

令和 6 年 6 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03127

研究課題名（和文）温暖化による家畜繁殖能低下の克服に資する脳熱センサーの繁殖中枢調節システムの解明

研究課題名（英文）Central mechanism regulating reproduction in mammals under heat stress

研究代表者

上野山 賀久（Uenoyama, Yoshihisa）

名古屋大学・生命農学研究科・准教授

研究者番号：70324382

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、暑熱環境下において家畜の繁殖成績の低下を招く脳内メカニズムを解明し、家畜の生産性低下を克服するための知見を集積することである。そのため、モデル動物であるラットを用いて、暑熱ストレス下で生じる低栄養や泌乳による性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）分泌の抑制メカニズムについて検討した。本研究では、視床下部弓状核に局在するキスペプチンニューロンが卵胞発育を司る繁殖中枢であることを明らかにするとともに、内因性オピオイドペプチドが弓状核キスペプチンニューロンを介して、低栄養や泌乳によるGnRH/黄体形成ホルモン分泌を抑制す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

50年来の謎であった性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）のパルス分泌を制御するGnRHパルス発生機構の本体にを明らかにしたという学術的な意義に加え、夏季の猛暑下における家畜の繁殖障害を克服に資する知見を集積し、内因性オピオイドペプチドの拮抗剤が新規な家畜の繁殖促進剤のシーズとなるという社会的に大きな意義をもつ成果を得た。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the brain mechanism that decreased reproductive performance in mammals under heat stress and to accumulate knowledge to overcome the decline in livestock productivity. To this end, the central mechanisms suppressing gonadotropin-releasing hormone (GnRH)/luteinizing hormone (LH) secretion by undernutrition and lactation were investigated using rats as an animal model. The results showed that kisspeptin neurons located in the hypothalamic arcuate nucleus serve as the GnRH pulse generator, which controls the follicular development in female mammals, and that central endogenous opioid peptides mediate the suppression of GnRH/LH secretion by undernutrition and lactation.

研究分野：家畜繁殖学

キーワード：暑熱ストレス 繁殖成績 ウシ ラット

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的な気候変動による地球温暖化により、寒冷な気候に適応したヨーロッパ原産のウシなどの家畜の繁殖成績の低下が日本のみならず世界各地において問題となっている。高温・多湿な暑熱環境下における家畜の繁殖機能低下（卵胞発育障害あるいは排卵障害）の脳内メカニズムは明らかにされておらず、そのメカニズムの解明とその知見に基づいた新たな繁殖促進技術の開発が期待されている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、暑熱環境下において家畜の繁殖機能の低下を引き起こす脳内メカニズムを解明し、地球温暖化により頻発する家畜の繁殖成績低下を克服し、生産性を向上するための基礎的な知見を集積することである。

家畜を含む哺乳類の繁殖機能は、視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモンの支配下において下垂体から分泌される性腺刺激ホルモンにより制御されている。視床下部弓状核キスペプチンニューロンは性腺刺激ホルモン放出ホルモンのパルス状分泌を介して繁殖を司る最上位のニューロンとして注目されている。本研究では、主としてモデル動物のラットを用いて、弓状核キスペプチンニューロンが繁殖中枢であることを実験的に証明するとともに、暑熱環境下における低栄養あるいは泌乳が弓状核キスペプチンニューロンを介して繁殖機能を抑制する中枢メカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

本研究では、モデル動物のラットを用いて、弓状核キスペプチンニューロンが繁殖中枢であることを証明するための実験を実施した。具体的には、遺伝子改変ラットを駆使して、弓状核キスペプチンニューロンにおけるキスペプチン遺伝子のノックアウト、あるいは弓状核キスペプチンニューロンの再構築を行った。また、同ニューロンに発現する抑制性オピオイドペプチド受容体に着目し、ラットを用いて、内因性オピオイドペプチド受容体あるいはソマトスタチン 2 受容体の拮抗剤が、低栄養あるいは泌乳による性腺刺激ホルモン放出ホルモン分泌抑制を克服し、新たな繁殖促進技術のシーズとなることを明らかにするための実験を実施した。さらに、セロトニンが性腺刺激ホルモン放出ホルモン分泌促進効果を有し、繁殖促進技術のシーズとなることを、家畜のモデルであるヤギを用いて実証する実験を行った。

