

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06860

研究課題名(和文) 環境情報入力との連関を基盤とする新規生殖機能制御系に関する分子機能形態学的解析

研究課題名(英文) Molecular and morphofunctional study on the novel regulation system for reproduction based on the input of various environmental information

研究代表者

小澤 一史 (Ozawa, Hitoshi)

日本医科大学・大学院医学研究科・大学院教授

研究者番号：60169290

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：生殖制御系の新しい「主役」であるKisspeptinとその含有ニューロンの機能形態学に関して組織細胞化学的手法、分子生物学的研究手法等を駆使して研究展開を行った。その結果、エネルギー代謝と生殖制御神経軸との関連性、性ホルモンのsubtypeとその機能、kisspeptin関連ペプチドの脳内分布とその機能、Dohad theoryに基づく母胎内環境の生後に及ぼす影響、糖尿病モデル動物における生殖制御機構の変化、kisspeptinニューロンへの影響など幅広い研究業績を上げることが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生殖制御に関わる神経、神経内分泌学的研究はkisspeptinニューロンの発展によって大きく展開の舵を切り、多数の研究成果が発表されるようになり、これまで疑問とされてきた様々な不明点のブラックボックスの開錠へと繋がっている。この結果、エネルギー代謝調節と生殖制御系の密接な関係の解明、ストレス応答系と生殖制御系の関係等、様々な環境因子の生殖制御系へのシグナルinputにkisspeptinニューロンが大きく関わり、この観点から思春期発動やその後の生殖機能制御系の発達の仕組みが明らかとなりつつあり、これらと関連する臨床的事象の解明にも大きく貢献しており、社会への具体的な還元、貢献が増えている。

研究成果の概要(英文)：We have been studying the function and morphology of kisspeptin, a new "main player" in the reproductive regulatory system, and its containing neurons, using histochemical and molecular biological techniques. The results include the relationship between energy metabolism and the reproductive regulatory axis, subtypes of sex hormones and their functions, distribution of kisspeptin-related peptides in the brain and their functions, effects of the maternal-fetal environment on postnatal development based on the Dohad theory, changes in reproductive regulatory mechanisms in animal models of diabetes mellitus, and the effects of kisspeptin on kisspeptin neurons. We have achieved a wide range of research accomplishments.

研究分野：神経解剖学、神経内分泌学、生殖神経内分泌学

キーワード：Kisspeptin KNDy neuron Immunohistochemistry Dohad theory Energy balance Estrogen receptor or Kisspeptin receptor Puberty

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

生殖神経内分泌機構は、長年にわたって視床下部の性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) - 下垂体前葉性腺刺激ホルモン (LH/FSH) - 性腺 (testosterone/estrogen, progesterone) (HPG) 軸とそのフィードバック機構によって制御されると考えられていたが、さらにその上位に位置する Kisspeptin ニューロンの発見によって、「**Kisspeptin ニューロンを上位中枢、統御中枢とする新しい生殖制御機構**」を基盤とした研究展開に劇的に移行している。本申請者も Kisspeptin ニューロンの機能形態学を中心に、多数の研究成果を発表し、分子細胞化学的アプローチによって生殖制御系における Kisspeptin ニューロンの特性と意義を明らかにしてきた。これまで明らかになってきた Kisspeptin ニューロン-HPG 軸の機能形態学的基盤を土台とし、生殖機能に及ぼす外的因子の影響とそれらに対する様々な生理的応答や病態について、胎生・発達、栄養代謝、概日周期、応答受容体変異等に着目した研究の展開、合わせて臨床的課題の解明へ直接繋がる応用研究が継ぎの課題となり、kisspeptin 研究の「基礎」、「基盤」からより応用、臨床的課題へのアプローチが求められる状況になってきている。我々の研究室では、GPR54 (Kisspeptin 受容体) - Kisspeptin システムに関する様々な形態学的、生理学的な基本、基盤となる研究成果を重ね、世界の kisspeptin 研究者同様に、「kisspeptin と kisspeptin ニューロン」とは何かを追求してきた。おおよそ、この基本的な問いに答えられる基盤を構築し、今後はそのシステムが織りなす様々な生理的、病態的状况に関して、様々な因子が関わる仕組みを解明し、基礎科学研究に加え、応用生命科学的、医学的研究へのシフトも重点的に考え、**臨床医学へのより具体的なフィードバックする研究展開を始める時期と考え、今回の研究への着想に至った。**

