

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：37116

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H04027

研究課題名(和文) 新たな遺伝学的アプローチによる下垂体後葉系を基軸とする生体防御反応の統合機構解明

研究課題名(英文) New genetic approaches to investigate integrative defence mechanisms based on hypothalamo-neurohypophysial system

研究代表者

上田 陽一 (UETA, YOICHI)

産業医科大学・医学部・教授

研究者番号：10232745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子改変技術を用いて下垂体後葉ホルモン(バゾプレッシン、オキシトシン)と蛍光タンパクの融合遺伝子およびDREADDsシステムを導入したトランスジェニックラットを作出し、バゾプレッシンおよびオキシトシンを蛍光タンパクにより可視化し、DREADDsシステムではバゾプレッシンおよびオキシトシンニューロン特異的に活性化することができた。これらのラットを用いて、体液の恒常性破綻、加齢、疼痛、性周期・性ホルモン、摂食・飲水行動について検討し、視床下部室傍核を基軸とした下垂体後葉系、正中隆起を介した下垂体前葉系、および脊髄下行系を介して下垂体後葉ホルモンが種々の生体反応に関与してい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

遺伝子改変技術を用いて作出したトランスジェニックラットを用いて、神経内分泌系および自律神経系の統合中枢・司令塔である視床下部室傍核に局在する神経分泌ニューロンの細胞体で産生された下垂体後葉ホルモンが下垂体後葉系、正中隆起を介した下垂体前葉系、および脊髄下行系を介して多彩な生理機能を発揮することを明らかにすることができた。下垂体後葉系を基軸とした体液の恒常性破綻、加齢、慢性疼痛、閉経に関わる生体防御反応の統合とその破綻機構を明らかにすることは超高齢社会を迎えた我が国にとって社会的な意義がある。

研究成果の概要(英文)：Novel transgenic rats expressing the fusion genes of the arginine vasopressin (AVP)-eGFP, oxytocin (OXT)-mRFP1 and AVP-/OXT-hM3Dq-mCherry were generated by the genetic techniques. In AVP-/OXT-hM3Dq-mCherry transgenic rats, AVP/OXT neurons showed mCherry and expressed Fos protein after peripherally administered clozapine-N oxide (CNO). AVP/OXT neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus project their axon terminals to the posterior pituitary, external layer of the median eminence, and spinal cord. We examined the effects of body fluid imbalance, nociceptive stimuli, estrus cycle and ovariectomy with/without replacement of estrogen on AVP/OXT system. We also demonstrated that selective activation of AVP/OXT neurons after peripherally administered CNO caused significant increases of plasma AVP/OXT levels and changed behaviors such as feeding and drinking. These studies revealed that central AVP/OXT systems are involved in various physiological responses to stressful conditions.

研究分野：生理学

キーワード：遺伝子改変動物 下垂体後葉ホルモン バゾプレッシン オキシトシン 体液バランス 疼痛 性周期 ストレス

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

下垂体後葉ホルモンとして知られるバゾプレッシンおよびオキシトシンは視床下部室傍核および視索上核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で合成され、下垂体後葉に投射した軸索終末から神経活動依存的に循環血液中に分泌される。バゾプレッシンは、腎臓の V2 受容体に作用してアクアポリン 2 を介して水の再吸収を促進することから抗利尿ホルモンとも呼ばれる。また、V1a 受容体を介して血管を収縮させる作用や V1b 受容体を介して CRH とともに下垂体前葉からの ACTH 分泌を引き起こす作用もあり、ストレス反応に関与する。一方、オキシトシンは妊娠末期にオキシトシン受容体の発現が増加した子宮筋に作用して分娩を促進し、授乳期には射乳反射を引き起こす。

研究開始当時、バゾプレッシンおよびオキシトシンの末梢作用のみならず、攻撃行動や信頼・社会行動・愛情行動やストレス緩和作用などの中枢性作用が注目されるようになっていた。私たちはそれまでにバゾプレッシンニューロンおよびオキシトシンニューロンを生細胞のまま同定することを可能としたバゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラット (Ueta et al., Endocrinology 2005) およびオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラット (Kato et al., Endocrinology 2011) を用いて蛍光タンパクを指標にそれぞれのニューロンの電気生理学的特性や種々のストレス反応 (Ueta et al., Horm Behav 2011) との関連について検討していたが、それらの特性を明らかにするのみならず、バゾプレッシンおよびオキシトシンの脳内、さらには生体内での生理学的存在意義について解明したいという考えに至った。

