

ストレスによる生殖機能低下における Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) の意義

岩佐 武, 松崎 利也, 苛原 稔

徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

はじめに

Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) は視床下部で産生される神経ペプチドで、視床下部において GnRH 分泌抑制因子として作用する。また、一部の動物種において GnIH は下垂体門脈系を介して下垂体細胞に直接的に作用し、ゴナドトロピン分泌を抑制する。GnIH は性成熟や排卵機構の維持に重要な役割を果たす他、他の中枢神経系を介して生殖行動にも影響を及ぼすことが明らかにされている。

ストレスや低栄養など、生体環境が悪化した状況では生殖機能が抑制されることが知られているが、その機序については十分解明されていない。近年、われわれを含む複数の研究グループの検討により、GnIH がストレスによる生殖機能の低下に重要な役割を果たすことが明らかとなった。本稿ではこれらの研究結果について概説する。

GnIH と GnRH/ゴナドトロピン分泌および生殖行動との関係

2000年に筒井らによって同定された GnIH は視床下部で産生される神経ペプチドで、その神経細胞体は鳥類では室傍核、哺乳類では背内側部に分布している。GnIH ニューロンは視床下部内で GnRH を産生する神経細胞体に投射しており、GnRH の産生・分泌を抑制する[1]。また、GnIH は神経内分泌に重要な役割を果たす正中隆起にも投射していることから、下垂体門脈系を通じて下垂体からのゴナドトロピン合成と分泌を抑制していると考えられている。さらに、GnIH ニューロンは生殖行動に関わる複数の部位（視索前野、分界条床核、扁桃体）に神経投射しており、これらの神経核を介して生殖行動

を抑制することが報告されている[2]。排卵期になると GnIH の活動性が低下することから、この変化がきっかけとなって GnRH/LH 分泌の亢進と生殖行動の促進が誘起されると考えられている。すなわち、GnIH (の低下) は排卵を促進するだけでなく、妊娠の可能性が高い排卵期に生殖行動を促進することで妊娠率を高めていると推察される。

GnIH とストレスによるゴナドトロピン分泌抑制・生殖行動抑制との関係

ヒトにおいて、ストレスが排卵障害を引き起こし、月経不順や不妊症などの疾患の誘因となることが知られている。ヒトおよび実験動物を用いた検討から、ストレスによる排卵障害の主因は GnRH 分泌の低下であることが判明しているが、その機序については解明されていない。また、ストレスは生殖行動の低下を引き起こすが、その機序についてはこれまでほとんど検討されてこなかった。

われわれを含む複数の研究グループは、GnIH が GnRH/ゴナドトロピン分泌と生殖行動の両者に対して抑制的に作用する点に着目し、ストレス性生殖機能障害と GnIH との関係について検討を行ってきた。Bentley および Kaufer らは雄ラットを用いた検討により、心理ストレスの一種である拘束ストレスが、視床下部における GnIH の発現を高めることで血中ゴナドトロピン濃度を抑制することを明らかにした[3]。また、副腎を摘出したラットではストレスを負荷しても GnIH の発現が変化しないことから、ストレスによる副腎皮質ホルモンの増加が視床下部における GnIH の発現を高めると結論づけている。なお、副腎皮質ホルモンが GnIH 発現を増加させる現象は、視床下部神経培養を用いた *in vitro* 研究においても証明されている[4]。同様に、われわれは雌ラットを用いた検討により、lipopolysaccharide 投与による感染ストレスが視床下部の GnIH および GnIH 受容体の発現を高めること、および GnIH 発現と GnRH 発現が負の相関を示すことを明らかにした(図1)[5]。

