

生殖神経内分泌学における新しい視床下部調節因子

広島大学大学院総合科学研究科
浮穴 和義

はじめに

1970年代はじめにシャリーとギルマンにより生殖腺刺激ホルモンの放出を促進させる脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) が視床下部から発見されて以来、脊椎動物の生殖腺の発達と機能は視床下部ニューロンのGnRHに支配されていると考えられてきた。一方、生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する脳ホルモンの存在は長く不明であった。2000年に、広島大(現・早稲田大)の筒井和義教授らのグループは生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する新規の脳ホルモンを鳥類のウズラの視床下部から発見して、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) と名付けた [1]。この発見はこれまでの常識を覆すものであり、この研究分野に新しい領域が開拓されたと言っても過言ではないだろう。さらに、最近、GnRHを脳の上位から刺激するニューロペプチド (メタスチン) が同じく視床下部領域に存在し、GnRHの分泌を調節していることが明らかとなってきた。本稿ではGnIHを中心として、生殖神経内分泌学領域における最近の知見をまとめてみたい。

1. 生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH)

筒井教授らはウズラの脳からC-末端側にRFamide構造をもつ新規のニューロペプチドを同定した。この物質は、12アミノ酸残基からなるニューロペプチドであり、これまでに知られていない構造をもつ新規のRFamideペプチドであった。次に、単離した新規RFamideペプチドの抗体を作製し、免疫組織化学的解析により脳内でこのペプチドの局在と分布を調べた。その結果、新規RFamideペプチドは、視床下部の室傍核にあるニューロンの細胞体に局在しており、このニューロンの神経線維は正中隆起に終末していることが明らかになった。新規RFamideペプチドは正中隆起の終末から下垂体門脈に分泌された後に、腺性下垂体に作用し、何らかの腺性下垂体ホルモンの分泌調節に関わっていることが予想された。そこで、腺性下垂体の培養細胞を用いて新規

RFamideペプチドの生理作用をin vitroで解析した。その結果、新規RFamideペプチドは生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することが明らかとなり、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン (GnIH) と名付けた [1]。これまで生殖腺刺激ホルモンの放出はGnRHによって促進され、生殖腺が分泌する性ステロイドホルモンやインヒビリンといったホルモンによるネガティブフィードバックにより抑制されることが知られていた。生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する視床下部の液性因子の同定はこれが初めてである。その後の研究により、GnIHの生殖腺刺激ホルモン放出抑制作用はin vivoでの投与実験でも確認され、GnIHは生殖腺の発達と機能を抑制する重要な働きがあることが証明された [2]。

鳥類の生殖腺の発達は、光周期の影響を受けており、明期が長い長日の光条件下では生殖腺が発達して繁殖期を迎え、暗期が長い短日の光条件下では生殖腺が退化することが知られている。この光環境情報を体内の内分泌環境に変換する脳ホルモンが松果体で作られるメラトニンである。メラトニンが生殖を抑制することは古くから知られていたが、その作用機構は不明であった。筒井教授らのグループは、メラトニンがGnIHの発現を誘導することによって生殖腺の発達と機能を抑制しているのではないかと考え、メラトニンを合成・分泌する目と松果体を除去して脳内のメラトニンを無くしたり、メラトニンを投与したりすることにより、GnIHの発現量の変化をウズラで解析した。その結果、メラトニンはGnIHの発現を高めることがわかった [3]。さらに、GnIHニューロンにはMel_{1c}というメラトニン受容体が存在しており、メラトニンはこの受容体を介してGnIHの発現を誘導していることも明らかになった。メラトニンは暗期に松果体から放出されるホルモンであるため、暗期が長くなる短日条件下ではメラトニンの放出量が高まり、GnIHの発現が増加する。メラトニンのGnIHを誘導する作用により、短日下での生殖腺の退化が引き起こされると考えられる。これらの一連の研究から、脳ホルモンであるGnIHとメラトニンは外界の環境情報を生体内の生

理的環境に変える重要な役割を果たしていることが明らかとなり、光環境情報により調節される脳—腺性下垂体—生殖腺軸の理解が進展した。

GnIHの作用機構を明らかにするためには、GnIHの受容体を同定する必要がある。最近、同グループはGnIH受容体を同定して、これが新規のG-タンパク質共役型受容体であることを明らかにした[4]。GnIH受容体は腺性下垂体に発現しており、GnIHと特異的に生理的条件下で結合することから、GnIHは腺性下垂体に直接作用して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することが明らかになった。さらに、GnIH受容体は腺性下垂体のみならず、視床下部にも発現していることから、GnIHは視床下部のGnRHニューロンにも作用して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制すると考えられる。