当時、神経科学領域においてオプトジェネティクス (光遺伝学) やケモジェネティクス (化学遺伝学) の手法を導入することで神経回路と動物の行動との相関を明らかにしようとする研究が盛んに行われるようになっており、化学遺伝学を応用して薬物によって特異的に活性化される人工受容体 (DREADDs) システムをバゾプレッシン系およびオキシトシン系にも導入しようという発想に至った。

2. 研究の目的

バゾプレッシンは脱水や出血などの体液バランスが破綻したときにその合成・分泌が促進され、体液を生体内に保持しようとする。また、オキシトシンはナトリウム利尿作用や塩分嗜好性の抑制作用が報告されている。そこで、体液バランスの破綻時 (利尿剤の投与、腎不全、腹膜透析、抗がん剤の副作用による嘔気・嘔吐) におけるバゾプレッシンの動態をバゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットを用いて可視化することを試みた。一部はオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いてオキシトシンの動態を可視化することも試みた。オキシトシンにはストレス緩和作用や疼痛抑制作用が報告されている。そこで、疼痛刺激に対するオキシトシンの動態をオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて可視化することを試みた。

バゾプレッシンおよびオキシトシンの合成・分泌は加齢、性周期・性ホルモンによってその動態が変化する可能性がある。そこで、バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットおよびオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて加齢、性周期・性ホルモンによるバゾプレッシンおよびオキシトシンの動態を可視化することを試みた。

さらに、DREADDs システムを導入することにより薬物 (clozapine N-oxide : CNO) の末梢投与によりバゾプレッシンニューロンもしくはオキシトシンニューロンを特異的に活性化することができるバゾプレッシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットおよびオキシトシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットを作出して内因性のバゾプレッシン系およびオキシトシン系を活性化したときの動物の行動への影響を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

成熟雄性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットを用いて、利尿剤 (フロセミド) を腹腔内に投与した場合、腎不全 (腎臓摘出) モデルを作成した場合、腹膜透析液 (ポリエチレングリコール) を腹腔内に投与した場合、抗癌剤 (シスプラチン) を腹腔内に投与した場合、それぞれについてバゾプレッシン-eGFP 蛍光の発現変化を検討した。腹膜透析液の腹腔内投与の場合はオキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットも用いてオキシトシン-mRFP1 蛍光の発現変化を検討した。

成熟雄性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて、慢性神経性疼痛 (片側坐骨神経結紮) モデルを作成し、視床下部オキシトシン-mRFP1 蛍光および脊髄へ投射している軸索のオキシトシン-mRFP1 陽性終末の発現変化を検討した。

雄性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットおよび雄性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて視床下部バゾプレッシン-eGFP 蛍光およびオキシトシン-mRFP1 蛍光の加齢による変化を調べた。

雌性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットおよび雌性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いて性周期による視床下部バゾプレッシン-eGFP 蛍光およびオキシト

シン-mRFP1 蛍光を指標にそれらの動態を調べた。さらに両側卵巣摘除後およびエストロゲン補充後の視床下部バゾプレッシン-eGFP 蛍光およびオキシトシン-mRFP1 蛍光の動態について検討した。

雄性バゾプレッシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットおよび雄性オキシトシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットを用いて、CNO の末梢投与後の血中バゾプレッシンおよびオキシトシン濃度の変化、バゾプレッシンニューロンおよびオキシトシンニューロンの活性化を Fos タンパクの発現を指標に検討した。また、摂食・飲水行動、活動量について検討した。

4. 研究成果

上記の研究手法の①～⑤に対応する主な研究成果は以下の通りである。

成熟雄性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットの腹腔内に利尿剤（フロセミド）を投与後、室傍核大細胞領域および視索上核大細胞性バゾプレッシンニューロンの eGFP 蛍光が有意に増強した（Ueno et al., J Neuroendocrinol 2018）。成熟雄性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットを用いた腹膜透析（ポリエチレングリコール）モデルでは、室傍核大細胞領域および視索上核大細胞性オキシトシンニューロンの mRFP1 の有意な増加が観察された（Ueno et al., Physiol Rep 2020）。なお、腎不全モデル、腹膜透析モデルおよび抗癌剤（シスプラチン）においては、CRH ニューロンが局在する室傍核小細胞領域にバゾプレッシン-eGFP 蛍光が観察された（Ueno et al., J Physiol Sci 2019; Akiyama et al., J Physiol Sci 2020）。

