

を上昇させ、受精能獲得を促進させる事が知られている。ACE2 ノックアウトマウス精子の前培養培地中のアンギオテンシン II 濃度が有意に上昇していたことから、アンギオテンシン II の受精能獲得への促進効果を検討した。精子前培養液中にアンギオテンシン II を添加すると先体反応精子率は無添加区;40.7 ± 0.7%、0.01nM; 43.3 ± 3.0%、0.1nM; 55.3 ± 1.8%、1nM; 64.0 ± 1.7%、10nM; 64.0 ± 1.3%、100nM; 63.3 ± 1.0%と濃度依存的に先体反応が亢進した。

5. ACE2 の発現解析

1) 雄生殖組織における内在性 ACE2 発現解析

雄生殖組織における ACE2 発現については、ラット精巣において、ライディッヒ細胞発現していることが報告されているものの、詳細な発現解析は行われていない。そこで、雄生殖組織における ACE2 の発現をウエスタンブロット法で解析した。その結果、マウス精巣においては、検出限界以下であるが、精巣上体では、頭部から尾部へ成熟が進むにつれ発現が増加していた。特に成熟精子先体膜上に強く発現していた。

2) 精子先体膜における ACE2 および ACE の発現

精子先体膜における ACE の発現を解析したところ、正常マウスの精子先体膜では、ACE2 と同様に精巣型 ACE (tACE) と共に体細胞型 ACE (sACE) が強く発現していた。ACE2 ノックアウトマウス先体膜でも同様であった。ACE2 と ACE のノックアウトマウスにおいて精子先体膜で発現が確認されている ADAM2 の発現に差はなかった。

D. 考察

近年、女性の晩婚に伴う妊娠希望時の年齢の上昇や、生活習慣病患者数の増加による降圧剤の服用と妊孕性減弱の関連が指摘されている。主な降圧剤として

血圧調整機構のレニン- アンギオテンシン系 (RAS) に関連する ACE 阻害剤とアンギオテンシン II 受容体拮抗剤 (ARB) が知られている。しかし、これら降圧剤と妊孕性の関連は、妊婦への服用は胎児・新生児の死亡、新生児の低血圧、腎不全、多臓器不全、頭蓋の形成不全及び羊水過少症によると推測される四肢の奇形、頭蓋顔面の奇形、肺の発育不全等があらわれたとの報告があり禁忌であるが、男性の精子や妊孕性に関する詳細は不明である。

本研究において、精子先体膜の ACE2 機能阻害は、精子前培養液中のアンギオテンシン II 濃度上昇を引き起こし、アンギオテンシン II は濃度依存的に先体反応が亢進を亢進する事が示された。さらに、ACE2 の機能阻害は、精子の卵透明帯結合能および卵透明帯通過精子数を著しく増加させることから、受精機構においてもレニン- アンギオテンシン (RAS) 系が機能し、ACE2 は負の制御を行っていることが示された。また、低受精率のマウス凍結精子に ACE2 阻害剤を添加すると、受精率が改善することを見出しており、ACE2 阻害剤はヒトにおいても受精促進に効果がある可能性を示した。一方、ACE 阻害剤、AT1R 拮抗薬あるいは ACE2 活性化薬などの降圧剤の服用により、精子の受精能獲得が阻害され、卵透明帯通過精子数が低下する可能性も考えられる。

降圧剤と妊孕性では、ヒト精子を ACE 阻害剤カプトプリルで処理すると先体反応が有意に低下する (Int J Androl 1991)、直進精子運動性は減少するが精子速度には影響しない (Zhonghua Nan ke Xue 2006) との報告がある。しかし、精子での ACE 活性は精子濃度とは関連するが精子の運動性の関連はない (Int J Androl 2001) との報告もある。また、ラットに ACE 阻害剤であるリシノプリルを投与すると、精子の運動性、卵透明帯侵入および先体反応の減少した

