

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 3 月 30 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25253092

研究課題名(和文) アロマターゼのアンドロゲン降下作用に着目した新たな排卵誘発法の開発

研究課題名(英文) Aromatase induces ovulation via a reduction of follicular androgen and its application for infertility treatment

研究代表者

生水 真紀夫 (SHOZU, Makio)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：30226302

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 29,900,000円

研究成果の概要(和文)：発育卵胞の排卵は、アロマターゼが卵胞内アンドロゲンレベルを低下させることにより始まるとの仮説を検証し、このコンセプトに基づいた不妊治療の開発を目指して研究を実施した。野生およびアロマターゼKOマウス前胞状卵胞を用いたin vitro体外排卵系により、排卵反応を評価したところ、低濃度のhCGで卵胞を刺激したin vitro PCOSモデルでは、Cyp17a1阻害剤により排卵率・卵丘膨化・卵子成熟度の回復がみられ、仮説が支持された。さらに、体外受精時に得られた非主席小卵胞は高アンドロゲン環境下で一定期間competencyを保っていることを確認し、治療応用の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We tested the hypothesis that aromatase trigger follicular rupture (ovulation) via a reduction of local androgen levels and tried to develop new treatment based on the theory. We developed in vitro PCOS model in which low dose hCG causes ovulatory response low. In this model, Cyp17a1 inhibitor which restored ovulatory responses of the model as well as oocyte maturation. The human oocytes were recovered from small non-dominant follicles of infertile women who underwent IVF-ET therapy. At least one fourth of these oocytes were metaphase II and competent for live birth. This indicates that at least a part of the non-dominant follicles maintains oocyte competency until mid-cycle ovulation despite the high androgen status. Needle aspiration of those follicle and following IVF-ET may be an alternate therapy for those anovulatory women without gonadotropins-induced ovulation.

研究分野：生殖内分泌学、婦人科腫瘍学

キーワード：生殖医学 アロマターゼ

1. 研究開始当初の背景

アンドロゲンは多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の排卵障害に関わっているが、一方で生理的濃度のアンドロゲンは初期卵胞発育に必須である。アンドロゲン濃度の調節機構として、これまで産生系が研究されてきた。

申請者は、アロマターゼによるアンドロゲン消去系による調節が、生理的機能を担っていることに注目している。卵胞では、アロマターゼが「アンドロゲンを低下させる」ことで排卵を調節していると考えている。このアロマターゼ発現が卵胞の運命を決めるとの考え(アロマターゼ仮説)は、卵胞発育における「アンドロゲン主軸説」(アンドロゲン濃度が卵胞の運命を決める)を発展させたものである。この仮説は、さまざまな臨床的・実験的観察と良く符合する。

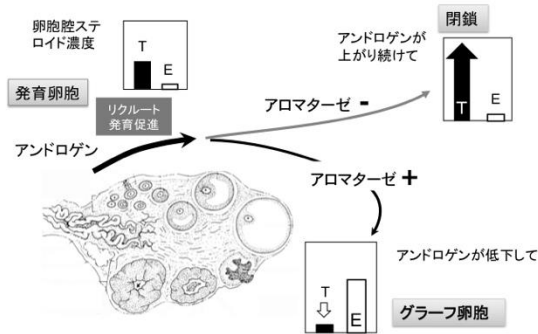


Fig.1 Aromatase hypothesis for follicular development

2. 研究の目的

本研究では、「アロマターゼ主軸説」を検証し、新しい視点からPCOSのアンドロゲン降下治療を開発することを目指す。

「アロマターゼ仮説」によれば、発育卵胞内のアンドロゲン/エストロゲン比(A/E比)が、排卵するか否かを決定する。これを証明するためには、時間的かつ空間的なA/E比の制御が必要である。そこで、本研究では、(1)体外排卵系を用い、(2)特異的阻害薬および遺伝子ノックアウト技術を用いることで、時間的かつ空間的にアロマターゼ活性を厳密に制御して検討を行う。

さらに、「アロマターゼ仮説」によれば、アンドロゲン低下までの間、卵胞内卵子の受精能は保たれているはずである。これを証明するために、非主席卵胞(アンドロゲン持続高値)の卵子が、その受精能を維持していることを示す。これは、アンドロゲン降下が困難な症例に対しては、卵胞より卵子を回収して、体外受精治療に用いることで治療が可能となることを意味している。すなわち、薬剤を用いずにアンドロゲンを分子標的とする新たな治療法の開発につながる。

