

## 【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



### 研究課題名 生殖制御における新規脳内分子機構の解明

早稲田大学・教育総合科学学術院・教授

つつい かずよし  
筒井 和義

研究分野：比較内分泌学、神経内分泌学、生殖生物学

キーワード：視床下部ホルモン、下垂体ホルモン、生殖

#### 【研究の背景・目的】

生殖は子孫を残すため最も重要な生命活動の一つである。動物の生殖を制御する脳内分子機構の新しい理解には、まず重要な新規脳ホルモンを同定し、その生理作用、作用機構、発現制御機構などを解明する必要がある。生殖制御の脳機構は古典的脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(gonadotropin-releasing hormone; GnRH)の働きにより説明がなされてきたが、我々が発見した新規脳ホルモンである生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(gonadotropin-inhibitory hormone; GnIH)により、それまでの定説が覆された。我々はGnIHを鳥類から発見したが、ヒトやサルなどの霊長類から魚類に至る全ての脊椎動物にGnIHが存在することを明らかにした。本研究では、動物の生殖を制御する新規脳ホルモンであるGnIHに着目して「生殖制御における新規脳内分子機構の解明」を目的として、GnIH作用の分子機構とGnIH発現の分子制御機構を明らかにする。また、GnIH遺伝子のノックダウン、ノックアウトによりGnIH作用の生理的意義とGnIHの新しい生理作用を明らかにする。さらに、ヒトのGnIHに着目したヒト生殖機能異常の分子基盤を得る。一方、GnIHは無脊椎動物にも存在する可能性があり、本研究では、生物学的観点から動物界におけるGnIHの起源と分子進化を明らかにする。

#### 【研究の方法】

**GnIH 生殖抑制作用の分子機構の解明:**GnIH 受容体 (GPR147) を同定しており、GnIH 標的細胞におけるGnIHのシグナルカスケードを解析する。

**GnIH発現の分子制御機構の解明:**生殖抑制作用のあるメラトニンによるGnIH発現の分子制御機構を解析する。また、生殖制御鍵遺伝子DIO2によるGnIH発現制御機構、さらにストレスによるGnIH発現変動機構を解析する。

**生殖腺におけるGnIHの局所作用機構の解明:**GnIHとGnIH受容体は脳他に生殖腺にも発現しており、GnIHによるステロイドホルモン合成制御機構と生殖細胞の分化・成熟機構を解析する。

**GnIHによる生殖行動の発現制御機構:**GnIHニューロンは生殖行動を支配する脳幹ニューロンに投射しており、GnIHによる生殖行動の発現制御機構を解析する。

**GnIH 遺伝子のノックダウン、ノックアウトによるGnIH作用の生理的意義の解明:**GnIH siRNAによるGnIH遺伝子ノックダウンとGnIH遺伝子ノックアウトにより、GnIHの生殖抑制作用の生理的意義とGnIHの新しい生理作用を解析する。

**GnIHによるヒト生殖機能異常分子機構の解明:**生殖腺刺激ホルモン分泌調節の破綻はヒトの生殖機能障害の原因となる。GnIHはヒトの脳にも存在する。ヒトのGnIH遺伝子とGnIH受容体遺伝子の変異解析と変異GnIHと変異GnIH受容体の機能解析を行い、ヒトの生殖機能障害にGnIHとGnIH受容体が関与することを明らかにする。

**動物界におけるGnIHの起源と分子進化の解明:**GnIHは脊椎動物に広く存在し、GnIHの起源は無顎類に遡ることを明らかにしている。本研究では、動物界におけるGnIHの起源と分子進化を明らかにするために、原索動物や無脊椎動物からGnIHを同定して、GnIH遺伝子のシクエンシー解析を行う。

#### 【期待される成果と意義】

独自の発想により、研究代表者は生殖機能を抑制する新規脳ホルモンであるGnIHを発見して、生殖制御の脳内機構に新しい概念が生まれた。この発見はそれまでの常識を覆すものであり、現在GnIH研究の進展は世界的に注目されている。本研究の進展により、古典的な理解とは遥かにかけ離れた「生殖制御における新規脳内分子機構」の解明が期待される。また、GnIHによる生殖機能異常の分子機構の解明が期待される。さらに、本研究により、動物界におけるGnIHの起源と構造の分子進化という生物学的に重要な成果が期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

Tsutsui et al. (2000) *BBRC* 275, 661-667  
Yoshimura et al. (2003) *Nature* 426, 178-181  
Ukena & Tsutsui (2005) *Mass Spectrom Rev* 24, 469-486 (review)  
Ubuka et al. (2005) *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 3052-3057 *Nat Reviews Highlight*  
Kriegsfeld et al. (2006) *Proc Natl Acad Sci USA* 103, 2410-2415  
Ubuka et al. (2008) *Endocrinology* 149, 268-278.  
Nakao et al. (2008) *Nature* 452, 317-322  
Kagami et al. (2008) *Nat Genetics* 40, 237-242  
Sekita et al. (2008) *Nat Genetics* 40, 243-248  
Ubuka et al. (2009) *PLoS ONE* 4, e8400  
Tsutsui (2009) *Prog Neurobiol* 88, 76-88 (review)  
Doi et al. (2010) *Nat Medicine* 16, 67-74  
Tsutsui et al. (2010) *Front Neuroendocrinol* (review), in press

#### 【研究期間と研究経費】

平成22年度－26年度  
167,400千円

#### 【ホームページ等】

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