
総 説

性ステロイドホルモンから子宮内膜症の謎に迫る

森 泰 輔*

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

Establishment of Novel Therapeutic Strategies Based on Steroid Hormone Transduction Pathway for Endometriosis

Taisuke Mori

Department of Obstetrics and Gynecology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

抄 録

子宮内膜症は性生殖期女性に6-10%に好発し、疼痛と不妊を主症状にすることから、女性の生活の質(QOL)を著しく低下させることが知られている。晩婚・晩産や少子化という現代女性のライフスタイルは、生涯の月経回数の増加に繋がり、子宮内膜症のリスクとなっている。子宮内膜症の病因・病態についてはこれまでさまざまな研究がなされてきた。なかでも、内分泌的要因としてエストロゲン依存性とプロゲステロン抵抗性が注目されている。病巣局所におけるエストロゲン産生およびその受け手となるエストロゲン受容体の発現/機能異常が病変を進展させる。また一方で、もうひとつの卵巣ホルモンであるプロゲステロンに対する応答性の低下に伴い、結果的にエストロゲン活性が増強し、子宮内膜症病変が進行する。本稿ではこれら内分泌学的側面から子宮内膜症の病態解明および新たな治療法に関する最新の知見を紹介する。

キーワード：子宮内膜症，エストロゲン依存性，プロゲステロン抵抗性，アロマターゼ，ホルモン療法。

Abstract

It is estimated that there are about 2 million patients suffering from endometriosis. It is no exaggeration to say that it is the most common disease that obstetricians and gynecologists encounter in their daily clinical practice. Endometriosis is more common in women of reproductive age, and is known to significantly reduce the quality of life (QOL) of women, mainly due to pain and infertility. Modern women's lifestyles, such as late marriages, late childbirth, and low fertility, lead to an increase in the number of menstrual periods in a lifetime, which poses a risk for endometriosis.

The pathogenesis of endometriosis has been studied extensively, however, remain unclear. Estrogen

令和4年2月22日受付 令和4年2月22日受理

*連絡先 森 泰輔 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上路梶井町465番地

moriman@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.131.05.377

dependency and progesterone resistance have been the focus of attention as endocrine factors involved in pathogenesis. Local estrogen production and abnormal expression/function of the estrogen receptor, lead to the development of lesions. On the other hand, impaired responsiveness to progesterone results in increased estrogenic activity and worsening of endometriosis. Here, we introduce the latest findings on the pathogenesis of endometriosis and novel therapeutic strategies from these endocrinological aspects.

Key Words: Endometriosis, Estrogen dependency, Progesterone resistance, Aromatase, Hormone therapy.

はじめに

子宮内膜症の病因・病態は未だ明らかではないが、閉経後に劇的に改善すること、GnRH アゴニスト治療後のような低エストロゲン環境ではその病変が萎縮すること、などから子宮内膜症がエストロゲン依存性疾患であることは間違いない。病巣組織におけるエストロゲンの異常産生は古くから報告されており、さらにエストロゲン受容体を介した増殖シグナル伝達機構の存在が示唆されている。また一方で、子宮内膜症組織はプロゲステロン抵抗性であると考えられている。これは子宮内膜症病巣におけるプロゲステロンに対する応答性の低下によって定義

される。すなわち、本来の正常子宮内膜ではプロゲステロンは細胞増殖を抑制する作用を有するが、子宮内膜症ではその抑制が効かず、結果的に進展を許す。本稿では、子宮内膜症病巣における「エストロゲン依存性」と「プロゲステロン抵抗性」の2点に注目し、子宮内膜症の病因・病態形成における意義と新しい薬物療法の可能性について概説する。

