

【総説】

胃のエストロゲンが骨と筋に及ぼす影響について

－ 理学療法を行う上で考慮すべき食事指導の重要性 －

白澤 信行¹⁾, 小林 裕人²⁾,

¹⁾ 東北文化学園大学医療福祉学部リハビリテーション学科理学療法学専攻

²⁾ 山形大学医学部解剖学第一講座

要旨

卵巣からのエストロゲンは視床下部-下垂体-性腺系を介して性成長や性周期に重要な役割を果たす一方、閉経後のエストロゲンの低下は骨粗鬆症などの骨代謝ばかりでなく、心筋や骨格筋にも影響を及ぼす。エネルギー産生に必須な母系遺伝のミトコンドリアは、骨格筋ばかりでなく心筋や平滑筋に豊富に含まれる。ミトコンドリアはエストロゲン受容体を持ち、エネルギー産生以外にも様々な代謝にエストロゲンの影響を受けている。近年、胃がエストロゲンを合成し、その門脈への分泌量は卵巣の発情前期に匹敵するほど多いことが明らかとなった。雌雄を問わず体循環中のエストロゲン値は摂食活動と肝機能に深く関係しており、様々な生理的や病理学的条件での体循環中エストロゲン値の変化を知ることは、筋骨格系を扱う理学療法学分野で重要と考えられる。現在まで研究されてきた胃エストロゲンの全体像をここに紹介する。

【キーワード】 胃のエストロゲン、門脈のエストロゲン、肝機能、骨細胞、筋細胞

I. 緒論

理学療法学の領域では骨の維持、特に閉経後の骨粗鬆症、廃用骨粗鬆症、グルココルチコイド誘導の骨粗鬆症に対する治療方法が、1960年代から重要な課題として挙げられて続けている。また、老化現象の指標となる骨格筋の量、強さ、再生能力の低下も男女共通の課題である。エストロゲンは骨芽細胞の骨形成維持、骨細胞の骨リモデリング減少、破骨細胞の骨吸収減少に作用し、骨代謝の重要な因子である。Tella & Gallagher¹⁾の総説によれば、閉経後の骨粗鬆症の対処方法としてエ

ストロゲンまたはその誘導体の補充は、疫学調査で副作用として心臓発作や乳癌がわずかに見られるものの、有効な手段であることが確認されつつある。

全ての細胞に存在するミトコンドリアの代謝系もエストロゲンの影響を強く受けている。ミトコンドリアは母系遺伝子をもつ独特の細胞内小器官であり、細胞のエネルギー産生、カルシウム恒常性に関与する代謝、血中活性酸素種の産生と制御、pH制御、細胞死など重要な働きをしている。また、ミトコンドリアは母系遺伝子を持ちながら、

構成タンパク質は両親からの核内遺伝子情報に依存している性的二型を示し、性染色体と性ホルモンの影響を受ける細胞内小器官である。ミトコンドリアは筋収縮に必要なエネルギーを産生するため、心筋では細胞体積の 30-40%を、速筋では 6-8%を、遅筋では 2-3%を占めている。Murray & Huss²⁾や Kitajima & Ono³⁾は、ミトコンドリアがエストロゲン受容体(ER)を持つため、骨格筋細胞や筋幹細胞(例えば衛星細胞)もエストロゲンの影響を受けているとしている。また、Ikeda⁴⁾や Collins⁵⁾は閉経後の血中エストロゲン値の減少は筋衛星細胞数の減少により、骨格筋量と筋力の低下をもたらされるとしている。また、Ventura-Clapier⁶⁾と Mauvais-Jarvis⁸⁾は筋幹細胞から骨格筋への分化とその恒常性維持にエストロゲンが深く関与していると述べていることから、エストロゲンの血中動態を知ること、骨筋系障害の予防や治療の基礎知識となるはずである。

卵巣が未発達な性成熟前には血中エストロゲン値が低く、性成熟過程で卵巣の顆粒層細胞がエストロゲンの合成分泌を開始し、血中エストロゲン値は発情前期に高く、発情期、発情後期、発情終期に低い周期性を維持しながら、閉経まで視床下部・下垂体・性腺系を軸として維持されている⁹⁾¹⁰⁾。閉経後に起きる卵巣エストロゲンの急激な減少は骨粗鬆症や筋量の低下をもたらされることから、主に女性を対象とした研究が多い。

