

## 生殖機能の制御に関わる視床下部の新規生理活性 kisspeptin (キスペプチン) ニューロン

岩田 衣世 小澤 一史

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

The Role of Hypothalamic Kisspeptin Neurons in Regulating Reproductive Function

Kinuyo Iwata and Hitoshi Ozawa

Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

### Abstract

Kisspeptin neurons in the brain stimulate gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) release. Kisspeptin neurons are mainly localized in the anteroventral periventricular nucleus (AVPV) and arcuate nucleus (ARC) in rodents. Kisspeptin neurons in the AVPV induce LH surges to stimulate ovulation in females, and those in the ARC regulate LH pulses for follicle development and spermatogenesis. This review shows that androgen and aging negatively affect kisspeptin neurons in the ARC. Additionally, kisspeptin neurons regulate prolactin release through hypothalamic tuberoinfundibular dopaminergic (TIDA) neurons. For this reason, kisspeptin neurons may be involved in the development of hyperprolactinemia in older rats. Thus, kisspeptin neurons in the brain act as the main regulator for the release of LH, so their dysfunction leads to attenuated reproductive function.

(日本医科大学医学会雑誌 2020; 16: 110–116)

**Key words:** kisspeptin, hypothalamus, luteinizing hormone, reproduction, GPR54

### はじめに

Kisspeptin (キスペプチン) は、2001年にGタンパク質共役型受容体 (GPR54) の内因性リガンドとしてヒト胎盤より発見された新規生理活性神経ペプチドである<sup>12</sup>。GPR54の機能不全を示すヒトやマウスが低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を示したことをきっかけに、生殖機能の制御に対するkisspeptinの働きに関心が集まるようになった<sup>34</sup>。その後の研究によりkisspeptinは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) の分泌を促進することにより、生殖機能を制御する中

心的な役割を担っていることが明らかとなった。

### 1. 生殖機能を制御する kisspeptin ニューロン

齧歯類において、kisspeptinは主に視床下部にある2つの神経核に発現している。前腹側室周囲核 (AVPV) のkisspeptinニューロンは、高濃度のエストロゲンに反応し (すなわち正のフィードバックを受け)、GnRHを介して排卵誘起に関わる黄体形成ホルモン (LH) のサージ状分泌に関与していると考えられている<sup>5</sup>。弓状核 (ARC) のkisspeptinニューロンは、neurokinin B (NKB) と dynorphin を共発現し

Correspondence to Kinuyo Iwata, Department of Anatomy and Neurobiology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: kiwata0309@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

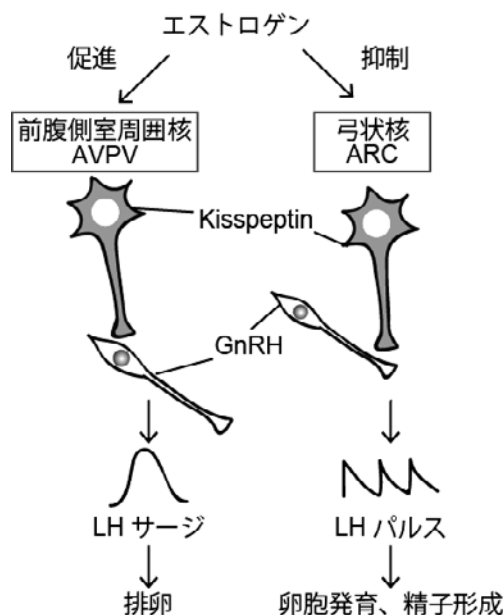


図1 視床下部 kisspeptin ニューロンの概要図  
前腹側室周囲核 (AVPV) の kisspeptin ニューロンは、エストロゲンの正のフィードバックを受け、GnRH を介して LH サージを誘起し、排卵に関わっている。弓状核 (ARC) の kisspeptin ニューロンは、エストロゲンによる負のフィードバックを受け、GnRH を介して卵胞発育や精子形成に関わる LH パルス分泌の制御に関与している。