子宮内膜症におけるエストロゲン依存性

1. 子宮内膜症におけるエストロゲン生成・代謝酵素の発現

エストロゲン生成・代謝経路を図1に示す。エストロゲンはコレステロールから各段階の

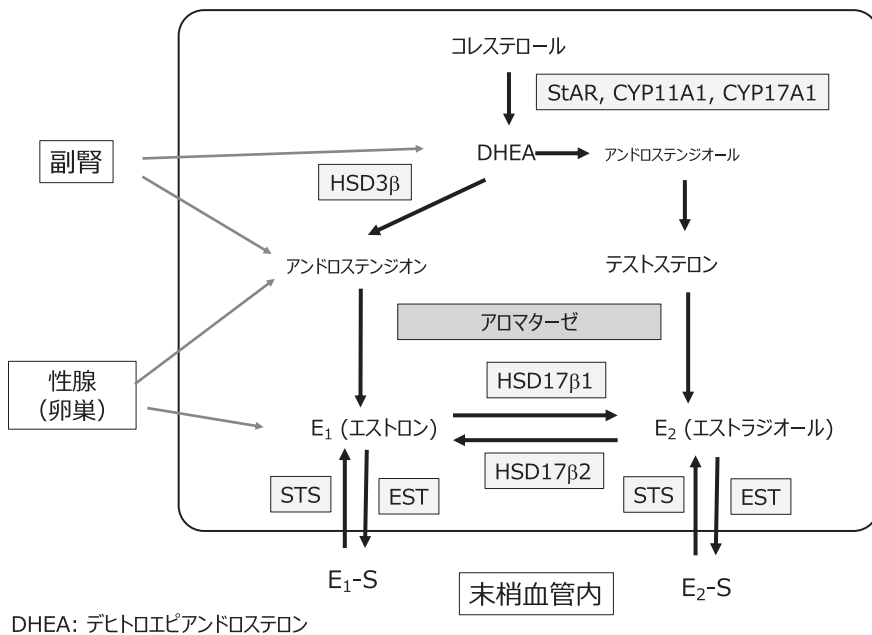


図1 エストロゲン生成・代謝経路

素により生合成されることが知られており、特にStAR（ステロイド合成律速因子：steroidogenic acute regulatory protein）とアロマターゼという2つの重要な酵素が関わっている。StARはステロイドホルモン産生器官である副腎および性腺で発現しており、下垂体から分泌されるFSHやLHにより早期に発現誘導され、ステロイドホルモン産生を律速的に調節している。StARは正常子宮内膜に比して、子宮内膜症間質細胞に高発現していることが報告されている¹⁾。一方、アロマターゼはアンドロゲン（アンドロステンジオンとテストステロン）をそれぞれエストロゲン（エストロン（E₁）とエストラジオール（E₂））に変換する酵素として知られる。アロマターゼは主として卵巣の顆粒膜細胞に局在し、性腺外にも脳、乳腺、脂肪、筋肉、皮膚などに局在する。子宮内膜症病巣組織においては、正常子宮内膜よりも有意に高発現していることが多くの研究結果より明らかにされている²⁾。

一方、HSD17 β 1（17 β -水酸化ステロイド脱水素酵素1型）はアロマターゼにより生成されたE₁をより生物学的活性の高いE₂に変換する酵素である。HSD17 β 2はその逆の作用を司ることが知られている。また、エストロゲンは血中などの末梢組織ではその大部分がエストロゲン活性を示さないE₁-SあるいはE₂-Sとして存在している。STS（steroid sulfatase）はE₁-Sを活性型E₁に変換する酵素であり、EST（estrogen-sulfotransferase）は活性型E₁あるいはE₂からE₁-SやE₂-Sに変換する作用を触媒する。HSD17 β 1は子宮内膜症組織（DIE病変を含む）で正常子宮内膜よりも高発現し、E₁→E₂酵素活性を示すことが報告されている³⁾。一方、子宮内膜症組織におけるHSD17 β 2の発現については今のところ一定の見解を得ていない。STSは子宮内膜症病巣で高発現しており病巣の重症度と相関していることが示されている⁴⁾。このように子宮内膜症病巣局所ではさまざまな酵素の働きによりエストロゲン、とくに生物学的活性の高いE₂が異常に産生されている。

