

〈教育講演 1〉

女性のライフステージとエストロゲン
—アロマターゼとの関わり—

生水真紀夫

千葉大学大学院生殖医学

女性のライフステージとエストロゲン

—アロマターゼとの関わり—

生水真紀夫

千葉大学大学院生殖医学

概要：エストロゲンは、女性のライフサイクルに応じて大きく変動する。この変動は、子宮筋腫・子宮内膜症をはじめ、更年期障害・子宮体がん・骨粗鬆症など女性特有の疾病に深く関わっている。当然のことながら、エストロゲンの変動は、思春期・妊娠分娩・老化など生理的な変化にも深く関わっている。本講演では、女性のライフサイクルにおけるエストロゲンの生理的役割を、合成酵素であるアロマターゼの発現プロモーターの観点から整理して解説した。

1. ライフサイクルの始まりである胎児期には、胎盤型アロマターゼプロモーターの働きにより、胎盤にはアロマターゼが強く発現している。このアロマターゼは、母体卵巣や副腎など外来性のアンドロゲンを処理し、胎児にアンドロゲンフリーの環境を提供している。これにより、女性の胎内においても確実な性分化が保証されている。

2. エストロゲンは、思春期の骨端閉鎖に必須である。骨では、腺外プロモーターによりアロマターゼが発現し、エストロゲン (*in situ* estrogen) が産生される。この量は年齢と共に漸増する。*In situ* estrogen は、当初骨成長を加速し身長を急伸させるが、やがて骨端の閉鎖と骨塩量の増加をもたらす。このような骨成長における *in situ* estrogen の役割は、男性においても同様である。

3. 性成熟期には、卵胞には卵巣型プロモーターが発現して、多量のエストロゲンが産生される。このエストロゲンは、妊娠の成立にむけて重要な役割を果たす。

4. 閉経後には、卵巣からのエストロゲン分泌が閉止し、エストロゲン欠乏による様々な変化(老化)が進行する。一方、脂肪や乳腺のアロマターゼ発現は加齢に伴い徐々に増加し、更年期には局所組織内エストロゲン濃度が若年者よりむしろ高値となることがある。このエストロゲンは、閉経後乳がんの発育進展と関連している。さらに加齢が進むと、脂肪のアロマターゼ発現はさらに増加するが、エストロゲン合成の基質である血中アンドロゲンが漸減するために、結局、組織内エストロゲンも低下していく。

(日女性医学誌 2013;20:432-438)

キーワード：エストロゲン、アロマターゼ、ライフステージ

はじめに

エストロゲンは、女性のライフサイクルに応じて大きく変動する。この変動は、思春期・妊娠分娩・老化など女性の経年的な変化に深く関わっている。

エストロゲンの変動は、女性の病的変化にも深く関わっている。このような病態としては、子宮筋腫・子宮内膜症、自己免疫疾患・乳がん・子宮体がんのほか、更年期障害・骨粗鬆症などがある。子宮筋腫をはじめとする疾患はエストロゲン作用の亢進に、更年期障害

などは逆にエストロゲン作用の枯渇に関連して発症する。前者は生殖年齢にある女性が、後者は閉経後の高年者に発生する疾患で、ライフステージに伴うエストロゲンの変動と深く関わっている。

アロマターゼは、エストロゲン合成の最終段階を触媒する酵素である。その発現量がエストロゲン産生量を決定している。したがって、アロマターゼの発現調節は、エストロゲン産生量を介して女性のライフステージの推移に大きく関わっている。

われわれは、アロマターゼ遺伝子の発現制御について

での研究を行ってきた。アロマトラーゼは1遺伝子でありながら、複数のプロモーターを有する(多重プロモーター構造)。われわれは、これらの複数のプロモーターを機能的・構造的に3つのグループに分けることができることを示してきた。この分類は、複雑で多岐にわたるアロマトラーゼの生理的意義を理解するのを容易にする。