ていることから KNDy ニューロンと呼ばれており、3つのペプチドが相互作用することにより卵胞発育や精子形成に関わる GnRH/黄体形成ホルモン (LH) のパルス状分泌に関わっていると考えられている<sup>6</sup>(図1)。AVPV の kisspeptin ニューロンとは対照的に、ARC の kisspeptin, NKB, dynorphin はエストロゲンによる負のフィードバックを受ける<sup>7</sup>。また、電子顕微鏡観察により、この3つのペプチドは、神経細胞内で別々の小胞に存在していることが明らかとなった<sup>8,9</sup>。すなわち、kisspeptin, NKB, dynorphin は、KNDy ニューロン内で別々に合成、分泌されていると考えられる。

齧歯類の GnRH ニューロンの細胞体は主に視索前野などに存在し、その軸索は正中隆起に投射している。AVPV の kisspeptin ニューロンは主に GnRH の細胞体の方に投射し、ARC の kisspeptin ニューロンは GnRH ニューロンの軸索が多く存在する正中隆起へ投射している<sup>10,11</sup> (図1)。

## 2. アンドロゲンと kisspeptin ニューロン

kisspeptin ニューロンに対する性ホルモンの影響については、エストロゲンは AVPV の kisspeptin の発

現を増加させ、ARC の kisspeptin の発現を減少させる。アンドロゲンについては、雄マウスの ARC の kisspeptin ニューロンにアンドロゲン受容体 (AR) が発現しており、5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) を投与すると ARC の kisspeptin の発現は低下することが明らかとなっている<sup>12</sup>。すなわち、雄では LH パルス分泌に関わる ARC の kisspeptin ニューロンはアンドロゲンによる負のフィードバックを受けると考えられる。

それでは、雌ではアンドロゲンの影響を受けるのだろうか。高アンドロゲン血症の女性では排卵異常がみられ、不妊を呈することが明らかとなっている<sup>13</sup>。また、高アンドロゲン血症は多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の診断基準の一つでもある<sup>14</sup>ことから、雌でもアンドロゲンの影響を受ける可能性はあり得る。動物実験の結果より、DHT を長期投与した雌ラット (DHT ラット) では不規則な性周期を示していたため<sup>15</sup>、われわれが更なる解析を行ったところ LH パルスが抑制されていることが明らかとなった<sup>16</sup> (図2a)。LH パルスに関わる ARC の kisspeptin の発現も抑制されていたことから<sup>16</sup> (図2a)、雌でもアンドロゲンは ARC の kisspeptin の抑制を介して、LH のパルス分泌を抑制していると考えられる。一方、DHT ラットの AVPV の kisspeptin の発現は、対象群と差はなく発現していたが、高濃度のエストロゲン投与による LH サージは誘起されなかった (図2b)。そこで、GnRH 作動薬を投与したところ、DHT ラットでは GnRH 作動薬による LH 分泌が低下していた<sup>16</sup>。このことから、DHT ラットの AVPV の kisspeptin の発現に変化はみられないが、長期間の LH 放出の抑制により下垂体の GnRH に対する反応性が低下し、その結果 LH サージが起こりにくい状態になっていると考えられた。

アンドロゲン受容体が ARC の kisspeptin ニューロンに発現していることが、雄マウスと雌ヒツジの結果から明らかになっている<sup>6,12</sup>。われわれは雌ラットの脳でもアンドロゲン受容体が発現しているのかを検討したところ、ARC の kisspeptin ニューロンの約6割にアンドロゲン受容体が発現していた。一方、AVPV の kisspeptin ニューロンはアンドロゲン受容体をほとんど発現していなかった<sup>9,16</sup>。アンドロゲンはエストロゲンに変換されて脳に働いていることもあるが、この結果は雌でもアンドロゲンが直接 kisspeptin ニューロンに作用している可能性があることを示している。以上の結果から、雌が高アンドロゲン状態になると、AVPV の kisspeptin は、エストロゲンが存在すれば発現するが、ARC の kisspeptin は雄と同様に

