



PRESS RELEASE

大学記者クラブ加盟各社 御中

平成25年8月22日
岡山大学

性腺刺激ホルモン放出ホルモンGnRH分泌調節の新機構を解明

概要：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の大塚文男教授（総合内科学分野）、寺坂友博大学院生（腎・免疫・内分泌代謝内科学分野）の内分泌研究グループは、生殖機能を司るキスペプチンという物質が、脳の視床下部から分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）を調節する新しい仕組みについて、マウスのモデル細胞を用いて突き止めました。

本研究成果は2013年7月20日、内分泌学の国際誌『Molecular and Cellular Endocrinology』に掲載されました。

キスペプチンは脳内の視床下部の細胞から放出されるタンパク質で、近年の研究から生殖機能や思春期の発来に重要であることが知られています。卵巣で産生されたエストロゲンは、脳の視床下部へ情報を伝えて、GnRHの分泌を調節しています。キスペプチンは、このエストロゲンによるフィードバックという仕組みのなかで中心的な役割を果たしています。

今回の研究では、キスペプチンによるGnRH分泌の調節において、BMP-4という別のタンパク質がキスペプチンの作用を制御することを明らかにしました。未だ十分に分からない思春期発来や排卵・閉経の機序の解明において、興味深い成果であると考えられます。

<業績>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の大塚文男教授らの内分泌研究グループは、米国カリフォルニア大学サンディエゴ UCSD の Lawson M.A. 博士らとの共同研究で、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)の分泌調節において、BMP-4 がエストロゲンとキスペプチンによる GnRH 分泌へのフィードバックの仕組みを抑制することを、視床下部の神経細胞（マウス GT1-7 細胞）を用いて世界で初めて明らかにしました。

視床下部の神経細胞から分泌される GnRH は、10 個のアミノ酸からなるペプチドで、律動的に分泌されます。GnRH は脳下垂体に働きかけて卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体形成ホルモン(LH)の分泌を刺激し、FSH の作用によって卵巣からは女性ホルモンであるエストロゲンが産生されます。視床下部からの GnRH の分泌リズムは、思春期の発来や性成熟を起し、正常な性周期を形成するのに非常に重要です。

一方、卵巣から分泌されたエストロゲンは、視床下部に GnRH を分泌調節する指令をフィードバックしていますが、このエストロゲンから GnRH 分泌への指令伝達の役割は、キスペプチンニ

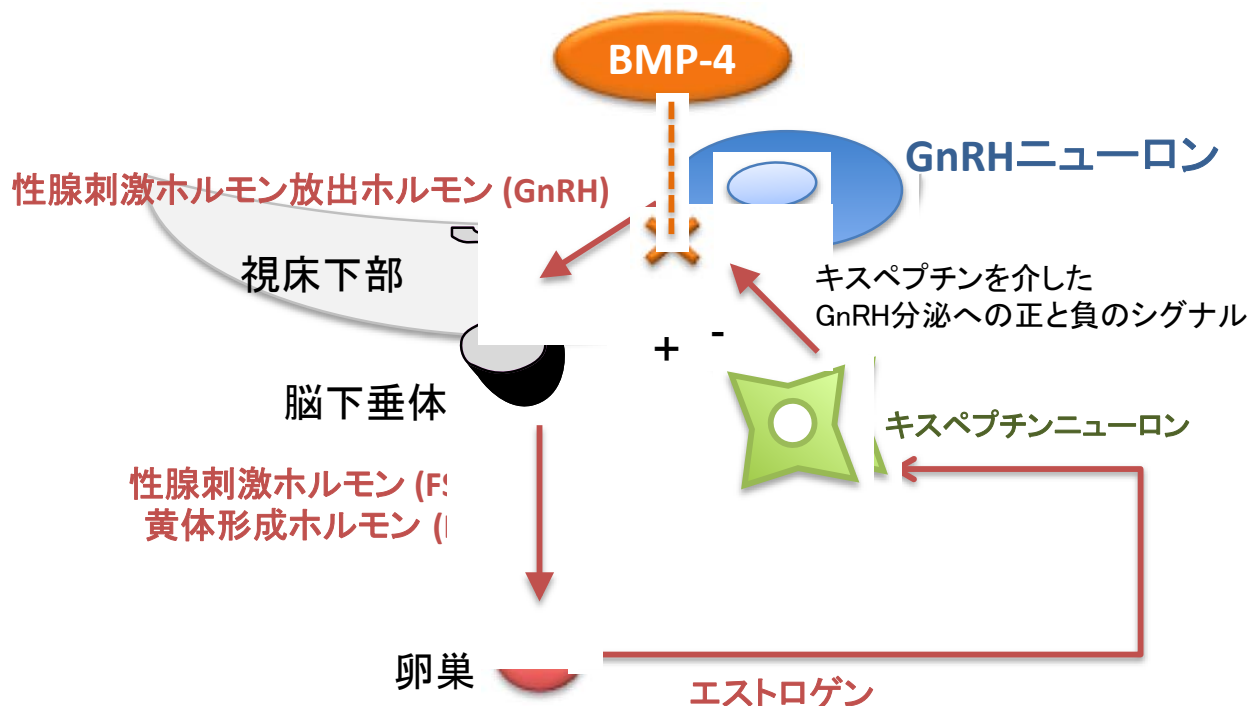


PRESS RELEASE

ニューロン細胞により担われています（下図参照）。キスペプチンは、2001年にヒトの胎盤から発見された生理活性ペプチドであり、当初は腫瘍の転移を抑制する物質として考えられていましたが、2003年にキスペプチンの受容体である GPR54 の遺伝子に異常があると性成熟が起こらないことが分かり、キスペプチンの生殖機能における重要性が明らかとなってきました。

今回の研究では、卵巣のエストロゲンから視床下部の GnRH 分泌へのフィードバックの仕組みにおいて、キスペプチンがこの調節を強化すること、このキスペプチンの作用に対して BMP-4 というタンパク質が抑制的に作用し、さらにキスペプチンも BMP-4 の働きを抑制するという、双方向性の制御の仕組みがあることを突き止めました。

エストロゲンからキスペプチンを介した 視床下部GnRH分泌の調節とBMP-4による抑制の仕組み



<見込まれる成果>

視床下部の GnRH と卵巣のエストロゲン分泌の間を仲介するフィードバックの仕組みは、未だ十分に知られていません。また、思春期の発来や性周期の異常をきたす間脳や視床下部の病気のうち、病態の多くは不明です。キスペプチンと、それを取り巻く調節因子 BMP-4 に着目することで、今後、生殖機能異常における新しい診断・治療の標的分子となる可能性が期待されます。



PRESS RELEASE

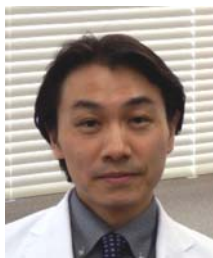
<補 足>

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）科学研究費を受けて実施しました。

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23880664>

発表論文： Terasaka T, Otsuka F, Tsukamoto N, Nakamura E, Inagaki K, Toma K, Ogura-Ochi K, Glidewell-Kenney C, Lawson MA, Makino H: Mutual interaction of kisspeptin, estrogen and bone morphogenetic protein-4 activity in GnRH regulation by GT1-7 cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 20. pii: S0303-7207(13)00303-1. (doi: 10.1016/j.mce.2013.07.009.)



大塚文男 教授



寺坂友博 大学院生

<お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

総合内科学 教授

(氏名) 大塚 文男

(電話番号) 086-235-7342

(FAX番号) 086-235-7345

(URL) <http://okayama-u-sougounaika.jp/>