

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08479

研究課題名(和文) 卵巣と中枢を繋ぐ生殖内分泌モジュレーターBMPの分子機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis on the reproductive modulator BMP in the HPO axis

研究代表者

大塚 文男(Otsuka, Fumio)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：40362967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣機能不全や不妊の病態アプローチにおいて、視床下部 下垂体 卵巣(H-P-O)生殖内分泌調節系の分子機序は十分に解明されていない。我々は、卵巣に発現し卵胞発育を調節するBMP(Bone Morphogenetic Protein)に着目して研究を進め、BMPが卵巣での細胞間コミュニケーターとして、全身ではH-P-O系モジュレーターとして機能することを明らかにしてきた。全身では“BMPシステム”として、卵巣内では“BMPネットワーク”として機能するBMPを内分泌病態解析ツールとして応用すべく本研究を計画した。H-P-O系におけるBMP作動系がさらに明確となり、内分泌調整因子として応用を目指す。

研究成果の学術的意義や社会的意義

組織特異的活性をもつBMP(Bone Morphogenetic Protein)分子が、視床下部 下垂体 卵巣(H-P-O)系へ及ぼす影響とその時相を把握して臨床展開を目指す糸口が見つかった。この研究の延長線上において、BMPを利用した卵の発育促進剤への応用、生殖補助への応用、卵胞閉鎖や閉経発来への調節、閉経後骨粗鬆症の抑制に關与する薬剤開発などが期待できると思われる。さらに、全身の組織で多彩な機能をもつBMPシグナルを内分泌組織でコントロールし、診断・治療への機能的因子として臨床の場へ応用することを将来的な展開と考えており、成果は医学・農学・繁殖学・発生学にボーダーレスに通じると思われる。

研究成果の概要(英文)：Female infertility is an urgent problem to be solved; however, the detailed mechanism of the reproductive axis composed of hypothalamus-pituitary-ovary (HPO) has yet to be fully understood. In the present study, we investigated the physiological and endocrinological significance of bone morphogenetic proteins (BMPs) in the ovarian follicles as well as in the HPO axis. It was revealed that the BMP system plays critical roles as an intracellular communicator in the ovarian follicle and that it also works as a fine modulator with various circadian regulators in the HPO axis. These findings would be informative for the clinical application of BMPs for the diagnosis and future treatment for female infertility.

研究分野：内分泌学・生殖内分泌学

キーワード：卵巣 ステロイド合成 顆粒膜細胞 骨形成タンパク

1. 研究開始当初の背景

本邦では高齢化に加えて少子化が急速に進行し、健全な日本社会を維持するには深刻な状態といえる。原因不明の女性不妊は早期に解決されるべき問題で、不妊をきたす病態の解明・治療へ挑戦は、日本の将来を背負う若年者層の人口を維持するために重要な課題である。卵巣機能不全 (Premature Ovarian Failure: POF / Primary Ovarian Insufficiency: POI) による不妊は、原因が多様であるため病態の特定に苦慮するうえ、傷害された卵母細胞は不可逆性であるために現状では妊孕性を回復する治療はない。卵巣機能不全の解決が困難となる理由として、H-P-0 からなる生殖内分泌調節系で統御される卵胞の発育と機能分化、そして排卵までの生理現象の分子機構が十分に解明されていないことが挙げられる。この問いに対して、これまでの研究をベースに BMP システムを切り口に解析を行いたいと考えた。BMP は H-P-0 系を構成する全身では“BMP システム”として、卵胞内では“BMP ネットワーク”として機能し、卵胞の正常な発育・ステロイド合成調節に関与する。本研究では、BMP を内分泌の病態解析ツールとして応用することを目的として、卵胞局所から全身へ向け BMP 研究を展開したいと考え、本研究を企画した。

2. 研究の目的

本研究の鍵となる BMP 分子の生殖内分泌における意義は、多産・不妊といった生殖形質異常をもつ雌ヒツジの責任遺伝子が BMP-15 であったという発見を契機とする。また BMP-15 の I 型受容体/ALK-6 の変異も別の生殖形質をもつヒツジで検出され、卵巣 BMP システム全体としての存在意義が認識された。ヒトでは、BMP-15 プロテイン変異によって高ゴナドトロピン性卵巣不全や、原発性卵巣不全:POF を呈することが報告され、POF/POI やゴナドトロピン分泌異常に BMP-15 が重要な役割をもつことが示された。これまでの研究から、BMP-15 は少排卵動物の生殖に必須で排卵数を決定する因子とも考えられている。BMP を卵胞成長のインデューサーとして利用する創薬に期待し、BMP の性腺外内分泌腺での意義についても探索したいと考えた。

本研究期間では、1) 卵胞機能調節モジュレーターとして機能する BMP を、卵胞局所だけでなく BMP ネットワークとして探求するとともに、2) 視床下部・下垂体ゴナドトロプを包括して研究を進め、卵巣機能調節モジュレーターとしての臨床応用を目指して、概日リズムや視床下部-下垂体を含めた全身 BMP システムとして把握すべく研究を展開した。

3. 研究の方法

1) 卵胞細胞間コミュニケーションにおける網羅的探索:

卵胞 BMP システムは、卵胞刺激ホルモン (FSH) の刺激下で卵母細胞を中心に、卵胞細胞間を BMP ネットワークとして取り巻き、卵胞の正常な発育・ステロイド合成を調節する細胞間コミュニケーションとして機能する。BMP は FSH の刺激下で卵胞顆粒膜細胞による Progesterone (P4) 産生を共通して抑制する一方で、Estradiol (E2) 産生に対しては一定しない。例えば BMP-2, -4, -7, GDF-9 は FSH による E2 産生を増強するが、BMP-6, -15 は E2 産生には直接影響しない。BMP-2, -4, -7 は FSH 受容体 (FSHR) 下流の MAPK (ERK/P38) を介して E2 産生を促すが、この系は卵の存在下で増幅され、FSH による顆粒膜細胞での E2 産生性も卵の存在下で増幅される。この卵と顆粒膜細胞間で形成される複雑なシグナル連関を考慮し、ラット顆粒膜細胞の初代培養系やヒト顆粒膜細胞株を用いてオレキシン・インクレチン・メトホルミン作用を中心に検討した。

