

乳房文化研究会

2025.11.30

思春期

～身体と乳房とこころの発達～

思春期を誘発する生殖制御機構と乳房発達

～新しい神経活性ペプチド キスペプチン (kisspeptin)の役割～

佛敎大学 保健医療技術学部 学部長・教授
 日本医科大学 名誉教授
 京都府立医科大学 客員教授
 東京慈恵会医科大学 客員教授
 群馬大学 医学部 客員教授
 小澤一史 (おざわひとし)



「思春期」とは？ (思春期医学)

Puberty
Puberté (le temps des cerises)

- Puberty, the transition from child to adult is the result of reactivation of the pituitary gonadal axis.
- Puberty in mammals is physiologically gated by the energy resources of the body. (Sexual maturation is associated with body weight and composition.)
- Puberty is the final stage of maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, culminating in an adult phenotype, and is marked by changes in circulating gonadotropins and increased levels of sex steroids.

女性

男性

乳房発達
 脂肪沈着
 腋毛、陰毛
 生殖器の発達
 初潮
 骨端線の閉鎖
 性欲 (性的接近欲)

咽頭隆起、声変わり
 筋肉の発達
 ひげ、腋毛、陰毛
 精通
 生殖器の発達
 長管骨の発達継続
 性欲 (性的接近欲)

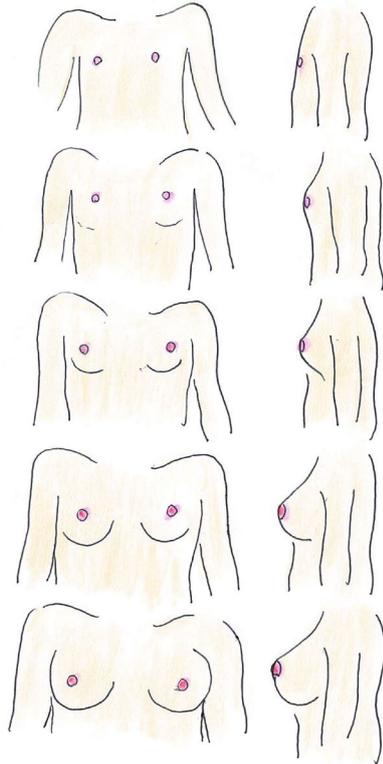
- ・二次性徴が始まり、性成熟が完成するまでの段階
- ・子供から大人に向かって発達する心理的プロセス
- ・自己認識パターンの段階確立
- ・社会経済上の相対的な依存状態から完全自立までの過渡期 (WHO)

(二次性徴)

← 視床下部—下垂体—性腺系の活性化



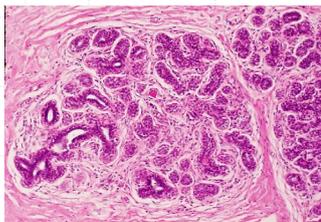
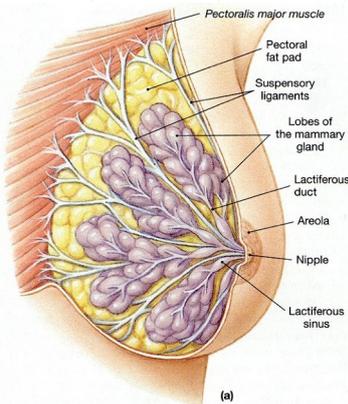
女性の乳房におけるタナー分類 (Tanner's Breast Stage)



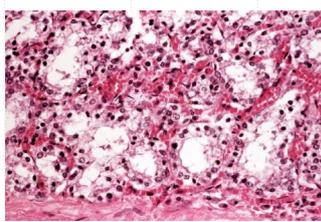
- I** 乳腺はまだ発達していない
乳輪は周囲の皮膚と同じように平坦
思春期前で、一般的には10歳以下
- II** 乳房の成長が始まる
乳頭、乳輪が大きくなり始め、突出し始める
思春期の始まりの時期。10~11, 12歳
- III** 乳輪の外側にかけて乳房が膨らむ
乳房の輪郭が明確になる
11、12歳~13歳
- IV** 乳房の大きさが増し、やや上向きになる
乳輪と乳首は乳房からさらに突出を示す
13~15歳
- V** 大人と同じ大きさ、形状に達する
乳輪は周囲の乳房と同じ高さ、乳頭の突出が目立つ
15歳以上

思春期発動の機序と乳房発達の連関

乳房 (乳腺) の発育制御



休止期の乳腺



活性期 (授乳期) の乳腺

プロラクチン (prolactin ; PRL)

視床下部

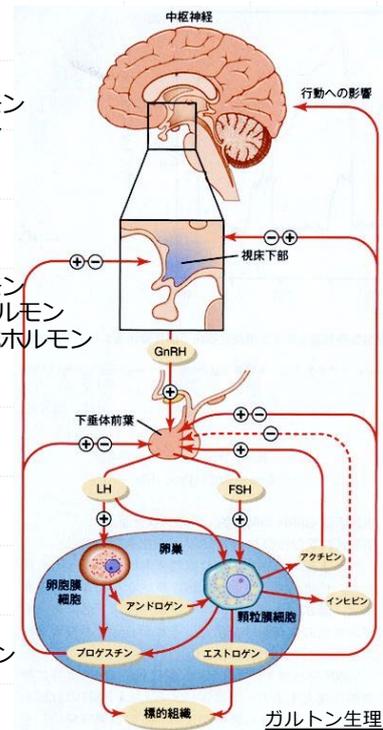
* 性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH)