成熟雄性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットの坐骨神経結紮モデルを作成したところ、室傍核大細胞領域および視索上核大細胞性オキシトシンニューロンの mRFP1 蛍光が有意に増強した。さらに、室傍核小細胞性ニューロンのうち特に脊髄へその軸索を投射しているオキシトシンニューロンの mRFP1 蛍光の増強と投射先の軸索終末での mRFP1 蛍光顆粒の有意な増加が観察された（Nishimura et al., Neuroscience 2019）。

雄性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットおよび雄性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットでは、加齢（3, 12, 18, 24 ヶ月）によって室傍核および視索上核におけるバゾプレッシン-eGFP 蛍光およびオキシトシン-mRFP1 蛍光が増大した（Ohno et al., 2018）。興味深いことに、室傍核および視索上核において加齢で増加したウロコルチン免疫陽性細胞とオキシトシン-mRFP1 蛍光がほぼ一致した（Ohno et al., 2018）。

雌性バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットの視床下部バゾプレッシン-eGFP 蛍光は性周期による変化はほとんどなかったが、正中隆起外層の軸索終末でバゾプレッシン-eGFP 陽性線維および顆粒が雌ラットで著明に増加していること、両側卵巣摘除で有意に減少すること、エストロゲンの補充により著明に増加することを明らかにした（Nishimura et al., Sci Rep 2019）。さらに、両側卵巣摘除後の雌性バゾプレッシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットにエストロゲンを補充した上で CNO を腹腔内投与すると血中コルチコステロン濃度が有意に上昇することを確認した（Nishimura et al., Sci Rep 2019）。また、雌性オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットでは、室傍核大細胞領域および視索上核の大細胞性オキシトシンニューロンで発情前期および発情期にオキシトシン-mRFP1 蛍光が有意に増加し、両側卵巣摘除で有意に減少し、エストロゲンの補充により有意に増加することを明らかにした。

成熟雄性バゾプレッシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットに CNO を腹腔内投与すると血中バゾプレッシン濃度が CNO 投与後 10～120 分間にわたり有意に上昇することを確認した。また、深麻酔下で灌流固定後、免疫組織化学的手法により CNO 投与後にバゾプレッシンニューロン特異的に Fos タンパクが発現していることも確認した。成熟雄性バゾプレッシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットでは、摂食・飲水行動が抑制され、体温および活動量のサーカディアンリズムが乱れた（Yoshimura et al., Sci Rep 2017）。成熟雄性オキシトシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットに CNO を末梢投与すると血中オキシトシン濃度が有意に上昇し、深麻酔下で灌流固定後に免疫組織化学的手法によりオキシトシンニューロン特異的に Fos タンパクが発現していることを確認した。オキシトシン-hM3Dq-mCherry トランスジェニックラットの行動解析は現在進行中である。

