

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861487

研究課題名(和文) 中枢神経系をターゲットとした新規排卵誘発薬開発

研究課題名(英文) Development of a new drug for ovulation induction targeted to central nervous system

研究代表者

中原 辰夫 (Nakahara, Tatsuo)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：50534830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：多嚢胞性卵巣症候群は月経周期の異常や不妊症の原因となる疾患で、中枢神経系におけるパルス状GnRHとLH分泌異常がその原因の一つである可能性が示唆されている。一方、キスペプチンという神経ペプチドが視床下部でのGnRH分泌を制御している可能性が近年指摘され、これらの背景を踏まえて多嚢胞性卵巣症候群の病態解明および新規治療法の開発を目指した。

多嚢胞性卵巣症候群モデル動物を用いた解析の結果、プロゲステロンのフィードバック機構の異常が中枢神経系レベルでのパルス状GnRHとLH分泌異常に関連している可能性が示唆され、プロゲステロンのフィードバック機構が治療のターゲットとなる可能性があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：PCOS (polycystic ovary syndrome) is a condition that causes irregular menstrual periods and infertility. It has been suggested that abnormal pulsatile secretion of GnRH and LH is one of the causes of PCOS. Recently, it has been suggested the possibility that kisspeptin, a kind of neuropeptide, control GnRH secretion within the hypothalamus. Based on these background, we aimed to develop a new drug for ovulation induction targeted to central nervous system. By using the PCOS animal model, we found the possibility of a relationship between abnormal feedback mechanism of progesterone secretion within the hypothalamus and abnormal pulsatile GnRH and LH secretion. Control the feedback mechanism of progesterone secretion within the hypothalamus may become a drug target for PCOS.

研究分野：不妊生殖内分泌学

キーワード：多嚢胞性卵巣症候群 キスペプチン パルス状LH分泌

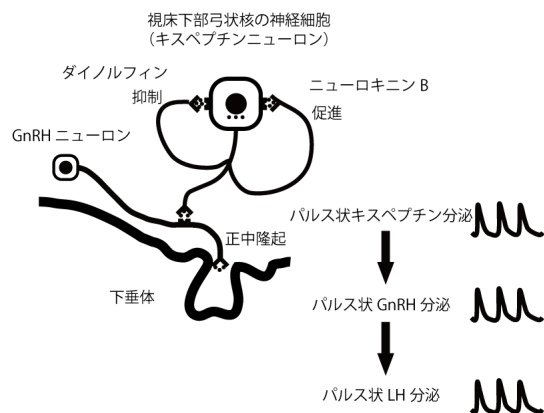
1. 研究開始当初の背景

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) パルス頻度の異常が病態の一つをなす視床下部性排卵障害や多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome; PCOS) に対して、GnRH のパルス状分泌を制御するとされる視床下部弓状核キスペプチンニューロンに直接作用する薬剤を探索し入手することは、極めて重要である。

視床下部性排卵障害は様々な原因によって視床下部の障害が引き起こされ、パルス状に GnRH が分泌されないために正常な卵胞発育と排卵が障害され不妊症の原因となる。一方、PCOS は性成熟期女性の 5-10% に認められる頻度の高い疾患であり、性成熟期の女性の生殖および代謝機能に重大な影響を及ぼす疾患であり、近年、日本でも増加傾向にある。視床下部性排卵障害および PCOS のいずれも GnRH パルス頻度の異常という共通の病態が存在するが、PCOS の病態については GnRH パルス頻度の異常のみならず、高インスリン血症、高アンドロゲン血症などの関与が考えられており、その病因については未だ不明な点も多い。PCOS は単一ではない病因が関与し、卵巣、中枢など局所に特徴的な病態を示す複雑な全身疾患であり、それゆえ PCOS の病態解明および根治的な治療法の開発には適切な動物モデルの作製が必須であり、極めて重要であると考えられており世界的に試みられているが、未だ適切な動物モデルの作製にはいたっていない。

一方、近年キスペプチンという神経ペプチドが発見され、視床下部弓状核キスペプチンニューロンが GnRH のパルス状分泌を制御していることが報告された。さらに、視床下部弓状核キスペプチンニューロンにはキスペプチンの他にニューロキニン B とダイノルフィンという 2 つの神経ペプチドが共発現し、この 2 つの神経ペプチドが視床下部弓状

核キスペプチンニューロンの活動を相互干渉的に制御することで GnRH のパルス状分泌を制御している可能性が、世界的な研究により知見が蓄積されつつある。このことは、GnRH パルス制御機構である視床下部弓状核キスペプチンニューロンに直接作用するニューロキニン B、ダイノルフィンという 2 つの神経ペプチドが、視床下部性排卵障害や PCOS の治療薬となりうる可能性を強く示唆するものであるが、PCOS とキスペプチンニューロンとの関連の研究は、世界的にもほとんど着手されていない状況である。



2. 研究の目的

性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のパルス状分泌を制御するとされる視床下部弓状核キスペプチンニューロンを、ヒトにおける排卵障害の治療における新たな作用点として考え、同部位に直接作用する神経ペプチドを見つけて新規治療法の開発につなげようとするものである。このために、疾患動物モデルの作製をおこない、並行して視床下部由来不死化細胞株を用いた視床下部弓状核キスペプチンニューロンに作用する薬剤のスクリーニングをおこなう。さらに、得られた疾患動物モデルに対して薬剤の投与をおこない、ヒトにおける排卵障害の治療に応用可能かどうかについて検討する。

