

令和 2 年 6 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19267

研究課題名（和文）生殖中枢を不可逆に抑制する発達脳のプログラミング機構の解明

研究課題名（英文）Mechanism responsible for brain-programming causing irreversible suppression of reproductive function in mammals

研究代表者

束村 博子（Tsukamura, Hiroko）

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：00212051

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、哺乳類において発達期の脳へのエストロゲンの感作が、生涯にわたり生殖機能を抑制する脳内プログラミング機構の解明を目的とした。出生直後（脳の発達期）の雄ラットに、エストロゲンを慢性的に感作させることにより、成長後も性成熟せず不可逆に生殖機能が抑制されること、さらにこの生涯にわたる生殖機能停止が、生殖中枢である弓状核キスペプチンニューロン（KNDyニューロン）におけるキスペプチン遺伝子（Kiss1）ニューロキニンB遺伝子（Tac3）、ダイノルフィン遺伝子（Pdyn）の特異的かつ不可逆な消失に起因することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

哺乳類において、発達期の脳へのエストロゲン様化学物質の感作が生涯にわたり生殖機能を抑制することが知られる。本研究では、新生児期のラットにエストロゲンを投与すると脳内弓状核のキスペプチンニューロン（哺乳類の生殖中枢）におけるキスペプチン遺伝子（Kiss1）発現を不可逆かつ特異的に抑制し性腺刺激ホルモンが著しく抑制されることを明らかとし、生涯に渡る生殖機能抑制がこのKiss1発現抑制に起因することを明らかにした。本成果は、ヒトや家畜に見られる視床下部性の生殖障害の原因のひとつを解明した点で、社会的・学術的に大きな意義がある。

研究成果の概要（英文）：Exposure to estrogen-like compounds during the developmental period often causes improper hypothalamic programming, thus resulting in reproductive dysfunction in mammals. The present study showed that exposure to exogenous estrogen during the neonatal period caused an irreversible suppression of kisspeptin gene expression in the arcuate nucleus (ARC), resulting in reproductive dysfunction, such as smaller gonads and profound suppression of luteinizing hormone (LH) pulses in adult male rats. LH secretory response to kisspeptin challenge and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) expression were spared in male rats treated with neonatal EB, suggesting that the LH pulse suppression is due to ARC kisspeptin deficiency. Taken together, this study indicates that exposure to estrogenic chemicals in the developing brain causes a defect of ARC kisspeptin neurons, resulting in an inhibition of pulsatile GnRH/LH release and the failure of reproductive function in mammals.

研究分野：家畜繁殖、生殖科学，神経内分泌

キーワード：キスペプチン 性腺刺激ホルモン 性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH） 黄体形成ホルモン（LH）
エストロゲン 視床下部 環境ホルモン 生殖中枢

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

国内外において、ウシの初回受胎率の低下が解決すべき喫緊の課題となっている。ウシの繁殖低下の要因として「視床下部性の生殖機能不全」が約4割をしめるが、その原因の少なくとも一部は、発達期の脳への外的環境因子の影響が生涯にわたり繁殖中枢の機能を低下させることに起因すると考えられる。その原因のひとつとして、発達期におけるエストロゲン様物質（いわゆる環境ホルモン）の感作が考えられ、この問題はヒトにおける中枢性の生殖障害の原因の解明にも資する課題である。

