

[ 別紙 2 ]

## 論文審査の結果の要旨

申請者氏名 齋藤智之

女性ホルモンのひとつであるエストロゲンは、雌性生殖器の発達・機能維持のみならず、雄性生殖器や代謝に必須なホルモンであることが、近年明らかとなっている。更に乳癌を始めとした各種病態にも深く関与することが知られている。エストロゲンは標的細胞の核内に存在する特異的受容体 (ER) と結合した後に、転写因子として ER が DNA 上の ERE に結合して応答遺伝子の発現を調節する。しかしながら、多彩なエストロゲンの作用を担う ER 下流の標的遺伝子群の種類及びその生理機能は不明な点が多いのが現状である。従って、エストロゲンの作用機序を分子レベルで解明することは、エストロゲンの多彩な生理作用の発現機構を説明する非常に重要な課題である。

本研究では、機能未知のエストロゲン応答遺伝子、Efp に着目し、その機能を解析することによりエストロゲンの分子作用機構の一端の解明を試みた。更にエストロゲン作用発現を担う鍵分子を標的としたエストロゲン作用抑制薬の開発を試みた。

第 1 章は緒論であり、第 2 章では *in vitro* 及び *in vivo* における乳癌細胞の増殖に対する、Efp 発現量調節の影響について検討した。その結果、Efp の発現低下により乳癌細胞の増殖が抑制され、マウスに移植した乳癌の増殖も抑制された。また、Efp の発現亢進により乳癌細胞の増殖が著明に促進され、エストロゲン非存在下でもマウスに移植した乳癌の増殖を促進した。このように、エストロゲン依存性乳癌の細胞増殖において、Efp は促進機能を有することを見出し、エストロゲンによる細胞増殖促進の機序において、少なくとも一部は Efp を介していることを明らかにした。

第 3 章では、エストロゲン作用抑制薬開発を目的に、エストロゲン作用発現機構を担う鍵分子である ER 及びエストロゲン産生酵素 (STS) を標的として、化合物スクリーニングを行った。その結果、TZE-5323 は ER に対する E<sub>2</sub> 拮抗薬として見出され、実際 E<sub>2</sub> により促進される細胞増殖及び Efp の発現を指標としたエストロゲン作用を抑制した。更に TZE-5323 はラット子宮や乳腺に対してはエストロゲン抑制作用を示したものの、骨代謝に対してはエストロゲン抑制作用を示さなかった。また、実験的子宮内膜症モデルの病巣子宮内膜を縮小させた。このように、ER を標的とした TZE-5323 は組織選択的なエストロゲン作用抑制剤となる可能性を示した。

次に STS を標的として開発された TZE-8478 は、乳癌細胞に添加した E<sub>1</sub>S から E<sub>1</sub> への産生

を抑制し、E<sub>1</sub>Sにより促進される細胞増殖及びEfpの発現を指標としたエストロゲン作用を抑制した。TZS-8478投与によりラット個体でのSTS活性を抑制し、E<sub>1</sub>Sにより増加する子宮重量を指標としたエストロゲン作用を抑制した。またTZS-8478は閉経後乳癌モデルラットにおいて、血漿中E<sub>1</sub>及びE<sub>2</sub>濃度を著明に低下させ、E<sub>1</sub>Sにより促進される乳癌の増殖を完全に抑制した。このように、STSを標的とした「エストロゲンの産生阻害」に基づくエストロゲン作用抑制を応用することにより、これまでにない新たなタイプのエストロゲン作用抑制薬となる可能性を示した。

以上本研究では、エストロゲン応答遺伝子、Efpの機能を解明し、エストロゲンによる細胞増殖促進の作用機構の少なくとも一部はEfpを介していることを明らかにした。更にエストロゲン作用発現の鍵分子であるER、STSを標的にすることによって、組織選択的なエストロゲン作用抑制薬の開発への応用が可能であることを示し、エストロゲンの組織特異的な作用機構の存在を明らかにすることができた。

以上の本論文は、複雑なエストロゲンの作用機構の一端を明らかにしたものであり、学術上、応用上貢献するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。