

令和 4 年 9 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H03973

研究課題名（和文）家畜繁殖向上に資する排卵・卵胞発育制御を担うエストロゲンフィードバック機構の解明

研究課題名（英文）Brain mechanism involved in estrogen feedback to control animal reproduction

研究代表者

束村 博子 (Tsukamura, Hiroko)

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：00212051

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 29,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、家畜やヒトを含む哺乳類メスにおける「卵胞発育」と「排卵」を制御する性ステロイド（エストロゲン）の正と負のフィードバック機構に着目し、性腺刺激ホルモン分泌制御の分子メカニズムの解明とその応用を目的とした。本研究では、視床下部弓状核キスペプチンニューロンが卵胞発育中枢であることを証明するとともに、エストロゲンが同ニューロンのキスペプチン遺伝子発現を抑制する負のフィードバックを担うメカニズムを明らかにし、新規繁殖促進剤の候補を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果の学術的意義：生殖を制御する中枢ニューロンの証明と、同ニューロンにおけるエストロゲンフィードバック作用を仲介する分子メカニズムの解明は、神経内分泌学における革新的な成果であり、大きな学術的意義を有する。

本研究成果の社会的意義：世界の畜産物需要が大きく増加している一方で、家畜、とりわけウシの受胎率は、卵胞発育障害や排卵障害により著しく低下している。本研究成果は、家畜の生産性を向上できる新たな繁殖促進剤の開発に資する大きな社会的意義を有する。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the molecular mechanisms of positive and negative feedback of estrogen on gonadotropin secretion, which control follicular development and ovulation, in female mammals including domestic animals and humans.

We provided direct evidence that the arcuate kisspeptin neuron serve as the master regulator for pulsatile release of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)/gonadotropin that govern the follicle development in mammals. Furthermore, we found several factors that mediate estrogen negative feedback action on the arcuate kisspeptin neurons. Specifically, we demonstrated that the central opioid signaling mediates suppression of gonadotropin secretion in female rats. Furthermore, we demonstrated that a kappa opioid receptor antagonist facilitated GnRH pulse generator activity in female goats as ruminant model, implying that the kappa opioid receptor antagonist as a possible candidate of stimulatory reproductive drugs for domestic animals.

研究分野：生殖科学・神経内分泌学

キーワード：キスペプチン エストロゲンフィードバック 内因性オピオイドペプチド 繁殖制御剤 GnRH 性腺刺激ホルモン

1. 研究開始当初の背景

ウシの受胎率は年々低下しており、解決すべき喫緊の課題である。ウシでは、エストロゲンの正負のフィードバックの不全によると見られる排卵障害や卵胞発育障害が頻発し、受胎率の低下の要因となっていると考えられる。この問題を解決するためには、ほ乳類の卵胞発育や排卵を制御する脳内メカニズムの解明が急務である。

2. 研究の目的

本研究は、家畜やヒトを含むほ乳類メスにおける「卵胞発育」と「排卵」を制御するエストロゲンのフィードバック機構に着目し、卵胞発育を支配する負のフィードバック、および排卵を支配する正のフィードバックによる性腺刺激ホルモン分泌制御の分子メカニズムの解明とその応用の検証を目的とした。最終的には、ウシ・ヤギなど家畜における実証研究により、家畜における排卵・卵胞発育異常などに対する治療法の開発に資することを旨とした。

3. 研究の方法

本研究では、モデル動物であるマウスおよびラットを用いて、動物の生殖機能を最上位から支配する神経ペプチドであるキスペプチンの遺伝子 (*Kiss1*) 発現とキスペプチン分泌に対するエストロゲンの促進 (正) および抑制 (負) 作用を担う転写因子、エピジェネティック制御分子・分泌制御蛋白の発現機構の候補因子を得るための実験を実施した。