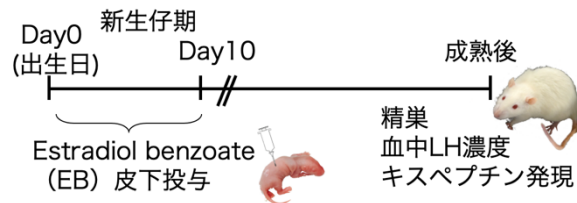
哺乳類の生殖機能は、視床下部に局在するキスペプチンニューロンにより制御される。キスペプチンニューロンは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) ニューロンからの GnRH 分泌を第一義的に促進することにより、哺乳類の生殖機能を制御すると考えられている。このことは、キスペプチン遺伝子 (*Kiss1*) をノックアウトした雌雄ラットにおいて性成熟が起こらず性腺が著しく萎縮し、性腺刺激ホルモン (黄体形成ホルモン (LH) や卵胞刺激ホルモン (FSH)) 分泌が著しく抑制されることから明らかである。特に、視床下部弓状核に局在するキスペプチンニューロンは、雌雄における GnRH/LH パルス状分泌を制御する卵胞発育および精子形成、性ステロイドホルモン合成を制御する中枢であり、前腹側室周囲核 (AVPV、動物種によっては視索前野) に局在する同ニューロンは、雌において GnRH/LH サージを制御する排卵中枢であると考えられている。弓状核のキスペプチンニューロンには、ニューロキニン B (NKB) およびダイノルフィン A (Dyn) の2つのペプチドが共発現することから、頭文字を取って KNDy ニューロンとも呼ばれ、卵胞発育/精子形成に必須の GnRH/LH パルスジェネレータであるとの説が有力である。

2. 研究の目的

本研究は、哺乳類において発達期の脳への性ステロイドホルモン (エストロゲン) の感作が、生涯にわたり生殖機能を抑制するメカニズムの解明を目指し、発達期のエストロゲンが *Kiss1* 発現を特異的かつ不可逆に抑制するプログラミング機構を解明することを目的とする。具体的には、発達期の脳へのエストロゲン様物質の投与が脳内の *Kiss1* 発現に及ぼす効果、および性腺刺激ホルモン分泌、性腺での配偶子形成に及ぼす効果を検討し、エストロゲンが *Kiss1* 遺伝子特異的に抑制効果を有するか否かを検討することを目的とした。

3. 研究の方法

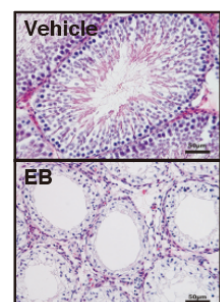
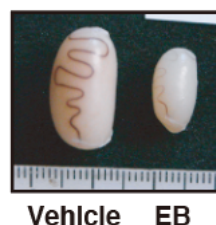
Wistar-Imamichi 系雄ラットをモデルとして用いた。雄出生直後 (脳の発達期) の雄ラットに、エストロゲン (estradiol benzoate, EB) を10日間毎日投与し、それらの個体が9~11週齢に達し、成熟した後に生殖機能を評価するための実験に供した。動物を去勢し、発達期の EB 投与による精巣での精子形成に及ぼす影響、パルス状 LH 分泌とテストステロン分泌に及ぼす影響、および脳内の *Kiss1* 発現およびその他の神経ペプチド遺伝子発現に及ぼす影響を検討した。



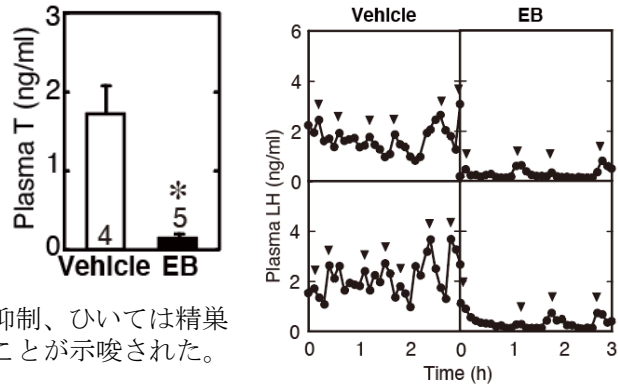
- 1) 精巣のパラフィン切片を用い、定法に従って染色し、精巣を組織学的に検討した。
- 2) 去勢時に採血した血液を用いてテストステロン濃度を測定した。去勢2週間後に頸静脈から右心房にシリコンカテーテルを留置し、翌日パルス状 LH 分泌をみるため3時間6分間隔で採血し血中 LH 濃度を RIA により測定した。
- 3) 去勢2週間後に、動物の脳を還流固定した。視床下部を含む領域の切片を作製し、免疫組織化学によりキスペプチン発現を、*in situ hybridization* (ISH)法により *Kiss1* 発現を可視化した。さらに、弓状核の *Kiss1* および KNDy 遺伝子、すなわち NKB 遺伝子 (*Tac3*)、Dyn 遺伝子 (*Pdyn*) およびキスペプチン受容体遺伝子 (*GPR54*) 発現を RT-PCR 法により定量解析した。加えて弓状核に発現する非 KNDy ニューロンの神経ペプチドとして、成長ホルモン放出ホルモン遺伝子 (*Ghrh*)、プロオピオメラノコルチン遺伝子 (*Pomc*) および Agouti-Related Peptide 遺伝子 (*Agrp*) の発現を ISH により可視化した。
- 4) 新生仔期 EB 投与群における LH 分泌の抑制がキスペプチンの抑制によることを検討するために、外因性のキスペプチンを静脈内に投与し、LH 分泌の回復がみられるかどうかを確認した。さらに、新生仔期の EB 投与により脳内の GnRH 発現への効果を確認した。

