と性決定の機構を結びつける為に、熱ショックタンパク質 (HSP) に注目し、遺伝子の単離を行なった。12種類の HSP 遺伝子の単離に成功し、胚発生過程での発現パターンを解析した。その結果、雄になる温度で HSP27、雌になる温度で HSP70A の発現が顕著に増加する事が分かった。この結果は、ワニの性決定時期における HSP の関与を示す初めての成果であり、今後これらの HSP の発現と性決定に関与する遺伝子群との関連を解析する予定である。

4) 学術論文

BC. Moore, MR. Milnes, S. Kohno, Y. Katsu, T. Iguchi and LJ. Guillette, “Influences of sex, incubation temperature, and environmental quality on gonadal estrogen and androgen receptor messenger RNA expression in juvenile American

alligator (*Alligator mississippiensis*)” *Biol. Reprod.*, **82**, 194-201 (2010).

S. Koho*, **Y. Katsu***, **H. Urushitani**, **Y. Ohta**, **T. Iguchi** and **LJ. Guillette** (*These authors contributed equally), “Potential contributions of heat shock proteins to temperature-dependent sex determination in the American alligator” *Sex. Dev.*, **4**, 73-87 (2010).

S. Miyagawa, **Y. Katsu**, **Y. Ohta**, **T. Sudo**, **DB. Lubahn** and **T. Iguchi**, “Estrogen receptor ESR1 is indispensable for the induction of persistent vaginal change by neonatal 5alpha-dihydrotestosterone exposure in mice” *Biol. Reprod.*, **82**, 497-503 (2010).

Y. Katsu, **K. Kubokawa**, **H. Urushitani** and **T. Iguchi**, “Estrogen-dependent transactivation of amphioxus steroid hormone receptor via both estrogen-and androgen-response elements” *Endocrinology*, **151**, 639-648 (2010).

Y. Katsu, **E. Taniguchi**, **H. Urushitani**, **S. Miyagawa**, **M. Takase**, **K. Kubokawa**, **O. Tooi**, **T. Oka**, **N. Santo**, **J. Myburgh**, **A. Matsuno** and **T. Iguchi**, “Molecular cloning and characterization of ligand-and species-specificity of amphibian estrogen receptors” *Gen. Comp. Endocrinol.*, **168**, 220-230 (2010).

L. Davis, **Y. Katsu**, **T. Iguchi**, **DT. Lerner**, **T. Hirano** and **EG. Grau**, “Transcriptional activity and biological effects of mammalian estrogen receptor ligands on three hepatic estrogen receptors in Mozambique tilapia” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **122**, 272-278 (2010).

Y. Katsu, **S. Kohno**, **H. Narita**, **H. Urushitani**, **K. Yamane**, **A. Hara**, **TM. Clauss**, **MT. Walsh**, **S. Miyagawa**, **LJ. Guillette** and **T. Iguchi**, “Cloning and functional characterization of Chondrichthyes, cloudy catshark, *Scyliorhinus torazame* and whale shark, *Rhincodon typus* estrogen receptors” *Gen. Comp. Endocrinol.*, **168**, 496-504 (2010).

Y. Katsu, **K. Matsubara**, **S. Kohno**, **Y. Matsuda**, **M. Toriba**, **K. Oka**, **LJ. Guillette**, **Y. Ohta** and **T. Iguchi**, “Molecular cloning, characterization and chromosome mapping of reptilian estrogen receptors” *Endocrinology*, **151**, 5710-5720 (2010).

11) 外部獲得資金

科学研究費補助金基盤研究 (C) 「性ステロイドホルモン受容体の分子進化の解析」, 勝義直 (代表) (2008年-2010年).

科学研究費補助金基盤研究 (C) 「アメリカワニを用いたハ虫類における内分泌かく乱物質の生殖影響に関する基礎的研究」, 勝義直 (分担) (2009年-2011年).