

## 交尾が排卵を引き起こすしくみを世界で初めて発見

—哺乳類の生殖制御メカニズム、家畜やヒトの様々な排卵障害の解明に期待—

### 【ポイント】

- ・ 交尾が排卵を引き起こすしくみを解明
- ・ 哺乳類に進化的に古くからそなわる生殖制御メカニズムに新たな知見
- ・ 家畜やヒトにおける排卵障害の解明につながる

### 【概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の井上直子助教及び束村博子准教授らの研究グループは、交尾による物理的な刺激が排卵を引き起こすしくみ（交尾排卵）を世界で初めて明らかにしました。研究グループは、交尾排卵動物の一種であるスunks（ジャコウネズミ）を用いて、交尾由来の刺激が脳に存在するキスペプチンニューロンを活性化させることによって排卵を誘起することを示し、哺乳類において進化的にもっとも古いとされる排卵のメカニズムを明らかにしました。

生殖は、子孫をつくり種を保存するための重要な機能です。ウシやブタなどの家畜を効率的に生産するためには、生殖のメカニズムを解明する事がとても重要です。動物やヒトは、卵子の発育や排卵、受精、妊娠などさまざまな過程を経ることにより次世代を生み出します。卵巣からの卵子の放出を「排卵」とよび、放出された卵子がその後精子と出会えば、受精し、次世代となる胎仔へと発生していきます。排卵のメカニズムを明らかにすることによりはじめて、家畜やヒトにおける排卵障害による不妊の治療法を開発することができます。交尾排卵を示す動物としては、ウサギやネコがよく知られていますが、今回実験に用いたスunksは、これらの動物よりもヒトの祖先に近い種であると考えられています。驚くべきことにヒトでも性交による刺激が排卵を引き起こすことが報告されており、交尾排卵はすべての哺乳類において、もともと備わっているメカニズムであると考えられています。

本研究での発見は、哺乳類における生殖制御メカニズムを解明することに貢献でき、家畜やヒトにおける様々な排卵障害の解明の一助につながると期待されます。

本研究成果は米国科学アカデミー紀要に 10 月 10 日の付けでオンライン掲載されました。

### 【背景】

哺乳類には、自然排卵と交尾排卵という 2 つの異なる排卵メカニズムが存在します。ラットやマウス、ブタやウシ、ヒトなどの自然排卵動物の雌は、性成熟を迎えると交尾刺激なしに卵巣において、卵胞の成熟、排卵が周期的に生じます。これらは発情周期と呼ばれ、発情周期に従って卵巣から分泌されるエストロゲンが脳や下垂体において性腺刺激ホルモン放出ホルモンや黄体形成ホルモンのサージ状分泌を誘起することによって排卵を引き起こします。一方、スunksやウサギ、ネコなどの交尾排卵動物は、発情周期が存在せず、交尾刺激によってのみ排卵が生じます。この交尾刺激は、膣や子宮頸管から脳に伝わり排卵を誘起することがこれまで報告されてきましたが、交尾が脳内でどのようなニューロンを活性化させるかといった詳細なメカニズム

は謎に包まれていました。

### 【研究成果】

研究グループは、スunksのキスペプチンをコードする *Kiss1* 遺伝子ならびに、キスペプチンの受容体である *Gpr54* 遺伝子をクローニングし、これらの遺伝子が脳内の視床下部に発現していることを明らかにしました。次に、遺伝子配列から明らかにしたスunksキスペプチンタンパクを合成し、これをスunksに皮下投与すると、交尾刺激がなくても排卵を引き起こせることを明らかにしました。また、キスペプチン投与による排卵誘起効果が、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の拮抗薬の前投与でまったく見られなくなることから、キスペプチンは GnRH の放出を介して排卵を引き起こすことを示しました。さらに、スunksの視床下部において、*Kiss1* 遺伝子の発現部位を確認したところ、視索前野および弓状核の2つの脳領域に局在しており、視索前野では卵巣からのエストロゲンによって促進的に、弓状核では抑制的に制御されていました。また、交尾によって、スunks脳におけるキスペプチンニューロンが活性化しているかどうかを、細胞の活性化のマーカーである c-Fos を指標として確認したところ、交尾によって視索前野のキスペプチンニューロンが活性化されていることを明らかにしました。以上の結果より、スunksにおいて交尾刺激は、視索前野のキスペプチンニューロンを活性化させることによって GnRH 分泌を刺激し、排卵を誘起していることが示唆されました。

本研究は、生研センター「新技術・新分野創出のための基礎研究推進事業」、科学研究費補助金により実施しました。

### 【用語説明】

スunks

和名をジャコウネズミ、英名を Musk shrew、学名を *Suncus murinus* といい、原始的な有胎盤哺乳類の1つである食虫目に属する。アジアの熱帯・亜熱帯に分布しており、日本においても長崎を北限として南西諸島に生息が確認されている。本研究で用いたスunksは1991年ネパールのカトマンズで捕獲され、名古屋大学で実験動物化され維持されてきた動物である。実験動物学の分野で、齧歯目と区別するために学名に由来するスunksという名称が提唱されている。

キスペプチン

2001年に孤児受容体 GPR54 の内因性リガンドとして発見されたペプチド。癌転移抑制遺伝子として報告されていた *Kiss1* 遺伝子によりコードされるため、発見当初はメタスチンと命名された。2003年に、GPR54 突然変異をもったヒトにおいて性成熟が見られないことが発見されて以来、キスペプチンが生殖を制御する因子として着目されている。

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)

脳視床下部に存在する GnRH ニューロンから放出される神経ペプチドであり、下垂体に作用して黄体形成ホルモン (Luteinizing hormone, LH) ならびに卵胞刺激ホルモン (Follicle-stimulating hormone, FSH) 分泌を促進することにより、卵胞発育や排卵を制御するホルモン。