

— 綜 説 —

エストロゲン受容体 α 遺伝子の 5'-非翻訳領域の構造と発現制御

石井 寛高 服部裕次郎 小澤 一史

日本医科大学大学院医学研究科解剖学・神経生物学分野

Genomic Organization of the 5'-untranslated Regions of Estrogen Receptor α Genes

Hirotaka Ishii, Yujiro Hattori and Hitoshi Ozawa

Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School

Abstract

The estrogen receptor α (ER α) functions as a ligand-inducible transcription factor and plays pivotal roles in various biological processes in reproductive and non-reproductive organs. Expression of the ER α gene is subject to complicated regulation. The gene has a multiple promoter system which regulates spatial and temporal expression of ER α transcripts. Furthermore, the 5'-untranslated regions (5'-UTRs) of ER α mRNAs have shown potency for post-transcriptional modulation. To elucidate the regulatory mechanisms of ER α expression, we comparatively examined the genomic organization of the 5'-regions of the ER α genes and the splicing profiles of their transcripts with distinct 5'-ends. Our analyses revealed the presence of multiple novel promoters and untranslated exons in the 5'-regions of the genes and showed that alternative promoter usage and alternative splicing generate numerous ER α transcripts with unique 5'-UTRs in species-specific manners. In this manuscript, we review recent images of human, mouse, and rat ER α gene structures and describe alternative splicing and expression patterns of their 5'-UTR isoforms.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 157-164)

Key words: 5'-UTR, alternative promoter usage, alternative splicing, ER α , gene expression

1. 緒 言

女性ホルモンであるエストロゲンは、女性生殖器官の分化・発育・維持に関与するのみでなく、男性生殖器官・非生殖器官など幅広い臓器に作用する¹。さらに、エストロゲンは乳がんや子宮内膜がんなどの女性ホルモン感受性腫瘍のホルモン依存的増殖を引き起こす。エストロゲンは、核内受容体であるエストロゲン受容体 (estrogen receptor, ER) と結合し、その作

用を発揮する。ER はリガンド依存的転写調節因子であり、エストロゲンとの結合により、標的遺伝子の転写を制御する。ER には、別々の遺伝子上にコードされた2種類の核内受容体、すなわち α 型エストロゲン受容体 (estrogen receptor α , ER α ; Gene symbol: *ESR1*) と β 型エストロゲン受容体 (estrogen receptor β , ER β ; *ESR2*) が存在する²。双方とも幅広い臓器で発現を示すが、ER α は、子宮、卵巣、精巣、精巣上体や乳がん、子宮内膜がんで高い発現を示し、ER β は、卵巣、前立腺、免疫組織で発現が高いことが知ら

Correspondence to Hirotaka Ishii, Department of Anatomy and Neurobiology, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: hirotaka@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

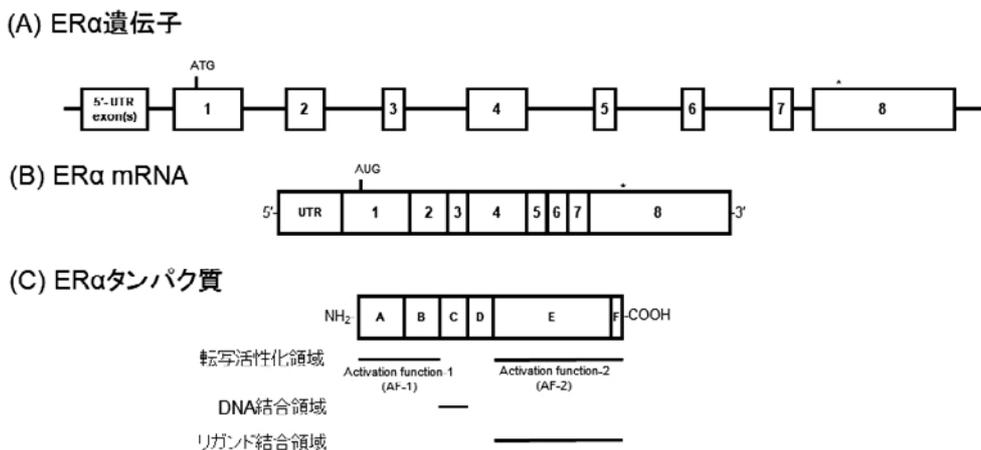


Fig. 1 ERα 遺伝子, mRNA, タンパク質の構造

ERα 遺伝子 (A), mRNA (B), タンパク質 (C) の構造を模式的に示す. ERα 遺伝子は 8 つのコーディングエクソンを持つ. ERα 遺伝子の 5'-領域は非常に複雑な構造をとるが詳細は Fig. 2 に示す. ERα タンパク質は, 細胞質・核内受容体スーパーファミリー共通のモチーフを持ち, A/B 領域, C 領域, D 領域, E/F 領域がそれぞれ N 末端転写活性化領域, DNA 結合領域, ヒンジ領域, リガンド結合・C 末端転写活性化領域に対応する. 「*」は, 終止コドンを示す.