下垂体

* 性腺刺激ホルモン
LH: 黄体形成ホルモン
FSH: 卵胞形成ホルモン

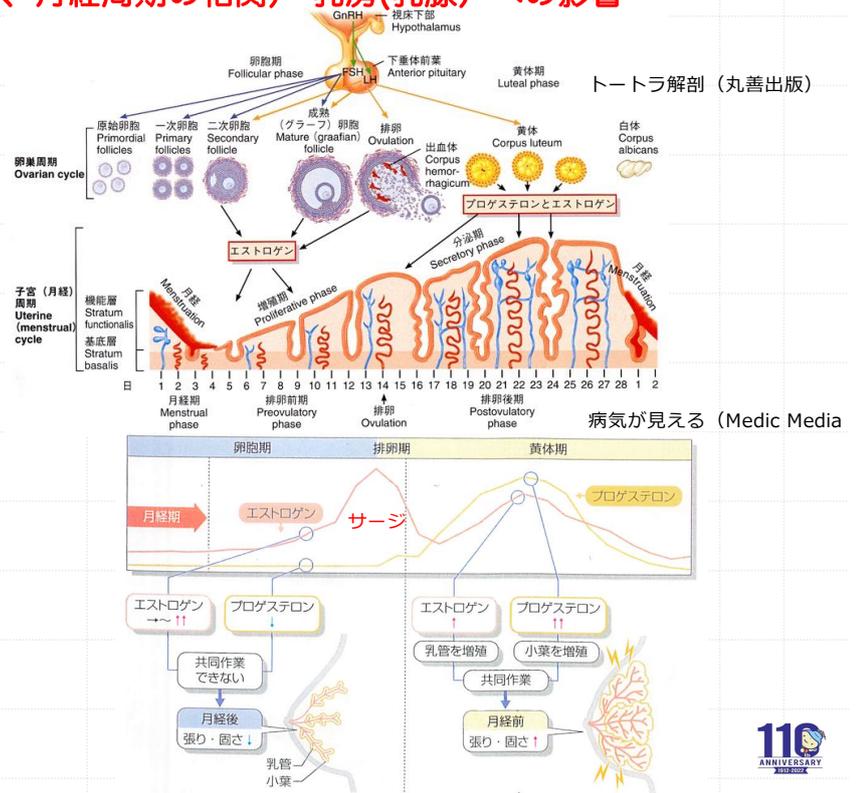
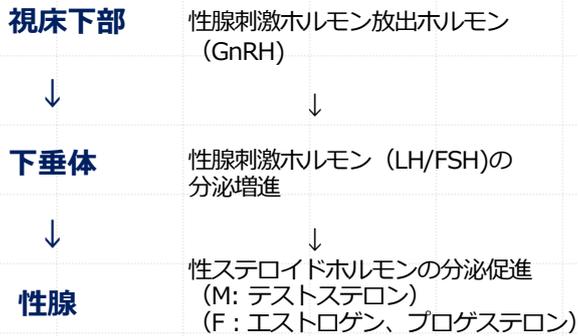
性腺 (卵巢)

女性ホルモン
エストロゲン
プロゲステロン

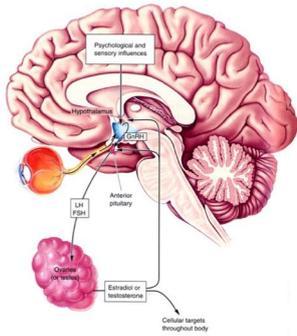


ガルトン生理学 (Elsevier)

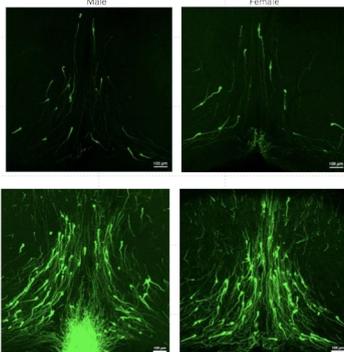
女性の性周期（卵巣周期、月経周期の相関） 乳房(乳腺) への影響



思春期を誘導する（旧来の）神経・神経内分泌学的システムの考え方



GnRH-eGFP neurons in the medial preoptic area

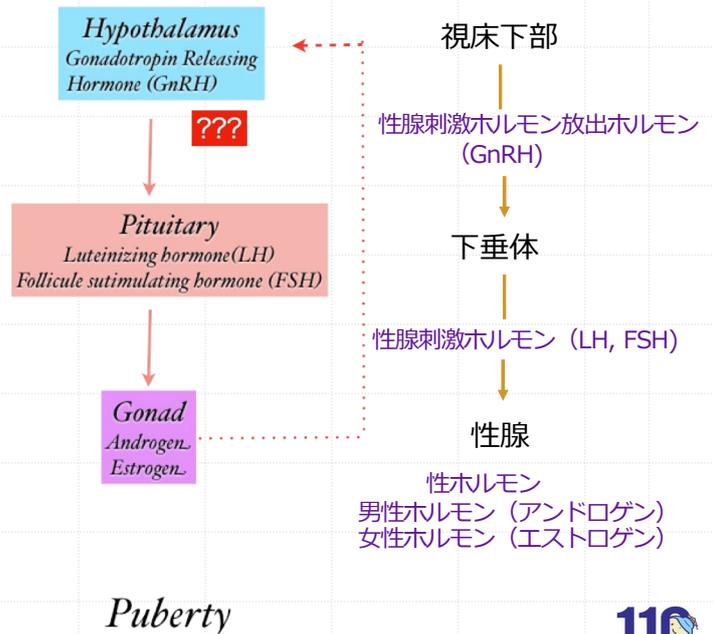


思春期前

Pre-puberty (21d)

