

子宮体癌におけるエストロゲン関連受容体の意義と役割

森 泰輔¹⁾、 北脇 城²⁾

1) 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 助教

2) 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 教授

はじめに

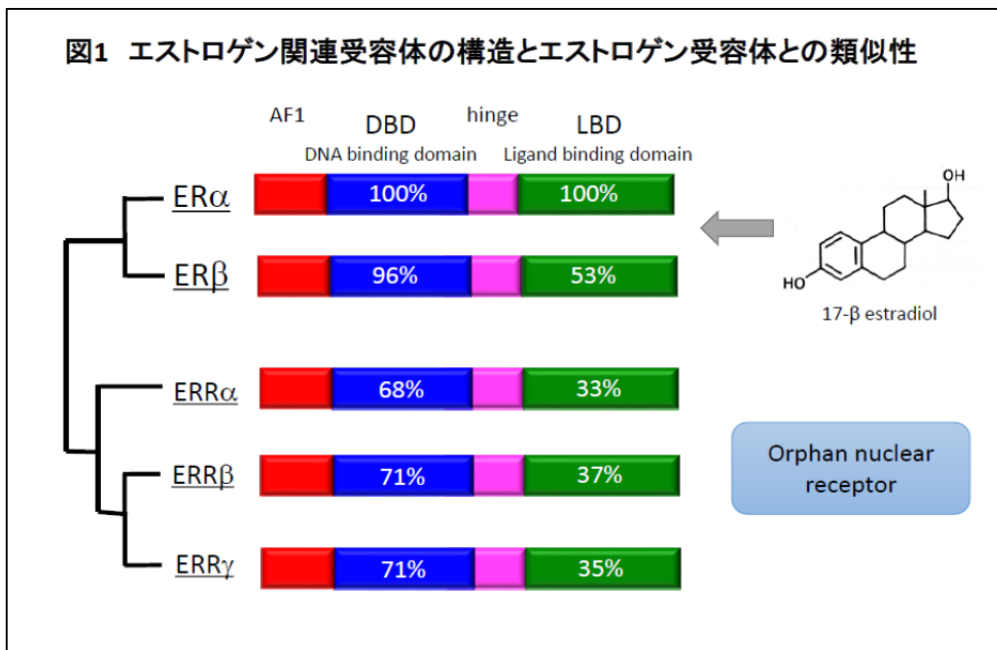
近年、子宮体癌の罹患率は急激に増加している。子宮体癌の危険因子とされる肥満、糖尿病、食事の欧米化、晩婚化、出産回数の低下に加え、高齢化などの社会的背景を考慮すると今後さらにその罹患率は増加すると予測される。

子宮体癌の腫瘍学的特徴で最も重要な点はホルモン依存性であり、その増殖や発癌にエストロゲンが深く関与する。エストロゲンと結合したエストロゲン受容体(ER)はプロモーター上のエストロゲン応答(ERE)配列を認識することで、増殖や発癌に関与するさまざまな遺伝子の転写を制御する。乳癌ではすでにエストロゲン受容体拮抗剤やエストロゲン生合成酵素(アロマターゼ)阻害剤が著効し広く用いられているのに対し、子宮体癌では未だ確立されておらず、より詳細なエストロゲン伝達機序の解明が求められている。