(Methods Find Exp Clin Pharmacol 2000)。一方で、ラットへのリシノプリル投与により投与量に依存して精子数と精子運動性は向上すること (Arch Androl 2006)、ウサギへカプトプリル投与により精子量や精子運動性には変化がない (Berl Munch Tierarztl Wochenschr 1997) との報告もある。ACE 阻害剤と精子の知見は複数あり、精子の運動性や先体反応の減弱に関与する可能性はあるが、まだ結論は出ていない。

ACE および ACE2 は、共にメタロプロテアーゼであり、ACE がアンギオテンシン I の C 末端から 2 つのアミノ酸を切り出すのに対し、ACE2 はアンギオテンシン I とアンギオテンシン II の両方を基質とするが、C 末端から 1 つのアミノ酸だけを切り出すために、結果的にアンギオテンシン II の産生を抑制する RAS の負の制御因子として機能する。最近 RAS は、心臓、脳、脾、血管壁、子宮-胎盤などの多くの組織でも存在が明らかになっている。子宮に関連した疾患である妊娠高血圧症 (PIH) では、脱落膜のレニン、ACE、アンギオテンシノーゲン、AT1 受容体の産生亢進のみならず、胎盤 ACE も亢進されることが報告されているが、PIH における RAS がどのように作用しているのは明らかにされていない。さらに胎児発育においても、アンギオテンシノーゲン、ACE、AT1 受容体 KO マウスや ACE 阻害剤の投与により胎児は致命的な形態形成異常を呈する事から、胎児発育における RAS の関連も示唆されているが詳細は不明である。

一方で、受精機構については RAS とは全く別の機序が考えられている。ACE には、RAS を介して血圧調節に関与している体細胞型 ACE (sACE) と、雄性生殖細胞でのみ発現している精巣型 ACE (tACE) の 2 つのアイソフォームが存在する。体細胞型 ACE は 2 つのメタロプロテアーゼドメインを持つのに対し、スプライスバリエントである精巣型 ACE のドメインは 1

つである。ACE ノックアウトマウスは、精子の子宮-卵管移行能および卵透明帯との結合能の低下による生殖能低下が見られる。一方、体細胞型 ACE ノックアウトマウスの妊孕性の著しい低下は見られないことから、受精機構において、体細胞 ACE と精巣型 ACE は別の機能があり、精巣型 ACE には精巣内または精子において特有の機能・基質があることが示唆されている。特に、精巣型 ACE はジペプチダーゼ活性だけでなく、GPIase 活性を有し、この活性が精子-卵透明帯結合に重要である事が示唆されている。これは血圧調節にかかわる RAS とは全く別の作業機序である。ACE2 は精巣型 ACE が有している活性ドメイン II を有しておらず、ACE2 と精巣型 ACE は異なる遺伝子であると考えられている。また、ACE2 は体細胞型 ACE と相同性があり、アミノ酸 10 個からなるアンギオテンシン I を共通基質とする。ACE により、アンギオテンシン I の末端 2 アミノ酸が切り出されて生成されるアンギオテンシン II は精液中に存在し、AT1 受容体を介して cAMP シグナル伝達経路を介して、精子の受精能獲得を誘導する (Reproduction, 2004)。さらに AT1 受容体は精子中片部や尾部で発現する (Journal of Reproduction and Fertility, 2000)。精巣上体の精細管内では高濃度のアンギオテンシン I とアンギオテンシン II が検出される (J. Endocrinol, 1990)、精巣型 ACE と同様に体細胞型 ACE も存在する (Methods Enzymol, 1995)。精巣上体で体細胞型 ACE により産生されたアンギオテンシン II は精巣上体の基底膜に多く存在し、精巣上体の安定的な酸性化に関与し、酸性化は精子の貯蔵-成熟に必要なと考えられている (Cell, 2008)。これらから精巣上体の精子成熟から精子における受精能獲得に至るまで RAS が関与している事が推察される。本研究で、ACE2 ならびに体細胞型 ACE がマウス精子先体膜で強