### 2. 研究の目的

様々な環境因子が Kisspeptin ニューロンを介して情報統御され、下位の HPG 軸に伝達される新しい生殖神経内分泌制御機構の解明をテーマに、多角的な見地から研究展開を行ってきた。その結果、旧来の生殖神経制御機構を全面的に見直す結果となり、基礎的神経内分泌学のみならず、内分泌学、産婦人科学、小児科学、精神医学などの臨床的な領域に対しても極めて重要な情報提供になっている。今回は、これまでに解明してきた Kisspeptin-HPG 軸の基盤的機能形態科学を基に、旧来の HPG 軸を基軸に考えられている生理的、病態的生殖機能制御の課題を新たな仕組みの観点から解析すること、具体的に「胎生・発達期」の環境要因を考慮し、時間軸に沿って「成人期・老年期」の健康と疾患リスクを想定する D0HaD 説の概念からの代謝栄養シグナルが生殖制御機構に、また時間生物学的变化が生殖制御機構に与える影響、性ホルモン受容体の変異体が従来のホルモンと受容体の結合反応に及ぼす影響を解析し、これまで解明し得なかった生殖神経制御システムの未解決点を明らかにし、臨床医学的研究への架け橋を目指すところに本研究の革新的独創性と重要性がある。生殖機能制御を中核にその機能に関わる外的因子の生理的連関を解明し、生殖生理を多角的に解析する革新的独創性を持った研究展開を期待することが出来る。本課題は、生殖制御機構、生体生理の問題だけではなく、最終的には高次脳機能活動、すなわち「こころ」の科学との繋がりを模索する重要な課題である。

### 3. 研究の方法

本研究は、Kisspeptin-HPG 軸による新しい生殖制御システムを基盤に、Kisspeptin-HPG 軸への環境因子の入力とその処理機構において未解明な生理機能の探索、病態解析への応用、高次脳機能との連関解析という観点で研究展開する。

**\* 母体の栄養環境が仔の成体時のKisspeptin-HPG軸に及ぼす影響についての解析**：妊娠中の母体の栄養条件を変えて(低栄養、通常栄養、過栄養)飼育することにより、その後、生まれてきた仔が成熟したときに、雄においては生殖器の成熟、精子形成、精子運動能、雌においては生殖器の成熟、思春期発動機転、GnRHやLHのpulseやsurgeの発現変動、性周期パターンの変動などを組織細胞化学法、高感度in situ hybridization法 (RNAscope)、ホルモン測定等を組み合わせて解析する。

**\* 子宮内環境の違いがKisspeptin-HPG軸の変動、生殖機能に及ぼす影響の解析**：実験動物として用いるラットは多胎性であり、子宮内において、例えば(雄)(雌)(雄) ([MFM]と表記する)となる場合や(雌)(雌)(雌) ([FFF]と表記する)となる場合もある。これらの子宮内環境の変化によって挟まれた真ん中の雌は同じ雌でも[MFM]では雄に挟まれた雌、[FFF]は雌に挟まれた雌という違いが生じ、子宮内における胎児の性の違いの影響を受ける可能性がある。そこで、出生時に帝王切開で仔の子宮内環境を確認し、成体となったときのKisspeptin-GPR54(Kisspeptin受容体)-HPG軸の機能発現、生理的变化について、形態学化学的研究手法、生理学的研究手法を組み合わせて解析する。

