

〈10〉 心血管組織石灰化に対する性ホルモンの作用に関する検討

飯島 勝矢

東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座

我々は以前、ビタミンD投与によるラット血管石灰化モデルにおいて大動脈石灰化の程度にメスよりもオスの方が石灰化しやすいという「種差」が存在することを確認した。そして、そのメスにおける大動脈石灰化は卵巣摘出術による人工的閉経により促進し、女性ホルモンであるエストロゲン補充により抑制されることを見出した。よって、女性ホルモンであるエストロゲンは血管石灰化抑制作用を持ち合わせていることが示唆された。さらに、培養系においてヒト大動脈平滑筋細胞へのリン刺激による石灰化誘導（Ca沈着の定量と von Kossa 染色により測定）を我々はすでに確立しており、その分子機序としてNa依存性リン共輸送体によるメカニズムだけでなく、もう一つの重要な機序として「Growth arrest specific gene 6(Gas6)」とその受容体である「Axl」の cell survival pathwayの抑制を介したアポトーシスが石灰化に先行することを明らかにした。このモデルを用いて性ホルモンの石灰化に対する影響を検討したところ、リン刺激による培養系ヒト大動脈細胞の石灰化は β 2-estradiol投与により濃度依存性に抑制され、同時にリン刺激により誘導される細胞アポトーシス所見も β 2-estradiolにより抑制された。一方、男性ホルモンであるTestosteroneに関しても同様の検討を行ったところ、リン刺激による血管平滑筋細胞の石灰化とアポトーシス所見の両方ともTestosteroneにより抑制された。このTestosteroneの石灰化抑制作用はアンドロゲン受容体拮抗薬であるFlutamideの併用により打ち消され、逆にエストロゲン受容体拮抗薬であるICIの併用では打ち消されなかったことから、このTestosteroneの石灰化抑制効果はアンドロゲン受容体を介した作用であることが示唆された。さらに、Gas6/Axl/リン酸化Aktの経路をwestern blotにて検討したところ、リン刺激により抑制されたGas6とAxlおよびリン酸化Aktの発現がTestosterone投与により回復し、その効果もFlutamideにより打ち消された。以上より、Testosteroneの石灰化抑制作用はGas6/Axl/リン酸化Aktの経路の回復による抗アポトーシス作用を介することが強く示唆された。女性ホルモン・男性ホルモン共に血管石灰化抑制作用を持ち合わせる可能性が示唆され、今後詳細な分子機序の解明が必要不可欠である。

参考文献

- 1 . Son BK, Iijima K, et al. Gas6/Axl-PI3K/Akt pathway plays a central role in the effect of statins on inorganic phosphate-induced calcification of vascular smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology*, 556: 1-8, 2007.
- 2 . Son BK, Iijima K, et al. Statin Protects Human Aortic Smooth Muscle Cells from Inorganic Phosphate-induced Calcification by Restoring Gas6-Axl Survival Pathway. *Circulation Research*, 98: 1024-1031, 2006.
- 3 . Ota H, Iijima K, et al. Sirtinol, induces senescence-like growth arrest with attenuated Ras-MAPK signaling in human cancer cells. *Oncogene*, 25: 176-185, 2006.