

412 エストラジオールによる酸化ストレスに起因した血管内皮細胞機能障害抑制効果に関する検討

東京女子医大

岩淵理子, 水野鳳子, 岡野浩哉, 高松 潔, 太田博明

【目的】加齢に伴うレドックス不均衡の結果生じる酸化ストレスは、血管内皮細胞機能を障害することにより単球細胞の血管内皮への接着と侵入を、さらには泡沫細胞化を促進し、動脈硬化病変を形成する。一方、エストロゲンは閉経後の動脈硬化の進展を抑制するとされているが詳細な機序は不明である。そこで本研究では、種々の酸化ストレスによる血管内皮細胞機能障害について、血管内皮細胞への単球細胞の接着と酸化ストレス応答転写因子 (NF- κ B) 活性に対するエストラジオール (E_2) の効果を検討した。

【方法】ヒト臍帯静脈内皮細胞株 (ECV304) に、TNF α (10ng/ml), H_2O_2 (0.1~30 μ M), 4-hydroxynonenal (HNE, 0.01~1 μ M) を作用させ、単球細胞株 (U937) の接着数を計測した。さらにエストロゲンレセプター α (ER α) を遺伝子導入により ECV304 に過剰発現させ、 E_2 (0.1~10 μ M) 添加による接着数の変化を検討した。ECV304における NF- κ B の転写活性は、ルシフェラーゼアッセイで測定した。

【成績】TNF α , H_2O_2 , HNE はいずれも U937 の接着を濃度依存性促進したが、TNF α による作用が最も強かった。 E_2 は H_2O_2 の接着促進作用を有意に抑制したが、TNF α による接着促進作用の抑制は、ER α を過剰発現させた時にのみ認められた。TNF α , H_2O_2 , HNE は NF- κ B の活性を促進し、TNF α の NF- κ B 活性化は ER α を過剰発現させた時に E_2 により抑制された。

【結論】細胞内に活性酸素を発生する TNF α , H_2O_2 , HNE は、NF- κ B を活性化し、血管内皮細胞に対する単球細胞の接着を促進することが判明した。また E_2 はこれらの酸化ストレスによる血管内皮細胞機能障害を抑制するが、特に TNF α による機能障害には、ER α の細胞内発現量が関与した。

413 脈波伝播速度 (PWV) を指標とした HRT による抗動脈効果能の検討

名古屋大

三井 崇, 野村誠二, 岡田真由美, 紫藤 史, 生駒容子, 伊藤友美, 水谷栄彦

【目的】閉経後のホルモン補充療法 (HRT) は抗動脈硬化作用を示すとされているが、この機序は脂質代謝改善のみならず、血管への直接作用も考えられる。脈波伝達速度 (PWV) は動脈硬化の程度を良く反映し、心血管系疾患の独立した危険因子として認められている新しい検査指標である。今回我々は、HRT を行っている患者を対象に PWV を測定し、HRT の抗動脈硬化作用における意義について検討した。

【方法】早発閉経を除き自然閉経後3年以上、HRT (プレマリン0.625mg/日, プロベラ2.5mg/日の連続投与) を行っている患者69名を HRT 群とした。対照群は、年齢を match させた HRT 未施行の女性のデータを用いた。PWV は form PWV/ABI (日本コーリン社製) を用いて測定した。高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、肥満の内、少なくとも一つの有無によって、危険因子あり (RF+) 群と RF- 群に分けた。二群間の比較の検定は Mann-Whitney 検定によった。

【成績】対照群、HRT 群ともに年齢と共に PWV は上昇、即ち動脈硬化が進む傾向を認めた。また、対照、HRT 両群とも RF+ 群の方が RF- 群に比べ PWV は有意に高かった。しかしながら対照群と HRT 群の比較では、RF- 群において差がないのみならず、RF+ 群においても HRT 群の PWV が低下するといった傾向は認められず、対照群と差がなかった。

【結論】PWV を指標とする限りでは、HRT の抗動脈硬化作用は明らかではなかった。特に、動脈硬化の危険因子を有する患者において、HRT によっても危険因子を持たない患者レベルまで PWV が減少しなかったことは、PWV が心血管系疾患の独立した危険因子であることから、HRT が必ずしも心血管系疾患の発症を予防できない可能性をも示唆している。

414 加齢にともなう頸動脈内中膜複合体厚 (IMT) の増加に対するエストロゲンの抑制作用

山形大

田中栄一, 三浦明香, 森亜紀子, 戸屋真由美, 堤 誠司, 中原健次, 倉智博久

【目的】超音波検査法による頸動脈内中膜複合体厚 (intima-media thickness (IMT)) の測定は、動脈硬化の初期病変を検出する方法として有用である。今回、我々はホルモン補充療法 (HRT) を継続している患者の IMT を測定し、エストロゲンの投与が IMT の肥厚を抑制するか否かを検討した。

【方法】対象は当科の更年期外来を受診している、動脈硬化リスク因子 (高脂血症、高血圧、耐糖能異常、喫煙習慣) を有しない37-70歳の女性患者209名である。HRT を2年以上受けている群 (長期 HRT 群: 74名), HRT を開始して2年未満の群 (短期 HRT 群: 52名) HRT を受けていない群 (非 HRT 群: 83名) に分けて検討した。IMT の測定には B モード頸動脈エコー (7.5MHz 高周波リニア型探触子) を用い、総頸動脈の遠位側の3ポイントの平均値を測定し、平均値を算出した。

【成績】(1) 非 HRT 群および短期 HRT 群では、年齢と IMT 値に正の相関 (非 HRT 群 $r=0.573$, $p<0.001$, 短期 HRT 群: $r=0.536$, $p<0.005$) を認めたが、長期 HRT 群では相関性を認めなかった ($r=0.186$, $p=0.212$)。 (2) 長期 HRT 群では非 HRT 群および短期 HRT 群に比べ、IMT 値が小さく、55歳以上の症例では統計学的有意差をもって IMT の肥厚の抑制を認めた [非 HRT 群 (IMT: 0.56 ± 0.07 mm) vs 長期 HRT 群 (0.49 ± 0.22 mm) $p<0.001$, 長期 HRT 群 vs 短期 HRT 群 (0.55 ± 0.06 mm), $p<0.005$]。

【結論】HRT は加齢にともなう IMT の肥厚を抑制し、この効果は長期間に投薬した場合により顕著であることから、動脈硬化の一次予防としての HRT の有用性が示唆された。