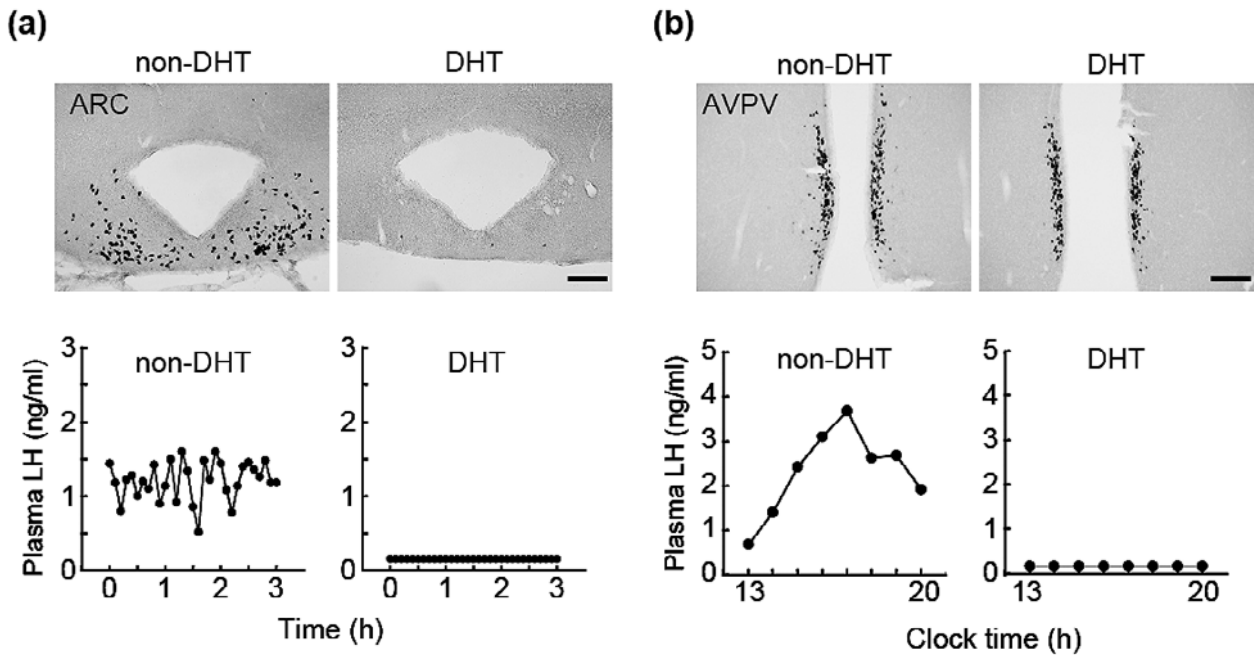


図2 長期アンドロゲン投与した雌ラットの kisspeptin の発現と LH 分泌

- (a) 長期アンドロゲン投与群 (DHT) と偽手術 (non-DHT) の雌ラットの弓状核 (ARC) の *Kiss1* (kisspeptin をコードする遺伝子) mRNA の発現を *in situ* hybridization 法により可視化した結果と LH パルスの代表例を示す (Bar = 200  $\mu$ m).  
 (b) 高濃度のエストロゲンを投与したときの 前腹側室周囲核 (AVPV) の *Kiss1* の発現と LH サージの代表例を示す (Bar = 200  $\mu$ m).

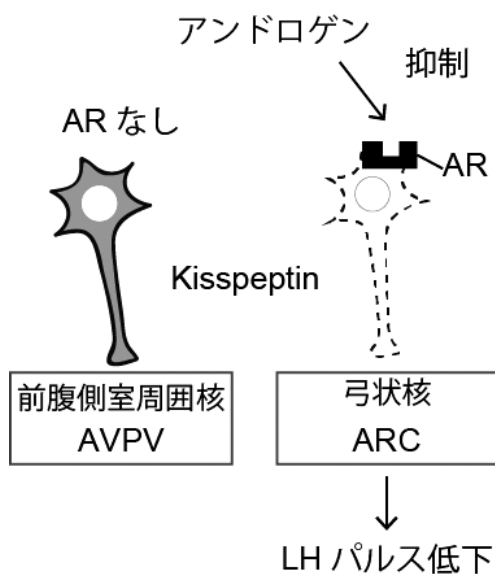


図3 アンドロゲンと kisspeptin ニューロンの概略図  
 ARC の kisspeptin ニューロンはアンドロゲン受容体 (AR) を介してアンドロゲンにより抑制され、その結果 LH パルスが低下する。一方、AVPV の kisspeptin ニューロンは AR を発現しておらず、アンドロゲン存在下でも *Kiss1* は発現する。