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を証明

モデル動物であるラットを用いて、家畜を含む哺乳類の視床下部弓状核に局在するキスペプチンニューロンが性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌を司り、繁殖機能を制御する中枢ニューロンであることを明らかにした。

具体的には、Cre 組換え酵素依存的に、キスペプチン遺伝子 (Kiss1) をノックアウトできる Kiss1-floxed ラットを新たに作製し、弓状核特異的に Cre 組換え酵素を発現するウイルスベクターを投与した。こうして作製した弓状核特異的なキスペプチン遺伝子のノックアウトラットにおいて、GnRH パルス状分泌の指標であり卵胞発育を制御する性腺刺激ホルモンのパルス状分泌が消失することを明らかにした (Nagae et al., 2021, Proc Natl Acad Sci USA)。

さらに、作製済みであった全身性キスペプチン遺伝子ノックアウトラットの弓状核に、Kiss1 mRNA を発現するウイルスベクターを投与した弓状核特異的なキスペプチン遺伝子導入ラットにおいて、性腺刺激ホルモンのパルス状分泌が復活し、排卵可能なサイズにまで卵胞を発育させることに成功した (Nagae et al., 2021, Proc Natl Acad Sci USA)。

これらの結果から、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した。

さらに、kappa オピオイド受容体を発現する細胞特異的にキスペプチン遺伝子をノックアウトした。その結果、弓状核キスペプチンニューロンがわずか 3%にまで減少した同ラットは繁殖可能であるが、野生型ラットと比較し、性周期が長くなり、産仔数も減少することを明らかにした (Nagae et al., 2023, Scientific Reports)。

こうした結果は、弓状核キスペプチンニューロンの一部の機能を復活させれば、繁殖が可能であることを示しており、家畜の繁殖障害を克服に資する重要な知見となった。

2) オピオイド受容体を介した低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制

モデル動物であるラットを用いて、暑熱ストレス下の食欲不振により生じる低栄養条件下における GnRH/性腺刺激ホルモン抑制の中枢メカニズムについて検討した。その結果、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を 3 種類の内因性オピオイドペプチドが仲介することを明らかにした。

具体的には、低栄養が視床下部室傍核ダイノルフィンニューロンを活性化することを明らか

にするとともに、ダイノルフィン受容体 (κ オピオイド受容体) 拮抗剤の投与が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン分泌抑制を解除することを明らかにした。よって、低栄養で活性化される視床下部室傍核ダイノルフィンニューロンが、弓状核キスペプチンニューロンに発現する κ オピオイド受容体を介して、同ニューロンを抑制することで、GnRH/性腺刺激ホルモン分泌を抑制することを示唆した (Tsuchida et al., 2020, Endocrinology)。

また、beta-エンドルフィン受容体 (μ オピオイド受容体) 拮抗剤が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を解除することを明らかにした (Tsuchida et al., 2021, Endocrinology)。さらに、低栄養が視床下部室傍核エンケファリンニューロンを活性化することを明らかにするとともに、エンケファリン受容体 (δ オピオイド受容) 拮抗剤が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を解除することを明らかにした (Tsuchida et al., 2023, Endocrinology)。

以上より、3 種類の内因性オピオイドペプチドとその受容体が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を仲介することを明らかにした。さらに、内因性オピオイドペプチドによる繁殖中枢制御に関するこれまでの知見をまとめた総説を執筆した (Uenoyama et al., 2022, Front Neurosci)。

3) オピオイド受容体を介した泌乳による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制

低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を仲介する 3 種類の内因性オピオイドペプチド受容体シグナリングが、泌乳による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を仲介するかどうかを調べた。その結果、乳仔による吸乳刺激が、視床下部室傍核および視索上核ダイノルフィンニューロンを活性化すること、ダイノルフィン受容体 (κ オピオイド受容体) 拮抗剤の投与が泌乳による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を解除することを明らかにした (Tsuchida et al., 2022, Neurosci Lett)。一方、beta-エンドルフィン受容体 (μ オピオイド受容体) 拮抗剤は泌乳による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を解除しなかった (Tsuchida et al., 2022, Neurosci Lett)。

さらに、泌乳期ラットにおいて、弓状核エンケファリンニューロンにおけるエンケファリン遺伝子発現が増加し、エンケファリン受容体 (δ オピオイド受容) 拮抗剤が、吸乳刺激による性腺刺激ホルモン分泌の抑制を阻害することを明らかにした (Tsuchida et al., 2023, J Reprod Dev)。