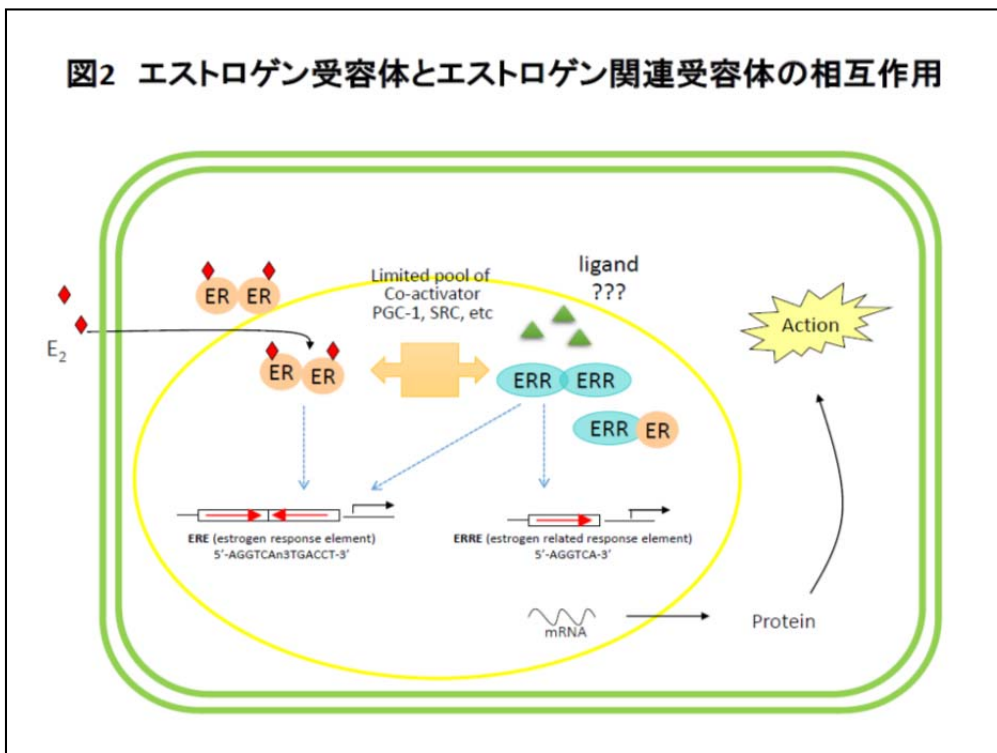
リガンド未知のオーファン核内受容体として発見されたエストロゲン関連受容体(ERR)はERと非常に類似した構造を有するが、その作用機序については十分にわかっていない。本稿ではエストロゲン関連受容体について概説し、子宮体癌における役割について言及する。

エストロゲン関連受容体とは

エストロゲン関連受容体(ERR)はER α のDNA結合領域をプローブとしたcDNAライブラリースクリーニングによって同定された最初のオーファン核内受容体である¹⁾。DNA結合領域では高い相同性を有し、ERのプロモーター上のエストロゲン応答配列(ERE)やそのhalf-siteであるERREに結合しエストロゲン伝達機序に関与するのに対し²⁾、リガンド結合領域の相同性は低く、エストロゲンをリガンドとしない(図1)³⁾。

