

## 女性ホルモンが脳に語りかけ排卵を引き起こす仕組みを解明

—家畜の繁殖や人間における生殖医療への応用に期待—

### 【ポイント】

家畜や人間など、ほ乳類の雌では周期的に排卵がおこる。卵巣内に排卵間近の成長した卵胞があると、ここから大量の女性ホルモン（エストロジェン）が血液中に放出され、脳に達する。エストロジェンは脳の生殖中枢である「キスペプチンニューロン」とよばれる細胞を活性化し、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）や黄体形成ホルモンを大量に放出させ、ついには排卵を引き起こす。名古屋大学大学院生命農学研究科の富川順子研究員、上野山賀久助教と東村博子准教授らのグループは、生殖中枢であるキスペプチンニューロンにおいて、遺伝子を巻き取って収納しているヒストンというタンパクにエストロジェンが働き、キスペプチン遺伝子を発現させ、排卵を促す仕組みを、世界で初めて明らかにし、卵巣と脳の間密接なつながりを示した。

### 【背景】

#### <背景 1>

卵巣には液体の詰まった風船のような構造物、卵胞があり、その中に卵子がしまわれている。卵胞はホルモンの働きで徐々に大きくなり、ついには破裂し、卵子が外へ飛び出す、つまり排卵が起こる。成熟した大きな卵胞から分泌される大量のエストロジェンは、脳に働き、キスペプチン発現を促進し、GnRH の放出を促し、排卵を引き起こす。一方、発育途上の小さな卵胞から放出される少量のエストロジェンは、逆に、キスペプチンや GnRH の分泌を抑制しながら、未熟な卵胞が徐々に発育するようにする働きがある。脳はこのように、エストロジェンの血中濃度を指標として卵胞の発育状態をモニターしつつ、排卵のタイミングを図っている。GnRH は 1960 年代に発見され、生殖系を支配する脳ホルモンとして一躍注目されたが、その後エストロジェンという女性ホルモンが、どのように GnRH 分泌を促進したり、逆に抑制したりするのかは、永年の謎であった。2001 年に日本の科学者により発見されたキスペプチンは、エストロジェンの信号を脳内で受け取り、GnRH の分泌を制御する中枢として注目されている。脳にある 2 つのキスペプチンニューロン細胞集団のうちの一つは、エストロジェンがキスペプチンの産生を刺激するため排卵中枢と考えられる。もう一つの細胞集団ではエストロジェンがキスペプチン産生を抑制することから、卵胞の発育を制御する中枢と考えられている。キスペプチンニューロンには、GnRH ニューロンと異なり、エストロジェンを感知するためのエストロジェン受容体があることから、エストロジェンの上記の 2 つの相反する作用を仲介する細胞として着目されていたものの、どのような仕組みでエストロジェンが 2 つのキスペプチン集団におけるペプチド産生を、場所によって逆向性にコントロールするかは不明であった。

#### <背景 2>

ほ乳類において遺伝子本体である DNA は、細胞内でヒストンと呼ばれるタンパク質に

巻き付いた形状で存在し、この構造はクロマチンとよばれる。このようなクロマチンは凝集した構造をとっており、DNAを活性化させる物質のアクセスを妨げる役割を担っており、これによりむやみに遺伝子発現がおこらない仕組みをつくりあげている。

### 【研究の内容】

本研究は、脳内の前方のキスペプチンニューロン集団において、卵巣から分泌されたエストロジェンがキスペプチン遺伝子領域のヒストンタンパク質のアセチル化とよばれる化学変化を促すことによって、クロマチン構造を緩め、その結果としてキスペプチン遺伝子の発現を促すことを明らかにした。その際、エストロジェンと合体したエストロジェン受容体タンパクが、遺伝子発現を司るプロモーター領域に結合すること、さらに、プロモーター領域の少し後方にあるエンハンサーとよばれる遺伝子発現の調節に重要な領域がこのプロモーター領域に接近し、キスペプチン遺伝子を促すことを、遺伝子改変マウスなどを用いて明らかにした。一方で、エストロジェンによってキスペプチン産生が抑制される脳内後方のキスペプチンニューロン集団では、エストロジェンによってヒストンタンパク質のアセチル化が抑制されるなど、脳内前方の集団とは真逆のことが起こることも確かめられた。

以上の結果より、成熟した卵巣から分泌されるエストロジェンは、脳内前方のキスペプチン細胞において、キスペプチン遺伝子のクロマチン構造を緩めてこの遺伝子の発現を促すことが明らかとなり、本研究により女性ホルモンが脳に語りかけ、排卵にいたる過程を制御する仕組みが分子レベルで明らかとなった。

### 【成果の意義】

本研究での発見は、ほ乳類における生殖制御メカニズムの根幹部分の解明につながるものである。現在、家畜の繁殖や人間における生殖医療は、卵子や精子を取り出し、妊娠させるという人工生殖が主である。本研究が解明したメカニズムは、不妊の原因であるホルモン分泌の異常の原因を探り、家畜や人間での根本的な不妊治療技術を開発することにつながるものと期待される。本研究は4月9日付（米国時間）で、米国科学アカデミー紀要（PNAS）に掲載される。

### 【用語説明】

**キスペプチン**:2001年に日本人により発見された神経ペプチドである。2003年に、大人になっても性成熟に達しない男女で、キスペプチンやその受容体遺伝子の突然変異が発見された事をきっかけとして、このペプチドの生殖における重要性が明らかとなり、家畜生産や生殖医療分野でも注目されている。

【論文名】 Epigenetic regulation of *Kiss1* gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain.