

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2010～2014

課題番号：22227002

研究課題名(和文)生殖制御における新規脳内分子機構の解明

研究課題名(英文) Demonstration of Novel Brain Molecular Mechanisms Regulating Reproduction

研究代表者

筒井 和義 (TSUTSUI, KAZUYOSHI)

早稲田大学・教育・総合科学学術院・教授

研究者番号：20163842

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 167,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究により、我々が発見した新規脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)は生殖腺の機能と生殖行動の発現を抑制することが見いだされた。次に、GnIH作用の分子機構、GnIH発現の分子制御機構、GnIH作用の生理的意義などが明らかになった。さらに、GnIHの起源は原索動物と棘皮動物に遡ることやGnIHの分子進化が明らかになった。また、GnIH発現の異常が生殖腺の機能に障害を導くことがわかった。新規脳ホルモンであるGnIHに着目した本研究により、生殖制御における新規脳内分子機構が解明された。

研究成果の概要(英文)：We have provided a new concept on the basis of the discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a hypothalamic neuropeptide inhibiting pituitary gonadotropin release. Our studies have demonstrated that GnIH acts on gonadotropes in the pituitary and gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the hypothalamus via GnIH receptor to reduce reproduction by the decrease of gonadotropin release. We have further demonstrated that GnIH has an evolutionarily conserved role in controlling reproduction across chordates, from amphioxus to human. Following the discovery of GnIH in humans, we have shown that GnIH is a player for induction of reproductive dysfunction. We have also demonstrated that GnIH inhibits not only reproduction but also reproductive behavior. It appears that GnIH acts on the pituitary and the brain to serve physiological and behavioral functions. Thus, our studies focused on GnIH have demonstrated novel brain molecular mechanisms regulating reproduction.

研究分野：生物学； 科研費の分科・細目：基礎生物学・形態・構造

キーワード：視床下部ホルモン 脳下垂体ホルモン 発現制御 シグナル伝達 生殖 生殖行動 生殖機能異常 分子進化

1. 研究開始当初の背景

生殖制御の脳機構は古典的脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の働きにより説明がなされてきたが、我々が発見した新規脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)により、それまでの定説が覆された。GnIHの発見により、新しい研究領域が萌芽した。今後は、GnIHに着目した「生殖制御における新規脳内分子機構」を明らかにする必要がある。GnIHはヒトを含めた全ての脊椎動物に存在することから、ヒト生殖機能異常の分子基盤を得ることが可能になった。GnIHは原索動物にも存在する可能性があり、生物学的観点から動物界におけるGnIHの起源と分子進化を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

GnIHによる「生殖制御における新規脳内分子機構」を解明するために、(1) GnIH生殖抑制作用の分子機構、(2) GnIH発現の分子制御機構、(3) 生殖腺におけるGnIHの局所作用機構、(4) GnIHによる生殖行動の発現制御機構、(5) GnIH作用の生理的意義、(6) GnIHによるヒト生殖機能異常の分子機構、(7) 動物界におけるGnIHとGnIH受容体の起源と分子進化などを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) GnIHの標的細胞である生殖腺刺激ホルモン産生細胞(細胞株LβT2)、GnRHニューロン(細胞株GT1-7)、kisspeptinニューロン(細胞株rHypoE22)におけるGnIHのシグナルカスケードを解析する。(2) 松果体と網膜で作られるメラトニン、生殖制御鍵遺伝子DIO2が合成する活性型甲状腺ホルモン(T₃)、ストレスホルモンであるグルココルチコイドによるGnIH発現の分子制御機構を解析する。(3) 生殖腺に発現するGnIHの局所作用を性ステロイド合成と配偶子形成に着目して解析する。(4) GnIHによる生殖行動の発現制御機構を生殖行動を制御するニューロンを同定して解析する。(5) GnIH遺伝子をノックダウン、ノックアウトしてGnIH作用の生理的意義とGnIHの新しい生理作用を解析する。(6) ヒト生殖機能異常にはGnIHとGnIH受容体が関与することを明らかにするために、ヒト生殖機能異常症患者のDNA検体を集積してGnIH遺伝子とGnIH受容体遺伝子の変異解析を行う。(7) 原索動物からGnIHとGnIH受容体を同定して、遺伝子のシテニー解析を行う。

