

下丘腦 KISS1 基因與 Kisspeptin 蛋白於骨恆定與峰值骨量形成的調控

江紀明¹ 張振慧¹ 盧國城²

¹ 天主教耕莘醫療財團法人耕莘醫院 骨科

² 台北慈濟醫院 腎臟內科

摘要

骨組織是一種活組織，在一生中的任何時候都不斷在新陳代謝。舊的骨頭不斷被破骨細胞吸收，造骨細胞也不斷工作形成新的骨頭。這個過程就是骨轉換。在兒童期、青春期的時候，身體生成新骨頭的速度會比分解舊骨更快，因此骨骼在大小和密度上會不斷增加。以女性為例，最快速的骨骼生長發生在青春期末到18歲左右。大多數人在30至35歲左右達到巔峰骨量(peak bone mass)，之後因為正常的老化過程開始慢慢下滑。如果巔峰骨量不高，隨著時間的推移，有可能失去足夠的骨質，最終可能會導致骨質疏鬆症。反之，巔峰骨量越高，維持骨骼健康的骨骼就越多。青春期的發育依賴於 Kisspeptin (KiSS 1) 和荷爾蒙(GnRH)神經元的發展變化，青春期成熟可能也包括 KiSS 1 和 GnRH 神經元偶合通路的發育，下丘腦的 KiSS 1-KiSS1 R-GnRH 訊號系統與青春期的開始有密切關係。de Vires 等研究發現中樞性早熟女孩的血清 KiSS 1 水平高於正常女孩。因此，血清 KiSS 1 水平也許可以作為中樞性早熟診斷標準之一。KiSS 1-KiSS1 R 系統在促性腺軸的激活、青春期發育以及生殖功能的調控等方面有扮演關鍵角色。換句話說，KiSS 1 是生殖系統的重要調控因子，而下丘腦的 KiSS 1 細胞是傳遞性激素對 GnRH 神經元反饋的中樞環節。但是 KiSS 1 的表達與 KiSS 1 神經細胞在青春期的對應關係還需要進一步研究。雖然已有大量證據表明 KiSS 1-KiSS1 R 系統激發了青春期的開始，但 GnRH 神經元的激發是一個複雜的過程，KiSS 1 與其他影響因子的關係還有待研究。事實上，人類巔峰骨量(peak bone mass)是一生中骨質密度最高時期。全身骨量的一半都是在青春期生長而成。若在兒童時期沒有發育完成最強壯骨骼，可能會造成人們到晚年時，罹患骨質疏鬆以及骨折。在影響巔峰骨質量的因素中，男性的骨質量與骨密度通常比女性高。在青春期之前，男孩與女孩的骨質量生長速度相似。但青春期後男孩的骨質量增長量通常比女孩多。性荷爾蒙(包括雌激素及睪丸酮)對於骨質量的增長至關重要。月經較早開始的女孩通常具有較高的骨密度，經常無月經的女孩會有較低的骨密度。因為 KiSS 1 似乎是調控青春期發動時間的最重要因素，所以 KiSS 1 的生理性異常或其相關的基因異常，均可能導致年老後的骨鬆症，而這也提供了一些診斷預測骨鬆症和治療上的新可能性。

關鍵詞：吻肽 (Kisspeptin)
青春期 (Puberty)
骨恆定 (Bone hemoestasis)
峰值骨量 (Peak bone mass)

青春期與峰值骨量的關係

性荷爾蒙(包括雌激素及睪丸酮)對於骨質量的增長重。月經早開始的女孩通常具有較高的骨密度。有時,經常無月經的女孩會有而不足的骨密度, Kisspeptin 信號傳導的任何異常或失調都可能對卵巢功能產生負面影響,導致生殖病理學或女性不育。根據 Mauras 的論文(Horm.Res 1996)說明青春期荷爾蒙波動其源頭在腦部下視丘;首先性腺激素釋放荷爾蒙(GnRH)脈衝增加,帶動性腺激素(Follicle stimulating hormone, FSH 與 luteinizing hormone, LH)增加,於是性荷爾蒙增高,使得生長激素(GH)增加。而生長激素到肝臟轉化為類胰島素生長因子(Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1)提升, IGF-1 作用到骨骼生長板,因此骨頭變長,身高竄升。男性與女性荷爾蒙對生長的影響不同,造成男女孩到了青春期,身體發育開始不同。換句話說,青春期的啟動是生長激素和性荷爾蒙都增加,兩者皆能促進生長。但是,性荷爾蒙除了生長還有其他作用。

