

2023 年 1 月 11 日(水)

Estrogen enforces the integrity of blood vessels in the bone during pregnancy and menopause

Rodrigues J, Wang YF, Singh A, Hendriks M, Dharmalingam G, Cohen-Solal M, Kusumbe A, Ramasamy SK.

Nat Cardiovasc Res 918, 2022

妊娠および閉経期におけるエストロゲンが骨の血管恒常性を制御する

成長期から老年期における骨リモデリングは、性ホルモンによって制御されることが報告されているが、そのメカニズムは良くわかっていない。本論文では、エストロゲンがType H 血管（骨の成長・恒常性維持に寄与する毛細血管）の血管新生を制御し、老化・閉経後に生じる骨減少の機序を明らかにした。

まず、著者らは成獣マウスにおける骨形成に伴い、Type H血管内皮細胞がエストロゲン受容体を介して、脂肪酸取り込みトランスポーター(FABP4)を発現、遊離脂肪酸の取り込み・代謝を促進し血管新生及び骨形成を行うことを示した。

一方、老齢マウス及び閉経モデルマウスでは、低エストロゲンに伴い、血管内皮細胞の脂肪酸取り込みが減少、血管新生は抑制され、脂肪細胞の増加を引き起こした。また老化・閉経に伴う過酸化脂質の増加により、鉄依存性細胞死(フェロトーシス)が促進され、血管内皮細胞の減少が生じることも明らかとなった。

興味深いことに、老齢マウス・閉経モデルマウスにエストロゲンを投与することにより、Type H 血管の改善・脂肪細胞の減少・過酸化脂質の減少が認められた。さらに、Liproxstatin-1（脂質過酸化阻害）によるフェロトーシス阻害を図ると、Type H 血管及び骨量の改善が認められた。このことから、閉経後骨粗鬆症治療において、過酸化脂質をターゲットにした新薬開発が可能であることが示唆された。

以上研究成果より、これまで不明であった脂肪酸代謝促進によるType H 血管の血管新生が、エストロゲンによって制御されることが明らかとなった。

論文紹介者: 東京歯科大学 保存修復学講座 大学院2年 五十嵐章智