4. 研究成果

(1) GnIHはGnIH受容体が存在する生殖腺刺激ホルモン産生細胞に作用してcAMP合成を低下させ、ERKのリン酸化を阻害して生殖腺刺激ホルモンの放出と合成を抑制するという新しい生殖抑制機構を発見した。さらに、GnIH受容体はGnRHニューロンとkisspeptinニューロンにも存在していることを見いだした。GnIHはこれらのニューロンに作用してニューロン活動を上位から抑制

していることを明らかにした。(2) GnIHニューロンにはメラトニン、グルココルチコイド、活性型甲状腺ホルモン(T₃)の受容体が存在していることを明らかにした。次に、GnIHニューロンにおけるこれらのホルモンによるGnIH発現の分子制御機構を解析した。その結果、メラトニンとグルココルチコイドによるGnIH発現の促進作用と活性型甲状腺ホルモン(T₃)によるGnIH発現の抑制作用の分子機構が明らかになった。(3) GnIHの局所作用により、卵巣の顆粒膜細胞と精巣の間質細胞に存在するステロイド合成酵素(3β-水酸基脱水素酵素など)の発現と活性が低下して性ステロイド合成と配偶子形成が抑制されることを明らかにした。(4) GnIHは脳内に発現するエストロゲン合成酵素(チトクロムP450arom)の脱リン酸化を導き、エストロゲン合成を増加させて生殖行動の発現を制御するという行動発現の新しい脳内分子制御機構を発見した。(5) GnIH遺伝子をノックダウンしたウズラとノックアウトしたマウスの解析により、GnIHの生殖抑制作用を証明した。さらに、GnIHは動物の覚醒と求愛行動を抑えるという新しい生理作用を発見した。(6) 生殖機能異常症患者のDNA検体を用い、次世代シーケンサーによりGnIH遺伝子とGnIH受容体遺伝子の変異解析と機能解析を行った。その結果、GnIH遺伝子とGnIH受容体遺伝子の変異が生殖機能異常に関与することを見いだした。さらに、GnIHの低下により春期早発が導かれることが示唆された。(7) 原索動物(ナメクジウオ)と棘皮動物(ヒトデ)からGnIHとGnIH受容体の祖先型遺伝子を同定した。霊長類から無顎類に至る全ての脊椎動物と原索動物・棘皮動物から同定したGnIHとGnIH受容体の遺伝子のシテニー解析を行い、GnIHとGnIH受容体の起源と分子進化を明らかにした。本研究より、古典的な理解とは遥かにかけ離れた「生殖制御における新規脳内分子機構」が解明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計163件)

原著論文(計100件)

1. T. Sasanami (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者11名), A unique mechanism of successful fertilization in a domestic bird. *Sci. Rep.* 5:7700, 2015, doi: 10.1038/srep07700. 査読有
2. S. Anjum, A. Krishna and **K. Tsutsui**, Inhibitory roles of the mammalian GnIH ortholog RFRP-3 in testicular activities in adult mice. *J. Endocrinol.* 223:79-91, 2014, doi: 10.1530/JOE-14-0333. 査読有
3. Y. Tobar, Y. L. Son, T. Ubuka, Y. Hasegawa and **K. Tsutsui**, A new pathway mediating social effects on the endocrine system: female presence acting via norepinephrine release stimulates gonadotropin-inhibitory hormone in the paraventricular nucleus and suppresses luteinizing hormone in quail. *J. Neurosci.*

