

令和 6 年 5 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08556

研究課題名(和文) BMPとリズム調節因子による生殖内分泌調節メカニズムの探索と応用

研究課題名(英文) Investigation of reproductive regulation by BMP and Clock-related factors.

研究代表者

大塚 文男(OTSUKA, FUMIO)

岡山大学・医歯薬学域・教授

研究者番号：40362967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：我々は卵胞発育を調節するBMP (Bone Morphogenetic Protein)を中心に研究を進めてきた。BMPが卵巣の卵胞を構成する細胞機能の調節因子であり、内分泌系を制御するコミュニケーターとして卵胞発育・ステロイド合成を調節することを明らかにした。本研究では、生殖年齢女性に高頻度に見られ女性のライフステージに亘って生活習慣病に関連し、月経不順・不妊の原因となる多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の病態に着目し、BMPにより形成される卵胞内情報伝達系を紐解くとともに、BMP機能を明確化し多彩な機能をもつBMPを卵胞機能のインディケーターとして、病態解析や創薬へと応用すべく研究を計画した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はこれまで卵巣BMPシステムの存在と生理活性について研究を進めてきた。BMPが卵母細胞と顆粒膜細胞のモデュレーターとして、また下垂体・副腎を含む広汎な機能を持つことを示してきた。本研究成果として、PCOS病態からのアプローチにより、PCOSに伴うステロイド分泌や時計遺伝子・リズム因子の変動が、BMPシグナルや卵胞ホルモン合成系へ与える影響が明らかとなり、PCOSの病態を基軸に排卵・月経周期を形成するリズム調節、そして生殖内分泌モデュレーターとしてBMP分子が織りなすSystemic Communicationが新たに示され、BMPの卵胞機能診断や創薬への可能性について拡大したと考えている。

研究成果の概要(英文)：We have studied on the endocrine functions on the bone morphogenetic proteins (BMPs), which regulate follicular growth and development in the ovary. We have revealed that the BMP system regulates follicular development and steroidogenesis as a regulator for various cellular functions in the ovarian follicles, and as a communicator that broadly controls the endocrine system. The present study focused on the pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) that occurs in women of reproductive ages, associated with life-style related diseases, and causes irregular menstruation and infertility. By focusing on the pathology of PCOS, we attempted to clarify the complex signal transduction formed by the BMP molecules, and based on the cellular functions of BMPs, we further tried to elucidate the reproductive pathology of PCOS. We will apply these findings to the drug discovery for various reproductive modulators.

研究分野：生殖内分泌学

キーワード：視床下部 下垂体 生殖内分泌 ステロイドホルモン 時計遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

不妊をきたす病態の解明・治療へ挑戦は、急速に少子化の進む日本の将来を背負う人口を維持するために重要な課題である。卵巣機能不全による不妊は原因が多様であり、病態の特定も困難であり、一度傷害された卵母細胞から妊孕性を回復することは難しいのが現状である。多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は女性で最も多く見られる内分泌疾患の一つであり、希発月経や不妊といった卵巣機能の問題のみならず、心血管疾患や、肥満・耐糖能異常、脂質異常症・脂肪肝、睡眠時無呼吸などのリスクもあり、産婦人科のみならず内科的にも重要な病態である。PCOS の病態にはインスリン抵抗性の関与が知られるが、その詳細な分子病態は不明である。本研究では、生殖年齢の女性に多く、女性のライフステージにわたって生活習慣病とも関連し、月経不順・不妊の原因となる PCOS の病態生理に着目して、BMP (Bone Morphogenetic Protein) 分子により形成される複雑な卵胞内情報伝達系を分子生物学的に紐解き、BMP 機能をより明確化することで、BMP を生殖内分泌の病態解析としての診断や創薬へと応用すべく本研究を展開したいと考えた。