く発現していること、さらに ACE2 ノックアウトマウス精子は著しく精子-卵透明帯結合能、精子先体反応が亢進することを見いだした。また、ACE2 は受精過程において、負の制御を行う重要な分子である事を示した。精子前培養液中にアンギオテンシンⅡが存在し、アンギオテンシンⅡにより濃度依存的に先体反応が亢進される。これらの知見から受精機構においても RAS が機能していることが示唆された。

E. 結論

精子受精能獲得においても RAS が機能している。ACE2 の機能阻害は、精子前培養液中のアンギオテンシンⅡの濃度上昇を引き起こす。アンギオテンシンⅡは AT1 受容体を介した cAMP 濃度上昇を引き起こすことで、精子の受精獲得を促進する。

F. 研究発表

1. Okudaira N, Goto M, Yanobu-Takanashi R, Tamura M, An A, Abe Y, Kano S, Hagiwara S, Ishizaka Y, Okamura T. Involvement of retrotransposition of long interspersed nucleotide element-1 in skin tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene and 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. *Cancer Sci.* 102, 2000-2006 (2011).
2. Fujimoto T, Machida T, Tanaka Y, Tsunoda T, Doi K, Ota T, Okamura T, Kuroki M, Shirasawa S. KRAS-induced actin-interacting protein is required for the proper localization of inositol 1,4,5-trisphosphate receptor in the epithelial cells. *Biochem*

Biophys Res Commun. 407, 438-443 (2011).

3. *Sasawatari, S., *Okamura, T., *Kasumi, E., Tanaka-Furuyama, K., Yanobu-Takanashi, R., Senji Shirasawa, Kato, N. and Toyama-Sorimachi, N. * The solute carrier family15A4 regulates TLR9 and NOD1 functions in the innate immune system and promotes colitis in mice. *These authors equally contributed to this work., *Gastroenterology*, 140, 1513-1525 (2011)
4. Ohara-Imaizumi M, Yoshida M, Aoyagi K, Saito T, Okamura T, Takenaka H, Akimoto Y, Nakamichi Y, Takanashi-Yanobu R, Nishiwaki C, Kawakami H, Kato N, Hisanaga S, Kakei M, Nagamatsu S. Deletion of CDKAL1 affects mitochondrial ATP generation and first-phase insulin exocytosis. *PLoS One.* 5, e15553 (2010)

(国内学会発表)

受精における ACE2 の機能解析：後藤元人、芳賀しおり、石坂幸人、切替照雄、岡村匡史、第 56 回日本実験動物学会総会、大宮、2009 年 5 月

G. 知的財産権

特許公開「受精を促進するための組成物」
(特許公開2010-150162)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>小林 浩</u>	子宮内膜症合併不妊の治療法 [総論]内膜症治療と卵巣機能 4. チョコレート嚢胞と癌化	小林 浩	産科と婦人科	産科と婦人科	東京	2010	77(7)76 5-769
<u>小林 浩</u>	特集 いま改めて卵巣癌を考える 子宮内膜症の癌化とその取り扱い方	小林 浩	産婦人科治療	産婦人科治療	東京	2010	101(3)2 57-263
<u>小林 浩</u>	特集 卵巣がんに関する最新トピックス 卵巣がん検診は有効か？	小林 浩	産婦人科の実際	産婦人科の実際	東京	2010	59(10)1 443-14 49
<u>小林 浩</u> 、 <u>鈴木光明</u> 、 <u>原田 省</u> 、 <u>星合 昊</u> 、 <u>望月紘一</u> 、 <u>百枝幹雄</u> 。	女性特有の痛みは疾患のサイン	野田起一郎	Moon Voice	㈱メディカルレビュー社	東京	2010	1-10
<u>小林 浩</u>	産婦人科研修ハンドブック	小林 浩. 大井豪一.	産婦人科研修ハンドブック	海馬書房	東京	2010	
<u>Kaei Nasu</u> , <u>Akitoshi Tsuno</u> , <u>Akitoshi Yuge</u> , <u>Masakazu Nishida</u> , <u>Hisashi Narahara</u>	Aromatase inhibitors for the medical treatment of endometriosis	Jean R. Lamonte	Aromatase Inhibitors: Types, Mode of Action and Indications	Nova Science Publishers	Hauptauge, NY, USA	2010	95-111

