

ホルモンの発見と精製の歴史

キスペプチン

生殖科学にパラダイムシフトを引き起こした キスペプチン(メタスチン)の発見

執筆者

大瀧 徹也

元、武田薬品工業(株)

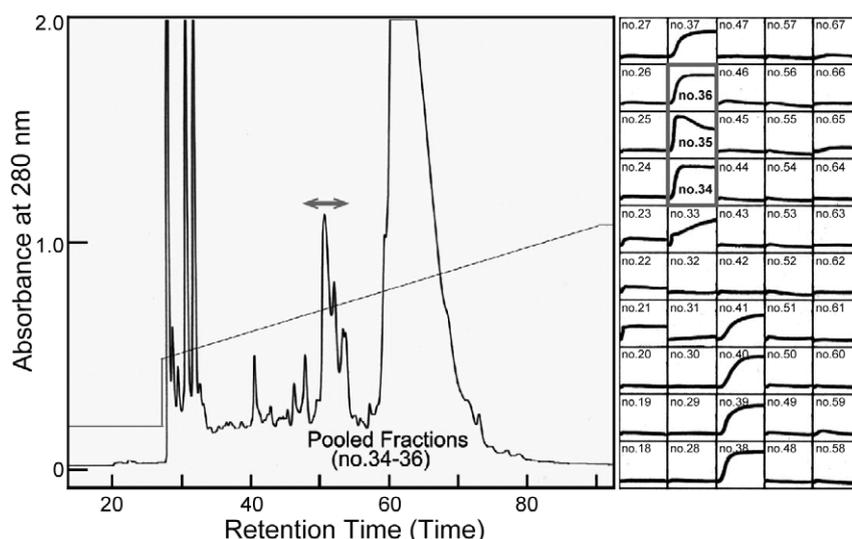
井上 直子

名古屋大学

東村 博子

名古屋大学

キスペプチン発見の原点となった
ヒト胎盤抽出分画のHPLC・FRIPR
解析データ



1990年代後半、約350種のG蛋白質共役型受容体が発見され、武田薬品ではそのリガンド探索が活発に行われた。GPR54はgalanin受容体と相同性を示し、galanin-like peptide受容体であると期待されたが、いずれの既知ペプチドにも応答しなかった。大瀧らは、最新鋭の蛍光測定装置(FRIPR)を用いてリガンド活性を探索し、GPR54特異的な活性をヒト胎盤抽出液から検出した。活性本体がペプチドでHPLC精製が可能であったこと、プロテアーゼ分解防止のための臓器煮沸により感染予防措置を省略できたことから迅速に精製が進んだ。その結果、このペプチドは癌転移抑制遺伝子*KiSS1*がコードする新規ペプチドであると同定され、1999年に特許出願、2001年にmetastinとして発表された。その後、小谷らもヒト胎盤から同様のペプチドを単離しkisspeptinと命名した。当初はがん転移との関連が注目されたが、2003年に武田薬品の松井らが強い排卵誘発活性を見出し、さらに同年、性腺機能低下症家系のGPR54変異が報告されたことを契機に、生殖分野での本ペプチド研究が世界的に加速した。2008年には第1回国際会議がスペインコルドバで開催され、名称がキスペプチンに統一された。キスペプチンニューロンは、哺乳類の視床下部-下垂体-性腺軸の最上位に位置し、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)ニューロンを直接刺激すること、エストロゲン受容体 α を発現し性腺からのフィードバックを担うことが明らかにされた。特に、前腹側室周囲核/視索前野キスペプチンニューロンはエストロゲンの正のフィードバックを受け、GnRH/黄体形成ホルモン(LH)サージを誘起する「排卵中枢」であり、一方弓状核の同ニューロンは、GnRH/LHパルス制御を担うGnRHパルスジェネレータ本体として、ステロイドの負のフィードバックを受ける「卵胞発育中枢」であることが明らかになった。このように、キスペプチンの発見を契機に、生殖科学分野でブラックボックスとされてきた謎が次々と解明され、生殖科学にパラダイムシフトを引き起こしたのである。