2. 子宮内膜症におけるエストロゲン生合成制御機構

上記に示した酵素の中でも特にアロマターゼはアンドロゲンからエストロゲンに変換する、いわゆるエストロゲン生合成の最終段階を触媒している。アロマターゼはエストロゲン産生量を決定づけるきわめて重要な酵素である。子宮内膜症病巣においてさまざまな炎症性サイトカイン（TNF- α 、IL-6など）が誘導されており、局所の炎症反応を惹起する。TNF- α やIL-6は子宮内膜症間質細胞においてアロマターゼ発現を促進することが知られている⁵⁾。アロマターゼ高発現により産生された局所高濃度のエストロゲンはCOX-2酵素活性を誘導し、さらにPG（プロスタグランジン）E₂産生を促す⁶⁾。先に示したStARやアロマターゼの発現はPGE₂によって有意に増強することが知られている。結果、エストロゲンはエストロゲン受容体を介して子宮内膜の増殖を促進する。このように子宮内膜症病巣におけるアロマターゼの異常高発現は、局所の炎症反応や細胞増殖を促進させるのみならず、結果生じた炎症性サイトカインにより再びエストロゲン産生が促される。すなわち、エストロゲン産生→細胞増殖→炎症誘導→エストロゲン産生といった悪循環サイクルの存在が示唆されている⁷⁻¹⁰⁾（図2）。SF-1（steroidogenic factor-1）は卵巣や精巣などの性腺や副腎の発達に関与するオーファン核内受容体として知られており各組織におけるステロイドホルモン産生を統括的に制御している。子宮内膜症においてもSF-1は高発現しており、アロマターゼやPGE₂を誘導させるなど重要な役割を果たしている。われわれはこれまでに、SF-1のような核内受容体などの共役因子（コアクチベーター）であるPGC-1 α に注目し、研究を遂行してきた。PGC-1 α は病巣組織におけるアロマターゼと発現および局在が類似しており、過剰発現させるとアロマターゼの発現、転写活性、酵素活性がそれぞれ上昇することを明らかにした。また先述した局所炎症性サイトカインであるTNF- α がPGC-1 α 発現を誘導し、PGC-1 α を介した増悪機構が示唆された¹⁰⁾。PGC-1 α が及ぼす転写活性を抑制する化

合物について、ルシフェラーゼアッセイシステムを用いて探索したところ、HX531を候補化合物として抽出した。さらに本化合物が子宮内膜症細胞の増殖作用や炎症誘導を制御することを明らかにしており¹¹⁾、今後の創薬ターゲットとしての展開が期待される(図2)。

3. 子宮内膜症におけるエストロゲン受容体の発現と意義

エストロゲンはエストロゲン受容体を介してその作用を発揮する。脂溶性ステロイドホルモンであるエストロゲンは細胞膜を通過し細胞内に入り、エストロゲン受容体(ER α やER β)と結合した後、核内で特定の遺伝子のDNA配列(ERE: estrogen response element)に結合しその遺伝子の転写を数時間~数日かけて調整する。いわゆる古典的作用(genomic action)である。一方、エストロゲンには時間的に早い作用・反応も知られており、non-genomic actionとして注目されてきた。それゆえ、核内受容体であるERは核内のみならず細胞膜にも局在にする可能性が示されてきた。7回膜貫通型G蛋白共役型受容体であるGPERは、細胞膜や小胞体でE2と結

合能を有する新たな受容体として近年発見された¹²⁾。本稿ではそれぞれのエストロゲン受容体の発現と意義について紹介する。

A) エストロゲン受容体(ER α とER β)

正常子宮内膜ではER α がER β よりも有意に高発現しており、ER α が主に細胞増殖作用を担うとされている。一方、子宮内膜症ではER α の発現は正常子宮内膜と比べて減弱しており、対照的にER β が高発現していることが明らかにされている。近年、子宮内膜症組織の異所性増殖や生存、炎症作用がER β を介して促進されることが明らかにされた¹³⁾。このようにER β をターゲットとした治療が子宮内膜症に対する治療戦略として注目されている。われわれはイソフラボンがエストロゲン受容体の部分アゴニストであることを着目し、その中でもDRIA(Daidzeinrich isoflavone aglycone, イソフラボンサプリメント)が、子宮内膜症の炎症性サイトカインやアロマトラーゼ発現/酵素活性を抑制することを見出した。さらに子宮内膜症モデルマウスにDRIAを服用させると嚢胞形成能が低下した(図3)¹⁴⁾。この結果を受けて、臨床研究(パイロッ