Kaei Nasu, Akitoshi Tsuno, Akitoshi Yuge, Yukie Kawano, <u>Hisashi Narahara</u>	Roles of mevalonate-Ras homology (Rho)/Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase (ROCK)-mediated signaling pathway in endometriosis-associated fibrosis	Lucy A. Mitchell	Endometriosis: Symptoms, Diagnosis and Treatments	Nova Science Publishers	Hauptauge, NY, USA	2010	197-212
奈須家栄, <u>榎原久司</u>	子宮内膜症における癒痕形成の病態解明と新しい薬物療法の開発		子宮腺筋症・子宮内膜症における最新の動向	日本臨牀社	大阪市	2011	83-88
奈須家栄, <u>榎原久司</u>	子宮内膜症における癒痕形成の病態解明と新しい薬物療法の開発		子宮腺筋症・子宮内膜症における最新の動向	日本臨牀社	大阪市	2011	83-88
<u>Fujii J</u>	Catalytic Protein-Enzymes	Dominic zak MH Baynes JW	Medical Biochemistry 3rd ed	Mosby/Elsevier	London	2009	59-71
<u>Fujii J</u> , Iuchi Y	Requirement of Multiple Antioxidative/Redox Systems to Support Male Fertility.	Glantz B Edquist K	Male and Female Infertility: Genetic Causes, Hormonal Treatments and Health Effects	Nova Science Publishers	New York	2010	33-54

Kimura N <u>Fujii J</u>	Active oxygen species as a signal of embryonic developmental arrest and death	Glantz B Edquist K	Male and Female Infertility: Genetic Causes, Hormonal Treatments and Health Effects	Nova Science Publishers	New York	2010	55-75
<u>Fujii J</u> , Iuchi Y	Requirement of Multiple Antioxidative/Redox Systems to Support Male Fertility.	Glantz B Edquist K	Male and Female Infertility: Genetic Causes, Hormonal Treatments and Health Effects	Nova Science Publishers	Hauptpage	2010	33-54
Kimura N <u>Fujii J</u>	Active oxygen species as a signal of embryonic developmental arrest and death	Glantz B Edquist K	Male and Female Infertility: Genetic Causes, Hormonal Treatments and Health Effects	Nova Science Publishers	Hauptpage	2010	55-75
<u>Fujii J</u> , Tsunoda S, Kimura N.	Antithetical Roles of Reactive Oxygen Species in Mammalian Reproduction	I. Larher	Handbook of System Biology of Free Radicals and Anti-oxidants	Springer-Verlag	Germany	2012	In press

Kawano N, Harada Y, Yoshida K, Miyado M, <u>Miyado</u> <u>K.</u>	Role of CD9 in sperm-egg fusion and its general role in fusion phenomena	Larsson, Lars-Ing e	Cell fusion: Regulatio n and Control	Spring er	Londo n, UK	2010	171-18 4
---	---	---------------------------	--	--------------	----------------	------	-------------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Megumu Ito, Kenji Miyado, Koji Nakagawa, Miho Muraki, Misa Imai, Naomi Yamakawa, Junwen Qin, Yoshihiko Hosoi, <u>Hidekazu Saito</u> , Yuji Takahashi	Age-associated changes in the subcellular localization of phosphorylated p38 MAPK in human granulosa cells	Mol Hum Reprod	16	928-937	2010
<u>Kobayashi H</u> , Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H.	The role of iron in the pathogenesis of endometriosis.	Gynecol Endocrinol.	25(1)	39-52	2009
<u>Kobayashi H</u> , Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H.	The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary.	Int J Gynecol Cancer.	19(3)	471-9.	2009
<u>Kobayashi H</u> , Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H.	Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (Review).	Oncol. Rep.	22	233-240	2009