4. 研究成果

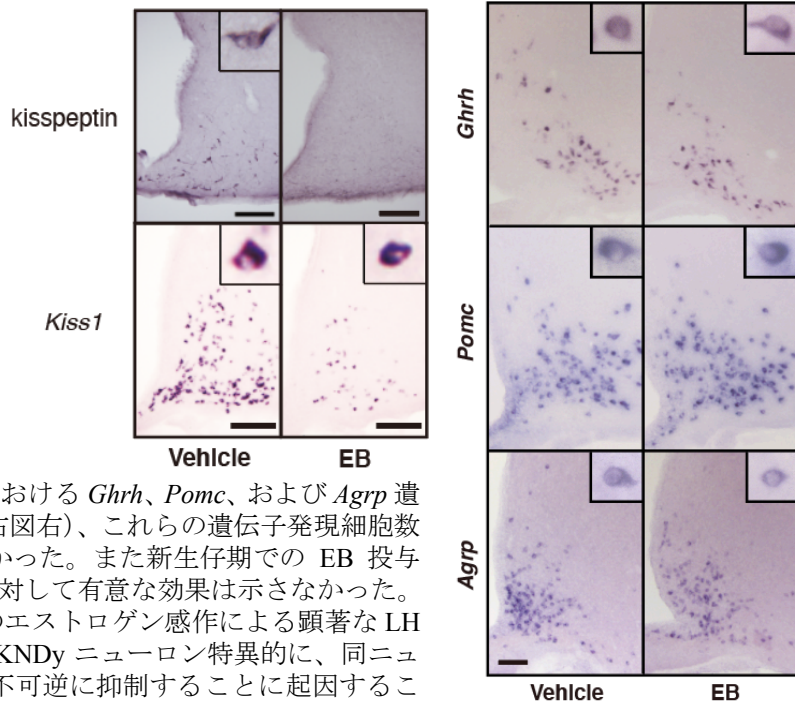
1) 新生仔期に EB 投与した雄ラット群において、顕著な精巣の萎縮が認められ (右図左)、精細管における精子形成が、溶媒を投与した対照群 (Vehicle) と比べて著しく抑制された (右図右) ことから、発達脳へのエストロゲン感作が生涯にわたり生殖機能を抑制することが明らかになった。