れている. 加えてわれわれが研究している中枢神経系においても ERα と ERβ を発現する神経細胞があり, 「ステロイドホルモンと脳」の関連性の点より注目されている. ER の作用強度は, ER の発現量と相関することから, エストロゲン作用の解明には ER の発現制御機構の解析が不可欠である.

ERα 遺伝子は 8 つのコーディングエクソンを持ち, コードされる ERα タンパク質は, 細胞質・核内受容体スーパーファミリー共通のモチーフ構造を保持する (Fig. 1). N 末端から C 末端にかけて A~F の 6 領域に区分され, A/B 領域, C 領域, D 領域, E/F 領域は, 機能的に N 末端転写活性化 (activation function-1, AF-1) 領域, DNA 結合領域, ヒンジ領域, リガンド結合・C 末端転写活性化 (activation function-2, AF-2) 領域にそれぞれ対応する.

ERα 遺伝子は多重プロモーターシステムを持ち, 複数のプロモーターが ERα の発現を制御する. 各プロモーターの活性化により転写される mRNA は特異的な 5'-非翻訳領域 (5'-untranslated region, 5'-UTR) を持つ. さらに, 近年, ERα 遺伝子の 5'-領域に多数の非翻訳中間エクソンが発見され, それらの選択的な挿入により 5'-UTR が異なる多様な ERα mRNA が産生されることが明らかとなった. ERα 遺伝子の多重プロモーターシステムに関しては Kos ら³や Hirata ら⁴の総説によくまとめられているが, 本総説では近年の知見を含めてヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5'-領域および多様な 5'-UTR 変異体について概説する.

以下では, ERα 遺伝子の各プロモーターの名称 (仮に promoter X とする) に対応して, プロモーター特異的な第一エクソンをリーダーエクソン (leader exon X), 同一のリーダーエクソン配列を持つ mRNA をアイソフォーム (X isoform) と呼称する. ヒト ERα プロモーター名の変遷は, Kos らの総説³に詳しい. 本総説でも Kos らの総説を主に参照し, プロモーター名を記述する.

2. ERα 遺伝子の 5'-領域の構造と選択的スプライシングパターン

Fig. 2 にヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5'-領域の模式図を示す. ヒト ERα 遺伝子では 7 個 (A, B, C, D, E, F, T)⁵⁻¹¹, マウスでは 4 個 (A, C, F, H)^{12,13}, ラットでは 4 個 (0/B, 0N, 0S, 0U)¹⁴⁻¹⁷ のプロモーターとそれらに対応したリーダーエクソンが存在する. ヒト・マウス C プロモーター・リーダーエクソンは, ラット 0/B プロモーター・リーダーエクソンと, ヒト・マウス F プロモーター・リーダーエクソンは, ラット 0S プロモーター・リーダーエクソンと相同である. ヒト・マウスの最近位プロモーターである A プロモーターと A プロモーター特異的な非翻訳領域は相同であるが, ラットではヒト・マウス A に相当するプロモーターの使用は報告されていない.

5'-領域にはプロモーターやリーダーエクソンのほかに非翻訳中間エクソンが多数存在する. ヒトでは 6 個 (exons N1, N2, E2, E3, T2 および exon B の一

