

記念講演 1

マウス視床下部・下垂体・生殖腺系における転写因子 Runx3 の役割

高橋 純夫

岡山大学大学院自然科学研究科地球生命物質科学専攻

Runx1, *Runx2*, *Runx3*は, runt ドメインをもつ転写因子である。*Runx3*は, 胃の腺上皮の増殖を抑制し, 且つアポトーシスを誘導し, 胃がんや食道がんのがん抑制遺伝子といわれている。そこで, *Runx3*の子宮内膜細胞の増殖制御への関与を調べるために, *Runx3*ノックアウトマウスの子宮を調べたところ, 予想に反して, 子宮は退化し, さらに卵巣には黄体がなく無排卵であった (Sakuma et al., 2008)。この結果より, 雌マウスにおいて *Runx3*は卵巣機能や排卵制御に関与することが示唆された。しかしながら, 雌マウスの生殖機能の制御機構における *Runx3*の役割は不明であった。そこでマウスの視床下部・下垂体・生殖腺系における *Runx3*の役割を明らかにすることを目的として解析をすすめてきた。

*Runx3*は, 視床下部を含む脳, 下垂体前葉, 卵巣, 子宮などの様々な器官や細胞に発現していた。卵巣では1次卵胞から, 発達した胞状卵胞に至る卵胞の顆粒膜細胞に, 子宮内膜では内腔上皮細胞や間質細胞の一部に *Runx3* mRNA が発現し, これらの細胞機能の制御に関与することが示唆された。

排卵や, その他の卵巣機能は視床下部・下垂体によって制御されている。視床下部, 下垂体, 卵巣には *Runx3*が発現しているので, いずれの器官において *Runx3*が排卵の制御に関与するかを調べるために, *Runx3*ノックアウトマウスと野生型マウスとの間で, 卵巣の交換移植をおこなった。野生型マウスの卵巣を *Runx3*ノックアウトマウスの皮下に移植したところ, 移植卵巣では黄体化がおきず無排卵であった。その一方, *Runx3*ノックアウトマウスの卵巣を野生型マウスに皮下移植したところ, 移植卵巣では黄体化が認められ排卵をしていることがわかった。これらの結果から, *Runx3*ノックアウトマウスにおける無排卵は, 視床下部・下垂体の機能低下に起因することが示唆された。

*Runx3*ノックアウトマウスの視床下部における生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)と, GnRHの分泌を制御する Kisspeptin (*Kiss1*)の産生ニューロンについて解析した。雌の *Runx3*ノックアウトマウスにおいて, 視床下部前室周囲核の *Kiss1* mRNA 発現が低下する一方, 弓状核の *Kiss1* mRNA は増加していた。また GnRH 遺伝子の発現は増加していた。さらに, 卵巣のステロイド産生機能を解析したところ, *Runx3*ノックアウトマウスではステロイド合成酵素の遺伝子である *Cyp11a1*と *Cyp19a1*の発現が低下していた。*Cyp19a1*は卵巣顆粒膜細胞で発現しているので, *Cyp19a1*の発現制御に *Runx3*が関与していることが考えられる。これらの結果より, *Runx3*は視床下部や卵巣において排卵制御やステロイドホルモン産生の制御に関与することが示唆された。

*Runx3*ノックアウトマウスでは卵胞発達に遅延が認められ, *Runx3*は卵胞発達の制御に関与すると考えられる。また, *Runx1*や *Runx2*は, 排卵直前の卵胞顆粒膜細胞から発現し, 黄体にも発現し, 卵巣の黄体化の制御に関与するといわれている (Park et al., 2010 など)。このように, 3種の Runx 転写因子は卵胞発達の段階に応じて卵胞機能の制御に関与していると考えられる。