以上より、視床下部室傍核および視索上核ダイノルフィンニューロンがダイノルフィン受容体 (κ オピオイド受容体) を介して、弓状核エンケファリンニューロンがエンケファリン受容体 (δ オピオイド受容体) を介して、泌乳期の性腺刺激ホルモン放出ホルモン分泌を抑制することを明らかにした。

4) ソマトスタチン 2 受容体を介した泌乳による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制

乳用牛のモデルとして泌乳ラットを用いて、吸乳刺激による繁殖機能抑制を脳内メカニズムの解明を目的とし、ソマトスタチン 2 受容体アンタゴニストの投与が泌乳による性腺刺激ホルモン分泌の抑制を解除することを見出した。これにより、ソマトスタチン 2 受容体シグナルが、吸乳刺激による性腺刺激ホルモン分泌の抑制を仲介することを明らかにした (Sugimoto et al., 2022, J Reprod Dev)。さらに、泌乳期の繁殖中枢抑制メカニズムに関する先行研究成果をまとめ、総説を執筆した (Uenoyama et al., 2023, Peptides)。

5) セロトニン 2C 受容体を介した繁殖促進効果

モデル動物であるラットを用いて、弓状核キスペプチンニューロンがセロトニン 2C 受容体を発現することを明らかにするとともに、セロトニン再取り込み阻害剤の脳内投与によるセロトニン作用増強が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン抑制を解除することを明らかにした (Nakamura et al., 2024, Scientific Reports)。

さらに、家畜モデルのシバヤギを用いて、セロトニンあるいはセロトニン 2C 受容体作動薬の脳内投与がキスペプチンニューロン集団の神経活動を刺激すること、セロトニン 2C 受容体拮抗剤がセロトニンの作用を阻害することを明らかにした (Nakamura et al., 2024, Scientific Reports)。

以上より、セロトニンが、セロトニン 2C 受容体を介して弓状核キスペプチンニューロンを直接刺激し、GnRH/性腺刺激ホルモン分泌を維持しており、セロトニン再取り込み阻害剤あるいはセロトニン 2C 受容体作動薬が、低栄養による GnRH/性腺刺激ホルモン分泌抑制を克服する新たな繁殖側新技術のシーズとなることを明らかにした。

6) 眼球温度のモニタリングにより発情・排卵予測

発情に伴うウシ体温変化が、発情や排卵の予測に利用できるかどうかを明らかにするため、赤外線サーモグラフィによるウシの眼球温度のモニタリング技術を開発した。その結果、ウシの眼球温度が発情から排卵に向かって低下することを見出し、この変化により、発情・排卵が予測できる可能性を明らかにした (Ozaki et al., 2024, J Reprod Dev)。