- 34:9803-9811, 2014, doi:
10.1523/JNEUROSCI.3706-13.2014. 査読有
4. T. Osugi (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 7 名), Evolutionary origin of GnIH and NPFF in chordates: Insights from novel amphioxus RFamide peptides. *PLoS ONE* 9:e100962, 2014, doi:
10.1371/journal.pone.0100962. 査読有
 5. Y. L. Son (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 8 名), Molecular basis for the activation of gonadotropin-inhibitory hormone gene transcription by corticosterone. *Endocrinology* 155:1817-1826, 2014, doi:
10.1210/en.2013-2076. 査読有
 6. T. Ubuka (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 8 名), Hypothalamic inhibition of socio-sexual behaviour by increasing neuroestrogen synthesis. *Nat. Commun.* 5:Article number 3061, 2014, doi:
10.1038/ncomms4061. 査読有
 7. T. Osugi (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 8 名), Molecular evolution of Kiss2 genes and peptides in vertebrates. *Endocrinology* 154:4270-4280, 2013, doi:
10.1210/en.2012-2267. 査読有
 8. D. J. Piekarski (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 8 名), Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm. Behav.* 64:501-510, 2013, doi:
10.1016/j.yhbeh.2013.06.006. 査読有
 9. F. Maekawa (筆頭著者), **K. Tsutsui** (7 番目) et al. (著者 19 名), A genetically female brain is required for a regular reproductive cycle in chicken brain chimeras. *Nat. Commun.* 4:Article number 1372, 2013, doi:
10.1038/ncomms2372. 査読有
 10. S. Haraguchi, S. Hara, T. Ubuka, M. Mita and **K. Tsutsui**, Possible role of pineal allopregnanolone in Purkinje cell survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 109:21110-21115. *MDLinx 4345182* January 9, 2013, 2012, doi:
10.1073/pnas.1210804109. 査読有
 11. T. Osugi (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 7 名), Evolutionary origin of the structure and function of gonadotropin-inhibitory hormone: Insights from lampreys. *Endocrinology* 153:2362-2374, 2012, doi: 10.1210/en.2011-2046. 査読有
 12. Y. L. Son, T. Ubuka, R. P. Millar, H. Kanasaki and **K. Tsutsui**, Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits GnRH-induced gonadotropin subunit gene transcriptions by inhibiting AC/cAMP/PKA-dependent ERK pathway in L β T2 cells. *Endocrinology* 153:2332-2343, 2012, doi: 10.1210/en.2011-1904. 査読有
Global Medical Discovery: Key Scientific Article June 18, 2012
 13. H. Oishi (筆頭著者), T. Osugi (4 番目), **K. Tsutsui** (5 番目) et al. (著者 8 名), The human gonadotropin-inhibitory hormone ortholog RFamide-related peptide-3 suppresses gonadotropin-induced progesterone production in human granulosa cells. *Endocrinology* 153:3435-3445, 2012, doi:
10.1210/en.2012-1066. 査読有
 14. T. Ubuka (筆頭著者), **K. Tsutsui** (12 番目) et al. (著者 14 名), RNA interference of gonadotropin-inhibitory hormone gene induces arousal in songbirds. *PLoS ONE* 7:e30202, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0030202. 査読有
 15. S. Haraguchi (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 9 名), Acute stress increases the synthesis of 7 α -hydroxypregnenolone, a new key neurosteroid stimulating locomotor activity, through corticosterone action. *Endocrinology* 153: 794-805, 2012, doi: 10.1210/en.2011-1422. 査読有
 16. T. Ubuka, K. Inoue, K. Ukena, L. J. Kriegsfeld and **K. Tsutsui**, Identification, expression, and physiological functions of Siberian hamster gonadotropin-inhibitory hormone. *Endocrinology* 153: 373-385, 2012, doi: 10.1210/en.2011-1110. 査読有
 17. T. Osugi, K. Uchida, M. Nozaki and **K. Tsutsui**, Characterization of novel RFamide peptides in the central nervous system of the brown hagfish: isolation, localization, and functional analysis. *Endocrinology* 152:4252-4264, 2011, doi:
10.1210/en.2011-1375. *News and Views*, Hagfish, genome duplications, and RFamide neuropeptide evolution. *Endocrinology* 152:4010-4013, doi: 10.1210/en.2011-1694. 査読有
 18. P. Singh, A. Krishna, R. Sridaran and **K. Tsutsui**, Immunohistochemical localization of GnRH and RFamide-related peptide-3 during estrous cycle of mouse: Their potential role in the ovarian activity. *J. Mol. Histol.* 42:371-381, 2011, doi: 10.1007/s10735-011-9340-8. 査読有
 19. M. Hatori (筆頭著者), **K. Tsutsui** (10 番目) et al. (著者 11 名), Light-dependent and circadian clock-regulated activation of SREBP, XBP1 and HSF pathways in the pineal gland. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108:4864-4869, 2011, doi: 10.1073/pnas.1015959108. 査読有
 20. V. S. Chowdhury, T. Ubuka, T. Osugi, T. Shimura and **K. Tsutsui**, Identification, localization and expression of LPXRFamide peptides, and melatonin-dependent induction of their precursor mRNA in the newt brain. *J. Endocrinol.* 209:211-220, 2011, doi:
10.1530/JOE-10-0494. 査読有
 21. P. Singh, A. Krishna and **K. Tsutsui**, Effects of gonadotropin-inhibitory hormone on folliculogenesis and steroidogenesis of cyclic mice. *Fertil. Steril.* 95:1397-1404, 2011, doi:
10.1016/j.fertnstert.2010.03.052. 査読有
 22. K. Ukena (筆頭著者), T. Osugi (7 番目), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 11 名), Identification, localization and function of a novel avian hypothalamic neuropeptide, 26RFa, and its cognate receptor, GPR103. *Endocrinology* 151:2255-2264, 2010, doi:
10.1210/en.2009-1478. 査読有
 23. S. Haraguchi, T. Koyama, I. Hasunuma, H. Vaudry and **K. Tsutsui**, Prolactin increases the synthesis of 7 α -hydroxypregnenolone, a key