げっ歯類モデルで得られた知見を、反芻家畜モデルであるヤギに応用し、候補因子がキスペプチンニューロンを介して、性腺刺激ホルモン分泌を制御することを確かめた。

4. 研究成果

1) 視床下部弓状核キスペプチンニューロンが卵胞発育中枢であることの証明

ほ乳類において、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) /性腺刺激ホルモン分泌を制御する卵胞発育中枢が弓状核キスペプチンニューロンであることを遺伝子改変マウスおよびラットを用いて証明した。具体的には、*Kiss1* を、Cre 依存性にノックアウトできる遺伝子改変 (*Kiss1*-floxed) マウスを独自に作製し、弓状核特異的に *Kiss1* ノックアウトした結果、性腺刺激ホルモンのひとつである黄体形成ホルモン (LH) のパルス状分泌が抑制された。これらの結果より、弓状核キスペプチンニューロンが卵胞発育中枢であることを示した (Ikegami ら, *JRD*, 2020; Minabe ら, *JRD*, 2020)。さらに、先行研究で作製したグローバル *Kiss1* ノックアウトラットの弓状核において、*Kiss1* を強制発現させたところ、弓状核におけるキスペプチンニューロンの復元率に依存的して、明瞭な LH のパルス状分泌が確認された。さらに、*Kiss1*-floxed ラットを作製し、同ラットの弓状核に、Cre を発現するウイルスベクターを投与したところ、90%以上の弓状核キスペプチンニューロンにおける *Kiss1* がノックアウトされると、LH のパルス状分泌が消失することを明らかにした。これらの結果から、弓状核キスペプチンニューロンが卵胞発育中枢であることを証明するとともに、10-20%の弓状核キスペプチンニューロンがあれば、LH パルスと卵胞発育が維持されることを明らかにした (Nagae ら, *PNAS*, 2021)。

2) キスペプチンニューロンにおけるキスペプチン遺伝子発現制御の分子機構の解明

次世代シーケンス解析により得られた弓状核キスペプチンニューロン (卵胞発育中枢)、および前腹側室周囲核 (AVPV) キスペプチンニューロン (排卵中枢) に発現する遺伝子のリストをもとに、これらキスペプチンニューロンに高発現する有力候補遺伝子 (転写因子、コリブ

レッサー、コアクチベーター等)の脳内発現を、*in situ* hybridization (ISH)により検索した。その結果、弓状核キスペプチンニューロンに発現するエストロゲン受容体コリプレッサー候補、AVPV キスペプチンニューロンに発現するエストロゲン受容体コアクチベーター候補やヒストン修飾因子等が発現することを見出した。そのうち、ヒストン修飾蛋白 RBBP7 が、ラットキスペプチンニューロンにおいて高発現し、さらに RBBP7 発現のノックダウンにより *Kiss1* 発現が抑制されることから、RBBP7 が *Kiss1* 発現に必須であることを示した。一方で RBBP7 は、エストロゲンによる *Kiss1* 発現調節には関与しなかった (Horihata ら, *JRD*, 2020)。

3) 生殖中枢キスペプチンニューロンに発現する受容体による同ニューロン制御機序

上記の遺伝子のリストをもとに、ラット弓状核もしくは AVPV キスペプチンニューロンに高く発現する受容体遺伝子に着目し、組織学的解析により複数の受容体がキスペプチンニューロンに共存することを見いだした。それらのうち、GPR101 に着目し、GPR101 のリガンド GnRH(1-5)をラット脳内に投与した結果、LH の血中濃度が増加した。これらから、GPR101 シグナリングがキスペプチンニューロンを介して LH 分泌を促進することを示唆した (Ieda ら, *Endoc J*, 2020)。さらに、GPCR 候補のひとつであるカルシトニン受容体が、ラットのキスペプチンニューロンに発現することを明らかにし、カルシトニン受容体シグナリングがキスペプチンニューロンの制御に関わる可能性を示した (Assadullah ら, *Reprod Med Biol*, 2018)。

4) エストロゲン依存性の低栄養による GnRH/LH パルス抑制機序の解明

ラットにグルコース利用阻害剤を投与すると、エストロゲン依存性に LH 分泌が抑制される。弓状核キスペプチンニューロンの約 60%にダイノルフィン受容体 (κ オピオイド受容体)が発現することを明らかにし、さらに κ オピオイド受容体がエストロゲン依存性の LH 分泌抑制を仲介することを明らかにした。さらに、負のフィードバックレベルのエストロゲン処置により、視床下部室傍核のダイノルフィン遺伝子の発現が増加すること、およびグルコース利用阻害剤が室傍核のダイノルフィンニューロンを活性化することを明らかにし、これらの結果から、ダイノルフィン- κ オピオイド受容体シグナリングが、エストロゲン依存性の低栄養による性腺刺激ホルモン分泌抑制を仲介することを明らかにした (Tsuchida ら, *Endocrinology*, 2020)。

