

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 20 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591364

研究課題名(和文) BMPネットワークにより形成される卵胞機能制御の新たなパラダイムの解明

研究課題名(英文) Investigation of the new paradigm of BMP network in the ovarian follicle.

研究代表者

大塚 文男 (OTSUKA, FUMIO)

岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授

研究者番号：40362967

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣内の細胞間連携において、エストロゲンが卵母細胞のERと顆粒膜細胞のGRKを介してFSH受容体作用を持続させること、KL/c-kitループが卵母細胞BMPの影響下でエストロゲンを調節することがラット卵胞細胞での実験から示された。卵胞機能の保持に関わるメラトニンとBMPの機能連関も明らかとなり、BMPによるプロゲステロン産生制御に対してメラトニン作用が拮抗すること、循環血中のBMP-9もプロゲステロン合成を抑制することが示された。さらに、BMP-4はGnRH分泌制御に重要なキスペプチン作用を抑制してエストロゲンによるGnRH分泌へのフィードバックに影響するという新たな中枢BMP作用も示された。

研究成果の概要(英文)：In the present study, using rat primary cell culture, it was revealed that estrogen amplifies FSH receptor activity by modulating GRK system on granulosa cells via estrogen receptors on the oocytes. A functional loop of kit ligand and c-kit between granulosa cells and oocytes was also key for the regulation of estrogen productivity in the follicles. In addition, melatonin action in the ovary was uncovered to be involved in the enhancement of progesterone production regulated by BMPs. The circulating BMP-9 was also discovered as a new luteinizing inhibitor in this study. Furthermore, not only in the ovary, the BMP system was revealed to be involved in the regulation of kisspeptin action for GnRH regulation in the central reproductive system.

研究分野：内分泌内科学、生殖内分泌学

キーワード：卵巣 ステロイド 生殖 骨形成蛋白 細胞増殖因子

1. 研究開始当初の背景

少子化が進行する本邦では、将来の社会を維持するうえで深刻な状況にある。その中において、女性不妊の原因として卵巣機能不全 (Premature Ovarian Failure: POF・Primary Ovarian Insufficiency: POI) による不妊は原因が多岐にわたるため病因の特定に苦慮し、傷害された卵母細胞は不可逆性であるために根本治療はなく、姑息的なものに留まっている。この解決のためには、卵胞の発育と機能分化、そして排卵までの生理現象の詳細の解明が重要といえる。

本研究では、卵胞発育の生理として卵母細胞因子を中心に構成される細胞間コミュニケーションに着目し、骨形成蛋白 (Bone Morphogenetic Protein: BMP) とリンクして発現・機能する卵母細胞因子 (Oocyte factors) について検討し、BMP ネットワークとして機能する生殖内分泌調節メカニズムの解明を目指した。卵胞に発現する BMP リガンド (BMP-2, -4, -6, -7 and -15) は、共通して顆粒膜細胞でのゴナドトロピン (FSH) によるプロゲステロン産生を抑制する生理活性をもち、卵胞期における FSH 刺激による未成熟排卵の抑制・黄体化抑制作用に寄与するが、同じく FSH によって誘導されるエストロゲン産生・分泌能に対しては、リガンドによって異なる作用を発揮する。これまでの研究結果を基盤として、卵母細胞・顆粒膜細胞間の連携の中で、BMP の autocrine-paracrine 作用に關与する卵母細胞因子を決定し、生殖内分泌系における意義を探索して臨床へ還元すべく今回の研究を行った。

2. 研究の目的

卵巣 BMP ネットワークのもたらす卵胞機能への多彩な生理活性・ステロイド合成調節能・細胞増殖活性などについて、細胞間コミュニケーションとしての BMP 作用およびその機序の解明、そして卵胞発育異常における病態解明へと繋がる BMP の臨床応用を目的として、本研究を行った。

