第68回日本産科婦人科学会学術講演会 ランチョンセミナー23 平成28年 4月23日(土) 東京国際フォーラム 第10会場

エストロゲンと進化 -38億年の旅ー

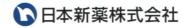
座 長

東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 教授 大須賀 穣 先生

演者

千葉大学大学院医学研究院 生殖医学 教授 **牛水 真紀夫** 先生

「エストロゲンとは何か」。その作用を一言で表すことは難しい。子宮や乳腺への作用はもちろん、 肝臓や骨などエストロゲンの作用とその標的は多彩だ。なぜ、エストロゲンは、生殖に関連した組織以外 のさまざまな組織に作用するのだろうか? この問いにヒントを与えてくれそうなのが「進化」だ。 本講演では、生命の起源から哺乳類の誕生まで、生物がたどった道筋を振り返りながら、エストロゲン がいつ誕生し、どのようにしてさまざまな役割を果たすようになったのかについて眺めてみる。

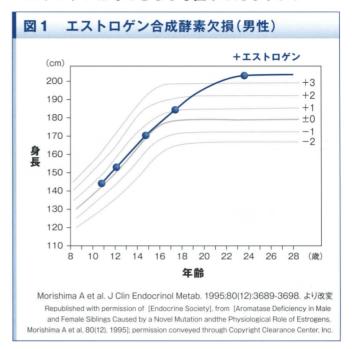


エストロゲンとは

エストロゲンは、卵子の成熟、卵胞の発育、子宮内膜や子宮平滑筋の増殖、乳腺の発達を促すなど女性の生殖に深く関わる。一方で、血管や肝臓、脳、骨など、一見すると生殖とは関連のない臓器でも大切な役割を果たす。

興味深いことに、アロマターゼ(エストロゲン合成 酵素)欠損の男性では、正常では成長が止まるはずの 思春期以降に、骨端線が閉鎖せず身長が伸び続け、 高度の骨粗鬆症もみられる。この症例に、エストロゲン を投与すると、骨端線が閉じて成長が止まり、骨量が 増加する【図1】10。アロマターゼ欠損症の男性では、 エストロゲンはないがアンドロゲンは十分に産生され ている。したがって、男性においても骨端線の閉鎖や 骨粗鬆症の予防には、アンドロゲンではなく、エストロ ゲンが必要なことが解る。

女性ホルモンと称されるエストロゲンが、女性だけ ではなく男性でも重要な作用を持つことは明らかだ。 「女性のみの作用」と「男性と女性の両方の作用」、なぜ エストロゲンはそのどちらも担うのだろうか?



アロマターゼ、エストロゲン、エストロゲン受容体の誕生と細胞増殖

確認できる最古の生命体は約38億年前のものとされる。その頃には一通りの化学進化が終わり、生命体を構築するのに必要な有機化合物もそろっていた。「チトクロームP450sの祖先となるタンパク質」もどこかで生まれていただろう。このタンパク質の最大の特徴は、酸素と結合し、水酸基や水素分子を他の化合物に渡すという性質だ。チトクロームP450sの祖先タンパク質から、現在の水酸化酵素(CYP11、CYP17、そしてCYP19:アロマターゼ)へと進化したと考えられる。

それから長い時を経て、今から約5億年前にようやく動物細胞が現れた。動物細胞誕生の大きな要因となったのは、細胞膜の流動化を可能にした「コレステロール」の出現だ。細胞膜(脂質二重膜)は3層構造の真ん中に疎水性領域が存在し、ここには低分子疎水性異物が蓄積しやすい。初期のチトクロームP450s水酸化酵素は、この細胞膜に蓄積して古くなった疎水性物質や異物を親水性物質に代謝して細胞外へ排泄するという働きをしていたのだろう。この後、コレステロールが出現した動物細胞では、このチトクロームP450s水酸化酵素群(代謝系)がコレステロールを水酸化して、アンドロゲンや「エストロゲン」を作るようになった。つまり、コレステロールの出現前に、その

