

SERM(サーム)



3月の症例検討で取りあげる乳癌治療薬抗エストロゲン薬タモキシフェンがSERMの一種という話から、今回はエストロゲンとSERMの復習になります。

1) SERMとは

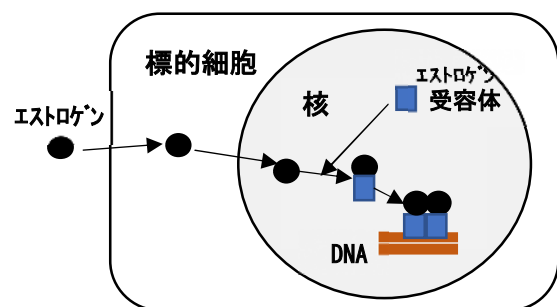
Selective **E**strogen **R**eceptor **M**odulator の略で、日本語では**選択的エストロゲン受容体モジュレーター**と訳されています。モジュレーターを何故日本語にしていないのかが疑問ですが、**調整剤**と言ったところでしょうか。エストロゲン受容体(ER)は生殖器系組織のみならず、骨組織、血管内皮、肝臓、中枢神経系、免疫系、胃腸管や心臓などの**非生殖器系組織**にも存在して組織特有の作用を示します。エストロゲン自体はその全ての受容体を刺激するのですが、SERMの場合は組織のえり好みがあり、ERを刺激する組織もあれば刺激しない組織もあるわけです。それで選択的モジュレーターという名前が付いています。一般にSERMと言えば骨粗鬆症治療薬で良く耳にする**ラロキシフェン**(**エルスタ®**)や**バゼドキシフェン**(**ビビアント®**)があります。骨組織のERには骨吸収抑制作用を示しますが、乳房には抗エストロゲン作用を示し、子宮には作用しないとされ、それらの癌化とは無縁とされています。一方で顔面紅潮(血管ER)や血栓発生(肝臓ER)は防止できないというエストロゲンとしての作用を持っています。なお米国ではラロキシフェンは閉経後の骨粗鬆症を併発する乳癌の適応も持っています。

タモキシフェン(**ノルバテックス®**)や**トレミフェン**(**フェアストン®**)は乳癌細胞を含む乳房のERには抗エストロゲン作用を示して乳癌治療に用いられます。骨には保護的に作用しますが、一方で子宮内膜には刺激作用を示すため子宮内膜癌の発生リスクを高めますし、血栓発生も防止できません。

このように**組織選択的**に作用するエストロゲン受容体作用薬が**SERM**と言えます。

2) エストロゲンの作用機序

血中に放出された卵巢由来や副腎皮質由来のエストロゲンが標的細胞内に入るとさらに核内に移動して核内で単量体として存在していたエストロゲン受容体と結合します。さらに二量体となってから特定のDNAの領域に結合してmRNA転写**促進**、もしくは組織によっては既に転写していた部分を**停止**させる方向に作用します。それにより組織特有の効果がでてきます。



この効果発現は段階を経るため多少の時間がかかります(本ニュース350号)。一方でエストロゲンには急速な血管拡張作用も知られています。それには**細胞膜表面**にある**G蛋白質共役エストロゲン受容体**が関与しているとされ、一酸化窒素を介した**急性血管拡張**作用を示します(ラング・デール薬理学2018年)。

●核内エストロゲン受容体には少なくとも2種類の**ERα受容体**と**ERβ受容体**が存在しているため、DNAにアタックする二量体は組織特有の存在比率で3種類(αα、αβ、ββ)が存在することになりますが、この組合せの違いがどのような作用の違いを示すのかの詳細は不明です。

