

325 ヒト骨芽細胞様細胞のステロイド代謝活性の多様性について

昭和大

下平和久、諏訪八大、藤川 浩、大倉史也、清水幸子、齋藤 裕、矢内原巧

[目的]近年、骨芽細胞が各種ステロイド代謝酵素を有し、直接その代謝に関与していることが注目されている。今回、われわれはヒト骨肉腫由来骨芽細胞様細胞MG-63、HOSを用いて、ステロイド代謝能について検討した。[方法]10%FCSを含むMEM培地にて細胞培養を行い、80%confluentになった後に 10^{-5} MのDexamethasone(Dex)を添加し24時間培養した。phenol red free無血清培地に交換し、基質として $[1\beta-^3\text{H}]$ -androstenedione(100nM)を加えた。24時間培養し、ステロイドをDCCにて除去後、上清中の $[^3\text{H}]$ の放射活性を測定した。さらに特異的Aromatase(Aro)阻害剤であるCGS 16949 A、または 5α -Reductase(5α -Re)の競合阻害作用を有するProgesterone(P)を添加し、上清中 $[^3\text{H}]$ 放射活性に及ぼす影響を検討した。[成績]Dex無添加条件ではMG-63およびHOSの培養時の $[^3\text{H}]$ 放射活性は微量であったが、Dex存在下で24時間培養した上清中 $[^3\text{H}]$ の放射活性より計算された代謝産物量はそれぞれ181.3、38.4fmol/ 6×10^6 cellと増加した。CGS 2×10^{-7} M添加により上清中の放射能はMG-63では41%、HOSでは32%に減少した。一方、P 10^{-5} M添加でMG-63は46%、HOSは66%に抑制された。[結論]従来、 ^3H -water法における $[^3\text{H}]$ 放射活性をAro活性とみなしてきたが、 5α -Re活性を受けた場合にも $[^3\text{H}]$ 放射活性が測定される。今回、特異的酵素阻害剤であるCGS及びP添加によって抑制がみられたことより、MG-63、HOSはAroのみならず 5α -Reを有することが推察された。このことは骨芽細胞がエストロゲン産生能のみならず、より生理活性の強いアンドロゲンへの転換能をも有することを示唆し、骨芽細胞様細胞のステロイド代謝活性における多様性が示された。

326 去勢ラット脳内ドパミンニューロンに及ぼすエストロゲンの効果に関する検討

鹿児島大, *同大薬理

王谷英仁, 堂地 勉, *野元正弘, 永田行博

[目的] エストロゲンの低下する更年期には性器症状に加えて、気力減退、不安といった精神神経症状が見られる。ドパミン(DA)ニューロンの機能亢進では舞踏病が、低下では運動障害や思考の遅延が起こる。このことはDAニューロンへのエストロゲンの関与を示唆する。我々は去勢ラットで運動量が低下し、エストロゲンの補充により回復することを既に報告した。今回更にエストロゲンの脳内DAニューロンに及ぼす作用機序を解明する為に、マイクロダイアリシス法を用いて検討した。[方法]SDラット(8週齢)を卵巣摘出(卵摘)群(n=5)、卵摘+エストロゲン投与(E2)群(n=5)、コントロール(C)群(n=5)に分けた。E2はestradiol valerate 20 μg を週2回、12週間皮下注した。マイクロダイアリシス法はE2投与終了後ラットの頭蓋骨にガイドカニューレを固定し、透析膜プローブを線条体に挿入して人工髄液1 $\mu\text{l}/\text{min}$ で還流し、還流液中のDA及びその代謝物質を高速液体クロマトグラフィーで測定し、細胞外DAの基礎量及びmethamphetamine(MA)投与による細胞外DAの変化を検討した。[成績](1)ラット線条体の細胞外DAの基礎放出量は卵摘群で 1.6 ± 0.2 、E2群で 5.4 ± 1.6 、C群で 3.9 ± 0.8 (fmol/min)であり、卵摘によりDAの基礎放出量は有意($p<0.01$)に低下し、E2補充により回復した。(2)MA投与による細胞外DAの反応は卵摘により低下し、E2補充により正常化した。[結論] 去勢による運動量低下はDA放出の低下に起因することを明らかにした。細胞外DAの基礎放出量の低下とMA投与による増加量はE2投与により改善した。以上よりエストロゲンはDAニューロンにおけるDA放出に作用している可能性を明らかにした。