

エストロゲンレセプターの分解経路を決定するリガンドスイッチ

○立石 幸代¹, 川辺 洋一¹, 千葉 智樹², 村田 茂穂², 田中 啓二², 馬場 忠¹, 加藤 茂明³, 柳澤 純¹ (¹筑波大院生命環境, ²都臨床研, ³東大分生研)

エストロゲンレセプター (ER α) は、エストロゲンと結合して標的遺伝子の転写を活性化し、女性生殖器の発達や、乳癌、子宮癌等の腫瘍形成に関与することが知られている。近年、エストロゲンと結合した ER α がユビキチン-プロテアソーム系を介して速やかに分解されることが明らかとなり、この分解が ER α の転写活性に必要であることが報告された。

一方、我々はエストロゲン非存在下においても ER α が分解されることを見出し、ER α にはエストロゲンとの結合の有無によって 2 種類の分解経路が存在することを示唆した。さらに、エストロゲン非依存的な ER α の分解に関与するユビキチンリガーゼとして、CHIP (carboxyl terminus of Hsc70 interacting protein) を単離、同定した。CHIP は、エストロゲン非存在下特異的にシャペロンである Hsc70 を介して ER α と結合し、分解を促進することが明らかになった。CHIP による分解においては、ER α 量が減少するにもかかわらず転写活性は上昇していた。また、CHIP は野生型 ER α と比較して、温度感受性変異 ER α や熱によって変性した ER α などミスフォールドな ER α とより強く結合し、分解を促進した。CHIP 欠損細胞においては、エストロゲン依存的な ER α の分解は起こったにもかかわらず、エストロゲン非存在下における熱変性 ER α の分解は阻害された。以上のことから、ER α にはエストロゲン依存的に転写を調節する分解経路と、CHIP によるエストロゲン非依存的な分解経路が存在し、CHIP は生体内において正常に機能しない ER α を選択的に分解し、ER α の品質を管理していると考えられる。