3. 研究の方法

初年度のテーマとしては、卵母細胞と BMP を取り巻く、卵胞内における cell-to-cell communication の分子メカニズムの解明と、これに寄与する新規卵母細胞因子の探索を目指した研究を主体に行い、次年度以降の計画としては、卵母細胞内の BMP 発現調節機構の解明、そして BMP 活性を活かした卵胞機能評価ツールへの応用をテーマとして研究を進めた。

研究方法としては、1) ラット・マウス卵巣顆粒膜細胞の成熟段階別初代培養系、2) Viability の高い卵母細胞の単離培養と卵母細胞・顆粒膜細胞の共培養システム、3)

Chemiluminescent, Enzyme immunoassay, Radioimmunoassay によるステロイド測定と GnRH・LH/FSH 測定、4) [methyl-³H]Thymidine あるいは BrdU 取り込みを用いた細胞増殖アッセイ、5) 定量リアルタイム PCR による mRNA レベルの決定、6) Western blot による顆粒膜細胞内シグナル伝達系の検討、7) Luciferase assay による転写解析、8) 蛋白二次元電気泳動・MS/MS 解析などを用いた。

4. 研究成果

初年度の研究では、卵母細胞と BMP を取り巻く、卵胞内の cell-to-cell communication の分子メカニズムへのアプローチによって、卵巣 BMP システムが、卵胞の正常な発育・ステロイド合成を調節する細胞間コミュニケーションとして機能することが明確となった。

卵巣ステロイド産生は、FSH と卵巣局所因子との相互作用により調節されている。我々はこれまで、卵巣 BMP を中心とする卵母細胞・顆粒膜細胞間のコミュニケーションが卵巣ステロイド合成調節の鍵となることを報告した。本研究では、顆粒膜細胞・卵母細胞の連携に着目し、ラット顆粒膜細胞を用いてエストロゲン産生調節について検討し、まず卵胞成長の初期に重要な分子機構である顆粒膜細胞 kit ligand (KL)/卵母細胞 c-kit が、FSH によるエストロゲン産生を制御することを明らかにした。卵母細胞因子 BMP-15 は、顆粒膜細胞の KL 発現を介して顆粒膜細胞の増殖を促し、GDF-9 は顆粒膜細胞の KL 発現を減少するが、特に卵母細胞 c-kit の活性化を介して卵母細胞因子 BMP-6, GDF-9, FGF-8 の発現が誘導されること、GDF-9/BMP-15 が FGF-8 による E2 抑制作用を増強することが新たに示された。

また、卵母細胞とエストロゲン両者の存在下で、顆粒膜細胞の FSH 受容体シグナルの増幅メカニズムにも着目して研究を進めたところ、卵母細胞とエストロゲンの共存下では顆粒膜細胞の FSH 受容体の脱感作機構である GPCR kinases (GRK)・arrestin システムの機能が抑制されることが明らかとなった。さらに、エストロゲンは卵母細胞の存在下において、FSH 受容体シグナルの脱感作分子のうち GRK-2, -6 の発現を抑制することが示された。よって、この GRK/arrestin ファミリー分子が、FSH 受容体シグナルの増幅因子として機能していると考え、卵巣顆粒膜細胞に発現する GRK-2, -5, -6 および arrestin-1, 2 の機能が FSH 受容体活性の変化に關与する可能性に着目して検討を進めた。GRK-siRNA および Dominant negative-GRK を用いた FSH 受容体シグナルの変化と BMP 作用との関連を探索することによって、卵母細胞・顆粒膜細胞間の連携による FSH 受容体シグナルおよびアロマトラーゼの発現・活性亢進の機序に、FSH 受容体脱感作因子 GRK の downregulation が關与することが新たに明らかとなった。つま

り、顆粒膜細胞で産生されたエストロゲンは卵母細胞のエストロゲン受容体(ER)の作用を介して顆粒膜細胞のGRK発現を減弱し、FSH受容体の脱感作を抑制していることが示された。これらの結果より、KL/c-kit およびGRK作動系が、BMP-15/GDF-9に加えてFGF-8などの卵母細胞因子の影響下で、卵胞エストロゲンレベルの調節に寄与するという新たな細胞間コミュニケーションの存在が示唆された。