下視丘-腦下垂體-性腺軸的中央控制系統開始青春期和調節性成熟。kisspeptin 可以通過其與 KiSS-1 receptor (KiSS1R) 的結合來激活各種各樣的信號;換句話說 kisspeptin 信號傳導在直接控制卵巢功能,諸如卵泡發育,卵母細胞成熟,類固醇生成和排卵¹。因此,女性排卵周期及女性荷爾蒙會催熟然後關閉生長板。不論男女都有女性荷爾蒙,當然女性更多,所以女孩生長板比男孩提早兩年關閉,因此最終成年身高,女比男平均少 10 公分。

男性荷爾蒙能夠增加蛋白質合成,不論男女也都有男性荷爾蒙,當然男性更多,肌肉就是蛋白質構成,所以青春開始,男孩比女孩肌肉發達。男性荷爾蒙也能增進骨質、鈣的吸收和沉積於骨骼都提升,所以男人比女人更高大粗壯。性荷爾蒙與生長激素相互作用的研究(Endocrinol Metab Clin Am, 2007)²則證明青春生長激素與性荷爾蒙同步;如果腦垂腺功能低下,生長激素不足,性荷爾蒙也會減少。

臨床上呈現性早熟的孩子,生長激素也

隨著性荷爾蒙提早出現而增加。青春期是機體是開始快速發育成熟,複雜且短暫的過程。下視丘合成與分泌之促性腺激素釋放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)是啟動大腦中的下視丘-腦下垂體-性線軸的一種重要神經激素。GnRH 是以脈衝方式釋放至腦下垂體門脈循環,刺激腦垂體卵泡刺激素(FSH)與黃體生成素(LH)的合成與釋放。目前,調節 GnRH 分泌的各種激活信號所引發細胞內信息傳遞的分子機制,只是尚未完全闡明。

KiSS1 基因的發現與生理作用

Kisspeptin (KiSS1) 是 *KISS1* 基因的肽產物, KiSS1 在它們的 C 末端,一般都有 - Arg-phe-NH₂ 序列;屬於 -RF amide 家族;可以激活 G protein-coupled receptor 54, GPR54, 也稱為 KiSS1 受體 (KiSS1 R)。 *KISS1* 基因最早是作為腫瘤轉移抑制基因於 1996 年由 Lee³ 等從黑色素瘤細胞中分離出而鑑定。隨後,在 2003 年又發現 *KiSS1R* 基因突變的患者表現出明顯的生殖系統異常。例如,青春期不發育、低性激素水平、缺乏月經週期。*Kiss1R* 基因或是 *Kiss1* 基因剔除的小鼠與人類的表現相似。這些研究提示出了 KiSS1/ KiSS1 R 系統,在生殖系統功能調控中有關鍵作用。

首先,我們從 KiSS1 在腦部的定位來看。透過逆轉錄 PCR (reverse transcription-PCR, RT-PCR) 測定 *KISS1* mRNA 在腦部有表達,隨後對 KiSS1/Kisspeptin 神經元在各個物種腦部進行了大量的研究⁴。利用原位雜交技術揭示在小鼠的腦部中, Kisspeptin 的表達位於下丘腦前腹部的室旁核 (AVPV)、室周核、視前核、杏仁核內側核和弓狀核 (ARC)。相對於 Kisspeptin 在腦內的表達,在大鼠和小鼠的 *Kiss1* 基因主要在 AVPV 和 ARC 表達。研究發現在鼠、羊、馬、猴子和人腦部均存在與 Kisspeptin 蛋白結合的神經元,在 AVPV kisspeptin 的神經元沿著第三腦室吻側周區呈現連續性分布。在羊的腦部 kisspeptin 除表達定位於弓狀核外,於視前區也有少量表達⁵。Alexander 和 Clarkson 等⁶ 的研究還發現在腦部的分布,存在著性別差異;

在大鼠與小鼠中，雖然 *Kiss1* 的免疫組織化學反應所顯示的神經分布區域在雄鼠與雌鼠之間相似，但雌鼠在 AVPV 的 kisspeptin 神經細胞數較多。此外，kisspeptin 神經元在大腦有散在分布，在雌性恆河猴的腦下垂體中葉及腦下垂體前葉也有分布⁷。

