

論文審査の結果の要旨

Estrogens downregulate urocortin 2 expression in rat uterus

エストロゲンはラット子宮においてウロコルチン2の発現を抑制する

日本医科大学 女性生殖発達病態学分野

大学院生 渡邊建一郎

Journal of Endocrinology 第219巻 第5号 掲載

(平成25年11月6日発行)

コルチコトロピン放出因子(CRF)ファミリーペプチドの一員である Urocortin 2 (Ucn 2) は、ストレスや炎症、hypoxia などにより調節を受けている。Ucn2 は、中枢神経系や下垂体のみならず子宮や卵巣などの生殖系組織にも発現しているが、生殖系組織における Ucn 2 の発現調節機構は明らかにされていない。そこでラットを用い、子宮における Ucn 2 の発現調節へのエストロゲン (E) の関与について検討を行った。

成熟ラットにおいて、子宮 Ucn 2 mRNA の発現、およびペプチド含量は、血中エストラジオール (E2) 濃度の高い発情前期で共に低く、血中 E2 濃度の低い発情休止期で有意に高かった。2週齢、4週齢の性的未熟雌ラット、17ヶ月齢の老齢雌ラットの子宮 Ucn 2 mRNA、およびペプチド含量は、成熟ラットのそれに比して有意に上昇していた。免疫組織化学によるラット子宮での Ucn 2 の局在は、子宮内膜の腺上皮細胞に一致していた。Ucn 2 発現への E の影響を明らかにする目的で、卵巣摘除ラットへの E2 安息香酸塩 (EB) 投与は、子宮 Ucn 2 の mRNA 発現と組織含量を有意に低下させた。一方、肺 Ucn 2 の mRNA 発現は EB 投与により増加したが、他の Ucn 2 発現組織での mRNA 発現や血中 Ucn 2 濃度は変化を示さなかった。また、E による Ucn 2 の発現低下は、E 受容体 (ER) α を介していた。以上より、子宮における Ucn 2 の発現は、性周期に応じてダイナミックに変化し、その変化は E により子宮内膜特異的に調節されていることが明らかになった。このことは、Ucn 2 が月経周期や性成熟の調節、また受精卵の着床や妊娠に何らかの関与を示すものと考えられた。

2次審査では、1) Ucn 2 が E により制御されることの生物学的意義、2) mRNA とペプチド量に乖離があることの説明、3) Ucn 2 の妊娠や発癌 (子宮内膜癌) との関連などについて質疑がなされ、それぞれ適切な回答を得た。

本論文は、ストレス関連ペプチドである Ucn2 の発現がエストロゲンにより調節されていることを明らかにした初めてのものであり、生殖内分泌学的、産婦人科学的意義の高い論文であると思われた。よって学位論文として十分価値のあるものと認定した。