「ステロイド」代謝経路が整っていた。

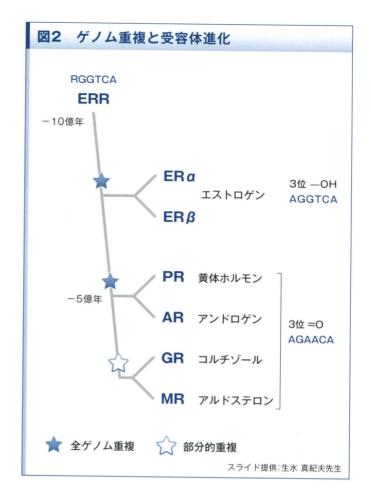
このようにして、代謝酵素(経路)の成立(進化)、その 後のコレステロールの出現によりエストロゲンが 現れたが、細胞には未だエストロゲン受容体(ER)が 存在していなかった。そのため、進化の初期にはエス トロゲンには、特にこれといった機能はなかったと 思われる。ERは、動物細胞出現を更に2億年遡る約 7億年前に「エストロゲン関連受容体(ERR)の祖先 タンパク質」が起源となって、エストロゲン出現の後に 進化した。ERR祖先タンパク質の特徴は、単独で DNAに結合する性質を持っていたことだ(この性質 は、現在でもオーファンレセプターと呼ばれる受容体 に受け継がれている)。その後、ERRは少しずつアミノ 酸の配列を変え、ついにエストロゲンとの結合能を 獲得するようになる。このように、エストロゲン産生 経路は先に、ERはその後に独立して進化したと考え られている。初期のERの役割は明らかになっていな いが、DNAへの結合によって転写を促進し細胞増殖 を促進するものが進化上有利に働き、現在まで残っ たのだと考えられる。実際に、脊椎動物は共通して ERを持っており、ERを持つことが生存に有利だった ことを支持している。

なお、ERの進化の過程は、進化生物学者大野乾先生

の「遺伝子重複説」によって説明される²⁾。実際、脊椎動物の進化過程において2回の全ゲノム重複*が起こったことがゲノム解析により確認された【**図2**】。二倍体卵子と二倍体精子とが受精しゲノムが重複した四倍体細胞が生き残るというイベントが、3,000万年ほどの間隔で2度続けて起こったと考えられている。このような稀なイベントが立て続けに起こった理由は不明だ。

最初の全ゲノム重複でERは、ERとアンドロゲン 受容体(AR)の起源となる遺伝子の2つに分かれた。 ERをコードする遺伝子は、その後の2度目の全ゲノム 重複によってさらに倍加し、それぞれが独自の進化 を遂げ「ER α」と「ER β」になった。さらに2度目の全 ゲノム重複によってARと黄体ホルモン受容体(PR) が分かれた。グルココルチコイド受容体(GR)とミネ ラルコルチコイド受容体(MR)の起源となる遺伝子は、 全ゲノム重複とは別の、部分的な重複によって出現し たと考えられている。

※全ゲノム重複……二倍体の配偶子が結びつくことにより、ゲノム全体が重複する現象を指す。全ゲノム重複によって、全遺伝子セットが2倍にコピーされるが、多くの場合、同じ遺伝子は2個必要ないためどちらかがゲノムから欠落し失われる。しかし、ある程度の割合で2コピーの遺伝子が残る。このような遺伝子は機能的な制約から免れて、自由にさまざまな遺伝子変異を蓄積することができ、進化の原動力となるのだという。これらの重複遺伝子がゲノム中にどのように分布するかを調べることで全ゲノム重複が起きたときのゲノム構造が推定できる。脊椎動物の祖先では全ゲノム重複が2回起き、ゲノム全体が4倍になったと考えられている。全ゲノム重複による進化の例として、複眼からレンズ眼への進化などがある。



生殖細胞誕生から性分化へ-エストロゲンの新たな役割-

単細胞生物は、二分裂により増殖し、2つの個体となって生活する。やがて、二分裂後にも離れずに一緒に生活する(共生)ものが現れ、やがて1個体の多細胞生物として暮らすようになる。多細胞生物では、細胞ごとに特定の役割を分担するようになる。あるものは増殖を専門に担う生殖細胞に、またあるものは栄養を摂る消化管にとそれぞれ特定の機能を担う細胞への分化が起こる。

