

論文内容の要旨

Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothyroid female rats with irregular estrus cycles

発情周期異常を認める甲状腺機能低下モデル雌ラットでは
視床下部弓状核におけるキスペプチンの発現が低下する

日本医科大学大学院医学研究科 整形外科学分野

大学院生 友利 裕 二

Neuroscience Research (2017) 掲載予定

【背景】

甲状腺ホルモンは、様々な組織の成長、発達および代謝に必須であることが知られており、生殖機能においても重要な役割を果たしている。甲状腺機能障害の中でも、甲状腺機能低下症は月経障害や不妊症と関連していることが知られており、甲状腺機能低下症モデルラットではゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 生合成の障害、黄体形成ホルモン (LH) サージの減少、不規則な発情周期および生殖行動の混乱が報告されている。以上の点から、甲状腺機能低下症と生殖機能の異常は密接に関連しているものと考えられるが、そのメカニズムについては不明な点が多い。

キスペプチンは視床下部前腹側室周囲核 (AVPV) および弓状核 (ARC) に局在するニューロンで産生される神経ペプチドであり、GnRH / LH 放出を強力に促進することで生殖機能の調節に中心的役割を果たしている。また、キスペプチン遺伝子 (*Kiss1*) の発現はエストラジオール (E2) などのステロイドホルモンによる制御を受けており、キスペプチンニューロンはゴナドトロピン分泌におけるステロイドホルモンによるフィードバック機構に関与することが明らかとなっている。

本研究では甲状腺機能低下症における生殖機能障害は、キスペプチンニューロンの活性の変化によって生じる可能性が高いと考え、甲状腺ホルモンの欠乏がキスペプチンニューロンに及ぼす影響について検討した。

【方法】

雌の Wistar-Imamichi ラットを使用した。6 週齢のラット購入後 2 週間、発情周期が規則正しい 4 日周期であることを膣スメアで確認した後、8 週齢から実験を開始した。甲状腺機能低下症モデルはラットにプロピルチオウラシル (PTU) を飲水投与する方法を用いた。8 週齢の雌ラットをコントロール群 (Control 群) と、PTU 投与群 (PTU 群) の 2 群に分け、8 週齢初回の発情休止期に採血を行った後、Control 群には濾過水を、PTU 群には 0.02%PTU 溶液を 8 週間飲水投与した。飲水投与中も、膣スメアで発情周期を確認し、投与開始から 8 週後の初回発情休止期に採血を行った後、4%パラホルムアルデヒドで灌流固定し、採材した。視床下部を含む厚さ 40 μ m の凍結脳切片を作成し、*Kiss1* に対する *in situ* hybridization およびキスペプチンに特異的抗体を用いた免疫組織化学を行い、陽性細胞数を計測、統計解析した。これに加えて、濾過水または PTU 飲水投与開始前および終了後の血中サイロキシシン (T4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、黄体形成ホルモン (LH)、プロラクチン (PRL)、エストラジオール (E2) 濃度について ELISA 法を用いて測定した。また、灌流固定時の甲状腺の重量も測定した。

【結果】

PTU 群では PTU 飲水投与後の血中 T4 が有意に減少し、TSH は有意に増加していた。また、甲状腺の重量は有意に増加し甲状腺肥大が生じていたことから、本研究で用いたモデルラットが甲状腺機能低下症モデルとして適切であることを確認した。発情周期に関しては、Control 群は全個体とも規則正しい 4 日周期が見られたが、PTU 群は全個体で発情休止期の延長などの発情周期の不整が認められた。*in situ* hybridization では、PTU 群において ARC の *Kiss1* mRNA 発現細胞数は有意に減少していたが、AVPV の *Kiss1* mRNA 発現細胞数は両群間で有意差を認めなかった。また、免疫組織化学でも、ARC においてキスペプチン免疫陽性細胞数は PTU 群で有意に減少していたが、AVPV のキスペプチン免疫陽性細胞数は両群間で有意差を認めなかった。血中ホルモン濃度に関しては、濾過水または PTU 飲水投与開始前および終了後の血中 LH、PRL、E2 濃度は両群間で有意差を認めなかったが、PTU 群において投与開始前と比較して投与終了後に PRL が有意に増加していた。

【考察】

これらの結果から、甲状腺機能低下症における甲状腺ホルモンの欠乏は、ARC のキスペプチンの発現低下を惹起し、このキスペプチン発現の低下が性周期や生殖機能に影響を与える可能性が示唆された。以上の研究成果は甲状腺機能低下症において生殖機能の低下および性周期の不整が生じるメカニズム解明に繋がると期待される。