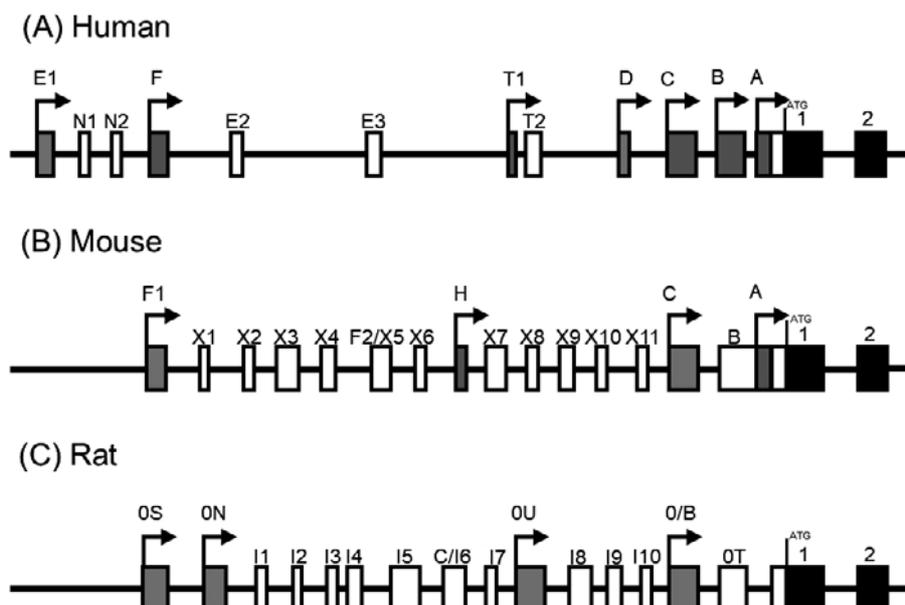


Fig. 2 ヒト・マウス・ラット ER α 遺伝子の 5' - 領域の構造
ヒト (A), マウス (B), ラット (C) ER α 遺伝子の 5' - 領域を模式的に示す. 灰色, 白色, 黒色の四角領域は, それぞれリーダーエクソン, 非翻訳中間エクソン/非翻訳領域, コーディング領域を表している. 文献^{3, 4, 17, 19-21, 26}を参照し, 図の作成を行った.

部)^{11,18-21}, マウスでは 12 個 (exons X1-X11 および exon B)^{13,21}, ラットでは 11 個 (exons I1-I10 および exon O T)^{17,21-23} 存在する. これら非翻訳中間エクソンはアイソフォーム特異的に選択され, リーダーエクソンと exon 1 の間に挿入される. さらに, 選択的なスプライスドナー・アクセプター部位も存在し, それらの選択的な使用により, 5'-UTR の多様性がさらに増大する^{17,21}. 以下では, ヒト・マウス・ラットの ER α アイソフォームについて論じる.

ヒト

ヒトには A, B, C, D, E, F, T の 7 種の ER α アイソフォームが存在する⁵⁻¹¹. ヒト A, B, C アイソフォームは生殖器官で主に発現している. 正常臓器では C アイソフォームの発現が高く, A, B アイソフォームの発現は低い. その一方で, 乳がん由来不死化細胞である MCF-7 細胞や実際の乳がん細胞では A アイソフォームが強く発現する²⁴. Exon B はリーダーエクソンとしてだけでなく, その一部が C アイソフォームの非翻訳中間エクソンとしても使用されている. ただし, C-B-1 変異体の発現はきわめてまれである²¹.

ヒト D アイソフォームは, 正常臓器ではほぼ発現を示さず, MCF-7 細胞や乳がん細胞では中程度の発現を示すアイソフォームである²⁴. 私見ではあるが, 総 ER α mRNA 中の A アイソフォームの発現割合の増加と D アイソフォームの発現は乳がん細胞検出の

マーカーとなりうる可能性があり, 今後検討が必要である.

ヒト F アイソフォームは, 生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す¹⁹. F アイソフォームで主要な 5'-UTR 変異体は F-E-2-1 変異体であり, このほかに弱いながら F-E-2-E-3-1 変異体が発現する. その一方で F-1 変異体の発現はまれである. Exon 1 の選択的スキッピングにより, exon 1 欠損型変異体が産生される. ヒト F アイソフォームの exon 1 欠損型変異体は F-E-2-2 変異体が主要なタイプであるが, 微弱ながら F-2, F-E-2-E-3-2 変異体も発現する.

ヒト E, T アイソフォームは臓器特異的な発現を示す^{11,20}. ヒト E アイソフォームは, 成人の肝臓特異的に発現する. ヒト E アイソフォームは, 胎児肝臓で発現が検出されないこと²⁰や女性優位な発現を示すこと¹⁰から, 発達段階における時期特異的な発現制御や性特異的な発現制御を受けることが示唆されている. ヒト E アイソフォームで主要な 5'-UTR 変異体は, E1-E-2-1 変異体であり, この他に弱いながら E1-1, E1-N2-E-2-1 変異体も検出される. MCF-7 細胞でも E アイソフォームの発現が確認されており, 上記 3 種のほかに E1-N1-E-2-1 変異体も存在する. さらに, F アイソフォームと同様に exon 1 欠損型変異体も発現し, 肝臓では E1-E-2-2 変異体のほかに, 非常に弱く E1-2, E1-N2-E-2-2 変異体が生じる. ヒト T アイソフォームは精巣および精巣上体特異的なアイソフォームであり,

T1-1, T1-T2-1 変異体が発現する¹¹.

