

## 世界初！哺乳類の排卵を引き起こす脳内の仕組みを解明 ～ヒトの不妊症治療、家畜の排卵障害などへの応用に期待～

### 【本研究のポイント】

- ・神経伝達物質アデノシン三リン酸(ATP)<sup>注1)</sup>が排卵を引き起こすしくみを解明。
- ・哺乳類の排卵制御メカニズムの新たな知見を得た。
- ・家畜やヒトにおける排卵障害の解明につながる。

### 【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院生命農学研究科の井上 直子 准教授、ハジム サフューラ 博士後期課程学生、上野山 賀久 准教授、東村 博子 教授らの研究グループは、一般的には細胞内のエネルギー通貨として知られるアデノシン三リン酸(ATP)が、脳内で神経伝達物質として働き、哺乳類の排卵を引き起こすしくみを世界で初めて明らかにしました。

ラットの脳内において、視床下部前方の“キスペプチン<sup>注2)</sup>ニューロン”は、卵胞からのエストロジェン<sup>注3)</sup>分泌が高まると興奮し、排卵を引き起こす役割をもつ「排卵中枢」だと考えられています。本研究では、このキスペプチンニューロンに、ATP 受容体 (P2X2 受容体<sup>注4)</sup>)が発現することを発見しました。また、排卵中枢キスペプチンニューロンの近傍に ATP を投与すると、P2X2 受容体を介して同ニューロンが興奮し、黄体形成ホルモンの大量放出を誘発すること、この脳部位に P2X2 受容体の拮抗剤を投与して ATP の作用を阻害すると、排卵が抑制されることを明らかにしました。さらに、排卵を誘起するための ATP は、ラット後脳の A1 および A2 領域のプリン作動性ニューロン<sup>注5)</sup>に由来する可能性が高いことを明らかにしました。ATP の排卵誘起への関与は世界で初めての発見であり、本知見は、家畜の排卵障害やヒトの生殖医療における不妊症治療などへの応用が期待されます。

本研究成果は、2023 年 2 月 22 日付アメリカ神経科学学会誌「Journal of Neuroscience」オンライン版に掲載されました。

## 【研究背景と内容】

排卵は、哺乳類が次世代を生み出すために不可欠なプロセスです。卵巣内の発育中の卵胞から分泌されるエストロジェンは、視床下部前方のキスペプチン遺伝子の発現を促進します。卵胞が成熟し、血液中のエストロジェン濃度が上昇すると、キスペプチン遺伝子を発現する“キスペプチンニューロン”が活性化し、性腺刺激ホルモン放出ホルモン<sup>注 6)</sup>とその支配下の黄体形成ホルモンの大量放出(サージ)を引き起こし排卵にいたります。一方で、どのようなメカニズムで同ニューロンが活性化するかは不明でした。本研究では、一般的には細胞内のエネルギー通貨として知られる ATP が、排卵中枢キスペプチンニューロンの ATP 受容体(P2X2 受容体)を介して、同ニューロンを活性化し、黄体形成ホルモンサージ<sup>注 7)</sup>ひいては排卵を誘起することを明らかにしました。

ラットの視床下部前方に位置する前腹側室周囲核に ATP 受容体拮抗剤を投与すると、黄体形成ホルモンサージが阻害され、排卵する卵の数が減少しました。また、ラットの前腹側室周囲核に ATP を投与すると、黄体形成ホルモンのサージ状分泌がみられました。一方、キスペプチン遺伝子欠損(ノックアウト)ラットでは、前腹側室周囲核に ATP を投与しても黄体形成ホルモンサージを誘起できないことから、ATP の黄体形成ホルモンサージを促す効果がキスペプチンニューロンを介していることを示しました。また、卵巣除去した雌ラットに排卵前レベルの高濃度エストロジェンを投与すると、キスペプチンニューロンにおける P2X2 受容体の発現が増加するとともに、前腹側室周囲核キスペプチンニューロン近傍に投射するプリン作動性ニューロン(ATP を放出する神経)の線維が増加しました。さらに、ラット後脳の延髄 A1 および A2 領域のプリン作動性ニューロンの一部が、前腹側室周囲核キスペプチンニューロンの近傍に投射しており、高濃度エストロジェンがエストロジェン受容体 $\alpha$ <sup>注 8)</sup>を介して、これらのプリン作動性ニューロンの興奮を引き起こすことを示唆しました。

これらの結果から、本研究で、エストロジェンが後脳由来の ATP 放出ニューロンの活動を刺激し、前腹側室周囲核キスペプチンニューロン活性化を介して黄体形成ホルモンサージ、ひいては排卵を引き起こすことを明らかにし、排卵障害の新たな治療法の開発に役立つ知見を得ました。

