

## 新規脳分子による新しい生殖制御機構の解明

Novel Mechanisms of the Regulation of Reproduction by Novel Brain Hormones

筒井 和義 (Tsutsui Kazuyoshi)

早稲田大学・教育総合科学学術院・教授



### 研究の概要

動物の生殖を制御する脳機構の新しい理解には、重要な新規脳分子を同定して、それらの生理作用、作用機構、発現制御機構などを明らかにする必要がある。1970年代始めにノーベル賞受賞者であるシャリーとギルマンにより哺乳類の脳から生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)が発見されたが、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年に我々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脳から発見して、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)と名付けた。GnIHの発見は従来の常識を覆すものである。本研究は、ヒトなどの霊長類から無脊椎動物にまで広く存在すると考えられるGnIH同族ペプチドを同定し、これらの新規脳分子による生殖制御機構の解明を目的に実施した。すでに、ヒトなどの霊長類からヌタウナギなどの無顎類に至る全ての脊椎動物からGnIH同族ペプチドの同定に成功しており、新規脳ホルモンであるGnIHとGnIH同族ペプチドによる新しい生殖制御機構の解明が期待される。

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・形態・構造

キーワード：視床下部ホルモン、脳下垂体ホルモン、発現制御、シグナル伝達、生殖

### 1. 研究開始当初の背景

1970年代に哺乳類から生殖腺刺激ホルモンの放出を促進する生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)が発見されて以来、脊椎動物の生殖腺の発達と機能維持はこの古典的脳ホルモンである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、我々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。この発見は当時の常識を覆すものであり、関連研究分野に多くのインパクトを与えた。

### 2. 研究の目的

GnIHによる新しい生殖制御機構の解明には、ヒトを含めた他の動物からGnIH同族ペプチドを同定する必要がある。本研究は、霊長類から無脊椎動物にまで広く存在すると考えられるGnIH同族ペプチドを同定し、これらの新規脳分子による新しい生殖制御機構の解明を目的とする。

### 3. 研究の方法

**【項目1】** 霊長類（ヒトなど）から無顎類（ヌタウナギなど）に至る脊椎動物の脳からGnIH同族ペプチドを同定し（高速液体クロマトグラフシステム、ペプチド合成装置を購入）、GnIHとGnIH同族ペプチドの起源と構造の分子進化を解析する。**【項目2】** GnIHと新たに同定したGnIH同族ペプチドの生殖腺の発達と機能維持における生理作用を解析する。**【項目3】** GnIHとGnIH同族ペプチドの受容体を同定して、これらの新規脳分子の作用機構を解析する（蛍光顕微鏡、CCDイメージングシステムを購入）。**【項目4】** GnIHとGnIH同族ペプチドの発現を制御する脳分子を同定して、これらの新規脳分子の発現制御機構を解析する。

### 4. これまでの成果

平成18年度から平成20年度までの3年間の研究により、以下の新規の重要な研究成果が得られた。

- (1) 霊長類（ヒトなど）、哺乳類（ヒツジなど）、鳥類（ムクドリなど）、両生類（カエル）、魚類（キングギョなど）、無顎類（ヌタウナギなど）

#### [4. これまでの成果 (続き)]

の脳から GnIH と GnIH 同族ペプチドを同定して、GnIH と GnIH 同族ペプチドは C-末端側に共通構造を持つことやこれら新規脳分子の起源は無顎類に遡ることを明らかにした。(2) 霊長類、哺乳類、鳥類などの高等脊椎動物では、GnIH と GnIH 同族ペプチドは脳下垂体の生殖腺刺激ホルモン産生細胞と視床下部の GnRH ニューロンに作用して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することを明らかにした (図)。(3) これらの高等脊椎動物では、GnIH と GnIH 同族ペプチドは生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制して生殖腺の発達と機能維持を抑える働きがあることを明らかにした。(4) GnIH と GnIH 同族ペプチドの発現をメラトニンが誘導することを明らかにした。

