

〈6〉骨粗鬆症の病態におけるエストロゲン受容体とエストロゲン応答遺伝子の役割

井上 聡

東京大学大学院医学研究科老年病学

エストロゲン低下は閉経後骨粗鬆症の主因であり、エストロゲンはその原因に対する予防、治療法として実際に用いられている。この作用を媒介するのはエストロゲンレセプター (ER) と考えられ、最近、以前より知られていたエストロゲンレセプター α (ER α) に加えて新しいレセプター β (ER β) があることが発見された。今回の研究で我々はER β 遺伝子の多型と閉経後女性の骨密度に相関があることを示した (Biochem Biophys Res Commun 2000 ; 269 : 537-41)。一方、ERは転写因子として様々な下流応答遺伝子を調節することにより、働いている。我々はゲノム結合部位 (GBS) クローニング法を用いて、RINGフィンガーモチーフをもつ新規エストロゲン下流応答遺伝子efpを同定した。この発現部位は、子宮、乳腺、卵巣などER α の発現部位と一致がみられる。efp 遺伝子欠損マウスを作製し、エストロゲン作用との関連性について解析をおこなったところ、変異efpホモ雌マウスは、子宮低形成およびエストロゲン低応答性が認められ、efpが子宮内膜のエストロゲン依存性増殖に関与していることが示唆された (Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96 : 12027-32)。今回ラットの初代培養骨芽細胞にefpがERとともに発現していることを見出し、そのエストロゲン応答を確認した (Biochem Biophys Res Commun 1999 ; 261 : 412-8)。しかもefpは骨芽細胞においてエストロゲンの制御下にあるばかりでなく、ビタミンDやTGF- β などの骨代謝に重要な因子の制御下にあることも判明した。efpが骨の細胞においてエストロゲン作用を媒介している可能性が培養細胞の系を用いて示唆された。

参考文献

1. Inoue S., et al. Molecular cloning of rat efp: Expression and Regulation in Primary Osteoblasts. Biochem. Biophys. Res. Commun., 261:412 ~ 418, 1999.
2. Ogawa S., et al. Association of Estrogen Receptor beta Gene Polymorphism with Bone Mineral Density. Biochem. Biophys. Res. Commun., 269:537 ~ 541, 2000.