- factor for induction of locomotor activity, in breeding male newts. *Endocrinology* 151:2211-2222, 2010, doi: 10.1210/en.2009-1229. 査読有
24. M. Doi (筆頭著者), **K. Tsutsui** (13 番目) et al. (著者 15 名), Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient *Cry*-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat. Med.* 16:67-74, 2010, doi: 10.1038/nm.2061. 査読有 **Faculty of 1000 Must Read**
25. S. Zhao (筆頭著者), **K. Tsutsui** (5 番目) et al. (著者 6 名), RFamide-related peptide (RFRP) and mRNA expression in mammalian testis: Association with the spermatogenic cycle. *Endocrinology* 151:617-627, 2010, doi: 10.1210/en.2009-0978. 査読有
26. S. Sethi, **K. Tsutsui** and C. M. Chaturvedi, Temporal phase relation of circadian neural oscillations alters RFamide-related peptide-3 (RFRP-3), a mammalian gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) homolog, and testicular function in the mouse (*Mus musculus*). *Neuroendocrinology* 91:189-199, 2010, doi: 10.1159/000265760. 査読有
- 他 74 件
- 総説論文 (計 63 件)
1. L. J. Kriegsfeld, T. Ubuka, G. E. Bentley and **K. Tsutsui**, **Review:** Seasonal control of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in birds and mammals. *Front. Neuroendocrinol.* 2015, *in press*, doi:10.1016/j.yfrne.2014.12.001. 査読有
2. T. Osugi, T. Ubuka and **K. Tsutsui**, **Review:** An evolutionary scenario for GnIH in chordates. *J. Neuroendocrinol.* 2015, *in press*, doi:10.1111/jne.12246. 査読有
3. T. Osugi, T. Ubuka and **K. Tsutsui**, **Review:** Evolution of GnIH and related peptides structure and function in the chordates. *Front. Neurosci.* 8:255, 2014, doi: 10.3389/fnins.2014.00255. 査読有
4. **K. Tsutsui** and T. Ubuka, **Review:** Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids: 1) Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) across vertebrates. *Gen. Comp. Endocrinol.* 205:4-10, 2014, doi: 10.1016/j.ygcn.2014.03.006. 査読有
5. **K. Tsutsui** and S. Haraguchi, **Review:** Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids: 2) Discovery of neurosteroids and pineal neurosteroids. *Gen. Comp. Endocrinol.* 205:11-22, 2014, doi: 10.1016/j.ygcn.2014.03.008. 査読有
6. **K. Tsutsui** and S. Haraguchi, **Review:** Biosynthesis and biological action of pineal allopregnanolone. *Front. Cell. Neurosci.* 8:118, 2014, doi: 10.3389/fncel.2014.00118. 査読有
7. K. Ukena, T. Osugi, J. Leprince, H. Vaudry and **K. Tsutsui**, **Review:** Molecular evolution and function of 26RFa/QRFP and its cognate receptor. *J. Mol. Endocrinol.* 52:T119-T131, 2014, doi: 10.1530/JME-13-0207. 査読有