さらに、別のオピオイドである β -エンドルフィン- μ オピオイド受容体シグナリングが、低栄養モデルラットにおいて LH 分泌の抑制を仲介するかどうかを確かめた。その結果、 μ オピオイド受容体拮抗剤の投与が、グルコース利用阻害剤による LH 分泌抑制を解除することから、 β -エンドルフィン- μ オピオイド受容体シグナリングもまた、エストロゲン依存性の低栄養による性腺刺激ホルモン分泌抑制を仲介することを明らかにした。(Tsuchida ら, *Endocrinology*, 2021)。

5) 泌乳ラットにおける LH パルス抑制のメカニズムの解明

泌乳中の動物では、卵胞発育を担う GnRH/LH パルスが顕著に抑制され、そのため次の受胎が抑制されることが知られる。本研究では泌乳ラット (乳牛モデル) を用い、ソマトスタチン発現の脳内発現およびソマトスタチン 2 型受容体 (SSTR2) 遺伝子の弓状核における発現が、泌乳期に顕著に増加することを示した。そこで、泌乳ラットの脳内に SSTR2 拮抗剤を投与したところ、LH パルスの回復が認められた。この結果により、脳内のソマトスタチンニューロンが泌乳期の LH パルス抑制を仲介することを明らかにした (Sugimoto ら, *Endocrinology*, 2019)。

6) 発達脳へのエストロゲン感作が Kiss1 抑制を介して生殖機能不全を誘起する機序の解明

新生仔期のラットを用いて、生後 10 日間にわたりエストロゲンを投与したところ、弓状核の *Kiss1* 発現が著しく抑制され、LH のパルス状分泌が顕著に抑制され、性腺が萎縮し不妊となった。この結果により、弓状核キスペプチンニューロンが GnRH/LH パルスを制御する中枢であることを示すと共に、発達脳へのエストロゲン曝露が *Kiss1* 発現を不可逆に抑制することにより、生涯にわたり生殖不全を誘起することを明らかにした (Minabe ら, *Endocrinology*, 2019)。この結果は、エストロゲンが成熟個体において正と負のフィードバックを担うのみならず、発達期には生殖不全を誘起することを示すものである。

7) ヤギキスペプチンニューロン由来の不死化細胞株の樹立

ヤギ弓状核および視索前野 (ラット AVPV と相同神経核) 組織を用いて、キスペプチンニューロン由来不死化細胞株の確立に成功した (Suetomi ら, *J Neuroendocrinol*, 2020; Ohshimo ら, *JRD*, 2020)。この成果は、キスペプチンニューロンへの、さまざまな薬物の効果を *in vitro* にて解析するツールとして有用である。

8) ヤギを用いたキスペプチンニューロンに発現する受容体の役割解明

ウシのモデルとしてヤギを用い、弓状核キスペプチンニューロンを標的とした電気生理学的アプローチにより、複数の受容体の関与を明らかにした。

ラットにおいて弓状核キスペプチンニューロンにカルシトニン受容体の共発現が認められたことから、この成果を反芻家畜モデルのヤギに応用し、内因性カルシトニン受容体リガンドの一つであるアミリンをヤギの脳内に投与し、GnRH/LH パルスジェネレータ (弓状核キスペプチンニューロン) の活動への効果を検証した。その結果、脳内アミリン投与が、GnRH/LH パルスジェネレータ活動を短期的には促進し、長期的には抑制することを示し、アミリン-カルシトニン受容体シグナリングが卵胞発育中枢のコントロールに活用できる可能性を示した (Kitagawa ら, *Neurosci Lett*, 2020)。またヤギにおいて、 κ オピオイド受容体拮抗剤の脳内投与が GnRH/LH パルスジェネレータの活動を亢進し、卵巣機能の指標となるパルス状 LH 分泌を促進することを明らかにした (Sasaki ら, *Domest Anim Endocrino*, 2019)。さらに、タキキニン NK3 受容体拮抗剤の投与が同ニューロンの神経活動を抑制し、性腺刺激ホルモン分泌を抑制することを明らかにした。これらの結果から、 κ オピオイド受容体拮抗剤、NK3 受容体作動薬が、家畜の新規繁殖促進剤の候補になることを示唆した (Sasaki ら, *JRD*, 2020)。

