

目で見るホルモンと生殖医学の最前線

木村 文則

奈良県立医科大学産婦人科学講座教授

はじめに

エストロゲンとプロゲステロンは、卵巣、副腎、胎盤などで合成されるステロイドホルモンである。エストロゲンの語源は、古代ギリシャ語である「estrous」（雌の哺乳類における性の状態）、「genos」（生成する）に由来するものである。一方、プロゲステロンの語源は、ラテン語で「pro-」（何々のために）と「gest-」（妊娠する）に由来している。これら語源からも明らかなように、性ホルモンであるエストロゲンとプロゲステロンは、性行動と妊娠に必要なホルモンといえる。

エストロゲンは生殖器においては、卵胞発育、子宮内膜増殖など発育に深く関わるほか、子宮頸管粘液産生増加など機能成熟ももたらすが、皮膚、血管、内皮、骨などにいくつかの非生殖組織においても重要な役割を担っている¹⁾。すなわち、エストロゲンの量的質的な異常は、生殖機能の低下のみならず、全身の機能低下と疾病の誘導を意味する。

一方、プロゲステロンは、排卵、受精、着床、胚の発達、乳房の発達、および分娩など、月経周期および妊娠の成立と維持に生じる一連の必須事象の制御に関与する²⁾³⁾。女性の生殖に重要な役割を果たすプロゲステロンのシグナルが不十分な場合は、妊娠が成立しないことはいうまでもなく、流産、早産などの妊娠維持に異常が生じると考えられる。一方、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、乳がん、子宮内膜がんなどの婦人科疾患の発症と関連していると考えられる⁴⁾⁵⁾。

このため、エストロゲンやプロゲステロンがどのように作用するかを理解することは、より効果的な治療法の開発に貢献し、これらの障害をもつ女性の生活の質を向上させ、妊娠・出産を成功させる可能性を高めることができると考えられる。

I. 基礎研究におけるトピック

エストロゲンおよびプロゲステロンの生理作用は、リガンドとしてのホルモンが、標的細胞内のエストロゲン受容体(estrogen receptor ; ER)とプロゲステロン受容体(progesterone receptor ; PR)に結合することで発揮される。これらの受容体は、古典的な受容体と非古典的な受容体に分けられる⁶⁾⁷⁾ (図1)。

古典的受容体は核内受容体として知られる。これらのホルモンが受容体に結合すると、それらの転写因子は応答遺伝子の発現を制御し、数時間後に長時間、しかしゆっくりとした細胞応答を出現させる。また、ERもPRもそれぞれER α とER β 、PR-AとPR-Bの主に2つの受容体が存在する。これらはホルモンの結合後、それぞれ細胞質から核内に異動する際に二量体(ダイマー)化してからホルモン応答配列(HRE)に結合する。すなわちホルモンは、受容体と結合するとその標的遺伝子のプロモーターとなるが、ホモダイマー($\alpha\alpha$ または $\beta\beta$ 、AAまたはBB)またはヘテロダイマー($\alpha\beta$ 、AB)の組み合わせとなることから多様な生理的応答が生じる。

一方、このような遅延した細胞応答とは異なり、非古典的な細胞膜受容体に結合すると、数秒以内に迅速なホルモン作用を発揮して、多種多様な二次メッセンジャーやシグナル伝達経路を活性化させる。これらの迅速な反応は、細胞膜受容体、または古典的受容体非依存性の細胞内シグナル伝達カスケードの活性化によって媒介される⁷⁾⁸⁾。これらの細胞膜に局在する非古典的受容体は、核内ステロイドホルモン受容体のシグナル経路を活性化し、ステロイドホルモンの細胞膜受容体の初期作用が核内受容体の後期作用を増強することを可能にすることもある。さらに、細胞膜受容体主導の迅速なシグナル伝達と古典的な核内受容体経路による転写は、別個の経路として、あ