8. T. Ubuka (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 7 名), **Review:** Central and direct regulation of testicular activity by gonadotropin-inhibitory hormone and its receptor. *Front. Endocrinol.* 5:8, 2014, doi: 10.3389/fendo.2014.00008. 査読有
9. **K. Tsutsui**, S. Haraguchi, M. Hatori, T. Hirota and Y. Fukada, **Review:** Biosynthesis and biological actions of pineal neurosteroids in domestic birds. *Neuroendocrinology* 98:97-105, 2013, doi: 10.1159/000353782. 査読有 **Selected for Issue Cover**
10. **K. Tsutsui**, T. Ubuka, G. E. Bentley and L. J. Kriegsfeld, **Review:** Regulatory mechanisms of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) synthesis and release in photoperiodic animals. *Front. Neurosci.* 7: article 60, 2013, doi: 10.3389/fnins.2013.00060. 査読有
11. T. Ubuka, G. E. Bentley and **K. Tsutsui**, **Review:** Neuroendocrine regulation of gonadotropin secretion in seasonally breeding birds. *Front. Neurosci.* 7:article 38, 2013, doi: 10.3389/fnins.2013.00038. 査読有
12. **K. Tsutsui**, S. Haraguchi, Y. Fukada and H. Vaudry, **Review:** Brain and pineal 7 α -hydroxypregnenolone stimulating locomotor activity: identification, mode of action and regulation of biosynthesis. *Front. Neuroendocrinol.* 34:179-189, 2013, doi: 10.1016/j.yfrne.2013.05.002. 査読有
13. T. Ubuka, Y. L. Son, Y. Tobar and **K. Tsutsui**, **Review:** Gonadotropin-inhibitory hormone action in the brain and pituitary. *Front. Endocrinol.* 3:article 148, 2012, doi: 10.3389/fendo.2012.00148. 査読有
14. **K. Tsutsui**, T. Ubuka, G. E. Bentley and L. J. Kriegsfeld, **Review:** Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. *Gen. Comp. Endocrinol.* 177:305-314, 2012, doi: 10.1016/j.ygcn.2012.02.013. 査読有
15. **K. Tsutsui**, **Review:** Neurosteroid biosynthesis and function in the brain of domestic birds. *Front. Endocrinol.* 2:article 37, 2011, doi: 10.3389/fendo.2011.00037. 査読有
16. S. Haraguchi, M. Matsunaga, H. Vaudry and **K. Tsutsui**, **Review:** Mode of action and functional significance of 7 α -hydroxypregnenolone stimulating locomotor activity. *Front. Endocrinol.* 2:article 23, 2011, doi: 10.3389/fendo.2011.00023. 査読有
17. **K. Tsutsui**, S. Haraguchi, M. Matsunaga, K. Inoue and H. Vaudry, **Review:** 7 α -Hydroxypregnenolone, a new key regulator of locomotor activity of vertebrates: Identification, mode of action and functional significance. *Front. Endocrinol.* 1: article 9, 2010, doi: 10.3389/fendo.2010.00009. 査読有
18. **K. Tsutsui** (筆頭著者), T. Osugi (4 番目) et al. (著者 6 名), **Review:** Discovery and evolutionary history of GnIH and kisspeptin: New key neuropeptides controlling reproduction. *J. Neuroendocrinol.* 22:716-727, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02018.x. 査読有

