

315 ヒト血管平滑筋細胞に対する
17 β -estradiol, progesteroneの増殖能に対する作用。

名古屋大

鈴木明彦、水野公雄、稲生 靖、友田 豊

[目的] 臨床的に閉経後エストロゲン補充療法が抗動脈硬化作用を有する事は知られているが、その作用機序には不明な点が多い。又、子宮内膜癌や乳癌発症予防の為には、プロゲスチン併用が必要であるが、プロゲスチンを併用した際、エストロゲンのもつ抗動脈効果作用に拮抗する可能性がある。そこで我々は、培養系に移した正常中膜血管平滑筋細胞が動脈硬化型に形質変化する事を利用し、正常ヒト大動脈中膜血管平滑筋細胞(SMC)の増殖に対する17 β -estradiol, progesterone単独、及び共存下での影響を検討した。[方法] 45才女性由来の6継代目培養SMCを用い、ウエスタンブロット法にて、エストロゲン-レセプターの存在を検討した。又、FCS不含、フェノールレッド不含、EGF10ng/ml、b-FGF2ng/ml添加下で、17 β -estradiol, progesteroneを 10^{-8} ~ 10^{-6} M単独、及び共存下で、48時間後の $[^3\text{H}]$ -thymidine取り込み能を調べ、SMCの増殖に対する影響を検討した。[成績] ウエスタンブロット法にてエストロゲン-レセプターの存在を確認した。17 β -estradiol単独では対照に比し、 10^{-8} Mで84%、 10^{-7} Mで73%、 10^{-6} Mで67%と、濃度依存性にSMCの $[^3\text{H}]$ -thymidine取り込みを抑制したが、progesterone単独では有意な取り込みの変化はなかった。17 β -estradiolを 10^{-7} M添加下で、progesteroneを 10^{-8} ~ 10^{-6} M添加しても17 β -estradiolの増殖抑制効果は保たれた。[結論] エストロゲンの抗動脈硬化作用の臨床的効果を証明する一つとして、血管平滑筋細胞の増殖を抑制する事、プロゲスチン併用にもエストロゲンの効果は保たれる事が判り、エストロゲン、プロゲスチン併用療法の抗動脈硬化への有用性が示唆された。

316 エストロゲンの抗動脈硬化作用 —
発現機構に関する検討

京都府立医科大学

卜部 論, 横田和昭, 本庄英雄, 岡田弘二

[目的] 閉経後の婦人にエストロゲンを投与すると、虚血性心疾患の発生頻度が減少することが疫学的検討で知られている。しかし、この抗動脈硬化の作用機序に関する報告はあまりない。今回、ヒト大動脈由来培養平滑筋細胞(SMC)を使い、その作用機序について検討してみた。

[方法] SMCにおけるエストロゲンの作用をPDGF- α , TGF- β のmRNA発現より検討した。SMCにエストラジオール(E_2)を添加し、30分、1, 2, 4, 7, 12時間培養後RNAを抽出し、RT-PCR法により増殖因子のmRNAを検出、Southern解析及びBAS2000にて同定後、コントロールと比較しその変化を調べた。

[成績] SMCの遊走と増殖を促進し、動脈硬化の進行に関係があると言われているPDGF- α のmRNA発現レベルを添加30分後でみると、 E_2 , 10^{-9} Mの添加でコントロールの20%、また、 10^{-8} Mでは15%にまで抑制された。その後どちらも12時間まで発現は抑制された。また、 10^{-8} Mのestrone sulfate (E_1 -S)においても同様に30分時に最大の抑制(15%)を認め、その後12時間まで抑制を認めた。しかし、SMCの遊走に抑制と促進の両作用を持つTGF- β のmRNAの発現は 10^{-8} , 10^{-9} Mの E_2 及び 10^{-8} Mの E_1 -Sのいずれの場合にも添加後12時間後まで変化を認めなかった。

[結論] 粥状動脈硬化の発生にはSMCの遊走と増殖が深く関係しており、これをPDGF- α は促進する。今回の検討で、 E_2 と E_1 -SはこのPDGF- α のmRNA発現を抑制することが明らかとなった。このことよりエストロゲンの抗高脂血症作用だけでなく、SMCに対するこの直接作用により抗動脈硬化作用が発現すると考えられた。