アンドロゲン受容体を介して抑制され、その結果 LH パルスが抑制されることにより卵胞発育に障害が起ると考えられる (図3)。不妊につながる PCOS では、

LH の上昇と高アンドロゲン血症を呈する。動物実験の結果から、少なくともアンドロゲンは弓状核の kisspeptin を抑制すると考えられるため、PCOS にみられる LH の上昇は、アンドロゲンによる抑制を相殺し、その抑制以上に LH を放出させる別の因子が関わっているのではないかと考えている。

### 3. 加齢と kisspeptin ニューロン

閉経後の女性では卵巣機能の低下により脳への負のフィードバックが弱まり、LH や FSH の分泌が亢進することが知られている。しかし、閉経直後の女性と比べて、閉経後から長期間経った高齢の女性では、LH パルスの頻度または振幅が減少していることが報告されている<sup>17-20</sup>。男性については、加齢とともにテストステロンが減少する結果と<sup>21</sup>、高齢男性でもテストステロンは減少しない結果が報告されている<sup>22,23</sup>。また、男性の LH 濃度はゆっくりだが、加齢とともに上昇する結果が報告されている<sup>23</sup>。

齧歯類においては、雌ラットで加齢に伴い LH 分泌の低下と LH パルスの振幅の低下が見られる<sup>24</sup>。また、雄マウスでも、若齢と比べて老齢で LH パルスの頻度と振幅が減少している<sup>25</sup>。われわれのラットの結果でも、雌雄ともに加齢に伴い、3時間の LH 分泌量が低

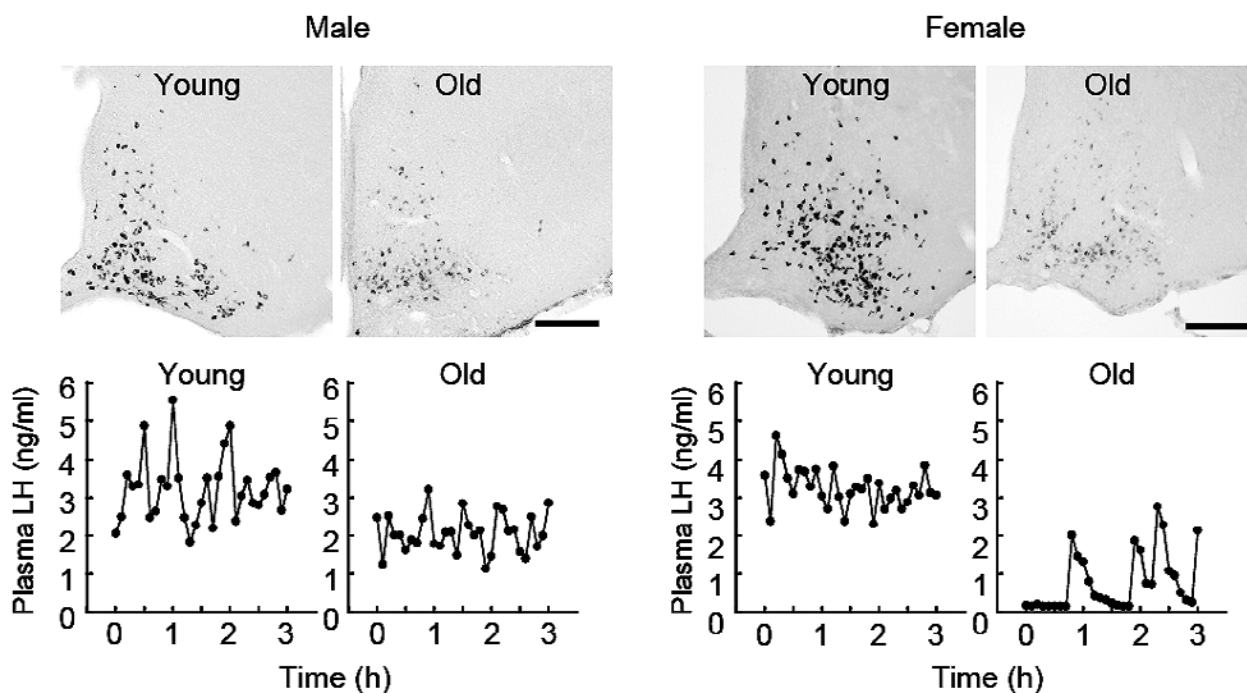


図4 老齢ラットの kisspeptin の発現と LH パルス

若齢 (Young, 2～3カ月齢) と老齢 (Old, 24～26カ月齢) の雌雄ラットの弓状核の *Kiss1* mRNA の発現 (上段, Bar = 200 μm) と黄体形成ホルモン (LH) の分泌動態 (下段) の代表例を示す。