一方、男性ではエストロゲンが副腎¹¹⁾、精巢のセルトリ細胞¹²⁾¹³⁾、脂肪組織などでわずかに産生されるとの報告があるものの、エストロゲンを産生する主たる組織がないために血中エストロゲン値が極めて低いとの概念が一般的である。しかし、男性に発現した胃がんの組織型の中にエストロゲンを産生する組織型腫瘍があることが Saitoh¹⁴⁾や Izawa¹⁵⁾によって報告された。また、男性の肝硬変では女性化乳房や性腺萎縮な

どが起きることが 1940 年代から報告されており、男性でもエストロゲンを合成分泌する主たる組織の存在が示唆されてきた。

2002 年に Ueyama¹⁶⁾が、ラットの胃粘膜組織が多量のエストロゲンを合成して門脈中に分泌していることを報告した。門脈に分泌された血中エストロゲン値は体循環の動脈血中エストロゲン値よりも約 10 倍も高く、胃粘膜組織はプログレノロンからエストロゲンを作るまでに必要な酵素系を備えているとも Ueyama¹⁶⁾¹⁷⁾は報告している。雌雄ラットともに胃粘膜でエストロゲンを産生する細胞は胃酸を合成分泌する壁細胞であり、胃酸は胃小窩へ、エストロゲンは胃静脈へ分泌されることが示された。実験動物の雌雄ラットを用いた研究であるが、エストロゲンが発見されてから 1 世紀以上を経て、胃が男女共通の主要なエストロゲン合成分泌の臓器である可能性が初めて報告された。しかし、ヒトでは体循環の皮静脈から採血した血清中のエストロゲン量を測定するのが一般的であり、胃静脈が合流する門脈から採血することは利便性が低く、安全性を含めた医療倫理上の問題からも難しい。胃のエストロゲン合成分泌に関する研究は、今後も実験動物を用いた研究に頼らざるを得ないのが現状である。本総説では、特に記述しない限り実験動物のラットを用いた研究結果を解説し、ヒトでも同様の生理現象が起きている可能性について述べる。

II. 胃のエストロゲン合成分泌と流れ

胃での E2 合成過程と循環

ステロイドホルモンのエストロゲン、特に主要な estradiol-17 β (E2)合成過程を生化学的に解析すると、コレステロールから pregnenolone, progesterone, androstene-dione, testosterone を経て E2 が合成される過程には、それぞれ酵素の P450_{scc}, 3 β -HSD7T, 17 α -hydroxylase,

17 β -HSD3T, アロマターゼ(aromatase)が順次関与する。これらの全ての酵素系が卵巣組織に備わっている一方、胃には 3 β -HSD7T 以降の酵素系が存在することから、卵巣ではコレステロールから、胃では pregnenolone から E2 を合成していることが Ueyama ら¹⁶⁾¹⁷⁾によって明らかにされた。胃で E2 合成の最後のステップで作用する酵素アロマターゼの組織重量当たりの量は卵巣に匹敵するが、胃粘膜組織重量は卵巣組織重量よりも遥かに大きいことから、胃で産生される E2 量は非常に多いことになる。胃粘膜上皮はペプシンを分泌する主細胞、胃酸を分泌する壁細胞、粘液細胞などで構成され¹⁸⁾、合成産物は胃小窩に分泌される(図 1A)。成熟ラットの胃粘膜組織に存在するアロマターゼを免疫組織化学的に検出すると、アロマターゼ抗体で標識された細胞は胃酸の合成に必要な酵素の H⁺/K⁺-ATPase 抗体でも標識される壁細胞と一致する(図 1B)。胃粘膜上皮の拡大模式図(図 1C)と比較してみると、赤色に標識されたタンパク質の H⁺/K⁺-ATPase は胃小窩に向けた腺腔周囲に、緑色に標識されアロマターゼは基底側の細胞質に局在していることがわかる。骨梁に散在する破骨細胞の H⁺/K⁺-ATPase は骨梁側に分布して破骨細胞と骨梁間に塩酸を分泌しているとの Minoshima ら¹⁹⁾の報告と同様、壁細胞は腺腔に胃酸を、基底側に分布する胃静脈に E2 を合成分泌していることになる。この現象は雌雄に関わりなくラットの胃粘膜上皮で観察される²⁰⁾。

ヒト胃組織のエストロゲン合成細胞

Saitoh ら¹⁴⁾が 1992 年に、Izawa ら¹⁵⁾が 2008 年に、ヒトの胃癌の組織中に E2 産生細胞が存在する標本があると報告した。しかし、彼らが見出した胃癌の E2 産生細胞の起原は判断できないものの、他の組織からの転移した腫瘍細胞と推測した。ラット胃の壁細胞が E2 を合成して門脈に分泌していることが 2002 年に Ueyama ら¹⁶⁾によっ