**\* 成長障害(先天性GH欠損)によるKisspeptin-HPG軸の変動、生殖機能障害の解析**：自然発症による成長ホルモン(GH)欠損による矮小体躯症のラット(Spontaneous Dwarf Rat ; SDR/Slc)は性腺発達も乏しく、生殖能力が著しく低下している。この矮小体躯症モデルを用い、成長ホルモン分泌障害によるKisspeptin-HPG軸による生殖神経制御系の分子機能形態学的変化を明らかにする。すでに予備実験としてGH欠損ラットでは卵巣発育に関わる下垂体前葉のLH分泌パルスが抑制されていることが判っており、この抑制が中枢のどの仕組みによって抑制されているか、体の成長に相関するものか、性成熟(思春期発動)が遅延する実態を生理的、神経生物学的に明らかにし、体重だけでなく体格、体の組成成分といった因子がKisspeptin-HPG軸の機能発現にどの様に関わるかを解析する。

**\* 概日時計や麻酔が及ぼすKisspeptin-HPG軸の動態変化の解析**：昼夜逆転や海外旅行による時差変化による恒常性の変動と生殖機能の影響はよく知られる現象であるが、その具体的機序に関してはKisspeptin-(Kisspeptin受容体)-HPG軸の新しい生殖軸の観点からはまだ詳しい解析が行われていない。そこで、我々は「14L:10D, 10L:14D, 連続暗期」といった概日周期の変化を設定し、それによって生じる思春期発動の変化、GnRHやLHのpulseやsurgeの発現変動、性周期パターンの変動などをKisspeptin、GnRHの発現変化に関する組織細胞化学的、高感度in situ hybridization法 (RNAscope) 観察を行い、さらにホルモン測定等の生理学的検索を組み合わせて解析する。また、Jiang-Xieらによる全身麻酔による視床下部神経内分泌細胞の活性化の報告 (Neuron, 2019) により、全身麻酔によって生じる視床下部神経内分泌細胞への影響が注目されている。我々はこれまでに本学麻酔科との共同研究で、麻酔が概日時計(遺伝子)に及ぼす影響について多数の成果を英文発表してきた。そこで、全身麻酔後のKisspeptin-HPG軸の動態変化、ホルモン動態について組織細胞化学法、高感度in situ hybridization法、RIA等を組み合わせて多角的に解析する。

**\* Kisspeptinニューロンに発現するエストロゲン受容体(ER)の変異体とKisspeptinニューロンの機能発現変化の解析**：我々は、ERの様々な変異体の存在、発見およびその意義についても報告してきた。KisspeptinニューロンにはERの発現が明らかとなっており、中枢性生殖制御機構解明には、中枢性生殖制御センターであるkisspeptinニューロンのERを介したエストロゲンによる調節機構の解明は必須である。KisspeptinニューロンがER 遺伝子を発現することはすでに確定しているが、ER およびER isoformの発現は不明である。そこで弓状核・前腹側室周

周囲核に発現するER isoformを同定するため、弓状核・前腹側室周囲核のkisspeptinニューロンの集団をレーザーマイクロダイセクション法によって採取し、total RNA抽出後、RACE法を用いて新規ER isoformの探索を行う。また、新規および同定済みのER isoformを含めてRT-PCR法を用いて発現の解析を行い、弓状核・前腹側室周囲核におけるER isoformの発現プロファイルの比較・解析を行う。弓状核・前腹側室周囲核で発現が顕著なER isoformが同定された場合には特異的プローブを作成し、in situ hybridization法を用いてkisspeptinニューロンでの発現を同定する。