本講演では、このプロモーター分類に基づいて、アロマトラーゼ遺伝子の発現制御が女性のライフサイクルに果たす意義について解説を試みた。

1. アロマトラーゼ遺伝子

アロマトラーゼは、アンドロゲンの19位メチル基に2度に渡って水酸基を導入することで、最終的にA環を芳香化してエストロゲンに転換する酵素である(図1)。アンドロステンジオンを基質とした場合にはエストロンが、テストステロンからはエストラジオールが合成される。エストロンは生理活性が弱く、17β水酸化酵素(I型)によりエストラジオールに転換されて、エストロゲンとしての作用を発揮する。

アロマトラーゼ遺伝子(CYP19A1)は、9つの蛋白コードエクソン(exon2~10)とその上流のプロモーター領

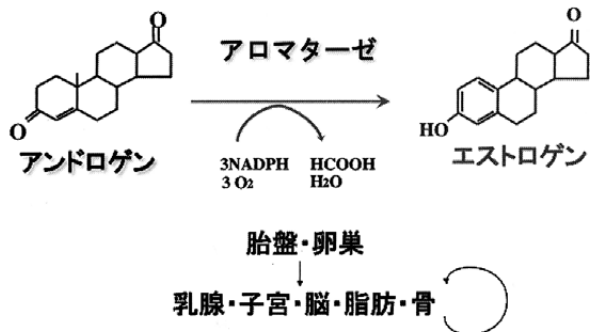


図1 アロマトラーゼの触媒反応と発現臓器

域よりなる。プロモーター領域には、少なくとも10種類の発現プロモーター(とそれぞれに対応するexon1)があり、臓器および時期特異的に発現が制御されている(図2)。

最も上流には、胎盤型プロモーター(exon I.1)が存在している。その下流には、乳腺・脂肪・皮膚・骨(exon I.4, I.7, I.6, I.2), 肝臓(exon I.5), 脳(exon I.f)がある。これらは、かつてエストロゲン標的臓器と見なされていた臓器に発現するプロモーターである。産生されたエストロゲンは、それぞれの組織内で主に作用する *in situ* estrogen であり、ここでは性腺外型プロモーター(extraglandular promoters)と呼ぶことにする。最も下流で、蛋白コード領域に接して存在する一群のプロモーター(I.6, I.3, PII)は、性腺(おもに卵巣)に発現するプロモーター(性腺型プロモーター)である。

かつては、エストロゲンには胎盤と卵巣とで産生され、血液を介して標的臓器に運ばれて作用する内分泌作用のみが知られていた。このため、卵巣と胎盤を分泌腺(glandular), それ以外を extraglandular と表現している。

以下、本講演では①胎盤型プロモーター、②腺外型プロモーター、③性腺型プロモーターの3つに分けてその意義を解説する。

2. 胎児期

胎児期には、大量のエストロゲンが胎盤で合成され母体血中に分泌され、最終的に母体尿中に排泄される。その量は極めて多量で、妊娠後期には30mg/dayに達する。これは、成人のコルチゾール合成量に匹敵する量である。このエストロゲンは、胎児副腎で合成されたデヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone, DHEA)が胎盤に運ばれて、活性型のアンドロゲンを経て最終的に胎盤のアロマトラーゼによりエ