生殖のみを担うようになった細胞(卵子)は、個体 (体細胞)が成熟すると、個体から離れ(排卵)、他の生 殖細胞との結合(受精)を目指す。排卵後は、卵子は自 らの力で細胞分裂を遂げて個体を作らなければなら ない。ところが、ここに大問題が生じる。細胞間の役 割分担の結果、栄養摂取は消化管(原始腸管)の役割となり、卵子は自ら栄養を摂ることができないのだ。そこで、発明されたのが卵黄である。すなわち、卵子はお弁当となる卵黄をたっぷり細胞内に貯め込むようになった。これが巨大な「卵細胞」が出現した理由である。消化管ができるまで、自ら貯め込んだ栄養分のみで細胞分裂を続けることができる。外部からの取り込みがないので、初期の卵割では、細胞分裂のたびに細胞のサイズが半減する。

このとき、エストロゲンは、卵細胞を巨大化させるための「栄養を作り出すシグナル」という新たな役割を担うことになった。卵子を取り囲む卵胞細胞は、エストロゲンを分泌し、これが肝臓での卵黄栄養の産生

を促す。作られた卵黄タンパクは、血中を経て卵子に 運ばれ卵黄として蓄積する。このシグナル系は、今で も脊椎動物に受け継がれている。魚類の卵黄タンパ クの蓄積、ヒト妊娠中の血中脂質の増加、エストロゲ ン内服による肝臓での凝固因子の合成亢進などであ る。卵細胞の進化のためにエストロゲンが使われた 理由は定かでないが、偶然に、あるいは必然的に、 エストロゲンがこの役目には最適だったのだろう。

性分化には、エストロゲンだけでなく、ARの進化も 重要な役割を果たした。ARが出現したことにより、は じめて「性」が生まれたのだ【図3】。このことからも 解るように、進化の始めにはメスしかいなかった。 エストロゲンしかなかった時代に、エストロゲンは 固体を作り出す能力を持った大型の配偶子(卵)を 作った。これに対して、後発のアンドロゲンは生きる ための術を捨てDNAを伝えるだけの配偶子となった 精子を作った。この配偶子は小さく、単独で発生する ことはない。巨大化して自らは動くことのできない 卵子の機能不足を補うために、運動機能のみが賦与 された配偶子だ。全く動けない卵子と十分に動ける 精子のほうが、中くらいに動ける2つの配偶子より 出会う確率が高いそうだ。オスが出現して有性生殖が 始まると、種内での遺伝子のシャッフルが可能になり、 進化の速度が速まった。

ARの出現によりオスが生まれたと説明した。この とき、アロマターゼはアンドロゲン合成酵素ではない にもかかわらず、性分化のスイッチとなるという意外 な役割を持つことになった。脊椎動物にはコレステ ロールから生成されたテストステロンがすでに存在 している。このテストステロンは、アロマターゼの働き でエストロゲンに転換されればアンドロゲンがなく なってメスになり、アロマターゼが働かなければテス トステロンが蓄積してオスになる。つまり、アンドロゲン の除去酵素であるアロマターゼは単独で性を決定する 潜在的能力を持つことになった。魚類や両生類、爬虫 類の一部では、アロマターゼの活性が社会環境や 温度によって調節されていて、社会的な有位性(たと えばカラダが大きいなど)や孵化温度などで比較的 容易に性転換を起こす。このような性転換は、環境に 適応したフレキシブルなシステムではあるが、気候 変動などによって全滅しかねないという意味でリスク をはらんだシステムでもある。このため、多くの鳥類で はZW/ZZ染色体、哺乳類ではY染色体上のSRY遺伝 子により、まず性腺に不可逆的分化が起こり、環境に よって容易には性が転換しない仕組みとなっている。