以上より、視床下部室傍核大細胞領域のみならず小細胞領域のバゾプレッシンニューロンおよびオキシトシンニューロンを基軸とした下垂体後葉系、正中隆起を介した下垂体前葉系、および脊髄下行系を介して種々の生体反応に関与していることが明らかになりつつある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計23件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ohbuchi Toyooki, Saito Takeshi, Yokoyama Toru, Hashimoto Hirofumi, Maruyama Takashi, Suzuki Hideaki, Ueta Yoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Osmotic perception of GABAergic synaptic transmission in the supraoptic nucleus of rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IBRO Reports	6. 最初と最後の頁 58～64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ibror.2020.06.007	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 Tanaka Kentaro, Saito Reiko, Sanada Kenya, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Ueno Hiromichi, Motojima Yasuhito, Matsuura Takanori, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Onaka Tatsushi, Yamamoto Yukiyo, Kusahara Koichi, Ueta Yoichi	4. 巻 129
2. 論文標題 Expression of hypothalamic feeding-related peptide genes and neuroendocrine responses in an experimental allergic encephalomyelitis rat model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170313～170313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2020.170313	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 Ueno Hiromichi, Sanada Kenya, Miyamoto Tetsu, Baba Kazuhiko, Tanaka Kentaro, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Oginosawa Yasushi, Araki Masaru, Sonoda Shinjo, Onaka Tatsushi, Otsuji Yutaka, Ueta Yoichi	4. 巻 8
2. 論文標題 Oxytocin monomeric red fluorescent protein 1 synthesis in the hypothalamus under osmotic challenge and acute hypovolemia in a transgenic rat line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 170313
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.14814/phy2.14558	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 Akiyama Yasuki, Yoshimura Mitsuhiro, Ueno Hiromichi, Sanada Kenya, Tanaka Kentaro, Sonoda Satomi, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Maruyama Takashi, Hirata Keiji, Uezono Yasuhito, Ueta Yoichi	4. 巻 70
2. 論文標題 Peripherally administered cisplatin activates a parvocellular neuronal subtype expressing arginine vasopressin and enhanced green fluorescent protein in the paraventricular nucleus of a transgenic rat	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 14558
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12576-020-00764-z	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 上田 陽一, 吉村 充弘, 丸山 崇	4. 巻 93
2. 論文標題 【自律神経系と内分泌・代謝】神経内分泌系・自律神経系の統合中枢 分子生理学的研究の新戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 146 ~ 151
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 無
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 Sonoda Satomi, Yoshimura Mitsuhiro, Ueno Hiromichi, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Tanaka Kentaro, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Maruyama Takashi, Hashimoto Hirofumi, Okada Yosuke, Tanaka Yoshiya, Ueta Yoichi	4. 巻 75
2. 論文標題 Expression of the genes encoding hypothalamic feeding-related neuropeptides in the streptozotocin-induced diabetic rats with variable hyperglycemia and hyperphagia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropeptides	6. 最初と最後の頁 34 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.npep.2019.03.003	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 Ueno Hiromichi, Miyamoto Tetsu, Sanada Kenya, Nakazono Kazutoshi, Tanaka Kentaro, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Serino Ryota, Otsuji Yutaka, Ueta Yoichi	4. 巻 711
2. 論文標題 Changes in gene expressions of hypothalamic neuropeptides controlling feeding behaviors in bilateral nephrectomized rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134426 ~ 134426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134426	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 Ueno Hiromichi, Serino Ryota, Sanada Kenya, Akiyama Yasuki, Tanaka Kentaro, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Motojima Yasuhito, Saito Reiko, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Miyamoto Tetsu, Tamura Masahito, Otsuji Yutaka, Ueta Yoichi	4. 巻 69(3)
2. 論文標題 Effects of acute kidney dysfunction on hypothalamic arginine vasopressin synthesis in transgenic rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The journal of physiological sciences : JPS	6. 最初と最後の頁 531 ~ 541
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-019-00675-8	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 上野啓通、上田陽一	4. 巻 vol.41 No3
2. 論文標題 利尿薬抵抗性におけるバソプレッシンを介した中枢性機序の解明	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本心脈管作動物質学会 血管	6. 最初と最後の頁 19 ~ 26
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 無
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 Yoshimura Mitsuhiro, Ueta Yoichi	4. 巻 375
2. 論文標題 Advanced genetic and viral methods for labelling and manipulation of oxytocin and vasopressin neurones in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 311 ~ 327
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-2932-9	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 Yokoyama Toru, Terawaki Kiyoshi, Minami Kouichiro, Miyano Kanako, Nonaka Miki, Uzu Miaki, Kashiwase Yohei, Yanagihara Kazuyoshi, Ueta Yoichi, Uezono Yasuhito	4. 巻 30
2. 論文標題 Modulation of synaptic inputs in magnocellular neurones in a rat model of cancer cachexia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12630 ~ e12630
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12630	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 Ueno H., Yoshimura M., Tanaka K., Nishimura H., Nishimura K., Sonoda S., Motojima Y., Saito R., Maruyama T., Miyamoto T., Serino R., Tamura M., Onaka T., Otsuji Y., Ueta Y.	4. 巻 30
2. 論文標題 Up-regulation of hypothalamic arginine vasopressin by peripherally administered furosemide in transgenic rats expressing arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e12603 ~ e12603
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12603	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 Saito Reiko, Tanaka Kentaro, Nishimura Haruki, Nishimura Kazuaki, Sonoda Satomi, Ueno Hiromichi, Motojima Yasuhito, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Yamamoto Yukiyo, Kusuhara Koichi, Ueta Yoichi	4. 巻 112
2. 論文標題 Centrally administered kisspeptin suppresses feeding via nesfatin-1 and oxytocin in male rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 114 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2018.12.003	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 Dayanithi Govindan, Forostyak Oksana, Forostyak Serhiy, Kayano Tomohiko, Ueta Yoichi, Verkhatsky Alexei	4. 巻 8
2. 論文標題 Vasopressin and oxytocin in sensory neurones: expression, exocytotic release and regulation by lactation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-018-31361-1	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 該当する

