

〈7〉閉経に伴う血管緊張調節機構の変化とその分子メカニズムの解明

平野 勝也

九州大学大学院医学系研究院附属心臓血管研究施設

estrogenが内皮依存性血管弛緩反応を増強したとする報告は多いが、progesteroneの作用に関しては不明な点が多い。内皮由来弛緩物質の産生は細胞質 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) によって制御されており、内皮細胞 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇には容量性 Ca^{2+} 流入が重要な役割を果たすと考えられる。本研究では、内皮細胞における容量性 Ca^{2+} 流入に及ぼすprogesteroneおよび 17β -estradiolの効果を明らかにした。このために、fura-2負荷ブタ大動脈弁条片を用いて、表面蛍光測定法により内皮細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 変化を測定した。大動脈弁内皮細胞を $1\mu\text{M}$ thapsigarginで刺激すると、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は急速に上昇後、持続的上昇を示した。この持続的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇は細胞外に Ca^{2+} が無いと認められなかった。progesteroneは、この $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇の持続相を濃度依存性 (IC_{50} 値: $49.7\mu\text{M}$) に抑制した。一方、thapsigarginによる $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇の持続相に 17β -estradiolを投与すると一過性に $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は上昇したが、有意な抑制作用は認められなかった。一方、細胞外に Ca^{2+} が無い場合にthapsigarginが引き起こす一過性の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇に対しては、progesteroneおよび 17β -estradiolいずれも影響を及ぼさなかった。Fura-2蛍光の Mn^{2+} quenchingによる Mn^{2+} 流入速度を測定したところ、thapsigarginは Mn^{2+} 流入速度を促進した。progesteroneは、このthapsigarginによる Mn^{2+} 流入の促進作用を抑制したが、 17β -estradiolは何ら影響を及ぼさなかった。以上より、progesteroneは内皮細胞における容量性 Ca^{2+} 流入を抑制することが明らかとなった。progesteroneと 17β -estradiolは内皮由来弛緩物質の産生に対して拮抗作用を有することが示唆された。

参考文献

1. Toshima J., Hirano K., et al. Differential effects of progesterone and 17β -estradiol on the Ca^{2+} entry induced by thapsigargin and endothelin-1 in *in situ* endothelial cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1499: 109 ~ 121, 2000.
2. Kroiwa-Matsumoto M., Hirano K., et al. Mechanisms of the thapsigargin-induced Ca^{2+} entry in *in situ* endothelial cells of the porcine aortic valve and the endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery. *British Journal of Pharmacology*, 131:115 ~ 123,2000.
3. Shintani Y., Hirano K., et al. Enhanced contractile response to thrombin in the pregnant rat myometrium. *British Journal of Pharmacology*, 131: 1619 ~ 1628, 2000.