7) 繁殖中枢キスペプチンニューロンに関する総説の執筆

本研究の成果に基づいて、弓状核キスペプチンニューロンが、性腺刺激ホルモン分泌を司る繁

殖中枢であること (Uenoyama et al., 2021, Front Endocrinol)、エストロジェンのフィードバック機構の標的であること (Uenoyama et al., 2021, Int J Mol Sci)、新たな繁殖促進技術の開発の標的であること (Uenoyama and Tsukamura, 2023, J Neuroendocrinol) を総説にまとめて発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計22件（うち査読付論文 22件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 OZAKI Riho, INOUE Seiji, YOROZUI Yuki, ICHIKAWA Rei, YAMADA Naoki, HIGASHI Seiya, MATSUYAMA Shuichi, TSUKAMURA Hiroko, OHKURA Satoshi, UENOYAMA Yoshihisa, MORITA Yasuhiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Capturing temperature changes on the ocular surface along with estrus and ovulation using infrared thermography in Japanese Black cows	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 49 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-116	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 Nakamura Sho, Sasaki Takuya, Uenoyama Yoshihisa, Inoue Naoko, Nakanishi Marina, Yamada Koki, Morishima Ai, Suzumura Reika, Kitagawa Yuri, Morita Yasuhiro, Ohkura Satoshi, Tsukamura Hiroko	4. 巻 14
2. 論文標題 Raphe glucose-sensing serotonergic neurons stimulate KNDy neurons to enhance LH pulses via 5HT2CR: rat and goat studies	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-024-58470-4	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 Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 35
2. 論文標題 KNDy neurones and GnR/LH pulse generation: Current understanding and future aspects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 e13285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jne.13285	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 Yoshihisa, Inoue Naoko, Tsukamura Hiroko	4. 巻 166
2. 論文標題 Kisspeptin and lactational anestrus: Current understanding and future prospects	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 171026 ~ 171026
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.peptides.2023.171026	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 Hitomi, TAKIZAWA Marina, NONOGAKI Miku, INOUE Naoko, UENOYAMA Yoshihisa, TSUKAMURA Hiroko	4. 巻 69
2. 論文標題 Enkephalin- opioid receptor signaling partly mediates suppression of LH release during early lactation in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 192 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2023-006	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 Hitomi, Nonogaki Miku, Takizawa Marina, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 164
2. 論文標題 Enkephalin- opioid receptor signaling mediates glucoprivic suppression of LH pulse and gluconeogenesis in female rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqac216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/bqac216	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 Nagae Mayuko, Yamada Koki, Enomoto Yuki, Kometani Mari, Tsuchida Hitomi, Panthee Arvinda, Nonogaki Miku, Matsunaga Nao, Takizawa Marina, Matsuzaki Sena, Hirabayashi Masumi, Inoue Naoko, Tsukamura Hiroko, Uenoyama Yoshihisa	4. 巻 13
2. 論文標題 Conditional Oprk1-dependent Kiss1 deletion in kisspeptin neurons caused estrogen-dependent LH pulse disruption and LH surge attenuation in female rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 20495
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-47222-5	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 Uenoyama Yoshihisa, Tsuchida Hitomi, Nagae Mayuko, Inoue Naoko, Tsukamura Hiroko	4. 巻 16
2. 論文標題 Opioidergic pathways and kisspeptin in the regulation of female reproduction in mammals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 958377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2022.958377	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 Hitomi, Nonogaki Miku, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 791
2. 論文標題 Dynorphin- μ -opioid receptor signaling, but not μ -opioid receptor signaling, partly mediates the suppression of luteinizing hormone release during late lactation in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136920 ~ 136920
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2022.136920	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 SUGIMOTO Arisa, TSUCHIDA Hitomi, NAGAE Mayuko, INOUE Naoko, UENOYAMA Yoshihisa, TSUKAMURA Hiroko	4. 巻 68
2. 論文標題 Central somatostatin-somatostatin receptor 2 signaling mediates lactational suppression of luteinizing hormone release via the inhibition of glutamatergic interneurons during late lactation in rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 190 ~ 197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-009	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 Yamada Koki, Mano Tetsuya, Hazim Safiullah, Takizawa Marina, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 165
2. 論文標題 Neonatal aromatase inhibition blocked defeminization of AVPV Kiss1 neurons and LH surge-generating system in male rats	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Endocrinology	6. 最初と最後の頁 bqae028
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endo/bqae028	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 YAMADA Koki, NAGAE Mayuko, MANO Tetsuya, TSUCHIDA Hitomi, HAZIM Safiullah, GOTO Teppei, SANBO Makoto, HIRABAYASHI Masumi, INOUE Naoko, UENOYAMA Yoshihisa, TSUKAMURA Hiroko	4. 巻 69
2. 論文標題 Sex difference in developmental changes in visualized Kiss1 neurons in newly generated Kiss1-Cre rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 227 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2023-019	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 Inoue Naoko, Hazim Safiullah, Tsuchida Hitomi, Dohi Yuri, Ishigaki Ren, Takahashi Ai, Otsuka Yuki, Yamada Koki, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 43