2) 概日リズム形成因子に着目した H-P-0 系における BMP システムの解析:

視床下部-下垂体を含む生殖内分泌系における BMP 作動系をネットワークとして理解し、BMP による内分泌調節を臨床応用すべく研究を進める。卵胞に発現する BMP と下垂体前葉ホルモンであるプロラクチン (PRL) および成長ホルモン (GH) / インスリン様成長因子 (IGF) 系には相互作用があり、PRL は卵胞 BMP 促進的に、GH/IGF-1 は BMP 抑制的に作動する。さらにキスペプチン作用がゴナドトロピン放出因子 (GnRH) ニューロンに発現する BMP-4 により制御され、メラトニンが下垂体前葉機能の抑制に加え卵胞 BMP-6 による黄体化抑制への拮抗作用を持つこと、また男性ホルモンは BMP-6 作用を抑制して P4 産生を増強することなど、BMP の H-P-0 系における広汎でユニークな作用を考慮して、下垂体前葉細胞・副腎皮質細胞・副腎髄質細胞を用いて生殖内分泌系とその他の調節系を比較検討した。また時計遺伝子と内分泌制御系の関連にも着目して解析を行なった。時計遺伝子の機能としては、正の転写因子 Clock/Bmal-complex が E-Box に結合して Per/Cry を活性化し、Per/Cry は Clock/Bmal 転写を抑制する。卵巣における末梢時計遺伝子と中枢時計である視交叉上核に影響するメラトニンやオレキシン、摂食や肥満に関与するレプチン・グレリンの作用を解析し、下垂体ホルモン分泌への直接的影響に加え、リズム形成因子と BMP ネットワークとの機能連関について探求した。

4. 研究成果

本期間における研究によって、組織特異的活性をもつ BMP が H-P-0 系へ及ぼす影響とその時相を把握して臨床展開を目指す足掛かりが掴めた。卵を中心に構成される細胞間連携における BMP の役割を統合し、モジュレーターとして機能する BMP の特性が少しずつ明らかとなってきた。具体的な成果については以下の通りである。

1) 卵胞細胞間コミュニケーションにおける網羅的探索:

(1) オレキシンによる BMP シグナルの抑制とプロゲステロン産生の促進

オレキシンは睡眠・覚醒・摂食を制御する神経ペプチドである。オレキシンの生殖作用として、視床下部・下垂体を介する間接作用に加えて、卵巣にも受容体 OX1/OX2 が存在し、卵巣ステロイド産生へ影響を与える直接作用が知られるが、その機序は不明であった。ラット卵巣顆粒膜細胞を用いて、オレキシンによる卵巣ステロイド合成系への影響とその機序を検討した。その結果、オレキシンは FSH 存在下で P4 産生を増加し、P4 合成酵素の mRNA レベルと cAMP 産生を増強した。卵巣に発現する BMP が P4 産生を特異的に抑制する作用を持つことから、オレキシンの BMP シグナルへの影響を検討したところ、内因性 BMP の抑制により、オレキシンによる P4 産生の増加反応が減弱した。オレキシンは I/II 型 BMP 受容体の両者の発現を抑制して、Smad シグナルを減弱したが、一方で BMP は OX1/OX2 の発現レベルを減弱した。つまり、オレキシンは卵巣顆粒膜細胞において BMP 活性を抑制して P4 産生を増強すること、さらに BMP とオレキシン間には相互作用が存在することが明らかとなった。

(2) インクレチンによる BMP シグナルの増強とプロゲステロン産生の抑制

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の排卵障害や高アンドロゲン血症にはインスリン抵抗性が関与している。近年、インクレチン製剤が排卵障害や月経異常に対して有効性を示すことが知られるが、インクレチン (GIP/GLP-1) の膈外作用として卵巣における作用は不明であった。今回の検討から、ラット卵巣顆粒膜細胞において、GIP/GLP-1 はともに FSH による P4 産生を抑制すること、GIP は GLP-1 と比べより強い抑制作用を認めることが明らかとなった。また GIP/GLP-1 は FSH 誘導性の StAR, P450scc, 3 HSD を含む P4 合成酵素発現と cAMP 産生を抑制したが、E2 産生及び P450arom レベルには影響しなかった GIP は BMP-6 誘導性の Smad シグナルを増強すること、またその機序として GIP による BMP-1 型受容体の発現増加と抑制性 Smad6 発現の抑制が関与することが示された。つまり、卵巣ステロイド産生におけるインクレチンと卵巣 BMP システムの新たな機能連関が明らかとなった。

(3) メトホルミンによる BMP シグナルの抑制とプロゲステロン産生の促進作用

メトホルミンは 2 型糖尿病の治療薬のみならず PCOS における高インスリン・高アンドロゲン血症の改善にも有用とされるが、その機序は不明であった。メトホルミンが卵巣ステロイドの合成・分泌へ与える影響を検討するため、ヒト顆粒膜細胞株 KGN およびラット顆粒膜細胞の初代培養系を用い、メトホルミンのステロイド合成調節について卵巣 BMP システムに着目して検討した。その結果、メトホルミンは顆粒膜細胞における P4 産生を濃度反応性に促進した。さらに BMP の関与を検討したところ、メトホルミンは特異的に BMP-15 により活性化される Smad シグナルを抑制し、その機序として抑制性 Smad6 の発現増加が関与していた。したがって、メトホルミンは卵巣の BMP-15 作用を制御することで P4 産生を増強することが示され、PCOS 治療薬としてのメトホルミンの新たな側面が明らかとなった。