下することが明らかとなっている<sup>26</sup> (図4)。以上の結果から、齧歯類もまた加齢に伴い雌雄ともに LH 分泌が低下していくと考えられる。

加齢に伴う LH 分泌の低下に ARC の KNDy ニューロンが関与しているのか検討したところ、老齢ラットでは雌雄ともに kisspeptin, NKB, Dyn の mRNA とペプチド発現がそれぞれ低下していた<sup>26</sup> (図4)。しかし、その3つのペプチドの減少する時期や割合がそれぞれ違っていったことから、加齢に伴う KNDy ニューロンの発現の低下は、ニューロンがアポトーシスにより減少していくのではなく、各遺伝子の発現が低下していくことにより、KNDy ニューロンの発現が減少し、結果として LH 分泌に影響していると考えられる。加齢に伴う KNDy ニューロンの減少に関するメカニズムについては、未だ明らかになっていないため、今後さらなる検討が必要である。

#### 4. プロラクチンと kisspeptin ニューロン

背側弓状核のドーパミン (TIDA) ニューロンは、下垂体からのプロラクチン分泌に関与していることが知られている。背側弓状核に起始核をもつ TIDA ニューロンは、正中隆起に投射し、下垂体門脈を介して下垂体のラクトトロフに働き、プロラクチン分泌を

抑制している<sup>27,28</sup>。セロトニンやノルアドレナリン、エストロゲンは、TIDA ニューロンを抑制し、プロラクチン分泌を促進させる<sup>27</sup>。Kisspeptin もまた、TIDA ニューロンを抑制し、プロラクチンを分泌させることが報告されており<sup>29,30</sup>、kisspeptin の線維が TIDA ニューロンに直に接触していることも明らかとなっている<sup>30,31</sup>。kisspeptin ニューロンにはプロラクチン受容体が発現しており<sup>32</sup>、プロラクチンによって抑制される<sup>33</sup>ことから、kisspeptin とプロラクチンの間には相互作用があると思われる。

老齢ラットは雌雄ともに高プロラクチン血症を示すことが昔から知られている<sup>34,35</sup>。チロシン水酸化酵素 (TH) は、カテコールアミンの合成酵素で、ドーパミンニューロンの指標として使用されている。高プロラクチン血症がみられる老齢ラットの TH 陽性細胞数や TH mRNA 発現量は若齢と比べて差は見られないが<sup>36,37</sup>、下垂体門脈中のドーパミン量が、若齢と比べて老齢ラットで低いことが報告されている<sup>37</sup>。また、TH 活性が老齢ラットで低いことから<sup>36</sup>、老齢ラットで見られる高プロラクチン血症は、TIDA ニューロンの数の減少によるものではなく、TH 活性の減少により、プロラクチン分泌が亢進しているのかもしれない。