3. 研究の方法

研究計画では、

(1) 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の病態により即した動物モデルの作製

(2) ニューロキニン B 受容体およびダイノルフィン受容体作用薬のマウス視床下部由来不死化細胞に対する作用の2つの研究を並行して行い、引き続いて

(3) 得られた PCOS モデル動物に対してニューロキニン B およびダイノルフィンそれぞれのアゴニスト、アンタゴニストを単独あるいは組み合わせて投与することで多嚢胞性卵巣症候群の病態を改善することができるかどうかについて、中枢および卵巣レベルで検討をおこなう。

4. 研究成果

多嚢胞性卵巣症候群の病態により即した動物モデルを検討すべく、抗プロゲステロン剤である RU-486、RU486+ダイノルフィン、ダイノルフィン単独のいずれかを性成熟雌ラットに対して投与した。引き続いてこれらの多嚢胞性卵巣症候群モデル動物の解析を行った結果、RU486 の投与によって視床下部弓状核のキスペプチンを介して LH の分泌が促進されることが示唆された。このことは多嚢胞性卵巣症候群の病態に中枢レベルでの GnRH 分泌制御機構の異常が関与していることを示しているものであり、中枢神経系が多嚢胞性卵巣症候群の新たな治療のターゲットになり得る可能性を示唆するものである。

<引用文献>

Wakabayashi Y et al.; J Neurosci. 2010 Feb 24; 30(8):3124-32. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文、査読あり](計1件)

Chronic peripheral administration of kappa-opioid receptor antagonist advances puberty onset associated with acceleration of pulsatile luteinizing hormone secretion in female rats. Nakahara T, Uenoyama Y, Iwase A, Oishi S, Nakamura S, Minabe S, Watanabe Y, Deura C, Noguchi T, Fujii N, Kikkawa F, Maeda K, Tsukamura H. J Reprod Dev. 2013 Oct;59(5):479-84

[学会発表](計9件)

近藤美佳、岩瀬明、中原辰夫

PCOS における GnRH パルス調節機構の検討、日本生殖医学会、2014年12月4日~12月5日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

大須賀智子、岩瀬明、中原辰夫

胎生期アンドロゲン投与による PCOS モデルラット作製、視床下部-下垂体-性腺軸における解析、日本生殖医学会、2014年12月4日~12月5日、京王プラザホテル(東京都新宿区)

Satoko Osuka, Akira Iwase, Tatsuo Nakahara, Maki Goto

Investigation of the Kisspeptin/Neurokinin B/ Dynorphin (KNDy) Neurons by using N-7 cells: immortalized hypothalamic cell line, Annual Meeting of American Society for Reproductive Medicine 2013, 2013/10/13~10/17, Boston, USA

齋藤愛、岩瀬明、中原辰夫、大須賀智子、近藤美佳、後藤真紀

多嚢胞性卵巣症候群モデルラットにおけるゴナドトロピン分泌と視床下部キスペプチ

ン発現の解析、第 31 回日本受精着床学会総会・学術講演会、2013 年 8 月 8 日～8 月 9 日、別府国際コンベンションセンター（大分県別府市）

近藤美佳、岩瀬明、大須賀智子、中原辰夫、後藤真紀
PCOS モデルラットを用いた GnRH 分泌調節機構の解析、第 31 回日本受精着床学会総会・学術講演会、2013 年 8 月 8 日～8 月 9 日、別府国際コンベンションセンター（大分県別府市）

近藤美佳、岩瀬明、中原辰夫、後藤真紀
PCOS ラットモデルにおける GnRH 分泌調節機構の解析、第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会、2013 年 5 月 10 日～5 月 12 日、ロイトン札幌（北海道札幌市）

大須賀智子、中原辰夫、近藤美佳、岩瀬明、後藤真紀
マウス視床下部由来不死化細胞株を用いた KNDy ニューロン関連分子の発現解析、第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会、2013 年 5 月 10 日～5 月 12 日、ロイトン札幌（北海道札幌市）

岩瀬明、近藤美佳、中原辰夫、大須賀智子、後藤真紀
PCOS ラットモデルにおける LH パルス状分泌調節機構の解析、第 86 回日本内分泌学会学術総会、2013 年 4 月 25 日～4 月 27 日、仙台国際センター（宮城県仙台市）

齋藤愛、岩瀬明、中原辰夫
多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)モデルラットにおけるゴナドトロピン分泌と視床下部キスペプチン発現の解析、第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会、2013 年 4 月 18 日～4 月 20 日、東京国際フォーラム(東京都千代田区)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/obgy/research/sterility/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中原 辰夫 (NAKAHARA, Tatsuo)
名古屋大学 医学部附属病院 助教
研究者番号：50534830

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

岩瀬 明(IWASE, Akira)
名古屋大学 大学院医学系研究科 病院教授
研究者番号：20362246

後藤 真紀 (GOTO, Maki)
名古屋大学 大学院医学系研究科 講師
研究者番号：90378125

近藤 美佳(KONDO, Mika)
名古屋大学 大学院医学系研究科 大学院生

大須賀 智子(Osuka, Satoko)
名古屋大学 大学院医学系研究科 大学院生