(4) 副腎皮質ステロイドによるプロゲステロン産生の促進と BMP シグナルへの影響

PCOS では血中アルドステロン (Aldo) が高値であり、卵巣にはミネラルコルチコイド受容体 (MR) や高濃度の Aldo が存在するが、その卵巣ステロイド分泌への影響は知られていなかった。今回、Aldo が卵巣ステロイド合成系へ及ぼす影響を BMP システムとの関連に着目して検討した。その結果、Aldo 処理は顆粒膜細胞における P4 産生を増加し、P4 合成酵素の発現と cAMP 合成を促進することが明らかとなった。また、BMP-6 による Smad シグナルは Aldo により抑制されたが、その機序として抑制性 Smad6 の発現増強の関与が示唆された。一方で BMP-6 処理により顆粒膜細胞の MR 発現レベルは減弱した。このように、Aldo は顆粒膜細胞において BMP シグナルを抑制することで P4 産生を増強し、高 Aldo 状態が卵巣ステロイド合成系に影響することが示された。また、Aldo とは異なりグルココルチコイド (GC) は、顆粒膜細胞での E2 産生および P450arom・cAMP 合成を抑制し、P4 産生と P450scc・3 HSD の発現を増加することが明らかとなった。GC は BMP 受容体/Smad シグナルを BMP-15 存在下で増強し、I 型受容体/ALK-6 の発現を増加した。また、BMP-15 は顆粒膜細胞のグルココルチコイド受容体 (GR) の発現レベルを増強した。つまり、GC は卵巣顆粒膜細胞において P4/E2 合成に異なる影響を与えるが、このフィードバック作用として BMP-15 シグナルが増強されている新たな機序が示唆された。

2) 概日リズム形成因子に着目した H-P-0 系における BMP システムの解析:

(1) 卵巣ステロイド合成における時計遺伝子と BMP の関与

視交叉上核のリズム中枢に加えて末梢臓器にも時計遺伝子が発現するが、卵巣での機能の詳細は不明であった。今回、卵巣の時計遺伝子に着目し、卵巣ステロイド合成系への関与をヒト卵巣顆粒膜細胞を用いて検討した。Forskolin (FSK) の誘導によって、時計遺伝子の発現変化のうち Clock/Bmal1 間と Per2/Cry1 間に同調する発現パターンを認めた。時計遺伝子とステロイド合成酵素の発現レベルの相関を解析すると、Clock/P450arom 発現間に最も強い正の相関を、Clock/3 HSD 発現間に負の相関を認めた。さらに Clock 発現を siRNA により抑制すると、E2 産生の減少と P4 産生の増加を認めた。また、BMP-7 による顆粒膜細胞の卵巣ステロイド分泌調節において Clock の関与が示唆された。つまり、時計遺伝子の卵巣における機能として、Clock は E2 促

進・P4 抑制を促すこと、そして BMP-7/Clock 間に機能連関が存在することが示された。

(2) 覚醒因子オレキシンのプロラクチン産生への影響と BMP の関与

オレキシンは主に視床下部で産生され、睡眠覚醒や摂食行動・自律神経系の調節など多彩な役割を持つ神経ペプチドである。内分泌組織では下垂体や副腎・性腺などにオレキシン受容体が発現している。しかし、オレキシンが PRL 分泌に与える影響については不明な点が多かった。我々はこれまで、下垂体に発現する成長因子 BMP-4 が ACTH 分泌抑制的に、PRL 分泌促進的に作用することを報告した。今回オレキシンによる PRL 分泌への影響とその機序について GH3 細胞を用いて検討した。GH3 細胞には OX1 の発現を認め、オレキシン単独では GH3 細胞での PRL レベルに影響を与えないが、FSK 誘導下においてオレキシンは PRL mRNA レベルを抑制した。また BMP 受容体活性を阻害すると PRL 発現が抑制されたことから、内因性の BMP が PRL 産生を促進する可能性が示唆された。オレキシンは BMP-4 により誘導される Smad シグナルを減弱し、一方で BMP-4 は OX1 受容体の発現を抑制した。このように、オレキシンは BMP と協調的に作用し、BMP/Smad シグナルの抑制によって PRL 産生を負に調節するという新たな機序が明らかとなった。

(3) 副腎皮質ステロイド合成における時計遺伝子および BMP/アクチビンの関与

副腎皮質における時計遺伝子の発現は、H-P-A 系の概日リズム形成に関与する。我々はこれまで、副腎皮質に内在する成長因子 BMP/アクチビンの副腎皮質ステロイド合成促進作用について報告したが、副腎皮質に発現する時計遺伝子の生理的役割や、成長因子との関連は不明であった。今回、時計遺伝子が副腎皮質ステロイド合成系へ及ぼす影響について、BMP/アクチビンとの関連に着目して、ヒト副腎皮質細胞 H295R を用いて検討した。その結果、副腎皮質細胞に発現する時計遺伝子の発現変動が明らかとなり、各時計遺伝子とステロイド合成酵素発現の関連性を検討すると、Clock/StAR の発現レベル間に強い正の相関を認めた。また、内因性に発現するアクチビンが Clock 発現に抑制的に作用することが示された。つまり、副腎皮質細胞における Clock の発現は FSK による誘導と BMP/activin による制御を受け、ステロイド合成系の上流にある StAR の発現に関与することが明らかとなった。

