

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09749

研究課題名（和文）PCOSの治療・予防を目的とした腸内細菌叢解析と新規治療戦略の開発

研究課題名（英文）Gut microbiome- as a potential target for prevention of PCOS development-

研究代表者

原田 美由紀（Harada, Miyuki）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70451812

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：PCOSの病因として、胎児期の高アンドロゲン曝露が明らかとなってきた。また近年、著腸内細菌叢の異常がPCOSの病因として働く可能性があらかとなってきた。本研究において、私たちは、妊娠中の母マウスにアンドロゲンを投与することによりPNAモデルを作成し、雌仔の成長過程に沿って、PNA仔と対照仔のPCOS表現型、ならびに腸内細菌叢を比較検討した。腸内細菌叢異常は、PCOS表現型の発現に先立ち認められた。この結果により、腸内細菌への早期介入により、成長後のPCOSの発症を予防できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PCOSは生殖年齢女性で最も罹患頻度の高い（6-20%）内分泌疾患で、排卵障害の原因となり、また妊娠成立後も周産期合併症の発症頻度が高い。したがって、PCOS女性に対しては、不妊治療成績ならびに周産期予後の向上のために、拳児努力前からの健康管理すなわちプレコンセプションケアが勧められる。本研究は、腸内細菌叢への早期介入によりPCOSを予防できる可能性を示唆しており、PCOSの予防戦略を提示したという点で画期的であり、またプレ/プロ/ポストバイオティクスによる介入は、拳児努力中さらには妊娠中の女性に対しても適用可能な介入であり、実現可能性の高い戦略である。

研究成果の概要（英文）：It has been recently recognized that prenatal androgen exposure is involved in the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) in adulthood. In addition, the gut microbiome in adult patients and rodents with PCOS differs from that of healthy individuals. Moreover, recent studies have suggested that the gut microbiome may play a causative role in the pathogenesis of PCOS. We studied the development of PCOS-like phenotypes in prenatally androgenized (PNA) female mice and compared the gut microbiome of PNA and control offspring from 4 to 16 weeks of age. Our results showed that abnormalities in the gut microbiome appear as early as or even before PCOS-like phenotypes develop in PNA mice. Thus, the gut microbiome in early life is a potential target for the prevention of PCOS in later life.

研究分野：産婦人科

キーワード：多嚢胞性卵巣症候群 不妊症 腸内細菌叢 プレコンセプションケア

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

PCOS は主として青年期 (adolescent 15 歳頃 ~) に発症し、排卵障害の原因となり、また妊娠成立後も妊娠糖尿病など周産期合併症の発症頻度が高い。胎児への影響も懸念されており、SGA (small for gestational age) 児の出生リスクが高く、さらに小児期の心血管系や代謝への悪影響も報告されている。したがって、PCOS 女性に対しては、不妊治療成績ならびに周産期予後の向上のために、拳児努力前からの健康管理すなわちプレコンセプションケアが勧められる (Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group 2012)。しかし PCOS の病因が明らかでないため、現時点では体重管理などの生活指導と対症的なホルモン剤使用にとどまっており、PCOS の病因を明らかにすることが喫緊の課題である。

PCOS の病態形成において、以下の 2 点が最近明らかになってきている。

PCOS の病態形成に、腸内細菌叢異常が関与する可能性：肥満や 2 型糖尿病と同様に、PCOS 患者や PCOS 動物において腸内細菌叢異常を認めることが明らかになった (Lindheim et al. PLoS One 2017, Insenser et al. J Clin Endocrinol Metab 2018)。また、PCOS 動物への正常動物の糞便移植により病態が改善することが報告された。すなわち PCOS 個体の腸内細菌叢異常が単なる PCOS の結果ではなく、病態形成そのものに関わる可能性が浮かび上がってきた。また、腸内細菌叢形成はホルモン環境の影響を強く受けることが既に知られている。

PCOS 発症に、胎児期の子宮内における高アンドロゲン曝露が寄与する：PCOS 女性の児は PCOS 発症リスクが高く、PCOS 発症には遺伝的要素と胎児期の環境要素の相互作用が必要である。PCOS 女性の子宮内環境は、高アンドロゲン血症あるいは胎盤でのホルモン産生異常のため高アンドロゲン状態である。この胎内での高アンドロゲン曝露が出生後の PCOS 発症に中心的な役割を果たすことが明らかになった (Filippou et al. Hum Reprod Update 2017)。