<u>Kobayashi H</u>	Ovarian Cancer	Most Common Cancers in Asia-Pacific Region Editor. A.Murat Tuncer	(著書)	241-246	2009
Nagase K, <u>Kobayashi H</u> , Yoshikawa E, Kurita N.	Ab initio molecular orbital calculations on specific interactions between urokinase-type plasminogen activator and its receptor.	J Mol Graph Model.	28(1)	46-53	2009
Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Sakata M, Yamada Y, Oi H, <u>Kobayashi H</u> .	Theoretical model of treatment strategies for clear cell carcinoma of the ovary: Focus on perspectives.	Cancer Treat Rev.	35(7)	608-15	2009
Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Sakata M, Yamada Y, Oi H, <u>Kobayashi H</u> .	Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review.	Int J Gynecol Cancer.	19(6)	992-7	2009
<u>Kobayashi H</u> .	Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. Review.	Int J Clin Oncol.	14(5)	378-82	2009
<u>小林 浩</u>	【妊孕能温存の婦人科がん治療】妊孕能温存の婦人科がん治療 子宮内膜症性嚢胞のがん化と妊孕性温存	産婦人科の実際	58(3)	391-395	2009

小林 浩	【子宮内膜症の適切な治療法選択】チョコレート嚢胞に対する治療法の選択 悪性転化を中心として	産婦人科 の実際	58(8)	1159- 1167	2009
小林 浩	【子宮疾患・子宮内膜症の臨床基礎・臨床研究のアップデート】子宮内膜症 子宮内膜症の癌化	日本臨床	67増 刊号 (5)	471-4 73	2009
小林 浩	【婦人科がん検診-卵巣がん検診】卵巣がんスクリーニングの限界	臨床婦人 科産科	63(9)	1212- 1215	2009
Sado T, Kitanaka T, Naruse K, Oi H, Noguchi T, Yoshida S, Kajihara H, Shigetomi H, Oonogi A, <u>Kobayashi H.</u>	Anticytokine Therapy in Preterm Labor: Current Knowledge and Future Perspectives.	Gynecol Obstet Invest.	71(1)	1-10	2010
Noguchi T, Sado T, Naruse K, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, Kawaguchi R, Nagai A, Tanase Y, Yoshida S, Kitanaka T, Oi H, <u>Kobayashi H.</u>	Evidence for activation of Toll-like receptor and receptor for advanced glycation end products in preterm birth.	Mediators Inflamm.	2010	49040 6	2010
Mizutani S, Wright J, <u>Kobayashi H.</u>	A new approach regarding the treatment of preeclampsia and preterm labor.	Life Sci.	88(1- 2)	17-23.	2010
Kuk C, Gunawardana CG, Soosaipillai A, <u>Kobayashi H.</u> Li L, Zheng Y, Diamandis EP.	Nidogen-2: A new serum biomarker for ovarian cancer.	Clin Biochem	43(4 -5)	355-6 1	2010

<u>Kobayashi H.</u>	Screening, epidemiology, molecular biology, and treatment strategies for endometriosis-associated ovarian cancer.	Reprod. Med. Biol.	9(1)	17-22	2010
Shigetomi H, Onogi A, Kajiwara H, Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, Yamada Y, Oi H, <u>Kobayashi H.</u>	Anti-inflammatory actions of serine protease inhibitors containing the Kunitz domain.	Inflamm Res.	59(9)	679-87	2010
Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sado T, Oi H, <u>Kobayashi H.</u>	Clear cell carcinoma of the ovary: potential pathogenic mechanisms (Review).	Oncol Rep.	23(5)	1193-203	2010
Shigemitsu A, Furukawa N, Koike N, <u>Kobayashi H.</u>	Endometrial cancer diagnosed by the presence of bone metastasis and treated with zoledronic Acid: a case report and review of the literature.	Case Rep Oncol.	3(3)	471-6	2010
Furukawa N, Oi H, Yoshida S, Shigetomi H, Kanayama S, <u>Kobayashi H.</u>	The usefulness of photodynamic eye for sentinel lymph node identification in patients with cervical cancer.	Tumori.	96(6)	936-40	2010
小林 浩, 梶原弘貴, 重富洋志, 吉澤順子, 山田嘉彦.	子宮内膜症の癌化・疫学と自然史	日本エンドメトリオーシス学会会誌	31	59-63	2010