上記の一連の研究結果を踏まえ、BMP による卵巣・視床下部/下垂体 BMP の性腺外作用・副腎皮質ステロイド調節、さらに時計遺伝子とのリンクなど、循環・局所両者のユニークな BMP 機能に着目した分子機能解析を遂行し、その臨床への応用と展開の可能性をさらに追求したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 20件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kou Hasegawa, Yoshihisa Hanayama, Mikako Obika, Tomoko Miyoshi, Hiroko Ogawa, Eisei Kondo, Hitomi Kataoka, Yasuharu Sato and Fumio Otsuka | 4. 巻 30 |
| 2. 論文標題 Clinical and biochemical characteristics of patients having general symptoms with increased serum IgG4 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Mod. Rheumatol. | 6. 最初と最後の頁 721-728 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1642291 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Hiroyuki Honda, Yoshihisa Hanayama, Mikako Obika, Kou Hasegawa, Jun Hamahara, Masayuki Kishida, Hideharu Hagiya, Hiroko Ogawa, Hitomi Kataoka and Fumio Otsuka | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Clinical relevance of blood glucose and gastroesophageal reflux symptoms to depressive status in patients with type 2 diabetes mellitus | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med. Okayama | 6. 最初と最後の頁 33-40 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/57950 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Koichiro Yamamoto, Yoshihisa Hanayama, Kou Hasegawa1, Kazuki Tokumasu, Tomoko Miyoshi, Hideharu Hagiya, Hiroko Ogawa, Mikako Obika, Koichi Itoshima and Fumio Otsuka | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Clinical Relevance of Serum Prolactin Levels to Inflammatory Reaction in Male Patients | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med. Okayama | 6. 最初と最後の頁 381-389 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/60797 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yuya Yokota, Yoshito Nishimura, Akemi Ando, Yoshihisa Hanayama, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya, Hiroko Ogawa, Mikako Obika, Keigo Ueda and Fumio Otsuka | 4. 巻 74 |
| 2. 論文標題 Clinical application of the ratios of serum bone isoform to total alkaline phosphatase in general practice | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med. Okayama | 6. 最初と最後の頁 467-474 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/61205 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Takahiro Nada, Motoshi Komatsubara, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano and Fumio Otsuka | 4. 巻 9 (4): 307 |
| 2. 論文標題 Effects of somatostatin analogs on catecholamine biosynthesis regulated by corticosteroids and bone morphogenetic proteins in rat pheochromocytoma cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Endocrinol. Metab. Syndr. | 6. 最初と最後の頁 1-7 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.35248/2161-1017.20.9.307 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------|
| 1. 著者名 Jun Hamahara, Hiroyuki Honda, Koichiro Yamamoto, Kazuki Tokumasu, Yoshihisa Hanayama, Hideharu Hagiya, Mikako Obika, Keigo Ueda, Masayuki Kishida and Fumio Otsuka | 4. 巻 75 |
| 2. 論文標題 Clinical Characteristics of Low Androgen Status in Male Patients with Type 2 Diabetes Mellitus | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med. Okayama | 6. 最初と最後の頁 1-8 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18926/AMO/61424 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|------------------------|
| 1. 著者名 Yasuhiro Nakano, Toru Hasegawa, Chiaki Kashino, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Yoshiaki Soejima, Takahiro Nada and Fumio Otsuka | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Aldosterone enhances progesterone biosynthesis regulated by bone morphogenetic protein in rat granulosa cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 J. Steroid Biochem. Mol. Biol. | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2020.105738 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Takahiro Nada, Hiroko Ogawa and Fumio Otsuka | 4. 巻 68 |
| 2. 論文標題 Involvement of clock gene expression, bone morphogenetic protein and activin in adrenocortical steroidogenesis by human H295R cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Endocr. J. | 6. 最初と最後の頁 243-250 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0359 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Yuki Otsuka, Yasuhiro Nakano, Kazuki Tokumasu, Hiroyuki Honda, Mikako Obika, Kou Hasegawa, Yoshihisa Hanayama, Koichi Itoshima and Fumio Otsuka | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Clinical utility of urinary ratio of free cortisol to aldosterone as an index for inflammatory and metabolic dysregulation | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Ann. Clin. Lab. Sci. | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Chiaki Kashino, Toru Hasegawa, Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Yasuhiko Kamada, Hisashi Masuyama and Fumio Otsuka | 4. 巻 559 |
| 2. 論文標題 Involvement of BMP-15 in glucocorticoid actions on ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun. | 6. 最初と最後の頁 56-61 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.085. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Satoshi Fujisawa, Motoshi Komatsubara, Naoko Tsukamoto-Yamauchi, Nahoko Iwata, Takahiro Nada, Jun Wada and Fumio Otsuka: Orexin A enhances pro-opiomelanocortin transcription regulated by BMP-4 in mouse corticotrope AtT20 cells | 4. 巻 22 |