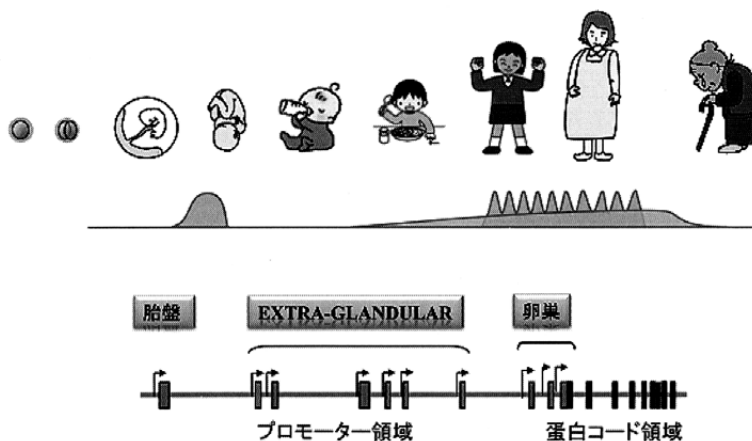


図2 女性のライフステージとエストロゲン

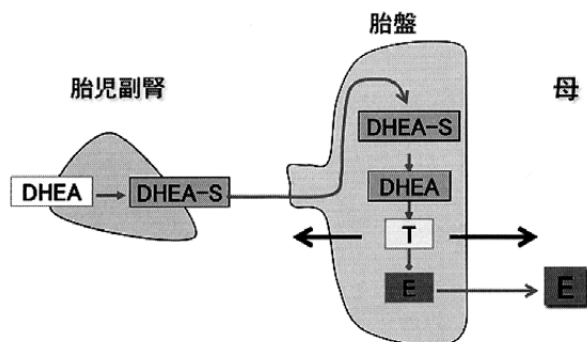


図3 胎盤でのエストロゲン産生経路

ストロゲンに転換されたものである(図3)。

かつて、この大量に合成分泌される胎盤由来エストロゲンは、妊娠維持や分娩の遂行に必須と考えられていた。1992年に、われわれはアロマトラーゼ欠損症の第一例目を報告し、この考えが誤っていることを初めて指摘した¹⁾。すなわち、アロマトラーゼ遺伝変異のために胎盤性エストロゲンが欠損した症例においても、生児を得ることができた。したがって、胎盤性エストロゲンは妊娠分娩に必須ではないと結論された。

ところが、アロマトラーゼ欠損症の観察からそれまで思いもつかなかった胎盤アロマトラーゼの役割が明らかになった。すなわち、アロマトラーゼ欠損症の女児とその母親は、妊娠中に強い男性化兆候を示したのである。女児の大陰唇は完全に癒合していた。また、母親には、顔貌の変化・声の低音化・肝障害・色素沈着・陰核肥大などの症状が認められた。胎児副腎性アンドロゲンがエストロゲンに変換できず、エストロゲン前駆体であるテストステロン(活性型アンドロゲン)が蓄積したことによって生じた男性化であった。

このことは、エストロゲンは妊娠分娩に必須ではないが、アロマトラーゼがアンドロゲンから母児を守るという点で極めて重要な役割を担っていることを示唆している(図4)。すなわち、アロマトラーゼはアンドロゲンを水酸化することで男性ホルモン作用をなくし、水溶性にして母体血中を介して尿中排泄を促進していると理解される。

胎盤アロマトラーゼが、アンドロゲン処理に作用していることを示唆する証左は、ヒト以外の動物の観察からも得られている。たとえば、齧歯類の胎盤にはアロマトラーゼが全く発現していない。齧歯類のメス胎児は、子宮内で隣り合わせになった雄胎児精巣由来のアンドロゲンにより外性器に男性が生じる。ハイエナでは、妊娠中期以降に胎盤アロマトラーゼの発現が著しく低下し、母体卵巣由来のアンドロゲンにより母獣と胎児の男性化が生じる²⁾。メスは強い男性化を示し、排卵障害や会陰の融合から分娩障害(第1子は死産になるとい

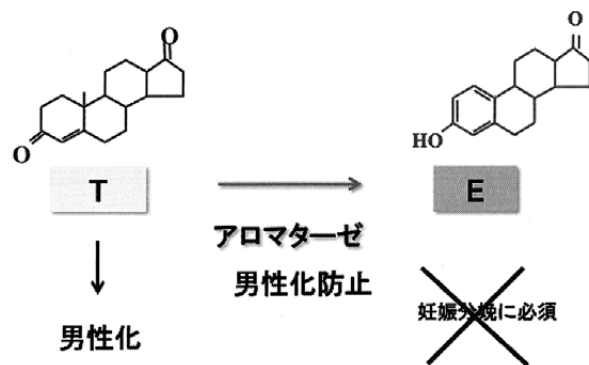


図4 胎盤アロマトラーゼの意義

う記載もある)をきたす。体も雄より大きく、社会性も雄より優位である。より強く男性化したメスは、生殖機能の面では不利であるが、弱いメスを凌駕して性交に成功するなど結果的には繁殖に成功しやすい。同様の例は、霊長類であるキツネザルなどにも見ることができる³⁾。

