

新生期に diethylstilbestrol(DES)を投与した雌マウス生殖器における、エストロゲン受容体(ER)、共役転写制御因子および c-Fos、c-Jun の発現

山下修二

慶応義塾看護短期大学

出生直後にエストロゲンに曝されると生殖器に形成異常や腫瘍が生じる。このメカニズムを明らかにするために DES を投与した未成熟雌マウス(DES マウス)の卵管、子宮、膣において ER(ER α 、ER β)、共役転写制御因子(SRC-1、p/CIP、p300)およびエストロゲン依存性に発現が調節される c-Fos、c-Jun の発現を免疫組織化学を用いて検索した。CD-1 マウスに DES(4 μ g)を出生後 5 日間投与した。一部の動物は 3 日間 DES を投与し、臓器を翌日(生後 4 日目)摘出した。1)ER α の反応は 10 日目までの DES マウスの卵管、子宮、膣上皮においては、対照動物と比べ顕著に増強したが、間質細胞では低下した。生後 15、21 日では明らかな差は認められなかった。2)DES 処理は ER β の発現に影響を与えず、DES マウス、対照マウスとも生後 21 日まで上皮、間質、平滑筋細胞は反応陰性であった。3)SRC-1、p/CIP、p300 は両実験群とも生後 4 日から 21 日まで上皮、間質、平滑筋細胞に局在し、DES 処理の影響はほとんど認められなかった。4)c-Fos の免疫組織化学反応は対照マウスでは検出されなかったが、DES マウスでは上皮細胞に生後 10 日まで強い反応が存在した。5)c-Jun は DES マウスでは対照マウスに比べ、生後 4 日目の間質細胞と平滑筋細胞で増加し、生後 10 日目まで上皮細胞で減少した。これらの結果は新生期における ER α の上皮細胞への誘導と、それに伴う c-Fos と c-Jun の発現の変化が雌 DES マウス生殖器の形成異常に関与することが強く示唆された。

Expression of estrogen receptors (ER), coactivators and c-Fos and c-Jun proteins in the female genital tract neonatally exposed to diethylstilbestrol (DES)

Shuji Yamashita

Keio Junior College of Nursing, Tokyo, Japan

Ontogenic expression of ER isoforms (ER α , ER β), coactivators (SRC-1, p/CIP, p300) and c-Fos and c-Jun was examined in the genital tract of immature female mice neonatally exposed to DES, using an immunohistochemical method. Mice were injected 4 μ g of DES for 5 days; some mice were killed on day 4 after 3 injections. 1) Neonatal DES-treatment up-regulated the ER α expression in the epithelial cells and down-regulated in the stromal cells in oviduct, uterus and vagina at least until 10 days of age including the period of DES-treatment. 2) Neonatal DES exposure did not influence the distribution of ER β ; ER β was not detected in the immature female genital tract of both control and DES-mice. 3) The coactivators were localized in all major cell-types of these tissues during development in the control and DES-mice. 4) In the genital tract of DES-mice, c-Fos protein was highly expressed in the epithelial cells of genital tract until 10 days of age. 5) c-Jun expression in the DES-mice was low in the epithelial cells until 10 days of age and high in the stromal and muscular cells on day 4 compared with the controls. These results suggested that the induction of ER α in the epithelial cells and the change of c-Fos and c-Jun expression during the critical differentiation periods should be responsible for the development of severe lesions of reproductive tract of female DES-mice.