| 2. 論文標題 Orexin A enhances pro-opiomelanocortin transcription regulated by BMP-4 in mouse corticotrope AtT20 cells | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci. | 6. 最初と最後の頁 4553 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094553. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kanako Ogura-Ochi, Koichi Itoshima, Yasuhiko Kamada and Fumio Otsuka | 4. 巻 43 |
| 2. 論文標題 Macromolecules detected in highly increased serum luteinizing hormone | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 J. Endocrinol. Invest. | 6. 最初と最後の頁 865-866 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40618-020-01191-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|------------------------|
| 1. 著者名 Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Kanako Ogura-Ochi, Kosei Hasegawa, Akira Hirasawa and Fumio Otsuka | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Preclinical diagnosis and chimeric identification of the CYP11B1/CYP11B2 gene in two pediatric cases of a Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Hypertens. Res. | 6. 最初と最後の頁 in press |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00633-1 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Fumiya Ojima, Yuka Saito, Yukiko Tsuchiya, Maho Ogoshi, Hiroshi Fukamachi, Kenichi Inagaki, Fumio Otsuka, Sakae Takeuchi and Sumio Takahashi | 4. 巻 375 |
| 2. 論文標題 Runx3 regulates folliculogenesis and steroidogenesis in granulosa cells of immature mice. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Cell Tissue Res. | 6. 最初と最後の頁 743-754 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-2947-2. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Satoko Nagao, Nahoko Iwata, Yoshiaki Soejima, Takaaki Takiguchi, Tamami Aokage, Yuka Kozato, Yasuhiro Nakano, Takahiro Nada, Toru Hasegawa and Fumio Otsuka | 4. 巻 66 |
| 2. 論文標題 Interaction of ovarian steroidogenesis and clock gene expression modulated by bone morphogenetic protein-7 in human granulosa cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Endocr. J. | 6. 最初と最後の頁 157-164 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ18-0423. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Satoshi Fujisawa, Motoshi Komatsubara, Kanako Ogura-Ochi, Naoko Tsukamoto-Yamauchi, Kishio Toma, Kenichi Inagaki, Jun Wada and Fumio Otsuka | 4. 巻 113 |
| 2. 論文標題 Orexin A modulates prolactin production by regulating BMP-4 activity in rat pituitary lactotrope cells. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Peptides | 6. 最初と最後の頁 35-40 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2019.01.002. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Ko Harada, Yoshihisa Hanayama, Mikako Obika, Koichi Itoshima, Ken Okada and Fumio Otsuka | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Involvement of serum dehydroepiandrosterone sulfate in erythropoietic activity. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Aging Male | 6. 最初と最後の頁 756-763 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13685538.2019.1592151. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Akemi Ando, Toshiharu Mitsuhashi, Mitsugi Honda, Yoshihisa Hanayama, Kou Hasegawa, Mikako Obika, Hitomi Kataoka and Fumio Otsuka | 4. 巻 73 |
| 2. 論文標題 Analysis of risk factors for low bone mineral density in patients who visited a department of general medicine. | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Acta Med. Okayama | 6. 最初と最後の頁 403-411 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13685538.2019.1592151. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Ko Harada, Yoshihisa Hanayama, Mikako Obika, Koichi Itoshima, Ken Okada and Fumio Otsuka | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Clinical relevance of insulin-like growth factor-1 to cardiovascular risk markers. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Aging Male | 6. 最初と最後の頁 1030-1038 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/13685538.2019.1657083. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Otsuka F | 4. 巻 17 |
| 2. 論文標題 Modulation of bone morphogenetic protein activity by melatonin in ovarian steroidogenesis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Reprod. Med. Biol. | 6. 最初と最後の頁 228-233 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12089. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Nishiyama Y, Hasegawa T, Fujita S, Iwata N, Nagao S, Hosoya T, Inagaki K, Wada J, Otsuka F. | 4. 巻 178 |
| 2. 論文標題 Incretins modulate progesterone biosynthesis by regulating bone morphogenetic protein activity in rat granulosa cells. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol. | 6. 最初と最後の頁 82-88 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2017.11.004. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Otsuka F. | 4. 巻 107 |
| 2. 論文標題 Interaction of Melatonin and BMP-6 in Ovarian Steroidogenesis. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Vitam Horm. | 6. 最初と最後の頁 137-153 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.vh.2018.01.012. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 Fujita S, Hasegawa T, Nishiyama Y, Fujisawa S, Nakano Y, Nada T, Iwata N, Kamada Y, Masuyama H, Otsuka F. | 4. 巻 181 |
