

コルチコトロピン放出因子 (CRF) は、ストレス応答の内分泌系や自律神経調節などの様々な生理的役割を持つ。ウロコルチン 2 (Ucn 2) は CRF ペプチドファミリーの一員であり、CRF 2 型受容体 (CRF-R2) に特異的に結合してその作用を発揮する。Ucn 2 は様々な組織で発現がみられ、下垂体での性腺ホルモンの分泌抑制や心血管保護、降圧、胃排出の促進などの作用を有する。視床下部や下垂体、皮膚や筋での発現は組織特異的なグルココルチコイド作用により調節を受けることが明らかにされているが、生殖器での Ucn 2 の発現調節に関与する因子の詳細は不明である。エストロゲンはエストロゲン受容体 (ER) を介し、子宮内膜の増殖と妊娠維持に必要とされる。子宮においても Ucn 2 は発現しているが、その発現調節機構は不明で、エストロゲンの影響も検討されていなかったため、ラットの子宮内での Ucn 2 の mRNA 発現量とペプチド含量や血中濃度に及ぼす性成熟度や性周期、卵巣摘除 (OVX)、エストロゲン補充の影響を検討した。

発情後期 metestrus (M 期)、発情休止期 diestrus (D 期)、発情前期 proestrus (P 期)、発情期 estrus (E 期) の生理周期におけるラット子宮の Ucn 2 mRNA の発現は血中エストラジオール (E_2) 濃度が最も高い P 期で最も低く、血中 E_2 濃度の最も低い D 期では P 期と比べて有意に増加していた。同様に子宮における Ucn 2 のペプチド含量は血中 E_2 濃度の最も低い D 期では P 期と比べて有意に増加していた。血中の Ucn2 濃度は性周期による変化はみられなかった。2 週齢、4 週齢の性的未熟雌ラット、9 週齢の性成熟雌ラット (P 期)、17 ヶ月齢の老齢雌ラットの血漿エストロゲン濃度は、9 週齢で他の 3 群と比べて有意に上昇していた。血中 E_2 濃度が上昇している 9 週齢の子宮の Ucn 2 の mRNA の発現とペプチド含量は、性的未成熟な 2 週齢と 4 週齢や 17 ヶ月齢に比べ有意に低下していた。免疫組織化学によるラット子宮での Ucn 2 産生細胞の検討で、Ucn 2 の免疫活性は子宮内膜の腺上皮細胞に認められた。Ucn 2 発現へのエストロゲンの影響を明らかにする目的で、OVX ラットに合成エストロゲン製剤 Estrogen Benzoate (EB) を投与したところ、投与 24 および 48 時間後に子宮の Ucn 2 の mRNA 発現量とペプチド含量は溶媒群より有意に低下したが、血中濃度には変化がみられなかった。ラットの子宮で Ucn 2 の発現を低下させる ER 受容体サブタイプを明らかにする目的で ER α アゴニストの propylpyrazoletriol (PPT) と ER β アゴニストである diarylpropionitrile (DPT) を OVX ラットに投与したところ、PPT では Ucn 2 の mRNA 発現量と mRNA とペプチド含量が有意に低下したが、DPT では両者に変化はみられなかった。子宮での CRF-R2 の mRNA とタンパク質の発現は、D 期で P 期より有意に増加していたが、OVX ラットへの EB 投与では変化がみられなかった。

これらの結果から、ラット子宮の Ucn 2 は ER α を介し、エストロゲンによる負の調節を受けることが示された。一方、肺の Ucn 2 mRNA 発現は EB 投与により増加するため、エストロゲンによる Ucn2 mRNA の発現は組織特異的、細胞特異的に調節されていると考えられる。血中 Ucn 2 濃度は性成熟度や性周期、OVX ラットへの EB 投与により変化しなかった。末梢組織からの Ucn 2 の分泌調節機構の詳細は不明であるためラット子宮から Ucn 2 を分泌するエストロゲン以外の因子が関与する可能性も推測されるが、末梢組織では子宮以外にも様々な組織が Ucn 2 を産生していること、子宮と肺ではエストロゲンによる発現調節機構が異なることが考えられる。一方、子宮で CRF-R2 の mRNA とタンパク質の発現量は D 期で P 期より高かったが、OVX ラットへの EB 投与では溶媒投与群との間に差がみられなかった。このことから、子宮での CRF-R2

の発現は、Ucn 2 とは異なりエストロゲン非依存的である可能性が考えられた。子宮の Ucn 2 の役割の詳細は不明なままだが、性成熟度や性周期に応じてエストロゲン依存的に発現量が変化することから、内膜の増殖を抑えるなどの抑制的な役割を持つ可能性が示唆された。現在、子宮内膜症などの疾患における発現異常が病態生理と関連するかを検討中である。

以上より、子宮内膜の腺細胞に発現する Ucn 2 はエストロゲンにより抑制的に調節され、血中エストロゲン濃度の上昇に応じて性成熟度や性周期に伴い変化することが明らかになった。