

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09794

研究課題名（和文）LRH-1発現制御による幹細胞からのステロイド産生細胞の新たな分化誘導法確立

研究課題名（英文）Induction of steroidogenic cells from stem cells based on the regulation of LRH-1 expression

研究代表者

矢澤 隆志（Yazawa, Takashi）

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：00334813

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）：本研究では、間葉系幹細胞において、転写因子であるLRH-1の発現を誘導することにより、顆粒膜細胞を含むステロイドホルモン産生細胞を分化誘導する新たな手法の確立を試みた。そこで、まず初めに顆粒膜細胞におけるLRH-1の転写制御を詳細に調べたところ、遺伝子上流に存在する核内受容体の結合配列を含む領域がエンハンサーとして働くことが分かった。そこで、この領域に結合する転写因子を転写因子をKGN細胞において発現させたところLRH-1の発現は、30倍程度上昇した。さらに、間葉系幹細胞に、この転写因子を発現させたところ、LRH-1の発現が弱いながらも誘導され、ステロイドホルモン産生酵素が発現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、LRH-1の発現を誘導することによりステロイドホルモン産生細胞を分化させる手法が確立された。これは、幹細胞からステロイドホルモン産生細胞を分化誘導する全く新たな技術であり、学術的な意義は大きい。さらに、LRH-1の発現を制御する核内受容体のリガンドを投与することにより、従来、行われてきた遺伝子の導入を必要とせずに、ステロイドホルモンを合成しない幹細胞からホルモン産生を分化させられる点から安全性が高く、ステロイドホルモン産生組織の再生医療の実現により近づいた点からも、本研究の成果は非常に意義深いと考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, it was attempted to differentiate the steroidogenic cells from mesenchymal stem cells by inducing the expression of transcription factor, liver receptor homolog-1 (LRH-1). First, transcriptional regulation of LRH-1 was investigated in ovarian granulosa cells using reporter assays. Novel enhancer for LRH-1 transcription in granulosa cells was identified in far upstream region of human LRH-1 gene. This region contains a nuclear receptor-binding site and deletion of this site markedly decreased the enhancer activities. Expression of a nuclear receptor binding to this region induced the expression of LRH-1 in human granulosa cell-derived KGN cells. It also induced the expression of LRH-1 in human uterus-derived mesenchymal stem cells. Steroidogenesis-related genes were also induced in these cells.

研究分野：生殖内分泌学

キーワード：LRH-1 エンハンサー ステロイドホルモン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

顆粒膜細胞は、莢膜細胞や精巣、副腎のステロイドホルモン産生細胞と共通の発生学的な起源を有し、ステロイドホルモン産生に重要な転写因子である SF-1/Ad4BP や LRH-1 を発現するが、卵胞発育初期にはステロイドホルモンをほとんど産生しない。しかしながら、卵胞発育の進行に伴い顆粒膜細胞は FSH によりエストロゲンを産生するようになり、その後の卵胞発育や排卵に重要な役割を果たす。そして、LH サージによる排卵後にはプロゲステロンを産生する黄体細胞に分化し妊娠の維持に関わる。よって、顆粒膜細胞の形成不全や分化異常は、卵胞発育不全や排卵障害、さらには黄体機能不全等の不妊の原因となる。ノックアウトマウスを含む様々な解析により多様な遺伝子が、顆粒膜細胞の形成や分化に必須であることが示されているが、その分子メカニズムについては不明な点が多く残されている。幹細胞から卵胞発育初期の顆粒膜細胞を作製し、黄体細胞までの分化を再現できる *in vitro* の系を確立することはこのような問題を解決する理想的な手段であると考えられる。

