

新規生理活性物質キスペプチン Kisspeptin と性機能調節神経系 ～新しい間脳(視床下部)一下垂体一性腺系機能概念の構築～

Newly Bioactive Peptide “Kisspeptin” and Its Role for the Neuronal Regulation System for Reproduction ～New Aspect of Hypothalamus-Pituitary-Gonad (HPG) Axis～

小澤 一史, 託見 健, 澤井 信彦, 岩田 衣世, 中根 亮, 飯島 典生
Hitoshi Ozawa, Ken Takumi, Nobuhiko Sawai, Kinuyo Iwata, Ryo Nakane and Norio Iijima

日本医科大学大学院医学研究科生体制御形態科学分野

要 旨 新規に発見された生理活性ペプチドである“キスペプチン kisspeptin”とその受容体である Kiss1r (または GPR54) は、生殖機能を考える上で極めて重要な因子である。キスペプチンあるいはその受容体遺伝子の変異により、深刻な低ゴナドトロピン性性腺低形成症が誘発されることが報告されている。キスペプチンは視床下部の領域に発現し、性機能調節に関わる重要な神経である GnRH ニューロンに直接線維投射をし、GnRH 分泌を制御すると考えられる。キスペプチンニューロンには明確な性差があり、性ステロイドホルモンによるフィードバック制御と深く関連している。また、キスペプチンニューロンの一部は dydorphan や neurokinin B といった別の神経ペプチドと共存するものもある。キスペプチンは、GnRH ニューロン活性の誘発因子として、性機能調節、特に思春期誘発にも深い関連性を有し、重要な働きを示す。本稿においては、キスペプチンニューロンの形態学的特徴、機能的な特徴について解説し、新しい性機能調節軸の構築について提言する。

キーワード：キスペプチン、キスペプチン受容体、性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)、思春期、生殖制御

1. はじめに

種の保存は、生物にとって極めて重要な本能活動、すなわち「生殖」によってなされる。生殖機能を発揮することが出来るようになる時期が「思春期 puberty」であり、この思春期は子供から大人へのゲートであり、これを通り抜けることによって、身体的にも、精神的にも成熟し、大人としての社会活動、行動に適応する身体の仕組みが構築されると定義される。従って、健やかに思春期を迎え、通過することは、健康な身体、精神を構築するために極めて重要なステップと認識される。この思春期が誘発される詳細な神経機能メカニズムは未だ十分な解明がなされていないが、神経内分泌学的、臨床内分泌学的には以下のように解釈されていた。すなわち、思春期以前の状態では、下垂体の性腺刺激ホルモンである FSH (follicle-stimulating hormone 卵巣刺激ホルモン) と LH (luteinizing hormone 黄体形成ホルモン) の分泌は低く、間脳の視床下部に存在する性腺刺激ホルモン放出ホルモン (gonadotropin releasing hormone GnRH) のレベルが低いことに起因する。この視床下部一下垂体一性腺系(軸) (hypothalamo-pituitary-gonadal axis; HPG axis) の状態は、いわゆる負の

フィードバック機構の概念では説明がつかず、中枢性の強い制御機構が存在することが想定された。これらの背景をもとに、思春期における HPG axis の活性化には、特に視床下部の GnRH ニューロンの神経制御、具体的には GABA ニューロンと glutamate ニューロンによる調節が重要と考えられてきた。

近年、ヒトにおいて遺伝的に低ゴナドトロピン性性腺低形成症 idiopathic hypogonadotropic hypogonadism の患者で、G-protein coupled receptor (GPCRs) の一つで、オーファン受容体の一つである GPR54 の遺伝子における変異が発見され、この GPR54 が HPG axis の活性化に重要な意味を持つことが明らかとなった^{1,2)}。その後、この GPR54 に対する ligand として、新規生理活性物質であるキスペプチン kisspeptin (またはメタスチン metastin と呼ばれることがある) が発見され、Kisspeptin-GPR54-GnRH という新しいラインが構築され、kisspeptin による GnRH ニューロンの制御、すなわち kisspeptin による HPG axis 制御という新しい概念が認められつつある³⁻⁶⁾。そして、この新しい仕組みが「思春期」発動を誘導する重要な因子であること、その誘導過程には摂食やエネルギー代謝の調節系、ストレス応答調節系、そして概日周期の制御系といった神経制御システムも深く関わる可能性が示唆されている。

本稿においては、この新しい Kisspeptin-GPR54-GnRH シ

〒113-8602 東京都文京区千駄木 1-1-5
E-mail: hozawa@nms.ac.jp
2011年5月15日受付

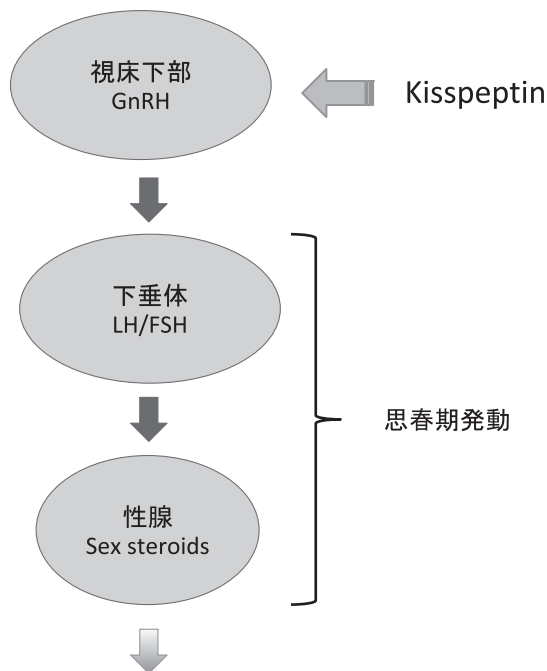


図1 視床下部-下垂体-性腺軸の活性化と思春期発動の繋がりを示す。Kisspeptinによる視床下部GnRHニューロンの活性化がトリガーとなり、思春期発現が誘導される。

システムを解説し、性機能調節神経系の up-date について解説する。

2. Kisspeptin と GPR54 (kisspeptin 受容体) の名称表記

Kisspeptin が発見され、生殖神経内分泌、神経科学の領域に拡がりを示し始めてから約10年になる。この間、kisspeptin やその受容体である GPR54 に関する研究は非常に拡がりを見せ、多数の研究報告がなされるようになってきた。そもそも、ヒトの悪性黒色腫の癌転移を抑制する物質として同定された遺伝子の蛋白であり、その抑制配列 (suppressor sequence; ss) の意から、遺伝子コード名は KISS1 と命名されている⁷⁾。"KI" は、この新規生理活性ペプチドが発見された研究施設が、Hershey kiss chocolate で有名なアメリカのペンシルバニア州に位置することから SS と合わせて KISS の名称がつけられている。一方、日本の武田製薬の研究チームは、KISS1 遺伝子を起源とする癌の抑制物質として metastin メタスチンを発表した⁵⁾。すなわち、同時期に新規生理活性ペプチドが kisspeptin と metastin として発表された、この神経生理活性ペプチドは、癌の転移抑制効果の観点から注目されたが、それ以上に、すでに認識されていたオーファン受容体である GPR54 の特異的なリガンドであることがわかり、俄然、kisspeptin とその受容体である GPR54 は生殖神経内分泌系における重要な因子として注目されるようになり、最近では、少なくとも生殖の観点からは kisspeptin の名称が優位に用いられるようになってきている。なお、一般的な名称のルールを適用し、現在はヒトの kisspeptin 遺伝子は *KISS1* (イタリックで)、ヒト以外は

Kiss1 と表記し、ヒトの kisspeptin 遺伝子 *KISS1* による生成蛋白を KISS1、ヒト以外は Kiss1 と表記し、またはフルネームとして kisspeptin を用いることが推奨されている。Kisspeptin に対する受容体 (GPR54) は、ヒトでは遺伝子 (または mRNA) としては *KISS1R*、蛋白レベルでは KISS1R、ヒト以外では遺伝子レベル (または mRNA) では *Kiss1r*、蛋白レベルでは Kiss1r と表記することが推奨されている⁸⁾。

3. Kisspeptin とその受容体の生化学的特徴

Kiss1 遺伝子を始原とする生成ペプチドである Kisspeptin は145個のアミノ酸からなり、実際には furin や prohormone converting enzyme によって分割され、54個のアミノ酸からなる kisspeptin-54 を形成する。Kisspeptin-54 はさらに、短いアミノ酸配列を取る kisspeptin-14, -13, -10 に分割されることがわかっている^{3,9)}。これら、kisspeptin-54, -14, -13, -10 はいずれも C-末端に共通の -Arg-Phe (RF)-NH₂ 構造 (ラットやマウスなどの齧歯類では -Arg-Try (RY)-NH₂) を有することから、RF amide family の一つととらえることが出来る^{10,11)}。Kisspeptin-54, -14, -13, -10 の4つのペプチドは、いずれも kisspeptin 受容体に結合して、生物活性を示すことから、これらのペプチド C 末端は kisspeptin 受容体への結合能を有し、受容体活性を引き出す部位と考えることが出来る。実際の生体内、細胞内において、Kisspeptin-54, -14, -13, -10 の4つのペプチド型がどのように発現制御され、どのような割合で存在し合うかなど、詳細はわかっていない。

Kisspeptin 受容体である KISS1R (Kiss1r) は、7回膜貫通型の受容体で、rhodopsin 型受容体ファミリーに属する G 蛋白結合型受容体 (GPCRs) の一つである¹²⁾。Kisspeptin が KISS1R (Kiss1r) に結合すると、G 蛋白活性による phospholipase C (PLC β) の活性化を誘導し、細胞内の二次伝達物質である inositol triphosphate (IP3) とジグリセリドの産生を引き起こす^{13,14)}。この現象は細胞内カルシウムの放出、protein kinase C の活性化を引き起こす。このことによって、kisspeptin の標的細胞である GnRH ニューロンの活性化を引き起こすと考えられている。*KISS1R* (*Kiss1r*) の変異や選択的なアミノ酸残基の欠落は、重篤な低ゴナドトロピン性性腺低形成症を引き起こす。また、ある種の *KISS1R* (*Kiss1r*) の部位選択的なアミノ酸変異は、逆に思春期発動を積極的に早める結果を示す。いずれにせよ、これらの結果から、Kisspeptin-KISS1R (Kiss1r) 系は生殖や性機能調節に関する神経系において極めて重要な役割を担う可能性が示唆される。

4. Kisspeptin の発現・分布様式

Kisspeptin の発現・分布様式については様々な動物を用いて研究が展開されているが、本稿においてはまず、実験動物としてよく用いられるラットやマウスなどの齧歯類のデータについて解説し、その結果との比較において、ヤギやヒツジ、ウマといった有蹄類、またサルやヒトといった霊長類につい

ての研究結果に関する論文報告について解説する。

ラット、マウスなどの齧歯類においては、最初、Dunら(2003)¹⁵⁾、Brailoiuら(2005)¹⁶⁾がkisspeptinの抗体を用いて免疫組織化学的に報告をした。彼らは、ラットの脳において視床下部の弓状核 (ARC)、背内側核 (DMN)、室傍核 (PVN)、腹内側核 (VMN)、中脳の弧束核、三叉神経脊髄路核などにKisspeptin免疫陽性ニューロンが存在することを報告し、特に弓状核、背内側核に多数の免疫反応神経細胞体が存在することを報告した。しかしながら、*in situ hybridization*によるKisspeptin mRNAの発現を調べると、免疫組織化学法で発現が認められた背内側核の細胞が見あたらず、*in situ hybridization*の結果と免疫組織化学の結果に齟齬が生じ、その後の議論に発展した。その議論は収束しつつあり、結果的には、背内側核におけるkisspeptin免疫陽性反応は、いわゆる交叉反応であって、真のkisspeptin陽性反応を示しているわけではないという結論になりつつある。Dunら(2003)¹⁵⁾、Brailoiuら(2005)¹⁶⁾が用いた抗体はヒトのkisspeptin-10に対するポリクローナル抗体で、結果から述べる、kisspeptinと同じRFのアミノ酸残基を有する、RFamide familyと呼ばれるペプチド群との交叉反応であったと思われる。その後、kisspeptinに対する特異的なモノクローナル抗体での染色結果が報告され、腹内側核の領域にはkisspeptin陽性を示す神経細胞体は存在しないことが示された。我々は、

ラット kisspeptin-54のアミノ酸残基のうち、最後の17アミノ酸残基をmotifとした合成ペプチドを作製、これをウサギに免疫して作製したポリクローナル抗体を用いて、独自にkisspeptin免疫陽性細胞の分布様式を検索した¹⁷⁾。この際に、やはりラット視床下部背内側核領域に明瞭な免疫陽性反応を見いだした。そこで、RFamide familyの1つであるNPFF (neuropeptide FF)のペプチドで吸収した抗体を用いて、免疫組織化学染色を思考したところ、交叉反応はきれいに取り除かれ、明確な反応は弓状核にのみ観察された。この場合、コルヒチン処理を行わずに、そのままの状態で作製し、染色反応を行ったものであるが、コルヒチン処理を行ってから免疫反応を行うと弓状核よりも前方(吻側)の前腹側室周囲核 (anteroventral periventricular nucleus AVPV)にもしっかりとkisspeptin免疫陽性細胞体が同定される。これまでに報告された、抗体の交叉反応の可能性を十分に除外して行われたと考えられる免疫組織化学染色の結果から、基本的にラット、マウスといった齧歯類においては、集団的にkisspeptin免疫陽性細胞体の存在する部位はAVPVとARCの2カ所と限定することが出来ると思われる。Herbisonらはマウスを用いた研究にて、kisspeptinの神経線維終末はGnRHニューロンの細胞体、正中隆起 (median eminence ME) 周辺の線維終末に近接、あるいはシナプスを形成する可能性を示唆している^{18,19)}。しかし、我々のラットを用いた

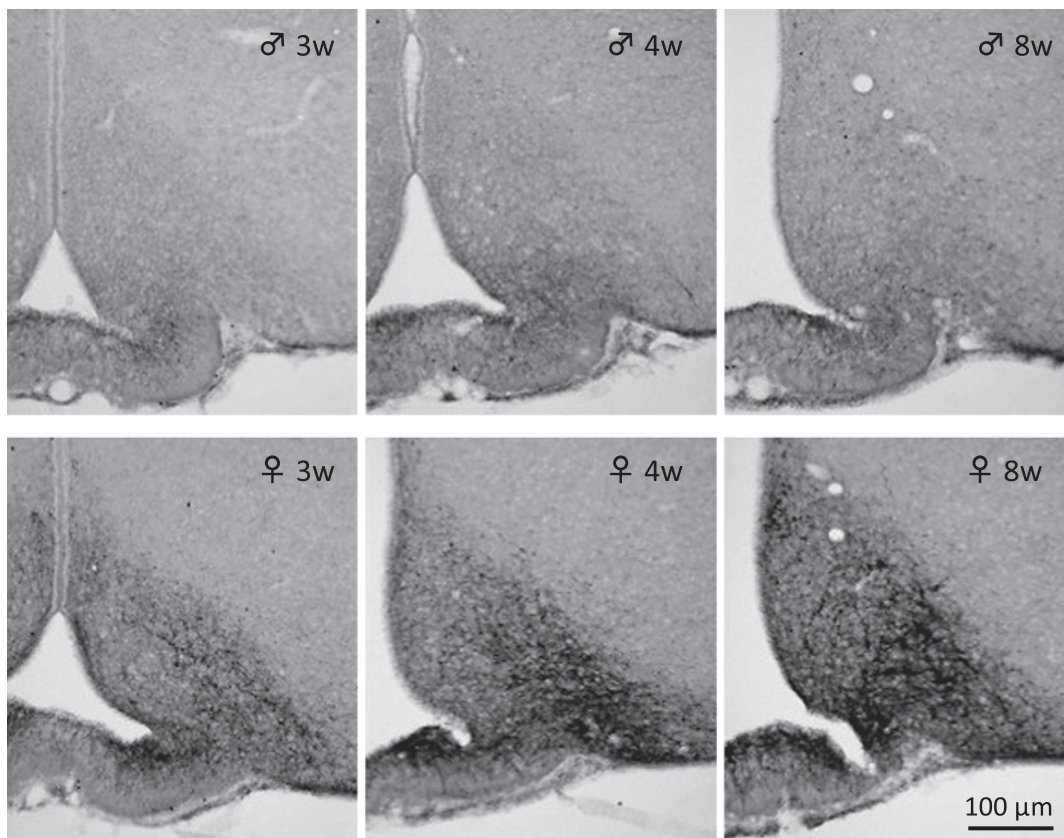


図2 ラット視床下部弓状核におけるkisspeptin免疫反応。日齢を重ねるにつれて、免疫陽性反応が高まり、陽性ニューロンの数も増加する。特に、雌において雄よりも強い免疫反応、顕著な反応変化が観察される。Bar = 100 μ m。

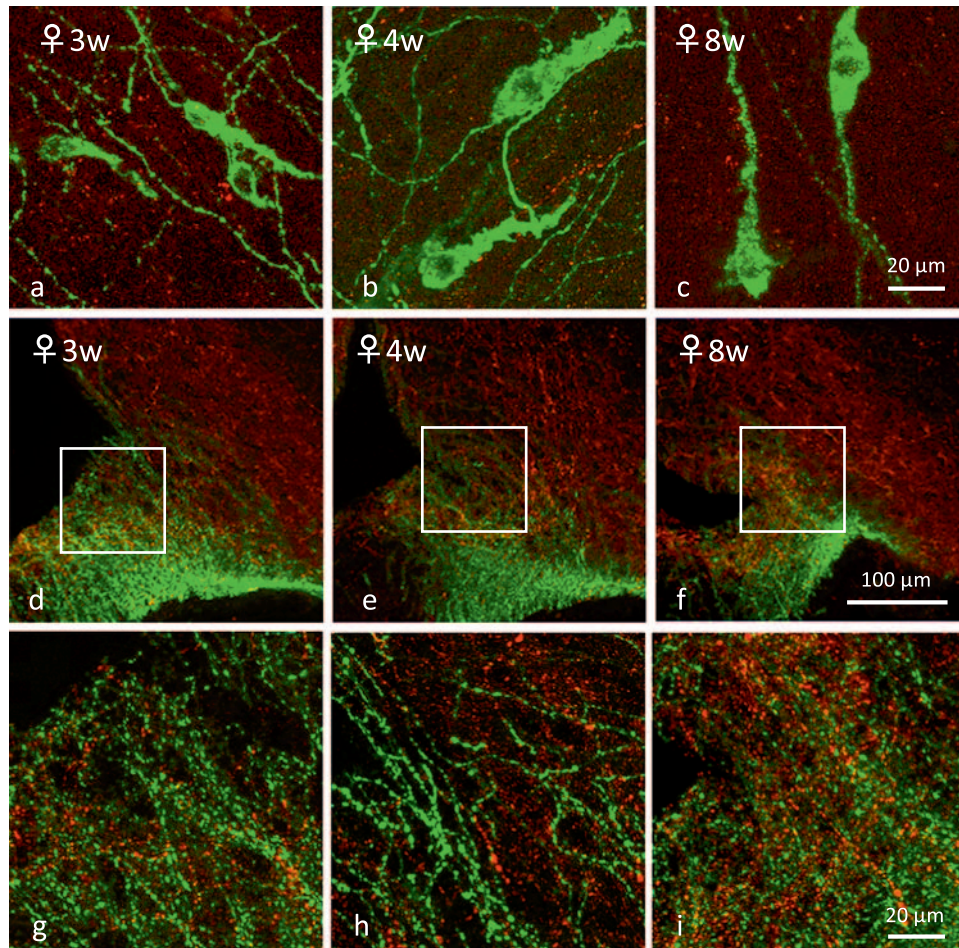


図3 ラット雌における GnRH-eGFP ニューロン (緑) への kisspeptin 線維の投射の様子. GnRH の細胞体 (a, b, c) には余り多数の投射は観察されず、むしろ軸索 (正中隆起部) に kisspeptin 線維が多数、併走する様子が観察される (d, e, f). 図の d, e, f の四角で囲んだ部位の拡大を g, h, i でそれぞれ示す. GnRH ニューロンと kisspeptin ニューロンの明らかな重なり (merge) を示す象は、ほとんど観察されない. Bar = 20 μm (a, b, c, g, h, i), 100 μm (d, e, f).

観察では、GnRH ニューロン細胞体への kisspeptin 線維の投射はほとんど観察されず、また ME 周辺においても GnRH ニューロンと kisspeptin ニューロンの近接は認められるものの、明らかなシナプスによる連絡は、今のところ観察されず、シナプスを介さない液性のシグナル伝達機構などの可能性も考慮すべきと考えている。

一方、ヒトやサルといった霊長類でも kisspeptin の発現は認められているが、興味深いことに、齧歯類とは異なり、kisspeptin 神経細胞体は、いわゆる AVPV を含む領域での発現は認められず、もっぱら ARC に集中する^{20,21)}。また、GnRH ニューロンの細胞体近接には kisspeptin 免疫陽性線維はほとんど認められず、ME における GnRH ニューロンと kisspeptin ニューロンの近接が報告されている。これらの報告でも、シナプスを介する制御機構ではない仕組みが示唆されており、我々のラットを用いた観察と併せて、GnRH に対する kisspeptin の制御の仕組みを考える上で、重要な知見と考えられる。

Kisspeptin とその受容体に関する研究は、非哺乳脊椎動物である魚類を用いても盛んに研究がなされている。魚類にお

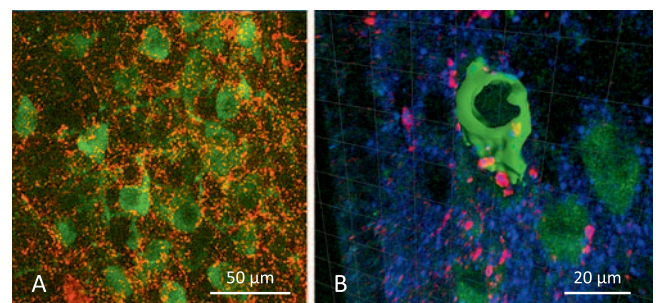


図4 (A) ラット雌背側弓状核の TH 免疫陽性ニューロン (緑) への kisspeptin 線維 (赤) の投射の様子. Bar = 50 μm . TH 陽性ニューロンの細胞体の周りに多数の kisspeptin 線維がまわりつく様子が観察される. (B) TH (緑), kisspeptin (赤), synaptophysin (青, シナプスのマーカー) による共焦点レーザー顕微鏡三重蛍光免疫反応観察像を立体解析により立体化した図. TH 陽性細胞に kisspeptin がシナプスを介して関与する様子が観察される.