小林 浩	特集 子宮内膜症合併不妊の治療法 [総論]内膜症治療と卵巣機能 4. チョコレート嚢胞と癌化	産科と婦人科	77(7)	765-769	2010
小林 浩	特集 いま改めて卵巣癌を考える 子宮内膜症の癌化とその取り扱い方	産婦人科治療	101(3)	257-263	2010
小林 浩	研修コーナー第5回画像診断	日本産科婦人科学会雑誌	62(10)	300-311	2010
小林 浩	特集 卵巣がんに関する最新トピックス 卵巣がん検診は有効か？	産婦人科の実際	59(10)	1443-1449	2010
Mizutani S, Wright JW, Kobayashi H.	Placental Leucine Aminopeptidase- and Aminopeptidase A-Deficient Mice Offer Insight concerning the Mechanisms Underlying Preterm Labor and Preeclampsia.	J Biomed Biotechnol	2011	286947	2011
Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, Kawaguchi R, Yoshida S, Furukawa N, Nagai A, Tanase Y, Tsunemi T, Oi H, Kobayashi H.	New insights into pattern recognition receptors and their ligands in gynecologic pathologies.	Hum Immunol.	72(3)	213-8	2011

Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sado T, Oi H, <u>Kobayashi H.</u>	New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal.	Gynecol Endocrinol.	27(2)	73-9	2011
<u>Kobayashi H.</u> Kajihara H, Yamada Y, Tanase Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Naruse K, Sado T, Oi H.	Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma.	Front Biosci (Elite Ed).	3	529-39	2011
Kawaguchi R, Furukawa N, Yamada Y, Ooi H, <u>Kobayashi H.</u>	Carcinosarcoma of the uterine corpus with alpha-fetoprotein-producing hepatoid adenocarcinoma: a report of two cases.	Case Rep Oncol.	4(2)	358-62	2011
Yoshizawa Y, Yamada Y, Kanayama S, Shigetomi H, Kawaguchi R, Yoshida S, Nagai A, Furukawa N, Oi H, <u>Kobayashi H</u>	Signaling pathway involved in cyclooxygenase-2 up-regulation by hepatocyte growth factor in endometrial cancer cells.	Oncol Rep.	26(4)	957-64	2011
Furukawa N, Kawaguchi R, Kajihara H, <u>Kobayashi H.</u>	Evaluation of the vessels of the cardinal ligament by transrectal ultrasonography with color Doppler imaging.	J Clin Ultrasound.	Jun 6.	[Epub ahead of print]	2011

Yamada Y, Shigetomi H, Onogi A, Haruta S, Kawaguchi R, Yoshida S, Furukawa N, Nagai A, Tanase Y, Tsunemi T, Oi H, <u>Kobayashi H.</u>	Redox-Active Iron-Induced Oxidative Stress in the Pathogenesis of Clear Cell Carcinoma of the Ovary.	Int J Gynecol Cancer.	Aug 19.[Epu b ahea d of prin t]		2011
Furukawa N, Kawaguchi R, <u>Kobayashi H.</u>	Use of high-dose cisplatin with aprepitant in an outpatient setting.	Eur J Cancer Care (Engl).	Aug 25.[Epu b ahea d of prin t]		2011
<u>小林 浩</u>	子宮内膜症の癌化とその機序	日本産婦 人科学会・ 千葉地方 部会雑誌	4(2)	94-96	2011
<u>小林 浩</u>	特集 婦人科がんの Molecular Biology 10.血管 新生	産科と婦人 科	78(1)	88-94	2011
<u>小林 浩</u>	子宮内膜症の癌化とその取り 扱い方	産婦人科 治療	102(3)	244-2 48	2011
Kaei Nasu, Akitoshi Yuge, Akitoshi Tsuno, <u>Hisashi Narahara</u>	Mevalonate-Ras homology (Rho)/Rho-associated coiled-coil-forming protein kinase (ROCK)-mediated signaling pathway as a therapeutic target for the treatment of endometriosis-associated fibrosis	Curr Signal Transduct Ther	5 (2)	141-1 48	2010