19. L. J. Kriegsfeld (筆頭著者), **K. Tsutsui** (最終著者) et al. (著者 7 名), **Review:** The roles of RFamide-related peptide-3 (RFRP-3) in mammalian reproductive function and behaviour. *J. Neuroendocrinol.* 22:692-700, 2010, doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02031.x. 査読有
20. **K. Tsutsui** (筆頭著者), **T. Osugi** (4 番目) et al. (著者 6 名), **Review:** Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its control of central and peripheral reproductive function. *Front. Neuroendocrinol.* 31:284-295, 2010, doi: 10.1016/j.yfrne.2010.03.001. 査読有
21. **筒井和義** 化学掲示板: 女性ホルモンの量がオスの攻撃性を調整していた! (1月18日日本経済新聞掲載) 筒井和義教授(早稲田大学教育・総合科学学術院/先端生命医科学センター)に聞く 月刊化学(化学同人) 69 巻 3 号: 73, 2014
22. **筒井和義** 総説: 生殖を制御する新規脳ホルモンの作用機構と発現制御機構 Current Topics「New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders」ファイザー社 Kokua 7 巻: 13, 2012
23. **筒井和義**・大杉知裕・戸張靖子・孫ヨリ・産賀崇由 総説: 生殖を制御する新規脳ホルモン GnIH の起源と分子進化 比較内分泌学 38 巻: 76-83, 2012
24. **筒井和義** 「ニューロペプチド-update」生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン Clinical Neuroscience 中外医学社 30 巻 2 号: 223-225, 2012
25. **筒井和義** トピックス: GnIH の発見と GnIH 研究の進展・展望 -鳥類から哺乳類、ヒトへの展開- 比較内分泌学 37 巻: 21-28, 2011
26. **筒井和義** 総説: GnIH による生殖機能調節「成長代謝 (Endocrinology and Metabolism Update)」エルゼビア・ジャパン 2 巻 3 号: 1-3, 2011
27. **筒井和義** GnIH によるゴナドトロピン分泌制御 特集/生殖機能調節の新しい視点 産科と婦人科 (Obstet. Gynecol.; 診断と治療社) 77 巻: 252-258, 2010
- 他 36 件
〔学会発表〕(計 172 件)
- 国際学会 基調・招待講演 (計 46 件)
1. **K. Tsutsui**. Evolution of GnIH structures and functions in chordates. *The 8th International Congress of Neuroendocrinology*, August 17-20, 2014, Sydney, Australia. (基調講演)
 2. **K. Tsutsui. Presidential Lecture:** Progress in comparative endocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids. *The 7th Intercongress Symposium of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology*, March 18-23, 2014, Keelung, Taiwan. (会長講演)
 3. **K. Tsutsui**. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a new key neurohormone regulating reproduction: Discovery, progress and perspective. *The International Conference on Comparative Endocrinology and Physiology*, October 21-23, 2013, Nagpur, India. (基調講演)
 4. **K. Tsutsui. Bargmann-Scharrer Award:** Breakthrough in neuroendocrinology by discovering novel neuropeptides and neurosteroids. *The 17th International Congress of Comparative Endocrinology*, July 15-19, 2013, Barcelona, Spain. (受賞講演)
 5. **K. Tsutsui**. Biosynthesis, mode of action and functional significance of neurosteroids in the Purkinje cell. *The 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer*, November 15-17, 2012, Kanazawa, Japan. (基調講演)
 6. **K. Tsutsui**. Novel mechanisms regulating diurnal and seasonal changes in locomotor activity by 7 α -hydroxypregnenolone, a new bioactive neurosteroid. *The 27th International Congress of the International Society for Chronobiology*, October 3-7, 2012, Delhi, India. (基調講演)
 7. **K. Tsutsui**. Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and advancement of reproductive neuroendocrinology. *The 3rd Meeting of the Japan Branch of the International Neuropeptide Society*, September 29-30, 2012, Kokura, Japan. (招待講演)
 8. **K. Tsutsui**. Evolutionary origin of gonadotropin-inhibitory hormone: Insights from lampreys. *The 7th International Symposium on Fish Endocrinology*, September 1-6, 2012, Buenos Aires, Argentina. (基調講演)
 9. **K. Tsutsui**. Discovery, progress and prospect of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a new key regulator of reproduction. *The 5th BRC-UK International Conference Symposium on Neuroscience*, June 27-29, 2012, Jeju, Korea. (基調講演)
 10. **K. Tsutsui**, G. E. Bentley, T. Ubuka, V. S. Chowdhury, G. Bedecarrats, P. J. Sharp, J. C. Wingfield. Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and advancement of avian neuroendocrinology. *The 10th International Symposium on Avian Endocrinology*, June 5-9, 2012, Gifu, Japan. (基調講演)
 11. **K. Tsutsui. Presidential Lecture:** Create new research directions in comparative endocrinology from Asia and Oceania. *The 7th Congress of the Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology*, March 3-7, 2012, Kuala Lumpur, Malaysia. (会長講演)
 12. **K. Tsutsui** and H. Vaudry. Identification, mode of action and functional significance of 7 α -hydroxypregnenolone, a new key regulator of amphibian locomotion. *The 7th International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurobiology*, July 11-13, 2011, Ann Arbor, USA. (基調講演)
 13. **K. Tsutsui**. Discovery and evolutionary history of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a new key neuropeptide controlling reproduction. *The 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry*, May 31-June 5, 2011, Nagoya, Japan (招待講演)