いては、GnRHニューロンに3つのタイプがあることが報告されており、それぞれGnRH-I（視索前野に発現し、下垂体に働きかけてLH/FSHの分泌調節に関わる）、GnRH-II（中脳被蓋領域の分布）、GnRH-III（嗅球の最も吻側に分布）と称されている²²⁾。魚類においてもkisspeptinおよびその受容体の発現は報告されており、いずれもGnRHニューロンとの関わりが示唆されているが、3つのタイプのGnRHニューロンそれぞれとの関連性、あるいは全体を通じた統合機構などについては、まだ不明な点も多い。興味深いことに、メダカ (*Medaka, Oryzias latipes*)²³⁾ やゼブラフィッシュ (*Zebrafish, Danio rerio*)²⁴⁾、金魚 (*Carassius auratus*)²⁵⁾ において、最近、RF familyの新しいkisspeptinであるkisspeptin-2が同定され、またその受容体であるkiss1ra, kiss1rbもクローニングされている。これらのkisspeptinの働き、またその受容体の発現と機能についての今後の研究が興味深く待たれるところである。

5. Kisspeptinの生理機能

Kisspeptinの生理学的機能は、大きな柱としてGnRHニューロンを刺激し、HPG axisを活性化することがある。それは、GnRHニューロンにkisspeptin受容体が発現していること、GnRHニューロンの極近傍にkisspeptin免疫陽性神経線維の投射が観察されること、また*in vitro*系における研究から、kisspeptinがGnRHニューロンの脱分極と発火頻度を増加させること等の報告から、明らかな現象と考えることが出来る²⁶⁾。

HPG axisを活性化し、思春期pubertyを誘導する働きも、kisspeptinの大きな生理機能といえる。ヒトやマウスではkisspeptin受容体が欠落すると、正常な思春期を迎えること

が出来ない。また、多くの動物種において、思春期と関連してkisspeptinとその受容体の発現が顕著に高まる。これらのことから、kisspeptinは思春期を迎えるにあたっての「門」の役割をしているともいえる^{27~30)}。ラットやマウスでは、思春期をはさんで、kisspeptinニューロンの数が増加し、またkisspeptinニューロンのGnRHニューロンへの接触が高まること報告されており、思春期をはさんで、kisspeptinニューロンのGnRHニューロンに対する親和性の増加が示唆される。この際に、GnRHニューロンのkisspeptinへの反応性が高まることなども報告されており、これらを合わせて、思春期発動に際してGnRHニューロンでは、*Kiss1r*発現の変化ではなく、GnRHニューロンのkisspeptinへの反応性が高まることが想像される。これらのことから、性機能調節系がまだ未熟な動物において、kisspeptinのシグナルが高まり、パルス状のGnRHの分泌が誘導され、結果として下垂体前葉のLH/FSHの分泌が高まり、性腺の発達を促し、二次性徴が引き起こされる「思春期puberty」が誘導されると考えることが出来る。但し、この後述べるように、kisspeptinの発現には明らかな性差が存在し、雌における思春期発動の仕組みとしてはこれまで述べた神経間の相関があてはまるが、雄の思春期発動に関しては、まだよくわかっていない点も多く（雄には性ホルモンのサージ、性周期が存在しない）、これらの疑問点を研究することは今後の大きな課題といえる。

Kisspeptinニューロンには女性ホルモンであるエストロゲンの受容体 (estrogen receptor α ; ER α) や男性ホルモンであるアンドロゲンの受容体 (androgen receptor; AR) が発現しており、これらを介して性ホルモンの影響を受けることが明らかとなっている^{31,32)}。すなわち、Kisspeptin-GnRH (視床下部) — LH/FSH (下垂体) — sex steroid (性腺) の軸からのfeedbackを受ける形となる。これまでの報告において、ラット、

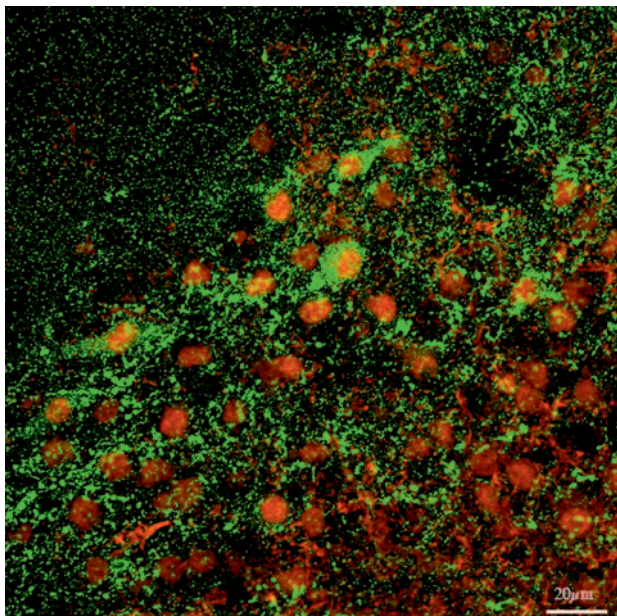


図5 図4で示したTH陽性細胞におけるエストロゲン受容体 α (ER α)の発現(赤)とその細胞周囲へのkisspeptinニューロンの投射(緑)を示す。Bar = 20 μ m。

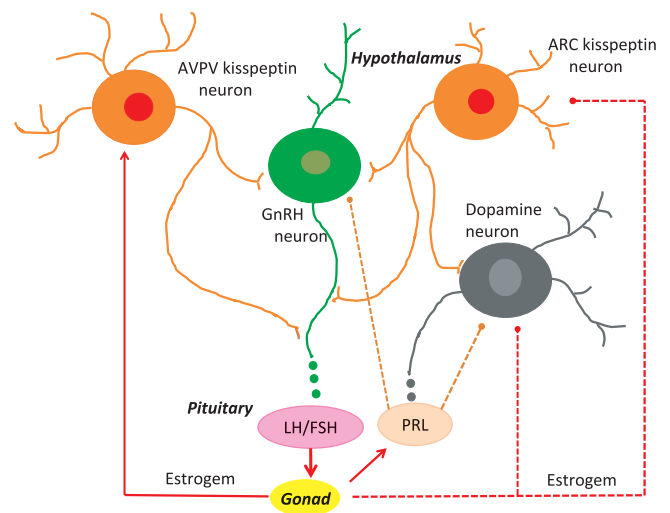


図6 KisspeptinニューロンによるGnRHニューロン、dopamineニューロンへの投射様式とこれらのニューロンへの作用様式をまとめた図。このシステムに与える様々な内的、外的因子の影響についての研究展開が期待される。