有胎盤類では、胎内で胎児の性分化が進行する。雄胎児は、アンドロゲンにより雄へと分化し、アンドロゲンのないメス胎児はメスへと分化する。このシステム(XX/XY型)は、エストロゲンを大量にもつメスの体内での性分化に適した分化システムである。鳥類などのように卵性の生物では、エストロゲンでメスに分化する性分化システム(ZZ/ZW型)を採用しているものがあるが、このようなシステムでは胎生動物はすべてメスに分化してしまうことになり、胎生には適さない。

したがって、胎生動物がXX/XY型の性分化を採用したのは必然であり、完璧なように見える。しかしながら、このシステムが正しく作動するには必須となる前提があることに気付く。すなわち、胎児に外来性のアンドロゲンが持ち込まれないことである。先に述べたように、母体では副腎・卵巣でアンドロゲンを産生しており、時には多量のアンドロゲンが妊娠中に分泌される(黄体腫やhyperreactio ovariiなど)。また、多胎動物では、同腹のオス胎児からアンドロゲンが供給される可能性がある。さらに、メス胎児自身の卵巣がアンドロゲンを合成する種もある。

これらの外来性アンドロゲンノイズから、胎児を守っているのが胎盤アロマトラーゼである。胎盤への入口でゲートキーパーとして、アンドロゲンをブロックし、胎児にアンドロゲンフリーのコンパートメントを提供しているのである(図5)。

最近の研究から、霊長類は4000万年前に、最も強力な胎盤性プロモーターを獲得したことが明らかになってきた。その結果、霊長類は胎生動物のなかで最も性差の明瞭な種となっている。現在、胎盤性プロモーター

の進化の過程について詳細な解析を進めている。

3. 思 春 期

8歳ころから、下垂体からのゴナドトロピン分泌が増加し、卵巣でのエストロゲン分泌は徐々に増加する。血中エストロゲンは漸増し、乳腺発育や初経などの2次性徴が出現する。この時期に卵巣から分泌されるエストロゲンの重要な役割が、この2次性徴の発現にあることには疑いはない。

ところが、この時期のエストロゲンには2次性徴以外にも極めて重要な働きがあることがアロマターゼ欠損症の観察から明らかとなった。ここでは、そのうちのひとつである骨の成長発育における役割について述べる。

アロマターゼ欠損症の男性では、17歳を過ぎても骨端が閉鎖せず、身長伸びが続き、24歳には204cm

に達していた(図6)⁴⁾⁵⁾。また、骨塩量の低下が著明であった。この患者にエストロゲンを経口投与したところ、骨端は速やかに閉鎖して骨粗鬆症も改善が認められた。アロマターゼ欠損症男性では、血中アンドロゲン値は正常者より高い(精巣で産生されたアンドロゲンがエストロゲンに添加されないため、ゴナドトロピン抑制がかからず、精巣がさらに刺激されてアンドロゲン量が増加する)。このことは、男性においても骨端閉鎖にエストロゲンが必須であることを示している。

その後、別のアロマターゼ欠損症患者の観察から、思春期のエストロゲン補充では骨成長の促進が見られた後に骨端閉鎖に向かうこと⁶⁾、血中エストラジオール16pg/mlが骨端の閉鎖の閾値と推定されることが明らかにされた。

一方、アロマターゼ過剰症男性の観察から、エストロゲン過剰が骨成長の加速と骨端閉鎖を促進することも確認された⁷⁾。エストロゲンが高値となる症例では、7歳頃より身長の急伸が始まり12歳ころまでに骨端が閉鎖する。その結果、最終身長は低くなる。