## 2. 研究の目的

我々はこれまで、BMP-15 のクローニングから機能解析を世界で最初に手がけ、BMP-15 分子の生殖内分泌における意義を明確にした。今回の研究では、PCOS の病態を踏まえて、BMP 分子を卵胞成長インデューサーとする臨床応用の可能性、BMP の性腺外作用の詳細やその機序について検討することとした。本研究からの展開として、BMP を利用した卵の発育促進への応用、卵保存や体外卵成熟時の生殖補助への応用、卵胞閉鎖や閉経発来を調節し、閉経後骨粗鬆症を抑止する薬剤開発、PCOS におけるアンドロゲン制御・月経周期改善・排卵誘発などが期待できると考えた。全身の組織で多彩な機能をもつ BMP 分子を、診断と治療への機能的因子として臨床の場へ応用することを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では主に 4 つの骨子からなる検討を進めた。

**【1】卵胞 BMP システムによる卵胞ステロイド合成・細胞増殖活性の調節とシグナル伝達因子の意義**：卵胞局所に発現する BMP-2, -4, -6, -7, -9, -15 は、卵胞ステロイド合成系・顆粒膜細胞増殖への種々の作用を発揮するが、BMP 受容体から Smad 経路における抑制系 Smad 調節に着目して、BMP ネットワークが寄与する生殖内分泌作用を明確にする。

**【2】PCOS 病態に關与する内分泌因子と BMP システムの機能連関とその機序**：PCOS の病態生理ではインスリン抵抗性とアンドロゲン過剰の両者が関連する。PCOS に關連する因子のうち、インスリン関連成長因子・アンドロゲン・副腎皮質ステロイドと卵胞 BMP システムの機能連関を明確にする。卵胞 BMP シグナル活性を調節し、卵胞におけるステロイド産生能への影響を解析する。

**【3】卵胞に発現する時計遺伝子・日内リズム調節因子と BMP システムとの相互作用**：PCOS では排卵周期・月経周期に乱れが生ずることから、卵胞を構成する顆粒膜細胞・莢膜細胞に発現し、排卵やホルモン変動のリズム形成に寄与する時計遺伝子群と卵胞ステロイド合成酵素 (StAR, P450<sub>scc</sub>, 3 $\beta$ HSD, P450<sub>arom</sub>)・転写因子 (NR5A1/NR5A2) の発現調節の関係を明らかにする。

**【4】視床下部-下垂体-卵巣 (HPO) 軸における全身的 BMP コミュニケーションの探索**：視床下部・下垂体の中枢軸とリズム調節因子 (オレキシン・時計遺伝子など)、摂食・栄養および情動系とリンクするオキシトシン・バソプレシン・レプチンなどの作動系の関連について、BMP との機能連関に着目して研究を進める。BMP 分子を診断ツールとして臨床応用するとともに、生殖内分泌腺での作用に加えて性腺外についても検討し、全身的 BMP システムの生理的意義を証明する。

## 4. 研究成果

本研究では、月経不順・不妊の原因となる多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の病態生理に着目し、骨形成蛋白/BMP 分子により形成される卵胞内情報伝達系を分子生物学的に紐解くとともに、HPO 系における BMP 機能を明確化することで、生殖内分泌の病態解析や創薬として応用すべく研究を展開した。

初年度の研究では、特に卵胞ステロイド合成に重要な役割を担う転写因子:NR5A1 と NR5A2 に着目し、時計遺伝子 Clock との関連についてヒト卵巣顆粒膜細胞株を用いて検討した。顆粒膜細胞のステロイド合成を forskolin (FSK) により活性化すると、ステロイド合成酵素の発現が速やかに増加したが、BMP/GDF 分子の存在下では StAR, P450<sub>scc</sub> 発現が強く抑制された。また BMP の存在下で Clock の発現は増加し、NR5A2 の発現レベルは減少した。NR5A1 および NR5A2 の mRNA レベルは、それぞれ P450<sub>arom</sub>・3 $\beta$ HSD および StAR・P450<sub>scc</sub> のステロイド合成系の発現と正の相関を呈し、BMP シグナル強度を示す Id-1 の転写については、NR5A1 とは正の相関、NR5A2 とは負の相関を呈した。Clock の発現レベルは、NR5A2 よりも NR5A1 との間に強い正の相関を認めた。Clock を強制的に抑制すると、NR5A1 および P450<sub>arom</sub> の発現は減少したが、Clock の発現は P450<sub>arom</sub> よりも NR5A1 とより強い相関を示した。卵胞ステロイド合成系において、BMP により誘導される Clock 発現が NR5A1 の発現を促して卵胞ステロイド合成を誘導する一方で、BMP は NR5A2 の発現を抑制して卵胞ステロイド合成を減弱するという新たな調節系が示された。