マウスといった齧歯類では2つの kisspeptin ニューロン細胞体の存在部位である AVPV と ARC のいずれの部位の細胞体にも ER α が発現していて、大変に興味深いことに、AVPV の kisspeptin ニューロンは、エストロゲンによって up-regulation される、つまり positive feedback を受け、ARC の kisspeptin ニューロンは逆にエストロゲンによって down-regulation を受ける、すなわち negative feedback をうけるという同じ kisspeptin ニューロンでも部位によって全く逆の反応を受けることに注目が集まっている。このような神経ペプチドは極めて稀であり、その作用機序の解明は重要な課題であるが、今のところ明らかにはなっていない。我々は、ラットにおける AVPV および ARC での *kiss1* mRNA の発現について、性差も含め詳細な生後発生変化を検索した。AVPV では、生後3週目あたり（ラットではちょうど離乳の時期になる）から *kiss1* mRNA の発現が認められるようになり、その際には、顕著に雌での発現が高いという明らかな性差が存在することが明らかとなった。一方、ARC における *kiss1* mRNA の発現は、生直後から認められ、AVPV におけるそれよりも明らかではないが、時期によって性差が現れることも明らかとなった。この発現様式は、免疫組織化学による kisspeptin の陽性反応の観察結果とも合い、AVPV、ARC のそれぞれにおける kisspeptin ニューロンの働きを考える上で、重要な知見と言える³³⁾。

通常の性周期に加えて、妊娠や授乳期における kisspeptin の生理的機能に関する研究は、まだ十分な状態とは言えないが、いくつかの報告が出つつある^{34~36)}。ラットにおいては、妊娠中は、kisspeptin に対する LH、FSH の分泌反応は変わらず、視床下部レベルでの *Kiss1* 遺伝子発現は増加を示すことが報告されている。また、ヒトにおいては、妊娠中における血中 kisspeptin 値の劇的な増加が報告されている。これらの kisspeptin は、視床下部からの供給よりも、胎盤からの供給が多くを占め、胎盤の栄養膜の浸潤と関連すると考えられている。この上昇した kisspeptin の生理的作用については、まだよくわからない点も多く、例えば妊娠による高血糖（糖尿病状態）、子癩、早産などの妊娠に伴う問題との関連性についての研究も興味深く待たれるところである。一方、授乳期には視床下部弓状核の *Kiss1* mRNA や AVPV における *Kiss1r* mRNA の発現が低下することが報告されている。そのことは、この時期に下垂体から LH 分泌が低下することを考える上で重要な関連性と思われる。授乳期における乳房への吸飲刺激が、弓状核における *Kiss1* mRNA の発現低下に直接関係する可能性も考えられるが、吸引刺激によって活性化される視床下部室傍核 (PVN) や視索上核 (SON) の oxytocin ニューロンとの関連はまだよくわかっていない。これらは今後の研究課題の一つと言える。授乳期には性周期が止まった状態になっており、いわゆる授乳期無月経 lactational amenorrhea の状態であり、この際の HPG-axis の変動には、吸飲刺激による *Kiss1* mRNA の低下が直接的に関わっているものと考えられる。これらの観点から、妊娠期や授乳期に

おける kisspeptin の発現と機能に関しては、注目が集まっている。

Kisspeptin ニューロンの投射を詳細に観察すると、GnRH ニューロンへの投射に加えて、弓状核の背側に位置するドーパミンニューロンの周囲にも多数の kisspeptin 免疫陽性神経線維が分布することが明らかとなってきた。Kisspeptin、ドーパミンの合成酵素である tyrosine hydroxidase (TH)、シナプスのマーカー蛋白であるシナプトフィジン synaptophysin の三重蛍光免疫染色を高解像度の共焦点レーザー走査顕微鏡観察し、立体構築して観察すると kisspeptin 線維が TH 陽性神経細胞体にシナプスを構成している様子が観察される。これらのことから、kisspeptin が背側弓状核の TH 陽性ニューロン、すなわちドーパミンニューロンに直接投射し、シナプスを介してドーパミンニューロンの機能制御に関わっている可能性が高く観察された。さらに、この領域の細胞を初代培養し、TH ニューロンを同定して kisspeptin 投与による Ca²⁺ 動態を計測すると、明らかな反応が観察された。背側弓状核のドーパミンニューロンの役割として、正中隆起に投射し、下垂体門脈系を介して下垂体前葉のプロラクチン (PRL) 分泌細胞に働き、PRL の分泌を抑制的に制御することがあげられる。このドーパミンによる PRL 分泌制御に kisspeptin が関与する可能性を示す結果が、先に述べた、背側弓状核ドーパミンニューロンへの kisspeptin 神経線維の直接投射である。実際に、どのように関与するかについての解析が重要であり、現在、機能的実験も含めて検討を進めている。臨床的に下垂体前葉の PRL 分泌細胞の腫瘍であるプロラクチノーマ prolactinoma の女性患者などで、無月経症や不妊の問題が重要な課題となることがある。この場合、高プロラクチン血症下における視床下部 GnRH ニューロンの分泌抑制が考えられることから、詳細に検討されてきているドーパミン-PRL 系の仕組みに、さらに kisspeptin が加わり、kisspeptin-ドーパミン-PRL-GnRH といった別ルートでの kisspeptin と GnRH の繋がりも想定されるようになってきた。今後、さらに詳細な解析と検討が急がれるところである。

6. 視床下部一下垂体系以外における kisspeptin および KISS1r (Kiss1r) の発現と生理機能

これまでの kisspeptin 研究に関しては、視床下部における生殖機能制御への関係と癌の転移抑制に関する研究が多くを占めている。しかし、最近の報告には、これらの研究課題のみならず、脳においては海馬や扁桃体への関わり、副腎、膵臓、性腺などへの関わりなどが報告されている。

