I-3. 配偶子形成に関わるホルモンの基礎 —生殖腺関連ステロイドホルモン—

北 野 載

九州大学大学院農学研究院

I-3. Steroid hormones in fish reproduction

HAJIME KITANO

Faculty of Agriculture, Kyushu University, Fukuoka 812-8581, Japan

1. はじめに

魚類の配偶子形成は基本的には他の脊椎動物と同様に、水温や日長などの外部環境情報が感覚器官で受容された後、内在性リズムに基づく生理情報とともに脳で統合され、脳（brain）—脳下垂体（pituitary）—生殖腺（gonad）を主軸とした内分泌系（BPG-axis）の支配のもとで進行する。したがって魚類にみられる多様な繁殖様式は、BPG-axisでの調節様式の多様化の反映であると考えられる。本稿では、魚類の生殖腺で合成される性ステロイドホルモンの配偶子形成に関する既存の基盤情報を背景に、その機能と作用機構に関する最新の情報を提供する。

2. 標的細胞

魚類の配偶子形成における性ステロイドホルモンの作用を特定するためには、ステロイド受容体の発現部位や発現時期の解明が必須であるが、性ステロイドの標的細胞に関しては不明な点が多い。ホシササノハベラは雌性先熟の性転換魚で、雄への性転換はアンドロゲンである11-ケトテストステロン（11-KT）により誘導される。¹⁾ 本種のアンドロゲンの核内受容体（AR）の特異抗体を作製し、性転換に伴うARの細胞局在を解析した。その結果、卵巢から性転換後の2次精巣への過程を通して、生殖腺膜、卵の濾胞細胞、セルトリ細胞、間質細胞等の体細胞におけるARの局在が認められ、生殖腺組織の再構築におけるアンドロゲンの標的細胞は大きな移動を伴うことが示唆された。²⁾

3. 膜受容体

近年、卵成熟誘起ホルモンとして知られるプロゲステンである17,20 β -dihydroxy-4-pregnen-3-one (17,20 β -P) や17,20 β ,21-trihydroxy-4-pregnen-3-one (20 β -S) が、卵母細胞の細胞膜上の膜受容体（mPR）を介して卵成熟を誘起することや、精子の細胞膜上に局在するmPRを介して精子の運動能の獲得に関与することが報告されて以来、膜受容体を介するステロイドホルモンの

ノンゲノミックな作用による制御機構の存在が明らかになってきた。³⁾ 最近、卵の細胞膜に発現するエストロゲン受容体（GPR30）がゼブラフィッシュ⁴⁾と大西洋ニベ⁵⁾で単離、同定され、エストロゲンはGPR30を介して卵母細胞に直接作用し、卵黄形成期にある卵母細胞の卵成熟を抑制することが報告された。このように、限られたタイミングでおこなわれる最終成熟の調節においては、ステロイドホルモンによる膜受容体を介した速やかなシグナル伝達による生殖細胞の制御機構が存在している。

4. ステロイドフィードバック

性ステロイドホルモンはBPG-axisの主要構成分子の制御因子としても機能している。例えば、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）や生殖腺刺激ホルモン（GtH：濾胞刺激ホルモン、FSH；黄体形成ホルモン、LH）の作用はドーパミンにより抑制されており、メスの卵成熟にはこれらの抑制解除によるLHの分泌が必要である。最近、卵黄形成期のナイルティラピアの脳下垂体において、エストラジオール（E2）がドーパミン受容体（*drd2*）およびLH β サブユニット（*lh β* ）のmRNA合成を増加させ、卵成熟期の脳下垂体では、低濃度の17,20 β -Pが*drd2*, *lh β* およびFSH β サブユニット（*fsh β* ）遺伝子の発現量の増加を促すことが報告された。⁶⁾ これらの結果は、性ステロイドの、多回産卵魚の卵巢卵発達制御におけるフィードバック作用の実例として興味深い。最近、GnRHの分泌を調節するキスペプチン（KiSS-1およびKiSS-2）が魚類において単離され、⁷⁾ メダカでは、視床下部に局在するKiSS-1ニューロンの数が、E2によるポジティブフィードバックにより増加することが示された。⁸⁾ 今後の新たな展開が期待される。

5. ニューロステロイド

近年、脳内において独自に合成され、機能するステロイドホルモン（ニューロステロイド）が性行動やBPG-

axis を介した配偶子形成に関与することが哺乳類等の研究で明らかとなってきた。魚類における報告は極めて乏しいが、ホシササノハベラの雌雄の脳では合成されるステロイド種に差異がみられるとともに、同じ2次オスでも行動により代謝物に差異が認められた(未発表)。今後、魚類におけるニューロステロイド研究が進展することにより、魚類の繁殖様式の多様性への理解がより深まるものと思われる。

6. おわりに

以上のように、近年の研究により性ステロイドホルモンは配偶子の成長、成熟を直接制御するだけでなく、他のBPG-axis 諸器官を介して間接的に配偶子形成を制御していることが明らかになってきたが、それらの知見は未だ断片的である。今後は、膜受容体を介した性ステロイドの新たな機能、性ステロイドによるキスペプチンを含めた各種生殖関連ホルモンのフィードバック調節機構、ニューロステロイドの機能等に関する知見を集積することにより、性ステロイドホルモンの魚類配偶子形成における機能の総合的理解が進むものと考えられる。

文 献

- 1) Ohta K, Sundarar JK, Okida T, Sakai M, Kitano T, Yamaguchi A, Takeda T, Matsuyama M. Bi-directional sex change and its steroidogenesis in the wrasse, *Pseudolabrus sieboldi*. *Fish Physiol. Biochem.* 2003; **28**: 173–174.
- 2) Kitano H. Studies on the hormonal regulation in diurnal gametogenesis and sex change in bambooleaf wrasse, *Pseudolabrus sieboldi*. PhD Thesis, Kyushu University, Fukuoka, 2009.
- 3) Thomas P, Dressing G, Pang YF, Berg H, Tubbs C, Benninghoff A, Doughty, K. Progesterone, estrogen and androgen G-protein coupled receptors in fish gonads. *Steroids* 2006; **76**: 310–316.
- 4) Pang YF, Thomas P. Involvement of estradiol-17 β and its membrane receptor, G protein coupled receptor 30 (GPR30) in regulation of oocyte maturation in zebrafish, *Danio rerio*. *Gen. Comp. Endocrinol.* 2009; **161**: 58–61.
- 5) Pang YF, Dong J, Thomas P. Estrogen signaling characteristics of Atlantic croaker G protein-coupled receptor 30 (GPR30) and evidence it is involved in maintenance of oocyte meiotic arrest. *Endocrinology* 2008; **149**: 3410–3426.
- 6) Levavi-Sivan B, Biran J, Fireman E. Sex steroids are involved in the regulation of gonadotropin-releasing hormone and dopamine D2 receptors in female tilapia pituitary. *Biol. Reprod.* 2006; **75**: 642–650.
- 7) Oka Y. Three types of gonadotrophin-releasing hormone neurones and steroid-sensitive sexually dimorphic kisspeptin neurones in teleosts. *J Neuroendocrinol.* 2009; **21**: 334–338.
- 8) Kanda S, Akazome Y, Matsunaga T, Yamamoto N, Yamada S, Tsukamura H, Maeda KI, Oka Y Identification of KiSS-1 product kisspeptin and steroid-sensitive sexually dimorphic kisspeptin neurons in medaka (*Oryzias latipes*). *Endocrinology* 2008; **149**: 2467–2476.