次年度においては、HP0 軸における“systemic BMP communication”の探索を進めた。視床下部 GnRH・下垂体ゴナドトロピンの中枢軸とリズム調節因子およびペプチドによる制御に着目した。まず、マウス下垂体ゴナドトロープ L $\beta$ T2 細胞を用いて、オレキシン (ORX) が下垂体内分泌系に与える影響を BMP と時計遺伝子との関連に着目して検討した。L $\beta$ T2 細胞には ORX 受容体 (OX1R/OX2R) の発現を認め、ORX 刺激によりゴナドトロピン発現の上昇を認めた。一方で、GnRH の存在下においては、GnRH 刺激により亢進したゴナドトロピンの発現が ORX により抑制された。さらに GnRH は、OX1R/OX2R の発現を増強させる一方で、ORX は GnRH 受容体の発現を抑制したことから、ORX は GnRH 受容体の発現を調整することによって GnRH 刺激下のゴナドトロピン発現を制御する可能性が示唆された。ORX と GnRH はいずれも時計遺伝子の発現を増加した。ORX・BMP シグナルおよび時計遺伝子の関係について検討したところ、BMP により OX1R/OX2R の発現および時計遺伝子の発現の上昇を認め、一方で ORX は BMP 受容体の発現増強を介して、BMP 受容体シグナルを増強した。以上の結果より、ORX が GnRH 作用および下垂体 BMP と相互に影響しながら、時計遺伝子の発現を介して下垂体ゴナドトロピンを発現制御することが明らかとなった。

最終年度においては、未だ十分に解明されていなかった下垂体後葉系と卵胞ステロイド調節系にアプローチした。オキシトシン (OXT) および OXT と同じ後葉由来バソプレシン (AVP) の卵胞ステロイド合成への影響について研究を遂行した。OXT と AVP の卵胞ステロイド合成系への影響と卵胞 BMP の関与を解明するため、ラット卵巣顆粒膜細胞初代培養系およびヒト卵巣顆粒膜細胞 KGN を用いて検討した。AVP は OXT 同様にラット及びヒト顆粒膜細胞において、FSH や FSK 刺激による cAMP 合成およびプロゲステロン合成酵素の発現を増強することにより、プロゲステロン合成を選択的に増加したが、エストロゲン合成には影響を与えなかった。AVP は BMP-15 による顆粒膜細胞の Smad リン酸化を促すとともに、BMP 受容体の発現を上昇し、抑制性 Smad の発現を減弱した。つまり、AVP は OXT と同様に卵巣顆粒膜細胞において BMP-15 による制御を伴いながら、プロゲステロン合成を増幅することが示された。下垂体前葉ゴナドトロピンとともに下垂体後葉ホルモンも HP0 系に影響することが明らかになった。

研究期間全体を通じ、1)卵胞 BMP システムによる卵胞ステロイド合成調節と Smad 制御因子の意義、2)PCOS 病態に関与する内分泌因子と BMP システムの機能連関、3)卵胞に発現する日内リズム調節因子と BMP システムとの相互作用、4)HP0 軸における Systemic BMP communication の 4 つの視点から、一定の成果を得ることができた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計38件（うち査読付論文 38件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 38件）

