

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：32666

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16871

研究課題名(和文) エストロゲンで発現変化するウロコルチン2は女性の気分調節因子か？

研究課題名(英文) Is estrogen-altered urocortin 2 a female mood regulator?

研究代表者

渡邊 建一郎 (watanabe, kenichiro)

日本医科大学・医学部・助教

研究者番号：30544407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：当研究への同意が得られた160症例から検体採取を行い、血中エストロジオール(E2)濃度、血中プロゲステロン(P)濃度、血中ウロコルチン(Ucn)2濃度の測定を行った。それぞれについてピアソンの積率相関係数の検定を行ったが、相関は認められなかった。閉経した症例19例を除き、141症例について血中E2、血中P、血中Ucn2をピアソンの積率相関係数の検定を行ったが、相関を認めなかった。CES-Dの自己採点に協力が得られた99症例について検討した。CES-Dが15点以下と16点以上の症例に分けて検討を行った。この2集団のUcn2についてt-testを行うと $p=0.0805$ と有意差を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ウロコルチン(Ucn)2は中枢においてストレス耐性に関連しているとの報告があるため、CES-Dうつ病自己評価を点数化し、Ucn2濃度との検討を行った。CES-Dの自己採点に協力が得られた99症例について検討した。CES-Dのカットオフ値は16点であり16点以上でうつ病を疑うため、CES-Dが15点以下と16点以上の症例に分けて検討を行った。この2集団についてt-testを行うと $p=0.0805$ と有意差を認めなかった。しかし、うつ病を疑う症例でより血中Ucn2濃度が高い傾向が認められた。今後症例を増やしていくことでUcn2とうつの関連が見いだせる可能性があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We obtained blood samples from 160 individuals who provided consent to participate in our study. Their plasma concentrations of estradiol (E2), progesterone (P), and urocortin (Ucn)-2 were measured, and a Pearson's correlation coefficient test was performed for each item; however, no correlation was seen. We then excluded 19 post-menopausal women, and, for the remaining 141 subjects, we measured the Pearson's correlation coefficients of their blood E2, P, and Ucn2 levels, but found no correlations. We also investigated 99 subjects who self-rated their scores on the Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) Scale. We divided them into those scoring 15 points or below and those scoring 16 points or above, and performed a t-test for Ucn2 in these two groups. The results showed no significant differences, with  $p = 0.0805$ .

研究分野：生殖医学

キーワード：ウロコルチン2 うつ エストロゲン プロゲステロン CES-D

## 1. 研究開始当初の背景

女性は月経周期だけでなく、出産や閉経などの血中エストロゲンやプロゲステロン濃度が大きく変化するライフイベントが存在する。急激な血中エストロゲンやプロゲステロンの濃度の変化は、頭痛や動悸などの自律神経系を介した身体症状の他に、不安や抑うつなどの精神症状もみられる。エストロゲンは自律神経系に直接作用することが明らかになっているが、エストロゲンやプロゲステロンのストレス応答への作用機序の詳細は不明である。我々のグループは、以前、ストレス負荷による摂食抑制は雄に比べ雌で強く発現すること、雌ラットへのストレス負荷は血中エストロゲン濃度の高い発情前期で摂食量を強く抑制すること、雌ラットへのストレス負荷による摂食抑制は卵巣摘除ラットでは弱く、エストロゲンを補充した卵巣摘除ラットでは摂食抑制が強いことを明らかにし (Kuriyama H, *Neuroscience*, 2004, 124: 459-465)、さらに、この摂食抑制に視床下部のコルチコトロピン放出因子 (CRF) が関与することを明らかにした (Iwasaki-Sekino A. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34: 226-237)。CRF は、視床下部-下垂体-副腎軸におけるストレス応答の調節因子としてだけでなく、自律神経系や精神神経系においても種々の生理作用を有する。CRF の受容体には CRF 1 型受容体と CRF 2 型受容体が存在し、CRF 1 型受容体は急性ストレス応答に、CRF 2 型受容体はストレスにより引き起こされる不安や食欲不振、血圧異常などを調節する役割があるとされている。CRF ファミリーペプチドのウロコルチン 2 は、別名ストレスコーピン関連ペプチドといい、CRF 2 型受容体に特異的に結合することで抗不安作用があることが報告されている。我々は、ラットでは、エストロゲンが肺のウロコルチン 2 発現量を上昇させるが、子宮のウロコルチン 2 は減少させること、骨格筋や副腎では影響を与えないことを明らかにし [Watanabe K. (代表研究者、筆頭著者) *J. Endocrinology* 2013, 219: 269-278]、エストロゲンによるウロコルチン 2 の発現調節は臓器特異性があることを明らかにした。しかし、視床下部や情動を司る扁桃体での発現の変化の詳細は不明である。また、プロゲステロンによるウロコルチン 2 の発現変化の詳細も不明である。

## 2. 研究の目的

オキシトシンに産褥期うつを軽減する作用があること、ストレスは血中オキシトシン濃度を低下させることが明らかになっている。視床下部のオキシトシン産生ニューロンは CRF 受容体を発現しており、ストレスで増加した CRF が作用するだけでなく、ウロコルチン 2 の受容体である CRF 2 型受容体も発現していることから、ウロコルチン 2 がオキシトシン産生に影響を与える可能性が考えられる。