#### 4. 研究成果

上記の研究計画に沿って様々な実験を行い、下記に示す多くの研究業績(英文論文)を発表した。

1. Nakao K., Iwata K., Takeshita T., **Ozawa H.** : Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A Neurons attenuates in female Zucker fatty rats : *Neuroscience Letters* 655 : 135-139 (2018).
2. Tomori Y., Iijima N., Hinuma S., Ishii H., Takumi K., Takai S., **Ozawa H.** : Morphological Analysis of Trafficking and Processing of Anionic and Cationic Liposomes in Cultured Cells : *Acta Histochemica et Cytochemica* 51(2) : 81-92 (2018).
3. Takahashi K, Nakamura H, **Ozawa H.**, Iijima N, Watanabe H, Takai S. : Effectiveness of radiofrequency hyperthermia for treating cartilage in guinea pigs with primary osteoarthritis. *Cartilage*. 9(1):71-79 (2018)
4. Ozaki S., Higo S., Iwata K., Saeki H., **Ozawa H.** : Region-specific changes in brain Kisspeptin receptor expression during estrogen depletion and the estrous cycle : *Histochemistry and Cell Biology* 152 (1) :25-34 (2019).
5. Ishii H, Otsuka M, Kanaya M, Higo S, Hattori Y, **Ozawa H.** : Applicability of Anti-Human Estrogen Receptor  $\beta$  Antibody PPZ0506 for the Immunodetection of Rodent Estrogen Receptor  $\beta$  Proteins. *Int J Molecular Science*. pii: E6312 (2019)
6. Kanaya M, Higo S, **Ozawa H.** : Neurochemical Characterization of Neurons Expressing Estrogen Receptor  $\beta$  in the Hypothalamic Nuclei of Rats Using in Situ Hybridization and Immunofluorescence. *Int J Molecular Science*. 21(1) pii: E115 (2019).
7. Nishimura K., Yoshino K., Sanada K., Beppu H., Akiyama Y., Nishimura H., Tanaka K., Sonoda S., Ueno H., Yoshimura M., Maruyama T., **Ozawa H.**, Ueta Y. : Effect of oestrogen-dependent vasopressin on HPA axis in the median eminence of female rats. *Scientific Reports* 9 : 5153 (2019)
8. Ishii H, Hattori Y, **Ozawa H.** Identification of a novel C-terminally truncated estrogen receptor  $\alpha$  variant (ER $\alpha$ i34) with constitutive transactivation and estrogen receptor antagonist resistance. (2020) *Mol Cell Endocrinol*. 503:110693 (2020)
9. Watanabe Y., Ikegami K., Nakamura Sho., Uenoyama Y., **Ozawa H.**, Maeda K., Tsukamura H., Inoue N. Mating-induced increase in Kiss-1 mRNA expression in the anteroventral periventricular prior to an increase in LH and testosterone release in male rats. *J. Reproductive Development* 66 : 579-586 (2020)
10. Hattori Y., Ishii H., Tahara S., Morita A., **Ozawa H.** : Accurate assessment of estrogen

- receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry. *Life Science* 260 : 118416 (2020)
11. Higo S., Kanaya M., **Ozawa H.** Expression analysis of neuropeptide FF receptors on neuroendocrine-related neurons in the rat brain using highly sensitive in situ hybridization. *Histochemistry and Cell Biology* 155 : 465-475 (2021)
  12. Hattori Y., Ishii H., Higo S., Otsuka M., Kanaya M., Matsumoto K., Ozawa M., Ozawa H. Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506 *Molecular and Cellular Endocrinology* 523 : 111145 (2021)
  13. Nagano M., Saitow F., Higo S., Uzuki M., Mikahara Y., Akimoto T., **Ozawa H.**, Nishimori K., Suzuki H. : Cesarean section delivery is a risk factor of autism-related behaviors in mice. *Scientific Report* 11:8883 (2021)
  14. **Minabe S.** Iwata K., Tsukarda H., Tsukamura H., **Ozawa H.** : Effect of diet-induced obesity on Kiss1/Tac 3/Pdyn gene expressions in the arcuate nucleus and luteinizing hormone secretion in sex hormone-primed male and female rats. *Peptides* 142 : 170546 (2021)
  15. Higo S, Kanaya M, **Ozawa H.** : Expression analysis of neuropeptide FF receptors on neuroendocrine-related neurons in the rat brain using highly sensitive in situ hybridization. *Histochemistry and Cell Biology* 155(4) : 465-47 (2021)
  16. Ozawa H.: Mini Review : Kisspeptin neurons as an integration center of reproductive regulation: Observation of reproductive function based on a new concept of reproductive regulatory nervous system. *Reproductive Medicine and Biology* 21(1) e12419 (2020)
  17. Enomoto H, Iwata K, Matsumoto K, Otsuka M, Morita A, **Ozawa H.** : Hypothalamic KNDy neuron expression in streptozotocin-induced diabetic female rats. *Journal of Endocrinology* 253(1) : 39-51 (2022)
  18. Kamei N, Higo S, Mori K, Sakamoto A, **Ozawa H.** : Identification of brain regions by sevoflurane and propofol and regional changes in gene expression. *Acta Histochemica Cytochemica* 55 (1) : 37-46 (2022)
  19. Mizuno T, Higo S, Kamei N, Mori K, Sakamoto A, Ozawa H. : Effects of general anesthesia on behavioral circadian rhythms and clock-gene expression in the suprachiasmatic nucleus in rats. *Histochemistry and Cell Biology*. In press