2. 研究の目的

卵巣病態と代謝異常などの複合的な異常を示す PCOS の病態を一元的に説明する病因を明らかにすれば、PCOS に対する根本的な治療・予防法の開発が可能となる。そのために上述の背景より着想を得た本研究の仮説は以下のとおりであり、これを明らかにすることを目的とした。「胎内での高アンドロゲン曝露により生じた腸内細菌叢異常が思春期以降に顕在化し青年期に PCOS を発症するのではないか。そして腸内細菌叢への早期介入により発症予防を図ることが可能ではないか。」

3. 研究の方法

上記の仮説を明らかにするため、モデル動物を用いた観察研究を行った。具体的には、胎内で高アンドロゲン曝露を受けた仔の成長過程における PCOS 発症と腸内細菌叢異常出現過程の解析を行った。C57BL/6 マウス妊娠 16, 17, 18 日目に dehydrotestosterone (DHT) 250 µg (PNA 群) 対照群にはごま油を投与した。この PNA モデルは、PCOS 女性の子宮内環境を模したものであり、胎内での高アンドロゲン曝露により出生雌仔が成獣になった際に PCOS 様の病態を形成するモデルとして確立している。PNA 仔とコントロール雌仔を、各 60 匹ずつ実験に組み入れた。出生仔の PCOS 発症評価と腸内細菌叢解析を成長過程に応じて 5 点において経時的に実施し、2 群で比較を行った。観察した 5 点は以下の通り：生後 4 週 (思春期前期) 6 週 (思春期) 8 週 (青春期) 12 週 (若年成人期) 16 週 (成人期)。既報で 15 週では既に PCOS を発症し腸内細菌叢異常も認めることが報告されているが、出生後の時系列に沿った評価はこれまでなされていない。

PCOS の評価項目

(生殖表現型)

思春期開始時期、性周期 膣開口と膣スミアの細胞診により評価

卵巣形態 卵巣組織切片を作成し、黄体数 (排卵の有無の指標) 萎縮卵胞数を計測

血清テストステロン値 ELISA 法にて測定

(代謝表現型)

体重

内臓脂肪の面積 傍子宮結合織脂肪の切片を作成し、面積を計測

耐糖能 空腹時血糖値、インスリン負荷試験により評価

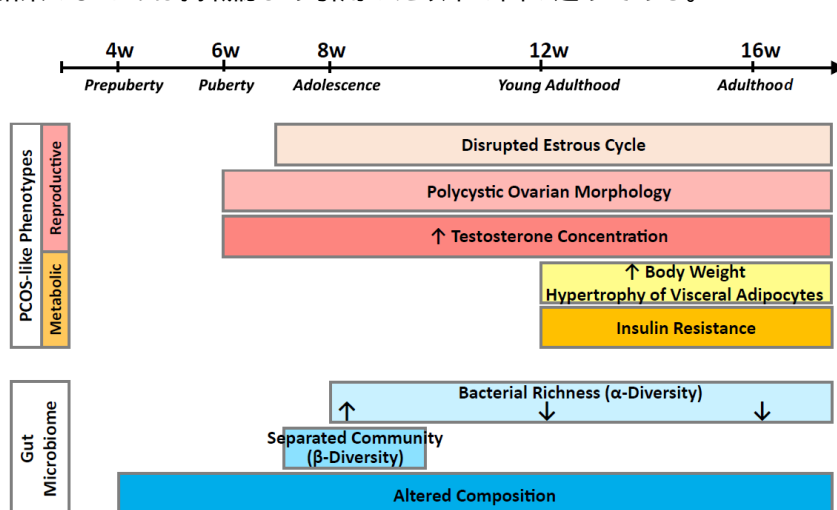
(細菌叢解析)

糞便より抽出した DNA から PCR 法で 16S rRNA 遺伝子 V3-V4 領域を増幅したのち、次世代シーケンサー (Illumina 社 MiSeq) を用いて配列を網羅的に決定し、Operational Taxonomic Unit (OTU) 解析を行った。多様性、多様性解析を行い、また LEfSe 解析により PNA とコントロー