9) アジアにおける家畜の繁殖における課題に関する検討

アジアにおいては、暑熱や乾燥など環境要因によってウシの繁殖率が著しく低いことが知られる。本研究では、アフガニスタンおよびカンボジアにおいて、暑熱や乾燥など環境要因がウシの繁殖成績や生理機能におよぼす影響を調査し、実証実験対象となるモデルとしての有用性を示した (Assadullah ら, *Intl Cooper Agric Dev*, 2019; Tep ら, *Asian-Australas J Anim Sci*, 2020)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Horihata K, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 66(2)
2. 論文標題 Retinoblastoma binding protein 7 is involved in Kiss1 mRNA upregulation in rodents.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 125 - 133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-149. Epub 2020 Jan 19.PMID: 31956172	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 Bengthay Tep, Yasuhiro Morita, Shuichi Matsuyama, Satoshi Ohkura, Naoko Inoue, Hiroko Tsukamura, Yoshihisa Uenoyama, Vutha Pheng.	4. 巻 33(12)
2. 論文標題 Seasonal changes in the reproductive performance in local cows receiving artificial insemination in the Pursat province of Cambodia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian-Australasian Journal of Animal Sciences	6. 最初と最後の頁 1922-1929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5713/ajas.19.0893	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 Ieda N, Assadullah, Minabe S, Ikegami K, Watanabe Y, Sugimoto Y, Sugimoto A, Kawai N, Ishii H, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H	4. 巻 67(4)
2. 論文標題 GnRH(1-5), a metabolite of gonadotropin-releasing hormone, enhances luteinizing hormone release via activation of kisspeptin neurons in female rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrine J	6. 最初と最後の頁 409 - 418
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ19-0444	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 Suetomi Y, Tatebayashi R, Sonoda S, Munetomo A, Matsuyama S, Inoue N, Uenoyama Y, Takeuchi Y, Tsukamura H, Ohkura S, Matsuda F.	4. 巻 32(6)
2. 論文標題 Establishment of immortalised cell lines derived from female Shiba goat KNDy and GnRH neurones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuroendocrinol.	6. 最初と最後の頁 12857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.12857	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, Nakamura S, Fukushima E, Sato M, Ikegami K, Goto T, Sanbo M, Hirabayashi M, Tomikawa J, Imamura T, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F.	4. 巻 66(4)
2. 論文標題 Inducible Kiss1 knockdown in the hypothalamic arcuate nucleus suppressed pulsatile secretion of luteinizing hormone in male mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 369 - 375
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-164	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 Sasaki T, Sonoda T, Tatebayashi R, Kitagawa Y, Oishi S, Yamamoto K, Fujii N, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F, Morita Y, Matsuyama S, Ohkura S.	4. 巻 66(4)
2. 論文標題 Peripheral administration of SB223412, a selective neurokinin-3 receptor antagonist, suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion by acting on the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in estrogen-treated ovariectomized female goats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 351 - 357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-145	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 Ikegami K, Goto T, Nakamura S, Watanabe Y, Sugimoto A, Majorune S, Horihata K, Nagae M, Tomikawa J, Imamura T, Sanbo M, Hirabayashi M, Inoue N, Maeda KI, Tsukamura H, Uenoyama Y.	4. 巻 66(4)
2. 論文標題 Conditional kisspeptin neuron-specific Kiss1 knockout with newly generated Kiss1-floxed and Kiss1-Cre mice replicates a hypogonadal phenotype of global Kiss1 knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 359 - 367
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-026	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 T. Goto, M. Hirabayashi, Y. Watanabe, M. Sanbo, K. Tomita, N. Inoue, H. Tsukamura, Y. Uenoyama.	4. 巻 161(9)
2. 論文標題 Testosterone supplementation rescues spermatogenesis and in vitro fertilizing ability of sperm in Kiss1 knockout mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqaa092	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 Youki Watanabe, Kana Ikegami, Sho Nakamura, Yoshihisa Uenoyama, Hitoshi Ozawa, Kei-Ichiro Maeda, Hiroko Tsukamura, Naoko Inoue	4. 巻 66(6)
2. 論文標題 Mating-induced increase in Kiss1 mRNA expression in the anteroventral periventricular nucleus prior to an increase in LH and testosterone release in male rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	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 Yuri Kitagawa, Takuya Sasaki, Reika Suzumura, Ai Morishima, Ryoki Tatebayashi, Assadullah, Nahoko Ieda, Yasuhiro Morita, Shuichi Matsuyama, Naoko Inoue, Yoshihisa Uenoyama, Hiroko Tsukamura, Satoshi Ohkura.	4. 巻 736
2. 論文標題 Facilitatory and inhibitory role of central amylin administration in the regulation of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in goats .	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 135276 - 135276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2020.135276.	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 Hitomi Tsuchida, Parvin Mostari, Koki Yamada, Sae Miyazaki, Yuki Enomoto, Naoko Inoue, Yoshihisa Uenoyama, Hiroko Tsukamura.	4. 巻 161(11)