1. 著者名 Nishimura Kazuaki, Yoshino Kiyoshi, Sanada Kenya, Beppu Hiroki, Akiyama Yasuki, Nishimura Haruki, Tanaka Kentaro, Sonoda Satomi, Ueno Hiromichi, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Ozawa Hitoshi, Ueta Yoichi	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of oestrogen-dependent vasopressin on HPA axis in the median eminence of female rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	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) 10.1038/s41598-019-41714-z	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 Nishimura Haruki, Kawasaki Makoto, Suzuki Hitoshi, Matsuura Takanori, Motojima Yasuhito, Ohnishi Hideo, Yamanaka Yoshiaki, Yoshimura Mitsuhiro, Maruyama Takashi, Saito Reiko, Ueno Hiromichi, Sonoda Satomi, Nishimura Kazuaki, Onaka Tatsushi, Ueta Yoichi, Sakai Akinori	4. 巻 406
2. 論文標題 Neuropathic Pain Up-Regulates Hypothalamo-Neurohypophysial and Hypothalamo-Spinal Oxytocinergic Pathways in Oxytocin-Monomeric Red Fluorescent Protein 1 Transgenic Rat	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 50~61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2019.02.027	査読の有無 無
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 Yoshimura M, Nishimura K, Nishimura H, Sonoda S, Ueno H, Motojima Y, Saito R, Maruyama T, Nonaka Y, Ueta Y.	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 Activation of endogenous arginine vasopressin neurons inhibit food intake: by using a novel transgenic rat line with DREADDs system	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 15728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-16049-2.	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 Saito R, Sonoda S, Ueno H, Motojima Y, Yoshimura M, Maruyama T, Hashimoto H, Tanaka K, Yamamoto Y, Kusahara K, Ueta Y.	4. 巻 655
2. 論文標題 Involvement of central nesfatin-1 neurons on oxytocin-induced feeding suppression in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neurosci Lett	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2017.06.049. Epub 2017 Jul 3.	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 Akiyama Y, Yoshimura M, Nishimura K, Nishimura H, Sonoda S, Ueno H, Motojima Y, Saito R, Maruyama T, Nonaka Y, Hashimoto H, Uezono Y, Hirata K, Ueta Y.	4. 巻 490(3)
2. 論文標題 Activation of central nesfatin-1/NucB2 after intraperitoneally administered cisplatin in rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 794-799
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2017.06.119. Epub 2017 Jun 20.	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 Ohno S, Hashimoto H, Fujihara H, Fujiki N, Yoshimura M, Maruyama T, Motojima Y, Saito R, Ueno H, Sonoda S, Ohno M, Umezū Y, Hamamura A, Saeki S, Ueta Y.	4. 巻 128
2. 論文標題 Increased oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fluorescent intensity with urocortin-like immunoreactivity in the hypothalamo-neurohypophysial system of aged transgenic rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurosci Res	6. 最初と最後の頁 40-49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2017.08.001. Epub 2017 Aug 30.	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 Motojima Y, Matsuura T, Yoshimura M, Hashimoto H, Saito R, Ueno H, Maruyama T, Sonoda S, Suzuki H, Kawasaki M, Ohnishi H, Sakai A, Ueta Y.	4. 巻 356
2. 論文標題 Comparison of the induction of c-fos-eGFP and Fos protein in the rat spinal cord and hypothalamus resulting from subcutaneous capsaicin or formalin injection.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 64-77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroscience.2017.05.015. Epub 2017 May 18.	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 元嶋耐士、上田陽一	4. 巻 54巻3号
