

平成21年 4 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（S）

研究期間：2006～2010

課題番号：18107002

研究課題名（和文） 新規脳分子による新しい生殖制御機構の解明

研究課題名（英文） Novel Mechanisms of the Regulation of
Reproduction by Novel Brain Hormones

研究代表者

筒井 和義 (TSUTSUI, Kazuyoshi)

早稲田大学・教育・総合科学学術院・教授

研究者番号：20163842

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：基礎生物学・形態・構造（細目番号 5704）

キーワード：視床下部ホルモン、脳下垂体ホルモン、発現制御、シグナル伝達、生殖

1. 研究計画の概要

動物の生殖を制御する脳機構の新しい理解には、重要な新規脳分子を同定して、それらの生理作用、作用機構、発現制御機構などを明らかにする必要がある。1970年代始めにノーベル賞受賞者であるシャリーとギルマンにより哺乳類の脳から生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)が発見されたが、生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する脳ホルモンの存在は長く不明であった。2000年に我々は生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制する新規の脳ホルモンを鳥類のウズラの脳から発見して、生殖腺刺激ホルモン放出抑制ホルモン(GnIH)と名付けた。GnIHの発見は従来の常識を覆すものである。本研究は、ヒトなどの霊長類から無脊椎動物にまで広く存在すると考えられるGnIH同族ペプチドを同定し、これらの新規脳分子による生殖制御機構の解明を目的に実施した。すでに、ヒトなどの霊長類からヌタウナギなどの無顎類に至る全ての脊椎動物からGnIH同族ペプチドの同定に成功しており、新規脳ホルモンであるGnIHとGnIH同族ペプチドによる新しい生殖制御機構の解明が期待される。

2. 研究の進捗状況

鳥類から発見した新規脳分子であるGnIHによる新しい生殖制御機構の解明には、他の脊椎動物からGnIH同族ペプチドを同定する必要がある。これまでの3年間の研究により、以下の新規の重要な研究成果が得られた。(1) 霊長類（ヒトなど）、哺乳類（ヒツジなど）、鳥類（ムクドリなど）、両生類（カエル）、魚類（キンギョなど）、無顎類（ヌタウナギなど）の脳からGnIHとGnIH同族ペプチドを

同定して、GnIHとGnIH同族ペプチドはC-末端側に共通構造を持つことやこれら新規脳分子の起源は無顎類に遡ることを明らかにした。(2) 霊長類、哺乳類、鳥類などの高等脊椎動物では、GnIHとGnIH同族ペプチドは脳下垂体の生殖腺刺激ホルモン産生細胞と視床下部のGnRHニューロンに作用して生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制することを明らかにした。(3) これらの高等脊椎動物では、GnIHとGnIH同族ペプチドは生殖腺刺激ホルモンの放出を抑制して生殖腺の発達と機能維持を抑える働きがあることを明らかにした。(4) GnIHとGnIH同族ペプチドの発現をメラトニンが誘導することを明らかにした。以上の新規の独創性が高い研究成果はこの研究分野に格段の発展をもたらすものである。

3. 現在までの達成度

当初の計画以上に進展している。
理由：事前の十分な準備により、当初の目的を超える研究の進展があり、これまでに新規の重要な研究成果が多数得られた。すでに、残りの2年間に実施する研究準備を終えており、予想を上回る研究の成果が見込まれる。

4. 今後の研究の推進方策

[項目1] 原索動物（ホヤ、ナメクジウオ）と無脊椎動物（タコ）の脳からGnIH同族ペプチドを同定し、分子系統樹を作成してGnIHとGnIH同族ペプチドの起源と分子進化を明らかにする。[項目2] GnIHと同定したGnIH同族ペプチドの標的細胞内における生殖腺刺激ホルモン放出制御に至る分子

カスケードを解析し、これら新規脳分子の作用機構を明らかにする。[項目3] GnIHとGnIH同族ペプチドの発現制御を性ステロイドの作用に着目して解析し、これら新規脳分子の発現制御機構を明らかにする。予想以上の研究進展により、以下の研究項目を追加する。[項目4] 生殖腺に発現するGnIHとGnIH同族ペプチドによる生殖の局所制御の解析、[項目5] 生殖機能障害の新しい治療薬の開発に向けたGnIHの基盤研究、[項目6] 新規脳分子であるkisspeptinの同定と機能解析。

以上の研究により、新規脳分子による新しい生殖制御機構の解明が期待される。

5. 代表的な研究成果

[雑誌論文](計79件)