われわれは高プロラクチン血症モデルとして老齢雌

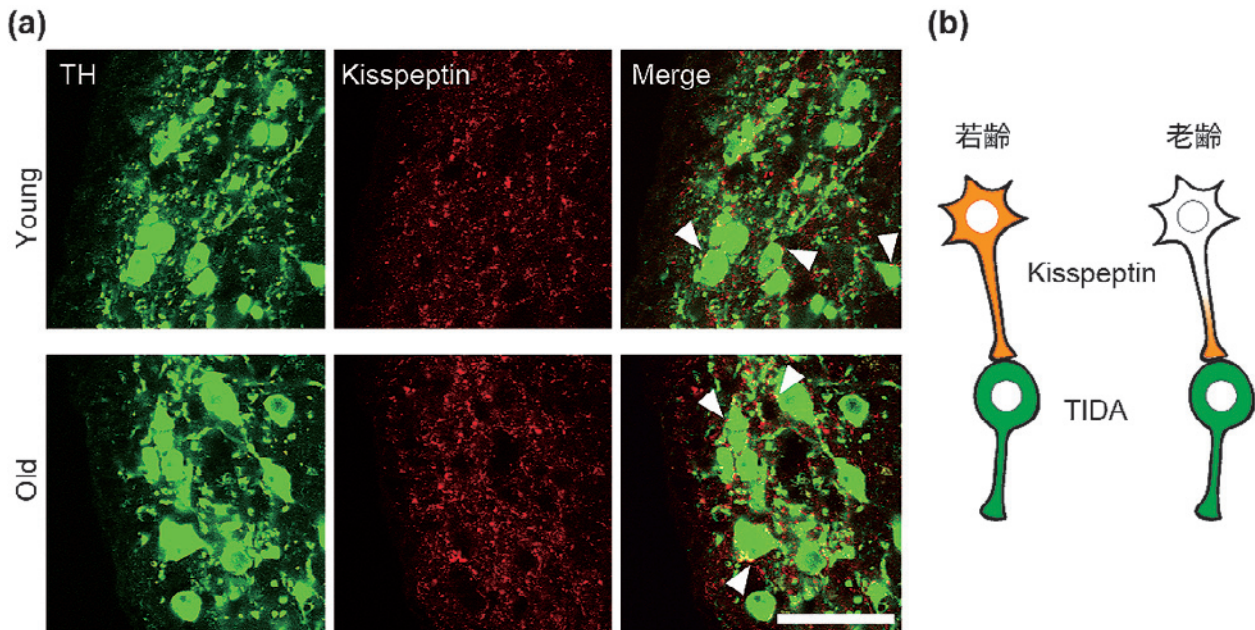


図5 老齢ラットの kisspeptin ニューロンと TIDA ニューロンの免疫染色画像

(a) 若齢 (Young, 2カ月齢) と老齢 (Old, 24カ月齢) の雌ラットの kisspeptin 線維 (red) と背側弓状核ドーパミン (TIDA) ニューロンの写真を示す (Bar=50 μm). チロシン水酸化酵素 (TH, green) は、ドーパミンニューロンの指標として使用されている。矢頭は、TIDA ニューロンに kisspeptin 線維が接触しているところを示す。(b) (a) の結果の模式図を示す。若齢と老齢ともに kisspeptin 線維が TIDA ニューロンに接触していたが、老齢では弓状核の *Kiss1* の発現が低下していたことから、老齢の背側弓状核の kisspeptin 陽性線維は、kisspeptin の分泌が抑制されたことによりペプチドが蓄積して可視化されたと考えられる。

ラットに着目し、高プロラクチン血症で TIDA ニューロンと kisspeptin の接触に変化があるのか検討したところ、若齢と差はなく、老齢でも背側弓状核にて kisspeptin 陽性線維が観察され、背側弓状核の TIDA ニューロンの数および kisspeptin と接している TIDA ニューロンの数も有意差は見られなかった<sup>38</sup> (図 5a)。しかし、弓状核の kisspeptin の発現は老齢ラットで低下していたことから<sup>38</sup>、老齢ラットで観察された背側弓状核の kisspeptin 陽性線維は、kisspeptin ニューロンの分泌が抑制されたことで神経末端に kisspeptin が蓄積し、免疫組織化学で可視化されたと考えられた (図 5b)。この結果から、少なくとも背側弓状核において kisspeptin と TIDA ニューロンの接触は老齢でも維持していることが明らかとなった。老齢ラットで見られる高プロラクチン血症は、加齢に伴う kisspeptin の発現の変化が TIDA ニューロンを介して、プロラクチン分泌に影響しているのかもしれない。

Kisspeptin ニューロンが TIDA ニューロン以外の経路を介してプロラクチン分泌に関与していることも考えられる。TIDA ニューロンは約 15% しか kisspeptin 受容体を発現していない<sup>39</sup>。また、最近発表された論文では kisspeptin ニューロンは TIDA

ニューロンではなく、室周囲核のドーパミンニューロンを介してプロラクチン分泌を制御している可能性を示している<sup>40</sup>。今回われわれの実験結果から高プロラクチン血症を示す老齢ラットでは TIDA ニューロンと kisspeptin の接触について免疫染色による差は見られなかったが<sup>38</sup>、今後、TIDA ニューロン以外のプロラクチン分泌に関わるニューロンについても検討する必要があると考えている。

