

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462526

研究課題名(和文) 卵巣機能の低下が中枢・末梢のストレス反応に及ぼす影響とその機序の検討

研究課題名(英文) The effects of ovariectomy on the central and peripheral stress responses

研究代表者

岩佐 武 (IWASA, Takeshi)

徳島大学・病院・特任准教授

研究者番号：00707903

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究によって、卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が感染ストレスに対する中枢組織の反応性を高め、発熱反応を増強することが明らかとなった。一方、心理ストレスに対する反応性は変化しなかったことから、性腺ホルモン低下に伴う変化は、負荷されるストレスの種類によって異なる可能性が示唆された。また、卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が、感染ストレスに対するアディポサイトカインの反応性を変化させることが明らかとなった。アディポサイトカインが感染ストレス反応に関与していることが明らかになっていることから、これらの変化がストレス反応の増強の一因を担うものと推察された。

研究成果の概要(英文)：This study clarified that decrease of serum estradiol level induced by ovariectomy (OVX) increases the central responses to inflammatory stress and that these changes exacerbated febrile response. On the other hand, response to psychological stress was not changed by OVX, indicating that such effects of OVX was specific to inflammatory stress. In addition, this study showed that OVX altered the responses of adipocytokines to inflammatory stress. Because these adipocytokines are related in the stress responses, such changes may be involved in the changes of stress responses induced by OVX.

研究分野：生殖内分泌

キーワード：ストレス 卵巣 視床下部 脂肪組織

1. 研究開始当初の背景

卵巣機能は生殖機能の維持や骨代謝のほか、栄養代謝機能や認知機能など複数の神経・生理機能に関わることが知られている。また近年、性腺機能が低下する閉経後ではストレス反応やストレス関連疾患の発症が増加すること、および血中の性腺ホルモン濃度が感染や敗血症の予後に影響することが報告され、性腺ホルモンとストレス反応の関係が注目されている。これまで国内外の研究グループが性腺ホルモンとストレス反応に関する研究を行ってきたが、報告間で結果の相違が大きく一定の結論は得られていない。この原因として、特に中枢組織でのストレス反応の検討が不足していることが挙げられる。また、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインがストレス反応性に関わることが明らかにされているが、卵巣摘出がこれらの因子の反応性に及ぼす影響はこれまで検討されていない。性腺ホルモンがストレス反応に及ぼす影響とそのメカニズムを解明するには、中枢・末梢レベルを含む包括的な検討が必要と考えられる。また、卵巣摘出によるストレス反応性の変化が、負荷されるストレスの種類により異なるか否かについても検討が必要と考えられる。以上の背景から本研究を着想するに至った。

2. 研究の目的

- (1) 卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が感染ストレスに対する反応性を高める機序について、特に中枢組織の反応性の変化に着目して検討した。
- (2) 卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が感染ストレスに対する反応性を高める機序について、ストレスに対するアディポサイトカインの反応性の変化に着目して検討した。
- (3) 卵巣摘出による性腺ホルモンの低下が、心理ストレスに対する反応性に及ぼす影響について検討した。

3. 研究の方法

- (1) SD 系雌ラットを卵巣摘出群(OVX)と偽手術群(Sham)に振り分けた。OVX 群と Sham 群で、LPS(感染ストレス誘発物質)末梢投与に対する発熱反応、摂食抑制反応、中枢・末梢の炎症関連因子の反応、LPS 中枢投与に対する発熱反応を比較した。
- (2) OVX 群と Sham 群で、LPS 末梢投与に対するアディポサイトカイン(レプチン、アディポネクチン、ビスファチン)の反応性を比較した。
- (3) OVX 群と Sham 群で、心理ストレスに対するストレス反応性を比較した。

4. 研究成果

- (1) OVX 群は Sham 群に比べ、LPS 末梢投与に対する発熱反応・摂食抑制反応が高く、特に中枢組織において、炎症性サイトカインの反応性が高かった。同様に、OVX 群は Sham 群に

比べて、LPS を中枢投与した際の発熱反応も高かった。以上より、卵巣摘出に伴う感染ストレスに対する反応性の増強は、主に中枢組織の機能変化に起因することが判明した。