2. 論文標題 Hindbrain adenosine 5-triphosphate (ATP)-purinergic signaling triggers LH surge and ovulation via activation of AVPV kisspeptin neurons in rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2140 ~ 2152
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.1496-22.2023	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 Kana, Watanabe Youki, Nakamura Sho, Goto Teppei, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 64
2. 論文標題 Cellular and molecular mechanisms regulating the KNDy neuronal activities to generate and modulate GnRH pulse in mammals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 100968 ~ 100968
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yfrne.2021.100968	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 Nakamura Sho, Watanabe Youki, Goto Teppei, Ikegami Kana, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 64
2. 論文標題 Kisspeptin neurons as a key player bridging the endocrine system and sexual behavior in mammals	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 100952 ~ 100952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.yfrne.2021.100952	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 Hitomi, Kawai Narumi, Yamada Koki, Takizawa Marina, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 162
2. 論文標題 Central μ -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	6. 最初と最後の頁 bqab140
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 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 Yoshihisa, Inoue Naoko, Nakamura Sho, Tsukamura Hiroko	4. 巻 22
2. 論文標題 Kisspeptin neurons and estrogen-estrogen receptor signaling: Unraveling the mystery of steroid feedback system regulating mammalian reproduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 9229 ~ 9229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22179229	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 Uenoyama Yoshihisa, Nagae Mayuko, Tsuchida Hitomi, Inoue Naoko, Tsukamura Hiroko	4. 巻 12
2. 論文標題 Role of KNDy neurons expressing kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A as a GnRH pulse generator controlling mammalian reproduction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.724632	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 Inoue Naoko, Hotta Akinori, Goto Teppei, Hirabayashi Masumi, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 68
2. 論文標題 Establishment of embryo transfer in the musk shrew (Suncus murinus)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 340 ~ 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2022-003	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 Oikawa Mami, Nagae Mayuko, Mizuno Naoaki, Iwatsuki Kenyu, Yoshida Fumika, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko, Nakauchi Hiromitsu, Hirabayashi Masumi, Kobayashi Toshihiro	4. 巻 89
2. 論文標題 Generation of Tfap2c T2A tdTomato knock in reporter rats via adeno associated virus mediated efficient gene targeting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 129 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrd.23562	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 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 Tsuchida Hitomi, Mostari Parvin, Yamada Koki, Miyazaki Sae, Enomoto Yuki, Inoue Naoko, Uenoyama Yoshihisa, Tsukamura Hiroko	4. 巻 161
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 bqaa161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/endocr/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 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Uenoyama Y, Inoue N, Tsukamura H.
2. 発表標題 KNDy neurons: the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse generator in mammals
3. 学会等名 19thAAAP (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上野山寛久・井上直子・東村博子
2. 発表標題 KNDyニューロン：哺乳類の生殖を司るGnRHパルス発生機構
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshihisa UENOYAMA
2. 発表標題 "KNDy neurons as the GnRH pulse generator: Twenty percent of KNDy neurons are enough to maintain gonadotropin pulse and folliculogenesis "
3. 学会等名 Kisspeptin Virtual Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野山賀久、井上直子、束村博子
2. 発表標題 性成熟を制御する弓状核KNDyニューロン
3. 学会等名 第54回日本小児内分泌学会学術集会@札幌コンベンションセンター (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野山賀久、長江麻佑子、岡本沙季、土田仁美、井上直子、束村博子
2. 発表標題 KNDyニューロン復元によるゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) パルスと卵胞発育の回復
3. 学会等名 日本畜産学会第128回大会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>先天的不妊モデル動物の繁殖能力の回復に成功-卵胞発育を司る繁殖中枢ニューロンを同定- https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2021/01/---1.html</p> <p>Recovery of ovarian function in infertile mammals lacking gonadotropin release https://www.eurekalert.org/news-releases/516437</p> <p>ダイノルフィン受容体を発現するキスペプチンニューロンが 正常な生殖機能に必要であることを証明 https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2023/12/post-598.html</p> <p>Brain cell discovery sparks hope for fertility treatments https://www.eurekalert.org/news-releases/1029810</p> <p>抗うつ作用をもつセロトニンが生殖中枢を活性化 ~ うつ病に付随するヒトの不妊治療や家畜の繁殖障害治療への応用に期待~ https://www.nagoya-u.ac.jp/researchinfo/result/2024/05/post-659.html</p> <p>Serotonin neurons improve fertility by sensing energy availability, suggesting treatment for depression-related infertility https://www.eurekalert.org/news-releases/1043911</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	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	中村 翔 (Nakamura Sho) (50829223)	名古屋大学・アジアサテライトキャンパス学院(農)・特任准教授 (13901)	
研究分担者	井上 直子 (Inoue Naoko) (90377789)	名古屋大学・生命農学研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	森田 康広 (Morita Yasuhiro) (90818262)	帯広畜産大学・畜産学部・准教授 (10105)	

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