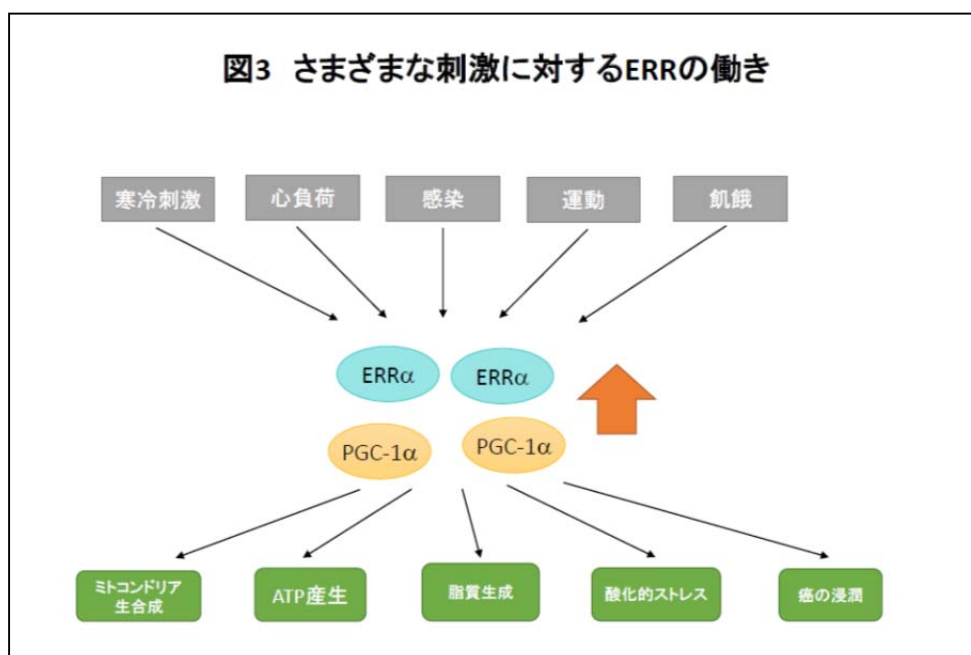


その内在性リガンドは未だ不明であるが、PGC-1 α 、PGC-1 β や SRC-1等のステロイド受容体共役因子が相互作用し^{4, 5)}、ERRの転写活性化機能を促進する。またこれらはERにとっても重要な共役因子であり、ERRやERはどのように作用修飾を受け活性化するのは未だ十分解明されていない(図2)。



ERR はこれまでに α, β, γ の3種のサブタイプが発見されそれぞれに特徴的な発現様式をとる⁶⁾。ERR α やERR γ は心臓や腎臓、骨格筋、褐色脂肪組織などエネルギー代謝の活発な組織に発現している。ERR β はERR α やERR γ に比べると発現レベルは低いが、胎盤や絨毛組織に発現し胎盤形成に関与している。事実、ERR β 欠損マウスは10.5日齢で胎盤形成不全により死に到る⁷⁾。

ERR α やERR γ はミトコンドリア生合成や酸化的リン酸化などの細胞内代謝機能を制御していると考えられている⁸⁾。ERR α 欠損マウスは脂肪量が減少することが知られているが、ただ痩せるだけでなく高脂肪食による肥満にも抵抗する。また寒冷刺激や運動負荷のような低酸素状態、飢餓、感染などにより標的組織内のERR α やERR γ が急激に上昇し、エネルギー代謝に関わるさまざまな遺伝子を活性化することが知られている⁹⁾(図3)。



エストロゲン関連受容体と癌

ERR α やERR γ はさまざまな癌腫で発現が確認されている。特にERR α は乳癌において予後不良マーカーとして示されている¹⁰⁾。またERR γ は前立腺癌では細胞増殖を抑制し、予後良好因子であると報告されている¹¹⁾。われわれも子宮体癌について検討したが、ERR α は検討されたすべての症例で陽性であり予後との相関は見られなかった¹²⁾。ERR γ については予後不良因子であることを明らかにした¹³⁾。

しかしながら、**ERR** がどのように癌の進展に関与しているのかは十分に解明されていない。急速に増殖する癌細胞は大量のエネルギーを必要とする。そのエネルギー産生パターンは解糖系の亢進に基づくと示唆されている¹⁴⁾。解糖系を活性化することで、①急速な増大によって十分な血流や酸素の供給が行われない腫瘍内でも必要なエネルギーを得ることができ、②乳酸が癌細胞の周囲を酸性環境に変え癌浸潤や転移に有利な状況となることが主な機序と考えられるが、その詳細な検討が待たれる。

エストロゲン関連受容体とエストロゲン伝達経路

われわれは **ERR α** が **ER α** 陽性子宮体癌細胞において **ER α** を介するエストロゲン応答を抑制することを示してきた¹²⁾。また、内因性 **ERR α** を抑制すると **ER α** を介するエストロゲン応答は増加し、エストロゲン存在下では **ERR α** が **ER α** の作用を抑制することも明らかにした。一方、エストロゲン非存在下では **ERR α** はエストロゲン応答を促進している可能性を示した。また、**ERR γ** は **ER α** 発現レベルによってエストロゲン応答を調節していることも示した。このように、**ERR** はエストロゲンと直接的に結合しないが、**ER α** を介して間接的にその伝達経路に関与していることが示唆される。