3. 研究の方法

(1) 動物実験 :

体外排卵系による in vitro assay:

3週齢マウス卵巣より、実態顕微鏡下に31G針を用いて、タイプ3または5a(前胞状卵胞)卵胞を単離し、96穴プレート(低吸着CORNING 3470など)で個別培養した。インスリン・FSH・5%血清等を添加した培地中で5日間の成熟培養を行い、その後hCG(5IU/ml)とEGF(5ng/ml)を添加して、16時間後に、排卵の有無・卵丘膨化・基底膜破綻(BMBD)の有無を評価した。

Conditional aromatase KO マウス :

CRISPER/CAS9を用いて、アロマターゼエクソン9をテトラサイクリン依存性に、in vivo および in vitro で欠損させることができるマウスを作成した。

(2) 臨床研究 :

体外受精患者より了解を得て、非主席卵胞より卵子を回収して体外受精胚移植治療を実施し、受精能・妊孕能を一定期間保持していることを確認した。

4. 研究成果

4-1 動物実験

4-1-1 体外排卵系の最適化

長期接着培養(タイプ3a卵胞、12日間培養)、短期(接着)培養(5a、5日間培養)、短期(浮遊)培養(5a、5日間培養)の3つのモデルについて、卵胞の生存率と排卵率および卵胞形態を指標に最適化を行った。

その結果、長期培養では卵胞の発育率が30%以下と低いこと、接着培養系では莢膜細胞が培養皿に接着して接着面での破裂が傷害されることなどのため、正確な卵胞破裂率の評価が困難と考えられた。種々の条件を検討した結果、発育ステージ5aの卵胞を5日間培養後に、排卵誘起を行う短期浮遊培養が発育率81.3%、排卵率51.3%で、最も適切な体外排卵系であることが明らかとなった。

4-1-2 Conventional KO mouse による検討

Conventional ArKO マウス(CYP19A1のエクソン2の欠失)由来5a卵胞を短期浮遊培養系アッセイに供した。

ArKO マウスでは、卵胞発育と卵胞基底膜破綻は対象群と同率で認められたものの、顆粒膜細胞の膨化率はみられず、卵丘放出は全く認められなかった。(Fig. 4-1-2 a)

ArKO マウスのタイプ5a(~170μm)卵胞の多くに、異常な顆粒膜細胞間スペース(透明体側基底膜と卵胞基底膜とに付着した顆粒膜細胞の間)が存在していることが判明した。莢膜細胞と卵子には形態学的な異常は認められなかった。(Fig. 4-1-2b)

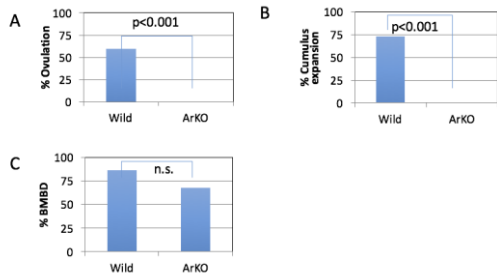


Fig. 4-1-2 a In vitro ovulatory response in ArKO mice derived stage 5a follicles

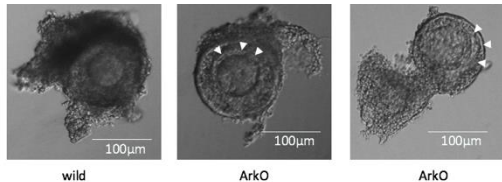


Fig. 4-1-2 b Abnormal spaces in 5a follicles obtained from conventional aromatase KO mouse

これらの結果から、ArKO マウスでは体外排卵系によっても排卵が生じないこと、エストロゲン欠乏による顆粒膜増生障害が前胞状卵胞の形成以前に生じていることが排卵障害の原因となっていることが明らかとなった。したがって、conventional ArKO マウスは、正常な発育卵胞における A/E 比の検討には適切なモデルではないと考えられた。