思春期後

Post-puberty (80-90d)



Study on the Hypogonadotropic hypogonadism

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（性腺刺激ホルモン分泌不全性性腺機能低下症）

Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KISS-1 derived peptide receptor GPR54. **Nicolas de Roux** et al. 2003, PNAS 100 : 10972~10976



• • • Homozygosity whole-genome mapping allowed the localization of a new focus within the sort arm of chromosome 19 (19p13). Sequencing of several genes localized within this region showed that all affected siblings of the family carried a homozygous deletion of 155 nucleotides in GPR54 gene. This deletion encompassed the splicing acceptor site of intron 4- exon 5 junction and part of exon 5.

The GPR54 gene as a regulator of puberty **Stephanie B. Seminara** et al., 2003, NEJM 349: 1614~1627



Mutations in GPR54, a G protein-coupled receptor gene, cause autosomal recessive idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in human and mice, suggesting that this receptor is essential for normal gonadotropin-releasing hormone physiology and for puberty.

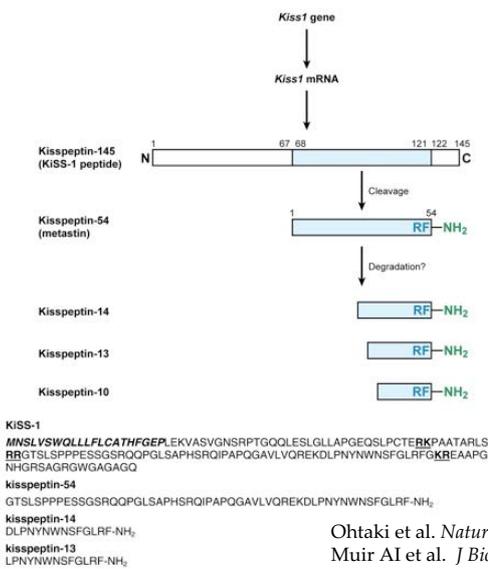
GPR54受容体は生殖機能に極めて重要な受容体である



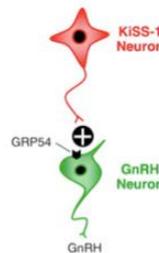
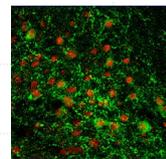
この受容体に結合する物質は??



GPR54に結合するペプチドの発見（Kisspeptin キスペプチン）



Kiss1 gene
(named in part because it was cloned in Hershey, Pennsylvania, USA, a city known for its chocolate kisses)



Kisspeptin
Estrogen Receptor α

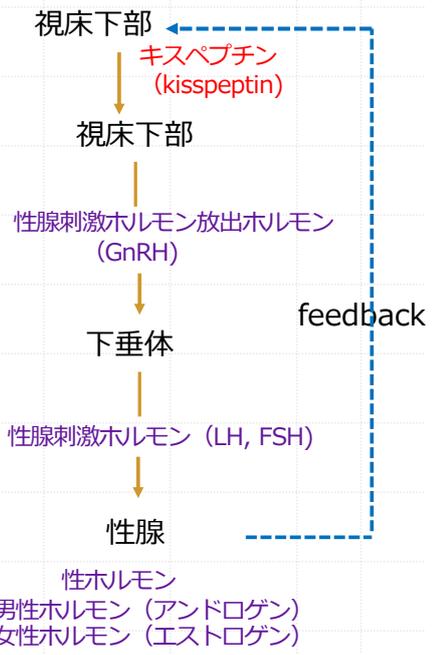
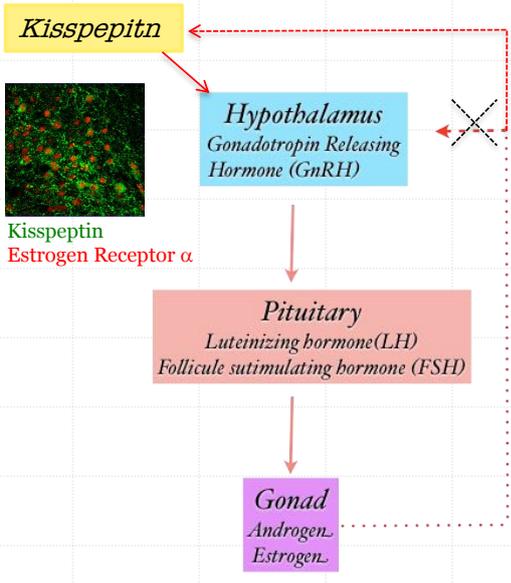
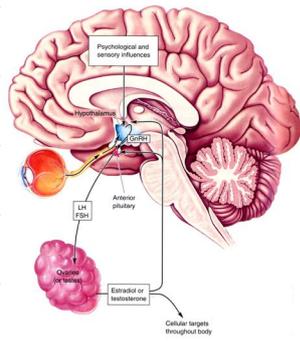
Ohtaki et al. *Nature* (2001)
Muir AI et al. *J Biol Chem* (2001)
Kotani M et al. *J Biol Chem* (2001)