陸への進出とエストロゲン-骨と卵-

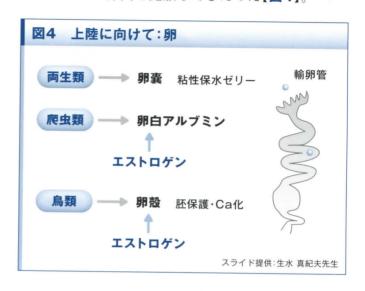
陸を目指した動物にとっては、「乾燥と重力」の克服が最大の課題であった。

重い体を陸上で支えるには、丈夫な骨が必要であった。エストロゲンは破骨細胞を抑制し骨吸収を抑えることで、骨形成のバランスを保つ。また、骨端の閉鎖やカルシウムの沈着、骨質にもエストロゲンが関わっている。どのように、また、どうしてエストロゲンが骨形成を行うようになったかは謎のままだが、骨とエストロゲンの関わりは、脊椎動物が陸へ進出したときに始まったのである。

上陸のためのもう1つの課題は受精の場だ。その解決にもエストロゲンが使われた。それ以前には海で暮らしていた生物は海中に排卵し、その上にオスが精子を振りかける体外受精であった。カエルは今でも、体外受精だ。繁殖期には水中に帰り、幼生の発生も発育も水中である。両生類の一部や爬虫類は、体内受精(交尾)を採用するようになったが、その卵の強度は弱く十分に水分を保持できないため、砂浜(カメ)や土の中(ヘビ)に埋めたりしている。鳥類は、カルシウムを沈着させた固い殻を進化させ、強度と保水能

力を上げることに成功した。

鳥類の卵をみると、エストロゲンと生殖との関連がおもしろいように読み取れる。卵黄の産生、排卵、卵白の産生、そして卵殻の形成、そのすべてにエストロゲンが関与している。卵白アルブミンの遺伝子発現が、エストロゲンで制御されることは有名だ。このように、生物は陸上に上がる際にも、エストロゲンを用いることで難問を克服してきたのだ【図4】。



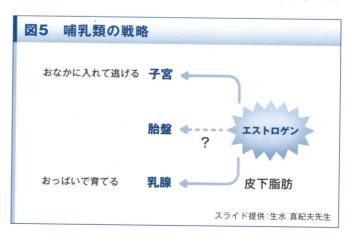
哺乳類の進化を支えたエストロゲン-乳腺と胎盤-

われわれ哺乳類の祖先が地球上に現れたのは約2億年前といわれる。大型の恐竜が闊歩した時代だ。まだ、小さかった哺乳類は恐竜に追われながら暮らしていた。この哺乳類が、命をつなぐために、新たに取り入れられたシステムが「哺乳と胎生」だ。

おなかの中に子どもを入れて敵から逃げる「胎生」と、生まれた子どもが自ら餌を採ることができるまでの間、乳を与えて確実に育てる「哺乳」により、繁殖効率を上げようとしたのだ。胎生も哺乳も子どもの数を少なくするほうに制約をかけるので、胎生や哺乳による子どもの生存率の上昇(歩留まり)とトレードオフの関係にある。その結果、一度に産む子どもの数は、種ごとに最も効率の良い数に定まっているようだ。胎盤は、もとは輸卵管という管の一部であった子宮に形成されるが、子宮の内膜の増殖にはエストロゲンが不可欠だ。さらに哺乳には乳腺の発達と増殖が必要で、ここでもエストロゲンが関わることになる。このようにエストロゲンの女性の生殖機能への関与は進化上、後から加わったものなのだ【図5】。

最後に、胎生を選択した哺乳類のゲノム上に残る

「進化の爪痕」をみておこう。ヒトを含む妊娠期間の長い種では、おなかの中で胎児が性分化をとげる。ヒトでは妊娠初期にヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)が分泌されるが、これにより精巣のアンドロゲン産生が上昇して男の子へ分化する。一方、女の子には精巣がないのでアンドロゲン増加は起こらず女の子のままとなる。母体内には大量のエストロゲンが存在しているが、胎児の性分化には関与しない(女性への性分化に必要ではない)のである。これが、胎生である哺乳類の実に巧妙な性分化のシステムであること

