

57) 生殖に関わるホルモンの産生とその作用 - その 2

6) steroid hormone receptor に関する設問

- 問 1 : estrogen receptor は 2 種類存在し、その一つは estrogen receptor- α (ER- α) と呼ばれ、2 つ目は estrogen receptor- β (ER- β) と呼ばれる。.....p4
- 問 2 : androgen、mineralocorticoid および glucocorticoid のレセプターはステロイドの結合の有無に関わらず核内に存在するが、estrogen receptor は細胞質に存在しステロイドと結合することによって核内へ移行する。.....p5
- 問 3 : estrogen によって調節されている遺伝子の大部分は estrogen 投与後 3 ~ 6 時間以内に反応するが、一部のものでは 12 時間以上経て反応する場合もある。.....p6
- 問 4 : estrogen receptor には estrogen receptor- α と estrogen receptor- β が存在し、標的となる組織においてその発現のレベルが異なり estrogen の作用も異なる。...p6
- 問 5 : ER- α と ER- β の発現のパターンは組織によって異なり、例えば、顆粒膜細胞では ER- β のみが発現し、乳腺には ER- α と ER- β が発現している。一部の組織では ER- β と ER- α が相乗的に作用し、作用が増強される現象も認められている。.....p7
- 問 6 : progesterone receptor は estrogen receptor と同様に 2 つの主要なタイプがあり、progesterone receptor A および progesterone receptor B と呼ばれる。.....p8
- 問 7 : androgen の細胞における作用を発揮するメカニズムは他のステロイドホルモンに比べ複雑である。一つは androgen の代表的な testosterone はそれ自体で生理作用を発揮することもできるが、testosterone がさらに生物活性の高い dihydrotestosterone (DHT) に変換し作用を発揮する。さらに DHT は estradiol へ変換し生理作用を発揮することもある。..... p10
- 問 8 : androgen receptor は progesterone receptor と同様に分子の長さが短い androgen receptor-A と長さの長い androgen receptor-B の 2 種類が存在し、それぞれの機能は異なっているのではないかと考えられている。..... p11
- 問 9 : androgen 不応症候群は細胞内に存在する androgen receptor の先天的異常によってもたらされ、現在までに 2 つの遺伝子の変異が確認されている。変異の大きなレセプターを有する場合は完全 androgen 不応症候群を、変異の小さいレセプターを有する場合は不完全 androgen 不応症候群を引き起こす。..... p11

7) steroid hormone の agonist と antagonist に関する設問

- 問10 : agonist はレセプターと結合し刺激的な指令を発するものであるが、antagonist はレセプターと結合し刺激的な指令の発信を抑制するか、レセプターからの指令の発信を伴わないものである。核レセプターと結合する大部分のホルモンはその組織の種類やホルモンレベルなどによって antagonist と agonist のいずれの効果も発揮する。... p12
- 問11 : GnRH は 10 個のアミノ酸からなる decapeptide であるが、その中の一部のアミノ酸が他のアミノ酸と置換されることによって agonist としての作用を発揮する分子や antagonist としての作用をする分子が生み出される。..... p13
- 問12 : progestin は estrogen の antagonist ではないが、estrogen receptor に競合的に作用することによって estrogen の作用を減弱させる。..... p14
- 問13 : 抗 estrogen 剤には 2 つの種類があり、一つ目は純粹に抗 estrogen 作用を示すもので、二つ目は estrogen 作用と抗 estrogen 作用を有するものである。estrogen 作用と抗 estrogen 作用を示す物質として非ステロイド性の estrogen である clomiphene や tamoxifen が知られている。..... p14
- 問14 : tamoxifen は構造的にも、その作用の面からも clomiphene に類似しており、diethylstilbestrol にも類似した構造を有する非ステロイド性の抗 estrogen 剤である。 p15
- 問15 : tamoxifen の有する estrogen 作用によって血清蛋白の変化も認められる。その中には antithrombin III、cholesterol、LDL-cholesterol などの低下と SHBG の上昇が含まれる。..... p16
- 問16 : tamoxifen は estrogen receptor 陽性の乳癌における再発率を約 50%も低下させることができるが、estrogen receptor 陰性の腫瘍においては抑制効果を発揮することができない。..... p17
- 問17 : 乳癌患者において再発を抑制する目的で tamoxifen を 5 年以上にわたって投与したとしても臨床効果が向上するわけではない。逆に長期間投与することによって tamoxifen に対する抵抗性が発現し死亡率や再発率が上昇すると考えられている。..... p18
- 問18 : estrogen receptor と結合し、その組織などの状況によって agonist として作用したり antagonist として作用する物質を selective estrogen receptor modulator と呼ぶ。..... p19
- 問19 : progesterone と抗 progesterone 剤である mifepristone はともに progesterone receptor に結合するが、mifepristone のレセプターに対する親和性が低く、gestagen としての活性は弱く、十分に遺伝子の活性化を引き起こすことはできない。.... p19
- 問20 : 現在、最も一般的に使用されている抗androgen剤はcyproterone acetateとspironolactone、flutamideなどで、多毛症、ニキビ、男性の禿頭症、前立腺肥大などに使用されることがある。..... p20