1. 著者名 Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Yoshiaki Soejima, Atsuhito Suyama, Toru Hasegawa and Fumio Otsuka	4. 巻 646
2. 論文標題 Oxytocin enhances progesterone production with upregulation of BMP-15 activity by granulosa cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 103-109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.01.073.	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 Koichiro Yamamoto; Yasuhiro Nakano; Nahoko Iwata; Yoshiaki Soejima; Atsuhito Suyama; Toru Hasegawa and Fumio Otsuka	4. 巻 667
2. 論文標題 Stimulatory effects of vasopressin on progesterone production and BMP signaling by ovarian granulosa cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 132-137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.05.058.	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 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Ran Nishioka, Mako Honda, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama and Fumio Otsuka	4. 巻 24(16)
2. 論文標題 Interaction of orexin and bone morphogenetic proteins in steroidogenesis by human adrenocortical cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 12559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms241612559.	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 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Yasuhiro Nakano and Fumio Otsuka	4. 巻 25(3)
2. 論文標題 Mutual effects of orexin and bone morphogenetic proteins on catecholamine regulation by adrenomedullary cells.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 1585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms25031585	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 Yasue Sakurada, Yui Matsuda, Kanon Motohashi, Toru Hasegawa, Yuki Otsuka, Yasuhiro Nakano, Kazuki Tokumasu, Koichiro Yamamoto, Naruhiko Sunada, Hiroyuki Honda, Hideharu Hagiya, Keigo Ueda and Fumio Otsuka	4. 巻 45(1)
2. 論文標題 Clinical characteristics of female long COVID patients with menstrual symptoms: a retrospective study from a Japanese outpatient clinic.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.	6. 最初と最後の頁 2305899
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/0167482X.2024.2305899	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 Kohei Oguni, Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Yoshiaki Soejima, Atsuhito Suyama, Ryosuke Takase, Miho Yasuda, Kou Hasegawa and Fumio Otsuka	4. 巻 15
2. 論文標題 Trends of correlations between serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-I in general practice.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Front. Endocrinol. (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 1381083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2024.1381083	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 Yoshiaki Soejima, Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Atsuhito Suyama, Nahoko Iwata and Fumio Otsuka	4. 巻 124
2. 論文標題 Functional Interaction of Clock Genes and Bone Morphogenetic Proteins in the Adrenal Cortex.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Vitam. Horm.	6. 最初と最後の頁 429-447
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.vh.2023.05.002.	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 Naruhiko Sunada, Yoshihisa Hanayama, Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Takahiro Nada, Hiroyuki Honda, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya and Fumio Otsuka	4. 巻 69
2. 論文標題 Clinical utility of urinary levels of catecholamines and their fraction ratios related to heart rate and thyroid function.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocr. J.	6. 最初と最後の頁 417-425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0488. Epub 2021 Nov 3.	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 Yukichika Yamamoto, Yuki Otsuka, Naruhiko Sunada, Kazuki Tokumasu, Yasuhiro Nakano, Hiroyuki Honda, Yasue Sakurada, Hideharu Hagiya, Yoshihisa Hanayama and Fumio Otsuka	4. 巻 11(7)
2. 論文標題 Detection of male hypogonadism in patients with post COVID-19 condition.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Clin. Med.	6. 最初と最後の頁 1955
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm11071955.	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 Naruhiko Sunada, Hiroyuki Honda, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Kazuki Tokumasu, Yasue Sakurada, Yui Matsuda, Toru Hasegawa, Yuki Otsuka, Mikako Obika, Yoshihisa Hanayama, Hideharu Hagiya, Keigo Ueda, Hitomi Kataoka and Fumio Otsuka	4. 巻 69
2. 論文標題 Hormonal trends in patients suffering from long COVID symptoms.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endocr. J.	6. 最初と最後の頁 1173-1181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0093.	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 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Nanako Nakayama, Shinichi Hirata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Kohei Oguni, Takahiro Nada, Satoshi Fujisawa and Fumio Otsuka	4. 巻 23(17)