Ligand for the GPR54

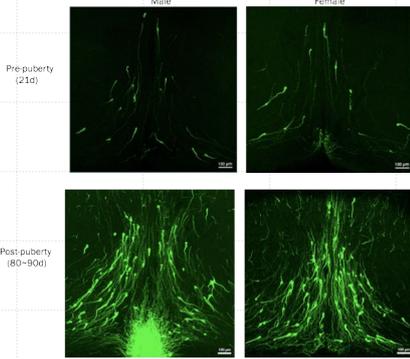
Kisspeptin (metastin)



新しく発見されたキスペプチンを上位中枢とする生殖機能調節システム



GnRH-eGFP neurons in the medial preoptic area

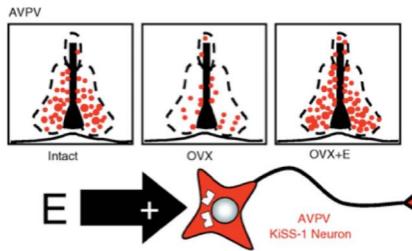
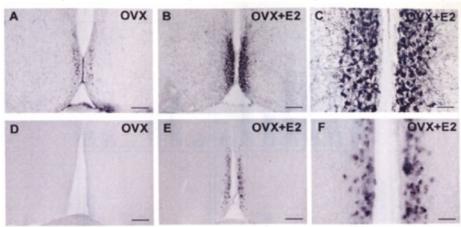


思春期発動



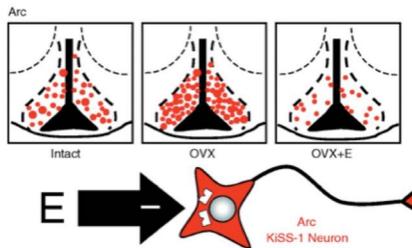
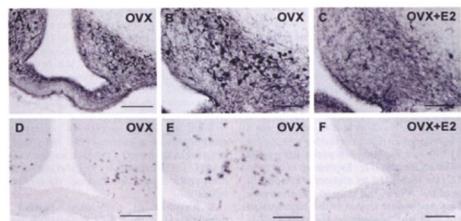
脳の2つの部位におけるkisspeptinニューロンの局在

腹内側室周囲核 Anteroventral periventricular nucleus (AVPV)



エストロゲン濃度が高くなるとキスペプチンを含有する神経細胞の発現が増える
(正のフィードバック)

弓状核 Arcuate nucleus (Arc)



エストロゲン濃度が低くなるとキスペプチンを含有する神経細胞の発現が増える
(負のフィードバック)

