

論 文 内 容 要 旨

題目 Development-related changes in the expression of the ovarian *Kiss1* and *Kiss1r* genes and their sensitivity to human chorionic gonadotropin in prepubertal female rats.

(幼若雌ラットにおける発育に伴う卵巣 *Kiss1*, *Kiss1r* 遺伝子発現の変動および HCG に対する感受性)

著者 Mikio YAMASAKI, Akira KUWAHARA, Takeshi IWASA, Yuri YAMAMOTO, Yuka TANIGUCHI, Yuya YANO, Sumika MATSUI, Toshiya MATSUZAKI and Minoru IRAHARA

J Reprod Dev. 2017 May 27. doi: 10.1262

2017年8月 Journal of Reproduction and Development 誌
第63巻 第4号掲載予定

内容要旨

Kiss1 (kisspeptin 遺伝子) によってコードされる kisspeptin およびその受容体である *Kiss1r* は主に視床下部における GnRH 分泌の調節を介して視床下部-下垂体-性腺系の制御を行う重要な生理活性ペプチドであり、GnRH 分泌を促進し、性分化や性成熟を促進する。いくつかの研究において、*Kiss1* および *Kiss1r* 遺伝子がラット、霊長類、ヒトの卵巣で発現され、発情期の排卵において重要な役割を担っていることが示されている。そこで申請者らは、生後早期から思春期前の幼若ラット卵巣における *Kiss1* および *Kiss1r* 遺伝子の動態について検討した。

まず、日齢 10~35 日の SD 系雌ラット (各群 7~15 匹) から卵巣、脳、血液を採取し、視床下部および卵巣の *Kiss1* および *Kiss1r* mRNA の発現量ならびに片側卵巣における kisspeptin 含有量、血清 LH、FSH および kisspeptin 濃度を測定した。

次いで、日齢 10、20 日および 30 日の SD 系雌ラットに生理食塩水を腹腔内注射し、注射後 3 時間で脳および血液を採取する群、HCG (10IU) を腹腔内注射し、注射後 3 時間および 6 時間に脳および卵巣を採取する 3 つの群 (各群 7 匹) に分け、視床下部および卵巣の *Kiss1* mRNA の発現を測定し、以下の結果を得た。

様式(8)

1. 視床下部における *Kiss1* mRNA、*Kiss1r* mRNA とも発現は日齢間で有意差はなかった。卵巢における *Kiss1* mRNA の発現は発達期間中に変化し、日齢 20 日においては他のすべてより有意に高かった。同様に、卵巢における *Kiss1r* mRNA の発現も発達期間中に変化し、*Kiss1r* mRNA の発現は日齢 15 日において高く、日齢 10、30 および 35 日より有意に高かった。
2. 発育期間中に卵巢における kisspeptin 含有量は日齢間で有意差は認めなかった。
3. 血清 LH 濃度は日齢 20 日で日齢 10 日に比べ有意に高かった。血清 FSH 濃度は発育期間中に変化し、日齢 10、15 日において日齢 20~35 日より有意に高かった。
4. 血清 kisspeptin 濃度は発達期間中に変化し、日齢 30 および 35 日において日齢 10~25 日より有意に高かった。
5. HCG 投与後、視床下部における *Kiss1* mRNA 発現は変化しなかった。卵巢 *Kiss1* mRNA 発現は、日齢 20 日において HCG 投与後に増加したが、日齢 10 および 30 日にはみられなかった。

以上の結果より、卵巢における *Kiss1* および *Kiss1r* mRNA 発現は生後早期および思春期に増加し、血清 LH 濃度の変化が卵巢における *Kiss1* mRNA 発現に関与する可能性があることが示唆され、卵巢における kisspeptin が性成熟に関与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1349 号	氏名	山崎 幹雄
審査委員	主査 香美 祥二 副査 勢井 宏義 副査 立花 誠		

題目 Development-related changes in the expression of the ovarian *Kiss1* and *Kisslr* genes and their sensitivity to human chorionic gonadotropin in prepubertal female rats
 (幼若雌ラットにおける発育に伴う卵巣 *Kiss1*, *Kisslr* 遺伝子発現の変動および HCG に対する感受性)

著者 Mikio YAMASAKI, Akira KUWAHARA, Takeshi IWASA, Yuri YAMAMOTO, Yuka TANIGUCHI, Yuya YANO, Sumika MATSUI, Toshiya MATSUZAKI and Minoru IRAHARA

平成 29 年 The Journal of Reproduction and Development
 第 63 巻第 4 号 409 ページから 414 ページに発表済
 (主任教授 苛原 稔)

要旨 Kisspeptin は視床下部に存在し、視床下部-下垂体-卵巣系の中核ホルモンであるゴナドトロピン放出ホルモンの分泌を、末梢から調節するフィードバック機構の制御を担う重要な生理活性ペプチドである。最近の研究において、kisspeptin 遺伝子である *Kiss1* およびその受容体遺伝子である *Kisslr* がラットやヒトの卵巣に存在することが明らかにされ、さらに性成熟期の排卵現象において重要な役割を担う可能性が報告されている。

そこで申請者らは、卵巣に存在する kisspeptin の役割を明らかにする一端として、幼若期における卵巣機能の成熟への関与を知る目的で、生後早期から思春期前の幼若ラット卵巣における kisspeptin 濃度、*Kiss1* および *Kisslr* mRNA の動態を検討した。

SD 系雌ラットを実験動物として用いた。日齢 10~35 のラット

から卵巣、脳、血液を採取し、視床下部および卵巣の *Kiss1* および *Kiss1r* mRNA の発現量、ならびに卵巣組織における kisspeptin 濃度、血清中の Lutenizing Hormone (LH)、Follicle Stimulating Hormone および kisspeptin 濃度を測定した。次に、日齢 10、20、30 の各時期のラットに Human Chorionic Gonadotropin (HCG) を腹腔内投与し、投与後の視床下部および卵巣の *Kiss1* mRNA の発現に対する HCG 投与の影響を検討し、以下の結果を得ている。

1. 卵巣における *Kiss1* mRNA の発現は日齢により変化し、日齢 20 において他の時期より有意に高かった。また、卵巣における *Kiss1r* mRNA の発現も日齢により変化し、日齢 15 において他よりも有意に高かった。
2. 卵巣組織中の kisspeptin 濃度は日齢間で有意差は認めなかった。
3. 血清中 LH 濃度は日齢 20 で有意に高かった。
4. 血清中 kisspeptin 濃度は日齢により変化し、日齢 30 および 35 において有意に増加した。
5. 日齢 20 において、HCG 投与後の卵巣 *Kiss1* mRNA 発現が有意に増加した。

以上の結果より申請者らは、生後早期から思春期において卵巣における *Kiss1* および *Kiss1r* mRNA 発現が増加すること、さらに同時期に増加する LH が *Kiss1* mRNA 発現増加に関与することを明らかにし、kisspeptin が卵巣機能の成熟に何らかの役割を担う可能性を示した。

本研究の成果は、kisspeptin が中枢での内分泌調節に加えて、幼若期の卵巣機能の成熟にも関与する可能性を示した点で有意義であり、生殖内分泌学に寄与すること大であると考えられ、学位授与に値すると判断した。