

論文内容の要旨

Human C-terminally truncated ER α variants resulting from the use of alternative exons
in the ligand-binding domain

新規ヒトC末端欠損型エストロゲン受容体 α 変異体の同定と転写活性化機構の解明

日本医科大学大学院医学研究科 神経病態解析学分野

大学院生 服部 裕次郎

Molecular and Cellular Endocrinology (2016) 掲載予定

ER α Δ 5、ER α 、ER α Dup5、ER α i67 と命名・整理した。また、 β を行い、これら変異が正常の組織・器官において幅広く存在していることを見出した。さらに新規の変異体はいずれも核内に局在、末端欠損型 ER α の中にはエストロゲン応答配列を保持するプロモーターの恒常的活性化に関与するものが存在した。

一方、人工的に成した末端欠損型変異体の解から、末端側のリガンド結合領域に存在する リックス までを欠損すると著明な恒常的活性化を示し、リックス までを欠損すると恒常的活性化を示すと共に、転写因子 の存在下で著明な転写活性化の促進を示すことが判明した。核内受容体のリガンド結合領域には 1 個のヘリックスが存在していることがリガンド依存的活性化機構に関与することが知られている。これより、末端欠損型 ER α 異体はヘリックス 欠損に伴うリガンド依存性の消失と転写活性化能の抑制を解除することにより、恒常的活性化を示すことが示された。

【考察】

ヒト ER α 遺伝子構造は従来考えられていたよりもはるかに多様な機能のタンパク質変異体が生じることが明らかとなった。さらに、変異体の解析により、ER α タンパク質のリガンド結合領域に存在する リックス 領域以降の欠損が ER α の恒常的転写活性化に深く関与することが示唆され、ER α の機能を考える上で重要な所見を得た。これまでに、ヒト ER β の末端欠損型変異体においては、各種の腫瘍で高発現しているという報告はあるが、ヒト ER α 変異体と病態と連に関する報告は殆どなく、今後の研究の基盤となることが見込まれる。