2. 論文標題 Mutual effects of orexin and bone morphogenetic proteins on gonadotropin expression by mouse gonadotrope cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 9782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23179782.	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 Yuki Otsuka and Fumio Otsuka	4. 巻 69
2. 論文標題 Possibility of endocrine dysfunction in post coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Endcr. J. 69: 1357, 2022.	6. 最初と最後の頁 1357
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0459.	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 Koichiro Yamamoto and Fumio Otsuka	4. 巻 135(5)
2. 論文標題 Adrenal and Testicular Enlargement due to 21-Hydroxylase Deficiency.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Am. J. Med. 135(5): e106, 2022.	6. 最初と最後の頁 e106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.amjmed.2022.01.033.	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 Yoshiaki Soejima, Yuki Otsuka, Kazuki Tokumasu, Yasuhiro Nakano, Ko Harada, Kenta Nakamoto, Naruhiko Sunada, Yasue Sakurada, Kou Hasegawa, Hideharu Hagiya, Keigo Ueda and Fumio Otsuka	4. 巻 58(4)
2. 論文標題 Late-onset hypogonadism in a male patient with long COVID diagnosed by exclusion of ME/CFS.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicina (Kaunas) 58(4): 536, 2022.	6. 最初と最後の頁 536
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicina58040536.	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 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Takahiro Nada and Fumio Otsuka	4. 巻 22(20)
2. 論文標題 Biphasic roles of clock genes and bone morphogenetic proteins in gonadotropin expression by mouse gonadotrope cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 11186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222011186	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 Atsuhito Suyama, Nahoko Iwata, Yoshiaki Soejima, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Takahiro Nada and Fumio Otsuka	4. 巻 68
2. 論文標題 Roles of NR5A1 and NR5A2 in the regulation of steroidogenesis by Clock gene and bone morphogenetic proteins by human granulosa cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr. J.	6. 最初と最後の頁 1283-1291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ21-0223	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 Satoshi Fujisawa, Motoshi Komatsubara, Naoko Tsukamoto-Yamauchi, Nahoko Iwata, Takahiro Nada, Jun Wada and Fumio Otsuka	4. 巻 22
2. 論文標題 Orexin A enhances pro-opiomelanocortin transcription regulated by BMP-4 in mouse corticotrope AtT20 cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 4553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22094553	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 Chiaki Kashino, Toru Hasegawa, Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Koichiro Yamamoto, Yasuhiko Kamada, Hisashi Masuyama and Fumio Otsuka	4. 巻 559
2. 論文標題 Involvement of BMP-15 in glucocorticoid actions on ovarian steroidogenesis by rat granulosa cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem. Biophys. Res. Commun.	6. 最初と最後の頁 56-61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.085	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 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Yasuhiro Nakano, Koichiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Takahiro Nada, Hiroko Ogawa and Fumio Otsuka	4. 巻 68
2. 論文標題 Involvement of clock gene expression, bone morphogenetic protein and activin in adrenocortical steroidogenesis by human H295R cells.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocr. J.	6. 最初と最後の頁 243-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ20-0359	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 Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Kanako Ogura-Ochi, Kosei Hasegawa, Akira Hirasawa and Fumio Otsuka	4. 巻 44
2. 論文標題 Preclinical diagnosis and chimeric identification of the CYP11B1/CYP11B2 gene in two pediatric cases of a Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens. Res.	6. 最初と最後の頁 891-893
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00633-1	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 Koichiro Yamamoto, Kosuke Oka, Kou Hasegawa and Fumio Otsuka	4. 巻 60
2. 論文標題 Adult hypogonadism due to testicular adrenal rest tumors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Intern. Med.	6. 最初と最後の頁 3839-3840
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6501-20	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62件(うち招待講演 8件/うち国際学会 12件)

