

論文内容要旨

論文題目

Effect of dienogest on estrogen-induced nitric oxide production in human umbilical vein endothelial cells, and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women

(ジェノゲストがエストロゲンのヒト臍帯静脈内皮細胞における一酸化窒素産生促進効果と閉経後女性における内皮依存性血管拡張反応に与える影響についての検討)

責任講座： 産科婦人科講座

氏名： 逸見 典子

【内容要旨】

【背景】 子宮を有する女性におけるホルモン補充療法 (HRT) では、エストロゲンに加え、エストロゲン単独投与による子宮内膜癌の発生増加を予防するために、黄体ホルモンの併用が必須である。黄体ホルモン剤は合成黄体ホルモン剤である酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) が用いられている。エストロゲン (E) は血管内皮細胞において一酸化窒素 (NO) の産生を促進するなど、血管保護的な作用を有するが、MPA は天然型プロゲステロン (P4) と異なり、E の NO 産生促進作用を抑制することが明らかになってきている。そのため、E の血管に対する好ましい作用を抑制しない黄体ホルモン剤の使用が今後の HRT の課題である。

子宮内膜症治療薬である dienogest (DNG) はプロゲステロン受容体 (PR) に選択性の高い PR 作動薬であり、血管においても P4 様作用が期待される薬剤である。諸外国ではすでに HRT に使用されているが、心血管系への影響については解析されていない。

【目的】 DNG がエストロゲンの血管保護作用の 1 つである、血管内皮における NO 産生促進作用に与える影響について、基礎・臨床の両面から検討する。

【方法】 基礎研究：ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、1) MPA, DNG, P4 が、E の NO 産生促進作用に与える効果を、NO 検出用蛍光色素 (DAF2-DA) を用いて解析した。2) PI3-kinase/Akt および ERK を介した NO 合成酵素 (eNOS) のリン酸化を western blot 法で検討した。臨床研究：3) 卵巣摘出術により閉経となった女性を、非投薬のコントロール群、エストラジオール貼付剤単独群 (E2)、MPA 併用群 (E2+MPA)、ジェノゲスト併用群 (E2+DNG) の 4 群 (各群 5 例) に分けた。術後 7 日目より 1 週間の投薬を行うとともに、術前、投薬前、投薬後で血流依存性血管拡張反応 (FMD) を測定した。

【結果】 1) MPA は E により誘導される NO の産生、Akt、ERK および eNOS のリン酸化を有意に抑制 ($p < 0.05$) したが、DNG および P4 は抑制しなかった。2) 術後 7 日目に低下する FMD を E2 は術前のレベルまで回復させた。MPA は、この E2 の作用を有意に抑制したが、DNG は抑制しなかった。

【考察】 DNG はエストロゲンの NO 産生促進を介した血管拡張反応を抑制しないことが示唆された。血管への影響を考慮すると、DNG は MPA よりも HRT に使用する薬剤としてより適していることが示唆された。

平成22年1月27日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 逸見 典子

論文 題目： Effect of dienogest on estrogen-induced nitric oxide production in human umbilical vein endothelial cells, and endothelium-dependent vasodilatation in postmenopausal women (ジェノゲストがエストロゲンのヒト臍帯静脈内皮細胞における一酸化窒素産生促進効果と閉経後女性における内皮依存性血管拡張反応に与える影響についての検討)

審査 委員： 主査 後藤 薫
副査 久保 田 功
副査 石井 邦 明

審査終了日：平成22年1月21日

論文 審査 結果 要 旨

子宮を有する女性におけるホルモン補充療法 (HRT) では、エストロゲン単独投与による子宮内膜癌の発生増加を予防するために黄体ホルモンの併用が必須である。これまで用いられてきた合成黄体ホルモン剤である酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) は、天然型プロゲステロンと異なり、エストロゲンの一酸化窒素 (NO) 産生促進作用を抑制することが明らかになってきている。一方、黄体ホルモン剤として諸外国ではすでに HRT に使用されている dienogest (DNG) は、プロゲステロン受容体 (PR) に選択性の高い PR 作動薬であり、血管においても天然型プロゲステロン様作用が期待される薬剤であるが、心血管系への影響については解析されていない。

本研究において逸見氏は、この DNG がエストロゲンの血管保護作用の1つである血管内皮での NO 産生促進作用に与える影響について、基礎・臨床の両面から検討した。基礎研究としては、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いてエストロゲンの NO 産生促進作用に与える効果、PI3-kinase/Akt および ERK を介した NO 合成酵素 (eNOS) のリン酸化を検討した。また臨床研究としては、卵巣摘出術により閉経となった女性を対象として、術前、投薬前、投薬後で血流依存性血管拡張反応 (FMD) を測定し、以下の結果を得た。

- 1) MPA はエストロゲンにより誘導される NO の産生、Akt、ERK および eNOS のリン酸化を有意に抑制したが、DNG および天然型プロゲステロンは抑制しなかった。
- 2) エストラジオール貼付剤単独群は、術後7日目に低下する FMD を術前のレベルまで回復させた。MPA はこのエストラジオール貼付剤の作用を有意に抑制したが、DNG は抑制しなかった。

これらの結果から逸見氏は、DNG がエストロゲンの NO 産生促進を介した血管拡張反応を抑制しないことを明らかにし、MPA よりもホルモン補充療法に使用する薬剤としてより適していると考察した。本研究は、ホルモン補充療法における dienogest の有用性について基礎・臨床の両面から明らかにしたと考えられるので、学位審査委員会は本研究が博士 (医学) の授与に値するものと判定した。