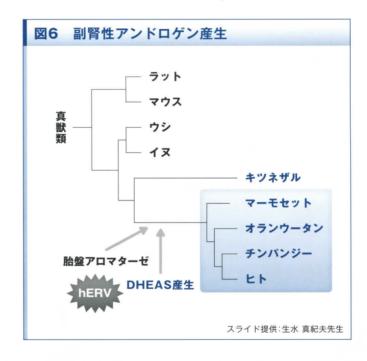


を説明する。ここでも、ふたたびアロマターゼが活躍 する。アンドロゲンがあればオスに、なければメスに なり、エストロゲンは性分化に関与しないという性 分化のシステムは、メスの体内で起こる胎児の性分 化に、うまく適合したシステムだ。メスの持つ大量の エストロゲンは、オスの性分化になんら影響を与え ない。このシステムの安全な運用を下支えしている のが「胎盤に発現するアロマターゼ」なのだ。胎児は、 胎児自身の副腎で作られたアンドロゲン(DHEAS)、 母体卵巣や副腎由来のアンドロゲン、さらに多胎など では同腹の男の子の精巣由来アンドロゲンなどにさ らされる可能性があり、このままでは男性に分化して しまうおそれがある。実際、アロマターゼ活性の低い 種では、性分化の破綻と思われる例が認められる。胎 盤のアロマターゼはこれらのアンドロゲンを処理し て、無害なエストロゲンに変えて母体側に排出する ことで、胎児を守っている。胎盤のアロマターゼは、 お母さんと胎児の間の「関門」としての大切な役割を 果たしているのだ。

霊長類、特に真猿類と呼ばれるグループは胎児期に大量のDHEASを作るが、同時にこれを処理するためのアロマターゼが胎盤に強発現している。真猿類だけが胎盤でアロマターゼを発現する仕組みは、そのゲノムから読み取れる。真猿類では、内因性のレトロウイルス(hERV)のプロモーターが、アロマターゼの上流に組み込まれているのだ。このイベントが起こったのは3,000万年前のことと推定されている【図6】。

絨毛細胞ではhERV遺伝子が発現してシンシチン(ウイルスの外殻タンパク)が産生され、絨毛細胞ど

うしの融合が起こる。これが、ヒト型胎盤の合胞体細胞のもとになっている。アロマターゼ遺伝子では、最上流にhERVのプロモーターが加わったことで、胎盤でアロマターゼが発現されることになった。また、hERVのプロモーターは、DHEAS産生酵素の上流にも組み込まれている。この結果、真猿類ではDHEASが大量に産生されるのと同時に、アロマターゼによるエストロゲンへの転換・無害化が同時に起こるシステムができあがった。胎児がなぜDHEASを産生するのかについては、よくわかっていない。DHEASは成人では、成長ホルモンなどとともに最も明瞭な経年的変化を示し寿命との関連が示されているホルモンである。DHEASの生成とその無害化のシステムは高等な霊長類に現れたことから、脳の発達などとの関連があるのではないかと思われる。



まとめ

生物進化の観点から、エストロゲンやその関連分子と受容体、さらにアロマターゼの働きを駆け足でみてきた。エストロゲンのさまざまな作用は、脊椎動物の進化の重要なイベントごとに獲得された形質であることが読み取れる。「進化」とは必然であれ、偶然であれ「後戻りできない変化」を意味する。分子配列に絶え間なく訪れる変化は、たいていの場合には有害で排除されていく。しかし、その変化が種の生存に

無害(中立)であればゲノムに蓄積され、環境が変化して少しでも有利になったときに新たな役割を担う。その積み重ねこそが、まさにエストロゲンがさまざまな作用を示すようになった過程ではないだろうか?

われわれ脊椎動物は脊椎動物としての進化を始めた最初からエストロゲンに依存していたのであり、エストロゲンは、性分化の前にすでに存在していたホルモンである。

引用文献

1)Morishima A et al. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(12):3689-3698.

2)大野乾 「大いなる仮説-DNAからのメッセージ」1991 羊土社