鳥類で発見されたGnIHと構造の類似する同族ペプチドが他の脊椎動物にも存在していることが分かってきた[5]。最近、哺乳類のゴールデンハムスターにおいてもGnIHの同族ペプチドが存在すること、この哺乳類のGnIH同族ペプチドも生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することなどが明らかになった[6]。GnIHとGnIH同族ペプチドは鳥類や哺乳類のような高等動物では共通して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する作用があると考えられる。

2. メタスチン

メタスチンは、2001年にオーファン受容体のGPR54の内因性リガンドとして武田薬品工業のグループによって最初に発見されたペプチドであり、ガン転移抑制(metastasis)遺伝子であるKiSS-1遺伝子産物であった[7]。そのため欧米では、キスペプチンとも呼ばれている。当初ガン治療に役立つと思われていたメタスチンであるが、2003年にGPR54遺伝子の異常が、低ゴナドトロピン・性腺機能低下症と密接に結びついていることが報告され、メタスチンが性成熟に重要なペプチドであることが示された[8]。ちなみに、ヒトのメタスチンは上記GnIHと同様にRFamideペプチドである。さらに最近の研究から、メタスチンが性成熟のみならず、性ステロイドホルモンのフィードバック作用の中心的な働きをしていることが明らかとなってきた[9]。エストロゲンによるネガティブフィードバックとポジティブフィード

バックは古くより知られており、それぞれのターゲットは弓状核(ARC)のGnRHパルスジェネレーターと視索前野前腹側室周囲核(AVPV)のGnRHサージジェネレーターである。この2つのジェネレーターが、いずれもメタスチンニューロンである可能性が出てきた。エストロゲンが、なぜある部位ではポジティブに働き、別の部位ではネガティブに働くのか、げっ歯類におけるLHサージ発生の時間依存性とメタスチンとの関係はどうなっているのか、などのいくつかの疑問点は残されているが、今後の研究の進展が楽しみである。

おわりに

上述の通り、GnRHの放出に関する全く新しい視床下部調節因子がみつかった。生殖内分泌を司るニューロペプチドとしてGnIH・GnRH・メタスチンの3者の関係が脳内でどのようなになっているかは今後の解析に委ねられるが、いずれにしても非常に興味深い知見となるであろう。鳥類のウズラや哺乳類のラットやマウスだけでなく、われわれヒトを含めた霊長類での研究成果の蓄積と、それらの成果が生殖腺機能障害などの病気の治療に役立つことを期待したい。筒井教授らのグループは最近、ヒトにおけるGnIH同族ペプチドの同定と機能解析も進めているようである。

謝辞

執筆の機会を与えていただいた早稲田大の筒井和義教授に深謝いたします。

文 献

1. Tsutsui K, Saigoh E, Ukena K, Teranishi H, Fujisawa Y, Kikuchi M, Ishii S, Sharp PJ (2000) A novel avian hypothalamic peptide inhibiting gonadotropin release. *Biochem Biophys Res Commun* 275, 661-667.
2. Ubuka T, Ukena K, Sharp PJ, Bentley GE, Tsutsui K (2006) Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits gonadal development and maintenance by decreasing gonadotropin synthesis and release in male quail. *Endocrinology* 147, 1187-1194.
3. Ubuka T, Bentley GE, Ukena K, Wingfield JC, Tsutsui K (2005) Melatonin induces the expression of gonadotropin-inhibitory hormone in the avian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 3052-3057.
4. Yin H, Ukena K, Ubuka T, Tsutsui K (2005) A novel G protein-coupled receptor for gonadotropin-inhibitory hormone in the Japanese quail (*Coturnix japonica*): identification, expres-

- sion and binding activity. *J Endocrinol* 184, 257-266.
5. Tsutsui K, Ukena K (2006) Hypothalamic LPXRF-amide peptides in vertebrates: Identification, localization and hypophysiotropic activity (Review). *Peptides* 27, 1121-1129.
 6. Kriegsfeld LJ, Mei DF, Bentley GE, Ubuka T, Mason AO, Inoue K, Ukena K, Tsutsui K, Silver R (2006) Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 2410-2415.
 7. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Masuda Y, Ishibashi Y, Watanabe T, Asada M, Yamada T, Suenaga M, Kitada C, Usuki S, Kurokawa T, Onda H, Nishimura O, Fujino M (2001) Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 411, 613-617.
 8. Colledge WH (2004) GPR54 and puberty (Review). *Trends Endocrinol Metab* 15, 448-453.
 9. Smith JT, Clifton DK, Steiner RA (2006) Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling (Review). *Reproduction* 131, 623-630.