次年度以降の研究では、この継続研究として卵母細胞とエストロゲンによる顆粒膜細胞のFSH受容体シグナル増幅メカニズムへアプローチする中で、卵胞機能の保持に寄与するメラトニンとBMPとの機能連関が明らかとなり、BMP-6に代表されるFSHによるプロゲステロン産生・分泌制御に対して、メラトニン受容体であるMT1シグナルが拮抗することが新たに示された。臨床的な側面から、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の卵胞においてBMP-6の発現増加が認められたという複数の報告を考慮すると、BMPシグナルとMT1シグナルの拮抗作用は健全なステロイド合成調節において一つの鍵となる可能性が示唆された。

次に、血中に比較的高濃度に存在するBMP分子に着目して、その内分泌作用について検討した。特に循環血中のBMP-9に着目し、ラット顆粒膜初代培養細胞を用いてステロイド産生に対する影響と卵母細胞機能との関連を検討した。結果として、BMP-9はFSHにより誘導された顆粒膜細胞でのエストロゲン産生能には影響を与えないが、プロゲステロン合成を抑制すること、またこの作用が卵母細胞の有無により影響を受けないことが明らかとなった。BMP-9は、FSHによるcAMP合成を濃度反応性に抑制し、FSHにより誘導されるステロイド合成酵素(StAR・P450scc・3HSD)やFSH受容体のmRNAレベルを抑制すること、Western blotでの検討では、BMP-9が顆粒膜細胞の細胞内シグナル伝達としてSmad1/5/8のリン酸化を促することが示された。さらに、Dominant-negative BMP受容体およびBMPのI型受容体(ALK)阻害薬を用いた検討から、顆粒膜細胞におけるBMP-9の機能性受容体はALK-1/BMPRII complexであることが明らかとなった。興味深いことに、BMP-9は顆粒膜細胞にも発現が認められ、卵胞に局在する他のBMP分子と同様にFSHにより誘導されるプロゲステロン合成を抑制する黄体化抑制因子として機能する可能性が示唆された。

他方、BMPは視床下部・下垂体におけるGnRH-LH/FSH分泌制御にも直接関与するため、視床下部GnRHニューロン(GT1-7)細胞を用いて、BMPの影響をGnRH-LH/FSH分泌軸において検討した。その結果として、BMP-4はGnRH分泌制御に重要なキスペプチンの作用を抑制しながら、エストロゲンによるGnRH分泌のフィードバックにも寄与するという新たな調節系の存在が示された。また、概日リズム

の形成に寄与するホルモンや時計遺伝子に着目して種々の下垂体ホルモン分泌との関連を検討したところ、POMCと時計遺伝子Per2の発現において相関を認め、PRLとBmal1・Clockの発現レベルに正の相関を認めた。つまり、コルチコトロープでのACTH産生にはPer2が関与し、メラトニンやBMP-4はPer2とPOMCの発現を共に抑制した。一方で、ラクトロープでのPRL産生にはClockとの関連が強いが、Clockの発現はメラトニンやBMP-4の影響を受けにくいことが示された。このように、メラトニンやBMP-4が時計遺伝子の発現レベルに影響を与えることで、日内変動を持つACTHやPRLなどの下垂体ホルモン分泌調節にも二次的に作用する可能性が示された。

現在、卵母細胞転写因子に着目したBMP-15の発現調節機序の解明や、卵母細胞より分泌されるBMP蛋白(BMP-15およびBMP-6,GDF-9)を卵母細胞機能の診断ツールとして応用するための研究を遂行中である。また、これまでに報告されたヒト卵巣機能不全(POF)に特徴的認められるBMP-15/GDF-9プロ蛋白変異の臨床的・生理的意義についても検討を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計24件)

2015年:

1. Hara T, Otsuka F, et al.: Mutual effects of melatonin and activin on induction of aldosterone production by human adrenocortical cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 152: 8-15, 2015. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.04.012. (査読あり)
2. Hosoya T, Otsuka F, et al.: Regulatory role of BMP-9 in steroidogenesis by rat ovarian granulosa cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 147: 85-91, 2015. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.12.007. (査読あり)
3. Tsukamoto-Yamauchi N, Terasaka T, Iwasaki Y and Otsuka F: Interaction of pituitary hormones and expression of clock genes modulated by bone morphogenetic protein-4 and melatonin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459: 172-7, 2015. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.100. (査読あり)

2014年:

4. Nakamura E, Otsuka F, et al.: Melatonin counteracts BMP-6 regulation of steroidogenesis by rat granulosa cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 143: 233-239, 2014. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.04.003. (査読あり)

5. Watatani H, Maeshima Y, Hinamoto N, Yamasaki H, Ujike H, Tanabe K, Sugiyama H, **Otsuka F**, et al.: Vasohibin-1 deficiency enhances renal fibrosis and inflammation after unilateral ureteral obstruction. *Physiol Rep.* 2014 2(6). pii: e12054. doi: 10.14814/phy2.12054. (査読あり)
 6. Hagiya H, Shiota S, Sugiyama W and **Otsuka F**: Postpartum Breast Abscess Caused by Community-Acquired MRSA in Japan. *Breastfeed. Med.* 9: 45-46, 2014. doi: 10.1089/bfm.2013.0057. (査読あり)
 7. Terasaka T, **Otsuka F**, et al.: Retroperitoneal bronchogenic cyst: a rare incidentaloma discovered in a juvenile hypertensive patient. *Hypertens. Res.* 37: 595-597, 2014. doi: 10.1038/hr.2014.38. (査読あり)
 8. Terasaka T, Ueta E, Ebara H, Waseda K, Hanayama Y, Takaki A, Kawabata T, Sugiyama H, Hidani K and **Otsuka F**: Long-term observation of osteomalacia caused by adefovir- induced Fanconi ' s syndrome. *Acta Med. Okayama* 68: 53-56, 2014. (査読あり)
- 2013年:
9. Miyoshi T, **Otsuka F** et al.: GRK-6 mediates FSH action synergistically enhanced by estrogen and the oocyte in rat granulosa Cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 434: 401-406, 2013. doi:10.1016/j.bbrc.2013.04.002. (査読あり)
 10. Matsumoto Y, **Otsuka F**, et al.: Estrogen facilitates osteoblast differentiation by upregulating bone morphogenetic protein-4 signaling. *Steroids* 78: 513-520, 2013. doi: 10.1016/j.steroids.2013.02.011. (査読あり)
 11. Nakamura E, **Otsuka F**, et al.: Involvement of bone morphogenetic protein activity in somatostatin actions on ovarian steroidogenesis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 134: 67-74, 2013. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.10.018. (査読あり)
 12. Katsuyama T, Takeda M, **Otsuka F**, et al.: Rapid Progression of Graves ' Ophthalmopathy Despite the Administration of Thiamazole. *Intern. Med.* 52: 2317-2320, 2013. (査読あり)
 13. Terasaka T, **Otsuka F**, et al.: Mutual interaction of kisspeptin, estrogen and bone morphogenetic protein-4 activity in GnRH regulation by GT1-7 cells. *Mol. Cell Endocrinol.* 381: 8-15, 2013. doi: 10.1016/j.mce.2013.07.009. (査読あり)
 14. Tsukamoto N, **Otsuka F**, et al.: Melatonin receptor activation suppresses adrenocorticotropin production via BMP-4 action by pituitary AtT20 cells. *Mol. Cell Endocrinol.* 375: 1-9, 2013. doi: 10.1016/j.mce.2013.05.010. (査読あり)
 15. **Otsuka F**: Multifunctional bone morphogenetic protein system in endocrinology. *Acta Med Okayama.* 67: 75-86, 2013. (査読あり)
- 2012年:
16. Matsumoto Y, **Otsuka F**, et al.: An in vivo role of bone morphogenetic protein-6 in aldosterone production by rat adrenal gland. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 132: 8-14, 2012. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.04.004. (査読あり)
 17. Miyoshi T, **Otsuka F**, et al.: Regulatory role of kit ligand-c-kit interaction and oocyte factors in steroidogenesis by rat granulosa cells. *Mol. Cell Endocrinol.* 358: 18-26, 2012. doi: 10.1016/j.mce.2012.02.011. (査読あり)
 18. Matsumoto Y, **Otsuka F**, et al.: Bone morphogenetic protein-3b (BMP-3b) inhibits osteoblast differentiation via Smad2/3 pathway by counteracting Smad1/5/8 signaling. *Mol. Cell Endocrinol.* 350: 78-86, 2012. doi: 10.1016/j.mce.2011.11.023. (査読あり)
 19. Suzuki J, **Otsuka F**, et al.: Enhanced expression of bone morphogenetic protein system in aldosterone- treated mouse kidneys. *Hypertens. Res.* 35: 312-317, 2012. doi: 10.1038/hr.2011.186. (査読あり)
 20. **Otsuka F**, et al.: BMP action in the pituitary: its possible role in modulating somatostatin sensitivity in pituitary tumor cells. *Mol Cell Endocrinol.* 349: 105-110, 2012. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.017. (査読あり)
- その他の和文:
21. 山内尚子、**大塚文男**:「話題:下垂体前葉機能制御におけるメラトニンの役割」内分泌・糖尿病・代謝内科 2015 (in press). (査読なし)
 22. 寺坂友博、**大塚文男**:「特集:拡がりゆく神経内分泌学の現状と展望:性腺機能調節におけるキスペプチンの役割」内分泌・糖尿病・代謝内科 39: 43-49, 2014. (査読なし)
 23. **大塚文男**:「Bone Morphogenetic Proteinの多機能性と内分泌調節」岡山医学会雑誌 125: 225-228, 2013. (査読あり)
 24. 中村絵里、**大塚文男**:「研究フロンティア:卵巣ステロイド分泌における成長ホルモンの影響:顆粒膜細胞における BMP