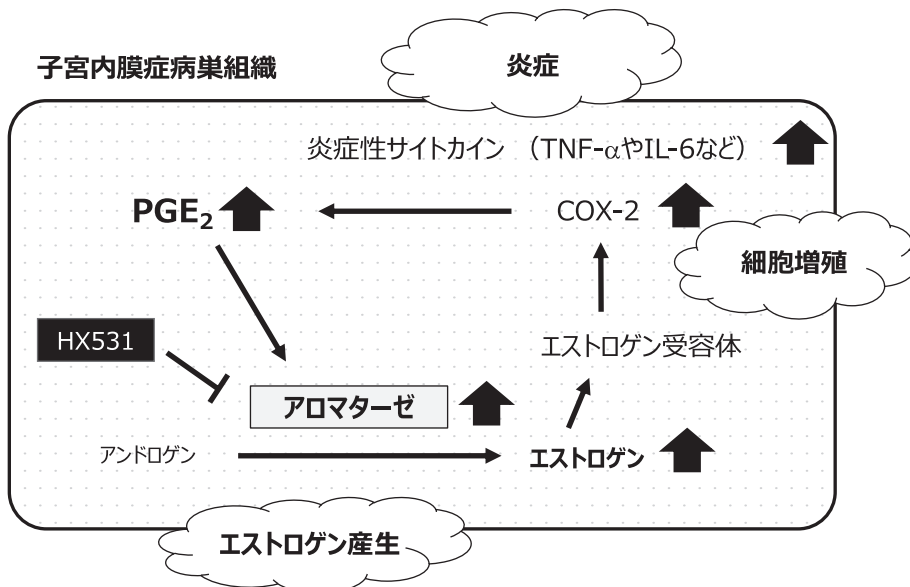


図2 子宮内膜症増悪メカニズム

ト研究)を遂行した。(1) 20歳から45歳未満の子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する,(2) 月経周期が整,(3) Visual Analogue Scale (VAS) 2.0以上の慢性骨盤痛を訴えている,(4) 手術療法を希望されない患者と対象として,アグリコン型イソフラボン(アグリコン型イソフラボン)を内閣府食品安全委員会による推奨上限量(1日30mg)を4カ月間投与した。主要評価項目は服用前後の疼痛改善効果,副次的評価項目を嚢胞のサイズ変化(経膈超音波で評価)とした(本学倫理審査委員会承認 ERB-C-1202-1)。投与後4カ月間経過した17名について解析したところ,主要および副次的評価項目について良好な結果を得た(未公開データ)。この結果を受けて,現在京都府立医科大学および関連病院群において特定臨床研究を実施中である(図3)。

B) GPER

GPERは心臓,脳,胎盤,肝臓などのほとんどの組織に存在し,細胞膜だけでなく細胞内小器官である小胞体やゴルジ装置の表面膜にも存在する。膜上でエストロゲンとの結合した後,MAPKやPI3Kなどのシグナル伝達経路を活性化

し,増殖やアポトーシスを促す。ERを介した古典的作用よりも早い作用を呈する。子宮内膜症組織では正常子宮内膜症よりも高発現しているとされるがその作用や意義については今のところ十分な根拠がない。われわれはGPERの機能を検証するため,GPERのアゴニストであるG-1を用いて実験を行ったところ,GPER非依存的にアポトーシスを誘導することを示している¹⁵⁾。GPERが子宮内膜症にどのような役割を果たしているのか,今後の展開を待ちたい。

子宮内膜症における プロゲステロン抵抗性

プロゲステロンはエストロゲンが引き起こす子宮内膜増殖作用を抑制し,子宮内膜の分化(脱落膜化)を誘導する。それゆえ,プロゲステロンは古くから子宮内膜症への有用性が知られていた。経口プロゲステン製剤であるジェノゲスト(DNG)はプロゲステロン受容体に対する選択性が高くアンドロゲン作用を示さないことを特徴とする。DNGは排卵や卵巣機能を抑制し,子宮内膜症組織を萎縮させることが示されており,これまでの多くの臨床試験でその効果が実