そこで、今後の検討は(1)野生型マウス卵胞を高アンドロゲンとした PCOS モデルを用いる、(2)conditional ArKO マウスで正常卵胞が形成された後にアロマトラーゼを KO する方法とにより行うこととした。

4-1-3 Aromatase inhibitor を用いた排卵障害モデル

3 週齢 C57BL/6j jel 野生型より採取した 170mm の前胞状卵胞を低吸着プレートで個別培養した。0-1μM のレトロゾールと FSH の存在下で 4 日間の成熟培養を行い、5 日目に hCG, hEGF を添加した。

レトロゾールは、卵胞径の増加に影響を与えることなく、排卵率を用量依存性に低下させた (Fig. 4-1-3a: A)。このモデルに、レトロゾール添加前の培地中エストロゲン濃度 (70

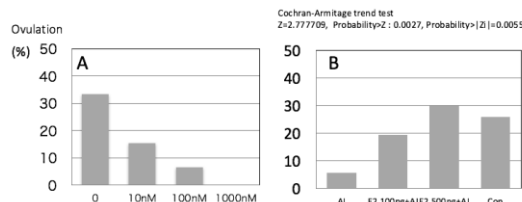


Fig. 4-1-3a Letrozole-induced inhibition of ovulation and the rescue by estradiol

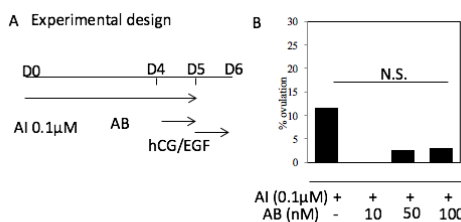


Fig. 4-1-3b Effect of abiraterone on ovulatory responses of AI treated-follicles

-320 pg/ml) に相当する量 (50—250 pg/ml) のエストロゲンを添加したところ、排卵率は用量依存性に回復した (Fig. 4-1-3a: B)。これに対して、培養 4 日目における abiraterone 添加は、排卵率をさらに低下させた (Fig. 4-1-3b)。

培養 6 日目の COC を回収して RT-PCR 法により排卵関連遺伝子の発現を検討した。レトロゾールは、排卵率の低下を反映したプロファイル (Fshr, Has2, ADAMTs1 遺伝子発現の低下) を示した。4 日目における解析では、レトロゾールにより Fshr は増加したが (Fig. 4-1-3c)、hCGR の増加は有意レベルには達しなかった。これに対して、エストラジオール添加は、Fshr 基礎値には影響を与えず、レトロゾールによる Fshr 誘導を阻害することもなかった。エストラジオール添加は、hCGR を有意に増加させたが、その効果はレトロゾールによりキャンセルされなかった (Fig. 4-1-3c)。

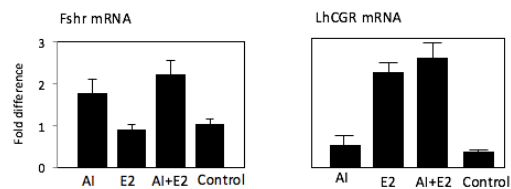


Fig. 4-1-3c Effect of estradiol and letrozole on LHcgr mRNA expression

一般に、Fshr はアンドロゲンにより増殖過程にある顆粒膜細胞で発現が誘導される。その後、顆粒膜細胞は、hCGR を発現して分化に向かう。すなわち、エストロゲンは顆粒膜細胞の増殖を促進することで、結果的に分化・hCGR 発現を誘導すると理解されている。今回の成績から、レトロゾールは FSHR を誘導することで顆粒膜の分化を阻止し、エストロゲンは hCGR 発現を誘導することで排卵を回復させると推測された。しかし、エストラジオールの hCGR に対する作用は、レトロゾールの作用のキャンセルとは解釈できない。このような現象は、A/E 比の効果を導入すると説明できる可能性があるものと思われ、今後詳細な検討が必要と考えられた。

また、今回の実験では abiraterone と letrozole の併用添加は、著しく排卵を抑制し、卵胞破裂の遂行に関連する遺伝子の発現を低下させた。これは、両者の併用によりアンドロゲンだけでなくエストロゲンも高度に欠乏することに起因する非生理的な効果と思われた。