マウス

マウスには A, C, F, H の 4 種の ER α アイソフォームが存在する^{12,13}. マウス A アイソフォームの発現はきわめてまれであり, 子宮・卵巣などの女性生殖器官で痕跡的な発現を示すのみである^{5,21}.

マウス C アイソフォームは生殖器官で高い発現を示す. マウス C アイソフォームは, C-1 変異体が主として発現し, exon B が挿入された C-B-1 変異体の発現はきわめてまれである²¹. ヒト・マウス exon B は相同であるが, マウス exon B がリーダーエクソンとして使用される (マウス B プロモーターが存在する) かどうかは, マウス exon B を含む転写産物がまれであるため, 未解明である.

マウス F アイソフォームは, ヒト F アイソフォームと同様に生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す²¹. マウス F アイソフォームで主要な 5'-UTR 変異体は, F1-F2-1 および F1-1 変異体である. このほかに非翻訳中間エクソン (exons X1-X11) が exons F1, 1 間に選択的に挿入され, 多数の変異体が産生される. また, exon 1 欠損型変異体として F1-2, F1-F2-2 変異体が報告されている²⁵.

マウス H アイソフォームは, 主に肝臓で発現するが, 精巣・精巣上体・腎臓でも発現が観察される²¹. マウス H アイソフォームの主要な 5'-UTR 変異体は, H-1 変異体である. このほかに exons H, 1 間に exons X7, X9-X11 が選択的に挿入された変異体の発現が報告されている. マウス exon H はラット exon C/I6 と相同であるが, ラット exon C/I6 は非翻訳中間エクソンとして使用される¹⁷.

ラット

ラットには O/B, ON, OS, OU の 4 種の ER α アイソフォームが存在する¹⁴⁻¹⁷. ラット O/B アイソフォームはヒト・マウス C アイソフォームと同様に主に生殖器官で発現する. ラット O/B アイソフォームでは O/B-1 変異体が主体である. また, ヒト・マウス C アイソフォームと同様に exon OT が選択的に挿入された O/B-OT-1 変異体が存在する^{17,21,23}. ヒト・マウス C-B-1 変異体よりも O/B-OT-1 変異体の発現は比較的高いが, ラット O/B アイソフォーム中での発現割合は低い.

ラット OS アイソフォームは, ヒト・マウス F アイソフォームと同様に生殖器官および非生殖器官ともに幅広い発現を示す^{17,26}. ラット OS アイソフォームで主

要な 5'-UTR 変異体は, OS-1 変異体である. 多数の非翻訳エクソン (exons II-II0) が選択的に挿入され, 多様な 5'-UTR 変異体が発現する. また, exon 1 欠損型変異体として, OS-2 変異体が発現する.

ラット ON アイソフォームは, ラット OS アイソフォームと近似した臓器発現パターンを示すが, 発現量は OS アイソフォームより低い^{17,26}. OS アイソフォームと異なり, exons ON, 1 間に非翻訳中間エクソンが挿入されず, ON-1 変異体のみが発現する.

ラット OU アイソフォームは, 精巣特異的な発現を示す^{17,26}. OU アイソフォームには, 主要な発現を示す OU-1 変異体のほかに exon I8 が挿入された OU-I8-1 変異体が存在する. 発現と選択的スプライシングパターンがヒト T アイソフォームに似ているが, プロモーター, リーダーエクソンおよび中間エクソン配列に相同性は存在しない.

ヒト・マウス・ラット ER α アイソフォームの発現分布を **Table 1** にまとめた. ER α は子宮・卵巣などの女性生殖器官で高い発現を示す一方で, 非生殖器官にも幅広く分布する. 女性生殖器官における高い発現は主にヒト・マウス C プロモーター・ラット O/B プロモーターにより制御されており, 非生殖器官を含めた幅広い発現は, ヒト・マウス F プロモーター・ラット OS プロモーター活性による. ヒト乳腺では, C アイソフォームの発現が主であるが, ヒト乳がんおよび乳がん由来不死化細胞では A アイソフォームの発現が著しく誘導されており, D アイソフォームも中程度に発現が観察される. そのため, 腫瘍化に伴い ER α 発現制御様式が変化することが示唆される.