て報告されてもなお、ヒトの正常な胃組織に E2 産生細胞が存在するかは不明であった。病理学的解析のために収集した胃組織の正常部分を免疫組織化学的に調べると、アロマターゼ陽性細胞(緑色)は粘膜上皮に数多く存在し(図 1D)、胃酸の合成分泌に必要な酵素 H⁺/K⁺-ATPase を持つ壁細胞(赤色)と共存していることが明らかとなった。Kobayashi ら²¹⁾は、アロマターゼと H⁺/K⁺-ATPase が共存するヒトの壁細胞は、36-40 歳の男女と 60 歳の男女の胃にも共通して数多く存在すると報告している。胃の E2 産生細胞は成人ばかりでなく閉経後の女性を含めた胃粘膜上皮に観察されたことから、胃粘膜上皮の E2 合成分泌はラットばかりでなくヒトを含めた現象であり、加齢後も維持される生理現象であると推測された。

実験動物ラットの胃組織のエストロゲン産生細胞とその生後発生

胃組織のエストロゲン産生細胞をラットの生後を追って調べた Kobayashi ら²⁰⁾の研究では、授乳中の 15 日齢でアロマターゼ陽性細胞が免疫組織化学的に検出され始め(単位面積当たりのアロマターゼ陽性細胞の占める面積、 $< 0.01 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$)、離乳が始まる 20 日齢で増加し($0.1 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$)、完全に離乳する 30 日齢でほぼプラトーに達し($0.27 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$)、性成熟した 40 日齢($0.28 \text{ mm}^2/\text{mm}^2$)とほぼ同じになる。Western-blot 法で胃粘膜中の β -actin(細胞タンパク質の指標)に対するアルファフィトプロテイン(胎生期タンパク質の指標)とアロマターゼのタンパク質量変化を生後発生で調べたところ、タンパク質合成がほぼ同じ条件下(β -actin が一定)で、アルファフィトプロテインは出生後から減少し始めて 15-20 日齢まで検出される。アロマターゼタンパク質は 21 日齢ころから徐々に増加しはじめて性成熟に達する 40 日齢ころまでにプラトーになる。生後 20

日ころは離乳し始めて固形食に切り替わる時期であることから、胃粘膜上皮での E2 合成分泌は離乳後の摂食活動と深く関連していることが推測される。

生後発生に伴う肝重量と ER 量の変化と見ると、肝重量は 15 日齢(0.7 g)から 40 日齢(5.5 g)まで直線的に増加し続けるが、ER タンパク質合成に必要な ER メッセンジャーRNA(ER mRNA)量は授乳中には徐々に増加し、離乳が完全に終わる 30 日齢から性成熟まで急激に増加する。肝組織中 ER メッセンジャーRNA(ER mRNA)量の増加は ER タンパク質量の増加と平行して変化することを Kobayashi ら²⁰⁾²²⁾は報告している。彼らはラット生後発生を調べた研究結果から、胃の E2 合成分泌は摂食が影響し、肝臓の成長は胃の E2 合成分泌と摂食に関係しているとしている。

胃粘膜上皮で合成された E2 は胃静脈に分泌され、門脈を経て肝臓へと流れる(図 2)。肝臓では大半の胃 E2 が肝細胞の ER に結合して肝機能の維持に作用する一方、一部の E2 は肝臓を通過して下大静脈から体循環に合流することになる。雌ではこの胃 E2 の流れに卵巣からの E2 が性周期に応じて加わることになる。

授乳中は動脈血と門脈血の E2 値はほぼ同じ値を示すが、門脈中の E2 量は 25 日齢ころから上昇しはじめ、性成熟する 40 日齢ころまで上昇し続ける(図 3)。一方、体循環の動脈血中 E2 量は 15-23 日齢で 20-30 pg/ml の値を維持しているが、肝重量と ER 量が増加し始める 25 日齢ころから低下し、27 日齢で門脈中 E2 値と比較して有意に減少し、成熟まで低値(10-20 pg/ml)を維持する。すなわち、門脈中に分泌された胃 E2 の大半が肝臓の ER に結合して肝機能の維持に使われ、肝臓を通過して肝静脈から下大静脈を経て心臓から全身に循環する体循環血中に混入する胃の E2 量は 10-30%と比較的少ないことを示している。門脈中 E2 値が高いにもかかわらず体循環血 E2 値が低