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Ishii H, Hattori Y, Ozawa H.	4. 巻 503
2. 論文標題 dentification of a novel C-terminally truncated estrogen receptor variant (ER i34) with constitutive transactivation and estrogen receptor antagonist resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Cell Endocrinol.	6. 最初と最後の頁 110693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2019.110693	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 Watanabe Y., Ikegami K., Nakamura Sho., Uenoyama Y., Ozawa H., Maeda K., Tsukamura H., Inoue N.	4. 巻 66
2. 論文標題 Mating-induced increase in Kiss-1mRNA expression in the anteroventral periventricular prior to an increase in LH and testosterone release in male rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Reproductive Development	6. 最初と最後の頁 579-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-067	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 Hattori Y., Ishii H., Tahara S., Morita A., and Ozawa H.	4. 巻 260
2. 論文標題 Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Life Science	6. 最初と最後の頁 118416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118416	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 Hattori Y., Ishii H., Higo S., Otsuka M., Kanaya M., Matsumoto K., Ozawa M., Ozawa H.	4. 巻 523
2. 論文標題 Optimization of immunohistochemical detection of rat ESR2 proteins with well-validated monoclonal antibody PPZ0506	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular and Cellular Endocrinology	6. 最初と最後の頁 111145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2020.111145	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 Ishii H, Hattori Y, Ozawa H.	4. 巻 88
2. 論文標題 Identification of novel C-terminally estrogen receptor-b variant and their distribution in human.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Nippon Med.Sch.	6. 最初と最後の頁 54-62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1272/jnms.JNMS.2021_88-105	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 Higo S., Kanaya M., Ozawa H	4. 巻 in press
2. 論文標題 Expression analysis of neuropeptide FF receptors on neuroendocrine-related neurons in the rat brain using highly sensitive in situ hybridization.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-020-01956-9	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 10.10.16/j.peptides.2021.170546	4. 巻 in press
2. 論文標題 Effect of diet-induced obesity Kiss1/Tac3/Pdyn gene expression in the arcuate nucleus and luteinizing hormone secretion in sex hormone-primed male and female rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2021.170546	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 Ozaki S., Higo S., Iwata K., Saeki H., Ozawa H	4. 巻 152
2. 論文標題 Region-specific changes in brain Kisspeptin receptor expression during estrogen depletion and the estrous cycle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 25-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00418-018-01767-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 Iwata K., Kunimura Y., Ozawa H	4. 巻 52
2. 論文標題 Hypothalamic kisspeptin expression in hyperandrogenic female rats and aging rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Acta Histochemica et Cytochemica	6. 最初と最後の頁 85-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1267/ahc.19013	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 Minabe S., Sato M., Inoue N., Watanabe Y., Magata F., Matsuda F., Uenoyama Y., Ozawa H., Tsukamura H	4. 巻 160
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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishii H, Otsuka M, Kanaya M, Higo S, Hattori Y, Ozawa H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Applicability of Anti-Human Estrogen Receptor Antibody PPZ0506 for the Immunodetection of Rodent Estrogen Receptor Proteins.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 pii: E6312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20246312.	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 Kanaya M, Higo S, Ozawa H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Neurochemical characterization of neurons expressing estrogen receptor in the hypothalamic nuclei of rats using in situ hybridization and immunofluorescence.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Science	6. 最初と最後の頁 pii: E115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms21010115.	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 Ishii H, Hattori Y, Ozawa	4. 巻 503