KISS1 mRNA 表達和免疫組織化學的結果不完全一致。*Kisspeptin* 的免疫組織化學反應所顯示的神經分布在下丘腦背側核，以及位於背側和下丘腦核群之間屬於灰結節末端區域，與 *KISS1* mRNA 在這些區域的表達不一致⁸。這可能與使用的 *KiSS1* 抗體特異性不高有關，這些免疫反應抗血清可能與其他 RF-amide 家族肽；例如催乳素釋放肽 (PrRP)、促性腺激素釋放抑制激素 (GnIH) 發生反應，但是這些肽與 *KiSS1* 抗體的交叉反應還不清楚，抗體還可能與精氨酸-苯丙胺酸相關肽 RFRP-1、RFRP-3 交叉反應，這兩個肽來自於相同的 RFRP mRNA 肽前體；表達於下丘腦背內側⁹。

KiSS 1 對下丘腦 GnRH 神經的激活作用

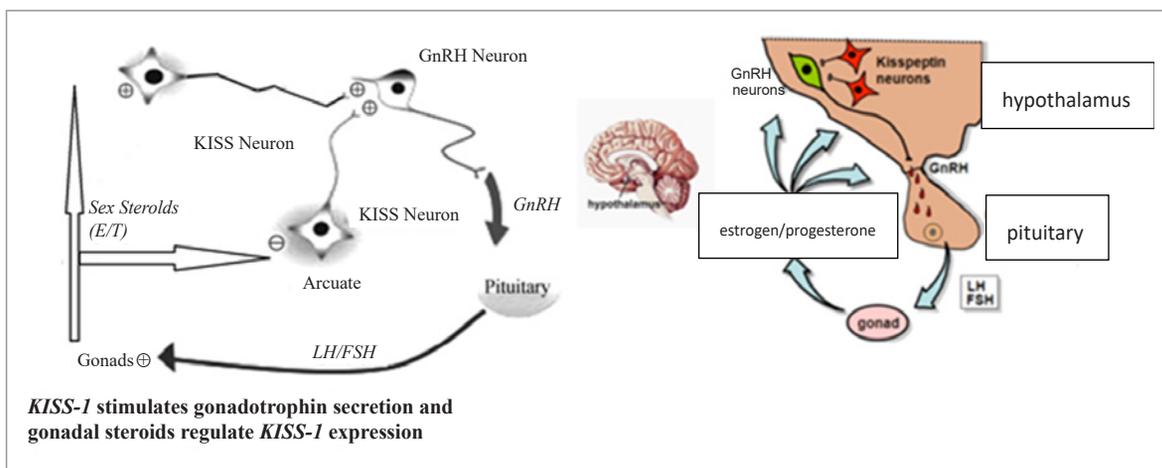
GnRH 是大腦內調節腦下垂體促性腺激素分泌的最後共同通路。Revel 等¹⁰ 研究顯示在齧齒類注射 *Kiss1* 可誘導大多數 GnRH 神經元表達其激活標誌物 *c-fos*，去極化時間延長。該研究還表明給羊的腦室內注入 *KiSS1* 可觀察到腦脊液中 GnRH 含量明顯上升，同時伴有周邊血液

LH 升高。

值得注意的是，在 *Gpr54* 基因剔除小鼠中，給予 *Kiss1* 刺激卻不能誘導 LH 的分泌，GnRH 神經元不會出現 *c-fos*，而 GnRH 神經元本身功能無異常。這說明 *KiSS1* 對 GnRH 神經的刺激作用是透過 *KiSS 1R* 所介導，換句話說 *Kisspeptin* 激活 GnRH 神經元可能是透過直接經由突觸傳遞。雖然，*KiSS1/KiSS1R* 是促進 GnRH 分泌的必要條件，但我們對於 *KiSS1* 的細胞生理功能與 *KiSS1* 作用於 GnRH 細胞內信息傳導機制還未完全釐清。回答這些問題有助於闡明人類 *KiSS 1/KiSS1R* 系統調節青春期與成年生殖系統的功能。

性激素與下丘腦 kisspeptin 的調節 (圖一)