演)

14. **K. Tsutsui**. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), a new key neurohormone controlling vertebrate reproduction: Biosynthesis, mode of action and functional significance. *The 2011 International Biomodulation Symposium on 'Biomaterials and Biomodelling for Translational Research'*, May 26-28, 2011, Seoul, Korea. (基調講演)
15. **K. Tsutsui**. Novel molecular mechanisms underlying diurnal locomotor rhythms in birds: Coordination of melatonin with 7 α -hydroxypregnenolone, a newly discovered avian neurosteroid. *The 25th International Ornithological Congress*, August 22-28, 2010, Campos do Jordão, Brazil. (基調講演)
16. **K. Tsutsui**. Discovery and evolutionary history of GnIH and kisspeptin, new key neuropeptides controlling reproduction. *The 7th International Congress of Neuroendocrinology*, July 11-15, 2010, Rouen, France. (基調講演)
17. **K. Tsutsui**. Discovery of GnIH: First identification in birds and conservation in mammals. *The Symposium "Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) functions in mammals" at The Endocrine Society's 92nd Annual Meeting*, June 19-22, 2010, San Diego, USA. (基調講演)

他 29 件

国内・国際学会 一般発表 (計 126 件)

1. 筒井和義. 生殖制御の新規脳内分子機構. 日本生殖再生医学会・第 10 回学術集会 設立 10 周年記念特別講演, 2015 年 3 月 22 日, メルパルク京都、京都市. (特別講演)

他 125 件

[図書] (計 12 件)

1. **K. Tsutsui**, P. J. Sharp and R. M. Does, *Special Issue of the 10th International Symposium on Avian Endocrinology, Gen. Comp. Endocrinol.*, 2013, 235 pp.
2. H. Vaudry and **K. Tsutsui**, *The E-Book of Neurosteroids: Frontiers Research Topic, Frontiers in Endocrinology*, Lausanne, 2013, 476 pp.

他 10 件

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 0 件)

[その他]

受賞歴 (計 3 件)

1. 平成 27 年 5 月 9 日, **功労賞**, 国際小脳学会
2. 平成 27 年 4 月 15 日, **文部科学大臣表彰・科学技術賞**, 文部科学省
3. 平成 25 年 7 月 18 日, **Bargmann-Scharrer Award (バーグマン・シャラー賞)**, 国際比較内分泌学会連合

プレスリリース (計 8 件)

1. 平成 26 年 1 月 24 日掲載、科学新聞 「ヒトの攻撃性制御手法開発に期待 生殖抑制

ホルモンが攻撃性を制御する仕組み解明/早稲田大」

2. 平成 26 年 1 月 18 日掲載、朝日新聞 (夕刊)「Q: 微量増 攻撃的に 大量増 おとなしく これ何だ? A: 雄の脳内女性ホルモン」
3. 平成 26 年 1 月 18 日掲載、朝日新聞 DIGITAL 「脳内の女性ホルモン、雄の攻撃性を左右 ウズラで実験」
4. 平成 26 年 1 月 17 日掲載、日本経済新聞 電子版「攻撃性を低減する脳内ホルモン、ウズラで実験 早稲田大」

他 4 件

主催した国際会議・シンポジウム (計 5 件)

1. **主催者: K. Tsutsui** and R. Denver. Symposium on "Neuroendocrinology" *The 8th International Symposium on Amphibian and Reptilian Endocrinology and Neurobiology*, November 9-11, 2014, Okazaki, Japan.
2. **主催者: K. Tsutsui** and B. Schlinger. Symposium on "Avian Neurosteroids: Biosynthesis and Biological Action" *The 26th International Ornithological Congress*, August 18-24, 2014, Tokyo, Japan.
3. **主催者: K. Tsutsui** and H. Vaudry. Symposium on "Neurosteroids-Biosynthesis and New Functions" *The 17th International Congress of Comparative Endocrinology*, July 15-19, 2013, Barcelona, Spain.
4. **主催者: K. Tsutsui**. *The 10th International Symposium on Avian Endocrinology*, June 5-9, 2012, Gifu, Japan.
5. **主催者: K. Tsutsui** and H. Vaudry. Symposium on "Discovery of New Hormones and Functions: From Comparative to General" *The 8th International Congress of Comparative Physiology and Biochemistry*, May 31-June 5, 2011, Nagoya, Japan.

ホームページ等

<http://www.f.waseda.jp/k-tsutsui/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筒井 和義 (TSUTSUI, Kazuyoshi)
早稲田大学・教育総合科学学術院・教授
研究者番号: 2 0 1 6 3 8 4 2

(2) 研究分担者

緒方 勤 (OGATA, Tsutomu)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号: 4 0 1 6 9 1 7 3

(3) 連携研究者

大杉 知裕 (OSUGI, Tomohiro)
公益財団法人サントリー生命科学財団・生物有機科学研究所・研究員
研究者番号: 5 0 5 0 7 9 8 6

(4) 研究協力者

産賀 崇由 (UBUKA, Takayoshi)
BENTLEY, George
KRIEGSFELD, Lance
SOWER, Stacia