1. 発表者名 山本紘一郎、中野靖浩、岩田菜穂子、副島佳晃、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 卵巣ステロイド合成系におけるオキシトシンとBMPの機能連関
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、西岡らん、本多真子、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 副腎皮質ステロイド合成にけるアレキシンとBMPの相互調整
3. 学会等名 第96回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Koichiro Yamamoto, Yasuhiro Nakano, Nahoko Iwata, Yoshiaki Soejima, Atsuhito Suyama, Toru Hasegawa, Fumio Otsuka
2. 発表標題 Functional interrelationship between oxytocin and bone morphogenetic proteins in ovarian steroidogenesis by granulosa cells
3. 学会等名 ENDO 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yoshiaki Soejima, Nahoko Iwata, Ran Nishioka, Mako Honda, Yasuhiro Nakano, Koishiro Yamamoto, Atsuhito Suyama, Fumio Otsuka
2. 発表標題 Orexin activates adrenocortical steroidogenesis with upregulation of BMP signaling by human H295R cells
3. 学会等名 ENDO 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、山本紘一郎、須山敦仁、中野靖浩、大塚文男
2. 発表標題 副腎髄質カテコラミン分泌調節におけるオレキシンとBMPの相互作用
3. 学会等名 第49回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本紘一郎、中野靖浩、岩田菜穂子、副島佳晃、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 下垂体後葉ホルモンによる顆粒膜細胞のプロゲステロン合成調節と卵胞BMPの関与
3. 学会等名 第28回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大國皓平、副島佳晃、須山敦仁、山本紘一郎、中野靖浩、安田美帆、長谷川功、花山宜久、大塚文男
2. 発表標題 非GH関連内科疾患においてGH・IGF-I値に影響を与える因子の検討
3. 学会等名 第34回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 間脳・下垂体機能低下症における補充療法の実際：コロナ禍での話題を含めて
3. 学会等名 第34回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Nakano Y, Kashino C, Hasegawa T, Iwata N, Sejima Y, Suyama A, Yamamoto K and Otsuka F
2. 発表標題 Effects of leptin and ghrelin on ovarian steroidogenesis and involvement of BMP action in rat granulosa cells.
3. 学会等名 ENDO2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto Y, Otsuka Y, Tokumasu K, Nakano Y, Honda H, Sakurada Y, Sunada N, Omura D, Hasegawa K, Hagiya H, Obika M, Ueda K, Kataoka H and Otsuka F
2. 発表標題 Late-onset hypogonadism detected in young male patients suffering from post COVID-19 condition.
3. 学会等名 ENDO2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Soejima Y, Iwata N, Nakayama N, Hirata S, Nakano Y, Yamamoto K, Suyama A, Nada T, Fujisawa S and Otsuka F
2. 発表標題 Mutual effects of Orexin and BMPs on gonadotropin expression by mouse gonadotrope L T2 cells.
3. 学会等名 ENDO2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本幸近、大塚勇輝、徳増一樹、中野靖浩、本多寛之、櫻田泰江、砂田匠彦、大村大輔、長谷川功、萩谷英大、小比賀美香子、植田圭吾、片岡仁美、大塚文男
2. 発表標題 コロナ・アフターケア外来における加齢性腺機能低下症（LOH）症候群の潜在とその特徴
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中山菜々子、平田真一、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、瀧隆宏、藤澤諭、大塚文男
2. 発表標題 L T2細胞におけるオレキシンとBMPによるゴナドトロピン分泌調節の検討