4-1-4 In vitro PCOS モデル

4-1-4A hCG 暴露 PCOS モデルの卵胞発育と排卵反応

体外培養系に hCGβ を添加して新たな PCOS モデルを作成し、その妥当性を検討

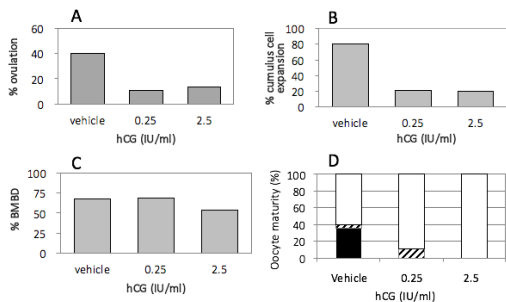


Fig. 4-1-4d Ovulatory responses of hCG-induced PCOS in vitro model

した。その結果、この PCOS モデルが、用量依存性の大型発育停止卵胞数の増加、Fshr 低下過程の欠如、投与量依存性の排卵反応の低下など PCOS に類似した特徴をもつことを確認した (Fig. 4-1-4d)。

このモデルでは、卵丘細胞の膨化が欠如していたが (Fig. 4-1-4d:B)、卵胞基底膜崩壊は正常であった (Fig. 4-1-4d:C)。また、未排卵卵胞の卵子はすべて未熟卵子であった (Fig. 4-1-4d:D)。したがって、本モデルにおける排卵障害は、基底膜の分解系障害ではなく、卵丘細胞の膨化の欠如によるものと考えられた。

なお、このモデルは inhibin A および B の著しい増加を示した。この点について過去に報告がないことから、新たな検討課題と思われた。

4-1-4B Abiraterone による排卵障害の回復

hCG (0.25IU/ml) 添加 PCOS 体外排卵系モデルを用いて、abiraterone による排卵回復効果を検討した (Fig. 4-1-4e)。

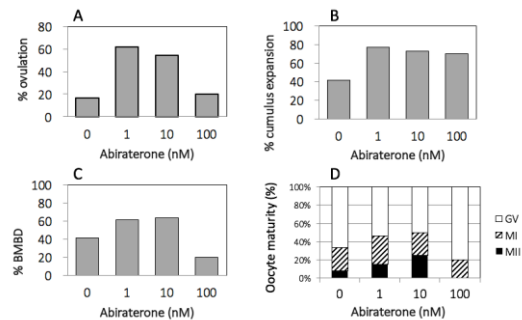


Fig. 4-1-4e Effect of abiraterone acetate on ovulatory responses of hCG-induced in vitro PCOS model

Abiraterone (01-100nM)を培養4日目より24時間作用させたところ、排卵率は17%から62%と著明に改善した。回復は、COC 膨化、基底膜崩壊にも認められた。改善効果は、1nMと10nMで認められ、100nMでは認められなかった。卵子成熟度も abiraterone により改善が認められたが、1nMより10nMでより高い改善効果が見られた点で、排卵率とは異なる改善機序が示唆された。

本実験結果は、成熟卵胞ではアンドロゲン低下処理により、速やかに排卵に向かうことを示しており、本研究の仮説である「アロマトラーゼ主軸説」を支持するものであった。

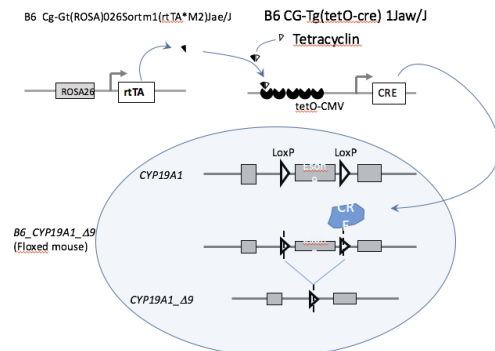


Fig. 4-1-5a Development of CYP19A1 Knock out of follicular cells in vitro

一方、abiraterone 過量の投与は、逆に排卵を阻止したが、これは一定程度のアンドロゲンとエストロゲンが排卵シーケンスの遂行に必要とする 4-1-3 の観察と一致する。