ル仔で異なる細菌の検出を行った。

4. 研究成果

本研究成果については、すでに英文誌に掲載している (Kusamoto, Harada, et al. Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice FASEB J. 2021;35:e21971.doi. 10.1096/fj.202101051R)。結果のまとめは掲載誌より引用した以下の図の通りである。



ピンクで示した生殖表現型は、思春期より明らかとなった。オレンジ色で示した代謝表現型は、若年成人期より明らかになった。一方、青色で示した腸内細菌叢については、多様性（群内の菌の多様性）は青春前期より変化を認め、多様性で表現される群間の構造変化は青春前期に最も顕著であった。2群の細菌叢構成の比較解析においては、

思春期前期よりすでに複数の細菌の含有量が異なっていた。複数時点において有意に変化を認めた菌を以下の表に示す。上向き矢印は PNA 群で増加していたもの、下向き矢印は減少していたものを示す。同定された菌のうち多くは PNS 群で減少しており、またこれらの変化は 4 週、6 週など比較的早い時期から認めていることがわかる。

Phylum	Genus	4 weeks	6 weeks	8 weeks	12 weeks	16 weeks
Firmicutes	f__[Mogibacteriaceae];g__	↓	↓			
	<i>Gemella</i>	↓	↓	↓		
	f__Ruminococcaceae;g__	↓	↓			
	<i>Gemmiger</i>	↑			↑	↓
	<i>Allobaculum</i>		↓	↓		
	<i>Clostridium</i>		↑		↓	↓
	<i>Roseburia</i>				↓	↓
	<i>Coprococcus</i>	↓			↓	
Bacteroidetes	f__Rikenellaceae;__		↑		↑	
Proteobacteria	<i>Sutterella</i>		↓	↓		
Actinobacteria	<i>Adlercreutzia</i>		↓	↓		

本研究の成果により、胎仔期に高アンドロゲン曝露を受けたマウスにおいて、PCOS 様表現型の出現に先行して、腸内細菌叢異常が認められることが明らかとなった。このことより、PCOS ハイリスクである PNA 仔は PNA の表現型が明らかとなる前からすでに正常とは異なる腸内細菌叢を有しており、これが食餌や思春期以降の性ステロイドへの曝露などにより増幅され、PCOS 発症へとつながる可能性が示唆された。

この成果は、これまで着目されてこなかった PCOS 発症予防、すなわち PCOS 女性から生まれる PCOS ハイリスク児に対し、早期介入により発症予防ができる可能性を示唆するものであり、この領域の研究に与えたインパクトは大きい。この成果に基づき、現在プロバイオティクスとポストバイオティクスを用いた介入研究を進めている。思春期前期、すなわち離乳直後からの児への介入、あるいは妊娠母獣への介入が選択肢として挙げられる。