1. Y. R. Lee (筆頭), **K. Tsutsui (最終)**, et al. (著者13名) Molecular evolution of multiple forms of kisspeptins and GPR54 receptors in vertebrates. *Endocrinology* 印刷中, 査読有, 2009.
2. **K. Tsutsui (単独)**. Review: A new key neurohormone controlling reproduction, gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): Biosynthesis, mode of action and functional significance. *Prog. Neurobiol.* 印刷中, 査読有, 2009.
3. **K. Tsutsui (単独)**. Review: Neurosteroids in the Purkinje cell: Biosynthesis, mode of action and functional significance. *Mol. Neurobiol.* 37:116-125, 査読有, 2008.
4. **K. Tsutsui (筆頭)** et al. (著者5名) 7 α -Hydroxypregnenolone mediates melatonin action underlying diurnal locomotor rhythms. *J. Neurosci.* 28:2158-2167, 査読有, 2008.
5. V. S. Chowdhury (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者6名) Melatonin stimulates the release of growth hormone and prolactin by inducing the expression of frog growth hormone-releasing peptide (fGRP) and its related peptide. *Endocrinology* 149:962-970, 査読有, 2008.
6. T. Ubuka (筆頭), **K. Tsutsui (8番目)** et al. (著者9名) Gonadotropin-inhibitory hormone neurons interact directly with gonadotropin-releasing hormone-I and -II neurons in European starling brain. *Endocrinology* 149:268-278, 査読有, 2008.
7. K. Sasahara (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者7名) Mode of action and functional significance of estrogen inducing dendritic growth, spinogenesis and synaptogenesis in the developing Purkinje cell. *J. Neurosci.* 27:7408-7417, 査読有, 2007.
8. T. Ubuka (筆頭), **K. Tsutsui (最終)** et al. (著者5名) Gonadotropin-inhibitory hormone inhibits gonadal development and maintenance by decreasing gonadotropin synthesis and release. *Endocrinology* 147:1187-1194, 査読有, 2006.
9. L. J. Kriegsfeld (筆頭), **K. Tsutsui (5番目)** et al. (著者6名) Identification and characterization of a gonadotropin-inhibitory system in the brains

of mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103: 2410-2415, 査読有, 2006.

[学会発表](基調・招待講演 計45件)

1. **K. Tsutsui**. The novel avian neurosteroid 7 α -hydroxypregnenolone mediates melatonin action underlying diurnal locomotor rhythms. **The 9th International Symposium on Avian Endocrinology**. July 11-15, 2008, Leuven, Belgium. (Farner Medal 受賞講演)
2. **K. Tsutsui**. Evolutionary origin and divergence of GnIH and its homologous peptides. **The 6th International Symposium on Fish Endocrinology and Neuroendocrinology**. June 21-26, 2008, Calgary, Canada. (基調講演)
3. **K. Tsutsui**. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH): discovery, progress and prospect. **The 5th International Symposium on Molecular Endocrinology**. April 4, 2008, Gwangju, Korea (基調講演)
4. **K. Tsutsui**. The comparative biology of gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) and its homologous peptides. **The 23rd Conference of European Comparative Endocrinologists**. August 29-September 2, Manchester, UK. (基調講演)
5. **K. Tsutsui**. Discovery of gonadotropin-inhibitory hormone in a domesticated bird, its mode of action and functional significance. **The 24th International Ornithological Congress**. August 13-19, 2006, Hamburg, Germany. (基調講演)

[図書](計12件)

1. Melatonin action on neuropeptide induction through receptor-mediated mechanisms in the brain. **K. Tsutsui**, T. Ubuka and G. E. Bentley. *Melatonin: From Molecules to Therapy*, S.R. Pandi-Perumal and D. P. Cardinali (eds) Nova Science Publishers, New York, 14 pages, 2007
2. Gonadotropin-inhibitory hormone (GnIH) in the avian brain. **K. Tsutsui**. *Hormone Biotechnology*, S.K. Maitra (ed), Daya Publishing House, Delhi, 7 pages, 2007
3. Endocrinology of reproduction. G. E. Bentley, **K. Tsutsui** and J. C. Wingfield. *Reproductive Biology and Phylogeny of Birds*, Barrie G.M. Jamieson (ed) Science Publishers, Enfield, USA, 62 pages, 2006

[産業財産権]

○取得状況(計1件) **新規メタスチン同族体およびその用途** 発明者: 筒井和義、権利者: 筒井和義、特願 2008-253859、2008年9月30日、国内

[その他]

受賞歴(計9件)

Farner Medal, International Society for Avian Endocrinology, 2008

ホームページ

<http://www.f.waseda.jp/k-tsutsui/index.html>