2. 論文標題 Paraventricular dynorphin A neurons mediate LH pulse suppression induced by hindbrain glucoprivation in female rats.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa161	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 Morita, Y., Ozaki, R., Mukaiyama, A., Sasaki, T., Tatebayashi, R., Morishima, A., Kitagawa, Y., Suzumura, R., Abe, R., Tsukamura, H., Matsuyama, S. and Ohkura, S.	4. 巻 66(3)
2. 論文標題 Establishment of long-term chronic recording technique of in vivo ovarian parenchymal temperature in Japanese Black cows.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 271-275
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-097	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 Nagae Mayuko, Uenoyama Yoshihisa, Okamoto Saki, Tsuchida Hitomi, Ikegami Kana, Goto Teppei, Majarune Sutisa, Nakamura Sho, Sanbo Makoto, Hirabayashi Masumi, Kobayashi Kenta, Inoue Naoko, Tsukamura Hiroko	4. 巻 118
2. 論文標題 Direct evidence that KNDy neurons maintain gonadotropin pulses and folliculogenesis as the GnRH pulse generator	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2009156118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2009156118	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 Oshimo, Y., Munetomo, A., Magata, F., Suetomi, Y., Sonoda, S., Takeuchi, Y., Tsukamura, H., Ohkura, S., Matsuda, F.	4. 巻 67(1)
2. 論文標題 Estrogen increases KISS1 expression in newly generated immortalized KISS1-expressing cell line derived from goat preoptic area.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-053	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 Dai, M., Nakamura, S., Takahashi, C., Sato, M., Munetomo, A., Magata, F., Uenoyama, Y., Tsukamura, H., Matsuda, F.	4. 巻 -
2. 論文標題 Reduction of arcuate kappa-opioid receptor-expressing cells increased luteinizing hormone pulse frequency in female rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	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) 10.1507/endocrj.EJ20-0832.	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 Tsukamura, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 The neuroendocrine regulation of the mammalian production.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 General and Comparative Endocrinology	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) なし	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., Iwata, K., Tsuchida, H., Tsukamura, H., Ozawa, H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Effect of diet-induced obesity on Kiss1/Tac3/Pdyn gene expressions 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 -
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 Tsuchida H, Kawai N, Yamada K, Takizawa M, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Central m-opioid receptor antagonism blocks glucoprivic LH pulse suppression and gluconeogenesis/feeding in female rats.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrinology, bqab140.	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) 10.1210/endo/bqab140.	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 Wang, T.-E., Minabe, S., Matsuda, F., Li, S.-H., Tsukamura, H., Maeda, K.-I., Smith, L., O'Hara, L., Gadella, B. M., Tsai, P.-S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Testosterone regulation on quiescin sulfhydryl oxidase 2 syntheses.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproduction	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) 10.1530/REP-20-0629	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 MAJARUNE Sutisa, Nima Pelden, SUGIMOTO Arisa, NAGAE Mayuko, INOUE Naoko, TSUKAMURA Hiroko, UENOYAMA Yoshihisa	4. 巻 65
2. 論文標題 <i>Ad libitum</i> feeding triggers puberty onset associated with increases in arcuate <i>Kiss1</i> and <i>Pdyn</i> expression in growth-retarded rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 397 ~ 406
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2019-048	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 Assadullah, Ieda N, Kawai N, Ishii H, Ihara K, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 17(2)
2. 論文標題 Co-expression of the calcitonin receptor gene in the hypothalamic kisspeptin neurons in female rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol	6. 最初と最後の頁 164-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12085	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 Sugimoto A, Tsuchida H, Ieda N, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 160(2)
2. 論文標題 Somatostatin-somatostatin receptor 2 signaling mediates LH pulse suppression in lactating rats.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 473-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/en.2018-00882.	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 Assadullah, Ieda N, Bayer DM, Stanikzai PM, Memlawal R, Inoue N, Uenoyama Y, Tsukamura H.	4. 巻 17
2. 論文標題 Study on the Reproductive Performance and Problems in Crossbred Cows in Jalalabad, East of Afghanistan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Intl Cooper Agric Dev	6. 最初と最後の頁 2-7
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 Deura C, Minabe S, Ikegami K, Inoue N, Uenoyama Y, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 65(2)
