

AL2-2 環境化学物質による女性ホルモン機能修飾の分子機構

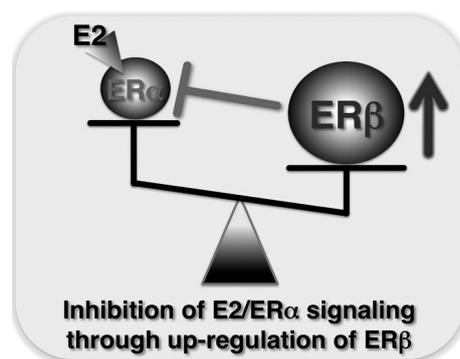
○竹田 修三
(広島国際大・薬)

古くから、大麻主成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール(Δ^9 -THC)による女性ホルモン(E2)作用のかく乱(=拮抗)が知られていた。例えば、雌動物に対する影響では、ラットの排卵を抑制することやマスの子宮の成長を負に調節することが知られている。さらに、 Δ^9 -THCによる排卵抑制はヒトにおいても確認されている。これまでに、多くの研究者がこの問題解明にチャレンジしてきた。 Δ^9 -THCの構造を眺めると、E2と共通してフェノール部分を有していることから、 Δ^9 -THCはエストロゲン受容体 α (ER α)への結合に際しE2と競合するものと考えられていた。しかし、その後の研究で Δ^9 -THCはER α への結合活性を全く示さないことが判明した。エストロゲン受容体として、ER α に加えて、「ER β 」が知られている。ERタンパク質は、ホモ($\alpha\alpha$ or $\beta\beta$)あるいは「ヘテロ($\alpha\beta$)二量体」を形成することで標的遺伝子上のE2応答配列(ERE)に作用し転写を調節する。これら受容体の発現分布を比較すると、ER α は乳腺や子宮などの女性生殖器に分布するのに対し、ER β は全身の臓器に分布している。従って、ER α と比較して、ER β は広範な生理的役割を有しているものと考えられている。前述のようにER β の生理的役割については未だ不明な点が多いが、同一細胞内にこれらER α/β 受容体が共存すると、ホモではなくヘテロ二量体が形成され、ER α の作用を抑制することが明らかとなっている。

我々はこれまでに、前述の課題である Δ^9 -THCによる女性ホルモン機能のかく乱影響について機構の解明を進めてきた。DNAマイクロアレイ解析や種々の生化学的解析を行った結果、 Δ^9 -THCは「第2のエストロゲン受容体ER β の発現誘導ならびにその活性化を介して、E2/ER α シグナルを抑制する」という現象を見出した(Takeda *et al.*, Chem. Res. Toxicol., 26: 1073-1079, 2013; 西日本新聞2013年7月19日2013朝刊)。この成果は、これまで長らく不明であった Δ^9 -THCによる女性ホルモン機能のかく乱の一端を細胞レベルで解明した研究として注目されている。さらに、 Δ^9 -THCはカンナビノイド受容体に依存しない機構でER β の発現誘導を来すことが明らかとなった。我々は、先に示した大麻研究で得られた「現象」をヒントとして、環境化学物質の毒性発現におけるER β の関与を想定した。111種類の化学物質がER β の発現に与える影響をリアルタイムRT-PCR法にて解析した。その結果、全体の26.1%(=29化合物)が2倍以上の誘導を示した。さらに、結果の一部は仮説を支持して、ER β 誘導能を呈した化合物は同時にE2/ER α による転写活性を抑制する傾向にあった。

近年、環境化学物質による毒性影響は、「シグナル毒性」の結果であると説明されており、化学物質が受容体に結合し、異常シグナルを発することにより障害が引き起こされるという考え方である。従って、受容体の発現がない場合は毒性が現れない。この考え方に、我々はER β の発現を誘導・活性化する化学物質が、ER α の機能に「何らかの影響」を与え得るのではないかと考えている。今後も研究を継続・発展させて行きたい。

【上記に関連した業績】 1) Takeda *et al.*, *Toxicology*, 2008. 2) Takeda *et al.*, *Toxicology*, 2009. 3) Takeda *et al.*, *Chem. Res. Toxicol.*, 2013. 4) Takeda *et al.*, *J. Toxicol. Sci.*, 2013. 5) Takeda, *Biol. Pharm. Bull.*, 2014. 6) Takeda *et al.*, *Toxicology*, 2014. 7) Takeda *et al.*, *Fundam. Toxicol. Sci.*, 2016. 8) Takeda *et al.*, *Fundam. Toxicol. Sci.*, 2016. 9) Takeda *et al.*, *In Handbook of Cannabis and Related Pathologies Chapter 85*, Elsevier, *in press* (2016).



EDCs' disruption of estrogen-signaling: possible implication for the induced levels of ER β .

○ Shuso Takeda (Fac. Pharm. Sci., Hiroshima Int'l. Univ.)