Kaei Nasu, Akitoshi Tsuno, Marina Hirao, Hironao Kobayashi, Akitoshi Yuge, <u>Hisashi Narahara</u>	Heparin is a promising agent for the treatment of endometriosis-associated fibrosis	Fertil Steril	94 (1)	46-51	2010
西田正和, <u>榎原久司</u>	妊孕性向上のための内膜症治療 ジェノゲスト	産科と婦人科	77 (7)	828-832	2010
奈須家栄, <u>榎原久司</u>	子宮内膜症におけるアポトーシスの異常とアポトーシスを誘導する薬物療法の可能性	産婦治療	101 (3)	317-320	2010
川野由紀枝, 奈須家栄, 津野晃寿, 高井教行, 黎海莉, 安達正武, 吉田俊恵, 河野康志, <u>榎原久司</u>	培養子宮内膜症細胞に対するバルプロ酸のエピジェネティック修飾効果についての検討	日エンドメトリオーシス会誌	31	222-224	2010
Nasu K, Nishida M, Kawano Y, Tsuno A, Abe W, Yuge A, Takai N, <u>Narahara H</u>	Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis	Reprod Sci	18 (3)	206-218	2011
Nasu K, Kawano Y, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H, Furukawa Y, Abe W, Moriyama M, <u>Narahara H</u>	Aberrant DNA methylation status of endometriosis: Epigenetics as the pathogenesis, biomarker, and therapeutic target	J Obstet Gynaecol Res	37 (7)	683-695	2011
Nasu K, Nishida M, <u>Narahara H</u>	The role of apoptosis in the pathogenesis of endometriosis	Curr Res Immunol	5	1-18	2011

Nasu K, Nishida M, Narahara H	Role of chemokines in the pathogenesis of endometriosis	Front Biosci	S3	1196-1204	2011
Nasu K, Nishida M, <u>Narahara H</u>	The role of the interleukin-1 system in reproductive biology	Curr Trends Endocrinol	5	67-73	2011
Adachi M, Nasu K, Tsuno A, Yuge A, Kawano Y, <u>Narahara H</u>	Attachment to extracellular matrices is enhanced in human endometriotic stromal cells: a possible mechanism involved in the pathogenesis of endometriosis	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	155 (1)	85-88	2011
Kawano Y, Furukawa Y, Kawano Y, Nasu K, <u>Narahara H</u>	Thrombin-induced chemokine production in endometrial stromal cells	Hum Reprod	26 (2)	407-413	2011
Kawano Y, Nasu K, Li H, Tsuno A, Abe W, Takai N, <u>Narahara H</u>	Application of the histone deacetylase inhibitors for the treatment of endometriosis: Histone modifications as pathogenesis and novel therapeutic target	Hum Reprod	26 (9)	2486-2498	2011
Tsuno A, Nasu K, Kawano Y, Yuge A, Li H, Abe W, <u>Narahara H</u>	Fasudil hydrochloride inhibits the proliferation and the contractility and induces apoptosis of human endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis	J Clin Endocrinol Metab	96 (12)	E1944-E1952	2011
奈須家栄, 川野由紀枝, <u>植原久司</u>	子宮内膜症をめぐる最近の話題 —子宮内膜症におけるエピジェネティック異常—	産婦治療	102 (3)	215-220	2011