2. 論文標題 Morphological analysis for neuronal pathway from the hindbrain ependymocytes to the hypothalamic kisspeptin neurons.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 129-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-122.	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 Minabe S, Sato M, Inoue N, Watanabe Y, Magata F, Matsuda F, Uenoyama Y, Ozawa H, Tsukamura H.	4. 巻 160(5)
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 Sasaki T, Ito D, Sonoda T, Morita Y, Wakabayashi Y, Yamamura T, Okamura H, Oishi S, Noguchi T, Fujii N, Uenoyama Y, Tsukamura H, Maeda KI, Matsuda F, Ohkura S.	4. 巻 68
2. 論文標題 Peripheral administration of μ -opioid receptor antagonist stimulates gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in ovariectomized, estrogen-treated female goats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Domest Anim Endocrinol	6. 最初と最後の頁 83-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.domaniend.2018.12.011.	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 Tsukamura H, Maeda KI, Uenoyama Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Fetal/perinatal programming causing sexual dimorphism of the kisspeptin-GnRH neuronal network.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The GnRH Neuron and its Control: Wiley	6. 最初と最後の頁 43-60
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 Uenoyama Y, Inoue N, Maeda KI, Tsukamura H.	4. 巻 64(6)
2. 論文標題 The roles of kisspeptin in the mechanism underlying reproductive functions in mammals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Reprod Dev	6. 最初と最後の頁 469-476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2018-110.	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48件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 土田 仁美, 井上 直子, 上野山 賀久, 束村 博子
2. 発表標題 低栄養による生殖機能抑制は室傍核ダイノルフィンニューロンによる弓状核キスペプチンニューロンの抑制によって仲介される
3. 学会等名 第113回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田 仁美, 井上 直子, 上野山 賀久, 束村 博子
2. 発表標題 室傍核ダイノルフィンニューロンがグルコース利用阻害による生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 第25回日本生殖内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長江麻佑子、及川真実、水野直彬、岩月研祐、三宝誠、中内啓光、平林真澄、小林俊寛
2. 発表標題 アデノ随伴ウイルスベクター法を介した効率的なTfap2c-T2A-tdTomatoノックインラット作製とその発現解析
3. 学会等名 第67回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長江麻佑子、上野山賀久、井上直子、小林憲太、平林真澄、束村博子
2. 発表標題 遺伝子改変ラットを用いた卵胞発育中枢の同定
3. 学会等名 第10回名古屋大学医学系研究科・生理学研究所合同シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田 仁美, 井上 直子, 上野山 賀久, 束村 博子
2. 発表標題 低栄養による生殖機能抑制は室傍核ダイノルフィンニューロンによる弓状核キスペプチンニューロンの抑制によって仲介される
3. 学会等名 第113回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土肥由莉, 上野山賀久, 束村博子, 井上直子
2. 発表標題 ATP- プリン受容体シグナリングによるAVPVキスペプチンニューロン由来不死化細胞株活性化の検討
3. 学会等名 第113回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎紗衣, 井上直子, 束村博子, 上野山賀久
2. 発表標題 Kiss1発現を制御するエストロジェン受容体 コリプレッサーの探索
3. 学会等名 第113回日本繁殖生物学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土肥由莉, 大塚裕記, 上野山賀久, 束村博子, 井上直子
2. 発表標題 ATP- プリン受容体シグナリングによるLHサージ制御機構 ~ATPはキスペプチンニューロン不死化細胞のCa ²⁺ を上昇させる~
3. 学会等名 東海畜産学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮崎紗衣、井上直子、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核Kiss1発現を制御するエストロジェン受容体 コリプレッサーの探索
3. 学会等名 東海畜産学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田 仁美, 井上 直子, 上野山 賀久, 束村 博子
2. 発表標題 室傍核ダイノルフィンニューロンがグルコース利用阻害による生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 第25回日本生殖内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長江麻佑子、上野山賀久、岡本沙季、土田仁美、池上花奈、後藤哲平、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1レスキュー/ノックアウトラットを用いたGnRHパルスジェネレーターの同定
3. 学会等名 第25回日本生殖内分泌学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mayuko Nagae, Toshihiro Kobayashi, Makoto Sanbo, Masumi Hirabayashi, Naoko Inoue, Hiroko Tsukamura, Yoshihisa Uenoyama
2. 発表標題 Generation of Genetically Modified Rats for Analysis of Neural Mechanism Involved in GnRH Pulse Generation.
3. 学会等名 2020年度GTR成果報告会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上直子、土田仁美、山田晃熙、土肥由莉、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 排卵中枢キスペプチンニューロンを上位から制御するATP-プリン受容体シグナリングの役割
3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核ダイノルフィンAニューロンが低栄養による黄体形成ホルモン分泌抑制を仲介する
3. 学会等名 第24回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Minabe, S. and Tsukamura, H.
2. 発表標題 Neonatal exposure to estrogen causes irreversible infertility via specific suppressive action on hypothalamic Kiss1 neurons.
3. 学会等名 International Conference on Advances in Biological Science and Technology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核ダイノルフィンA ニューロンは低栄養時の生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 令和元年度 東海畜産学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に室傍核ダイノルフィンAニューロンが関与する
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 束村博子
2. 発表標題 哺乳類の生殖機能を制御する脳内メカニズム
3. 学会等名 第44回日本比較内分泌学会大会及びシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野山賀久、Majorune Sutisa、Pelden Nima、井上直子、束村博子
2. 発表標題 栄養状態が性成熟の到来を制御するメカニズムの解明
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 佐藤真梨萌、美辺詩織、渡辺雄貴、後藤哲平、三宝誠、平林真澄、井上直子、上野山賀久、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 栄養による生殖機能・血糖・摂食調節を担うエネルギーセンサーと神経経路の同定
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 井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 哺乳類の排卵を制御する脳内メカニズム
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