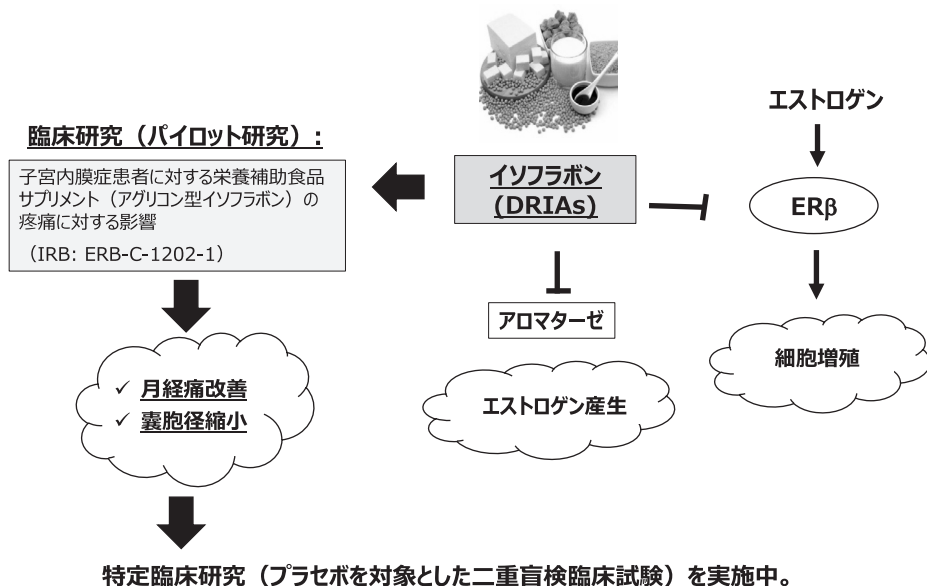


図3 イソフラボンサプリメントの子宮内膜症新規治療薬としての可能性

証されている¹⁶⁾。その一方で、プロゲステン製剤が有効でない一部の患者群が存在するという臨床的背景に加え、子宮内膜症病巣組織においてプロゲステロン受容体 (PR) やプロゲステロンの下流に存在する多くの応答遺伝子 (HSD17 β 2, glycodeilin, TOB1 など) の発現が低下しているというこれまでの報告から¹⁷⁾、子宮内膜症病態形成において「プロゲステロン抵抗性」の存在が示唆されてきた。またPRやその応答因子の発現低下のみならず、PRの活性や機能はさまざまな受容体共役因子 (SRC-1, HIC-5/ARA55, RIP140) やシャペロン複合体をはじめとした調節因子 (FKBP52) などの作用修飾を受けることが知られており¹⁸⁾、こうした調節因子の異常も子宮内膜症におけるプロゲステロン抵抗性に関与することが明らかにされている。

おわりに

「子宮内膜症がエストロゲン依存性疾患である」ことは臨床的背景やこれまでの基礎研究から明らかではあるが、その病態は古典的なエストロゲン受容体を介した単純な増殖機構だけでは説明できない。核内受容体の発現のみならず、各調節因子の発現やそれらが及ぼす作用が複雑なネットワークを形成して病変の進展に関与している。子宮内膜症病巣におけるエストロゲン産生やプロゲステロン抵抗性は治療を考える上での重要なターゲット要因であり、今後の研究の展開が期待される。

著者は富士製薬工業(株)より研究費を受領している。

文 献

- 1) Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz B, Redwine D, Putman M, Gurates B, Attar R, Yaegashi N, Hales DB, Bulun S. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 623-631, 2009.
- 2) Kitawaki J, Nogushi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium *Biol Reprod* 57, 514-519, 1997.
- 3) Mori T, Ito F, Matsushima H, Takaoka O, Koshiba A, Tanaka Y, Kusuki I, Kitawaki J. Dienogest reduces HSD17 β 1 expression and activity in endometriosis. *J Endocrinol* 225: 69-76, 2015.
- 4) Purohit A, Fusi L, Brosens J, Woo LW, Potter BV, Reed MJ. Inhibition of steroid sulphatase activity in endometriotic implants by 667 COUMATE: a potential new therapy. *Human Reprod* 23: 290-297, 2008.
- 5) Velasco I, Rueda J, Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 12: 377-381, 2006.
- 6) Tamura M, Deb S, Sebastian S, Okamura K, Bulun S. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 81: 1351-1356, 2004.
- 7) Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Tanaka Y, Okimura H, Khan KN, Kitawaki J. Aromatase as a target for treating endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 44: 1673-1681, 2018.
- 8) Mori T, Ito F, Koshiba A, Kataoka H, Takaoka O, Okimura H, Khan KN, Kitawaki J. Local estrogen formation and its regulation in endometriosis. *Reprod Med Biol* 18: 305-311, 2019.
- 9) Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 360: 268-279, 2009.
- 10) Suganuma I, Mori T, Ito F, Tanaka Y, Sasaki A, Matsuo S, Kusuki I, Kitawaki J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, coactivator 1 α enhances local estrogen biosynthesis by stimulating aromatase activity in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 1191-1198, 2014.
- 11) Kataoka H, Mori T, Okimura H, Matsushima H, Ito F, Koshiba A, Tanaka Y, Akiyama K, Maeda E, Sugahara T, Tarumi Y, Kusuki I, Khan KN, Kitawaki J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ coactivator 1 α -mediated pathway as a possible therapeutic target in endometriosis. *Hum Reprod* 34: 1019-1029, 2019.
- 12) Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnits ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science* 307:

- 1625-1630, 2005.
- 13) Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, Qin J, Lydon JP, Tsai S, Tsai MJ, DeMayo FJ, O' Malley BW. Estrogen receptor β modulates apoptosis complexes and the inflammasome to drive the pathogenesis of endometriosis. *Cell* 163: 960-974, 2015.
- 14) Takaoka O, Mori T, Ito F, Okimura H, Kataoka H, Tanaka Y, Koshiba A, Kusuki I, Shigehiro S, Amami T, Kitawaki J. Daidzein-rich isoflavone aglycones inhibit cell growth and inflammation in endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 181: 125-132, 2018.
- 15) Mori T, Ito F, Matsushima H, Takaoka O, Tanaka Y, Koshiba A, Kusuki I, Kitawaki J. G protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycle arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis. *Fertil Steril* 103: 1228-1235, 2015.
- 16) Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 μ g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 108: 798-805, 2017.
- 17) Patel B, Elguero S, Thakore S, Dahoud W, Bedaiwy M, Mesiano S. Role of nuclear progesterone receptor isoforms in uterine pathophysiology. *Hum Reprod Update* 21: 155-173, 2014.
- 18) Hirota Y, Tranguch S, Daikoku T, Hasegawa A, Osuga Y, Taketani Y, Dey SK. Deficiency of immunophilin FKBP52 promotes endometriosis *Am J Pathol* 173: 1747-1757, 2008.

著者プロフィール



森 泰輔 Taisuke Mori

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学・教授

略 歴：2001年3月 大阪医科大学卒業

2001年5月 京都府立医科大学産婦人科研修医

2002年4月 済生会滋賀県病院 産婦人科

2002年8月 国立舞鶴病院 産婦人科

2003年4月 市立福知山市民病院 産婦人科医員

2005年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科（女性生涯医科学）入学

2007年3月 Beckman Research Institute, City of Hope（米国）博士研究員

2009年3月 医学博士（京都府立医科大学 甲1301号）

2009年4月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 病院助教

2010年4月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 助教

2017年4月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 講師

2020年4月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 准教授

2021年10月 京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 教授

現在に至る

専門分野：婦人科腫瘍，内分泌

- 主な業績：1. Tarumi Y, Mori T, Okimura H, Maeda E, Tanaka Y, Kataoka H, Ito F, Koshiba A, Kusuki I, Kitawaki J. Interleukin-9 produced by helper T cells stimulates interleukin-8 expression in endometriosis. *Am J Reprod Immunol*, **19**: e13380, 2020.
2. Kataoka H, Mori T, Okimura H, Matsushima H, Ito F, Koshiba A, Tanaka Y, Akiyama K, Maeda E, Sugahara T, Tarumi Y, Kusuki I, Khan KN, Kitawaki J. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ -coactivator 1 α -mediated pathway as a possible therapeutic target in endometriosis. *Hum Reprod*, **34**: 1019-1029, 2019.
3. Yoriki K, Mori T, Kokabu T, Matsushima H, Umemura S, Tarumi Y, Kitawaki J. Estrogen-related receptor alpha induces epithelial-mesenchymal transition through cancer-stromal interactions in endometrial cancer. *Sci Rep*, **30**: 6697, 2019.
4. Kokabu T, Mori T, Matsushima H, Yoriki K, Kataoka H, Tarumi Y, Kitawaki J. Antitumor effect of XCT790, an ERR α inverse agonist, on ER α -negative endometrial cancer cells. *Cell Oncol*, **42**: 223-235, 2019.
5. Mori T, Makino H, Okubo T, Fujiwara Y, Sawada M, Kuroboshi H, Tsubamoto H, Murakoshi H, Motohashi T, Kitawaki J, Ito K. Multi-institutional phase II study of neoadjuvant irinotecan and nedaplatin followed by radical hysterectomy and the adjuvant chemotherapy for locally advanced, bulky uterine cervical cancer. A Kansai Clinical Oncology Group study (KCOG-G1201). *J Obstet Gynaecol Res*, **45**: 671-678, 2019.
6. Takaoka O, Mori T, Ito F, Okimura H, Kataoka H, Tanaka Y, Koshiba A, Kusuki I, Shigehiro S, Amami T, Kitawaki J. Daidzein-rich isoflavone aglycones inhibit cell growth and inflammation in endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **181**: 125-132, 2018.
7. Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiba A, Takaoka O, Kataoka H, Maeda E, Okimura H, Kitawaki J. Exacerbation of endometriosis due to regulatory T-cell dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab*, **102**: 3206-3217, 2017.
8. Mori T, Ito F, Matsushima H, Takaoka O, Tanaka Y, Koshiba A, Kusuki I, Kitawaki J. G protein-coupled estrogen receptor 1 agonist G-1 induces cell cycle arrest in the mitotic phase, leading to apoptosis in endometriosis. *Fertil Steril*, **103**: 1228-1235, 2015.