AVPVのキスペプチンはエストロゲンの正のフィードバックを、ARCのキスペプチンは負のフィードバックを受ける

排卵の誘導時: surge

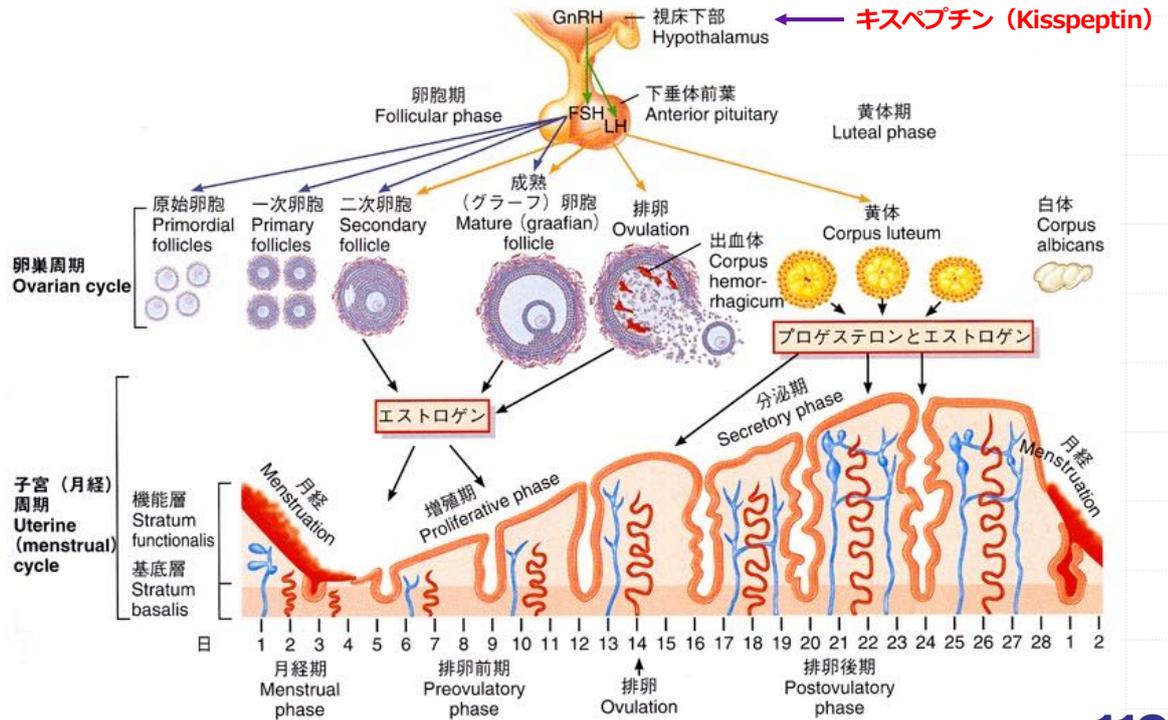
通常時: pulse



女性の性周期（卵巣周期、月経周期の相関）

視床下部
↓
下垂体
↓
性腺

卵巣機能の制御
* 女性ホルモン分泌
* 排卵調節



トートラ解剖（丸善出版）



思春期前後の栄養と生殖機能発動

脂肪細胞から分泌されるレプチンの標的

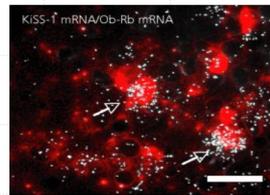
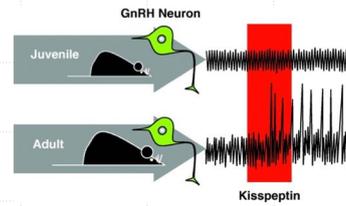
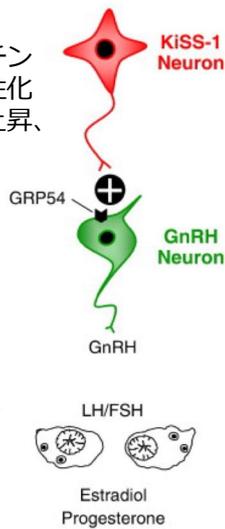
思春期前後に栄養が蓄積して、レプチンの分泌が増加すると生殖機能が活性化され、その結果、性ホルモン分泌が上昇、生殖器の機能を活性化する



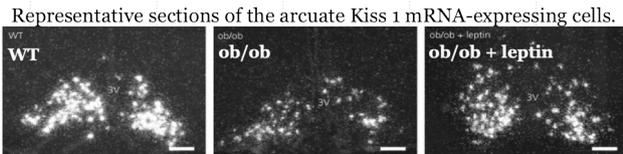
例えば女性において、初潮が生じ排卵が生じるようになる



(妊娠、出産に耐え得る) 必要なエネルギー、生殖機能調整系の成熟のシグナル



Coexpression of Kiss 1 mRNA and leptin-r mRNA in the arcuate nucleus in the mouse.



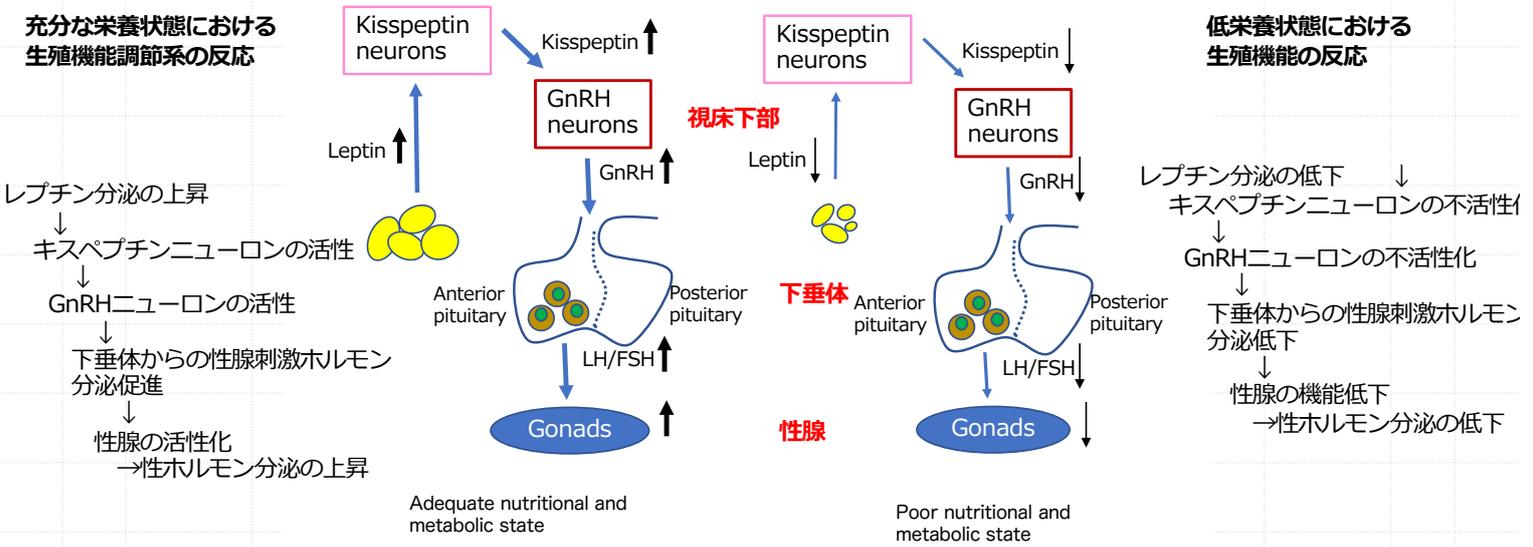
Significant reduction of Kiss 1 mRNA expressing cells in the ob/ob mice compared to WT, since the treatment of leptin recovers the reduction.