4-1-5 Conditional KO mouse の作成

Cre-loxP システムと tet-O システムを組み合わせた tet-off Cyp19a1 マウスを新たに作成した (Fig 4-1-5a)。Cyp19a1 の活性部位である Exon9 を target とし、①エクソン上流および下流を Cas9 の target としたガイド RNA、②2ヶ所の loxP 配列を組み込んだ相同組み換え vector、③ Cas9 vector の3つをマウスの受精卵 332 個に注入した。そのうち253個の胚を仮親に移植し、34匹のマウスを得た。その2匹で、目的の位置に loxP の knock in が確認された (Cyp19a1 flox マウス)。

このマウスを B6. Cg-Gt (ROSA) 026 Sortm1 (rtTA*M2) Jae/J (テトラサイクリン依存性転写活性化因子 rtTA を発現) と B6. CG-Tg (tetO-cre) 1Jaw/J (rtTA 応答配列をタンデムに配置した tetO 依存性プロモーターを持ち、テトラサイクリン支配下で CRE 発現) を交配させて conditional CYP19A1 KO mouse を作成中である。

このマウスより前胞状卵胞を回収し、体外排卵系を用いることにより、厳密にタイミングを制御したアロマトラーゼ KO を行って実験を行うことが可能である。

4-2 臨床的研究

閉鎖卵胞由来卵子の competency

高アンドロゲン環境下におかれた卵胞内卵子の viability を確認するために、患者の了解を得て、自然周期体外受精胚移植患者(771名)から、小卵胞由来卵子 3557 個を回収し、その

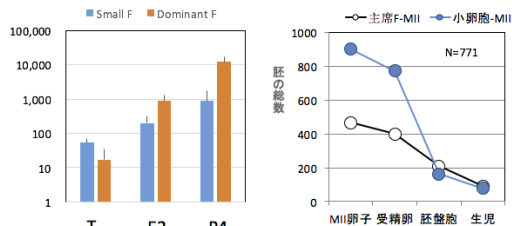


Fig. 4-2 Steroid hormone levels in small follicle fluid (A) and Oocyte competency (B)

うちの成熟卵子 902 個 (25.4%) を用いて体外受精胚移植を実施したところ、最終的に 78 妊娠が得られた。これは、同時に実施された主席卵胞由来妊娠の 90 妊娠とほぼ同数であった。穿刺卵胞液の testosterone 濃度は 53 ± 17 ng/ml で、主席卵胞 (17 ± 18 ng/ml) の 3 倍であり、高アンドロゲン環境下でも排卵期まで少なくとも一部の卵子で competency が保たれることが確認された。

この際、卵胞破裂によってもおよそ半数の卵胞で卵胞内に卵子が留まっている (卵子放出不全) ことを初めて明らかにした。この放出不全はこれまで明らかにされていない原因不明不妊の原因となっている可能性もあり極めて興味深い。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件) (以下全て査読有)

1. Suzuki M, Matsushima J, Yazawa T, Ota S, Kiyokawa T, Sonehara H, Hanawa S, Mitsuhashi A, Shozu M, Nakatani Y. A case of ovarian steroid cell tumor with bizarre nuclear atypia and CTNNB1 mutation. *Pathol Int*. 2017 Mar 8. doi: 10.1111/pin.12524.

2. Kawarai Y, Ishikawa H, Segawa T, Teramoto S, Tanaka T, Shozu M. High serum progesterone associated with infertility in a woman with nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Feb 11. doi: 10.1111/jog.13288.

3. Kaku H, Usui H, Qu J, Shozu M. Mature cystic teratomas arise from meiotic oocytes, but not from pre-meiotic oogonia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016; 55(4):355-64. doi: 10.1002/gcc.22339.

4. Teramoto S, Osada H, Sato Y, Shozu M. Nondominant small follicles are a promising source of mature oocytes in modified natural cycle in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2016 Mar 31. pii: S0015-0282(16)30048-6. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.015.