これらの観察から、思春期におけるエストロゲンは成長の急伸・骨端の閉鎖・骨量の増加に、必須であることは明らかである。では、このエストロゲンはどこで産生されるのであろうか。

図7に、GnRH受容体の完全欠損による低ゴナドトロピン性腺機能低下症女性の成長曲線を示す。原発性無月経を主訴に18歳で受診した。これまでに、エストロゲン補充を受けたことはなく、血中エストラジオール値は9.3pg/mlで、2次性徴は全く認められなかった。初診時の身長は167cmで予測身長より6cm高かった。身長の急伸は認められず、15歳を過ぎても緩やかな身長の伸びが続いた後、17~18歳頃に骨端が

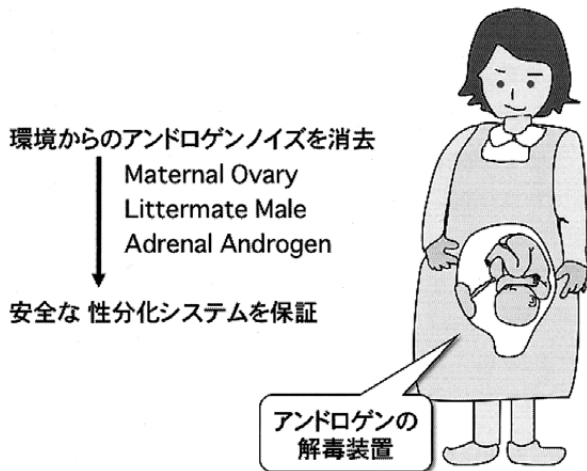


図5 胎盤アロマターゼ

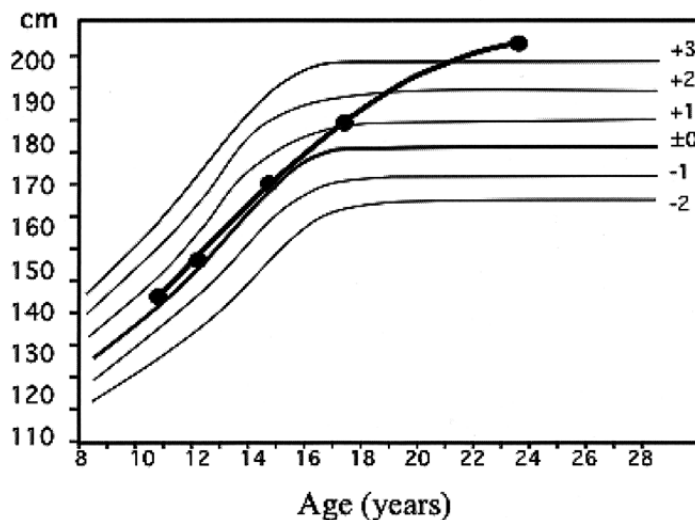


図6 アロマターゼ欠損症男性の成長曲線
Morishima et al. JCEM 1995

発育曲線

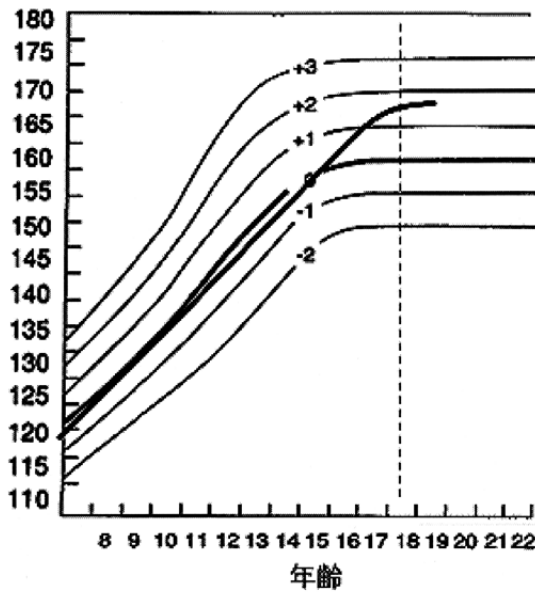


図7 GnRHR欠損症 18歳女性

閉鎖して身長伸びが停止していた。ゴナドトロピンは、感度(0.1mIU/ml)以下で卵巣からのエストロゲン分泌は認められず、卵巣以外からのエストロゲンにより骨端が閉鎖していた。血中エストラジオール値は、終始16pg/ml以下であったであろうことを考慮すると、血中を介したエストロゲンの作用ではなく、骨内で産生されたエストロゲンの作用が最も考えやすい。すなわち、骨で産生された *in situ* estrogen が血中を介さずに骨端に作用したものと推定される。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の男性患者でも、骨端閉鎖は若干遅延するものの外来性エストロゲン投与なしに進行することが知られている。

以上より、生理的な骨端閉鎖にエストロゲンが必須であることは明白であり、このエストロゲンは骨由来と推定される。骨や皮下脂肪のアロマトラーゼは経年的に発現量が増加することが知られていることから、思春期の骨端閉鎖過程は表1のように理解することができる。すなわち、正常男性では、思春期においては漸増する骨産生エストロゲン (*in situ* estrogen) の働きによりおおむね17歳頃までに骨端の閉鎖が進行する。この骨アロマトラーゼの発現プロモーターは、腺外プロモーターによるもので、プロスタグランジンやサイトカインなど骨内の局所因子により発現が制御される。一方、正常女性では、この骨由来エストロゲンに加えて、思春期早期にFSHにより卵巣からのエストロゲン産生が始まり、分泌されたエストロゲンが血液を介して骨に作用しその閉鎖を加速させる。この結果、女性では遅くとも15歳までには骨端が閉鎖する。