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本紘一郎、本多寛之、中野靖浩、徳増一樹、長谷川功、小比賀美香子、花山宜久、大塚文男
2. 発表標題 精巣副腎遺残腫瘍に関連し性腺機能低下を来した21-水酸化酸素欠損症の2例
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川徹、越智可奈子、中野靖浩、山本紘一郎、小比賀美香子、植田圭吾、長谷川高誠、大塚文男
2. 発表標題 骨粗鬆症精査を契機に診断されたTurner症候群の1成人例
3. 学会等名 第95回日本内分泌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中山菜々子、平田真一、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、大國皓平、灘隆宏、藤澤諭、大塚文男
2. 発表標題 オレキシンおよびBMPシグナルが下垂体ゴナドトロピン分泌に与える影響
3. 学会等名 第36回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 下垂体疾患の総合的診療とコロナ禍での対応
3. 学会等名 第22回日本内分泌学会九州支部学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本紘一郎、中野靖浩、岩田菜穂子、副島佳晃、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 オキシトシンおよびBMP分子が卵巣内分泌機能に与える影響
3. 学会等名 第48回神経内分泌学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中山菜々子、平田真一、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、大國皓平、灘隆宏、藤澤諭、大塚文男
2. 発表標題 ゴナドトロピン分泌調整におけるオレキシンとBMPの機能的役割：L T2細胞を用いた検討
3. 学会等名 第48回神経内分泌学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本幸近、大塚勇輝、徳増一樹、萩谷英大、砂田匠彦、本多寛之、中野靖浩、櫻田泰江、松田佑依、長谷川徹、長谷川功、小比賀美香子、植田圭吾、片岡仁美、大塚文男
2. 発表標題 コロナ後遺症から慢性疲労症候群に移行した1例：高Ferritin血症とIGF-1の関与から
3. 学会等名 第48回神経内分泌学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 内分泌疾患と精神疾患のクロスポイント
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 甲状腺疾患を見逃さない～ジェネラリスト視点での甲状腺治療～
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中野靖浩、山本紘一郎、高瀬了輔、長谷川功、越智可奈子、大塚文男
2. 発表標題 weekly GH投与の有用性を認めた脂肪肝・糖尿病合併AGHDの3例
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 砂田匠彦、本多寛之、中野靖浩、山本紘一郎、徳増一樹、櫻田泰江、松田祐依、長谷川徹、大塚勇輝、小比賀美香子、花山宜久、萩谷英大、植田圭吾、片岡仁美、大塚文男
2. 発表標題 COVID-19罹患後症状における内分泌機能に関する検討
3. 学会等名 第32回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 原発性アルドステロン症の実臨床とアルドステロン/レニン定量試薬の臨床的有用性について
3. 学会等名 第69回日本臨床検査医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本紘一郎、中野靖浩、岩田菜穂子、副島佳晃、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 オキシトシンが卵巣顆粒膜細胞のステロイド合成に与える影響
3. 学会等名 第27回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、西岡らん、本多真子、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、大塚文男
2. 発表標題 オレキシンによる副腎皮質ステロイド合成系への影響とBMPの関与
3. 学会等名 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 AGHDの診療アップデート：総合的視点から
3. 学会等名 第33回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 ジェネラル視点でみる下垂体診療とイスツリサの有用性
3. 学会等名 第33回日本間脳下垂体腫瘍学会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Otsuka Y, Nakano Y, Tokumasu K, Honda H, Obika M Hasegawa K, Hanayama Y and Otsuka F
2. 発表標題 Utility of Urinary Ratio of Cortisol to Aldosterone as Inflammatory and Metabolic Parameters.
3. 学会等名 ENDO2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kashino C, Hasegawa T, Nakano Y, Iwata N, Yamamoto K, Kamada Y, Masuyama H and Otsuka F