| 2. 論文標題 Interaction between orexin A and bone morphogenetic protein system on progesterone biosynthesis by rat granulosa cells. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol. | 6. 最初と最後の頁 73-79 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2018.03.004. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-------------------------|
| 1. 著者名 Iwata N, Hasegawa T, Fujita S, Nagao S, Nakano Y, Nada T, Nishiyama Y, Hosoya T, Otsuka F. | 4. 巻 503 |
| 2. 論文標題 Effect of the interaction of metformin and bone morphogenetic proteins on ovarian steroidogenesis by human granulosa cells. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun. | 6. 最初と最後の頁 1422-1427 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2018.07.058. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計70件（うち招待講演 13件 / うち国際学会 18件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 Komatsubara M, Fujisawa S, Nada T, Iwata N and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Effects of incretins on catecholamine synthesis by rat pheochromocytoma PC12 cell |
| 3. 学会等名 ENDO2020 (国際学会) 2020年3月28-31日 (サンフランシスコ、米国) cancelled by COVID-19 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yamamoto K, Hanayama Y, Hasegawa K, Yasuda M, Tokumasu K, Hagiya H, Ogawa H, Obika M, Itoshima K and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Clinical relevance of serum prolactin levels to inflammatory reaction in male patients |
| 3. 学会等名 ENDO2020 (国際学会) 2020年3月28-31日 (サンフランシスコ、米国) cancelled by COVID-19 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Ogura-Ochi K, Itoshima K, Kamada Y and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Detection of serum macro-luteinizing hormone |
| 3. 学会等名 ENDO2020 (国際学会) 2020年3月28-31日 (サンフランシスコ、米国) cancelled by COVID-19 (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Otsuka Y, Nakano Y, Tokumasu K, Honda H, Obika M Hasegawa K, Hanayama Y and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Utility of Urinary Ratio of Cortisol to Aldosterone as Inflammatory and Metabolic Parameters |
| 3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会) 2021年3月20-23日Web (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kashino C, Hasegawa T, Nakano Y, Iwata N, Yamamoto K, Kamada Y, Masuyama H and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Involvement of BMP-15 in Glucocorticoid Actions on Ovarian Steroidogenesis by Rat Granulosa Cells |
| 3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会) 2021年3月20-23日Web (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Oka K, Araki J, Yamamoto K, Hanayama Y, Tokumasu K, Hagiya H, Obika M, Ogawa H and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Interrelationships Between Serum Levels of Procalcitonin and Inflammatory Markers |
| 3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会) 2021年3月20-23日Web (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Suyama A, Iwata N, Soejima Y, Nakano Y, Yamamoto K, Nada T and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Involvement of NR5A1 and NR5A2 in the Regulation of Steroidogenesis by Clock Gene and BMPs by Human Granulosa Cells |
| 3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会) 2021年3月20-23日Web (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yamamoto K, Fujita M, Honda H, Hanayama Y, Tokumasu K, Nakano Y, Hasegawa K, Obika M and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Characteristics of Serum Ratios of 1,25 - Dihydroxyvitamin D to 25 - Hydroxyvitamin D for Assessment of Bone Metabolism |
| 3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会) 2021年3月20-23日Web (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 性腺ステロイド分泌調整の深索：BMPと時計遺伝子に着目して |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（シンポジウム発表） 2020年7月20日-8月31日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤澤諭、小松原基志、森本栄作、西山悠紀、寺坂友博、原孝行、当真貴志雄、越智可奈子、稲垣兼一、和田淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 コルチコトロフ細胞におけるorexinの影響とBMP-4の関与 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小松原基志、灘隆宏、岩田菜穂子、藤澤諭、原孝行、当真貴志雄、稲垣兼一、和田淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 インクレチンの副腎髄質カテコラミン合成への影響とBMP-4の関与 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 森本栄作、稲垣兼一、小松原基志、藤澤諭、西山悠紀、寺坂友博、原孝行、当真貴志雄、越智可奈子、三好智子、大塚文男、和田淳 |
| 2. 発表標題 カテコラミン産生に対するWntシグナルの影響：PC12細胞を用いた検討 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野靖浩、長谷川徹、櫻野千明、長尾聡子、瀬隆宏、岩田菜穂子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 アルドステロンによる卵胞プロゲステロン分泌の増強とBMP-6の関与 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 櫻野千明、長谷川徹、中野靖浩、長尾聡子、岩田菜穂子、鎌田泰彦、増山寿、大塚文男 |
| 2. 発表標題 グルココルチコイドによる卵胞ステロイド合成への影響とBMPの関与 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田洸、大塚文男 |
| 2. 発表標題 男性の内分泌エイジングからもたらす血液・凝固系へ影響 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 越智可奈子、当真貴志雄、藤澤諭、西山悠紀、森本栄作、小松原基志、原孝行、三好智子、鎌田泰彦、糸島浩一、稲垣兼一、和田淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 月経不順の精査から判明したマクロLH血症の1例 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 山本紘一郎、花山宜久、安田美帆、長谷川功、原田洸、徳増一樹、萩谷英大、三好智子、小川弘子、小比賀美香子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 血清プロラクチン値と炎症パラメーターの相関 |
| 3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（一般演題） 2020年7月20日-8月31日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 LOH症候群とGERD症状の関連性 |
