

神澤医学賞受賞講演

骨粗鬆症の予防と治療におけるエストロゲン受容体の意義に関する研究

細井 孝之

東京都老人医療センター内分泌科 医長

骨粗鬆症は骨量の減少による骨微細構造の破綻が骨脆弱性を亢進させ、易骨折性を増す疾患である。社会の高齢化に伴い、加齢に伴う骨量減少を基盤に発症する退行期骨粗鬆症の重要性が増している。加齢に伴う骨量の減少は40歳以降、男女に共通して認められるが、特に閉経後女性における骨量減少は著しく、女性ホルモンであるエストロゲンの欠乏が病態の中心にある。さらに、成長期における骨の成熟にもエストロゲンが必要である。エストロゲンの作用は核内受容体ファミリーに属するエストロゲン受容体(以下ER)を介して発揮されるものであり、骨粗鬆症の病態を踏まえた予防と治療の方策を立てるためには、骨代謝におけるERの意義を見極める必要がある。ここでは骨粗鬆症の病態におけるエストロゲンとその受容体について、細胞生物学、分子生物学、遺伝疫学、さらに老年医学の立場から検討してきた経過を述べる。

ERが骨の細胞に存在することは以前から予想されていたが、我々は骨芽細胞におけるERの発現をmRNAならびに蛋白質レベルで明らかにし(Ikegami, A. et al. 1993)、さらにそれが細胞周期に依存して変動することを初めて報告した(Ikegami, A. et al. 1994)。また、骨吸収に携わる破骨細胞にアンドロゲン受容体が存在することも報告し(Mizuno, Y. et al. 1994)、性ホルモンの骨代謝における重要性を改めて示した。

ERは核内受容体であり、その主要な作用は標的遺伝子におけるestrogen responsive elementへの結合で開始される。我々はこの標的遺伝子を同定し、さらにERの遺伝子レベルならびに蛋白質レベルでの多様性の有無とその意義について検討を重ねた。まず、ERの標的遺伝子を検索するために、共同研究者の井上がgenomic binding site cloning法を開発し(Inoue, S. et al. 1993)、これを用いて複数のRING finger proteinsを含めた新たな遺伝子を単離した(Matsuda, Y. et al. 1996. Inoue, S. et al 1997. Inoue, S. et al. 1999)。また、ER分子の多様性に関する検討では、骨特異的なsplicing variantや、正常な受容体に対してdominant negativeに作用するものを発見した(Hoshino, S. et al. 1995. Inoue, S. et al 1996. Inoue, S. et al 2000)。さらに新しいエストロゲン受容体であるestrogen receptor β (ER β)についてはその構造決定をするとともに、dominant negativeな機能を有するsplicing variantを見出した(Ogawa, S. et al. 1998)。これらの知見は骨代謝におけるエストロゲン・エストロゲン受容体システムの理解を深めるとともにその複雑性を示唆するものであった。

さらに、トランスジェニックラットを用いた研究を行い、maleの骨代謝にエストロゲンが関与していることも明らかにした(Ogawa, S. et al. 2000)。

骨粗鬆症は複数の遺伝的素因と生活習慣因子がその発症に関わる多因子遺伝病であり、効果的な予防と治療には、遺伝的素因の解明が欠かせない。その中で、我々はER遺伝子の多型性と閉経後女性の骨量との関連を世界に先駆けて見出した(Sano, M. et al. 1995. Kobayashi, S. et al. 1996)。この仕事はER遺伝子の多型性と骨粗鬆症のみならず他の多因子遺伝病との関連を検討した最初のものだった。さらにER β と骨量との関連(Ogawa, S. et al. 2000)、異なったコホートを用いた検討(Mizunuma, H. 1997)、これまでに用いた多型性と連鎖不均衡にある新規のsingle nucleotide polymorphisms (SNPs) 検索(Hoshino, S. et al. 2000)へと研究が進められた。多因子遺伝病である骨粗鬆症の遺伝的素因を明らかにするために、ER遺伝子のみではなく、系統的に多数の遺伝子に関する検討を行い、骨粗鬆症の新しい予防と治療の方策を探っている。

参考文献

1. Inoue, S., Orimo, A., Hosoi, T., Kondo, S., Toyoshima, H., Kondo, T., Ikegami, A., Ouchi, Y., Orimo, H., Muramatsu, M. Genomic binding-site cloning reveals an estrogen-responsive gene that encodes a RING finger protein. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90 : 11117-11121, 1993.
2. Sano, M., Inoue, S., Hosi, T., Ouchi, Y., Emi, M., Shiraki, M., Orimo, H. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. Biochem. Biophys. Res. Commun. 217 : 378-383, 1995.
3. Kobayashi, S., Inoue, S., Hosoi, T., Ouchi, Y., Shiraki, M., Orimo, H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. J. Bone Miner. Res. 11 : 306-311, 1996.
4. Mizunuma, H., Hosoi, T., Okano, H., Soda, M., Tokizawa, T., Kagami, I., Miyamoto, S., Ibuki, Y., Inoue, S., Shiraki, M., Ouchi, Y. Estrogen receptor gene polymorphisms and bone mineral density of pre-and postmenopausal women. Bone 21 : 379-383, 1997.
5. Inoue S, Ogawa S, Horie K, Hoshino S, Goto W, Hosoi T, Tsutsumi O, Muramatsu M, Ouchi Y. An Estrogen Receptor beta Isoform That Lacks Exon 5 Has Dominant Negative Activity on both ERalpha and ERbeta. Biochem Biophys Res Commun. 279 : 814-819, 2000.
6. Ogawa S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Emi M, Muramatsu M, Ouchi Y, Inoue S. Association of estrogen receptor beta gene polymorphism with bone mineral density. Biochem Biophys Res Commun. 269 : 537-41, 2000.
7. Hoshino S, Hosoi T, Miyano M, Shiraki M, Orimo H, Ouchi Y, Inoue S. Identification of a novel polymorphism of estrogen receptor-alpha gene that is associated with calcium excretion in urine. J Bone Miner Metab. 18 : 153-7, 2000.