2. 論文標題 Identification of a novel C-terminally truncated estrogen receptor variant (ER $\alpha$ 34) with constitutive transactivation and estrogen receptor antagonist resistance.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Cell Endocrinology	6. 最初と最後の頁 p11: 110693
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mce.2019.110693.	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 Ozaki S., Higo S., Iwata K., Saeki H., Ozawa H	4. 巻 12(2)
2. 論文標題 Region-specific changes in brain kisspeptin receptor expression during estrogen depletion and the estrous cycle	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 pp1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bcr-2018-227216	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53件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 神経生理活性ペプチドKisspeptin含有ニューロンを統合中枢とする新しい視床下部 下垂体 性腺軸からみた生殖神経内分泌学の展開と応用
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 肥後心平
2. 発表標題 Kisspeptinを中心とした神経内分泌ネットワークの解明を目指した脳内受容体マッピング
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 「間脳下垂体研究の最前線」生殖制御に関わる新しい神経内分泌ネットワークの展開
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎
2. 発表標題 DPCデータベースを用いた経鼻的下垂体部腫瘍手術時の周術期ステロイド投与と合併症に関する検討
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小川裕美子、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損エストロゲン受容体 変異体の構造と非古典的転写活性化機能連関
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川裕美子、小澤実那、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C末端欠損エストロゲン受容体 変異体の細胞内局在と非古典経路に対する恒常的転写活性化能の解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小澤実那、小川裕美子、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 点変異体の細胞内局在・転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川良、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 Leptin応答細胞の動物間腫差と生殖関連神経ペプチドKisspeptinの共局在に関する比較検討
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大塚真衣、石井寛高、金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 齧歯類における抗ヒトER 抗体 (PPZ0506) の交差性・特異性検証とER 発現分布解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤井信彦、小澤一史
2. 発表標題 ラット外側中隔核における甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン含有線維の終末形態およびエンケファリン含有線維との重複投射の検証
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎
2. 発表標題 経鼻的下垂体部腫瘍手術時の周術期ステロイド予防投与と術後合併症の検討～DPCデータベース解析～
3. 学会等名 第79回日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎
2. 発表標題 経鼻的下垂体部腫瘍手術時の周術期ステロイド予防投与と術後合併症の検討～医療ビッグデータ解析～
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎、石井寛高、肥後心平、大塚真衣、金谷萌子、松本恵介、呉立洋、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的モノクローナル抗体 (PPZ0506) を用いたラット組織に対する免疫組織化学的検出方法の最適化
3. 学会等名 第61回日本組織細胞化学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 服部裕次郎
2. 発表標題 抗ヒトER 特異的抗体 (PPZ0506) を用いたラット組織に対する最適な免疫組織化学的検出法の検討
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 亀井信孝
2. 発表標題 神経活性化マーカーであるc-Fosを用いた全身麻酔薬セボフルランとプロポフォールが神経活動を惹起する脳領域の同定
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 榎本弘幸
2. 発表標題 糖尿病雌ラットにおける視床下部キスペプチンニューロンの発現
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水野友喜
2. 発表標題 静脈麻酔がラットの概日リズムと視交叉上核における時計遺伝子発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第126回日本解剖学会総会・全国学術集会・第98回日本生理学会大会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 電子顕微鏡をはじめとする各種顕微鏡が切り拓けた生殖神経内分泌学の軌跡
3. 学会等名 第75回日本顕微鏡学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 組織細胞化学的研究法を基盤として内分泌学、神経内分泌学研究の展開
3. 学会等名 第 60 回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 Kisspeptin を統合中枢とするHPG軸から生殖に関する生理・病態を再考する
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～2020年