2. 論文標題 トランスジェニックラットを用いた視床下部オキシトシンニューロンを介した摂食調節機序の可視化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 209-212
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 無
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 上野啓通、上田陽一	4. 巻 55巻1号
2. 論文標題 トランスジェニックラットを用いたフロセミド末梢投与後の中枢におけるAVP動態および交感神経活性化の可視化	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本自律神経学会雑誌	6. 最初と最後の頁 49
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計45件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 松浦孝紀, 藤谷晃亮, 川崎展, 鈴木仁士, 西村春来, 馬場一彦, 山中芳亮, 大西英生, 上田陽一, 酒井昭典
2. 発表標題 アジュバント関節炎モデルラットにおける視床下部オキシトシン作動性ニューロンでのシナプス前グルタミン酸作動性伝達ならびにフィードバックシステム
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 秋山 泰樹、吉村 充弘、上野 啓通、眞田 賢哉、田中 健太郎、園田 里美、西村 春来、西村 和朗、元嶋 尉士、齋藤 玲子、丸山 崇、平田 敬治、上園 保仁、上田 陽一
2. 発表標題 シスプラチン末梢投与がラット視床下部バゾプレッシン系、HPA軸および自律神経系へ及ぼす影響
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 池田直史, 川崎展, 馬場一彦, 西村春来, 眞田賢哉, 西村和朗, 鈴木仁士, 吉村充弘, 丸山崇, 上田陽一, 酒井昭典
2. 発表標題 レセルピン反復投与と誘発線維筋痛症モデルラットにおける痛覚反応・うつ状態の評価及びオキシトシン系活性化の検討
3. 学会等名 第71回 西日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村 春来, 川崎 展, 松浦 孝紀, 鈴木 仁士, 元嶋 尉士, 馬場 一彦, 大西 英生, 山中 芳亮, 藤谷 晃亮, 吉村 充弘, 丸山 崇, 上野 啓通, 園田 里美, 西村 和朗, 田中 健太郎, 眞田 賢哉, 尾仲 達史, 上田 陽一, 酒井 昭典
2. 発表標題 急性単関節炎はラットにおける脳下垂体システムと視床下部-下垂体-副腎軸を活性化する
3. 学会等名 第38回 産業医科大学学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村春来, 川崎展, 馬場一彦, 元嶋尉士, 松浦孝紀, 鈴木仁士, 山中芳亮, 藤谷晃亮, 大西英生, 上田陽一, 酒井昭典
2. 発表標題 変形性膝関節炎モデルラットにおけるオキシトシンと新開受容調節の検討
3. 学会等名 第64回 日本リウマチ学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村和朗, 上田陽一, 吉野潔
2. 発表標題 ラット視床下部におけるエストロゲン依存的なオキシトシン動態
3. 学会等名 第72回 日本産科婦人科学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西村和朗, 馬場一彦, 眞田賢哉, 秋山泰樹, 西村春来, 田中健太郎, 園田里美, 上野啓通, 吉村充弘, 丸山崇, 吉野潔, 上田陽一
2. 発表標題 ラット視床下部におけるエストロゲン依存的オキシトシンの変動
3. 学会等名 第49回 日本心脈管作動物質学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上田陽一
2. 発表標題 ラットのオキシトシン発現と性周期の関係、卵巣摘除およびエストロゲン投与による影響について
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野啓通, 眞田賢哉, 丸山崇, 宮本哲, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 自律神経活性および浸透圧変化を介したオキシトシンの動態の制御機構の解明
3. 学会等名 第72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村和朗, 上田陽一, 吉野潔
2. 発表標題 ラット視床下部におけるエストロゲン依存的オキシトシンの変動
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村和朗, 馬場一彦, 眞田賢哉, 西村春来, 園田里美, 吉村充弘, 丸山崇, 吉野潔, 上田陽一
2. 発表標題 ラット視床下部・下垂体におけるオキシトシンおよびバゾプレッシン動態の性差について
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 眞田賢哉, 上野啓通, 田中健太郎, 西村春来, 西村和朗, 園田里美, 宮本哲, 丸山崇, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 腹膜透析液の中樞を介したバゾプレッシン分泌・合成への関与～基礎・臨床両面からの検討～
3. 学会等名 第46回日本神経内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中健太郎, 齋藤玲子, 西村春来, 西村和朗, 園田里美, 上野啓通, 丸山崇, 尾仲達史, 楠原浩一, 上田陽一
2. 発表標題 実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルラットにおける視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現及び神経内分泌反応の検討
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 西村和朗, 馬場一彦, 眞田賢哉, 秋山泰樹, 西村春来, 田中健太郎, 園田里美, 上野啓通, 吉村充弘, 丸山 崇, 吉野 潔, 上田陽一
2. 発表標題 ラット視床下部・下垂体における下垂体後葉ホルモン動態の性差について
3. 学会等名 第34回 日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村 和朗, 上田 陽一, 吉野 潔
2. 発表標題 ラット視床下部におけるエストロゲン依存的オキシトシンの変動
3. 学会等名 第76回九州連合産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園田 里美, 吉村 充弘, 丸山 崇, 岡田 洋右, 田中 良哉, 上田 陽一
2. 発表標題 ケモジェネティクスを用いたラットAVPニューロン活性化後の活動・飲水・摂食行動の評価
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村和朗, 上田陽一, 吉野潔
2. 発表標題 ラット視床下部におけるオキシトシン・バゾプレッシン動態の性差について