私たちは、生殖腺や副腎皮質と同じ中胚葉由来の骨髄間葉系幹細胞への SF-1/Ad4BP や LRH-1 の導入により、精巣や副腎の多様なステロイドホルモン産生細胞を分化誘導する (Yazawa et al., 2006, 2009, 2014) と同時に、臍帯血由来の間葉系幹細胞に SF-1/Ad4BP を導入してプロゲステロンを産生する黄体細胞を、また月経血由来の間葉系幹細胞に SF-1/Ad4BP や LRH-1 を導入することによりエストロゲン産生を行う顆粒膜細胞様の細胞を分化誘導することに成功している (Yazawa et al., 2010, 2011, 2015, 2016, 2019)。しかしながら、この方法では卵胞発育初期の顆粒膜細胞に分化させることはできていない。これは、SF-1/Ad4BP や LRH-1 の遺伝子導入は、間葉系幹細胞をステロイドホルモン産生する段階の細胞に分化させるためであると考えられる。よって、幹細胞からの卵胞発育初期の顆粒膜細胞の分化誘導には、SF-1/Ad4BP や LRH-1 遺伝子の導入によらない新たなアプローチが必要であると考えられる。申請者は、過去の研究で、ES 細胞や間葉系幹細胞に SF-1/Ad4BP や LRH-1 を導入することにより、世界に先駆けて幹細胞から多様なステロイドホルモン産生細胞を分化誘導する系を確立した (Yazawa et al., Endocrinology 2006, 2009)。また、幹細胞由来の細胞を用いた実験から、LRH-1 には顆粒膜細胞にアイソフォームが存在することも報告している (Kawabe, Yazawa, et al., Endocrinology 2013)。本研究は、これらの成果を基に、幹細胞において内因性の LRH-1 を発現させることにより卵胞発育初期の顆粒膜細胞を作製すると同時に、SF-1/Ad4BP や LRH-1 の導入を経ないステロイドホルモン産生細胞の分化誘導法を確立することを目的とする。

### 2. 研究の目的

申請者は、過去の研究で、ES 細胞や間葉系幹細胞に SF-1/Ad4BP や LRH-1 を導入することにより、世界に先駆けて幹細胞から多様なステロイドホルモン産生細胞を分化誘導する系を確立した (Yazawa et al., Endocrinology 2006, 2009)。また、幹細胞由来の細胞を用いた実験から、LRH-1 には顆粒膜細胞にアイソフォームが存在することも報告している (Kawabe, Yazawa, et al., Endocrinology 2013)。本研究は、これらの成果を基に、幹細胞において内因性の LRH-1 を発現させることにより卵胞発育初期の顆粒膜細胞を作製すると同時に、SF-1/Ad4BP や LRH-1 の導入を経ないステロイドホルモン産生細胞の分化誘導法を確立する。このために本研究では、顆粒膜細胞における LRH-1 の発現の制御機構を解明し、この機構を利用して幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の分化誘導

することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 顆粒膜細胞における LRH-1 の発現の制御機構の解明

卵巣・顆粒膜細胞特異的に発現する LRH-1 のアイソフォームの転写メカニズムの詳細を解明する。過去研究結果から、転写開始点近傍には顆粒膜細胞特異的な発現を司る領域がないことが分かっているため、遺伝子から遠く離れた領域の中で転写調節に重要な配列をレポーターアッセイにより決定し、EMASA や ChIP アッセイにより、この領域に結合する転写因子を同定する。そして、KGN 細胞において同定した転写因子の過剰発現を行い LRH-1 の発現への影響を検証する。

#### 幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の分化誘導

様々な間葉系幹細胞株に、で同定された転写因子のリガンドの添加やレトロウイルスにより転写因子を過剰発現して内因性の LRH-1 の発現を誘導する。そして、ステロイドホルモン産生系の酵素の発現を qPCR によって調べると共に、培地に産生されるステロイドホルモンを ELISA により測定することにより、ステロイドホルモン産生細胞への分化を検証する。

### 4. 研究成果

#### 顆粒膜細胞における LRH-1 の発現の制御機構の解明

顆粒膜細胞特異的な LRH-1 遺伝子近傍のプロモーター領域以外で、転写制御に重要な領域を探索するために、遺伝子の転写開始点より-3kb 以上の上流域。イントロンと遺伝子の下流域を組みこんだレポーターベクターを作製して、KGN 細胞でアッセイを行った。すると、転写開