2. 発表標題 Involvement of BMP-15 in Glucocorticoid Actions on Ovarian Steroidogenesis by Rat Granulosa Cells.
3. 学会等名 ENDO2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suyama A, Iwata N, Soejima Y, Nakano Y, Yamamoto K, Nada T and Otsuka F
2. 発表標題 Involvement of NR5A1 and NR5A2 in the Regulation of Steroidogenesis by Clock Gene and BMPs by Human Granulosa Cells.
3. 学会等名 ENDO2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、中野靖浩、山本紘一郎、須山敦仁、灘隆宏、小川弘子、大塚文男
2. 発表標題 副腎皮質ステロイド合成における時計遺伝子およびBMP/activinの関与
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 山本紘一郎、岡浩介、藤田茉奈美、孫麗那、長谷川功、越智加奈子、中野靖浩、徳増一樹、本多寛之、小比賀美香子、大塚文男
2. 発表標題 高度肥満・性腺機能低下を来した21-水酸化酵素欠損症成人男性の1例
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 大塚勇輝、中野靖浩、徳増一樹、本多寛之、大村大輔、花山宜久、長谷川功、小比賀美香子、小川弘子、大塚文男
2. 発表標題 尿中コルチゾール/アルドステロン比を用いた代謝・炎症評価への有用性
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 須山敦仁、岩田菜穂子、副島佳晃、中野靖浩、山本紘一郎、灘隆宏、大塚文男
2. 発表標題 卵胞ステロイド合成系における時計遺伝子Clockと転写因子NR5A2の関与
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 榎野千明、長谷川徹、中野靖浩、岩田菜穂子、山本紘一郎、鎌田泰彦、増山寿、大塚文男
2. 発表標題 グルココルチコイドによる卵胞顆粒膜細胞のステロイド合成調節とBMP-15の関与
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 副島佳晃、岩田菜穂子、須山敦仁、中野靖浩、山本紘一郎、大塚文男
2. 発表標題 ゴナドトロピン分泌調節における時計遺伝子およびBMPの関与
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 須山敦仁、岩田菜穂子、副島佳晃、中野靖浩、山本紘一郎、大塚文男
2. 発表標題 NR5A1/NR5A2・ClockおよびBMPもよる卵胞ステロイド合成調整メカニズムの検討
3. 学会等名 第39回日本内分泌学会内分泌代謝学サマーセミナー
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、須山敦仁、中野靖浩、山本紘一郎、大塚文男
2. 発表標題 時計遺伝子およびBMP分子が下垂体ゴナドトロフ細胞に与える影響
3. 学会等名 第35回日本下垂体研究会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤澤論、小松原基志、山内尚子、岩田菜穂子、灘隆宏、和田淳、大塚文男
2. 発表標題 オレキシンとBMP-4のマウスAtT20細胞におけるPOMC発現調節の検討
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 副島佳晃、岩田菜穂子、須山敦仁、中野靖浩、山本紘一郎、大塚文男
2. 発表標題 ゴナドトロフ細胞における時計遺伝子およびBMP分子の機能的役割
3. 学会等名 第47回日本神経内分泌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大塚文男
2. 発表標題 内分泌疾患を見逃さないコツ
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 砂田匠彦、花山宜久、灘隆宏、徳増一樹、山本紘一郎、中野靖浩、長谷川功、萩谷英大、小比賀美香子、大塚文男
2. 発表標題 総合診療におけるカテコールアミン測定の有用性とその解釈
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中野靖浩、櫻野千秋、長谷川徹、岩田菜穂子、副島佳晃、須山敦仁、山本紘一郎、増山寿、大塚文男
2. 発表標題 摂食調節ホルモンによる卵胞ステロイド合成への影響とその機序の検討
3. 学会等名 第26回日本生殖内分泌学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 須山敦仁、岩田菜穂子、副島佳晃、中野靖浩、山本紘一郎、灘隆宏、大塚文男
2. 発表標題 卵胞ステロイド合成におけるNR5Aの役割とClock・BMPによる調整機序
3. 学会等名 第29回日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 副島佳晃、中野靖浩、徳増一樹、大塚勇輝、櫻田泰江、本多寛之、中本健太、長谷川功、萩谷英大、植田圭吾、大塚文男
2. 発表標題 コロナ・アフターケア外来から診断されたLOH症候群の1例
3. 学会等名 第29回日本ステロイドホルモン学会学術集会
4. 発表年 2022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
---------	---------