

選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬とその分子作用メカニズム

加藤 茂明／森田 知宏

Summary

選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬は副作用を軽減するステロイド剤として臨床的応用が強く望まれているが、その起点は選択的性女性ホルモン受容体修飾薬 (selective estrogen receptor modulators; SERM) の抗骨粗鬆薬としての臨床的成功である。SERM の組織選択的エストロゲン作用の分子基盤の1つは、女性ホルモン受容体 (estrogen receptor; ER) 結合によって引き起こされる構造が ER リガンド種によって異なることにある。1997年にはリガンド結合 ER 結晶蛋白の立体構造解析から証明されている¹⁾。この ER 蛋白構造の違いは、細胞核内で物理的もしくは機能的に作用する複合体因子群との相互作用に差異を生じるため、結果的に組織特異的に異なる標的遺伝子群の発現を調整し、その結果組織選択的な SERM の薬理作用を発揮すると理解されてきた²⁾。一方、染色体の構造や機能調節を伴うエピゲノム研究の進展により、eRNA の存在、それによって引き起こされる染色体の3次元構造調節、異なる核内受容体を含む巨大複合体の存在が証明されたため、これら近直の進歩を鑑みると、SERM の組織特異的作用の分子基盤の一端を担うと考えられる。本稿では、最近のエピゲノム・エピゲノム調節における ER の分子機能を概説することで、SERM および選択的性ステロイドホルモン受容体修飾薬の分子機序について概観したい。

Key words

核内ステロイドホルモン受容体
転写共役因子●SERM
eRNA●パイオニア因子

Shigeaki Kato

医療法人社団茶畑会相馬中央病院放射線対策室室長

Tomohiro Morita

医療法人社団茶畑会相馬中央病院内科

ステロイドホルモン受容体群による転写・エピゲノム制御を担う核内複合体群と複合体構成因子群の機能

ステロイドホルモン受容体群をはじめとする48種の核内受容体群は1つの遺伝子スーパーファミリーに属し、リガンド結合誘導性転写制御因子である。ステロイドホルモン依存的な転写制御には、リガンド結合依存的な各種転写共役因子群 (単独因子や複合体) が解離あるいは会合が起きる。これら転写共役因子群は基本転写因子同様にさまざまな DNA 結合性転写制御因子群の転写制御機能を共役する³⁾⁴⁾。これら転写共役因子群の機能は多岐に渡る。大きくわけて直接転写反応に関わる複合体群と、間接的に関わり染色体構造調節 (いわゆるエピゲノム調節) に関わる核内複合体群の2群に大別される。

直接転写反応に関わる複合体としては、メデイエーター複合体がこの範疇に属する。ER やほかの核内受容体種とも直接会合し、RNA ポリメラーゼ II を含む転写開始複合体による転写制御反応を共役補助することが *in vitro* 転写系でも証明されている (図 1)³⁾⁴⁾。

染色体構造・エピゲノム調節に関わり転写を共役する複合体 (もしくは単独サブユニット因子) 群種は相当数にのぼるようであり、現在なおその正確な数字はわかっていない。最もダイナミックに染色体構造調節を引き起こすのが、染色体構造調節因子複合体 (chromatin remodeler) であり、