1. 発表者名 岩田衣世、金谷萌子、國村有弓、村川裕子、小澤一史
2. 発表標題 生殖機能制御を中心としたこれまでの研究について
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岩田衣世、中尾仁彦、村川裕子、國村有弓、小澤一史
2. 発表標題 生殖機能不全モデルを用いた視床下部キスペプチンを中心とした神経細胞の形態学的解析
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～2020年

1. 発表者名 渡辺雄貴、美辺詩織、岩田衣世、小澤一史
2. 発表標題 ラット脳におけるNPFF 受容体 mRNA 発現神経細胞の神経化学特性同定
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 國村有弓、岩田衣世、小澤一史
2. 発表標題 エストロジオール暴露による黄体形成ホルモン分泌と視床下部前腹側室周囲核キスペプチンニューロンの Esr1(エストロゲン受容体 )発現への影響
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 澤井信彦、小澤一史
2. 発表標題 ラット外側中隔核における甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン含有線維とセロトニン含有線維の重複領域および終末形態に関する解析
3. 学会等名 第60回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 大塚真衣、石井寛高、金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 抗ヒト ER 抗体 (PPZ0506) のマウス・ラットER に対する交差性・特異性の検証と ER 発現プロファイルの同定
3. 学会等名 第 60 回日本組織細胞化学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤実那、小川裕美子、小澤一史
2. 発表標題 C 末端欠損型エストロゲン受容体 変異体による恒常的転写活性化婦口ファイルの同定
3. 学会等名 第 87 回日本医科大学医学会総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 渡辺雄貴、美辺詩織、岩田衣世、小澤一史
2. 発表標題 メスラットのプロラクチン分泌に及ぼすエストロゲン非依存的なニューロペプチドB の効果
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～2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C 末端欠損型エストロゲン受容体アルファ変異体による非古典的経路の恒常的転写活性化能の解析
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～2020年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小川裕美子、小澤実那、小澤一史
2. 発表標題 C 末端欠損エストロゲン受容体 変異体の構造と非古典的転写活性化機能連関
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年



1. 発表者名 小川裕美子、小澤実那、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 C 末端欠損エストロゲン受容体アルファ変異体の細胞内局在と非古典経路に対する恒常的転写活性化能の解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小澤実那、小川裕美子、石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 点変異体の細胞内局在・転写活性化プロファイルの同定
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 前川良、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 Leptin 応答細胞の動物間腫差と生殖関連神経ペプチド Kisspeptin の共局在に関する比較検討
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 大塚真衣、石井寛高、金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 齧歯類における抗ヒト ER 抗体(PPZ0506)の交差性・特異性検証と ER 発現分布解析
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 澤井信彦、小澤一史
2. 発表標題 ラット外側中隔核における甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン含有線維の終末形態およびエンケファリン含有線維との重複投射の検証
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 生殖制御機構における性ステロイドホルモンの新規フィードバック標的神経細胞とその役割
3. 学会等名 第125回日本解剖学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 渡辺雄貴、小澤一史
2. 発表標題 情行動発現メカニズム解明に向けたラット視床下部腹内側核におけるエストロゲン受容体 結合遺伝子群の探索
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 新たなin situ hybridization 法によるエストロゲン受容体 の発現解析
3. 学会等名 第59回日本組織細胞化学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 尾崎紗恵子、肥後心平、岩田衣世、佐伯秀久、小澤一史
2. 発表標題 ットの脳におけるKisspeptin Receptorの発現の雌雄差およびエストラジオールに対する応答性
3. 学会等名 第59回日本組織細胞化学会学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 岩田衣世
2. 発表標題 脳内kisspeptinn ニューロンの生殖制御機構に関する研究
3. 学会等名 第59回日本組織細胞化学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 出田拓、岩田衣世、小澤一史
2. 発表標題 視床下部背側弓状核ドーパミンニューロンのキスペプチン線維入力の性差に関する組織細胞化学的観察
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～2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化型エストロゲン受容体 変異体の構造 転写活性化連関
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～2019年