表1 アロマトラーゼ(プロモーター)と骨閉鎖

	分泌源(プロモーター)		骨端閉鎖完了年齢(歳)
	骨 E2 (I4)	卵巣 E2 (PII)	
女性	+	++	15
男性	+	-	17
GnRHR欠損症	+	-	17
アロマトラーゼ欠損症	-	-	なし

低ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、卵巣由来のエストロゲンによる骨端閉鎖の促進が生じないため、男性とほぼ同様に骨由来エストロゲンにより17歳頃に閉鎖が生じることになる。一方、アロマトラーゼ欠損症では、蛋白コード領域の変異のためにアロマトラーゼが作動せず、エストロゲンが全く産生されないために骨端の閉鎖が起こらない。

このように、思春期には腺外プロモーターにより発現するアロマトラーゼが骨端閉鎖を進行させるが、下垂体ホルモンにより活性化されて発現する卵巣由来のアロマトラーゼが骨端閉鎖を加速させる。男性でも、思春期に活性化される性腺(精巣)がエストロゲンを産生して骨端閉鎖を促進している可能性はあるが、その関与の程度は低い。

4. 性成熟期

性成熟期には、卵胞は大量のエストロゲンを産生し血中に分泌する。このエストロゲンが、子宮内膜をはじめとする様々な標的臓器に妊孕に向けて同調した効果をもたらす。

この時期のエストロゲンが、妊孕を目的としたホルモンであることには疑いがない。このエストロゲンの妊孕ホルモンとしての作用は、女性の体には犠牲を強いるものであり危険ですらある。すなわち、妊孕にむけてエストロゲン値は上昇するが、妊娠が成立しない場合には子宮筋腫や内膜症、子宮体癌などエストロゲン関連疾患の発生をもたらすことになる。

この意味で、更年期等におけるエストロゲン補充には十分な注意が必要であるといえよう。すなわち、エストロゲンの効用と考えられる作用の多くは妊孕にむけた女性機能の獲得維持と関連しているように思われ、一方で過量な投与では個体には害をなすこともある。

性成熟期には、エストロゲンは卵胞により産生され、血中に分泌されて内分泌的な作用を示すが、そのほかに卵胞局所でも作用し卵成熟や卵胞の運命の決定などに関与していることが示唆されている。