3. 多様な 5'-非翻訳領域の役割

多様な ER α mRNA の 5'-UTR は, 転写後調節に関与する. ヒト ER α アイソフォームの転写後調節機構はレポーター遺伝子を用いて解析が行われており, 5'-UTR が翻訳効率に影響を与えることが報告されている^{19,20,27}. その一方で, mRNA の安定性にはほとんど影響を与えない. ヒト E, F アイソフォームへの非翻訳中間エクソンの挿入は, 翻訳効率を減弱させる^{19,20}. 副腎皮質ステロイドホルモンの受容体の 1 つであるグルココルチコイド受容体遺伝子からも多様な 5'-UTR 変異体が産生されることが報告されているが, 翻訳効率は 5'-UTR の長さに依存し, 5'-UTR が長くなると翻訳効率が減弱する²⁸. ER α mRNA の 5'-UTR 変異体においても同様に, 非翻訳中間エクソンの挿入による 5'-UTR の伸長によって翻訳効率が減弱すると考え

Table 1 ヒト・マウス・ラット ER α アイソフォームとその発現臓器・細胞

ヒト	
A isoform	乳がん, 乳がん由来細胞 , 子宮, 精巣, 前立腺, 乳腺, 卵巣など
B isoform	乳がん, 乳がん由来細胞, 子宮, 精巣, 前立腺, 乳腺など
C isoform	子宮, 卵巣 , 精巣, 前立腺, 乳腺, 脳など
D isoform	乳がん, 乳がん由来細胞
E isoform	肝臓
F isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
T isoform	精巣, 精巣上体
マウス	
A isoform	子宮*, 卵巣*
C isoform	下垂体, 子宮, 卵巣 , 精巣上体, 精巣, 副腎, 肝臓, 脳など
F isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
H isoform	肝臓, 精巣上体, 精巣, 腎臓
ラット	
0/B isoform	下垂体, 子宮, 卵巣 , 精巣上体, 精巣, 脳, 副腎, 肝臓など
0N isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
0S isoform	生殖・非生殖器官を含む幅広い臓器
0U isoform	精巣

各アイソフォームの中でも特に顕著な発現を示す臓器・細胞に太字・下線を付与している。

*ただし、マウス A アイソフォームの発現は極めて低い。

著者らの実験結果と文献^{10, 11, 13, 19, 21, 24, 26}を参考に表を作成した。

られる。その一方でヒト T アイソフォームに関しては翻訳開始コドン近傍の2つの非翻訳 AUG により、転写効率が大幅に抑制される²⁷。

4. N 末端伸長・欠損型 ER α 変異体

選択的なプロモーター使用が、その後の選択的スプライシングパターンに影響を及ぼすことが知られている²⁹。ER α 遺伝子においても、アイソフォーム特異的に中間エクソンの挿入や exon 1 のスキッピングが引き起こされる。そして、これら挿入やスキッピングにより、N 末端伸長・欠損型 ER α 変異体が生じうる。

ヒト ER α 遺伝子 exon 1 上に存在する開始コドン上流には in frame な終止コドンが存在する。そのため、5'-領域に存在する中間エクソンの挿入によって、N 末端伸長型 ER α 変異体をコードする転写産物は産生されない。その一方で、マウス・ラットでは in frame な終止コドンが存在しないため、一部の中間エクソン挿入により N 末端伸長型 ER α 変異体をコードした mRNA が生じうる^{17,21}。マウスおよびラット N 末端伸長型 ER α 変異体とそれらの N 末端アミノ酸配列を Fig. 3A, 3B に示す。マウス・ラットから多数の N

末端伸長型 ER α 変異体が産生されうるが、それら変異体の機能は未同定である。

N 末端欠損型 ER α 変異体は、exon 1 の選択的スキッピングによりプロモーター特異的に産生される。Exon 1 の選択的スキッピングにより生ずる N 末端欠損型 ER α 変異体は、exon 2 上に存在する開始コドンから翻訳され、翻訳産物が 46 kDa の大きさを持つことから ER α 46 と呼ばれている。N 末端転写活性化領域を欠損するが、DNA 結合領域、ヒンジ領域、リガンド結合・C 末端転写活性化領域を保持する (Fig. 3 C)。