と IGF-I のクロストーク」日本生殖内分泌学会誌 17: 33-37, 2012. (査読なし)

[学会発表](計 42 件)

2015 年:

1. Terasaka T, Inagaki K and **Otsuka F**: Mutual interaction of androgen and growth hormone in osteoblast differentiation. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting, Mar 5-8, 2015 (San Diego, USA).
2. Tsukamoto-Yamauchi N, Terasaka T, Inagaki K and **Otsuka F**: Circadian regulation of POMC and prolactin by melatonin and BMP-4 in anterior pituitary cells. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting, Mar 5-8, 2015 (San Diego, USA).
3. Katsuyama T and **Otsuka F**: Effects of FGF-8 and TNF- α on the regulation of osteoblast differentiation. The Endocrine Society's 97th Annual Meeting, Mar 5-8, 2015 (San Diego, USA).

2014 年:

4. Toma K, **Otsuka F**, et al.: Involvement of BMP-6 in the effect of somatostatin analogs on GnRH-Induced LH secretion by gonadotrope cells. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting, June 21-24, 2014 (Chicago, USA).
5. Hara T, **Otsuka F**, et al.: Regulatory effects of melatonin and activin on Aldosterone production by human adrenocortical cells. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting, June 21-24, 2014 (Chicago, USA).
6. Hosoya T, **Otsuka F**, et al.: Effects of BMP-9, a circulating BMP, on steroidogenesis by rat granulosa cells. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting, June 21-24, 2014 (Chicago, USA).
7. Ojima F, Saito Y, Tsuchiya Y, Inagaki K, Nakamura E, **Otsuka F**, et al.: Runx3 regulates ovulation and steroidogenesis in granulosa cells in mice. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting, June 21-24, 2014 (Chicago, USA).