(2) OVX 群は LPS 投与によって、脂肪細胞におけるアディポネクチン遺伝子発現が高まった。一方、Sham 群ではこのような変化は認められなかった。同様に、OVX 群は Sham 群に比べて、LPS に対するレプチンの反応性が高かった。また、OVX 群は Sham 群に比べて、LPS に対するビスファチンの反応性が高かった。以上より、卵巣摘出に伴う感染ストレスに対する反応性の増強に、アディポサイトカインの反応性の変化が関わることが判明した。

(3) OVX 群と Sham 群で心理ストレス(拘束ストレス)に対する発熱反応に差は認められなかった。卵巣摘出が感染ストレスに対する反応性を高める一方で、心理ストレスには影響を及ぼさない可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 13 件)

1. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Sumika Matsui, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Eri Takiguchi, Takako Kawakita, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui and Minoru Irahara. The sensitivity of adipose tissue visfatin mRNA expression to lipopolysaccharide-induced endotoxemia is increased by ovariectomy in female rats. *Int Immunopharmacol*, 査読有, 2016,35: 243-247.
2. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Mayila Yiliyasi, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, and Minoru Irahara. Effects of chronic testosterone administration on body weight and food intake differ among pre-pubertal, gonadal-intact, and ovariectomized female rats. *Behav Brain Res*, 査読有, 2016,309: 35-43.
3. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Maira Yiliyasi, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, and Minoru Irahara. Developmental changes in the hypothalamic mRNA expression levels of PACAP and its receptor PAC1 and their sensitivity to fasting in male and female rats. *Int J Dev Neurosci*, 査読有, 2016,52: 33-37.
4. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki,

- Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Mayila Yiliyasi, Akira Kuwahara, and Minoru Irahara. Developmental changes in the hypothalamic mRNA levels of nucleobindin-2 (NUCB2) and their sensitivity to fasting in male and female rats. *Int J Dev Neurosci*, 査読有, 2016,49: 46-49.
5. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui, and Minoru Irahara. The advancement of the onset of vaginal opening in female rats subjected to chronic testosterone treatment occurs independently of hypothalamic Kiss1 and RFRP expression. *Neuroendocrinol Lett*, 査読有, 2016, 36: 767-770.
 6. 岩佐 武, 松崎利也, 苛原 稔: 中枢性月経異常, 臨床婦人科産科, vol.70, No.6, 481-485 頁, 2016.
 7. 岩佐 武, 松崎利也, 苛原 稔: ストレスによる生殖機能低下における Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) の意義, 日本生殖内分泌学会雑誌, vol.21, 13-15 頁, 2016.
 8. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Sumika Matsui, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Takako Kawami, Mikio Yamasaki, Masahiro Murakami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui and Minoru Irahara. The effects of ovariectomy and LPS-induced endotoxemia on resistin levels in female rats. *Cytokine*, 査読有, 2015,76: 558-560
 9. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui and Minoru Irahara. Prenatal undernutrition increases the febrile response to lipopolysaccharides in adulthood in male rats. *Int J Dev Neurosci*, 査読有, 2015,44:1-5.
 10. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Munkhsaikhan Munkhzaya, Altankhuu Tungalagsuvd, Takako Kawami, Masahiro Murakami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui, Minoru Irahara. Changes in leptin production/secretion induced in response to septic doses of lipopolysaccharides in gonadally intact and ovariectomized female rats. *J Reprod Immunol*, 査読有, 2014,104-105: 92-95.
 11. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Altankhuu Tungalagsuvd, Munkhsaikhan Munkhzaya, Takako Kawami, Hirobumi Niki, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Hirokazu Uemura, Toshiyuki Yasui, Minoru Irahara. Hypothalamic Kiss1 and RFRP gene expressions are changed by a high dose of lipopolysaccharide in female rats. *Horm Behav*, 査読有, 2014,66: 309-316.
 12. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Sumika Matsui, Munkhsaikhan Munkhzaya, Altankhuu Tungalagsuvd, Takako Kawami, Masahiro Murakami, Takeshi Kato, Akira Kuwahara, Toshiyuki Yasui, Minoru Irahara. The effects of LPS-induced endotoxemia on the expression of adiponectin and its receptors in female rats. *Endocr J*, 査読有, 2014,61: 891-900.
 13. 岩佐 武, 松崎利也, 苛原 稔: 卵巣機能とストレス反応, *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, Vol.21, No.4, 273~277 頁, 2014 年.
- [学会発表](計 12 件)
1. 岩佐 武 ストレスが視床下部における Kiss1 および RFRP 遺伝子発現と生殖機能に及ぼす影響 第 69 回中国四国参加婦人科学会学術講演会 2016 年 9 月 24-25 日 サポートホール高松 (香川県高松市)
 2. Takeshi Iwasa, Toshiya Matsuzaki, Takako Kawami, Munkhsaikhan Munkhzaya, Altankhuu Tungalagsuvd, Minoru Irahara. Hypothalamic Kiss1 and RFRP gene expressions are changed by a high dose of lipopolysaccharide in female rats. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 3. Munkhsaikhan Munkhzaya, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Takako Kawami, Altankhuu Tungalagsuvd, Minoru Irahara. Suppressive effect of immune stress on LH secretion is absent in early neonatal period in rats. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 4. Altankhuu Tungalagsuvd, Toshiya Matsuzaki, Takeshi Iwasa, Munkhsaikhan Munkhzaya, Takako Kawami, Minoru Irahara. Senktide dose not recover suppression of HPG axis induced by acute fasting in male rats. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama,

- Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
5. Mikio Yamasaki, Akira Kuwahara, Yuka Taniguchi, Yuri Yamamoto, Takeshi Iwasa, Kenji Hinokio, Toshiya Matsuzaki, Minoru Irahara, Comparison of AMH and FSH as an indicator of ovarian reserve in ART. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 6. Akira Kuwahara, Kenji Hinokio, Yuka Taniguchi, Yuri Yamamoto, Mikio Yamasaki, Takeshi Iwasa, Minoru Irahara, Clinical significance of estradiol and transvaginal ultrasonography for pregnancy outcomes in natural frozen-thawed blastocyst transfer cycles. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 7. Akiko Abe, Masato Nishimura, Eri Takiguchi, Takako Kawakita, Yuka Taniguchi, Yuri Yamamoto, Mikio Yamasaki, Takeshi Iwasa, Akira Kuwahara, Toshiya Matsuzaki, Minoru Irahara, Survey on oncologist and gynecologist concerned with fertility for cancer survivors in reproductive age. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 8. Masato Nishimura, Eri Takiguchi, Takako Kawakita, Akiko Abe, Yuka Taniguchi, Yuri Yamamoto, Mikio Yamasaki, Takeshi Iwasa, Akira Kuwahara, Toshiya Matsuzaki, Minoru Irahara, Efficacy and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical endometrial hyperplasia in young women. IFFS International Meeting in Yokohama, Japan. Apr26-29, 2015, Yokohama, Kanagawa, Japan, Pacifico Yokohama
 9. 岩佐 武、松崎利也、苛原 稔 卵巣摘出が中枢・末梢のストレス反応に与える影響 第8回日本性差医学・医療学会学術集会 2015年1月31日 ホテルクレメント徳島(徳島県徳島市)
 10. 岩佐 武、松崎利也、苛原 稔 卵巣摘出による中枢・末梢のストレス反応の変化 第87回内分泌学会学術講演会 2014年4月24-26日 福岡国際会議場(福岡県福岡市)
 11. 岩佐 武、松崎利也、Munkhsaikhan Munkhzaya、Altankhuu Tungalagsuvd、馬依拉 伊利亞斯、苛原 稔 卵巣摘出が中

- 枢・末梢のストレス反応に及ぼす影響 第87回日本産科婦人科学会学術講演会 2014年4月22-24日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
12. 岩佐 武、松崎利也、苛原 稔 卵巣摘出が中枢・末梢のストレス反応に及ぼす影響 第66回日本産科婦人科学会学術講演会 2014年4月18-20日 東京国際フォーラム(東京都千代田区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩佐 武 (IWASA, Takeshi)
徳島大学・病院・特任准教授
研究者番号：00707903

(2) 研究分担者

松崎 利也 (MATSUZAKI, Toshiya)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・
准教授
研究者番号：70294692

苛原 稔 (IRAHAHA, Minoru)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学系)・
教授
研究者番号：20160070