Smith JT et al. (2006) J. Neuroendocrinol 18:293-303

思春期前後に蓄積した脂肪からのleptinシグナルは Kisspeptinニューロンに発現するleptin受容体を介して Kisspeptinニューロンの活性化を促す

代謝栄養シグナルはkisspeptinニューロンの活性（さらにHPG軸）に重要な役割を果たす

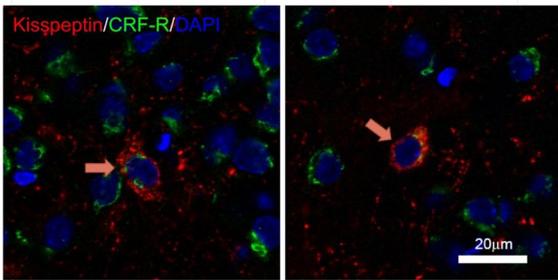




エネルギー代謝シグナルがキスペプチド神経細胞の機能的活動に及ぼす影響

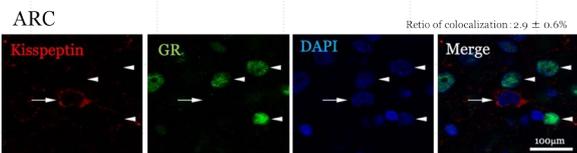
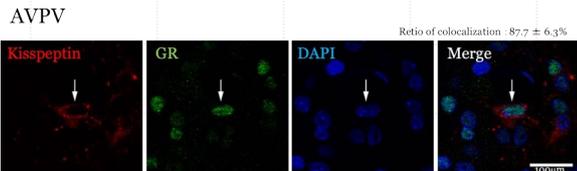


Expression of CRF receptor on kisspeptin neurons
ストレスシグナルのKisspeptinニューロンへの入力



Takami K et al. Neurosci Lett. 2012;531:10-45

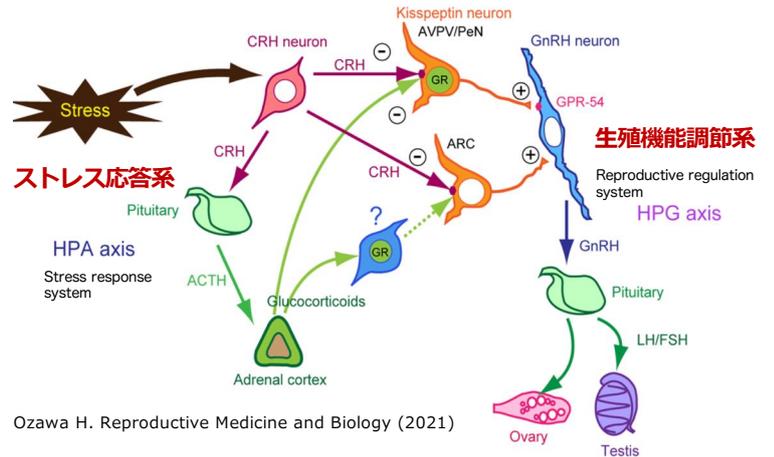
GR expression on Kisspeptin neurons in the AVPV and ARC



Takami K et al. Neurosci Lett. 2012;531:10-45

ストレスシグナルのkisspeptinニューロンへの入力

ストレス反応のキスペプチンニューロンへのシグナル投射



Ozawa H. Reproductive Medicine and Biology (2021)

ストレス反応因子 → キスペプチンニューロンへ

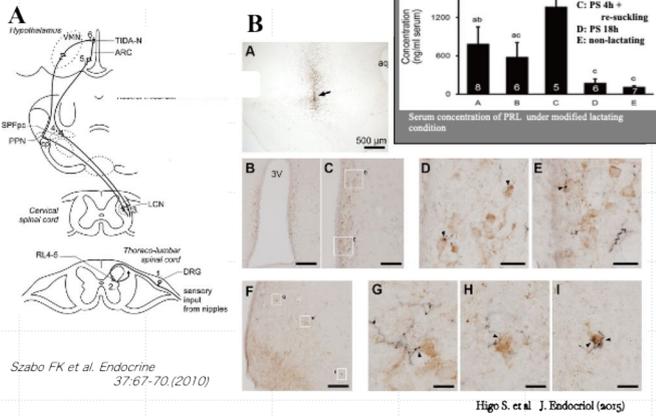
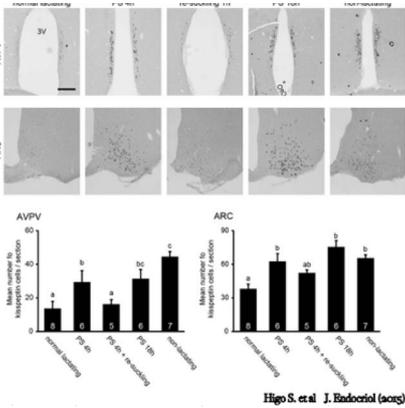


キスペプチンニューロンを介してストレスが生殖機能に調節的に影響を与える。



授乳によるキスペプチン分泌の変化

吸引刺激の中樞への伝達経路 sucking stimulus.