ER α 46 変異体 mRNA は、ヒトでは E および F プロモーター特異的に産生される。ヒト E アイソフォームでは E1-E2-2, E1-2 および E1-N2-E2-2 変異体が、ヒト F アイソフォームでは F-E2-2, F-2 および F-E2-E3-2 変異体が ER α 46 変異体をコードする^{19,20}。マウスでは F プロモーター特異的に産生され、F1-2 および F1-F2-2 変異体が報告されている²⁵。ラットでは OS プロモーター特異的に産生される。ラット OS アイソフォームには中間エクソンが選択的に挿入する多数の変異体が存在するが exon 1 欠損型変異体は OS-2 変異体のみである^{17,26}。

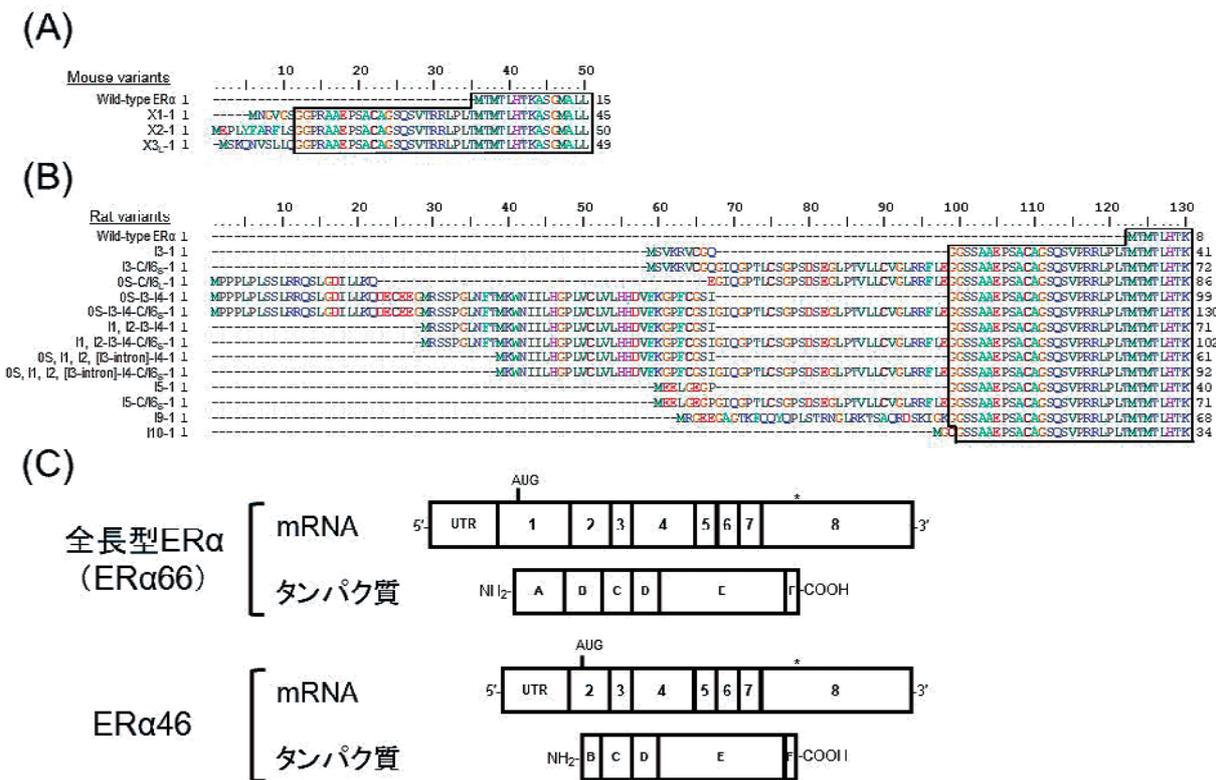


Fig. 3 N末端伸長・欠損型 ERα 変異体

マウス (A), ラット (B) N末端伸長型 ERα 変異体の N末端アミノ酸配列を示す。N末端伸長型 ERα 変異体はマウス Fプロモーターとラット OSプロモーターの選択的使用と中間エクソンの挿入によって産生される。図中の「I1, I2-I3-I4-1」は I1-I3-I4-1 変異体と I2-I3-I4-1 変異体を表す。添字「L」と「S」は、スプライス部位の選択的使用により生じる長・短型の間エクソンをそれぞれ示している。また、スプライスドナー・アクセプター部位の選択的使用により、「I3-intron-I4」は1つの中間エクソンとして使用される。枠線は、exon 1上にコードされた共通アミノ酸配列を囲む。(C) 全長型 ERα (ERα66) と N末端欠損型 ERα 変異体である ERα46 の mRNA とタンパク質の構造を模式的に示す。ERα46 mRNA は、選択的プロモーター使用と exon 1の選択的スキッピングにより産生され、exon 2上の開始コドンから翻訳される。「*」は、終止コドンを示す。