| 3. 学会等名 第20回日本抗加齢医学会総会（シンポジウム発表）2020年9月25-27日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 間脳下垂体疾患のアップデート～全身を診る内科の視点から～ |
| 3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会（シンポジウム発表）2020年10月15-17日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 総合内診療に潜む内分泌代謝疾患 |
| 3. 学会等名 2020年度日本内科学会生涯教育講演会（教育講演）2020年9月27日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中野靖浩、岩田菜穂子、長谷川高誠、越智可奈子、山本紘一郎、高瀬了輔、長谷川功、堀口繁、山本英喜、平沢晃、大塚文男 |
| 2. 発表標題 CYP11B1/B2キメラ遺伝子を確認した家族性アルドステロン症小児例 |
| 3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update (一般演題) 2020年11月13日-12月10日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 浜原潤、本多寛之、山本紘一郎、中野靖浩、徳増一樹、花山宜久、萩谷英大、小比賀美香子、植田圭吾、岸田雅之、大塚文男 |
| 2. 発表標題 男性の2型糖尿病患者におけるLOH症候群の潜在と臨床的特徴 |
| 3. 学会等名 第30回臨床内分泌代謝Update (一般演題) 2020年11月13日-12月10日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 榎野千明、長谷川徹、中野靖浩、山本紘一郎、長尾聡子、岩田菜穂子、鎌田泰彦、増山寿、大塚文男 |
| 2. 発表標題 グルココルチコイドによる卵胞ステロイド合成調節とBMP分子の関与 |
| 3. 学会等名 第25回日本生殖内分泌学会学術集会 (一般演題) 2020年12月12日-25日Web |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、灘隆宏、小川弘子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 時計遺伝子とBMP/activinによる副腎皮質ステロイド合成への影響 |
| 3. 学会等名 第28回日本ステロイドホルモン学会学術集会 (一般演題) 2021年2月27日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚勇輝、中野靖浩、徳増一樹、本多寛之、大村大輔、花山宜久、長谷川功、小比賀美香子、小川弘子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 尿中遊離コルチゾール/アルドステロン比と代謝・炎症マーカーとの関連性 |
| 3. 学会等名 第28回日本ステロイドホルモン学会学術集会（一般演題）2021年2月27日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 LOH症候群の潜在とGERD症状との関連 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（シンポジウム発表）2021年4月22日-24日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、灘隆宏、小川弘子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 副腎皮質ステロイド合成における時計遺伝子およびBMP/activinの関与 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤田茉奈美、山本紘一郎、本多寛之、花山宜久、徳増一樹、中野靖浩、長谷川功、小比賀美香子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 ビタミンD活性化指標（1,25D/25D比）の臨床的有用性の検討 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 荒木晴、岡浩介、山本紘一郎、花山宜久、徳増一樹、萩谷英大、小比賀美香子、小川弘子、糸島浩一、大塚文男 |
| 2. 発表標題 総合診療における血清プロカルシトニン値と炎症・代謝マーカーの関連性 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚勇輝、中野靖浩、徳増一樹、本多寛之、大村大輔、花山宜久、長谷川功、小比賀美香子、小川弘子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 尿中コルチゾール/アルドステロン比を用いた代謝・炎症評価への有用性 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 須山敦仁、岩田菜穂子、副島佳晃、中野靖浩、山本紘一郎、灘隆宏、大塚文男 |
| 2. 発表標題 卵巣ステロイド合成系における時計遺伝子Clockと転写因子NR5A2の関与 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 榎野千明、長谷川徹、中野靖浩、岩田菜穂子、山本紘一郎、鎌田泰彦、増山寿、大塚文男 |
| 2. 発表標題 グルココルチコイドによる卵巣顆粒膜細胞のステロイド合成調節とBMP-15の関与 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本紘一郎、岡浩介、藤田茉奈美、孫麗那、長谷川功、越智加奈子、中野靖浩、徳増一樹、本多寛之、小比賀美香子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 高度肥満・性線機能低下を来した21-水酸化酵素欠損症成人男性の1例 |
| 3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会（一般演題）2021年4月22日-24日Web |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 複合型下垂体ホルモン分泌不全症-AGHDと移行期医療支援の視点から- |
| 3. 学会等名 2020年日本小児内分泌学会特別学術集会（特別講演）2020年10月1日-31日Web（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Ando A, Hanayama Y, Nakano Y, Hasegawa K, Obika M, Kataoka H and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Patients Who Visited A Department of General Medicine. |
| 3. 学会等名 ENDO2019: 2019年3月23-26日（ニューオリンズ、米国）（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Harada K, Hanayama Y, Yasuda M, Hasegawa K, Obika M, Miyoshi T, Ogawa H, Kataoka H and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Involvement of serum dehydroepiandrosterone sulfate in male erythropoietic activity. |
| 3. 学会等名 ENDO2019: 2019年3月23-26日（ニューオリンズ、米国）（国際学会） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Nakano Y, Hasegawa T, Kashino C, Nagao S, Nada T, Iwata N and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Effects of aldosterone on ovarian steroidogenesis and involvement of BMP action in rat granulosa cells. |
| 3. 学会等名 ENDO2019: 2019年3月23-26日 (ニューオリンズ、米国) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nagao S, Iwata N, Nakano Y, Nada T, Hasegawa T and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Roles of clock gene expression modulated by BMP-7 in ovarian steroidogenesis by human granulosa cells. |
| 3. 学会等名 ENDO2019: 2019年3月23-26日 (ニューオリンズ、米国) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujisawa S, Komatsubara M, Ogura-Ochi K, Hara T, Toma K, Yamauchi N, Inagaki K, Wada J and Otsuka F |
| 2. 発表標題 Effects of orexin A on prolactin production by regulating BMP-4 activity in rat pituitary lactotrope cells. ENDO2019 |
| 3. 学会等名 ENDO2019: 2019年3月23-26日 (ニューオリンズ、米国) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 ジェネラルな視点で実践する下垂体診療 |
| 3. 学会等名 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会: 2019年2月22-23日 (大阪市) (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 間脳下垂体腫瘍の内科治療 |
| 3. 学会等名 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会：2019年2月22-23日（大阪市）（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 性腺と中枢をつなぐ制御因子としてのBMP |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市）（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 間脳下垂体機能低下症の補充療法update in 2019：AGHDへのジェネラルな取り組み・早期診断からスムーズな治療導入へ |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市）（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 小松原基志、西山悠紀、灘 隆宏、岩田菜穂子、藤澤論、原 孝行、細谷武史、当真貴志雄、稲垣兼一、和田 淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 インクレチンによるカテコラミン合成への影響：BMPとステロイドに着目して |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 瀬 隆宏、小松原基志、藤澤 論、中野靖浩、長尾聡子、岩田菜穂子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 カテコラミン合成におけるSSTR作動薬の影響とBMP-4の関与. |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野靖浩、長谷川徹、櫻野千明、長尾聡子、瀬 隆宏、岩田菜穂子、西山悠紀、細谷武史、大塚文男 |