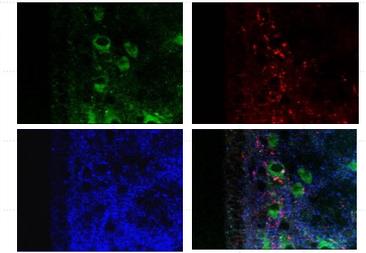
子が母親から授乳を受けている期間は、排卵が生じづらく妊娠がおきづらい

↓
 乳房への吸引刺激が脳に伝わり、生殖機能系を抑制する可能性

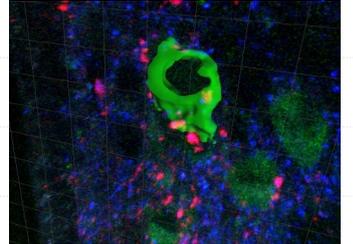
乳房(乳頭) → 脊髄 → 中脳 → 視床下部 (キスペプチンニューロン → ドーパミンニューロン) → (下垂体)プロラクチン分泌

↓
 授乳刺激がキスペプチド神経を介してドーパミン分泌を調節し、PRL分泌を制御することで、授乳期の生殖能力を抑制する可能性。

TH (dopamine) Kisspeptin



Synaptophysin Merge



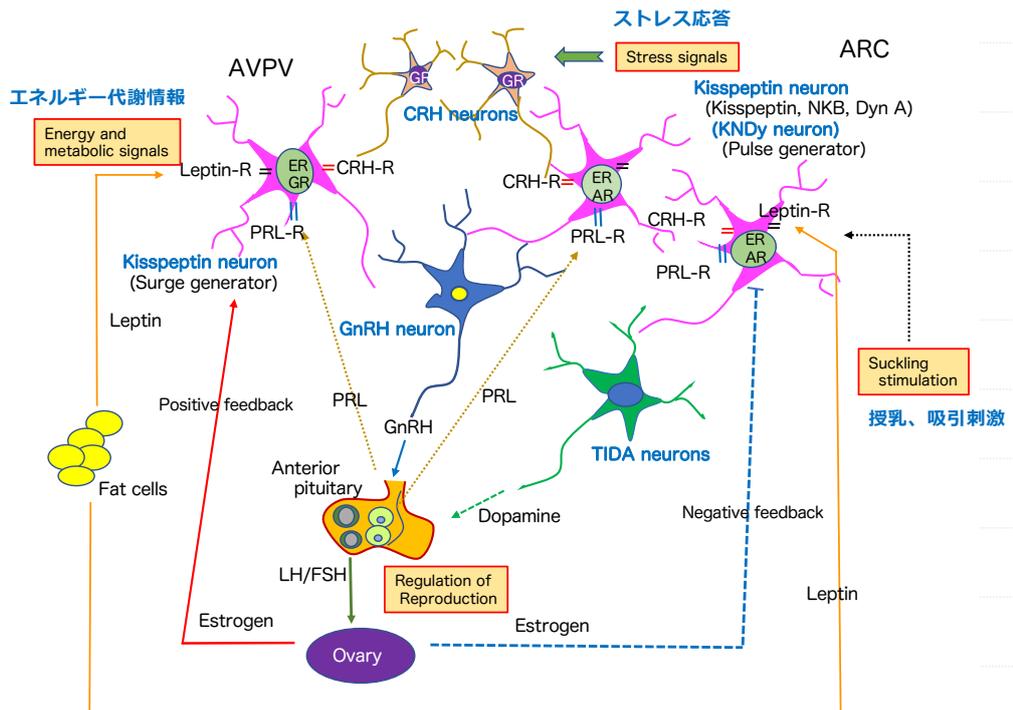
キスペプチンニューロンのドーパミンニューロンへの投射



プロラクチン分泌への影響 (授乳促進ホルモン)