腸内細菌叢への介入は、受け入れられやすいプレコンセプションケアとして、今後 PCOS の治療、さらには本研究で可能性を示した発症予防による世代間伝播の連鎖を断ち切る手法として、今後さらなる発展が見込まれる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kunitomi Chisato, Harada Miyuki, Sanada Yuko, Kusamoto Akari, Takai Yasushi, Furui Tatsuro, Kitagawa Yuko, Yamada Mitsutoshi, Watanabe Chie, Tsugawa Koichiro, Nishiyama Hiroyuki, Hosoi Hajime, Miyachi Mitsuru, Sugiyama Kazuhiko, Maeda Yoshinobu, Kawai Akira, Hamatani Toshio, Fujio Keishi, Suzuki Nao, Osuga Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 The possible effects of the Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 on the practice of fertility preservation in female cancer patients in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12453	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 Kusamoto Akari, Harada Miyuki, Azhary Jerilee M. K., Kunitomi Chisato, Nose Emi, Koike Hiroshi, Xu Zixin, Urata Yoko, Kaku Tetsuaki, Takahashi Nozomi, Wada Hiraike Osamu, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 35
2. 論文標題 Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome like phenotypes in prenatally androgenized female mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e21971
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202101051R	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 Harada Miyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 32
2. 論文標題 Does polycystic ovary syndrome independently affect oncologic and reproductive outcomes in patients with endometrial cancer receiving fertility-sparing treatment?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Gynecologic Oncology	6. 最初と最後の頁 e80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3802/jgo.2021.32.e80	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 Yasuoka Toshiaki, Iwama Noriyuki, Ota Kuniaki, Harada Miyuki, Hasegawa Junichi, Yaegashi Nobuo, Sugiyama Takashi, Suzuki Nao, Osuga Yutaka	4. 巻 47
2. 論文標題 Pregnancy outcomes in children, adolescents, and young adults that survived cancer: A nationwide survey in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 3352 ~ 3361
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14909	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 Harada Miyuki, Kimura Fuminori, Takai Yasushi, et al.	4. 巻 27
2. 論文標題 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines 2017 for fertility preservation in childhood, adolescent, and young adult cancer patients: part 1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 265 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-021-02081-w	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 Katagiri Yukiko, Jwa Seung Chik, Kuwahara Akira, Iwasa Takeshi, Ono Masanori, Kato Keiichi, Kishi Hiroshi, Kuwabara Yoshimitsu, Harada Miyuki, Hamatani Toshio, Osuga Yutaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2019 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 e12434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12434	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 Harada M, Takahashi N, Azhary JM, Kunitomi C, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Hum Reprod.	6. 最初と最後の頁 gaaa088.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaaa088	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 Kunitomi C, Harada M, Kusamoto A, Azhary JM, Nose E, Koike H, Xu Z, Urata Y, Takahashi N, Wada-Hiraike O, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Induction of aryl hydrocarbon receptor in granulosa cells by endoplasmic reticulum stress contributes to pathology of polycystic ovary syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Hum Reprod.	6. 最初と最後の頁 gaab003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaab003	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 Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reprod Med Biol.	6. 最初と最後の頁 3, 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12358	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 Haraguchi H, Harada M, Kashimada K, Horikawa R, Sakakibara H, Shozu M, Fujii T, Osuga Y, Kugu K.	4. 巻 47
2. 論文標題 National survey of primary amenorrhea and relevant conditions in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res.	6. 最初と最後の頁 774, 777
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14606	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 Tsuchida Y, Harada M, Shoda H, Goto A, Suzuki N, Murashima A, Osuga Y, Fujio K.	4. 巻 Jan 18
2. 論文標題 Fertility preservation in patients receiving gonadotoxic therapies for systemic autoimmune diseases in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1, 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2020.1856020	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 Azhary Jerilee M K, Harada Miyuki, Kunitomi Chisato, Kusamoto Akari, Takahashi Nozomi, Nose Emi, Oi Nagisa, Wada-Hiraike Osamu, Urata Yoko, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 161
2. 論文標題 Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1, 13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqaa015	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 Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Oi Nagisa, Izumi Gentaro, Momozawa Kenji, Matsuzawa Atsushi, Tokunaga Yukio, Hirata Tetsuya, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 46