1. 発表者名 渡辺雄貴、小澤一史
2. 発表標題 発情行動発現メカニズム解明に向けたメスラット腹内側核においてエストロゲン受容体 と結合する遺伝子群の探索
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～2019年

1. 発表者名 石井寛高、服部裕次郎、小澤一史
2. 発表標題 恒常的活性化能を持つエストリゲン受容体 変異体の機能とその役割
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 渡辺雄貴、小澤一史
2. 発表標題 メスラット腹内側核（VMH）におけるエストリゲン受容体（ER）と結合する遺伝子の探索、発情行動の発現メカニズム解明を目指して
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 ラット視床下部におけるNPFF受容体マッピングと受容体発現細胞の神経化学特性の同定
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 尾崎紗恵子、肥後心平、岩田衣世、佐伯秀久、小澤一史
2. 発表標題 ラットの脳における Kisspeptin受容体mRNAの発現の雌雄差およびエストロゲンに対する応答性に関する組織学的研究
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 金谷萌子、肥後心平、小澤一史
2. 発表標題 ラットの視床下部神経核におけるエストロゲン受容体 の神経化学特性の同定
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 國村有弓、岩田衣世、小澤一史
2. 発表標題 エストラジオール暴露が黄体形成ホルモン分泌 と視床下部前腹側室周囲核キスペプチンニューロンのエストロゲン受容体 の発現に与える影響
3. 学会等名 第124回日本解剖学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 小澤一史
2. 発表標題 免疫組織化学の原理と基本（シンポジウム：薬理学における形態学的手法の重要性と注意点）
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Ozawa H., Kunimura Y., Murakawa H., Higo S., Iwata K
2. 発表標題 Development of novel reproductive neuroendocrinology based on the kisspeptin HPG axis
3. 学会等名 Thid Sino-Japan Symposium on the Frontier of Behavioral Neuroendocrinology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Kantya M., Hig S., Ozawa H.
2. 発表標題 Neurochemical characterization of neurons expressing estrogen receptor-beta in the hypothalamus of rats using RNAscope in situ hybridization and immunofluorescence
3. 学会等名 10th International meeting "Steroids and Nervous System" (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

1. 発表者名 Kunimura Y., Iwata K., Ozawa H
2. 発表標題 Effect of long-term estradiol exposure on luteinizing hormone release and expression of estrogen receptor alpha in hypothalamic kisspeptin neurons in female rats.
3. 学会等名 10th International meeting "Steroids and Nervous System" (国際学会)
4. 発表年 2018年～2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 河田光博、小澤一史、上田陽一、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 277
3. 書名 栄養科学シリーズ 栄養解剖生理学	

1. 著者名 河田光博、三木健寿、小澤一史、他	4. 発行年 2019年
2. 出版社 講談社	5. 総ページ数 179
3. 書名 栄養科学シリーズ 解剖生理学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本医科大学大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野  <a href="http://www.nms-anatomy2.com">http://www.nms-anatomy2.com</a>          日本医科大学 大学院医学研究科 解剖学・神経生物学分野  <a href="http://www.nms-anatomy2.com">http://www.nms-anatomy2.com</a></p>
--

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	岩田 衣世  (Iwata Kinuyo)  (00582991)	日本医科大学・医学部・准教授    (32666)	
研究分担者	金谷 萌子  (Kanaya Moeko)  (00759805)	日本医科大学・大学院医学研究科・ポストドクター    (32666)	
研究分担者	石井 寛高  (Ishii Hirotaka)  (20445810)	日本医科大学・医学部・准教授    (32666)	

6. 研究組織（つづき）

	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	服部 裕次郎  (Hattori Yujiro)  (40528436)	日本医科大学・医学部・講師    (32666)	
研究分担者	肥後 心平  (Higo Shinpei)  (50623922)	日本医科大学・医学部・講師    (32666)	
研究分担者	渡辺 雄貴  (Watanabe Yuki)  (50781788)	日本医科大学・医学部・助教    (32666)	

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