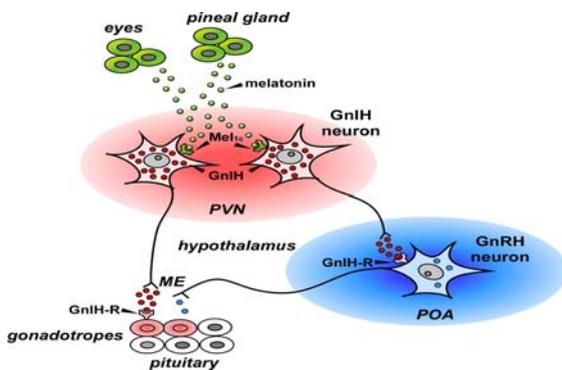


図 The proposed mechanisms of action of GnIH on gonadotropin synthesis and release and the action of melatonin on GnIH expression. [Selected for the cover of the issue (vol. 85, 2009) of *Prog. Neurobiol.* (Tsutsui, Review, IF = 11.3)]

#### 5. 今後の計画

[項目1] 原索動物であるホヤ(尾索動物)とナメクジウオ(頭索動物)そしてタコ(軟体動物)の脳からGnIH同族ペプチドを同定し、分子系統樹を作成してGnIHとGnIH同族ペプチドの起源と分子進化を明らかにする。[項目2] GnIHと同定したGnIH同族ペプチドの標的細胞内における生殖腺刺激ホルモン放出制御に至る分子カスケードを解析し、これら新規脳分子の作用機構を明らかにする。[項目3] GnIHとGnIH同族ペプチドの発現制御を性ステロイドの作用に着目して解析し、これら新規脳分子の発現制御機構を明らかにする。予想以上の研究進展により、当初の計画に以下の研究項目を追加する。[項目4] 生殖腺に発現するGnIHとGnIH同族ペプチドによる生殖の局所制御の解析、[項目5] 生殖機能障害の新しい治療薬の開発に向けたGnIHの基盤研究、[項目6] 新規脳分子であるkisspeptinの同定と機能解析。

以上の研究により、新規脳分子による新しい生殖制御機構の解明が期待される。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)  
(研究代表者は太字、研究分担者は二重下線、連携研究者は一重下線)

#### [発表論文]

Y. R. Lee (筆頭), **K. Tsutsui (最終)**, et al. (著者 13 名) Molecular evolution of multiple forms of kisspeptins and GPR54 receptors in vertebrates. *Endocrinology* 印刷中, 2009.

**K. Tsutsui (単独)**. Review: A new key neurohormone controlling reproduction, gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Biosynthesis, mode of action and functional significance. *Prog. Neurobiol.* 印刷中, 2009.

**K. Tsutsui (単独)**. Review: Neurosteroids in the Purkinje cell: Biosynthesis, mode of action and functional significance. *Mol. Neurobiol.* 37:116-125, 2008.

**K. Tsutsui (筆頭)** et al. (著者 5 名)  $7\alpha$ -Hydroxypregnenolone mediates melatonin action underlying diurnal locomotor rhythms. *J. Neurosci.* 28:2158-2167, 2008.

V. S. Chowdhury (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者 6 名) Melatonin stimulates the release of growth hormone and prolactin by inducing the expression of frog growth hormone-releasing peptide (fGRP) and its related peptide. *Endocrinology* 149:962-970, 2008.

T. Ubuka (筆頭), **K. Tsutsui (8 番目)** et al. (著者 9 名) Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and -II neurons in European starling brain. *Endocrinology* 149:268-278, 2008.

K. Sasahara (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者 7 名) Mode of action and functional significance of estrogen inducing dendritic growth, spinogenesis and synaptogenesis in the developing Purkinje cell. *J. Neurosci.* 27:7408-7417, 2007.

T. Ubuka (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者 5 名) Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits gonadal development and maintenance by decreasing gonadotropin synthesis and release. *Endocrinology* 47:1187-1194, 2006.

L. J. Kriegsfeld (筆頭), **K. Tsutsui (5 番目)** et al. (著者 6 名) Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains of mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:2410-2415, 2006. 他 70 編

[受賞] **Farner Medal**, International Society for Avian Endocrinology, 2008. 他 8 件

ホームページ等

<http://www.f.waseda.jp/k-tsutsui/index.html>