## まとめ

視床下部の kisspeptin は生殖機能の制御に非常に重要な神経ペプチドであり、kisspeptin ニューロンの機能不全は、生殖機能の抑制につながる。今回、アンドロゲンや加齢が ARC の kisspeptin ニューロンに対して負に働くことを説明したが、ほかにも、レプチン<sup>41,42</sup> や甲状腺ホルモン<sup>43</sup>、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH)<sup>44,45</sup> が直接、もしくは間接的に kisspeptin の発現に影響を与えることが明らかとなっている。このことから視床下部の kisspeptin ニューロンは体内の様々な情報を感知し、それらを統合して下位の GnRH ニューロンを制御することにより生殖機能を制御していると考えられる。

## 文 献

1. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, et al: The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *J Biol Chem* 2001; 276: 34631-34636.
2. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, et al: Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411: 613-617.
3. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E: Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 10972-10976.
4. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, et al: The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003; 349: 1614-1627.
5. Adachi S, Yamada S, Takatsu Y, et al: Involvement of anteroventral periventricular metastin/kisspeptin neurons in estrogen positive feedback action on luteinizing hormone release in female rats. *J Reprod Dev* 2007; 53: 367-378.
6. Lehman MN, Coolen LM, Goodman RL: Minireview: kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) cells of the arcuate nucleus: a central node in the control of gonadotropin-releasing hormone secretion. *Endocrinology* 2010; 151: 3479-3489.
7. Kanaya M, Iwata K, Ozawa H: Distinct dynorphin expression patterns with low- and high-dose estrogen treatment in the arcuate nucleus of female rats. *Biol Reprod* 2017; 97: 709-718.
8. Murakawa H, Iwata K, Takeshita T, Ozawa H: Immunoelectron microscopic observation of the subcellular localization of kisspeptin, neurokinin B and dynorphin A in KNDy neurons in the arcuate nucleus of the female rat. *Neurosci Lett* 2016; 612: 161-166.
9. Iwata K, Kunimura Y, Ozawa H: Hypothalamic Kisspeptin Expression in Hyperandrogenic Female Rats and Aging Rats. *Acta Histochem Cytochem* 2019; 52: 85-91.
10. Yip SH, Boehm U, Herbison AE, Campbell RE: Conditional Viral Tract Tracing Delineates the Projections of the Distinct Kisspeptin Neuron Populations to Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons in the Mouse. *Endocrinology* 2015; 156: 2582-2594.
11. Clarkson J, Herbison AE: Dual phenotype kisspeptin-dopamine neurones of the rostral periventricular area of the third ventricle project to gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 2011; 23: 293-301.
12. Smith JT, Dungan HM, Stoll EA, et al: Differential regulation of KiSS-1 mRNA expression by sex steroids in the brain of the male mouse. *Endocrinology* 2005; 146: 2976-2984.
13. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, et al: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. *Endocr Pract* 2001; 7: 120-134.
14. Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236.
15. Manneras L, Cajander S, Holmang A, et al: A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2007; 148: 3781-3791.
16. Iwata K, Kunimura Y, Matsumoto K, Ozawa H: Effect of androgen on Kiss1 expression and luteinizing hormone release in female rats. *J Endocrinol* 2017; 233: 281-292.
17. Hall JE, Lavoie HB, Marsh EE, Martin KA: Decrease in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pulse frequency with aging in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1794-1800.
18. Lambalk CB, de Boer L, Schoute E, Popp-Snyders C, Schoemaker J: Post-menopausal and chronological age have divergent effects on pituitary and hypothalamic function in episodic gonadotrophin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 46: 439-443.
19. Rossmanith WG: Gonadotropin secretion during aging in women: review article. *Exp Gerontol* 1995; 30: 369-381.
20. Santoro N, Banwell T, Tortoriello D, Lieman H, Adel T, Skurnick J: Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 732-741.
21. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR: Baltimore Longitudinal Study of A: Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 724-731.
22. Abbara A, Narayanaswamy S, Izzi-Engbeaya C, et al: Hypothalamic Response to Kisspeptin-54 and Pituitary Response to Gonadotropin-Releasing Hormone Are Preserved in Healthy Older Men. *Neuroendocrinology* 2018; 106: 401-410.
23. Xia F, Wang N, Han B, et al: Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Aging Men and Women: Increasing Total Testosterone in Aging Men. *Neuroendocrinology* 2017; 104: 291-301.
24. Estes KS, Simpkins JW, Chen CL: Alteration in pulsatile release of LH in aging female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980; 163: 384-387.
25. Coquelin A, Desjardins C: Luteinizing hormone and testosterone secretion in young and old male mice. *Am J Physiol* 1982; 243: E257-263.
26. Kunimura Y, Iwata K, Ishigami A, Ozawa H: Age-related alterations in hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin neurons and in pulsatile LH release in female and male rats. *Neurobiol Aging* 2017; 50: 30-38.
27. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
28. Grattan DR: 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 2015; 226: T101-122.
29. Ribeiro AB, Leite CM, Kalil B, Franci CR, Anselmo-Franci JA, Szawka RE: Kisspeptin regulates tuberoinfundibular dopaminergic neurones and prolactin secretion in an oestradiol-dependent manner in male and female rats. *J Neuroendocrinol* 2015; 27: 88-99.
30. Szawka RE, Ribeiro AB, Leite CM, et al: Kisspeptin regulates prolactin release through hypothalamic