GnRH 的分泌受到性激素的調節，但是 GnRH 神經並不表現雌激素受體 α (estrogen receptor α , ER α) 和雄激素受體 (androgen receptor, AR)，這表示性激素訊號可能透過對其他性激素敏感的神經元的傳遞至 GnRH 神經元；而 *KiSS1* 神經元可能就是傳遞訊號的神經元。首先，在齧齒類動物幾乎所有的下丘腦 *Kiss1* 神經表達 ER α 和 AR，而且 *Kiss1* 神經元也被雌激素和雄激素所調節。羊的大多數下丘腦細胞表達 ER α 和孕酮受體¹¹；其次 *KiSS1R* mRNA 在 GnRH 神經細胞內表達，並且大鼠下丘腦 *Kiss1*



圖一：KISS 1 刺激性腺激素分泌與性腺類固醇調節 *KiSS1* 的表達。
資料來源：自繪。

mRNA 的表達在去勢首次後降低，但是在激素替代治療後又上升；最近的研究也顯示出第三腦室的 Kiss1 神經元表達 ER α 是視前區喙側的 GnRH 神經的初級傳入¹²。Clarkson 等¹³ 等研究發現芳香酶剔除的青春前期小鼠在第三腦室喙側室周區域缺乏 Kiss1 神經元。這些證據都表明 Kiss1 給 GnRH 神經細胞傳遞來自性激素的反饋信號。

在原位雜交顯示，腦中各部位 *Kiss1* 基因表達受到性激素影響的不同。在經去勢的齧齒類動物中可觀察到 *Kiss1* mRNA 的水平在 ARC 增長，卻在 AVPV 下降。然而，經激素替代療法後，*Kiss1* mRNA 的水平在 ARC 下降，卻又在 AVPV 上升¹⁴。這種結果顯示，在周邊給予性激素的刺激，在腦內弓狀核 (ARC)，雌激素與雄激素會抑制 *Kiss1* 基因表達，而在下丘腦前腹部的室旁核 (AVPV) 會刺激 *Kiss1* 基因表達。雌激素與雄激素對於位在 ARC 和 AVPV 的 *Kiss1* 基因表達的不同作用說明了 Kiss1 神經與性激素的正負反饋有關。換句話說，在齧齒類、羊和猴的 ARC 神經細胞傳遞負反饋給 GnRH 細胞。

KiSS 1 信號與青春期

激活 GnRH 神經元是哺乳動物青春期啟動的關鍵。研究顯示，人類和小鼠性成熟障礙與 *KiSS1 R* 基因的缺失和自發性突變有關。Lapatto 等¹⁵ 提出小鼠缺乏 *Kiss1* 基因表現為青春期開始異常。Revel 等的研究表明給青春期的齧齒類和猴子注射 Kiss1 可引起各種早熟現象，例如 LH 分泌與陰道開口。反覆給幼年的哺乳動物注射 Kiss1 可誘導 GnRH 神經元持續放電，與青春期表現相同¹⁶。2008 年，Teles 等¹⁷ 報導一例 8 歲女孩因獲得性 *KiSS1 R* (R386P) 激活突變而引發性早熟。這些研究均顯示 Kisspeptin/*KiSS1R* 是觸發青春期啟動的神經內分泌因素，對青春期成熟有著重要的作用。研究顯示，雌性和雄性大鼠 *Kiss1* 和 *Kiss1R* 基因，在青春前期一直表現較低，到青春期開始時則表現明顯增高¹⁸。Revel 等對靈長類的研究也得到了相似的結果：雌性下丘腦的 *KiSS1* 和 *KiSS1R* mRNA 的表達到青春期出現升高，但是雄性只

有 *KiSS1R* mRNA 表達在青春期出現明顯增高。青春期性線軸的激活是從 GnRH 分泌開始，所以 *KiSS1* 表達的增高是青春期開始時 GnRH 神經元興奮的傳入訊號。Plant 等研究顯示除了 *KiSS1* 訊號輸入增強，在青春期 GnRH 神經元對 *KiSS1* 激活作用的敏感性增強，透過電生理紀錄證明幼年小鼠只有 27% 的 GnRH 神經元被 Kiss1 激活，而大於 90% 的成年動物 GnRH 神經元被 Kisspeptin 去極化。這說明 *KiSS1* 對 GnRH 神經元的調節是多種因素下的精密調節¹⁹。在小鼠丘腦的免疫組織化學反應顯示 AVPV 的 Kisspeptin 神經元顯示出生後發育模式是在嬰兒期無免疫反應，從青春前期到青春前期開始免疫反應漸增強。此外，*Kiss1* 神經纖維和 GnRH 神經元細胞隨著青春期的發育明顯增多。這也說明了除基因表達不同外，下丘腦 *KiSS1* 系統的激活還存在區域的不同，這可能與青春期的發育有關。近年來的研究還發現，隨著青春期 LH 釋放增多，Kisspeptin 的釋放也明顯增多，從青春前期開始，夜間釋放開始增多，到青春期開始後的整個青春期時間的持續釋放增加。因此，我們所定義的青春期是指由 *KiSS1* 激活 GnRH 神經元開始，至骨骼組織的生長板 (physis) 密合為青春期結束。