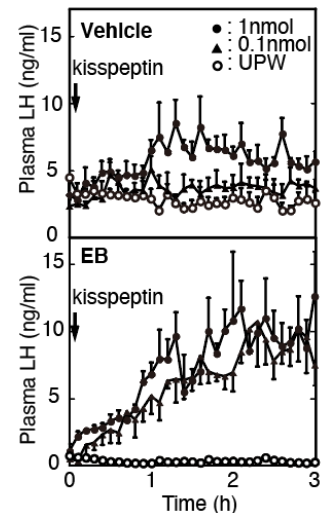
2) 新生仔期に EB 投与した雄ラット群において、血中のテストステロン (T) 濃度が著しく低下し、その濃度は対照群 (Vehicle) に比べて有意に低下した (右図左)。また、新生仔期 EB 投与群において、パルス状 LH 分泌が顕著に抑制され、平均血中 LH 濃度、LH パルス頻度、LH パルス振幅が、対照群に比べて有意に抑制された。これらのことから、発達脳へのエストロゲン感作による不可逆的な性腺機能抑制は、下垂体からの性腺刺激ホルモン分泌の抑制、ひいては精巣からのテストステロン分泌抑制に起因することが示唆された。



3) 新生仔期 EB 投与群において、弓状核におけるキスペプチンおよび *Kiss1* 発現が顕著に抑制された (右図左)。さらに、弓状核における *Tac3* および *Pdyn* 発現もまた顕著に抑制され、これらの KNDy ニューロンを構成する 3 遺伝子発現細胞数は、対照群と比べて有意に減少した。この結果から、発達脳へのエストロゲン感作により、弓状核 KNDy ニューロン (キスペプチンニューロン) が不可逆的に抑制されることが明らかとなった。一方で、新生仔期での EB 投与は、弓状核における *Ghrh*、*Pomc*、および *AgRP* 遺伝子発現に影響を及ぼさず (右図右)、これらの遺伝子発現細胞数は、対照群と有意な違いはなかった。また新生仔期での EB 投与は、弓状核での *GPR54* 発現に対して有意な効果は示さなかった。これらの結果から、発達脳へのエストロゲン感作による顕著な LH 分泌抑制は、弓状核における KNDy ニューロン特異的に、同ニューロンにおける遺伝子発現を不可逆的に抑制することに起因することが明らかになった。

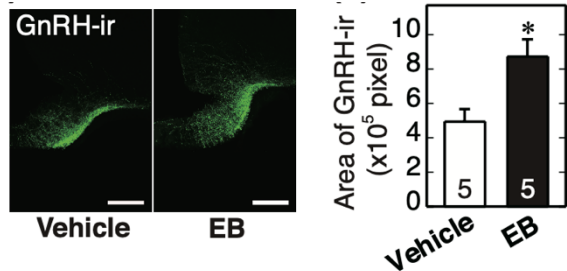


4) 新生仔期に EB を投与したラットおよび溶媒投与対照群 (Vehicle) に外因性のキスペプチンを投与した結果、EB 投与群において LH の顕著な増加が認められた (右図)。興味深いことに、対照群では高用量のキスペプチン投与により LH 分泌は有意に増加した一方で、EB 投与群では低・高用量キスペプチン投与のいずれでも、血中 LH 濃度が有意に増加した。さらに、新生仔期 EB 投与群において、正中隆起での GnRH 免疫陽性が溶媒投与対照群に比べて高いことが確認された (右下図)。また、新生仔期の EB 投与は視索前野での GnRH ニューロン数に影響を及ぼさなかった。これらの結果より、発達脳へのエストロゲン感作による生殖機能抑制は、内因性キスペプチンの合成・放出抑制により、正中隆起からの GnRH 分泌が抑制されることに起因することが示唆された。