ERα 遺伝子から多数の選択的スプライス変異体が産生されるが、エクソンスキッピング型 ERα 変異体の中で exon 1 欠損型変異体は主要な発現を示し、正常臓器や培養細胞由来のタンパク質試料から Western blotting 法による検出が可能である。さらに、ヒトでは E, F アイソフォームの中で exon 1 欠損型変異体の発現比率が比較的高く、臓器によりその含有比率が異なることから¹⁹、ヒト ERα46 変異体はヒト生体内で何らかの生理作用を持つことが推測される。ERα46 変異体は、単独ではリガンド依存的転写活性化を示すが、全長型 ERα との共存下では全長型 ERα の転写活性化を非常に強く抑制する³⁰。また、転写活性化能が細胞内コンテキストの影響を強く受けることが知られている²⁶。さらに、近年、MCF-7 細胞におけるヒト ERα exon 1 欠損型変異体産生の分子機構が報告されている^{31,32}。

5. おわりに

ヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5'-領域は、ヒト・マウス F およびラット OS、ヒト・マウス C およびラット O/B で構造および発現パターンが種間で保存されている。その一方で非翻訳中間エクソンおよびそれらの選択的挿入パターンには著しい種差が存在する。そのため、ERα 遺伝子の 5'-領域および mRNA の 5'-UTR を解析する際は種による差異について特に注意が必要である。

ヒト・マウス・ラット ERα 遺伝子の 5'-領域の構造、各アイソフォームの発現、選択的スプライスパターンの解析は近年著しく進展している。そのため、各アイソフォームの生理学的意義・生物活性のさらに詳しい探索が重要な課題となっている。また、ERα 遺伝子の多重プロモーターを制御する遠位の遺伝子制御領