調控下丘腦中 *KiSS1* 神經元的其他因子

KISS1 基因編碼的 Kisspeptin 是 GnRH 神經元重要的上游調控元件，是生殖軸成熟的重要調節因子。下丘腦中影響和調控 kisspeptin 的因子目前尚未完全清楚。脂肪因子 (脂聯素 (adiponectin)、瘦素 (leptin)、胺基酸 (谷氨酸、 γ -氨基丁酸) 和神經肽 (神經激肽 β 、強啡肽) 調控 *KISS1* 進而影響了青春期的啟動。青春期的啟動及生殖功能的維持與能量穩態密切相關。瘦素和脂聯素是脂肪細胞分泌的兩種關鍵代謝激素，被認為是參與能量代謝和生殖調控的重要脂肪因子，它們調節下丘腦分泌 GnRH 的作用可能是透過 *KiSS1* 的介導。之前大量研究表明，瘦素可以直接作用於 *Kiss1* 神經元的亞群²⁰。近年來，進一步發現脂聯素可能是透

過 AMP-activated protein kinase, (AMPK) 調節下丘腦弓狀核 *Kiss1* mRNA 的轉錄和啟動子活性從而影響 GnRH 的釋放²¹。中樞雌激素訊號協調能量消耗與再生，同時與周邊雌激素一起影響女性骨恆定系統。消除內側基底下丘腦中的雌激素受體 α (ER α)，僅在雌性小鼠中發現強健的骨表型；特別是骨小樑和骨皮質增加。消除內側基底下丘腦中的雌激素受體 α 的小鼠，其骨密度則超過其他已知的小鼠模型；例如 SOST 剔除小鼠。在下丘腦弓狀核中以立體定向引導的 ER α 破壞增加了擁有完整卵巢小鼠和切除卵巢的雌性小鼠的骨量。這就證實雌激素信號傳導在這種性別依賴性骨表型中的核心作用。換句話說，在 *Kiss1* 表達細胞中，ER α 的缺失卻足以重現沒有骨質疏鬆的表現。因此，將 *Kiss1* 神經元可視為明確的中樞神經—全身骨恆定系統中的關鍵一環。

這種新發現的女性腦—骨通路可視為作為一種恆定性的調節器存在；當能量需求很高時，它會將鈣和能量儲存從骨骼組織中轉移出來。事實上，性類固醇激素中雌激素對平衡能量之分配和支出至關重要，這種性激素調控能量分配的機制是為確保最大的生殖適度健康。雌激素是骨恆定的重要調節因子。在雄性和雌性啮齒動物中，循環中的 17 β -雌二醇 (E2) 透過雌激素受體 α (ER α) 主動刺激海綿質骨形成。臨床上，對完整卵巢切除 (OVX) 女性觀察中發現長期服用 E2 可以使骨小樑質量顯著增加。相對於周邊雌激素刺激，中樞雌激素信號傳導似乎對女性骨代謝產生負面影響。使用腦特異性，但不確定性的 *Nestin-Cre* 導致中樞性 ER α 缺失後，發現到骨小樑的骨量適度增加。使用非誘導型和發育上混雜的 *POMC-Cre* 移除 ER α 基因表現後，骨小樑和皮質骨體積也適度升高。在這兩種小鼠模型 (*Esr1Nestin-Cre* 和 *Esr1POMC-Cre*) 中，卵巢切除術後雌性骨量增加消失，足以強調性腺性類固醇在產生與維持這些骨表型中的重要作用。獨立於雌激素信號傳導外，操縱 NPY 或 AgRP ARC 神經元也適度地影響骨轉換，至少在雄性小鼠中是如此。KNDy 神經元以三種神經肽，KiSS 1，神經激