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村和朗, 馬場一彦, 眞田賢哉, 秋山泰樹, 西村春来, 田中健太郎, 園田里美, 上野啓通, 吉村充弘, 丸山崇, 吉野潔, 上田陽一
2. 発表標題 Possible relationship between estrogen-dependent hypothalamic oxytocin synthesis and body fat accumulation in female rats
3. 学会等名 第97回 日本生理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中健太郎, 齋藤玲子, 眞田賢哉, 西村春来, 西村和朗, 園田里美, 上野啓通, 元嶋尉士, 松浦孝紀, 吉村充弘, 丸山崇, 楠原浩一, 上田陽一
2. 発表標題 The gene expressions of the hypothalamic feeding related peptides and neuroendocrine responses in an experimental allergic encephalomyelitis rat
3. 学会等名 Neuroscience of Energy Balance 2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野啓通, 眞田賢哉, 丸山崇, 宮本哲, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 腹膜透析の体液貯留機序におけるバゾプレッシン関与の基礎的・臨床的検討
3. 学会等名 第29回バゾプレッシン研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野啓通, 眞田賢哉, 宮本哲, 丸山崇, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 急性腎障害ストレスに対する自律神経系を含む生体応答の検討
3. 学会等名 第46回自律神経生理研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村和朗, 眞田賢哉, 別府拓紀, 西村春来, 園田里美, 上野啓通, 吉村充弘, 丸山崇, 吉野潔, 上田陽一
2. 発表標題 ラット正中隆起外層におけるエストロゲン依存的なバゾプレシン
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 丸山崇, 大野重雄, 橋本弘史, 藤原広明, 上野啓通, 園田里美, 吉村充弘, 上田陽一
2. 発表標題 加齢ラットのウロコルチン様免疫反応を伴うオキシトシン発現の変化
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 眞田賢哉, 上野啓通, 宮本哲, 田村雅仁, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 トランスジェニックラットを用いた異なる高浸透圧物質の腹腔内投与による中枢性応答の可視化
3. 学会等名 第24回日本腹膜透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山泰樹、上田陽一、上園保仁、平田敬治
2. 発表標題 シスプラチンを投与したトランスジェニックラットにおける視床下部バゾプレッシン-改変緑色蛍光タンパク合成の検討
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園田里美、吉村充弘、丸山崇、岡田洋右、田中良哉、上田陽一
2. 発表標題 AVP-hM3Dq-mCherryトランスジェニックラットにおけるAVPニューロン活性化後の活動・飲水・摂食行動のサーカディアンリズムおよび耐糖能評価
3. 学会等名 第18回日本内分泌学会九州支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村 和朗, 眞田 賢哉, 別府 拓紀, 秋山 泰樹, 西村 春来, 田中 健太郎, 園田 里美, 上野 啓通, 吉村 充弘, 丸山 崇, 吉野 潔, 上田 陽一
2. 発表標題 ラット正中隆起外層におけるエストロゲン依存的なバゾプレッシン動態の検討
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 上田陽一、吉村充弘、丸山崇
2. 発表標題 ラット内因性バゾプレッシンの活性化は摂食量を低下させる
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 眞田賢哉, 上野啓通, 宮本哲, 田村雅仁, 尾辻豊, 上田陽一
2. 発表標題 トランスジェニックラットを用いた異なる高浸透圧物質の腹腔内投与による中枢性応答の可視化
3. 学会等名 第17回 九州脳・高血圧・循環制御研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野啓通, 上田陽一, 眞田賢哉, 宮本哲, 尾辻豊, 田村雅仁
2. 発表標題 The investigation of central mechanism of the diuretic resistance by using transgenic rat
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西村春来, 川崎展, 元嶋耐士, 鈴木仁士, 大西英生, 吉村充弘, 丸山崇, 齋藤玲子, 上野啓通, 園田里美, 西村和朗, 田中健太郎, 上田陽一, 酒井昭典
2. 発表標題 オキシトシン-mRFP1トランスジェニックラットを用いた神経障害性疼痛モデルにおける中枢神経系生理活性について
3. 学会等名 第40回日本疼痛学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuaki Nishimura, Kenya Sanada, Hiroki Beppu, Haruki Nishimura, Kentaro Tanaka, Satomi Sonoda, Hiromichi Ueno, Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Kiyoshi Yoshino, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Sex difference of oxytocin and vasopressin dynamics in the hypothalamus of rats
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenya Sanada, Hiromichi Ueno, Hiroki Beppu, Kentaro Tanaka, Haruki Nishimura, Kazuaki Nishimura, Satomi Sonoda, Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Yutaka Otsuji, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Effects of hypovolemia and osmotic challenge on arginine vasopressin synthesis in transgenic rats
3. 学会等名 FAOPS2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenya Sanada, Hiromichi Ueno, Tetsu Miyamoto, Kenichiro Bando, Yoko Nakano, Ken Otsuji, Yoichi Ueta, Yutaka Otsuji, Masahito Tamura