- dopaminergic neurons. *Endocrinology* 2010; 151: 3247-3257.
31. Sawai N, Iijima N, Takumi K, Matsumoto K, Ozawa H: Immunofluorescent histochemical and ultrastructural studies on the innervation of kisspeptin / neurokinin B neurons to tuberoinfundibular dopaminergic neurons in the arcuate nucleus of rats. *Neurosci Res* 2012; 74: 10-16.
  32. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR: Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of fertility. *Endocrinology* 2011; 152: 526-535.
  33. Araujo-Lopes R, Crampton JR, Aquino NS, et al.: Prolactin regulates kisspeptin neurons in the arcuate nucleus to suppress LH secretion in female rats. *Endocrinology* 2014; 155: 1010-1020.
  34. Steger RW: Age related changes in the control of prolactin secretion in the female rat. *Neurobiol Aging* 1981; 2: 119-123.
  35. Gudelsky GA, Nansel DD, Porter JC: Dopaminergic control of prolactin secretion in the aging male rat. *Brain Res* 1981; 204: 446-450.
  36. Raymond MJ, Arita J, Dudley CA, Moss RL, Porter JC: Dopaminergic neurons in the mediobasal hypothalamus of old rats: evidence for decreased affinity of tyrosine hydroxylase for substrate and cofactor. *Brain Res* 1984; 304: 215-223.
  37. Porter JC, Aguila-Mansilla N, Ramin SM, Kedzierski W: Secretion by hypothalamic dopaminergic neurons of the aged brain. *Neurobiol Aging* 1994; 15: 535-539.
  38. Iwata K, Ikehara M, Kunimura Y, Ozawa H: Interactions between Kisspeptin Neurons and Hypothalamic Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons in Aged Female Rats. *Acta Histochem Cytochem* 2016; 49: 191-196.
  39. Higo S, Iijima N, Ozawa H: Characterisation of Kiss1r (Gpr54)-Expressing Neurones in the Arcuate Nucleus of the Female Rat Hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 2017; 29.
  40. Aquino NSS, Kokay IC, Perez CT, et al.: Kisspeptin Stimulation of Prolactin Secretion Requires Kiss1 Receptor but Not in Tuberoinfundibular Dopaminergic Neurons. *Endocrinology* 2019; 160: 522-533.
  41. Nakao K, Iwata K, Takeshita T, Ozawa H: Expression of hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin A neurons attenuates in female Zucker fatty rats. *Neurosci Lett* 2018; 665: 135-139.
  42. Quennell JH, Howell CS, Roa J, Augustine RA, Grattan DR, Anderson GM: Leptin deficiency and diet-induced obesity reduce hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Endocrinology* 2011; 152: 1541-1550.
  43. Tomori Y, Takumi K, Iijima N, Takai S, Ozawa H: Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothyroid female rats with irregular estrus cycles. *Neurosci Res* 2017; 117: 35-41.
  44. Kinsey-Jones JS, Li XF, Knox AM, et al.: Down-regulation of hypothalamic kisspeptin and its receptor, Kiss1r, mRNA expression is associated with stress-induced suppression of luteinising hormone secretion in the female rat. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 20-29.
  45. Takumi K, Iijima N, Higo S, Ozawa H: Immunohistochemical analysis of the colocalization of corticotropin-releasing hormone receptor and glucocorticoid receptor in kisspeptin neurons in the hypothalamus of female rats. *Neurosci Lett* 2012; 531: 40-45.

(受付：2019年12月25日)

(受理：2020年2月10日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。