肽 B (neurokinin B, NKB) 和強啡肽 (dynorphin, Dyn) 的共表達命名。就是位於下丘腦弓狀核 (arcuate nucleus, ARC) 中的這些細胞與 GnRH/LH 脈沖的產生密切相關，對生殖軸的調節有重要作用。然而，對於 KNDy 訊號系統之間相互作用的研究目前很少²²。由前文所知，ARC 中大多數 KiSS 1 神經元也表達 ER α 。而 Kisspeptin 本身是調節雄性和雌性小鼠以及人類的青春期與生育能力。然而，ER α 信號是透過減少 *Kiss1* 表達並抑制女性的性徵而動態調節 *Kiss1* ARC 神經元，而不單是睪酮引發的男性青春期發育。使用不同的 *Kiss1-Cre* 等位基因 ER α 可上調 *Kiss1*，加速雌性小鼠的青春期啟動，並增加 *Kiss1* ARC 神經元的抑制性和興奮性激發。雖然 ER α 在絕大多數 NPY / AgRP 神經元中都不存在，但這些營養感知的神經元連結並抑制 *Kiss1* ARC 神經元。在成年雌性小鼠的 ARC 或 VMHv1 中，使用 AAV2-Cre 的立體定向傳遞以急性去除 ER α 基因表現，任何觀察到的表型都是神經源性的。研究發現消除 ARC 中的 ER α 導致強烈的性別依賴性高質量骨表型。這揭示了前所未知與年齡相關的骨病態；提供第一型骨質疏鬆症與第二型骨質疏鬆症的治療新思路。

Kisspeptin-10 (KP-10) 與 BMP2 (Bone Morphogenetic Protein 2) 表達的相關性

骨代謝包括骨形成與骨吸收，受到多種因素的調控。其分子機制涉及遺傳基因、信息傳遞 (signal transduction)、激素與旁分泌 (paracrine) 等多方面作用。其中，信息傳遞在其中是維持骨恆定的重要調控機制：BMP/Smads、Wnt/ β - catenin 及 OPG/RANK/RANKL 這三條信息傳遞已被研究的較為清晰。BMP/Smads、Wnt/ β - catenin 的信息傳遞主要影響骨形成，OPG/RANK/RANKL 的信息傳遞主要影響骨吸收。於目前的文獻回顧中發現到在 C3H10T1/2 細胞株上有 KP-10 誘導 BMP2-luc 活性並增加 Smad1/5/9 的磷酸化的現象。C3H10T1/2 細胞株是一種源自於小鼠的胚胎間質幹細胞，具有

多向分化的潛能，轉染 (Transfection) 效率高且穩定，是容易獲得大量成功的活細胞，目前已廣泛用於研究 MSC 分化潛能的實驗中。Smad 蛋白家族是細胞內信息傳遞者，是一族轉錄因子。目前在脊椎動物中至少發現 9 種 Smad 蛋白。研究表明 KP-10 在 C3H10T1/2 細胞中誘導成骨細胞分化。我們提出 KP-10/GPR54 信號通過 NFATc4 介導的 BMP2 表達誘導成骨細胞分化。BMP2 的自分泌作用通過 Smad1/5/9 磷酸化增加了成骨基因的表達。

結 論

達到峰值骨量的年齡仍存在爭議，目前僅在 C3H10T1/2 細胞株中可觀察到誘導成骨細胞的分化。經由 KP-10 處理後的 C3H10T1/2 細胞顯著增加了成骨基因的表達，包括 BMP2 的 mRNA 與 BMP2 的蛋白質濃度皆上升。KP-10 通過 GPR54/NFATc4 信號級聯調節 BMP2 的表達和激活，隨後通過 BMP2 誘導的 Smad1/5/9 磷酸化，增加早期成骨標記基因如 Dlx5 和 Runx2 的表達。實際上，骨形態發生蛋白 (BMP) 和多種轉錄因子，例如 Runt 相關的轉錄因數 2 (Runx2)，鹼性磷酸酶 (ALP) 和無端同胚盒 5 (Dlx5) 等。在 C3H10T1 / 2 細胞上，使用 KP-10 處理的培養基條件 Dlx5 和 Runx2 在 GPR54 中的表達較高。這些結果表明，BMP2 蛋白對 KP-10 治療具有自分泌作用。綜上所述，這些發現表明 KP-10 / GPR54 信號傳導是介導的 BMP2 表達誘導成骨細胞分化。²³ 但是我們仍需要動物模式的進一步佐證。因為，青春期的啟動依賴於 KiSS 1 和 GnRH 神經元的發展變化，而由青春期末至性成熟可能也包括 KiSS 1 和 GnRH 神經元偶合通路的發育。換句話說，下丘腦的 kisspeptin-KiSS1 R-GnRH 訊號系統與青春期的開始有密切關係。Rodin²⁴ 等 (1990) 應用雙光子吸收測定技術發現，年輕女性約在 35 歲椎骨密度達到最高，卻在近 30 歲時股骨頸的密度卻開始降低。Recker²⁵ 等 (1992) 應用單光子與雙光子吸收測定技術發現健康女性，即使在 30 歲後仍存在骨量增加。與之相反的是，不用光子吸收測定法，改用雙能量 X 光吸收

