

〈8〉女性ホルモンの動脈硬化抑制作用の解析

大道 正英

大阪大学大学院医学系研究科産科学婦人科学講座

エストロゲンの動脈硬化抑制機構において、血管への直接作用が脂質代謝改善等を介する間接作用よりも重要であると考えられている。エストロゲンの血管への直接作用には、従来の核内受容体を介し long-term に作用する genomic な作用と、核内受容体を介さず Rapid に作用する non genomic な作用があり、non genomic な作用は早期に生じる血管拡張作用を裏付ける意味で注目されている。従来、エストロゲンの non genomic 作用機構として血管内皮細胞膜上に存在する受容体を介して endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) を活性化し NO を産生し、その NO が血管平滑筋を弛緩させ血管が拡張する事が考えられていた。しかしながら、エストロゲンの eNOS 活性化機構は不明であった。最近、eNOS が Insulin の post-receptor signal transduction の key molecule である Akt の基質となる事が報告された。そこで我々は、血管内皮細胞においてエストロゲンの eNOS 活性化に Akt が関与する否かを検討した。ラット肺動脈内皮細胞に sv-40 を導入し transform した細胞株 TRLEC 及び HUVEC を用いた。 10^{-7} M 17β E2 投与により transient に eNOS が活性化され、 17β E2 による eNOS 活性化は estrogen receptor antagonist ICI で抑制されるが、actinomycinD 投与により核内転写を抑制しても抑制されなかった。この事よりエストロゲンの eNOS 活性化は non genomic な response である事が明らかになった。また、 10^{-7} M 17β E2 投与により transient に Akt が活性化され、Akt の活性化部分を消失させた遺伝子 Inactive Akt を TRLEC に導入すると 17β E2 による eNOS 活性化は有意に抑制された。この事よりエストロゲンの eNOS 活性化は Akt-dependent である事が明らかになった。さらに、エストロゲン受容体には α , β があるが、どちらの受容体を介しているかを検討した。ER α , β が発現していない CHO 細胞に ER α , β をそれぞれ発現させると ER α を発現させた時にのみ 17β E2 投与により Akt が活性化された。この様に、血管内皮細胞においてエストロゲンは ER α を介して Akt-dependent に eNOS が活性化され、エストロゲンの non genomic 作用機構の一つとして考えられる。

参考文献

1. Hisamoto K., Ohmichi M., et al. Estrogen induces the Akt-dependent activation of endothelial nitric oxid synthase in vascular endothelial cells. J. Biol. Chem., 276 : 3459 ~ 3467, 2001.