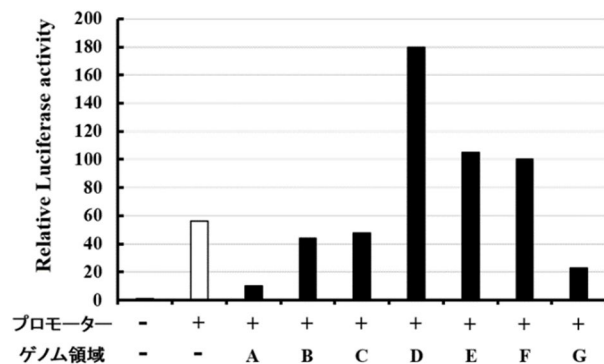


図1. KGN細胞におけるLRH-1遺伝子のエンハンサー領域の探索。D領域(遺伝子上流-5kb付近)に強力な活性が検出された。

始点より 5' 上流-5kb 付近に転写を促進するエンハンサー領域があることを見出した(図1)。この領域には、核内受容体ファミリーの結合サイトが存在していたことから、このサイトに変異を入れたレポーターを作製したところ、この領域のエンハンサー活性は消失した。EMSA や ChIP アッセイの結果、実際、このサイトには複数の核内受容体が結合していることが分かった。この核内受容体を KGN 細胞において、レトロウイルスにより過剰発現させたところ LRH-1 の発現は著しく増加した。

#### 幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の分化誘導

月経血由来の間葉系幹細胞である EPC2 細胞は、低いレベルながらも、で同定した核内受容体を発現している。そこで、この転写因子を活性化するために合成脂質リガンドを添加して 24 時間後に、qPCR により遺伝子発現を調べたところ LRH-1 の発現が約 10 倍上昇していた。よって、この転写因子は、間葉系幹細胞においても LRH-1 の転写を制御していることが証明された。さらに、細胞内のコレステロール輸送に関わる StAR

遺伝子やステロイドホルモン産生酵素の一つである HSD3B2 遺伝子の発現も数倍上昇していた。しかしながら、ステロイドホルモン産生の律速酵素である CYP11A1 の発現は、合成脂質リガンドの添加後も、ほとんど検出されなかったことから、培地中にステロイドホルモンは検出されるものの、未分化な顆粒膜細胞と同様に、非常に低い濃度であった。そこで、核内受容体をレトロウイルスにより導入して、LRH-1 の発現を上昇させた後に、cAMP を培地に添加したところ StAR や他のステロイドホルモン産生系の遺伝子の発現が著しく上昇し、培地中に多量のプロゲステロンが検出された。

