The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Estrogen and raloxifene inhibit the monocytic chemoattractant protein-1-induced migration of human monocytic cells via nongenomic estrogen receptor α
Author(s)	橋本, 奈美子
Citation	大阪大学, 2007, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49003
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【54】

氏　　名	橋（はし）　本（もと）　奈美子（なみこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１６０２　号
学位授与年月日	平成 19 年 9 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Estrogen and raloxifene inhibit the monocytic chemoattractant protein-1-induced migration of human monocytic cells via nongenomic estrogen receptor α （エストロゲンおよびラロキシフェンは、単球特異的ケモカイン MCP-1 によって亢進したヒト単球系細胞遊走能を nongenomic な ERα を介した経路で抑制する）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　木村　　正 （副査） 教　授　宮坂　昌之　　教　授　奥山　明彦

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

閉経後女性に虚血性心血管疾患が増加するという疫学的事実や、多くの基礎的な研究結果より、エストロゲンは女性の心血管系疾患の発症の予防に関与していることが示唆されている。しかし、黄体ホルモンを必要とする従来のホルモン療法においては、Women's Heath Initiative（WHI）の大規模臨床試験より、エストロゲン単独投与では認められない心血管系イベントの発症率上昇が認められることが分かった。そのため、黄体ホルモン投与の不要なエストロゲンアナログが求められている。選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen-Receptor Modulator：SERM）のひとつであるラロキシフェンは、乳腺や子宮内膜に対してはエストロゲンアンタゴニスト様作用を示し乳癌や子宮体癌発症のリスクを上げず、骨や脂質代謝においてはアゴニスト様作用を示すという、理想的なプロファイルを有する。また、冠動脈疾患のリスクを上げないことが最近の大規模臨床試験において示されており、ラロキシフェンが心血管系保護作用を持つ可能性が示唆されている。動脈硬化の初期病変においては、マクロファージおよびリンパ球の血管内皮下への遊走が認められる。エストラジオール（以下 E_2 ）は単球に対する特異的ケモカインである Monocytic Chemoattractant Protein-1（以下 MCP-1）の蛋白および mRNA の発現の抑制をすることが報告されている。そこで、動脈硬化初期病変におけるエストラジオールおよびラロキシフェンの作用に着目し、特にヒト単球系白血病細胞の血管内皮下への遊走能へのそれらの効果を検討することを本研究の目的とした。

〔　方　　法　〕

ヒト急性単球性白血病細胞株 THP-1 細胞を使用し、migration assay を行った。判定はいずれも 90 分後に行った。

1．MCP-1 刺激による THP-1 細胞の遊走能の変化を観察した。
2．MCP-1 とともに E_2 およびラロキシフェンをそれぞれ同時投与し MCP-1 刺激による THP-1 細胞の遊走能充進に与える影響を検討した。
3．エストロゲンレセプター（以下 ER）のアンタゴニストである ICI 182780 で前処置をし、MCP-1 刺激による THP-1 細胞の遊走能に与える E_2 およびラロキシフェンの影響の変化を観察した。

４.転写阻害因子であるActinomycin Dで前処置をし、同様にMCP-1刺激によるTHP-1細胞の遊走能に与えるE_2およびラロキシフェンの影響の変化を観察した。

５．ER には２種類のアイソフォーム（ERα、ERβ）が存在することが知られている。単球の遊走能に与える影響にどちらのアイソフォームが関与しているか検討するために、small interfering RNA（siRNA）を用いてTHP-1細胞のERα、ERβ遺伝子の発現をそれぞれ抑制した状態で migration assay を行い、MCP-1 刺激による遊走能亢進に対するE_2の作用を観察した。ERα、ERβの発現はWestern Blot法にて確認した。

〔 成　　績 〕

１．MCP-1は90分間でTHP-1細胞の遊走能を促進した。

２．E_2およびラロキシフェンの投与により、MCP-1 刺激による THP-1 細胞の遊走能亢進はそれぞれ有意に抑制された。

３．ICI 182780の前処置により、E_2およびラロキシフェンの遊走能抑制効果はそれぞれ有意に減弱した。

４．Actinomycin Dで前処置をしても、E_2の遊走能抑制作用に対する影響は観察されなかった。

５．ERα-siRNAの導入により、MCP-1刺激によるTHP-1細胞の遊走能充進に対するE_2の抑制効果は観察されなくなった。一方、control-siRNAおよびERβ-siRNAの導入では、THP細胞の遊走能に対するE_2の抑制効果に変化は認められなかった。

〔 総　　括 〕

エストラジオールおよびラロキシフェンは、MCP-1刺激によるTHP-1細胞の遊走能亢進を短時間で抑制することが分かった。またその効果は、核内での転写を介するERαの古典的な経路ではなく、nongenomicな経路を介している可能性が示唆された。この結果は、エストロゲンや SERM が有する抗動脈硬化作用の機序の一部の解明につながると言える。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

エストロゲンは女性の心血管系疾患発症予防に関与しているとされている。しかし、従来のホルモン補充療法により心血管系イベントが増加することが分かったため、心血管系保護作用を持つ選択的エストロゲン受容体モジュレーター（Selective Estrogen-Receptor Modulator：SERM）であるラロキシフェンが注目されている。本研究では、動脈硬化初期病変におけるエストラジオールおよびラロキシフェンの作用に着目し、ヒト単球系白血病細胞 THP-1 細胞の血管内皮下への遊走能へのそれらの効果を検討することを目的とした。エストラジオールおよびラロキシフェンは、単球特異的ケモカインであるMCP-1の刺激によるTHP-1細胞の遊走能亢進を短時間で抑制することが示された。またその効果は、核内での転写を介するERαの古典的な経路ではなく、nongenomicな経路を介している可能性が示唆された。この結果は、エストロゲンやSERMが有する抗動脈硬化作用の機序の解明につながると言える。

以上の発表内容を評価し、本研究論文は学位の授与に値すると考えられる。