海馬や扁桃体においては、*Kiss1r* の遺伝子発現が報告されており、辺縁系への kisspeptin の関与が示唆されるが、現在までのところ、明らかな生理作用に関しては十分な解明には至っていない。海馬の歯状回顆粒細胞には *Kiss1r* の高い遺伝子発現が報告されている。十分な生理機能は分かっていないが、海馬が関わる（学習）記憶や神経再生、てんかんの病理などに kisspeptin が関わる可能性が議論されている^{37,38)}。

妊娠中において、高い濃度の kisspeptin が母体あるいは胎児の副腎におけるアルドステロン分泌に影響する可能性が報告されている。妊娠期を3期に分けた場合に、最後の1/3の時期に、胎児の副腎皮質において Kiss1r の蛋白発現が高まる。また、kisspeptin は副腎のアルドステロン分泌を増加させる機能が報告されている。この生理的意味については、まだよくわかっていない³⁹⁾。

Kisspeptin の機能と膵臓のラ氏島細胞との関係が注目されている^{40,41)}。B細胞のインスリン分泌は血糖値調整に関与するが、このことは身体全体のエネルギー代謝調節の制御とも関係し、kisspeptin がエネルギー代謝調節機構とも関わる可能性を示唆するものである。このことは中枢神経系において、kisspeptin ニューロンに leptin 受容体が発現し、末梢におけるエネルギー代謝状況が中枢の kisspeptin-GnRH-pituitary-gonad といった性機能調節軸に大きく関わる観点と連動して、重要な意味を持つものと考えることが出来る。Kiss1 と kiss1r の遺伝子発現は、グルカゴン分泌に関わる A細胞とインスリン分泌に関わる B細胞で報告されている。Kiss1 およびその受容体である kiss1r の蛋白の共発現がこれらの細胞で観察されることは、このラ氏島細胞内での局所的な autocrine あるいは paracrine 制御が行われている可能性を示唆するものであり、今後の研究展開が必要な事項と言えよう。

7. 終わりに

Kisspeptin および kiss1r の発現の発見は、生殖神経内分泌の教科書を書き直さねばならない、大きな出来事であると言っても過言ではない。特に思春期発現の trigger としての意義は非常に大きな意味を持ち、思春期前後の性機能発達やそれに伴う高次脳機能の発達と併せて、重要な神経科学的、神経内分泌学的な研究課題であると言える。「思春期」を考える医学の現場においては、思春期前後の身体的変化や行動に注目が集まるが、思春期が脳の仕組みによって制御されているという、いたって当たり前の概念にかける傾向がある。思春期発現の脳における制御機構は、思春期後の様々な精神活動や行動に大きな影響を与える大きな問題であり、その中心にこの新規生理活性ペプチドである kisspeptin が関わるということが明らかになりつつあることは、今後の生殖神経科学、生殖神経内分泌学のみならず、関連する臨床領域の産婦人科学や小児科学、精神医学の分野にも波及する課題であると言える。2009年にスペインのコルドバ市にて第1回の国際キスベプチン会議が開催され、世界各国300名近い研究者が集結した。来年、2012年には第2回国際キスベプチン会議を日本で開催することが決定し準備が始まっている。2009年を越える多数のキスベプチン研究者が日本に集結し、加速度的に増えているキスベプチン研究の展開が報告されることであろう。今後、分子生物学的なアプローチもさらに加わって、まだ十分に解決していない問題の解明が進むことが期待される。