結論及び今後の展望

本研究により、出生直後 (脳の発達期) の雄ラットに、エストロゲンを慢性的に感作させると、成長後も性成熟せず不可逆的に生殖機能が抑制されること、さらにこの生涯にわたる生殖機能停止が、生殖中枢である弓状核キスペプチンニューロン、すなわち KNDy ニューロンにおける *Kiss1*、*Tac3* および *Pdyn* 発現の特異的かつ不可逆的な抑制に起因することが明らかになった。今後は、どのようなメカニズムによって、*Kiss1*、*Tac3* および *Pdyn* 発現が特異的かつ不可逆的に抑制されるのかについて、その分子機構を明らかにすることが必要である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 5件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Sugimoto A, Tsuchida H, Ieda N, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 160(2)
2. 論文標題 Somatostatin-somatostatin receptor 2 signaling mediates LH pulse suppression in lactating rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 473-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00882	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 Deura C, Minabe S, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 65(2)
2. 論文標題 Morphological analysis for neuronal pathway from the hindbrain ependymocytes to the hypothalamic kisspeptin neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 129-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-122	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 Minabe S, Sato M, Inoue N, Watanabe Y, Magata F, Matsuda F, Uenoyama Y, Ozawa H, Tsukamura H.	4. 巻 160(5)
2. 論文標題 Neonatal estrogen causes irreversible male infertility via specific suppressive action on hypothalamic Kiss1 neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1223-1233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00732	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 Uenoyama Y, Inoue N, Nakamura S, Tsukamura H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Central mechanism controlling pubertal onset in mammals: a triggering role of kisspeptin.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 312-312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2019.00312	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 Sasaki T, Ito D, Sonoda T, Morita Y, Wakabayashi Y, Yamamura T, Okamura H, Oishi S, Noguchi T, Fujii N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F, Ohkura S.	4. 巻 68
2. 論文標題 Peripheral administration of μ -opioid receptor antagonist stimulates gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in ovariectomized, estrogen-treated female goats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Domest Anim Endocrinol	6. 最初と最後の頁 83-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.domaniend.2018.12.011	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 Ieda N, Hassaneen ASA, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 3(1)
2. 論文標題 Kisspeptin: A Central Regulator of Reproduction in Mammals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 SVU- Int J Vet Sci	6. 最初と最後の頁 10-26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21608/SVU.2019.16569.1027	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 該当する

1. 著者名 Majarune S, Pelden Nima, Sugimoto A, Nagae M, Inoue N, Tsukamura H, Uenoyama Y.	4. 巻 65(5)
2. 論文標題 Ad libitum feeding triggers puberty onset associated with increases in arcuate Kiss1 and Pdyn expression in growth-retarded rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 397-406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-048.	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 該当する

1. 著者名 Matsuda F, Ohkura S, Magata F, Munetomo A, Chen J, Sato M, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 45(12)
2. 論文標題 Role of kisspeptin neurons as a GnRH surge generator: Comparative aspects in rodents and non-rodent mammals.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 2318-2329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14124	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 該当する

1. 著者名 Ieda N, Assadullah, Minabe S, Ikegami K, Watanabe Y, Sugimoto Y, Sugimoto A, Kawai N, Ishii H, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H	4. 巻 67(4)
2. 論文標題 GnRH(1-5), a metabolite of gonadotropin-releasing hormone, enhances luteinizing hormone release via activation of kisspeptin neurons in female rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrine J	6. 最初と最後の頁 409-418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0444	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 該当する

1. 著者名 Horihata K, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 66(2)
2. 論文標題 Retinoblastoma binding protein 7 is involved in Kiss1 mRNA upregulation in rodents.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 125-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-149.	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 Sasaki T, Sonoda T, Tatebayashi R, Kitagawa Y, Oishi S, Yamamoto K, Fujii N, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F, Morita Y, Matsuyama S, Ohkura S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Peripheral administration of SB223412, a selective neurokinin-3 receptor antagonist, suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion by acting on the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in estrogen-treated ovariectomized female goats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-145	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 Minabe S, Nakamura S, Fukushima E, Sato M, Ikegami K, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Tomikawa J, Imamura T, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Inducible Kiss1 knockdown in the hypothalamic arcuate nucleus suppressed pulsatile secretion of luteinizing hormone in male mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-164	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 Ikegami K, Goto T, Nakamura S, Watanabe Y, Sugimoto A, Majorune S, Horihata K, Nagae M, Tomikawa J, Imamura T, Sanbo M, Hirabayashi M, Inoue N, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Conditional kisspeptin neuron-specific Kiss1 knockout with newly generated Kiss1-floxed and Kiss1-Cre mice replicates a hypogonadal phenotype of global Kiss1 knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-026	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 T. Goto, M. Hirabayashi, Y. Watanabe, M. Sanbo, K. Tomita, N. Inoue, H. Tsukamura, Y. Uenoyama.	4. 巻 -
2. 論文標題 Testosterone supplementation rescues spermatogenesis and in vitro fertilizing ability of sperm in Kiss1 knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa092.	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 Suetomi Y, Tatebayashi R, Sonoda S, Munetomo A, Matsuyama S, Inoue N, Uenoyama Y, Takeuchi Y, Tsukamura H, Ohkura S, Matsuda F.	4. 巻 32(6)
2. 論文標題 Establishment of immortalised cell lines derived from female Shiba goat KNDy and GnRH neurones.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroendocrinol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12857.	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 Assadullah, Ieda N, Kawai N, Ishii H, Ihara K, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 17(2)
2. 論文標題 Co-expression of the calcitonin receptor gene in the hypothalamic kisspeptin neurons in female rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 164-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.1002/rmb2.12085	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 該当する