| 2. 発表標題 アルドステロンによる卵胞ステロイド産生への影響とBMPの関与 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 長谷川徹、櫻野千明、中野靖浩、長尾聡子、細谷武史、岩田菜穂子、鎌田泰彦、増山 寿、大塚文男 |
| 2. 発表標題 レプチン・グレリンによる卵胞ステロイド合成系への影響 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤澤 論、小松原基志、森本栄作、西山悠紀、原 孝行、細谷武史、当真貴志雄、越智加奈子、稲垣兼一、和田淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 Orexinによる下垂体前葉ホルモン分泌への影響とBMP-4の関与 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 榎野千明、長谷川徹、中野靖浩、長尾聡子、岩田菜穂子、西山悠紀、細谷武史、鎌田泰彦、増山寿、大塚文男 |
| 2. 発表標題 グルココルチコイドによる卵胞ステロイド合成に与える影響とその機序の検討. |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長尾聡子、岩田菜穂子、中野靖浩、灘 隆宏、榎野千明、長谷川徹、大塚文男 |
| 2. 発表標題 卵巣顆粒膜細胞のステロイド合成におけるClock遺伝子とBMP-7の関与 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 原田 洸、安田美帆、長谷川功、花山宜久、大塚文男 |
| 2. 発表標題 加齢によるDHEASの低下と男性における血色素量減少への関与 |
| 3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会：2019年5月9-11日（仙台市） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 生殖機能の中枢制御：BMPによる性腺と中枢の制御メカニズムの解析 |
| 3. 学会等名 第34回下垂体研究会学術集会：2019年8月7-9日（島根）（招待講演） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本紘一郎、花山宜久、安田美帆、長谷川功、原田 洸、徳増一樹、萩谷英大、三好智子、小川弘子、小比賀美香子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 血清プロラクチン値の性差と炎症性病態への関与：内科臨床における検討 |
| 3. 学会等名 第34回下垂体研究会学術集会：2019年8月7-9日（島根） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 藤澤 諭、小松原基志、原 孝行、当真貴志雄、越智可奈子、稲垣兼一、和田 淳、大塚文男 |
| 2. 発表標題 OrexinとBMP-4の下垂体前葉ホルモン分泌に与える影響 |
| 3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会：2019年10月25-26日（東京） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 山本紘一郎、花山宜久、安田美帆、長谷川功、原田 洸、徳増一樹、萩谷英大、三好智子、小川弘子、小比賀美香子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 内科疾患における血清PRL値の性差および炎症マーカーとの関連性 |
| 3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会：2019年10月25-26日（東京） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 灘 隆宏、小松原基志、岩田菜穂子、大塚文男 |
| 2. 発表標題 ソマトスタチンアナログによるカテコラミン合成への影響とBMPの関与 |
| 3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会：2019年10月25-26日（東京） |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野靖浩, 長谷川徹, 櫻野千明, 長尾聡子, 灘 隆宏, 岩田菜穂子, 西山悠紀, 細谷武史, 大塚文男 |
| 2. 発表標題 卵胞プロゲステロン産生におけるアルドステロンとBMP-6の影響 |
| 3. 学会等名 第27回日本ステロイドホルモン学会学術集会: 2019年11月2日(浜松) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 見落としやすい成人の内分泌代謝疾患 |
| 3. 学会等名 第29回臨床内分泌代謝Update: 2019年11月29-30日(高知)(招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 櫻野千明, 長谷川徹, 中野靖浩, 長尾聡子, 岩田菜穂子, 鎌田泰彦, 増山 寿, 大塚文男 |
| 2. 発表標題 グルココルチコイドとBMPによる卵胞ステロイド合成調節への影響 |
| 3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会: 2020年1月11-12日(東京) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujisawa S, Komatsubara M, Ogura-Ochi K, Hara T, Toma K, Tsukamoto-Yamauchi, N, Inagaki K, Wada J, Otsuka F. |
| 2. 発表標題 Effects of Orexin A on Prolactin Production by Regulating BMP-4 Activity in Rat Pituitary Lactotrope Cells. |
| 3. 学会等名 ENDO 2019(国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Nagao S, Iwata N, Nakano Y, Nada T, Hasegawa T, Otsuka F. |
| 2 . 発表標題 Roles of Clock Expression Modulated by BMP-7 in Ovarian Steroidogenesis by Human Granulosa Cells. |
| 3 . 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Nakano Y, Hasegawa T, Kashino C, Nagao S, Nada T, Iwata N, Otsuka F, |
| 2 . 発表標題 Effects of Aldosterone on Ovarian Steroidogenesis and Involvement of BMP Action in Rat Granulosa Cells |
| 3 . 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1 . 発表者名 Harada K, Hanayama Y, Yasuda M, Hasegawa K, Obiki M, Miyoshi T, Ogawa H, Kataoka H, Otsuka F. |
| 2 . 発表標題 Involvement of Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate in Male Erythropoietic Activity. |
| 3 . 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1 . 発表者名 Ando A, Hanayama,Y, Nakano Y, Hasegawa K, Obika M, Kataoka H, Otsuka F, |
| 2 . 発表標題 Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Patients Who Visited a Department of General Medicine |
| 3 . 学会等名 ENDO 2019 (国際学会) |
| 4 . 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長尾聡子、岩田菜穂子、副島佳晃、滝口隆章、青景珠実、上里祐賀、中野靖浩、灘 隆宏、長谷川徹、大塚文男 |
| 2. 発表標題 顆粒膜細胞における時計遺伝子とBMPによる卵胞ステロイド合成調節 |
| 3. 学会等名 第26回 日本ステロイドホルモン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小松原 基志、灘 隆宏、稲垣兼一、和田 淳、大塚 文男 |
| 2. 発表標題 インクレチン・副腎皮質ステロイドによるカテコラミン合成への影響とそのメカニズム |
| 3. 学会等名 第26回 日本ステロイドホルモン学会学術集会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大塚文男 |
| 2. 発表標題 分子標的時代のステロイド：男性ホルモン補充療法：臨床的・基礎的な視点から |
| 3. 学会等名 第26回 日本ステロイドホルモン学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岩田菜穂子、長谷川 徹、藤田志帆、長尾聡子、中野靖浩、灘 隆宏、西山悠紀、細谷武史、大塚文男 |
| 2. 発表標題 メトホルミンとBMPによる卵胞ステロイド合成系への影響とその機序 |
| 3. 学会等名 第23回 日本生殖内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中野靖浩、長谷川 徹、長尾聡子、灘 隆宏、岩田菜穂子、西山悠紀、細谷武史、大塚文男 |
| 2. 発表標題 アルドステロンとBMPによる卵胞プロゲステロン産生への影響とその機序 |
| 3. 学会等名 第23回 日本生殖内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 長尾聡子、岩田菜穂子、副島佳晃、滝口隆章、青景珠実、上里祐賀、中野靖浩、灘 隆宏、長谷川徹、大塚文男 |
| 2. 発表標題 卵胞ステロイド合成における時計遺伝子とBMPの関与：ヒト顆粒膜細胞を用いた検討 |
| 3. 学会等名 第23回 日本生殖内分泌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2018年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|