5. Matsuoka A, Tate S, Nishikimi K, Ishikawa H, Shozu M. Elevated serum progesterone levels in postmenopausal women with mucinous ovarian tumors. *Menopause*. 2016 May; 23(5):544-9. doi: 10.1097/GME.0000000000000587

6. Wang G, Ishikawa H, Sone K, Kobayashi T, Kim JJ, Kurita T, Shozu M. Nonobese diabetic/severe combined immunodeficient murine xenograft model for human uterine leiomyoma. *Fertil Steril*. 2014 May ; 101(5): 1485-1492.e3. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.01.054

7. Fukami M, Suzuki J, Nakabayashi K, Tsunashima R, Ogata T, Shozu M, Noguchi S.

Lack of genomic rearrangements involving the aromatase gene CYP19A1 in breast cancer. *Breast Cancer* 2014 May; 21(3):382-385. doi:10.1007/s12282-013-0471-5

8. Shihara D, Miyado M, Nakabayashi K, Shozu M, Ogata T, Nagasaki K, Fukami M. Aromatase excess syndrome in a family with upstream deletion of CYP19A1. *Clin Endocrinol* 2014 Aug; 81(2): 314-316. Doi. 10.1111/cen.12329.

9. Shozu M, Fukami M, and Ogata T. Understanding the pathological manifestations of aromatase excess syndrome: lessons for clinical diagnosis. *Exprt Rev. Endocrinol. Metab*. 2014; 9(4): 397-409. doi: 10.1586/17446651.2014.926810.

10. Fukami M, Miyado M, Nagasaki K, Shozu M, Ogata T. Aromatase excess syndrome: a rare autosomal dominant disorder leading to pre-or peri-pubertal onset gynecomastia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014 Mar; 11(3): 298-305. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716396

11. Miyauchi O, (以下 10 名省略、7 番目). Efficient Subtractive Cloning of Genes Activated by Lipopolysaccharide and Interferon γ in Primary-Cultured Cortical Cells of Newborn Mice. *PLoS One*. 2013 Nov 11; 8(11):e79236. Doi: org/10.1371/journal.pone.0079236

12. Fukami M, (以下 14 名省略、13 番目). Genomic Basis of Aromatase Excess Syndrome: Recombination-and Replication-Mediated Rearrangements Leading to CYP19A1 Overexpression. *J Clin Ecdocrinol Metab* 2013 Dec. ; 98 (12) E2013-21. doi: 10.1210/jc.2013-2520.

13. 生水真紀夫. 女性のライフステージとエストロゲン-アロマトラーゼとの関わり. *日本女性医学学会雑誌* Apr. 2013 ; 20(3) : 432-438

14. 三橋暁、生水真紀夫. ホルモン療法実践マニュアル 各論 II. 腫瘍分野 12. アロマトラーゼ阻害薬と婦人科がん. *産科と婦人科増刊号* 2013.Mar ; No.80 Suppl.:169-173

[学会発表] (計 27 件)

1. Segawa T, Teramoto S, Miyauchi O, Omi K, Watanabe Y, Kuroda M, Okubo T, Shozu M. Rapid growth and grading system for assisted-hatching blastocysts to predict clinical outcome. 31th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) (2015.6.14-17, Lisbon, Portugal)

2. Ishikawa H, Okubo T, Kobayashi T, Kanetani H, Segawa T, Teramoto S, Shozu M. Expression of luteinizing hormone receptor and concentrations of gonadotropin and sex steroids in non-growing small follicles at oocyte retrieval for in vitro fertilization. IFFS/JSRM International Meeting 2015 in Yokohama (2015.4.26~29, Yokohama, Japan)

3. 小林達也、石川博士、石井久美子、生水真紀夫。アロマトーゼ阻害剤はマウス体外培養卵法の Fshr を増加させる。第 33 回日本受精着床学会総会学術講演会 (2015.11.26~27、TFT ホール、東京都江東区)

4. Kawarai Y, Ishikawa H, Segawa T, Nagano H, Tanaka T, and Shozu M. A Case of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia in Which Aberrant Serum Progesterone Provides a Diagnostic Clue. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & EXPO (ENDO 2014) (2014.6.21~24, Chicago, USA)

5. 河原井麗正、石川博士、柿沼敏行、藤田真紀、金谷裕美、川野みどり、清川貴子、生水真紀夫。高アンドロゲン血症をきたした内分泌腫瘍の 3 例。第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会 (2014.4.18~20、東京国際フォーラム、東京都)

6. 大久保毅、生水真紀夫、石川博士、瀬川智也、宮内修、林輝明、恩田知幸、松尾涼子、上野剛、寺元章吉。自然周期における主席卵胞および小卵胞由来の顆粒膜細胞内 LH 受容体発現量が卵子成熟度と与える影響。第 32 回日本受精着床学会総会・学術講演会 (2014.7.31~8.1、ハイアットリージェンシー東京、東京都新宿区)