近年、血液中のエタノールアミンリン酸がうつ患者で低値を示すことが示された。また、鬱モデルラットでエタノールアミンが低下していることが報告されている (*Mol. Biosyst.* 2014)。女性のライフイベントがエタノールアミン代謝に及ぼす影響は不明なため、エストロゲン/プロゲステロン-ウロコルチン 2 との関連を明らかにする。

以上により、エストロゲンとプロゲステロンによるウロコルチン 2 の発現変化の詳細を調べるとともに、抑うつ症状や不安傾向を示す月経前症候群、産褥期、閉経後の女性の血清中のホルモン濃度や代謝産物濃度を測定し、女性の鬱の病態生理の理解を目指した。

### 3. 研究の方法

ヒト検体の収集と血中エストロゲン、プロゲステロンの濃度、ウロコルチン 2 の濃度を測定、CES-D うつ病自己評価の問診を行った。それらについての関連性を調べた。血中エストロゲン濃度と血中プロゲステロン濃度については BML に委託し、血中ウロコルチン 2 濃度に関しては ELISA キットを購入して調べた。

### 4. 研究成果

当院倫理委員会に研究の詳細を説明し、検体採集の許可を得た。

当院倫理委員会の承諾を得た同意書に署名された 160 症例から検体採取を行い、それぞれの検体に関して、血中エストラジオール濃度、血中プロゲステロン濃度、血中ウロコルチン 2 濃度の測定を行った。またその 160 症例に CES-D うつ病自己評価の問診を依頼し点数化した。協力が得られたのは 99 症例だった。エストラジオールとプロゲステロンの測定は BML に依頼し、ウロコルチン 2 濃度の測定に関しては、Human Urocortin-2 (Ucn2) ELISA Kit (Catalog Number: MBS923385) を使用した。得られた検体は 2 時間以内に 3000rpm 10 分間にて遠心を行い、血清を得た。得られた血清は -80 で使用まで保存した。上記 ELISA kit の内容に従い、160 症例のウロコルチン 2 濃度を測定した。また、BML に依頼して 160 症例の血中エストラジオール、プロゲステロンの濃度を測定した。

160 症例の年齢は  $45.15 \pm 1.157$  (Mean  $\pm$  S.E.M.) 歳であった。血中エストラジオールは  $73.85 \pm 7.604$  (Mean  $\pm$  S.E.M.) pg/mL、血中プロゲステロン濃度は  $2.397 \pm 0.4284$  (Mean  $\pm$  S.E.M.) ng/mL、血中ウロコルチン 2 濃度は  $5.484 \pm 0.5399$  pg/mL であった。しかし測定不能症例も数多く認められた。CES-D は  $10.15 \pm 0.7506$  (Mean  $\pm$  S.E.M.) であった。

それぞれについてピアソンの積率相関係数の検定を行ったが、相関は認められなかった。閉経した症例 19 例を除き、141 症例について血中エストラジオール、血中プロゲステロン、血中ウロコルチン 2、CES-D をピアソンの積率相関係数の検定を行ったが、同様に相関を認めなかった。ラットの子宮を使用した実験では、子宮のエストロゲン RNA の発現が増加すると子宮の Ucn 2 RNA は減少し、エストロゲン RNA の発現が減少するとウロコルチン 2 の発現が増加していた。血中エストロゲンと血中プロゲステロンには関連があるため、血中プロゲステロンと血中ウロコルチン 2 についても検討した。

血中プロゲステロン濃度が感度以下 (0.1ng/mL 以下) だった 80 症例の血中ウロコルチン 2 濃度と、血中プロゲステロン濃度の測定が可能だった 80 症例のウロコルチン 2 濃度について t-test を行った。結果は  $p=0.4350$  と有意な差を認めなかった。

またウロコルチン 2 はラット中枢においてストレス耐性に関連しているとの報告があるため、CES-D うつ病自己評価を点数化し、血中ウロコルチン 2 濃度との検討を行った。CES-D の自己採点に協力が得られた 99 症例について検討した。CES-D のカットオフ値は 16 点であり CES-D うつ病自己評価では 16 点以上でうつ病を疑うため、CES-D うつ病自己評価が 15 点以下と 16 点以上の症例に分けて検討を行った。CES-D うつ病自己評価が 15 点以下の 80 症例の血中ウロコルチン

2 濃度は  $5.646 \pm 0.7933 \text{ pg/mL}$ 、CED-D うつ病自己評価が 16 点以上であった 19 症例の血中ウロコルチン 2 濃度は  $8.993 \pm 2.003 \text{ pg/mL}$  であった。この 2 集団について t-test を行うと  $p=0.0805$  と有意差を認めなかった。しかし、うつ病を疑う症例でより血中ウロコルチン 2 濃度が高い傾向が認められた。今回の検討では CED-D うつ病自己評価 16 点以上を示した症例が 19 症例のみであったため、今後症例を増やすことにより、よりこの傾向が強まることが確認出来れば血中ウロコルチン濃度とうつ病の関係に理解が深まる可能性があるため、今後も更なる症例を集め検討を行っていく必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----