連絡先：岩佐 武, 徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野

〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15

TEL : 088-633-7177

FAX : 088-631-2630

E-mail : iwasa.takeshi@tokushima-u.ac.jp

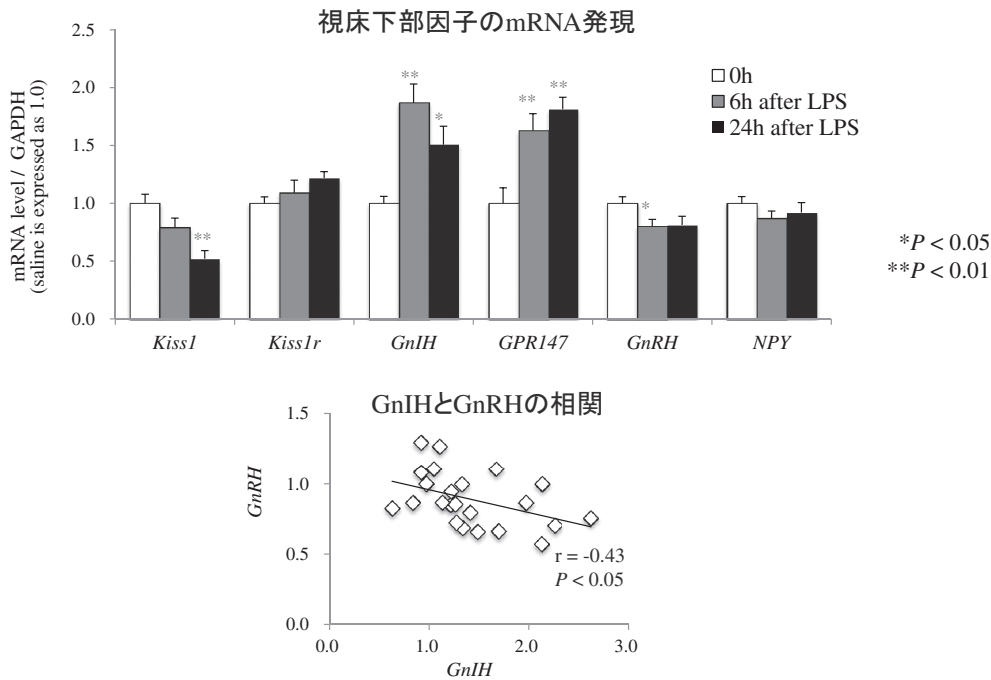


図1 雌ラットにおいて高度感染ストレスがGnIH/RFRPに及ぼす影響
 ・上段：高用量（5 mg/kg）のLPS投与により視床下部GnIHおよびGnIH受容体（GPR147）のmRNA発現が増加した。
 ・下段：GnIH発現とGnRH発現は有意な負の相関を示した。

この結果から、GnIHが心理ストレスだけでなく、感染ストレスに対しても感受性をもつことが判明した。なお、このようなGnIHの変化は軽度のストレスでは認められず、高度のストレス負荷によってのみ発動されることから、GnIHが比較的強固に保たれた生殖制御システムであることが推察される。

先に述べた通り、GnIHはGnRH/ゴナドトロピン分泌だけでなく生殖行動に対しても抑制的に作用することが判明している。ストレスによる生殖行動の抑制とGnIHとの関係についての興味深い研究結果が2015年にKauferらにより報告された[6]。この研究ではまず、雌マウスにおいてストレスがGnIH発現と生殖機能に及ぼす影響について検討し、慢性的な心理ストレス（拘束ストレス）がGnIH発現を高め生殖行動を抑制するだけでなく、妊娠率および産仔数を低下させることを明らかにした。次に、shRNAの中枢投与によりGnIHをノックダウンした個体に対して同様の検討を行い、これらの個体では慢性ストレスによる生殖行動の低下は認められず、妊娠率および産仔数の低下も認めないことを明らかにした。これらの結果は、ストレスによるGnIHの発現増加がGnRH/ゴナドトロピンの分泌抑制を引き起こすだけでなく、生殖行動の低下を介して妊娠率や産仔数にまで抑制的に作用することを示している。

おわりに

われわれを含む複数の研究グループの検討によって、GnIH作用の増加がストレスによる生殖機能低下の一因となっていることが明らかとなった。これらは、生体環境が悪化した状況下では一時的に生殖機能を抑制し妊娠を回避するという一種の防御反応と推察される。一方、これらの変化が過剰または長期に作用した場合は、排卵障害による月経不順や不妊症など、女性の健康状態を著しく損なう疾患の原因となり得る。今後、さらに検討がすすめられ、ストレス性の生殖機能低下のメカニズムが解明されるとともに、これらの疾患に対する治療法が確立されることが望まれる。

引用文献

1. Ubuka T, Son YL, Bentley GE, Millar RP, Tsutsui K (2013) Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH), GnIH receptor and cell signaling. *Gen Comp Endocrinol* 190, 10-17.
2. Piekarski DJ, Zhao S, Jennings KJ, Iwasa T, Legan SJ, Mikkelsen JD, Tsutsui K, Kriegsfeld LJ (2013) Gonadotropin-inhibitory hormone reduces sexual motivation but not lordosis behavior in female Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Horm Behav* 64, 501-510.
3. Kirby ED, Geraghty AC, Ubuka T, Bentley GE, Kaufer D (2009) Stress increases putative gonadotropin inhibitory hor-

- mon and decreases luteinizing hormone in male rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 11324-11329.
4. Gojska NM, Belsham DD (2014) Glucocorticoid receptor-mediated regulation of Rfrp (GnIH) and Gpr147 (GnIH-R) synthesis in immortalized hypothalamic neurons. *Mol Cell Endocrinol* 384, 23-31.
 5. Iwasa T, Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Munkhzaya M, Kawami T, Niki H, Kato T, Kuwahara A, Uemura H, Yasui T, Irahara M (2014) Hypothalamic Kiss1 and RFRP gene expressions are changed by a high dose of lipopolysaccharide in female rats. *Horm Behav* 66, 309-316.
 6. Geraghty AC, Muroy SE, Zhao S, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Kaufers D (2015) Knockdown of hypothalamic RFRP3 prevents chronic stress-induced infertility and embryo resorption. *Elife* 4, e04316.