5. 閉経期

50歳頃には、卵胞がほぼ枯渇し、卵巣からのエストロゲン分泌は停止する。これにより、血管運動神経症状・動脈硬化・腔粘膜の萎縮などいわゆる更年期症状や老化などの症状が進行する。閉経後女性の血中エストロゲン値は、同年齢男性よりもむしろ低い⁸⁾。

ところが、乳がんや子宮体癌のピークが閉経後に認められる。このエストロゲン依存性とされる疾患が閉経後も増加する現象は一見不思議であったが、局所エストロゲンが関与していることが乳がんなどで明らかになっている。すなわち、乳がん組織とその周囲の乳腺組織では、局所の組織内にアロマターゼが発現しておりエストロゲンが産生されている。その濃度は、閉経前の女性のそれよりむしろ高い。このアロマターゼには性腺外アロマターゼと性腺型アロマターゼの両方が関与している。

この乳腺組織などに発現するアロマターゼは、血中より供給される副腎性アンドロゲンを原料としてエストロゲンを産生する。この副腎性アンドロゲンは、加齢により70歳頃から比較的急速に減少していくため、局所産生エストロゲンも高齢者では減少していく。

6. 生物進化とエストロゲン・アロマターゼプロモーター

女性のライフステージにともなうエストロゲンの意義について、アロマターゼ遺伝子との関連を加味して、解説を試みた。

エストロゲンは、バクテリアの時代から合成されていた物質である。生物は進化の過程で、さまざまな目的にエストロゲンを使ってきた。陸上に進出するにあたり、カルシウムを骨に貯蔵するためのホルモンとして使用してきた。生涯を通じて成長を続ける齧歯類などでは、骨の成長とカルシウム貯留の両方の作用を併せ持つことは合理的であったと思われる。さらに、成獣では成長を止める必要が生じたときにも、エストロゲンに骨端閉鎖作用を持たせたのであろう。

恐竜が闊歩する時代に出現したほ乳類は、こどもを体内に入れて恐竜から逃げることで生き延びることができた。進化がすすみ、脳の発育に時間がかかるようになり妊娠期間が延びると、妊娠期間中に性分化が進行するという事態が生じた。♀のアンドロゲンレベルは♂に比べて低いものの、ゼロではない。さらに、胎児卵巣や副腎もアンドロゲンを産生することから、これらの外来性アンドロゲンを処理し、胎児にアンドロゲンフリーの環境を提供するために胎盤にアロマターゼを発現させたと考えられる。母体と胎児との境界面にあたる胎盤では、絨毛細胞が細胞融合して合法体細

胞を形成しており、細胞間隙がなくなり物理的にも緊密な境界が作られている。ここにアロマターゼを発現させることで、もれなくアンドロゲンを処理できるという戦略である。当初はこの戦略が奏功した。手当たり次第様々なアロマターゼプロモーターが胎盤での発現に用いられた。ウシでは卵巣型プロモーターが、ウマでは脳型プロモーターなどが胎盤での発現に使われた。しかし、進化の頂点にある霊長類では副腎性アンドロゲンを大量に産生するようになり、それまでのアロマターゼプロモーターでは発現量が弱く、処理しきれなくなった。そのため、合胞体細胞特異的プロモーター（胎盤型プロモーター）をあらたに獲得した。このプロモーターはそれまでのCYP19A1の固有プロモーターとは全く異なる性格のプロモーターで、強力かつ無制御に発現するプロモーターである。これにより、霊長類は、最も強力なアンドロゲン処理システムを構築し、結果的にもっとも性差の大きな種となったと考えられる。霊長類以外の多くが、出生時には外性器による性差の判別が困難であることは対照的である。最近のゲノムデータの解析から、この胎盤型プロモーターは、合法体細胞の形成に関与するシンシチン2蛋白とおなじ内因性レトロウイルス起源であることが明らかとなっている。