- 1) Seminara, S.B., Messenger, S., Chatzidaki, E.E., Thresher, R.R., Acierno, Jr. J.S., Shagoury, J.K., Bo-Abbas, Y., Kuohung, W., Schwino, K.M., Hendrick, A.G., Zahn, D., Dixon, J., Kaiser, U.B., Slaugenhaupt, S.A., Gusella, J.F., O'Rahilly, S., Carlton, M.B., Crowley, Jr. W.F., Aparicio, S.A. and Colledge, W.H.: *N. Engl. J. Med.*, **349**, 1614–1627 (2003)
- 2) de Roux, N.: *Horm Res.*, **64**(Suppl 2), 48–55 (2005)
- 3) Kotani, M., Dethoux, M., Vandenbogaerde, A., Communi, D., Vanderwinden, J.M., Le Poul, E., Bre'zillon, S., Tyldesley, R., Suarez-Huerta, N., Vandeput, F., Blanpain, C., Schiffmann, S.N., Vassart, G. and Parmentier, M.: *J. Biol. Chem.*, **276**, 34631–34636 (2001)
- 4) Muir, A.I., Chamberlain, L., Elshourbagy, N.A., Michalovich, D., Moore, D.J., Calamari, A., Szekeres, P.G., Sarau, H.M., Chambers, J.K., Murdock, P., Steplewski, K., Shabon, U., Miller, J.E., Middleton, S.E., Darker, J.G., Larminie, C.G., Wilson, S., Bergsma, D.J., Emson, P., Faul, R., Philpott, K.L. and Harrison, D.C.: *J. Biol. Chem.*, **276**, 28969–28975 (2001)
- 5) Ohtaki, T., Shintani, Y., Honda, S., Matsumoto, H., Hori, A., Kane-hashii, K., Terao, Y., Kumano, S., Takatsu, Y., Masuda, Y., Ishibashi, Y., Watanabe, T., Asada, M., Yamada, T., Suenaga, M., Kitada, C., Usuki, S., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O. and Fujino, M.: *Nature*, **411**, 613–617 (2001)
- 6) Clements, M.K., McDonald, T.P., Wang, R., Xie, G., O'Dowd, B.F., George, S.R., Austin, C.P. and Liu, Q.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **284**, 1189–1193 (2001)
- 7) Lee, J.H., Miele, M.E., Hicks, D.J., Phillips, K.K., Trent, J.M., Weissman, B.E. and Welch, D.R.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **88**, 1731–1737 (1996)
- 8) Gottsch, M.L., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: *Peptides*, **30**, 4–9 (2009)
- 9) West, A., Vojta, P.J., Welch, D.R. and Weissman, B.E.: *Genomics*, **54**, 145–148 (1998)
- 10) Greenberg, M.J. and Price, D.A.: *Prog. Brain Res.*, **92**, 25–37 (1992)
- 11) Li, C., Kim, K. and Nelson, L.S.: *Brain Res.*, **848**, 26–34 (1999)
- 12) Marchese, A., George, S.R., Kolakowski, Jr. L.F., Lynch, K.R. and O'Dowd, B.F.: *Trends Pharmacol. Sci.*, **20**, 370–375 (1999)
- 13) Stafford, L.J., Xia, C., Ma, W., Cai, Y. and Liu, M.: *Cancer Res.*, **62**, 5399–5404 (2002)
- 14) Constantin, S., Caligioni, C.S., Stojilkovic, S. and Wray, S.: *Endocrinology*, **150**, 1400–1412 (2009)
- 15) Dun, S.L., Brailoiu, G.C., Parsons, A., Yang, J., Zeng, Q., Chen, X., Chang, J.K. and Dun, N.J.: *Neurosci. Lett.*, **335**, 197–201 (2003)
- 16) Brailoiu, G.C., Dun, S.L., Ohsawa, M., Yin, D., Yang, J., Chang, J.K., Brailoiu, E. and Dun, N.J.: *J. Comp. Neurol.*, **481**, 314–329 (2005)
- 17) Iijima, N., Takumi, K., Sawai, N. and Ozawa, H.: *J. Mol. Neurosci.*, **43**, 146–154 (2011)
- 18) Clarkson, J. and Herbison, A.E.: *Endocrinology*, **147**, 5817–5825 (2006)
- 19) Clarkson, J., d'Anglemont de Tassigny, X., Colledge, W.H., Caraty, A. and Herbison, A.E.: *J. Neuroendocrinol.*, **21**, 673–682 (2009)
- 20) Ramaswamy, S., Guerriero, K.A., Gibbs, R.B. and Plant, T.M.: *Endocrinology*, **149**, 4387–4395 (2008)
- 21) Shibata, M., Friedman, R.L., Ramaswamy, S. and Plant, T.M.: *J. Neuroendocrinol.*, **19**, 432–438 (2007)

- 22) Parhar, I.S., Ogawa, S. and Sakuma, Y.: *Endocrinology*, **145**, 3613–3618 (2004)
- 23) Kanda, S., Akazome, Y., Matsunaga, T., Yamamoto, N., Yamada, S., Tsukamura, H., Maeda, K. and Oka, Y.: *Endocrinology*, **149**, 2467–2476 (2008)
- 24) Biran, J., Ben-Dor, S. and Levavi-Sivan, B.: *Biol. Reprod.*, **79**, 776–786 (2008)
- 25) Li, S., Zhang, Y., Liu, Y., Huang, X., Huang, W., Lu, D., Zhu, P., Shi, Y., Cheng, C.H., Liu, X. and Lin, H.: *J. Endocrinol.*, **201**, 407–418 (2009)
- 26) Oakley, A.E., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: *Endocrine Review*, **30**, 713–743 (2009)
- 27) Messenger, S.: *J. Neuroendocrinol.*, **17**, 687–688 (2005)
- 28) Tena-Sempere, M.: *Curr. Opin. Pediatr.*, **18**, 442–447 (2006)
- 29) Kauffman, A.S., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: *Trends. Neurosci.*, **30**, 504–511 (2007)
- 30) Smith, J.T. and Clarke, I.J.: *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **8**, 1–9 (2007)
- 31) Smith, J.T., Cunningham, M.J., Rissman, E.F., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: *Endocrinology*, **146**, 3686–3692 (2005)
- 32) Smith, J.T., Dungan, H.M., Stoll, E.A., Gottsch, M.L., Braun, R.E., Eacker, S.M., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: *Endocrinology*, **146**, 2976–2984 (2005)
- 33) Takumi, K., Iijima, N. and Ozawa, H.: *J. Mol. Neurosci.*, **43**, 138–145 (2011)
- 34) Roa, J., Vigo, E., Castellano, J.M., Navarro, V.M., Fernandez-Fernandez, R., Casanueva, F.F., Dieguez, C., Aguilar, E., Pinilla, L. and Tena-Sempere, M.: *Endocrinology*, **147**, 2864–2878 (2006)
- 35) Horikoshi, Y., Matsumoto, H., Takatsu, Y., Ohtaki, T., Kitada, C., Usuki, S. and Fujino, M.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **88**, 914–919 (2003)
- 36) Yamada, S., Uenoyama, Y., Kinoshita, M., Iwata, K., Takase, K., Matsui, H., Adachi, S., Inoue, K., Maeda, K.I. and Tsukamura, H.: *Endocrinology*, **148**, 2226–2232 (2007)
- 37) Arai, A.C.: *Peptides*, **30**, 16–25 (2009)
- 38) Kauffman, A.S., Kim, J.I., Clifton, D.K. and Steiner, R.A.: Proc. of 37th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, (Abstract 626.10/VV13) (2007)
- 39) Nakamura, Y., Aoki, S., Xing, Y., Sasano, H. and Rainey, W.E.: *Reprod. Sci.*, **14**, 836–845 (2007)
- 40) Hauge-Evans, A.C., Richardson, C.C., Milne, H.M., Christie, M.R., Persaud, S.J. and Jones, P.M.: *Diabetologia*, **49**, 2131–2135 (2006)
- 41) Bowe, J.E., King, A.J., Kinsey-Jones, J.S., Foot, V.L., Li, X.F., O'Byrne, K.T., Persaud, S.J. and Jones, P.M.: *Diabetologia*, **52**, 855–862 (2009)