<引用文献>

1. Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, Kawata H, Sekiguchi T, Yoshino M, Kajitani T, Shou Z, Umezawa A, Miyamoto, K: Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells. *Endocrinology* 147, 4104-4111, 2006.\_
2. Yazawa T, Inanoka Y, Mizutani T, Kuribayashi M, Umezawa A, Miyamoto, K: Liver receptor homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. *Endocrinology* 150, 3885-3893, 2009.
3. Yazawa T, Inaoka Y, Okada R, Mizutani T, Yamazaki Y, Usami Y, Kuribayashi M, Orisaka M, Umezawa A, Miyamoto K: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha regulates progesterone production in ovarian granulosa cells with steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. *Mol Endocrinol* 24, 485-96, 2010.\_
4. Yazawa T, Kawabe S, Inanoka Y, Okada R, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Yamazaki Y, Usami Y, Kuribayashi M, Umezawa A, Miyamoto K: Differentiation of mesenchymal stem cells and embryonic stem cells into steroidogenic cells using steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. *Mol Cell Endo* 336, 127-132, 2011.
5. Kawabe S, Yazawa T, Kanno M, Usami Y, Mizutani T, Imamichi Y, Ju Y, Matsumura T, Orisaka M, Miyamoto K: A novel isoform of liver receptor homolog-1 is regulated by steroidogenic factor-1 and the specificity protein family in ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 154, 1648-1669, 2013.
6. Yazawa T, Imamichi Y, Miyamoto K, Umezawa A, Taniguchi T: Differentiation of mesenchymal stem cells into gonad and adrenal steroidogenic cells. *World J Stem Cells* 6, 203-12, 2014.
7. Yazawa T, Imamichi Y, Miyamoto K, Khan MR, Uwada J, Umezawa A, Taniguchi T: Regulation of Steroidogenesis, Development, and Cell Differentiation by Steroidogenic Factor-1 and Liver Receptor Homolog-1. *Zoolog Sci* 32, 323-30, 2015.
8. Yazawa T, Imamichi Y, Miyamoto M, Khan MR, Uwada J, Umezawa A, Taniguchi T: Induction of steroidogenic cells from adult stem cells and pluripotent stem cells. *Endocrine J* 63, 943-51, 2016.
9. Yazawa T, Imamichi Y, Sekiguchi T, Miyamoto M, Uwada J, Khan MR, Suzuki T, Umezawa A, Taniguchi, T: Transcriptional regulation of ovarian steroidogenic genes; recent findings obtained from stem cell-derived steroidogenic cells. *Biomed Res Int* 2019, 8973076, 2019.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計20件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Suzuki N, Honda M, Sato M, Yoshitake S, Kawabe K, Tabuchi Yoshiaki, Omote Toshiki, Sekiguchi Toshio, Furusawa Y, Toriba A, Tang N, Shimasaki Y, Nagato EG., Zhang L, Srivastav Ajai K., Amornsakun T, Kitani Y, Matsubara Ha, Yazawa T, Hayakawa Ki	4. 巻 234
2. 論文標題 Hydroxylated benzo[c]phenanthrene metabolites cause osteoblast apoptosis and skeletal abnormalities in fish	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ecotoxicology and Environmental Safety	6. 最初と最後の頁 113401 ~ 113401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ecoenv.2022.113401	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 Muramatsu Ikunobu, Uwada Junsuke, Chihara Kazuyasu, Sada Kiyonao, Wang Mao Hsien, Yazawa Takashi, Taniguchi Takanobu, Ishibashi Takaharu, Masuoka Takayoshi	4. 巻 160
2. 論文標題 Evaluation of radiolabeled acetylcholine synthesis and release in rat striatum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 342 ~ 355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15556	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 Islam Mohammad Sayfu, Yazawa Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Analyses of Molecular Characteristics and Enzymatic Activities of Ovine HSD17B3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Animals	6. 最初と最後の頁 2876 ~ 2876
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ani11102876	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 Uwada Junsuke, Mukai Shoichiro, Terada Naoki, Nakazawa Hitomi, Islam Mohammad Sayful, Nagai Takahiro, Fujii Masato, Yamasaki Koji, Taniguchi Takanobu, Kamoto Toshiyuki, Yazawa Takashi	4. 巻 278
2. 論文標題 Pleiotropic effects of probenecid on three-dimensional cultures of prostate cancer cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 119554 ~ 119554
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2021.119554	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 Yazawa Takashi, Sato Takahiro, Ida Takanori	4. 巻 5
2. 論文標題 Evaluation of Enzymatic Activity of Various HSD17B3 Mutants Using Androgen Receptor-Mediated Transactivation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Endocrine Society	6. 最初と最後の頁 A797 ~ A798
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jendso/bvab048.1622	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 Yazawa T, Inaba H, Imamichi Y, Sekiguchi T, Uwada J, Islam MS, Orisaka M, Mikami D, Ida T, Sato T, Miyashiro Y, Takahashi S, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Kitano T.	4. 巻 12
2. 論文標題 Profiles of 5 $\alpha$ -Reduced Androgens in Humans and Eels: 5 $\alpha$ -Dihydrotestosterone and 11-Ketodihydrotestosterone Are Active Androgens Produced in Eel Gonads	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 657360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.657360	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 Kawabe T, Kariya H, Hara S, Shirozu T, Shiraishi E, Mukai K, Yazawa T, Inoue S, Kitano T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Transcriptional Regulation of Mullerian Inhibiting Substance (MIS) and Establishment of a Gonadal Somatic Cell Line Using mis-GFP Transgenic Medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 578885
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2020.578885	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 Uwada J, Nakazawa H, Mikami D, Islam MS, Muramatsu I, Taniguchi T, Yazawa T	4. 巻 182