また、われわれは **ERR α** の強力な共役因子である **PGC-1 α** が子宮内膜症性卵巣嚢胞においてアロマターゼプロモータ **I.3** および **II** に直接的に働きかけることによって、病巣組織内エストロゲン生合成を促し増悪させることを明らかにした¹⁵⁾。**PGC-1 α** がどのようなステロイド受容体と共役するかは組織特異的であることが考えられ、今後検証する必要がある。また、**ERR** のリガンド候補として **4OH-tamoxifen** や **genistein**、**daidzein**、**DES (diethylstilbestrol)** が知られているが、これらはいずれも **ER** 作動薬の側面を持っている。**ERR** と **ER** の相互作用が存在すると推測されるが、どのようなメカニズムで作用するのかは今後の研究に期待したい。

おわりに

エストロゲン合成や応答を制御しうるエストロゲン関連受容体は新たな治療ターゲットとして有望である。またがん細胞が作り出すエネルギー産生メカニズムを明らかにすることでその異常増殖を抑制することが可能となる。オーファン核内受容体であり、リガンドを同定することは新たな内分泌治療や創薬の開発につながると考えられる。

【参考文献】

- 1) Giguere V, et al. Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*. 331: 91-94, 1988.
- 2) Dufour CR, et al. Genome-wide orchestration of cardiac functions by the orphan nuclear receptors ERR alpha and gamma. *Cell Metab*. 5: 345-356, 2007.
- 3) Stein RA, et al. Estrogen-related receptor as a therapeutic target in cancer. *Endocr Related Cancer*. 13: 25-32, 2006.
- 4) Zhang Z, et al. Estrogen-related receptor α 1 interacts with coactivator and constitutively activates the estrogen response elements of the human lactoferrin gene. *J Biol Chem*. 275: 20837-20846, 2000.
- 5) Schreiber SN, et al. The transcriptional coactivator PGC-1 regulates the expression and activity of the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha. *J Biol Chem*. 278: 9013-9018, 2003.
- 6) Bookout AL, et al. NURSA Dataset: Tissue-specific expression patterns of nuclear receptors. <http://www.nursa.org/10.1621/datasets.02001>
- 7) Luo J, et al. Placental abnormalities in mouse embryos lacking the orphan nuclear receptor ERR- β . *Nature*. 388: 778-782, 1997.
- 8) Schreiber SN, et al. The estrogen-related receptor functions in PPAR gamma coactivator 1 alpha-induced mitochondrial biogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101: 6472-6477.2004.
- 9) Villena JA, et al. Orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha is essential for adaptive thermogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 104: 1418-1423, 2007.
- 10) Suzuki T, et al. estrogen-related receptor α in human breast carcinoma as a potent prognostic factor. *Cancer Res*. 64: 4670-4676, 2004.
- 11) Yu S, et al. ERR gamma suppresses cell proliferation and tumor growth of androgen-sensitive and androgen-insensitive prostate cancer cells and its implication as a therapeutic target for prostate cancer. *Cancer Res*. 67: 4904-4914, 2007.
- 12) Watanabe A, et al. Function of estrogen-related receptor alpha in human endometrial cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 91: 1573-1577, 2006.
- 13) Yamamoto T, et al. Estrogen-related receptor gamma regulates estrogen receptor alpha responsiveness in uterine endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 22: 1509-1516, 2012.

- 14) Zheng J, et al. Energy metabolism of cancer: Glycolysis versus oxidative phosphorylation. *Oncol Lett.* 4: 1151-1157, 2012.
- 15) Suganuma I, et al. peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1a enhances local estrogen biosynthesis by stimulating aromatase activity in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: 1191-1198, 2014.