

〈3〉動脈硬化進展抑制におけるエストロゲン作用の解明

馬屋原 豊

大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学

成長因子として知られるインスリン様成長因子I(IGF-I)は血管平滑筋において発現し動脈硬化進展に関わることが知られているが、例えば子宮筋組織において、その遺伝子発現はエストロゲンにより活性化される。同様のIGF-I誘導が仮に血管平滑筋でも生じると、エストロゲンは血管平滑筋を増殖させ動脈硬化進展に関わる可能性があるが、現実には、逆にエストロゲンは抗動脈硬化作用を有することが知られている。実際、それを裏付けるように、血管平滑筋におけるIGF-I遺伝子発現に男女差は認められず、こうしたestrogen-IGF-I axisの組織依存性を生む分子背景が注目される。

本研究においては、エストロゲンが有する抗動脈硬化作用の分子機構解明に向けて、エストロゲン応答性のIGF-I遺伝子活性化メカニズムを検討した。その結果、エストロゲン応答性IGF-I遺伝子発現には、通常のEREを介した系路に代わり、エストロゲン受容体によるFos/Junの翻訳後修飾を介したユニークな系路が関与することを見出した。その後、同系路はタモキシフェンの標的であることが明らかとなり、タモキシフェンの組織依存性抗エストロゲン作用に関与することが示された。このような組織依存的IGF-I遺伝子活性化／抑制化機構の存在は、エストロゲンの抗動脈硬化作用に深く関与する可能性がある。

一方、動脈硬化や糖尿病に伴い組織で活性化されるCキナーゼは、血管平滑筋組織においてエストロゲンと拮抗してIGF-I遺伝子を活性化し動脈硬化進展に寄与する可能性がある。そうした中で、我々はCキナーゼによるp90 ribosomal S6 kinaseの活性化が転写因子CCAAT/enhancer binding protein- β (C/EBP β)のリン酸化／活性化を介してIGF-I遺伝子プロモーターを活性化するというユニークな機構の存在を同定した(Umayahara Y et al. J. Biol. Chem., in press)。

参考文献

1. Umayahara Y., et al. Protein kinase C-dependent, CCAAT/enhancer binding protein beta-mediated expression of insulin-like growth factor I gene. J. Biol. Chem., (in press)
2. Umayahara Y., et al. Estrogen Regulation of the Insulin-Like Growth Factor-I gene Transcription Involves an AP-1 Enhancer. J. Biol. Chem., 269 : 16433 ~ 16442, 1994.