2. 発表標題 Upregulation of hypothalamic arginine vasopressin by bilateral nephrectomy in transgenic rats expressing arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein
3. 学会等名 ASN2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hirofumi Hashimoto, Koichi Arase, Hiromichi Ueno, Satomi Sonoda, Reiko Saito, Yasuhito Motojima, Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Keiji Hirata, Yasuhito Uezono, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Effects Of Central Oxyocin on Cisplatin-Induced Anorexia in Rat
3. 学会等名 ICN2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Chemogenetic Activation of Endogenous Vasopressin Neurons Inhibit food Intake
3. 学会等名 ICN2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuhiro Yoshimura, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Transgenic approaches to regulate the neuronal activity in rat vasopressin neuron by using Optogenetics and DREADDs technology
3. 学会等名 12th World Congress on Neurohypophysial Hormones (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromichi Ueno, Satomi Sonoda, Yasuhito Motojima, Reiko Saito, Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Ryota Serino, Masahito Tamura, Yutaka Otsuji, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein synthesis in the hypothalamus after peripheral administration of furosemide in the transgenic rat
3. 学会等名 12th World Congress on Neurohypophysial Hormones (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiromichi Ueno, Haruki Nishimura, Kazuaki Nishimura, Satomi Sonoda, Yasuhito Motojima, Reiko Saito, Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Ryota Serino, Masahito Tamura, Yutaka Otsuji, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Activation of autonomic nervous system and arginine vasopressin (AVP) synthesis in the central nerve system after peripheral administration of furosemide in AVP-eGFP transgenic rat
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mitsuhiro Yoshimura, Takashi Maruyama, Yoichi Ueta
2. 発表標題 Novel transgenic rat lines regulating the neuronal activity in rat vasopressin neuron by using Optogenetics and DREDDs technology.
3. 学会等名 International Society for Autonomic Neuroscience 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeo Ohno, Hirofumi Hashimoto, Hiroaki Fujihara, Nobuhiro Fujiki,
2. 発表標題 Increased oxytocin-mRFP1 fluorescent intensity with urocotin-like immunoreactivity in the hypothalamo-neurohypophysial system of aged transgenic rats
3. 学会等名 Fourth World Congress of Reproductive Biology (WCRB2017) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 H Ueno, H Nishimura, K Nishimura, S Sonoda, Y Motojima, R Saito, M Yoshimura,
2. 発表標題 トランスジェニックラットを用いた急性腎不全モデルにおける中枢でのバソプレッシン合成および自律神経への影響の検討
3. 学会等名 第70回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉村 充弘、丸山 崇、上田 陽一
2. 発表標題 薬理遺伝学的手法を用いたラットバソプレッシンニューロン活動制御
3. 学会等名 第44回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大野重雄、丸山崇、橋本弘史、藤原広明、藤木通弘、吉村充弘、元嶋尉士、齋藤玲子、上野啓通、園田里美、大野素子、梅津祐一、浜村明徳、佐伯寛、上田陽一
2. 発表標題 加齢トランスジェニックラットの視床下部-下垂体後葉系におけるウロコルチン様免疫反応を伴うオキシトシン-単量体赤色蛍光蛋白1蛍光強度の増加
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上野啓通、吉村充弘、丸山崇、上田陽一
2. 発表標題 バゾプレッシン-eGFPトランスジェニックラットにおける両側腎臓摘出後の視床下部バゾプレッシンの合成亢進
3. 学会等名 第95回日本生理学会大会
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
研究分担者	吉村 充弘 (YOSHIMURA MITSUHIRO) (00464462)	産業医科大学・医学部・助教 (37116)	
研究分担者	丸山 崇 (MARUYAMA TAKASHI) (20533194)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	

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
---------	---------