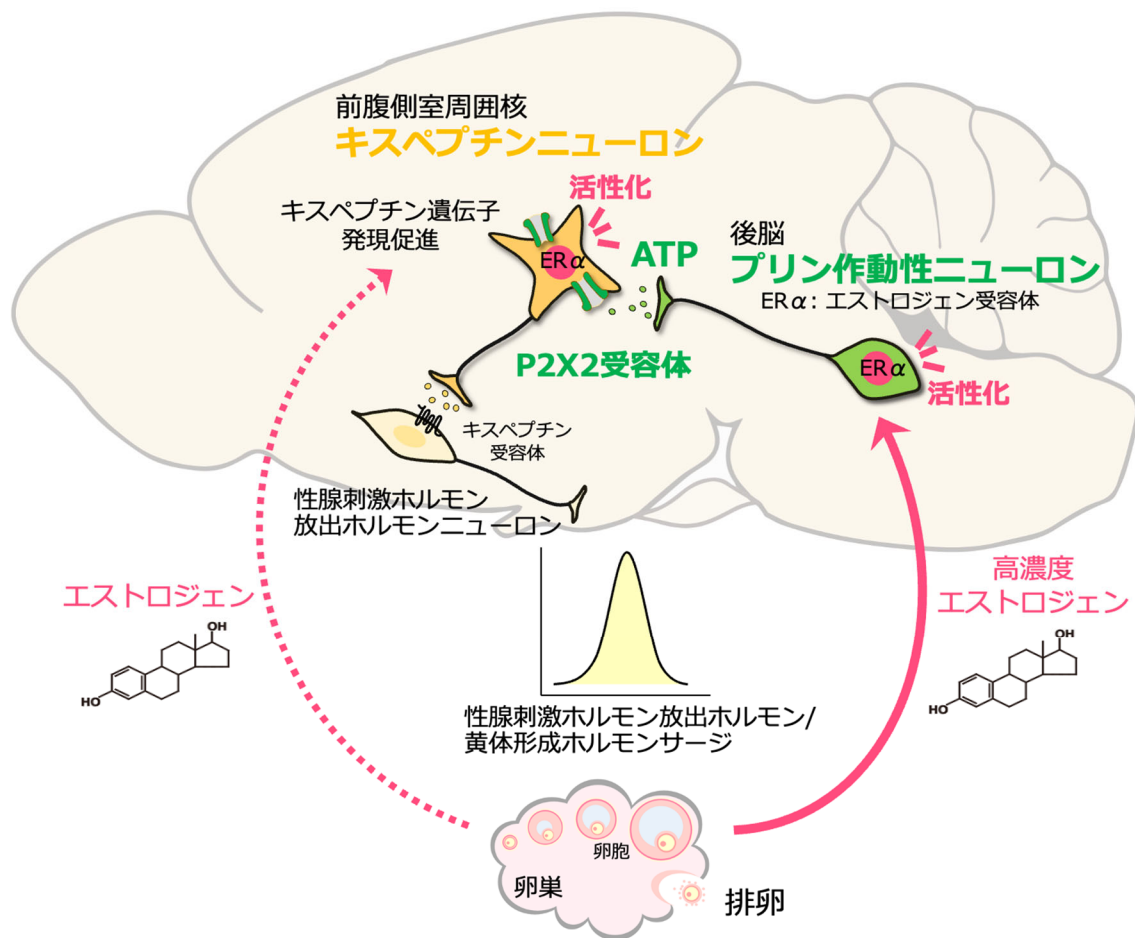


図 神経伝達物質 ATP が排卵を誘起するしくみ

卵巣中の発育卵胞由来のエストロジェンによって、前腹側室周囲核のキスペプチン遺伝子発現が上昇する。卵胞が成熟し血中エストロジェン濃度が上昇すると、エストロジェン受容体 $\alpha$ を介して後脳のプリン作動性ニューロンが活性化され、神経伝達物質 ATP が放出される。ATP は、キスペプチンニューロンの P2X2 受容体を介してキスペプチンニューロンの活性化、キスペプチン放出を誘起する。キスペプチンは、キスペプチン受容体<sup>注 9)</sup>を介して性腺刺激ホルモン放出ホルモンニューロンに作用し、性腺刺激ホルモン放出ホルモン/黄体形成ホルモンサーージ分泌、ひいては卵巣からの排卵を誘起する。

### 【成果の意義】

家畜の繁殖障害の約 50%、ヒトの不妊症の約 25%は、視床下部の繁殖機能不全によると考えられています。本研究の成果は、家畜の排卵障害やヒトの生殖医療における不妊症治療などへの応用が期待されます。

### 【用語説明】

注 1)アデノシン三リン酸(ATP):

一般的には、生物の生命活動に必要な不可欠なエネルギーの供給を担う細胞内のエネルギー通貨として知られるが、脳において神経伝達物質としても働く。

注 2)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。Kiss1 遺伝子によりコードされる。

注 3)エストロジェン:

卵巣の発育卵胞から分泌される性ステロイドホルモン。

注 4)P2X2 受容体:

ATP をリガンドとする細胞膜受容体。リガンド依存性陽イオンチャネルとして機能する。

注 5)プリン作動性ニューロン:

神経伝達物質として ATP を分泌するニューロン。

注 6)性腺刺激ホルモン放出ホルモン:

脳視床下部に存在する性腺刺激ホルモン放出ホルモン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ならびに卵胞刺激ホルモン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。

注 7)黄体形成ホルモンサージ:

下垂体から分泌されるホルモン。サージ状に大量放出された黄体形成ホルモンは、卵巣の成熟卵胞に作用し、排卵を誘起する。

注 8)エストロジェン受容体 $\alpha$ :

エストロジェンをリガンドとする核内受容体。

注 9)キスペプチン受容体:

キスペプチンをリガンドとする G タンパク共役型受容体 GPR54。性腺刺激ホルモン放出ホルモンニューロンに発現する。

### 【論文情報】

雑誌名: Journal of Neuroscience

論文タイトル: Hindbrain adenosine 5-triphosphate (ATP)-purinergic signaling triggers LH surge and ovulation via activation of AVPV kisspeptin neurons in rats

著者: Naoko Inoue\*, Safiullah Hazim\*, Hitomi Tsuchida, Yuri Dohi, Ren Ishigaki, Ai Takahashi, Yuki Otsuka, Koki Yamada, Yoshihisa Uenoyama, and Hiroko Tsukamura

Graduate School of Bioagricultural Sciences, Nagoya University (名古屋)

屋大学大学院生命農学研究科)

\*共同筆頭著者 (下線部は名古屋大学関係者)

DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1496-22.2023

URL:<https://www.jneurosci.org/content/early/2023/02/22/JNEUROSCI.1496-22.2023>