2. 論文標題 PNU-120596, a positive allosteric modulator of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor, directly inhibits p38 MAPK	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol	6. 最初と最後の頁 114297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2020.114297	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 Mikami D, Kobayashi M, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Nishimori K, Nishikawa Y, Nishikawa S, Yokoi S, Taniguchi T, Iwano M.	4. 巻 12
2. 論文標題 AR420626, a selective agonist of GPR41/FFA3, suppresses growth of hepatocellular carcinoma cells by inducing apoptosis via HDAC inhibition	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ther Adv Med Oncol	6. 最初と最後の頁 17588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1758835920913432	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 Hara S, Furukawa F, Mukai K, Yazawa T, Kitano	4. 巻 10
2. 論文標題 Peroxisome proliferator-activated receptor alpha is involved in the temperature-induced sex differentiation of a vertebrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68594-y	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 Mikami D, Kobayashi M, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Nishimori K, Nishikawa Y, Nishikawa S, Yokoi S, Kimura H, Kimura I, Taniguchi T, Iwano M.	4. 巻 1665
2. 論文標題 Short-chain fatty acid mitigates adenine-induced chronic kidney disease via FFA2 and FFA3 pathways	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids	6. 最初と最後の頁 158666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2020.158666	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 Yazawa T, Imamichi Y, Uwada J, Sekiguchi T, Mikami D, Kitano T, Ida T, Sato T, Nemoto T, Nagata S, Islam Khan MR, Takahashi S, Ushikubi F, Suzuki N, Umezawa A, Taniguchi T.	4. 巻 196
2. 論文標題 Evaluation of 17 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity using androgen receptor-mediated transactivation.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol	6. 最初と最後の頁 105493
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2019.105493	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 Uchimura T, Hara S, Yazawa Y, Kamei Y, Kitano T	4. 巻 10
2. 論文標題 Involvement of Heat Shock Proteins on the Transcriptional Regulation of Corticotropin-Releasing Hormone in Medaka.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Endocrinol	6. 最初と最後の頁 539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2019.00529	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 Uwada J, Yazawa T, Nakazawa H, Mikami D, Krug SM, Fromm M, Sada K, Muramatsu I, Taniguchi T.	4. 巻 63
2. 論文標題 Store-operated calcium entry (SOCE) contributes to phosphorylation of p38 MAPK and suppression of TNF- signalling in the intestinal epithelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Signal	6. 最初と最後の頁 109358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cellsig.2019.109358	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 Yazawa T, Imamichi Y, Yuhki KI, Uwada J, Mikami D, Shimada M, Miyamoto K, Kitano T, Takahashi S, Sekiguchi T, Suzuki N, Rafiqul Islam Khan M, Ushikubi F, Umezawa A, Taniguchi T.	4. 巻 86
2. 論文標題 Cyclooxygenase-2 is acutely induced by CCAAT/enhancer-binding protein to produce prostaglandin E 2 and F 2 following gonadotropin stimulation in Leydig cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Mol Reprod Dev.	6. 最初と最後の頁 786-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23163	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 Furukawa F, Hamasaki S, Hara S, Uchimura T, Shiraishi E, Osafune N, Takagi H, Yazawa T, Kamei Y, Kitano T.	4. 巻 9
2. 論文標題 Heat shock factor 1 protects germ cell proliferation during early ovarian differentiation in medaka.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 6927
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43472-4.	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 Yazawa T, Imamichi Y, Sekiguchi T, Miyamoto K, Uwada J, Khan MRI, Suzuki N, Umezawa A, Taniguchi T.	4. 巻 2019
2. 論文標題 Transcriptional Regulation of Ovarian Steroidogenic Genes: Recent Findings Obtained from Stem Cell-Derived Steroidogenic Cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomed Res Int	6. 最初と最後の頁 8973076
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/8973076	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 Muramatsu I, Uwada J, Yoshiki H, Sada K, Lee KS, Yazawa T, Taniguchi T, Nishio M, Ishibashi T, Masuoka T.	4. 巻 149
2. 論文標題 Novel regulatory systems for acetylcholine release in rat striatum and anti-Alzheimer's disease drugs.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 605-623
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14701	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 Mikami D, Kobayashi M, Uwada J, Yazawa T, Kamiyama K, Nishimori K, Nishikawa Y, Morikawa Y, Yokoi S, Takahashi N, Kasuno K, Taniguchi T, Iwano M.	4. 巻 222
2. 論文標題 -Hydroxybutyrate, a ketone body, reduces the cytotoxic effect of cisplatin via activation of HDAC5 in human renal cortical epithelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Life Sci	6. 最初と最後の頁 125-132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2019.03.008	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 Takashi Yazawa*, Junsuke Uwada, Yoshitaka Imamichi, Daisuke Mikami, Takahiro Sato, Rafiqul Islam Khan, Mohammad Sayful Islam and Takanobu Taniguchi	4. 巻 6
2. 論文標題 Nicotinic Acetylcholine Receptor - Mediated Signaling Pathways in Pluripotent Stem Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Biomedical Science & Research	6. 最初と最後の頁 361-363
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34297/AJBSR.2019.06.001061	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