7. 石川博士、小林達也、石井久美子、河原井麗正、金谷裕美、藤田真紀、柿沼敏行、生水真紀夫。当科における自然周期、卵巣低刺激周期採卵の検討。第 15 回千葉リプロダクション研究会学術講演会 (2014.10.4、三井ガーデンホテル千葉、千葉県千葉市)

8. Segawa T, Teramoto S, Miyauchi O, Watanabe Y, Hayashi T, Ohkubo T, Onda N, Ueno T, Tsuchiyama S, Shinohara K, Yelian F, Ishikawa H, Shozu M. Oocyte retrieval from collateral follicles improves outcomes of natural or low ovarian stimulus cycle IVF. European Society of Human Reproduction and Embryology Annual Meeting (2013.7.7~10, London, U.K)

9. T. Kakinuma, M. Dyson, M.E. Pavone, D. Monsivais, S. E Bulun, M. Shozu. DNA methyltransferase and Ten-Eleven-Translocation Expression in The Human Endometrium: Regulation by Progesterone and Estrogen. The 9th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility (2013.11.14, Kobe)

10. 河原井麗正、石川博士、小林達也、金谷裕美、藤田真紀、川野みどり、柿沼敏行、永野秀和、田中知明、瀬川智也、寺元章吉、生水真紀夫。不妊を契機に発見された 21 水酸化酵素欠損症の 1 例。第 147 回関東生殖医学会 (2013.4.20、ルークホール、東京都)

11. 瀬川智也、寺元章吉、宮内修、渡邊芳明、篠原一朝、土山哲史、石川博士、柿沼敏行、生水真紀夫。不妊診療における新試薬「iE2」の評価に関する検討。第 147 回関東生殖医学会 (2013.4.20、ルークホール、東京都)

12. 大久保毅、瀬川智也、林輝明、恩田智幸、上野剛、生水真紀夫、寺元章吉。当施設独自に開発した先細採卵針の形状および吸引圧の違いによる小卵胞由来卵子回収成績。第 31 回日本受精着床学会総会・学術講演会 (2013.8.8~9、別府国際コンベンションホール、別府市)

13. 瀬川智也、寺元章吉、宮内修、渡邊芳明、林輝明、大久保毅、恩田智幸、松尾涼子、上野剛、田口智美、水口麻侑子、久手堅舞、篠原一朝、土山哲史、石川博士、柿沼敏行、生水真紀夫。小卵胞由来 MII 卵子を採卵する意義に関する検討。第 31 回日本受精着床学会総会・学術講演会 (2013.8.8~9、別府国際コンベンションホール、別府市)

14. 河原井麗正、石川博士、小林達也、金谷裕美、藤田真紀、川野みどり、柿沼敏行、永野秀和、田中知明、瀬川智也、寺元章吉、生水真紀夫。不妊を契機に診断された 21 水酸化酵素欠損症の 1 例。第 13 回千葉内分泌・代謝談話会 (2013.8.29、千葉大学医学部附属病院、千葉市)

15. 瀬川智也、寺元章吉、宮内修、渡邊芳明、黒田雅子、篠原一朝、土山哲史、石川博士、柿沼敏行、生水真紀夫。自然排卵周期における新試薬「iE2」の評価に関する検討。第 58 回日本生殖医学会学術講演会・総会 (2013.11.15~16、神戸国際会議場、神戸市)

16. 小林達也、生水真紀夫。ほ乳類胎盤のアロマトーゼ活性はテストステロン濃度と比例する。第 18 回日本生殖内分泌学会学術集会 (2013.12.7、シェーンバッハ・サボー、東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

生水 真紀夫 (SHOZU, Makio)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：30226302

(2) 研究分担者

幡野 雅彦 (HATANNO, Masahiko)
千葉大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：20208523

石川 博士 (ISHIKAWA, Hiroshi)
千葉大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：70553973

花岡 英紀 (HANAOKA, Hideki)
千葉大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：80361426

碓井 宏和 (USUI, Hirokazu)
千葉大学・大学院医学研究院・講師
研究者番号：90375634

(3) 連携研究者 (なし)