

26PA-pm381

内分泌攪乱物質によるエストロゲン関連受容体発現誘導における GPER1 の関与
○佐藤 浩二¹, 林 美佳子¹, 竹野 孝慶¹, 長谷川 拓也¹, 酒巻 利行¹ (¹新潟薬大薬)

内分泌攪乱物質の Diethylstilbestrol (DES) は、流産及び他の妊娠合併症を予防するために使用された合成エストロゲンであったが、胎児期に DES の曝露を受けた若い女性に、膈間細胞腺癌の発生等が報告され、使用が中止された。マウスの実験モデルでは、胎児期や新生児期に DES を投与すると、雌における膈上皮の不可逆的な角質化や子宮癌、雄における精子形成の異常などが確認されている。DES による内分泌攪乱作用は内因性エストロゲンの 17β -estradiol (E2) と同じくエストロゲン受容体 (ER) を介すると考えられているが、DES はエストロゲン関連受容体 (ERR) にも結合するため、ERR との作用も考えられる。そこで我々は、マウス精巢のセルトリ細胞由来細胞株の TM4 を用いて、E2 及び DES による ERR への影響を検討した。TM4 細胞の培地中に E2 及び DES を投与したところ、ERR β や ERR γ の mRNA 量が増加したが、ER 阻害剤の ICI182,780 (ICI) を加えてもその効果は阻害されなかった。このことから、E2 及び DES による作用は古典的な ER を介さない別の経路による可能性があることが考えられた。その候補として G タンパク質共役エストロゲン受容体 (GPER) が推察されたので、次に GPER1 のアゴニスト G1 及びアンタゴニスト G15 を用い、ERR β や ERR γ の発現に対する影響を調べた。TM4 細胞を用いて、種々の濃度の DES、E2、ICI、G1 及び G15 が ERR の mRNA 発現量に及ぼす影響をリアルタイム RT-PCR 法を用いて調べた。その結果、G1 単独投与によって ERR の発現が増加し、DES 及び E2 投与によって誘導される ERR の発現増加は G15 によって阻害されることが明らかになった。このことから、E2 及び DES は GPER1 を介して ERR の mRNA 発現量を増加させている可能性が高いと考えられた。