3) エストロゲンの種類

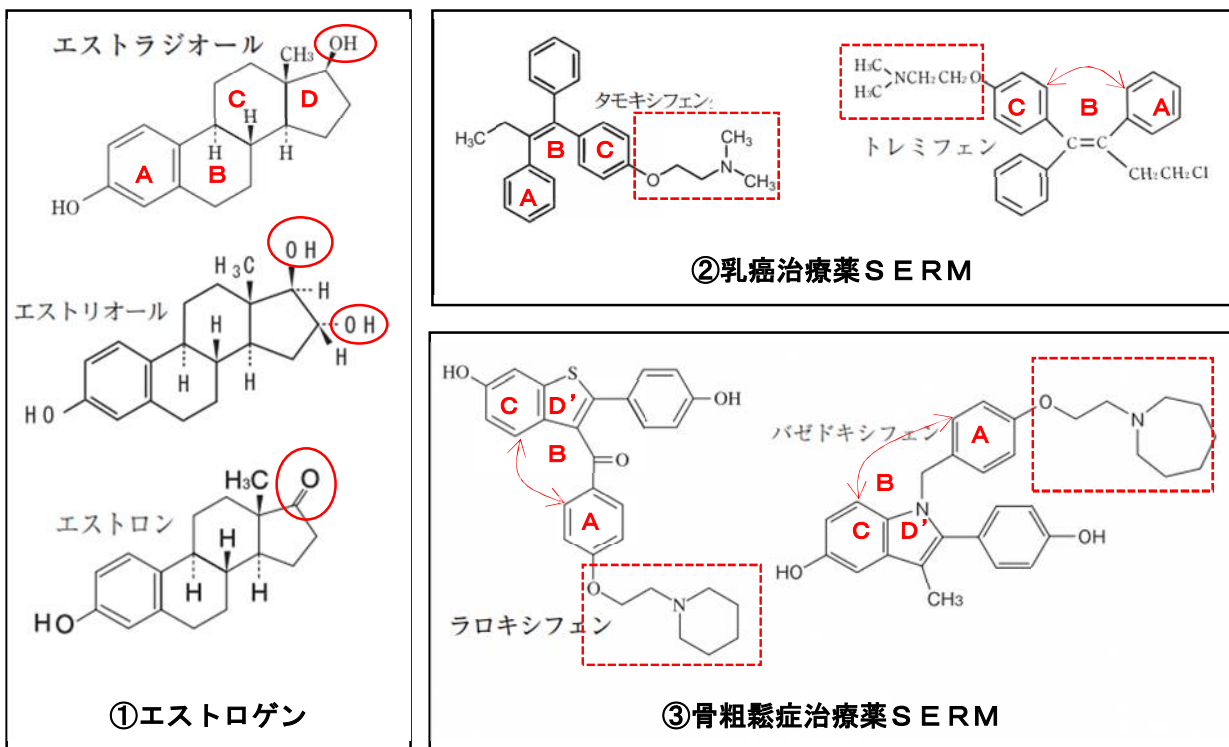
閉経前のエストロゲンは主に卵巣から分泌される3種類(エストラジオール、エストロン、エストリオール)になります。この中でもエストラジオールの分泌量が最も多く、かつ卵胞ホルモン活性は最強になります。エストリオールの活性を1とすると、エストロンが6.7倍、エストラジオールは80倍になります。これらは相互に変換されます(エストラジオール⇄エストロン⇄エストリオール)。

閉経後のエストロゲンは副腎皮質由来の男性ホルモンから**アロマターゼ**で変換されたエストラジオールやエストロンが主になってきます(代謝過程からエストリオールも)。

- 医療用医薬品ではエストラジオールはジュリナ錠[®]、ディビゲル[®]等、エストロンはプレマリン錠[®]の1成分、エストリオールはエストリール[®]錠ならびに膣錠等になります。

4) 各薬剤の構造上の相違

ここまでくるとSERMはエストロゲンと構造上どれだけ違いがあるのかが気になるところです。そこで各構造式を添付文書から抜き出したものが以下になります(注意：ここからはお遊びの話に)。



- ①エストロゲンは3種類ともA、B、C環が共通していますが、D環の側鎖が微妙に違っています。
 - ②乳癌治療薬SERMでは、既にステロイド骨格が失われています。私の無理を通させて頂き、開環したB環を含めたA、B、C環を図のように設定した時、赤点線部分の折れ曲がり次第ではD環もどきにならないでしょうか？いずれにしてもC環もどきに結合した共通する三級アミン(N)の存在が乳房のERと子宮のERへの作用の違いに影響を及ぼしそうです。
 - ③骨粗鬆症治療薬SERMもステロイド骨格が失われていますが、やたらと環状構造が存在しています。ここでも私流に無理矢理A、B、C環を割り振ってみました。B環はやはり開環状態ですが、ステロイド骨格とは異なる位置とは言えD環もどきの5角形構造D'環が見えます。ここではD'環構造とNの環状構造体(赤点線)が組織選択性に影響を与えていそうです。
- 医療用医薬品ではA、B、C環の3つの環状もどきが保たれていれば共通するER構造にアタックできて、D環の変化や側鎖の違いで選択性が取得されるように思えますが、想像の域を越えません。新薬開発者の発想力と偶然の発見を引き寄せる力と努力には驚きの念を禁じえません。(終わり)