2013 年:

8. Nakamura E, **Otsuka F**, et al.: Interaction of melatonin and BMP-6 in regulation of steroidogenesis by rat granulosa cells. The Endocrine Society's 95th Annual Meeting, June 15-18, 2013 (San Francisco, USA).
9. Terasaka T, **Otsuka F**, et al.: A novel interaction of kisspeptin, estrogen and BMP-4 in GnRH regulation by GT1-7

cells. The Endocrine Society's 95th Annual Meeting, June 15-18, 2013 (San Francisco, USA).

10. Tsukamoto N, **Otsuka F**, et al.: Inhibitory effects of melatonin on adrenocorticotropin production via BMP-4 activation by pituitary corticotrope cells. The Endocrine Society's 95th Annual Meeting, June 15-18, 2013 (San Francisco, USA).

2012 年:

11. **Otsuka F**, Hino J et al.: BMP-3b inhibits osteoblast differentiation via Smad2/3 pathway by counteracting Smad 1/5/8 signaling. 15th International and 14th European Congress of Endocrinology, May 5-9, 2012 (Florence, Italy).
12. Miyoshi T, **Otsuka F**, et al.: Kit ligand-c-kit interaction regulates estradiol production by rat granulosa cells via oocyte factors. 15th International and 14th European Congress of Endocrinology, May 5-9, 2012 (Florence, Italy).
13. Miyoshi T, **Otsuka F**, et al.: Effects of BMP-6 on Aldosterone Production by Rat Adrenal Gland In Vivo. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting, June 23-26, 2012 (Houston, USA).
14. **Otsuka F**, Matsumoto Y, et al.: Estrogen Facilitates Osteoblast Differentiation by Upregulating BMP-4 Signaling. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting, June 23-26, 2012 (Houston, USA).
15. Ochi K, **Otsuka F**, et al.: Regulatory Role of Melatonin and BMP-4 in Prolactin Secretion by Rat Pituitary Lactotrope Cells. The Endocrine Society's 94th Annual Meeting, June 23-26, 2012 (Houston, USA).

その他の国内発表:

2015 年:

16. 細谷武史, **大塚文男**, 他、「顆粒膜細胞における BMP-9 のステロイド産生能への影響とそのメカニズムの検討」第 19 回日本生殖内分泌学会学術集会 2015 年 1 月 10 日(大阪)。

2014 年:

17. **大塚文男**:「間脳・下垂体の臨床と研究 - 下垂体前葉ホルモン調節へのメラトニンの関与 - (シンポ)」第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年 4 月 24-26 日(福岡)。
18. **大塚文男**:「下垂体疾患の診療アップデート」第 51 回日本内科学会九州支部生涯教育講演 2014 年 8 月 23 日(鹿児島)。
19. **大塚文男**:「生殖内分泌 H-P-O 系の調節メカニズムの検討 - BMP とリズム因子に着目して - 」第 29 回内分泌代謝学サマーズ