域を含めた包括的な解析はいまだ十分でなく、今後の ER α 遺伝子発現制御機構研究の課題である。

文 献

- Couse JF, Korach KS: Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrine Reviews* 1999; 20: 358-417.
- Matthews J, Gustafsson JA: 2003. Estrogen signaling: a subtle balance between ER alpha and ER beta. *Molecular Interventions* 2003; 3: 281-292.
- Kos M, Reid G, Denger S, Gannon F: Minireview: genomic organization of the human ERalpha gene promoter region. *Molecular Endocrinology* 2001; 15: 2057-2063.
- Hirata S, Shoda T, Kato J, Hoshi K: Isoform/variant mRNAs for sex steroid hormone receptors in humans. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14: 124-129.
- Ponglikitmongkol M, Green S, Chambon P: 1988. Genomic organization of the human oestrogen receptor gene. *EMBO Journal* 1988; 7: 3385-3388.
- Keaveney M, Klug J, Dawson MT, et al.: Evidence for a previously unidentified upstream exon in the human oestrogen receptor gene. *Journal of Molecular Endocrinology* 1991; 6: 111-115.
- Piva R, Gambari R, Zorzato F, Kumar L, del Senno L: Analysis of upstream sequences of the human estrogen receptor gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1992; 183: 996-1002.
- Grandien K: Determination of transcription start sites in the human estrogen receptor gene and identification of a novel, tissue-specific, estrogen receptor-mRNA isoform. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1996; 116: 207-212.
- Thompson DA, McPherson LA, Carmeci C, deConinck EC, Weigel RJ: Identification of two estrogen receptor transcripts with novel 5'exons isolated from a MCF7 cDNA library. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1997; 62: 143-153.
- Flouriot G, Griffin C, Kenealy M, Sonntag-Buck V, Gannon F: Differentially expressed messenger RNA isoforms of the human estrogen receptor-alpha gene are generated by alternative splicing and promoter usage. *Molecular Endocrinology* 1998; 12: 1939-1954.
- Brand H, Kos M, Denger S, et al.: A novel promoter is involved in the expression of estrogen receptor alpha in human testis and epididymis. *Endocrinology* 2002; 143: 3397-3404.
- White R, Lees JA, Needham M, Ham J, Parker M: Structural organization and expression of the mouse estrogen receptor. *Molecular Endocrinology* 1987; 1: 735-744.
- Kos M, O'Brien S, Flouriot G, Gannon F: Tissue-specific expression of multiple mRNA variants of the mouse estrogen receptor alpha gene. *FEBS Letters* 2000; 477: 15-20.
- Koike S, Sakai M, Muramatsu M: Molecular cloning and characterization of rat estrogen receptor cDNA. *Nucleic Acids Research* 1987; 15: 2499-2513.
- Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Kato J: 1996b. The novel untranslated first exon "exon 0N" of the rat estrogen receptor gene. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996; 225: 849-854.
- Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Hoshi K, Kato J: The untranslated first exon 'exon 0S' of the rat estrogen receptor (ER) gene. *FEBS Letters* 1996; 394: 371-373.
- Ishii H, Kobayashi M, Sakuma Y: Alternative promoter usage and alternative splicing of the rat estrogen receptor alpha gene generate numerous mRNA variants with distinct 5'-ends. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2011; 118: 59-69.
- Okuda Y, Hirata S, Watanabe N, Shoda T, Kato J, Hoshi K: Novel splicing events of untranslated first exons in human estrogen receptor alpha (ER alpha) gene. *Endocrine Journal* 2003; 50: 97-104.
- Kobayashi M, Ishii H, Sakuma Y: Identification of novel splicing events and post-transcriptional regulation of human estrogen receptor alpha F isoforms. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2011; 333: 55-61.
- Ishii H, Kobayashi M, Munetomo A, Miyamoto T, Sakuma Y: Novel splicing events and post-transcriptional regulation of human estrogen receptor alpha E isoforms. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013; 133: 120-128.
- Ishii H, Sakuma Y: Complex organization of the 5'-untranslated region of the mouse estrogen receptor alpha gene: identification of numerous mRNA transcripts with distinct 5'-ends. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2011; 125: 211-218.
- Kato J, Hirata S, Koh T, Yamada-Mouri N, Hoshi K, Okinaga S: The multiple untranslated first exons and promoters system of the oestrogen receptor gene in the brain and peripheral tissues of the rat and monkey and the developing rat cerebral cortex. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 1998; 65: 281-293.
- Osada N, Hirata S, Shoda T, Hoshi K: The novel untranslated exon "exon 0T" encoded between the exon 0 and exon 1 of the rat estrogen receptor alpha (ER alpha) gene. *Endocrine Journal* 2001; 48: 465-472.
- Higuchi T, Gohno T, Nagatomo T, et al.: Variation in use of estrogen receptor- α gene promoters in breast cancer compared by quantification of promoter-specific messenger RNA. *Clinical Breast Cancer* 2014; 14: 249-257.
- Sanyal A, Riggs BL, Spelsberg TC, Khosla S: Bone marrow stromal cells express two distinct splice variants of ER-alpha that are regulated by estrogen. *Journal of Cellular Biochemistry* 2005; 94: 88-97.
- Hattori Y, Ishii H, Morita A, Sakuma Y, Ozawa H: Characterization of the fundamental properties of the N-terminal truncation (Δ exon 1) variant of estrogen receptor α in the rat. *Gene* 2015; 571: 117-125.
- Kos M, Denger S, Reid G, Gannon F: Upstream open reading frames regulate the translation of the multiple mRNA variants of the estrogen receptor alpha. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277: 37131-37138.
- Turner JD, Vernocchi S, Schmitz S, Muller CP: Role of the 5'-untranslated regions in post-transcriptional

- regulation of the human glucocorticoid receptor. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1839: 1051–1061.
29. Xin D, Hu L, Kong X: Alternative promoters influence alternative splicing at the genomic level. *PLoS One* 2008; 18: e2377.
 30. Flouriot G, Brand H, Denger S, et al.: Identification of a new isoform of the human estrogen receptor-alpha (hER-alpha) that is encoded by distinct transcripts and that is able to repress hER-alpha activation function 1. *EMBO Journal* 2000; 19: 4688–4700.
 31. Ohe K, Miyajima S, Abe I, et al.: HMGA1a induces alternative splicing of estrogen receptor alpha in MCF-7 human breast cancer cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2018; 182: 21–26.
 32. Ohe K, Miyajima S, Tanaka T, et al.: HMGA1a Induces Alternative Splicing of the Estrogen Receptor-alpha Gene by Trapping U1 snRNP to an Upstream Pseudo-5' Splice Site. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2018; 5: 52.

(受付 : 2018 年 8 月 21 日)

(受理 : 2018 年 9 月 27 日)