2. 論文標題 Preclinical validation of the new vitrification device possessing a feature of absorbing excess vitrification solution for the cryopreservation of human embryos	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 302, 309
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14176	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 Kunitomi Chisato, Harada Miyuki, Takahashi Nozomi, Azhary Jerilee M K, Kusamoto Akari, Nose Emi, Oi Nagisa, Takeuchi Arisa, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 26
2. 論文標題 Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 40 ~ 52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaz066	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 Takahashi Nozomi, Harada Miyuki, Azhary Jerilee M K, Kunitomi Chisato, Nose Emi, Terao Hiromi, Koike Hiroshi, Wada-Hiraike Osamu, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 25
2. 論文標題 Accumulation of advanced glycation end products in follicles is associated with poor oocyte developmental competence	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Human Reproduction	6. 最初と最後の頁 684 ~ 694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/molehr/gaz050	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 Terao Hiromi, Wada Hiraike Osamu, Nagumo Aiko, Kunitomi Chisato, Azhary Jerilee M. K., Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Koga Kaori, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 45
2. 論文標題 Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1884 ~ 1891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14040	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 Takeuchi Arisa, Koga Kaori, Satake Erina, Makabe Tomoko, Taguchi Ayumi, Miyashita Mariko, Takamura Masashi, Harada Miyuki, Hirata Tetsuya, Hirota Yasushi, Yoshino Osamu, Wada-Hiraike Osamu, Fujii Tomoyuki, Osuga Yutaka	4. 巻 104
2. 論文標題 Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	6. 最初と最後の頁 5547 ~ 5554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2019-00281	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 生涯研修プログラム10 多嚢胞性卵巣症候群 up-to-date 「PCOSの病態」
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 基調講演 「医学的適応による妊孕性温存治療の現況と展望」
3. 学会等名 第155回生殖医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 教育講演 4 「多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) 古くて新しい疾患の現在地とこれから」
3. 学会等名 第66回日本生殖医療学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 草本朱里、原田美由紀、國富千智、小池洋 田中つるぎ、賀来哲明、平池修、藤井知行、大須賀穰
2. 発表標題 胎内高アンドロゲン曝露により作成される多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）マウスモデルの成長過程における表現型と腸内細菌叢の経時的変化の解析
3. 学会等名 第66回日本生殖医療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Akari Kusamoto, Miyuki Harada, Jerilee MK Azhary, Chisato Kunitomi, Emi Nose, Hiroshi Koike, Zixin Xu, Yoko Urata, Nozomi Takahashi, Yutaka Osuga
2. 発表標題 Examination of temporal changes in phenotype and gut microbiome during the process of growth in polycystic ovary syndrome (PCOS) model induced by prenatal androgen exposure
3. 学会等名 37th ESHRE (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyuki Harada
2. 発表標題 Lecture 5. Oncofertility in Japan -Past, present, and future-
3. 学会等名 1st Asian-Oceania Society Pediatric Adolescent Gynaecology (AOSPAG) meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Harada M, Azhary JMK, Kunitomi C, Kusamoto A, Takahashi N, Nose E, Oi N, Wada-Hiraike O, Urata Y, Fujii T, Osuga Y
2. 発表標題 Androgens increase accumulation of advanced glycation end products (AGEs) in granulosa cells by activating endoplasmic reticulum (ER) stress in polycystic ovary syndrome (PCOS) (Oral presentation)
3. 学会等名 36th ESHRE (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 第11回ロート女性健康科学研究賞 受賞記念講演 「卵巢局所環境に着目した卵巢機能制御機構の解明と今後の展望」
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 女性医師専門医育成再教育委員会企画 JES We Can：これから子供をもつ若年男女の健康・妊孕性とepigenesisから次世代の健康を考える 「卵巢機能から考えるプレコンセプションケア」
3. 学会等名 第93回日本内分秘学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 シンポジウム：卵巢における内分秘学「卵巢における小胞体ストレスの役割」
3. 学会等名 第93回日本内分秘学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原田美由紀、高橋望、國富千智、草本朱里、小池洋、平池修、藤井知行、大須賀穰
2. 発表標題 終末糖化産物（AGEs）の卵胞内への蓄積は卵子の発生能低下と関連する
3. 学会等名 第20回抗加齢医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kunitomi C, Harada M, Kusamoto A, Fujii T, Osuga Y
2. 発表標題 Endoplasmic reticulum (ER) stress-induced aryl hydrocarbon receptor (AhR) in granulosa cells contributes to the pathophysiology of PCOS
3. 学会等名 102nd ENDO (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Miyuki Harada, Nozomi Takahashi, Jerilee MK Azhary, Chisato Kunitomi, Emi Nose, Hiromi Terao, Osamu Wada-Hiraike, Yasushi Hirota, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga
2. 発表標題 Accumulation of advanced glycation end products in follicles is associated with poor oocyte quality: inducing inflammation in granulosa cells via activation of unfolded protein response
3. 学会等名 35th ESHRE (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原田美由紀
2. 発表標題 シンポジウム 2 妊孕性改善と生児獲得を目指したpreconception care 「妊孕性改善を目的とした卵巣小胞体ストレス機構の解明と治療戦略の開発」
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 原田美由紀
2. 発表標題 シンポジウム6 臓器横断的に考える肥満症の健康障害: 領域横断的肥満症WG連携企画 「肥満と女性の生殖機能」
3. 学会等名 第40回日本肥満学会/第37回日本肥満症治療学会(招待講演)
4. 発表年 2019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
--	---------------------------	-----------------------	----

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