- ミナー2014年7月10-12日(山梨)。
20. 山内尚子、**大塚文男**：「下垂体前葉におけるメラトニンの作用と BMP の役割(シンポ)」第 41 回日本神経内分泌学会学術集会 2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日(東京)。
21. 当真貴志雄、山内尚子、中村絵里、寺坂友博、稲垣兼一、**大塚文男**：「ゴナドトロープ細胞の LH 分泌に対する Somatostatin 作用と BMP-6 の影響」第 41 回日本神経内分泌学会学術集会 2014 年 10 月 31 日-11 月 2 日(東京)。
22. 寺坂友博、檜崎真理子、勝山隆行、山内尚子、稲垣兼一、**大塚文男**：「BMP による骨芽細胞分化と Androgen・GH の影響」第 22 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2014 年 11 月 3 日(東京)。
- 2013 年：
23. 塚本尚子、**大塚文男**、他：「メラトニン受容体刺激による ACTH 分泌抑制とその機序の検討」第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013 年 4 月 25-27 日(仙台)。
24. 寺坂友博、**大塚文男**、他：「Kisspeptin と ER による GnRH 分泌調節と BMP-4 の拮抗作用」第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013 年 4 月 25-27 日(仙台)。
25. 中村絵里、**大塚文男**、他：「卵胞ステロイド産生におけるソマトスタチン反応性の検討」第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013 年 4 月 25-27 日(仙台)。
26. **大塚文男**、他：「骨芽細胞分化に対する BMP と ER の相互作用の検討」第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013 年 4 月 25-27 日(仙台)。
27. 当真貴志雄、**大塚文男**、他：「Gonadotropin 細胞における Somatostatin 受容体反応性の検討」第 86 回日本内分泌学会学術総会 2013 年 4 月 25-27 日(仙台)。
28. 当真貴志雄、**大塚文男**、他：「BMP-6 と Somatostatin 作用による Gonadotropin 分泌調節の検討」第 40 回日本神経内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 25 日(宮崎)。
29. 寺坂友博、**大塚文男**、他：「Kisspeptin と Estrogen による GnRH 分泌調節と BMP-4 の関与」第 40 回日本神経内分泌学会学術集会 2013 年 10 月 25 日(宮崎)。
30. 中村絵里、**大塚文男**、他：「成長ホルモンとソマトスタチン作動薬による卵胞ステロイド分泌への影響」第 21 回日本ステロイドホルモン学会 2013 年 11 月 16 日(大阪市)。
31. 寺坂友博、**大塚文男**、他：「GT1-7 細胞を用いた Kisspeptin による GnRH 分泌調節の検討：BMP-4 と Estrogen 作用に着目して」第 18 回日本生殖内分泌学会 2013 年 12 月 7 日(東京)。
- 2012 年：
32. **大塚文男**：「下垂体前葉疾患の研究の進歩：プロラクチン分泌と作用機転における新しい側面(シンポ)」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
33. 三好智子、**大塚文男**、他：「卵胞細胞間における kit ligand/c-kit 連関によるステロイド産生調節の検討」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
34. 塚本尚子、**大塚文男**、他：「下垂体コルチコトロープにおける ACTH 分泌抑制機構：GHRP/CRH と BMP-4 の機能連関」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
35. 寺坂友博、**大塚文男**、他：「Kisspeptin による GnRH 発現調節と BMP/Estrogen」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
36. 越智可奈子、**大塚文男**、他：「Lactotrope 細胞におけるメラトニンによる PRL 分泌抑制とその機序」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
37. 高野真理子、**大塚文男**、他：「BMP-3b による骨芽細胞分化への影響とそのメカニズムの検討」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
38. 中村絵里、**大塚文男**、他：「GH/IGF-I による生殖内分泌機能への影響：ラット卵胞顆粒膜細胞を用いた検討」第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 21 日(名古屋)。
39. 高野真理子、**大塚文男**、他：「BMP による骨芽細胞の分化誘導に対する BMP-3b の影響とその作用機転」第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012 年 4 月 26-28 日(東京)。
40. **大塚文男**、檜崎真理子、他：「BMP による骨芽細胞分化に対するエストロゲン作用の検討」第 20 回日本ステロイドホルモン学会 2012 年 11 月 18 日(金沢)。
41. 三好智子、**大塚文男**、他：「卵母細胞--顆粒膜細胞間の KL/c-kit および GRK による新たな Estrogen 調節系」第 17 回日本生殖内分泌学会 2012 年 12 月 8 日(東京)。
42. 中村絵里、**大塚文男**、他：「ソマトスタチンアナログの卵巣ステロイド産生への影響と卵胞 BMP システムの関与」第 17 回日本生殖内分泌学会 2012 年 12 月 8 日(東京)。

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
大塚 文男 (OTSUKA FUMIO)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：40362967
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし