

子宮筋腫におけるアロマトーゼ発現とその意義

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4492

【総説】

子宮筋腫におけるアロマターゼ発現とその意義

金沢大学医学系研究科分子移植学

生水 真紀夫

はじめに - 新しい内分泌学の概念

ホルモンは血中へ分泌され、遠隔標的臓器に到達してその効果を示す。標的臓器の細胞にはホルモンレセプターが発現しており、これと結合することにより情報は細胞核に伝えられる。エストロゲンの場合には、卵巣の顆粒膜細胞で合成・分泌され、子宮・乳腺・皮膚・脳などの標的臓器に達して、エストロゲン作用をあらわす。このような古典的内分泌学では、標的細胞は単にホルモン情報を受けて反応を示す、純粋な情報の受取手と見なされていた。ところが、最近の研究からこれらの標的臓器・細胞が内分泌腺より分泌されたホルモンを積極的に代謝しており、血中ホルモンの作用を強めたりあるいは弱めたりすることで重要な生理的役割を担っている例があることが明らかになってきた。

標的細胞でのホルモン代謝が極めて重要な役割を担っている例としては、 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11β -HSD2) によるコルチゾールの不活化がある。ミネラルコルチコイドレセプター (MR) にはアルドステロンが結合するが、グルココルチコイドであるコルチゾールも同様にMRに結合する。しかし、腎尿細管上皮細胞に発現するMRは血中に大量に存在するコルチゾールには反応せず、アルドステロンのみ反応する。これは、腎尿細管上皮細胞に発現する 11β -HSD2が細胞質内でコルチゾールを不活性型のコルチゾンに代謝してしまうことによる。標的細胞である尿細管上皮がホルモン情報のうちコルチゾール情報を消去してアルドステロン情報のみを選択して受け取っている。また、胎児精巣はテストステロンを分泌して外性器の男性化を誘導するが、このときテストステロンは外陰の細胞に発現した 5α reductase type 2によってアンドロゲンレセプターとの親和性が高いジヒドロテストステロンに転換されている。血中に拡散して薄まったアンドロゲン情報を標的臓器自身が増幅していると考えられる。このように、ホルモン情報による内分泌制御は、内分泌腺臓器から情報を標的細胞に一方的に伝えるという単純な系ではなく、標的細胞自身がホルモン情報を自らの都合にあわせて変換するという調節の加わったより複雑な制御系になっている。このシステムは、複数の標的臓器をもつホルモンが、各標的臓器に対して臓器ごとの特異性を保ちつつもある程度同期し調和のとれた反応を誘導するための巧妙なシステムである。

エストロゲンの標的臓器である乳腺・子宮・皮膚・脳などに、エストロゲン代謝に関わる酵素が発現している。乳腺とその脂肪前駆細胞には、エストロゲン合成に関わる酵素群 (アロマターゼと 17β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (17β -HSD1) が発現しており、血中のアンドロステンジオンなどを原料としてエストラジオール (E_2) を合成することができる。これに対して、子宮内膜細胞には、活性型エストロゲン (E_2) を不活性型エストロゲン (エストロン, E_1) へと転換する 17β -

hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (17β -HSD2) が発現している (図1)。増殖期では、 17β -HSD2活性は低く、子宮内膜細胞は E_2 に反応して増殖を示す。一方、黄体期には黄体から E_2 とプロゲステロン (黄体ホルモン) の両方が分泌されるが、内膜細胞では 17β -HSD2活性が上昇して E_2 を不活化し、黄体ホルモンに選択的に反応して分泌期の変化を示す。子宮筋腫細胞もエストロゲンに反応して増殖を示すが、後述するようにエストロゲン合成に関わる酵素群を発現しており、血中のアンドロゲン情報をエストロゲン情報に変換することができる。脳においても視床下部にアロマターゼが発現しており、脳内でエストロゲンが合成されている。胎児期に精巣から分泌される男性ホルモンが脳の男性化を誘導するが、この男性化作用の少なくとも一部は脳内で男性ホルモンがエストロゲンに転換されエストロゲンレセプターと結合することにより起こることが齧歯類で明らかにされている。

したがって、エストロゲン標的臓器もエストロゲンを代謝して自己の細胞機能の調節を行っていると考えられる。一般に、標的細胞が合成するホルモン量は内分泌腺のそれに比し極めて少ない。しかし、産生されたホルモンは、血液による希釈や結合蛋白による不活化などを受けずに直接近傍あるいは自己の細胞に対して作用するため、産生量が少なくても強いホルモン作用を示すことができると考えられる。

最近、この標的細胞内でのエストロゲン代謝が腫瘍性疾患に深く関わっている例が明らかになってきた。乳癌患者の乳癌組織内 E_2 濃度は周囲の非癌乳腺組織より高いこと、エストロゲン合成阻害剤を投与して組織内エストロゲン濃度を低下させておくと乳癌の発生が抑制されることなどから、乳癌の発育・伸展に組織内エストロゲン代謝が重要な役割を担っていると考えられる。エストロゲン合成阻害剤はすでに乳癌の治療に広く使用されており、その有効性が確認されている。

そこで、われわれは子宮の腫瘍性病変においても組織内で産生されたエストロゲンが何らかの役割を担っていると考え、子宮腫瘍におけるエストロゲン代謝とその病的意義について検討してきた。その結果、子宮筋腫や子宮内膜症・子宮体癌などにおいて組織内エストロゲン産生が高まっていることが示された^{1,2)}。本稿では、これらのエストロゲン依存性腫瘍のうち子宮筋腫について、組織内エストロゲン代謝 (とくにエストロゲン合成酵素であるアロマターゼ) の変化とその意義について、われわれの成績を中心に概説する。

エストロゲン産生系路

卵巣は、コレステロールを原料として図1に示す経路で E_2 を合成している。コレステロールからアンドロステンジオンの合成まではLHの支配下に莢膜細胞で行われる。その後、アンドロステンジオンは、基底膜を越えて拡散し顆粒膜細胞に達して、アロマターゼおよび 17β -HSD1的作用により E_1 を経て E_2 へと

転換される。顆粒膜細胞での代謝はFSHに依存している。

アロマターゼは、男性ホルモン（炭素数19個，C19）を女性ホルモン（炭素数18，C18）に転換する反応を触媒する。男性ホルモンであるアンドロステジオン・テストステロンの両方が基質となり、それぞれE₁とE₂に転換される。アロマターゼの触媒反応は一方方向性であり、逆反応（エストロゲンからアンドロゲンへの転換）を触媒する酵素は知られていない。一方、17β-HSDは、アンドロゲンまたはエストロゲンの17位のケトン基と水酸基との転換を触媒する酵素で、少なくとも8種類の異なる酵素が転換反応に関わっている。いずれも酸化反応（水酸基からケトン基への変換）ないし還元反応（ケトン基から水酸基への転換）のいずれか一方のみを触媒し、基質特異性が異なる。おもな酵素としては、胎盤でE₁からE₂への転換を触媒する17β-HSD1や精巣でアンドロステジオンからテストステロンへの転換を触媒する17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 (17β-HSD3) などがある。17β位にケトン基をもつステロイド（E₁とアンドロステジオン）に比し、水酸基を有するステロイド（E₂とテストステロン）は、ステロイドホルモンとしての活性が高い。したがって、17β-HSDは性ステロイドの活性を調節している酵素といえる。

標的臓器に発現している酵素は、アンドロステジオンから下流の代謝に関わる酵素であり（図1破線、*de novo*でステロイドホルモンを合成することはできない。この点で、古典的な内分泌腺臓器とは異なる。

このほかに、血中のE₁硫酸抱合体から硫酸基を除去することで遊離E₁を産生する系路 (sulfatase pathway) が乳腺などに存在する。子宮のsulfatase pathwayを検討した報告は少なく、わずかに子宮及び子宮筋腫組織にsteroid sulfatase活性を検出したとする報告があるのみである。子宮筋腫と正常筋層との間に活性の差はみられないことから子宮筋腫の増殖に関与していないと考えられている。Real time RT-PCR法を用いてsteroid sulfatase mRNAを測定したわれわれの成績では、子宮筋腫のsteroid sulfatase mRNAレベルは正常筋層のそれよりむしろ低下していた（未発表）。子宮筋腫ではアロマターゼと17β-HSD1によるE₂産生系は亢進しているが、sulfatase pathwayによるエストロゲン産生は逆に低下していると考えられる。

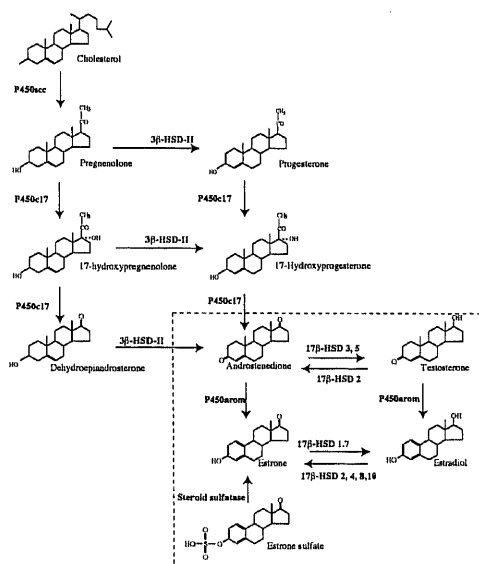


図1. エストロゲン産生経路

破線内は、いわゆる標的細胞内での代謝を示す。

アロマターゼ蛋白とその遺伝子

アロマターゼは、チトクローム P450 スーパーファミリーに属する分子量約55,000のヘム蛋白である。ミクロソーム膜上にNADPH-チトクローム P450還元酵素と会合して存在し、NADPH-チトクローム P450還元酵素よりNADPHを受け取って、19位の核間メチル基に3回にわたって酸素原子を導入することで最終的に蟻酸としてメチル基を取り除く。この反応の結果、A環が芳香環となり炭素数18のエストロゲンが生成される。

アロマターゼ遺伝子 (CYP19) は、15q21.1にsingle copy geneとして存在する。10個のエクソンよりなり、蛋白はエクソン2からエクソン10にコードされている（図2）。エクソン2の上流に少なくとも9つの異なるエクソン1が存在しており、各エクソン1の上流にはそれぞれ対応するプロモーター領域が存在している。アロマターゼ発現臓器では、9つのプロモーターのうち特定のエクソン1（および対応するプロモーター）を選択的に使用してアロマターゼの転写を行っている。いずれのエクソン1から転写が開始された場合でも、スプライシングの結果すべてエクソン2に接続されるため、蛋白コード領域（エクソン2以下にある）はすべて同一となる。したがって、1つの遺伝子で単一の蛋白質をコードしながら、臓器・細胞ごとに異なる発現制御が可能となっている。胎盤ではプロモーターI.1からの転写によりアロマターゼが発現するが、その発現ほとんど制御を受けずconstitutiveである。卵巣の顆粒膜細胞ではプロモーターPIIからアロマターゼが転写され、cAMPによる制御を受けている。一方、脳ではプロモーター1fから転写が行われ、その転写はテストステロンによって促進される。アロマターゼの発現制御が臓器ごとに異なるのは、それぞれの臓器で産生されるエストロゲンの生理的役割の違いと関連しているものと推定される。

先に述べたように乳がん組織ではアロマターゼ発現が亢進していることが知られていたが、がん化に伴ってその発現プロモーターが変化することが1992年に原田らにより発見された⁴⁾。すなわち、正常乳腺ではI.4が発現プロモーターとなっているのに対し、癌組織ではPIIが発現プロモーターとなっていた。そこで、アロマターゼのプロモーターシフトとがん化の関連が注目を集めるようになった。その後、癌細胞によって産生されるプロスタグランジンE₂ (PGE₂) がプロモーターシフトに関わっている可能性が報告された。われわれのクローニングした新規プロモーターI.6とI.7も乳癌組織で発現量が増加しており、がん化による内分泌環境の変化がこれらのプロモーターからの転写亢進に関連していると考えられる^{5,7)}。

子宮筋腫におけるアロマターゼの過剰発現

子宮筋腫組織内のエストロゲン濃度が周囲の正常筋層や血中のエストロゲン濃度より高いことから、子宮筋腫にエストロゲ

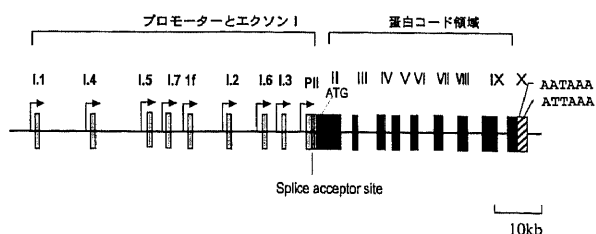


図2. アロマターゼ遺伝子 (CYP19) の構造

ゲノムDNA上のアロマターゼの各プロモーターとエクソンの相対的位置を示す。プロモーター領域は矢印で表示し、対応するエクソンIを白長方形で表示した。黒長方形は、蛋白コード領域を表す。

ン合成活性があるのではないかと考えられていた。実際、子宮筋腫組織のホモジネートにエストロゲン合成活性があることが1984年に報告されていた。その後、分子生物学的手法により子宮筋腫組織にアロマトラーゼmRNAが発現していることがBulunらのグループとわれわれのグループにより確認された^{18,19}。さらに、われわれは抗アロマトラーゼ抗体を用いて免疫染色を行いアロマトラーゼの発現細胞が子宮筋腫細胞自身であることを確認した¹¹。

次に、われわれは定量的RT-PCR法およびWestern blot法によりアロマトラーゼ発現量を測定した。子宮筋腫では正常子宮筋腫層に比較して、mRNA量が約20倍、蛋白量が約10倍に増加していた¹¹。また、筋腫核を複数個有する患者の筋腫核のmRNA量を比較したところ、筋腫核が大きくなるにつれてアロマトラーゼmRNAが増加する傾向が認められた。アロマトラーゼ発現量が多いと筋腫の成長が早まるのか、筋腫核が大きくなった結果アロマトラーゼの発現が亢進するのかは不明である。

アロマトラーゼ発現プロモーター

子宮筋腫におけるアロマトラーゼの発現プロモーターを5'-rapid amplification of cDNA ends (5'-RACE) 法により検討したところ、I.4とPIIが検出された²⁰。そこで、両方のプロモーターの発現量を比較し、I.4からの発現量がPIIからの発現量より多い筋腫核が90%を占めることを明らかにした¹⁰。子宮筋腫にみられるアロマトラーゼmRNAの増加は主としてI.4からの転写の増加によるものと結論される¹¹。

アロマトラーゼの発現調節

子宮筋腫組織から酵素消化により分離培養した初代培養細胞を用いて、アロマトラーゼの発現制御機構を検討した。アロマトラーゼ活性は、cAMP、PGE2、dexamethasone (DEX) の単独添加により上昇した^{1,8,12}。IL-1 β は単独添加ではアロマトラーゼ活性を上昇させなかったが、DEXあるいはphorbol myristyl acetate (PMA) + cAMPやPGE2との併用により、飛躍的に増加させた^{10,12,23}。PMA + cAMP添加ではプロモーターPIIからの転写が誘導されたが、これ以外の薬剤およびその組み合わせではすべてプロモーターI.4からの転写が誘導された。

子宮筋腫組織のアロマトラーゼ発現量は、正常筋より遙かに高い。しかし、細胞を分離して培養すると子宮筋腫細胞と正常子宮筋細胞のアロマトラーゼ発現量はともに低下して、両者に差がなくなった。この細胞に新鮮な子宮筋腫組織のホモジネート上清を添加すると、血漿グルココルチコイドレベルに相当するDEXの存在下でアロマトラーゼ活性は子宮筋腫組織の発現量のレベルにまで上昇した。したがって、子宮筋腫組織にはグルココルチコイドと協調してアロマトラーゼを誘導する因子が存在しており、この誘導因子の多寡が子宮筋腫と正常筋とのアロマトラーゼ発現量の差を規定していると考えられる。IL-1 β は子宮筋腫細胞自身が産生するcytokineである。子宮筋腫に豊富に存在する肥満細胞から分泌されるセロトニンの刺激により子宮筋のIL-1 β 産生が増加すること、肥満細胞が直接IL-1 β を産生することなどから、IL-1 β がこのアロマトラーゼ誘導因子である可能性がある¹¹。

プロモーターI.4の構造

プロモーターI.4はTATA-boxを持たない。TATA boxの代わりに転写開始点約30bp上流にあるGC-boxが基本転写因子群とRNAポリメラーゼIIのリクルートに重要な役割を果たしている。このGC-boxの上流約300bpのところに、glucocorticoid responsible element (GRE) 配列が存在している。

われわれはelectromobility shift assayなどにより、GC boxへ

の結合因子がSp-1とSp-3であることを確認した(図3A)。このSp-1とSp-3の結合量はDEXやPMAなどの添加によっても変化はみられず、両者は核内でconstitutiveに結合しているものと考えられる。また、GREにはグルココルチコイド依存性にGRホモダイマーが結合することを確認した²⁰。

以上の結果から、子宮筋腫のアロマトラーゼの発現にはSp-1/Sp-3とGRが関わっていると考えられる。Sp-1/Sp-3はco-activatorであるp300をリクルートすることが明らかにされており、GRとp300も相互作用することから、Sp-1/Sp-3/GR/p300複合体が形成されているものと推定される(図3B)。

17 β -HSD1の過剰発現

子宮筋腫組織は血中のアンドロステジオンを基質としてE₂を合成する。先に述べたように、この反応にはアロマトラーゼのほかに17位の水酸化活性が必要である。子宮筋腫の17 β -HSD活性については、上昇しているとする報告が多いが、性周期によっては不変や低下するとの報告もある。

われわれは子宮筋腫細胞における17 β -HSDの発現について検討を行った¹⁴。放射性ステロイドを基質として、E₁からE₂への転換活性(還元活性)とE₂からE₁への転換活性(酸化活性)を測定した。酸化活性は子宮筋腫と正常筋腫とで差はみられなかったが、還元活性は子宮筋腫組織で有意に高く、正常筋腫の約5倍であった。この還元活性は、サイトゾル分画にあり、過剰量のテストステロンの存在下(17 β -HSD2活性をマスクした状態)でも活性が維持されたことから17 β -HSD1による活性と結論された。実際に17 β -HSD1のmRNA量を測定したところ、子宮筋腫では発現が増加していた。したがって、子宮筋腫ではアロマトラーゼに加えて17 β -HSD1の発現も亢進しており、血中アンドロステジオンはE₁を経てE₂に効率よく転換されているものと考えられる²¹。

Northern blotでは、2.3 kntの長さの17 β -HSD1 mRNAが子宮筋腫組織に発現していた¹⁴。このmRNAのサイズは、胎盤などに発現している17 β -HSD1のmRNA (1.3 knt) とは異なる。2.3 kntのmRNAは胎盤・卵巣のmRNAの転写開始点よりさらに1kb上流のプロモーターからの転写産物で、子宮筋腫は胎盤や卵巣とは異なる発現プロモーターを使っているものと考えら

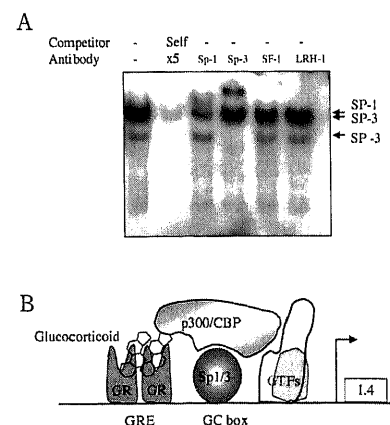


図3. アロマトラーゼプロモーターI.4の構造

A: Electromobility shift assay. プロモーターI.4GC-box配列をプローブとして、子宮筋腫細胞核抽出液中の結合蛋白を検出した。抗体によるsuper shiftから同定されたバンドシフトを矢印で示した。

B: コアプロモーター構造(概念図)。GRE: glucocorticoid responsible element, GR: glucocorticoid receptor, GTFs: general transcription factors.

れる。子宮筋腫細胞においてこのプロモーターからの発現が亢進している理由は不明である。

アロマターゼ過剰発現の細胞増殖における意義

子宮筋腫組織ではアロマターゼと 17β -HSD1がともに過剰発現しており、血中のアンドロステジオンは E_1 に転換（アロマターゼ）された後、 E_2 へと転換（ 17β -HSD1）されている。女性の血中アンドロステジオン濃度は5-10nMであり、アロマターゼの K_m に近い濃度の基質が子宮筋腫細胞に供給されている。しかしながら、子宮筋腫細胞が合成するエストロゲンが実際に細胞増殖を促進しているという直接的な証拠は得られていない。

われわれは、子宮筋腫細胞が合成する E_2 が自己の細胞増殖を促進することを培養子宮筋腫細胞を用いて確認した。培地に10nMのアンドロステジオンを添加すると、子宮筋腫細胞の増殖が促進される。このとき、培地中の E_2 濃度は10pMであった。培地に外来性の E_2 を添加して細胞増殖を促進するには100pM濃度以上が必要なことから、10nMアンドロステジオン添加時に筋腫細胞あるいはその近傍では100pMあるいはそれ以上の E_2 濃度になっているはずである。したがって、細胞内で合成された E_2 は細胞外に拡散することなく自己の細胞内で作用した、あるいは細胞外に出てく近傍にある細胞に作用したものと推定された。さらに、アンドロステジオンの細胞増殖効果はアロマターゼ阻害剤によって阻害されるがアンドロゲンレセプター拮抗剤では拮抗されないこと、エストロゲンへの転換が不可能なアンドロゲン（ジヒドロテストステロン）には細胞増殖促進効果がないことなどから、アンドロステジオンの細胞増殖促進効果は E_2 によるものであることが示された。

閉経後患者の臨床的な観察からも、子宮筋腫の急速な退縮を防ぐに足る量のエストロゲン（*in situ*エストロゲン）が筋腫組織内で合成されていることが示唆されている。すなわち、閉経後卵巣のエストロゲン産生は急速に低下するが、子宮筋腫の退縮には穏やかで、閉経後6ヶ月の観察でも体積はほとんど変化しない。一方、閉経後の患者にアロマターゼ阻害剤を投与すると、子宮及び子宮筋腫は急速に退縮する。これは、卵巣機能の停止した閉経後患者においても卵巣外のエストロゲンが子宮に作用して萎縮を阻止していることを示している。

Gonadotropin releasing hormone (GnRH) agonistの投与によりゴナドトロピンの産生を阻止すると、卵巣からのエストロゲン分泌が低下して子宮筋腫は縮小する。この時の子宮筋腫の退縮は急激で、8週間以内に50%（体積）に達する。先に述べたように、自然閉経後の子宮筋腫の退縮は一般に極めて緩やかである。われわれはこの退縮速度の違いが*in situ*エストロゲンによるものであると考えている²¹⁾。閉経後に卵巣性エストロゲンは低下するが*in situ*エストロゲンの産生は続き子宮筋腫の退縮を防いでいる。最近われわれは、GnRH agonistは卵巣でのエストロゲン産生を抑制するだけでなく、子宮筋腫細胞にも直接作用してアロマターゼ発現を抑制することを見出した¹⁹⁾。この結果、GnRH agonistは卵巣性エストロゲンと*in situ*エストロゲンの両方を低下させるので、閉経時に比し高度でかつ急激な退縮を誘導するものと理解される。

GnRH agonist療法中に子宮筋腫の退縮が認められるにもかかわらず、血中エストロゲン値が150pM程度に保たれている患者をみることもある^{15,16)}。このような患者では、しばしば不正出血をみることから、エストロゲンレベルは内膜増殖をもたらす程度に保たれている。このように血中エストロゲンレベルの低下が十分でなくても子宮筋腫の退縮が誘導される理由も、

GnRH agonistの*in situ*エストロゲン抑制効果から説明することができる。さらに、GnRH agonist療法中に、過度のエストロゲン低下に伴う副作用を防止する目的で、少量のエストロゲン製剤を併用投与することがある（add-back療法）。この場合、外来性エストロゲンの投与により血中エストロゲン値が上昇して血管運動神経症状が消失するが、子宮筋腫は退縮を続ける⁷⁾。これも、*in situ*エストロゲンの役割から説明することができる¹⁹⁾。

アロマターゼ阻害剤の治療応用

GnRH agonistは上述のように、卵巣だけでなく子宮筋腫でのエストロゲン産生も抑制する点で理想的な薬剤である。実際、その治療効果（子宮筋腫の縮小）は顕著である。しかしながら、血中エストロゲン低下にともなう血管運動神経症状や骨粗鬆症の発症のため使用期間・回数が制限される。また、ときに惹起される強いつつ症状もコンプライアンスを低下させている。

GnRH agonistを投与中に血中エストロゲン値の過度の低下を防ぐことができれば、血管運動神経症状や骨粗鬆症などの発症を予防することができる。しかし、GnRH agonistは過量長期投与によって下垂体機能をdown-regulateするという独特の作用機序のため、卵胞発育をコントロールして血中エストロゲン値を微調節することはできない。そこで、GnRH agonistで卵巣機能を完全に抑制した状態で、必要に応じてエストロゲンを補充するadd-back療法が考案された。

アロマターゼ阻害剤はGnRH agonistと同様に血中 E_2 値を低下させるが、GnRH agonistにない特長をもっている。第一に、投与量を調節して血中エストロゲン濃度を任意のレベルにコントロールすることができる可能性がある。第二に、*in situ*エストロゲンを完全に抑制するが、卵胞は薬剤投与中にも発育を続け少量のエストロゲン産生が継続する。卵巣では2000nM程度のアンドロステジオンを基質としてアロマターゼが合成されているのに対し、子宮筋腫では血中から供給される10nMのアンドロステジオンが基質となっている。ここに、 K_i が50nMの拮抗型アロマターゼ阻害剤を投与した場合、10nMの基質は容易に拮抗されて筋腫でのエストロゲン産生は停止する。一方、卵巣でのエストロゲン産生の拮抗は、阻害剤の投与量が大量の場合に限られる。従って、理論的にはアロマターゼ阻害剤の投与量を調節することにより、*in situ*エストロゲンを完全に阻止し、かつ卵巣からのエストロゲン分泌をある程度維持した状態を作り出すことができる¹¹⁾。

アロマターゼ阻害剤の第三の利点は、速効性である。GnRH agonistでは、投与初期に血中 E_2 は著しく上昇し（flare-up）、その後1ないし2週間をかけて漸減する。これに対し、アロマターゼ阻害剤の投与では直後より血中 E_2 が低下する¹⁶⁾。巨大子宮筋腫では、GnRH agonist投与後のflare-upに伴い一過性に圧迫症状の悪化をみることもある^{19,20)}。これに対して、アロマターゼ阻害剤は血中 E_2 値を速やかに低下させて圧迫症状を軽減させる²¹⁾。

このように、アロマターゼ阻害剤には子宮筋腫治療上のメリットがあるが、臨床応用にあたっては解決すべき問題が残されている。第一に、アロマターゼ阻害剤により排卵が抑制できるかという点である。歯齶類などではアロマターゼ阻害剤投与により排卵が抑制されるが、霊長類では排卵が抑制されていない^{22,23)}。最近、排卵障害のある患者にアロマターゼ阻害剤であるletrozoleを月経周期3-7日目に投与すると、その後の卵胞発育が促進されることが報告された²⁴⁾。しかし、長期にアロマターゼ阻害剤の投与を行った場合の影響については解っていない。霊長類を使った実験では、卵胞期のアロマターゼ阻害剤の投与

は卵胞の発育やその後の排卵・黄体形成を阻害しないことが報告されている²⁰⁾。第二の問題点は、アロマターゼ阻害剤が乳癌患者への投与を前提として開発されてきた薬剤であり、生殖期の患者への安全性は検討されていない点である。胎児毒性などを含め安全性についての検討が必要である。

まとめ

子宮筋腫におけるアロマターゼ発現とその意義について、われわれの成績を中心に概説した。標的臓器が“単なるホルモンの受取手”ではないことは、いろいろな例で明らかになってきた。卵巣からのエストロゲンだけでなく、*in situ*エストロゲンも考慮した新しい内分泌学の観点から子宮筋腫の治療を見直す時期にきている。

文 献

- 1) Sumitani, H., Shozu, M., Segawa, T., Murakami, K., Yang, H.-J., Shimada, K. & Inoue, M. *In situ* estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promotes cell growth probably via an autocrine/intracrine mechanism. *Endocrinology* 141: 3852-3861 2000
- 2) Yang, H. J., Shozu, M., Murakami, K., Sumitani, H., Segawa, T., Kasai, T. & Inoue, M. Spatially heterogeneous expression of aromatase P450 through promoter II is closely correlated with the level of steroidogenic factor-1 transcript in endometrioma tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3745-53 2002
- 3) Segawa, T., Shozu, M., Murakami, H., Kasai, T., Shinohara, K., Nomura, K., Ohno, S. & Inoue, M. Aromatase expression in stromal cells of endometrioid endometrial cancer correlates with poor survival. *Clin Cancer Res* in press: 2005
- 4) Harada, N. & Honda, S. Molecular analysis of aberrant expression of aromatase in breast cancer tissues. *Breast Cancer Res Treat* 49: S15-21; discussion S33-7 1998
- 5) Shozu, M., Zhao, Y. & Simpson, E. R. Estrogen biosynthesis in THP1 cells is regulated by promoter switching of the aromatase (CYP19) gene. *Endocrinology* 138: 5125-35 1997
- 6) Shozu, M., Zhao, Y., Bulun, S. E. & Simpson, E. R. Multiple splicing events involved in regulation of human aromatase expression by a novel promoter, I.6. *Endocrinology* 139: 1610-7 1998
- 7) Sebastian, S., Takayama, K., Shozu, M. & Bulun, S. E. Cloning and Characterization of a Novel Endothelial Promoter of the Human CYP19 (Aromatase P450) Gene that Is Up-Regulated in Breast Cancer Tissue. *Mol Endocrinol* 16: 2243-54 2002
- 8) Bulun, S. E., Simpson, E. R. & Word, R. A. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 736-43 1994
- 9) Sumitani, H., Shozu, M., Segawa, T., Yang, H. J. & Inoue, M. *In situ* estrogen synthesized by aromatase P450 in uterine leiomyoma cells promote the cell growth in an intracrine fashion. in *Molecular Steroidogenesis*, Vol. 29 (eds. Okamoto M, Ishimura Y, & Nawata H), PD 153 (Universal Academy Press, Tokyo, 1999).
- 10) Shozu, M., Sumitani, H., Segawa, T., Yang, H.-J., Murakami, K., Kasai, T. & Inoue, M. Over-expression of aromatase P-450 in leiomyoma tissues is driven through the promoter I.4 of aromatase P-450. *Clin Endocrinol Metab* 87: 2540-8 2002
- 11) Shozu, M., Murakami, K. & Inoue, M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 22: 51-60 2004
- 12) Shozu, M., Sumitani, H., Segawa, T., Yang, H. J., Murakami, K. & Inoue, M. Inhibition of *in situ* expression of aromatase p450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 5405-11 2001
- 13) Shozu, M. & Simpson, E. R. Aromatase expression of human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol* 139: 117-29 1998
- 14) Kasai, T., Shozu, M., Murakami, K., Segawa, T., Shinohara, K., Nomura, K. & Inoue, M. Increased expression of type I 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase enhances *in situ* production of estradiol in uterine leiomyoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5661-8 2004
- 15) Friedman, A. J., Lobel, S. M., Rein, M. S. & Barbieri, R. L. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1114-9 1990
- 16) Takeuchi, H., Kobori, H., Kikuchi, I., Sato, Y. & Mitsushashi, N. A prospective randomized study comparing endocrinological and clinical effects of two types of GnRH agonists in cases of uterine leiomyomas or endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 26: 325-31 2000
- 17) Friedman, A. J., Daly, M., Juneau-Norcross, M., Gleason, R., Rein, M.S. & LeBoff, M. Long-term medical therapy for leiomyomata uteri: a prospective, randomized study of leuprolide acetate depot plus either oestrogen-progestin or progestin 'add-back' for 2 years. *Hum Reprod* 9: 1618-25 1994
- 18) Iveson, T. J., Smith, I. E., Ahern, J., Smithers, D. A., Trunet, P. F. & Dowsett, M. Phase I study of the oral nonsteroidal aromatase inhibitor CGS 20267 in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Cancer Res* 53: 266-70 1993
- 19) Lee, M. J. & Kazer, R. R. Massive ascites after leuprolide acetate administration for the treatment of leiomyomata uteri. *Fertil Steril* 58: 416-8 1992
- 20) Harding, S. G., Pesce, A. & McMillan, L. Symptomatic ascites complicating GnRH analogue use for myoma shrinkage. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 1054-6 1993
- 21) Shozu, M., Murakami, K., Segawa, T., Kasai, T. & Inoue, M. Successful Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyoma with a Non-Steroidal Aromatase Inhibitor in a Perimenopausal Woman. *Fertil Steril* 79: 628-31 2003
- 22) Moudgal, N. R., Shetty, G., Selvaraj, N. & Bhatnagar, A. S. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J Reprod Fertil Suppl* 50: 69-81 1996
- 23) Palter, S. F., Tavares, A. B., Hourvitz, A., Veldhuis, J. D. & Adashi, E. Y. Are estrogens of import to primate/human ovarian folliculogenesis? *Endocr Rev* 22: 389-424 2001
- 24) Mitwally, M. F. & Casper, R. F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 75: 305-9 2001
- 25) Selvaraj, N., Bhatnagar, A. S. & Moudgal, N. R. Is there a role for estrogen in follicular maturation in the primate? *Endocrine* 3: 245-249 1995