法發現，骨量最高峰達到的時間，早在青春期末即已到達 (Kroger, 1993. Matkovic, 1994)。Lu²⁶ 等 (1994) 發現了全身及腰椎骨密度增加停止的時間；在男性為 17.5 歲，女性為 15.8 歲。此外，女性股骨頸密度達到峰值骨量的年紀為 14.1 歲。

一般探討「骨質疏鬆」這個疾病時，多是以女性絕經後的狀態來做為疾病模型。事實上，骨質疏鬆的可能性與峰值骨量的水平與達到峰值骨量的年齡有關。峰值骨量越低或出現越早，發生骨質疏鬆的危險越大。反之，峰值骨量愈高或達到峰值骨量的年紀愈成熟，則發生骨質疏鬆的機會愈小。因此，本文嘗試從青春期末至性成熟的骨骼發展階段，提供另一個視角來重新檢視「骨質疏鬆」。讓骨鬆的預防從青春期末之前，就打下堅實的基礎，達到「上醫治未病」！

參考文獻

1. Hu KL, Zhao H, Chang HM, et al. Kisspeptin/Kisspeptin receptor system in the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;4(8):365. DOI: 10.3389/fendo.2017.00365
2. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9):3483-9 DOI:10.1210/jc.2007-0321
3. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(23):1731-7.
4. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem* 2001;276(31):28969-75.
5. Clarkson J, D'Anglemont de Tassigny X, College WH, et al. Distribution of Kisspeptin Neurons in the Adult Female Mouse Brain. *J Neuroendocrinol* 2009;21(8):673-82.
6. Kauffman AS. Sexual differentiation and the Kiss 1 system: Hormonal and developmental considerations. *Peptides* 2009; 30(1):83-93.
7. Clarkson J, Herbison AE. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 2006;147(12):5817-25
8. Ramaswamy S, Gibbs RB, Plant TM. Studies of the localization of kisspeptin within the pituitary of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) and the effect of kisspeptin on the release of non-gonadotropic pituitary hormones. *J Neuroendocrinol* 2009;21(10):795-804.
9. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuro-