1. 著者名 Sugimoto A, Tsuchida H, Ieda N, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 160(2)
2. 論文標題 Somatostatin-somatostatin receptor 2 signaling mediates LH pulse suppression in lactating rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 473-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1210/en.2018-00882.	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 Deura C, Minabe S, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 65(2)
2. 論文標題 Morphological analysis for neuronal pathway from the hindbrain ependymocytes to the hypothalamic kisspeptin neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 129-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1262/jrd.2018-122.	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 Minabe S, Sato M, Inoue N, Watanabe Y, Magata F, Matsuda F, Uenoyama Y, Ozawa H, Tsukamura H.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Neonatal estrogen causes irreversible male infertility via specific suppressive action on hypothalamic Kiss1 neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1210/en.2018-00732.	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 Sasaki T, Ito D, Sonoda T, Morita Y, Wakabayashi Y, Yamamura T, Okamura H, Oishi S, Noguchi T, Fujii N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F, Ohkura S.	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 Peripheral administration of μ -opioid receptor antagonist stimulates gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in ovariectomized, estrogen-treated female goats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Domest Anim Endocrinol	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.domaniend.2018.12.011.	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 Tsukamura H, Maeda KI, Uenoyama Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fetal/perinatal programming causing sexual dimorphism of the kisspeptin-GnRH neuronal network.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The GnRH Neuron and its Control: Wiley	6. 最初と最後の頁 43-60
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 Uenoyama Y, Inoue N, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 64(6)
2. 論文標題 The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 469-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1262/jrd.2018-110.	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37件(うち招待講演 4件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 美辺詩織、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 発達期雌雄ラットへのエストロゲン曝露による弓状核Kiss1抑制を介した生殖機能不全機構
3. 学会等名 第91回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 束村博子
2. 発表標題 キスペプチンニューロンによる生殖制御メカニズム Kisspeptin neuron as a master regulator of animal reproduction.
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤真梨萌、美辺詩織、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 グルコース濃度低下時に生理機能を制御する神経伝達経路の探索
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 室傍核ダイノルフィンAニューロンは低栄養における生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川悠梨、佐々木拓哉、森島愛、館林亮輝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 GnRHバルス発生中枢制御機構におけるカルシトニン受容体の役割
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1 KOラットを用いた卵胞発育中枢の同定
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 エストラジオールによるKiss1発現制御候補因子Rbbp7発現変動の検討
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1コンディショナルノックアウトラットを用いたGnRHパルスジェネレーターの同定
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤真梨萌、美辺詩織、渡辺雄貴、後藤哲平、三宝誠、平林真澄、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 低栄養による性腺刺激ホルモン分泌の抑制を担う神経伝達経路とグルコースセンサーの同定
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木拓哉、森島愛、中西真梨菜、鈴村玲香、館林亮輝、北川悠梨、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 シバヤギのパルス状GnRH分泌制御メカニズムにおけるセロトニンの役割
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に関わる神経経路は室傍核ダイノルフィンAニューロンを仲介する