奈須家栄, 津野晃寿, 安達正武, 弓削彰利, 川野由紀枝, 阿部若菜, 榎原久司	子宮内膜症細胞の細胞外マト リックスに対する接着性の増 強	日エンドメ トリオーシ ス会誌	32	75-77	2011
Wada-Hiraike O, Yamamoto N, <u>Osuga Y.</u> , Yano T, Kozuma S, Taketani Y	Aberrant implantation and growth of uterine leiomyoma in the abdominal wall after laparoscopically assisted myomectomy	Fertil Steril	92(5)	1747	2009
Takamura M, Koga K, <u>Osuga Y.</u> , Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, Yoshino O, Taketani Y	Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision	Hum Reprod	24(1 2)	3042- 3048	2009
Shi J, Yoshino O, <u>Osuga Y.</u> , Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yano T, Nishii O, Taketani Y	Bone morphogenetic protein-6 stimulates gene expression of follicle-stimulating hormone receptor, inhibin/activin beta subunits, and anti-Mullerian hormone in human granulosa cells	Fertil Steril	92(5)	1794- 1798	2009
Fu L, <u>Osuga Y.</u> , Yano T, Takemura Y, Morimoto C, Hirota Y, Schally AV, Taketani Y	Expression and possible implication of growth hormone-releasing hormone receptor splice variant 1 in endometriosis	Fertil Steril.	92(1)	47-53	2009

Kodama A, Yoshino O, <u>Osuga Y.</u> Harada M, Hasegawa A, Hamasaki K, Takamura M, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Takemura Y, Yano T, Taketani Y	Progesterone decreases bone morphogenetic protein (BMP) 7 expression and BMP7 inhibits decidualization and proliferation in endometrial stromal cells	Hum Reprod	25	751-756	2010
Koga K, Hiroi H, <u>Osuga Y.</u> Nagai M, Yano T, Taketani Y	Autoamputated adnexa presents as a peritoneal loose body	Fertil Steril.	93	967-968	2010
Ouyang Z, <u>Osuga Y.</u> Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Koga K, Yano T, Taketani Y	Interleukin-4 induces expression of eotaxin in endometriotic stromal cells	Fertil Steril.	94	58-62	2010
Koizumi M, Momoeda M, Hiroi H, Hosokawa Y, Tsutsumi R, <u>Osuga Y.</u> Yano T, Taketani Y	Expression and regulation of cholesterol sulfotransferase (SULT2B1b) in human endometrium	Fertil Steril.	93	1538- 1544	2010
Shi J, Yoshino O, <u>Osuga Y.</u> Nishii O, Yano T, Taketani Y	Bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) increases the expression of follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in human granulosa cells	Fertil Steril.	93	1273- 1279	2010

Harada M., Hiroi H., Fujiwara T., Fujimoto A., Kikuchi A., <u>Osuga Y.</u> , Momoeda M., Kugu K., Yano T., Taketani Y.	Case of chronic ectopic pregnancy diagnosed in which the complete shape of the fetus was visible by ultrasonography	J Obstet Gynaecol Res	36	462-465	2010
Hasegawa A., Yoshino O., <u>Osuga Y.</u> , Kodama A., Takamura M., Nishii O., Taketani Y.	Hyaluronic acid reagent suppressed endometriotic lesion formation in a mouse model.	Fertil Steril	93	2757-2759	2010
Hirata T., <u>Osuga Y.</u> , Takamura M., Kodama A., Hirota Y., Koga K., Yoshino O., Harada M., Takamura Y., Yano T., Taketani Y.	Recruitment of CCR6-expressing Th17 cells by CCL 20 secreted from IL-1 beta-, TNF-alpha-, and IL-17A-stimulated endometriotic stromal cells.	Endocrinology	151	5468-5476	2010
Hirota Y., Acar N., Tranguch S., Burnum K.E., Xie H., Kodama A., <u>Osuga Y.</u> , Ustunel I., Friedman D.B., Caprioli R.M., Daikoku T., Dey S.K	Uterine FK506-binding protein 52 (FKBP52)-peroxiredoxin-6 (PRDX6) signaling protects pregnancy from overt oxidative stress	Proc Natl Acad Sci U S A	107	15577-15582	2010
Isono W., Tsutsumi R., Wada-Hiraike O., Fujimoto A., <u>Osuga Y.</u> , Yano T., Taketani Y.	Uterine artery pseudoaneurysm after cesarean section: case report and literature review.	Minim Invasive Gynecol	17	687-691	2010