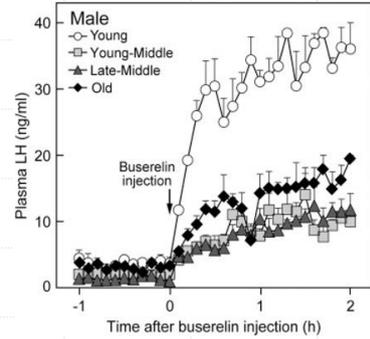
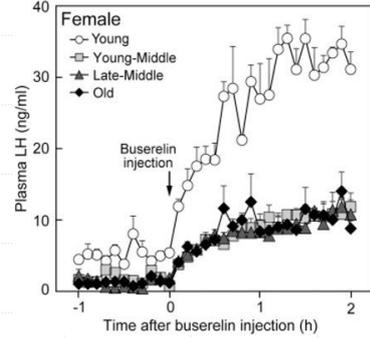
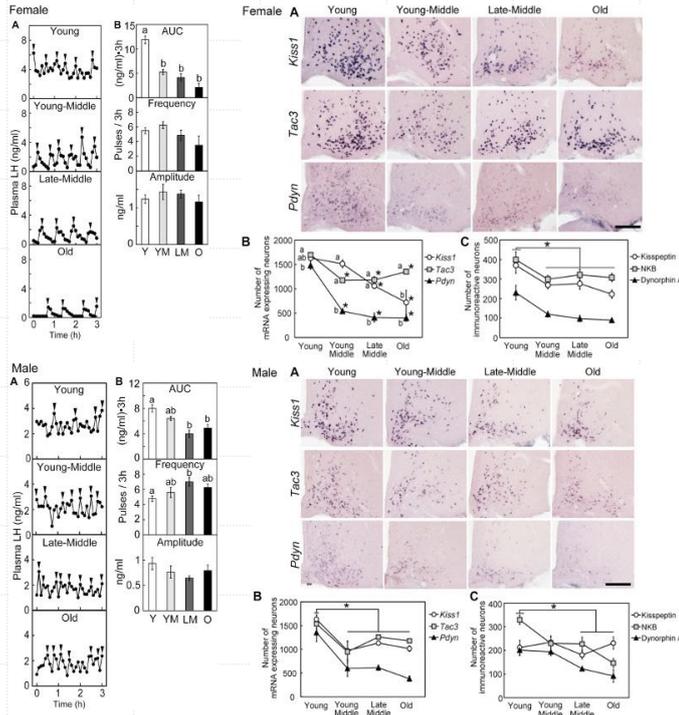


様々な情報を統合し、旧来のGnRH-LH/FSH-sex steroidsの機能を制御する新しい神経活性ペプチドキスペプチンによる生殖制御機能と関連制御機構



Aging (経年) によるキスペプチン分泌の変化

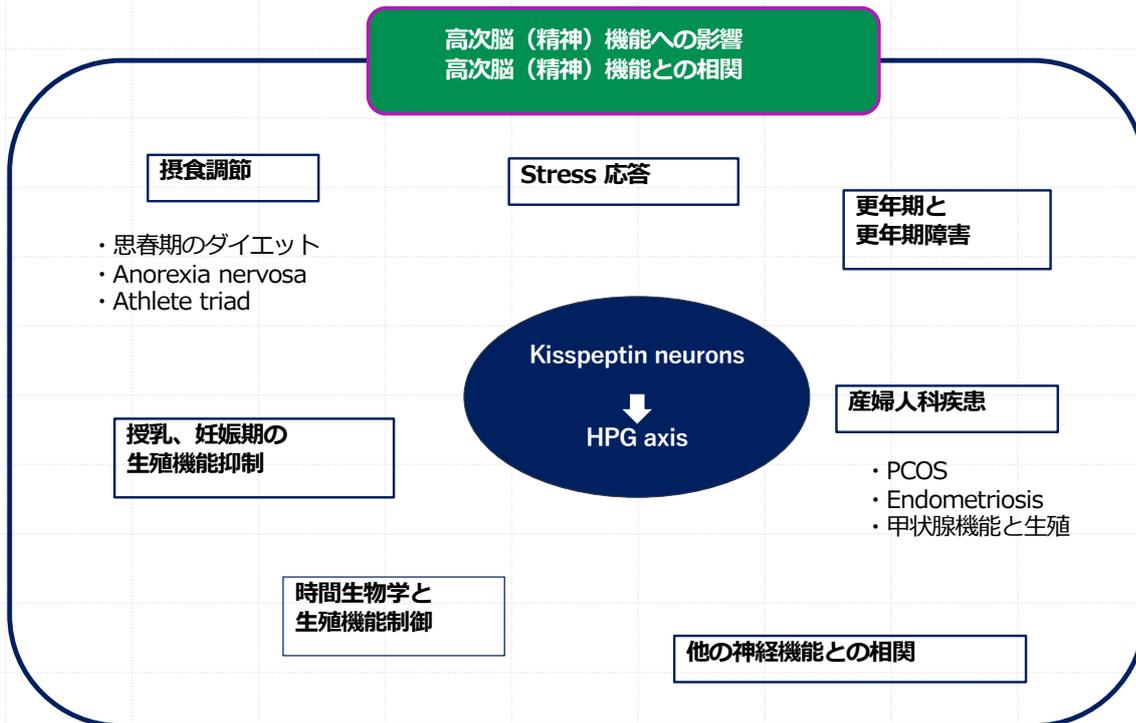
閉経期、更年期障害の生じる
基礎生理学的基盤の解明



Kunimura Y et al. Neurobiol of Aging (2017)



新しい生殖機能調節神経内分泌ネットワークと病態生理解析への展開



The team OZAWA "Kisspeptin" research group

Hitoshi Ozawa
Takahiro Ishii
Kinuyo Iwata
Shinpei Higo
Nobuhiko Sawai
Yujiro Hattori
Nobuhiko Sawai
Yuki Watanabe
Shiori Minabe
Yuyu Kunimura
Moeko Kanaya
Yuko Murakawa
Norihiko Nakao
Izumi Matsuo
Megumi Anzai
Keisuke Mori
Saeko Ozaki
Matsuko Li
Hiroyuki Enomoto
Nobutaka Kamei
Yuki Mizuno
Norio Iijima
Ken Takumi
Toshiyuki Matsuzaki
Keisuke Matsumoto
Masumi Ichikawa
Takuji Kano
Etsuko Furukawa



Un grand merci à vous !