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 Kiss1発現制御候補因子Rbbp7発現に及ぼすエストラジオールの影響
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川悠梨、佐々木拓哉、森島愛、館林亮輝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 パルス状GnRH分泌制御機構におけるカルシトニン受容体の役割
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 哺乳類の排卵を制御する脳内メカニズム
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野山賀久、Majorune Sutisa、Pelden Nima、井上直子、束村博子
2. 発表標題 栄養状態が性成熟の到来を制御するメカニズムの解明
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤真梨萌、美辺詩織、渡辺雄貴、後藤哲平、三宝誠、平林真澄、井上直子、上野山賀久、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 栄養による生殖機能・血糖・摂食調節を担うエネルギーセンサーと神経経路の同定
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 束村博子
2. 発表標題 哺乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズム
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に室傍核ダイノルフィンAニューロンが関与する
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核ダイノルフィンA ニューロンは低栄養時の生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 令和元年度 東海畜産学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minabe, S. and Tsukamura, H.
2. 発表標題 Neonatal exposure to estrogen causes irreversible infertility via specific suppressive action on hypothalamic Kiss1 neurons.
3. 学会等名 International Conference on Advances in Biological Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井上直子、土田仁美、山田晃熙、土肥由莉、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 排卵中枢キスペプチンニューロンを上位から制御するATP-プリン受容体シグナリングの役割
3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核ダイノルフィンAニューロンが低栄養による黄体形成ホルモン分泌抑制を仲介する
3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井上直子、石垣蓮、高橋あい、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 プリン作動性シグナルによるキスペプチンニューロンを介した排卵制御
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 脳内グルコース利用阻害による黄体形成ホルモン(LH)分泌抑制への室傍核ダイノルフィンAニューロンの関与の可能性
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 キスペプチン遺伝子発現制御を担うヒストン修飾関連因子の探索
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核(PVN)に局在するダイノルフィンAニューロンが低栄養時の黄体形成ホルモン(LH)の分泌抑制に関与する可能性
3. 学会等名 第33回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養による生殖機能抑制における室傍核ダイノルフィンAニューロンの関与の可能性
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、前多敬一郎、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1KOラットを用いたGnRHパルス発生機構の同定
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋あい、石垣蓮、出浦慎哉、上野山賀久、束村博子、井上直子
2. 発表標題 プリン作動性ニューロンの作用部位としてのAVPVキスペプチンニューロンの役割
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 新規なキスペプチン遺伝子 (Kiss1) 発現制御因子の探索
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木拓哉、園田朋也、大石真也、藤井信孝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、前多敬一郎、松田二子、大蔵聡
2. 発表標題 ニューロキニンB受容体拮抗剤の経口投与はパルス状LH分泌を抑制する
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 出浦慎哉、美辺詩織、池上花奈、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 後脳上衣細胞から視床下部キスペプチンニューロンへ入力する神経経路の形態学的解析
3. 学会等名 第45回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡本沙季、池上花奈、小林憲太、井上直子、前多敬一郎、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 Kiss1ラット弓状核へのKiss1遺伝子導入によるLHパルスの回復
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土田仁美、河合成美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に視床下部室傍核ダイノルフィンAニューロンが関与する
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西真莉菜、堀畑慶、河合成美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部セロトニン-5-HT2C型受容体シグナリングの生殖機能促進効果
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 キスペプチン遺伝子発現を制御するヒストン修飾関連因子の探索
3. 学会等名 第23回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本有沙、土田仁美、家田菜穂子、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 ソマトスタチン-ソマトスタチン受容体2系は泌乳期のパルス状黄体形成ホルモン分泌抑制を仲介する
3. 学会等名 第23回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 束村博子ら	4. 発行年 2020年
2. 出版社 インターズー	5. 総ページ数 351
3. 書名 繁殖生物学改訂版	

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----