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1コンディショナルノックアウトラットを用いたGnRHパルスジェネレーターの同定
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川悠梨、佐々木拓哉、森島愛、館林亮輝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 パルス状GnRH分泌制御機構におけるカルシトニン受容体の役割
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 Kiss1発現制御候補因子Rbbp7発現に及ぼすエストロジールの影響
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に関わる神経経路は室傍核ダイノルフィンAニューロンを仲介する
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木拓哉、森島愛、中西真梨菜、鈴村玲香、館林亮輝、北川悠梨、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 シバヤギのパルス状GnRH分泌制御メカニズムにおけるセロトニンの役割
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤真梨萌、美辺詩織、渡辺雄貴、後藤哲平、三宝誠、平林真澄、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 低栄養による性腺刺激ホルモン分泌の抑制を担う神経伝達経路とグルコースセンサーの同定
3. 学会等名 第112回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤真梨萌、美辺詩織、真方文絵、束村博子、松田二子
2. 発表標題 グルコース濃度低下時に生理機能を制御する神経伝達経路の探索
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 エストラジオールによるKiss 1 発現制御候補因子Rbbp7発現変動の検討
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss 1 K0ラットを用いた卵胞発育中枢の同定
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北川悠梨、佐々木拓哉、森島愛、館林亮輝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、大蔵聡
2. 発表標題 GnRHバルス発生中枢制御機構におけるカルシトニン受容体の役割
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 土田仁美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 室傍核ダイノルフィンAニューロンは低栄養における生殖機能抑制を仲介する
3. 学会等名 第37回内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 束村博子
2. 発表標題 キスペプチンニューロンによる生殖制御メカニズム Kisspeptin neuron as a master regulator of animal reproduction
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