- endocrine switch for the onset of puberty. *J Neurosci* 2005; 25(49):11349-56.
10. Revel FG, Saboureau M, Pevet P., et al. RFamide-related peptide gene is a melatonin-driven photoperiodic gene. *Endocrinology* 2008;149(3):902-12.
 11. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, et al. Sexual differentiation of Kiss 1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology* 2007;148 (4):1774-83.
 12. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the cause for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Res Rev* 2008;57(2):277-87.
 13. Clarkson J, Boon WC, Simpson ER, et al. Postnatal development of an estradiol-kisspeptin positive feedback mechanism implicated in puberty onset. *Endocrinology* 2009;150(7): 3214-20.
 14. Takase K, Uenoyama Y, Inoue N, et al. Possible role of estrogen in pubertal increase of Kiss 1/kisspeptin expression in discrete hypothalamic areas of female rats. *J Neuroendocrinol* 2009;21(6):527-37.
 15. Lapatto R, Pallais JC, Zhang D, et al. Kiss^{-/-} mice exhibit more variable hypogonadism than Gpr54^{-/-} mice. *Endocrinology* 2007;148(10):4927-36.
 16. Plant TM, Ramaswamy S, DiPietro MJ. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharge. *Endocrinology* 2006;147(2):1007-13.
 17. Teles MG, Bianco SD, Brito VN, et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty. *N Engl J Med* 2008;358(7):709-15.
 18. Navarro VM, Castellano JM, Fernandez- Fernandez R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KISS-1 and its putative receptor GPR54 in rat hypothalamus and potent LH releasing activity of KISS-1 peptide. *Endocrinology* 2004;145(10):4565-74.
 19. Roa J, Aguilar E, Dieguez C, et al. New frontiers in kisspeptin/GPR54 physiology as fundamental gatekeepers of reproductive function. *Front Neuroendocrinol* 2008;29(1): 48-69.
 20. Murakawa, H., Iwata, K., Takeshita, T., et al. 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. *Neuroscience Letters* 2016;612(26):161-6.
 21. De Bond JA, Smith JT. Kisspeptin and energy balance in reproduction. *Reproduction* 2014;147(3):R53-63.
 22. Herber CB, Krause WC, Wang L, et al. Estrogen signaling in arcuate Kiss1 neurons suppresses a sex-dependent female circuit promoting dense strong bones. *Nature communications* 2019;10(1):1-11.
 23. Son HE, Kim KM, Kim EJ, et al. Kisspeptin-10 (KP-10) stimulates osteoblast differentiation through GPR54-mediated regulation of BMP2 expression and activation. *Sci Rep* 2018;8(1):1-9. Doi:10.1038/s41598-018-20571-2
 24. Rodin A, Murby B, Smith MA., et al. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 Caucasian women. *Bone* 1990;11(1):1-5.
 25. Recker RR, Davis KM, Henders SM, et al. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268(17):2403-8.
 26. Lu PW, Briody JN, Ogle GD, et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: A cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994;9(9):1451-8.

The Regulation of Bone Homeostasis and Peak Bone Mass Formation KISS 1 Gene in Hypothalamus and Kisspeptin Protein

Chi-Ming Chiang¹, Jen-Huei Chang¹, and Kuo-Cheng Lu²

¹*Department of Orthopedic, Cardinal Tien Hospital An Kang District*

²*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Taipei Tzu Chi Hospital*

Bone tissue is a living tissue that is constantly being metabolized at any time of life. Old bone is constantly absorbed by osteoclasts, and thereafter osteoblasts continue to work to form new bones. This process is bone turnover. During childhood and adolescence, the body produces new bones faster than it breaks down old bones. Therefore, bones will continue to increase in bony structure and density. Taking women as an example, the fastest bone growth occurs in Adolescence to about 18 years old. Most people reach peak bone mass around the age of 30 to 35. Then the process begins to slowly decline due to the normal aging process. If the peak bone mass is insufficient, as time goes by, it is possible to lose enough bone mass, which may eventually lead to osteoporosis. On the contrary, the higher the bone mass, the quality of bone can be maintained healthy. The development of puberty depends on the development and changes of KISS 1 and GnRH neurons. Adolescent maturity may also include the development of the coupling pathway of KISS 1 and GnRH neurons. The kisspeptin-KISS1 R-GnRH signaling system of the hypothalamus is closely related to the onset of puberty. The serum Kisspeptin level of girls with central precocious puberty is higher than that of normal girls. Therefore, serum kisspeptin level may be used as one of the diagnostic criteria for central precocious puberty. The Kisspeptin-KISS1 R system plays a key role in the activation of the gonadotropin axis, puberty development and the regulation of reproductive function. In other words, Kisspeptin is an important regulator of the reproductive system, and Kisspeptin cells in the hypothalamus are the central link that transmits sex hormones to GnRH neurons. However, the relationship between the expression of KISS 1 and Kisspeptin nerve cells in puberty needs further study. Peak bone mass is the period of highest bone density in a lifetime. Half of the body's bone mass is grown during puberty. If the strongest bones are not developed during childhood, very bad results may be produced decades later. This may increase the risk of osteoporosis and fractures in old age. Among the factors that affect the quality of peak bone mass, the quality and density of men are usually higher than those of women. Before puberty, the growth rate of bone mass in boys and girls is similar. However, after puberty, the bone mass of boys usually increases more than that of girls. Estrogen and testosterone are essential for the growth of bone mass. Girls with early menstruation usually have higher bone density, and girls with frequent amenorrhea have lower bone density. Because KISS 1 appears to be the most important factor regulating the timing of puberty. Therefore, the physiological abnormality of KISS 1 or related genetic abnormality, may lead to osteoporosis in old age. It also offers new possibilities for diagnosis, prediction and treatment of osteoporosis. (J Intern Med Taiwan 2022; 33: 347-354)