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 矢澤隆志、北野健
2. 発表標題 ヒトとウナギにおける血中アンドロゲンのプロファイル比較
3. 学会等名 第66回日本動物学会北海道支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 PAHsが生殖腺機能に及ぼす影響の包括的な解析
3. 学会等名 金沢大学環日本海域環境研究センター2021年度共同研究成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢澤隆志、佐藤貴弘、井田隆徳
2. 発表標題 ルシフェラーゼアッセイによるHSD17B3酵素活性測定法の確立
3. 学会等名 第26回日本生殖内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 ヒトとウナギのステロイドの比較
3. 学会等名 第12回ペプチド・ホルモン研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志、佐藤貴弘、井田隆徳
2. 発表標題 ブタにおける 11-ケトテストステロン産生経路の解析
3. 学会等名 第 45 回日本比較内分泌学会及びシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志、奈良篤樹
2. 発表標題 イントロダクション～ウィズコロナ時代のステロイドホルモン研究とその課題
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井田隆徳、佐藤貴弘、矢澤隆志
2. 発表標題 ブタの主要アンドロゲンである11-ケトテストステロン合成系と機能解析
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志、佐藤貴弘、井田隆徳
2. 発表標題 ブタにおける11-ケトテストステロン産生と機能
3. 学会等名 第92回日本動物学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志、佐藤貴弘、井田隆徳
2. 発表標題 ルシフェラーゼアッセイ系による多様なHSD17B3変異タンパク質の活性測定
3. 学会等名 第94回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yazawa T, Sato T, Ida T
2. 発表標題 Evaluation of enzymatic activity of various HSD17B3 mutants using androgen receptor-mediated transactivation
3. 学会等名 Endo 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志、Sayful Islam, 今道力敬
2. 発表標題 ブタにおける 11-ケトテストステロン合成系と機能解析
3. 学会等名 日本動物学会北海道支部第65回大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yazawa T, Sato T, Ida T
2. 発表標題 EVALUATION OF ENZYME ACTIVITY OF HUMAN HSD17B3 USING ANDROGEN RECEPTOR-MEDIATED TRANSACTIVATION
3. 学会等名 ICE VIRTUAL 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 PAHsが生殖腺機能に及ぼす影響の包括的な解析
3. 学会等名 金沢大学環日本海域環境研究センター2020年度共同研究成果報告会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 比較ステロイド学
3. 学会等名 第11回ペプチドホルモン研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いたステロイドホルモン合成酵素活性測定法の確立
3. 学会等名 第93回日本生化学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢澤隆志、井田隆徳、佐藤貴弘、今道力敬
2. 発表標題 多様な動物種におけるテストステロン合成酵素HSD17B3/Hsd17b3活性の測定法の確立
3. 学会等名 日本動物学会第91回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢澤隆志、井田隆徳、佐藤貴弘、今道力敬
2. 発表標題 レポーターアッセイによるHSD17B3の活性測定
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 矢澤隆志、
2. 発表標題 幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の分化誘導
3. 学会等名 第93回日本内分泌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yazawa T et al.
2. 発表標題 Expression of KCN gene family in steroidogenic cells derived from mesenchymal stem cells
3. 学会等名 ISARSH2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢澤隆志、
2. 発表標題 ヒトにおける11-ケトテストステロンの存在とその意義
3. 学会等名 日本性機能学会 第30回学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢澤隆志
2. 発表標題 ペプチドホルモンからステロイドへの研究展開
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢澤隆志、他
2. 発表標題 精巣におけるプロスタグランジン産生とCOX-2の転写制御機構の解析
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 矢澤隆志、他
2. 発表標題 精巣・ライディッヒ細胞やライディッヒ細胞腫におけるCOX-2遺伝子のC/EBPファミリーによる発現調節機構
3. 学会等名 第92回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

温度によるメダカの性転換に脂肪酸受容体が関与～環境に左右される性決定の新たなメカニズムを発見！～  
<https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20200717>

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	谷口 隆信  (Taniguchi Takanobu)  (60217130)	旭川医科大学・医学部・教授    (10107)	
研究分担者	加藤 剛志  (Kato Tsuyoshi)  (60194833)	旭川医科大学・医学部・准教授    (10107)	
研究分担者	宇和田 淳介  (Uwada Junsuke)  (70580314)	旭川医科大学・医学部・助教    (10107)	

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