1. 発表者名 井上直子、石垣蓮、高橋あい、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 プリン作動性シグナルによるキスペプチンニューロンを介した排卵制御
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 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 脳内グルコース利用阻害による黄体形成ホルモン(LH)分泌抑制への室傍核ダイノルフィンAニューロンの関与の可能性
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 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 キスペプチン遺伝子発現制御を担うヒストン修飾関連因子の探索
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 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部室傍核 (PVN) に局在するダイノフィンAニューロンが低栄養時の黄体形成ホルモン(LH)の分泌抑制に関与する可能性
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 土田仁美、河合成美、出浦慎哉、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養による生殖機能抑制における室傍核ダイノルフィンAニューロンの関与の可能性
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長江麻佑子、後藤哲平、余郷享子、三宝誠、平林真澄、小林憲太、井上直子、束村博子、前多敬一郎、上野山賀久
2. 発表標題 弓状核特異的Kiss1KOラットを用いたGnRHパルス発生機構の同定
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋あい、石垣蓮、出浦慎哉、上野山賀久、束村博子、井上直子
2. 発表標題 プリン作動性ニューロンの作用部位としてのAVPVキスペプチンニューロンの役割
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 新規なキスベプチン遺伝子 (Kiss1) 発現制御因子の探索
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木拓哉、園田朋也、大石真也、藤井信孝、森田康広、松山秀一、井上直子、上野山賀久、束村博子、前多敬一郎、松田二子、大蔵聡
2. 発表標題 ニューロキニンB受容体拮抗剤の経口投与はパルス状LH分泌を抑制する
3. 学会等名 第111回日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 出浦慎哉、美辺詩織、池上花奈、井上直子、上野山賀久、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 後脳上衣細胞から視床下部キスベプチンニューロンへ入力する神経経路の形態学的解析
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 岡本沙季、池上花奈、小林憲太、井上直子、前多敬一郎、束村博子、上野山賀久
2. 発表標題 Kiss1ラット弓状核へのKiss1遺伝子導入によるLHパルスの回復
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 土田仁美、河合成美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 低栄養時の生殖機能抑制に視床下部室傍核ダイノルフィンAニューロンが関与する
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中西真莉菜、堀畑慶、河合成美、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 視床下部セロトニン-5-HT2C型受容体シグナリングの生殖機能促進効果
3. 学会等名 平成30年度東海畜産学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀畑慶、井上直子、家田菜穂子、上野山賀久、末富祐太、松田二子、前多敬一郎、束村博子
2. 発表標題 キスペプチン遺伝子発現を制御するヒストン修飾関連因子の探索
3. 学会等名 第23回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉本有沙、土田仁美、家田菜穂子、井上直子、上野山賀久、束村博子
2. 発表標題 ソマトスタチン-ソマトスタチン受容体2系は泌乳期のパルス状黄体形成ホルモン分泌抑制を仲介する
3. 学会等名 第23回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 束村博子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 インターズー	5. 総ページ数 179-201
3. 書名 「繁殖生物学改訂版」日本繁殖生物学会編	

〔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	松田 二子 (Matsuda Fuko) (10608855)	東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・准教授 (12601)	
研究分担者	大蔵 聡 (Okura Satoshi) (20263163)	名古屋大学・生命農学研究科・教授 (13901)	
研究分担者	平林 真澄 (Hirabayashi Masumi) (20353435)	生理学研究所・行動・代謝分子解析センター・准教授 (63905)	
研究分担者	上野山 賀久 (Uenoyama Yoshihisa) (70324382)	名古屋大学・生命農学研究科・准教授 (13901)	

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