7. おわりに

最後に、女性のライフステージにおけるアロマターゼの役割をプロモーターの面から整理しておく（図2）。

胎児期には、胎児にアンドロゲンフリーの安全な環境を供給するために胎盤型プロモーターが発現する。これにより、胎内での安全な性分化が保証されている。腺外プロモーターの発現は、年齢と共に増加していく。骨内で産生されたエストロゲンは骨成長に作用する。このエストロゲンが一定量に達して、骨端は17歳頃までに閉鎖する。

個体が成長し、妊孕に適する時期が近づくと、卵巣型プロモーターが活性化され、卵巣からのエストロゲン分泌が始まる。2次性徴に続いて、規則的な月経周期が開始される。卵巣由来エストロゲンは、骨端の閉鎖を促進させる。

図2に示すように、アロマターゼの発現の開始時期とゲノム上の一はおおむね一致しているように見える。これは、妊孕に直接関連したプロモーターすなわち最も古くからあるCYP19A1固有プロモーター（卵巣型プロモーター）が蛋白コード領域に連続して存在していること、進化の最終過程で獲得した胎盤型プロモーターがCYP19A1近傍に組み込まれた際、確率的に最も遠い位置になる可能性が高かったために生じた

構造であろう。

文 献

1. Shozu M, Akasofu K, Harada N. Mutations in the aromatase gene and their effect. *Fertil Steril* 58(5): 1084—1085, 1992
2. Conley AJ, et al. Placental expression and molecular characterization of aromatase cytochrome P450 in the spotted hyena (*Crocuta crocuta*). *Placenta* 28(7): 668—675, 2007
3. Drea CM. Endocrine correlates of pregnancy in the ring-tailed lemur (*Lemur catta*): implications for the masculinization of daughters. *Horm Behav* 59(4): 417—427, 2011
4. Morishima A, et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80(12): 3689—3698, 1995
5. Carani C, et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 337(2): 91—95, 1997
6. Bouillon R, et al. Estrogens are essential for male pubertal periosteal bone expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 89(12): 6025—6029, 2004
7. Shozu M, et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene. *N Engl J Med* 348(19): 1855—1865, 2003
8. Khosla S, et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86(8): 3555—3561, 2001

What role aromatase plays during the life stage in female?

Makio Shozu

Department of Reproductive Medicine, Postgraduate School of Chiba University

Summary: Estrogen plays essential roles in life stage events of female. The production rate of estrogen is determined primarily by the expression of aromatase, a unique estrogen-synthesizing enzyme, which is regulated by alternative use of promoters of aromatase genes (CYP19A1). Physiological roles of estrogen on the life stage events were discussed from the point of view of aromatase promoters. During the pregnancy, placenta constitutively expresses high level of aromatase by use of placental promoter (I.1) and converts fetal adrenal androgens to estrogen. This provides fetus external-androgen-free milieu to proceed with sexual differentiation safely in utero. At puberty, estrogen causes breast development and menarche. Estrogen is supplied from the ovary, where gonadal type of promoter (PII) is activated. Pubertal estrogen also plays crucial roles on bone physiology. Estrogen, synthesized in the bone through the activation of an extra-glandular type of promoter (I.4), accelerates bone growth and then causes epiphyseal closure. This action cannot be substituted by androgen even in male. During the reproductive age, estrogen is synthesized and secreted from follicles, plays essential role in conception. The promoter used for follicles is gonadal promoter (PII), the most ancient promoter, located the most proximal to the coding exons. After menopause, estrogen formation is obliterated from the ovary and serum level becomes lower compared to that in age-matched male. Instead gonadal promoter, extra-glandular promoters is activated in tissues such as breast, which may cause excess amount of in estrogen, which eventually leads to breast pathology. In conclusion, alternative use of promoters of CYP19A1 is involved in the life stage events of female, through the estrogen as a product as well as clearance of androgen as a potential threat for female.

(Menopause&Women's Health Jpn 2013;20:432-438)

Reprint requests: Makio Shozu, Department of Reproductive Medicine, Postgraduate School of Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba, 260-8670