くなる結果、長いこと胃の E2 合成と門脈中へ分泌が見つからず、エストロゲンの合成分泌の主体は雌ラットでは卵巣、雄ラットでは存在しないと考えられ続けた原因となったと考えられる。

胃エストロゲン合成分泌の日周期と摂食

Kobayashi ら²³⁾は自由摂食と飲水の実験動物のラットを用いて、飼育条件が昼間(照明下、7:00-19:00)と夜間(非照明下、19:00-7:00)で胃の E2 合成分泌の日周リズムを調べた。彼らの報告によると、門脈 E2 値は動脈 E2 値よりも常に数倍高いが、特に夜行動物であるラットが摂食と運動を活発に行う夜間に動脈と門脈中の E2 値が上昇し、門脈 E2 値は夜間 24:00 にピークに達する(図 4A)。彼らの論文の中で、照明時間を同じくして摂食時間を自由摂食から夜間 19:00-7:00 に限定(馴化に 1 週間)すると、門脈中 E2 値のピークが 4:00 に移動するものの摂食時に高く、昼間の睡眠時に低下する傾向は変わらないとしている(図 4B)。一方、照明時間を同じまま摂食時間を昼間 7:00-19:00 に限定(馴化に 1 週間)すると、図 4C に示すように門脈中 E2 値のピークが夜間から昼間 12:00-16:00 に移行するが、完全に馴化されなかったためか夜間の 24:00 にも小さなピークが残ると Kobayashi ら²³⁾は報告している。彼らの論文で、門脈と動脈中 E2 値の日周変化は摂食行動に依存し、摂食時間の変化は門脈と動脈中 E2 値の日周期性を乱すと結論している。

胃粘膜の E2 合成量(アロマターゼ mRNA 発現量)は門脈血中 E2 値と同様に昼に低く、夜間に高い周期を繰り返す。Kobayashi ら²³⁾は肝臓での ER 合成量(ER mRNA 発現量)と ER タンパク質量の日周期変化を調べ、肝細胞の ER 合成量と ER タンパク質量は昼高く、夜間に胃の E2 合成量が高い値を繰り返す日周期は、肝臓を通過して体循環血に流入する動脈血中 E2 値の日周期に反映されていると報告している。肝細胞 ER 量増加

時で門脈血中 E2 値が低い昼間は肝臓を通過する E2 が減少した結果、体循環の動脈血 E2 値は低下する。逆に、肝細胞 ER 量低下時で門脈血中 E2 値が高い夜間は肝臓を通過する E2 が増加した結果、体循環の動脈血 E2 値は上昇することになったと推測される。すなわち、門脈と動脈中の E2 値の日周期は摂食活動と肝機能のバランスの上に成り立っていることになる。

Kobayashi ら²³⁾はラットの栄養補給法で皮下栄養と摂食による E2 合成分泌の変化について基礎実験を行った。その結果、自由飲水下で通常の固形飼料のかわりに 1 日必要量のアミノ酸・ビタミン・グルコース混合液を 3 日間に皮下輸液を行った動物群(F3N)では、門脈と動脈血中 E2 値は通常食の対照群の約 30%まで減少する一方、通常の固形飼料の代わりに低栄養寒天食を 3 日間与えた動物群(F3D)では、門脈と動脈中 E2 値はともに対照群の 2 倍まで急上昇する結果となった(図 5)。従って、Kobayashi ら²³⁾は胃に飼料を入れる摂食活動が大切で、点滴による栄養補給は胃の E2 合成分泌を低下させるとしている。

胃 E2 と胃酸分泌

胃粘膜上皮の壁細胞が胃酸を胃小窩に分泌すると同時に E2 を胃静脈に分泌していることから、胃酸分泌と E2 分泌に深い相関関係があることが推測される。胃酸を含む胃液は摂取物の殺菌作用²⁴⁾²⁵⁾、腸内細菌叢の調整²⁶⁾、脂質やタンパク質の分解²⁷⁾²⁸⁾、Ca²⁺やビタミン B₁₂ などの吸収補助²⁹⁾³⁰⁾など様々な役割がある。胃潰瘍や胃食道逆流症で胃酸分泌を抑制するために H⁺/K⁺-ATPase 阻害剤が処方され、長期間にわたる処方骨密度減少、骨粗鬆症性骨折の増加、血中 Ca²⁺値減少、血中オステオカルシン値減少による骨芽細胞の機能低下、副甲状腺機能低下、血中 Mg²⁺値低下、上下肢の感覚異常、不整脈など様々な副作用が生じることが Malfertheiner ら³¹⁾や Jacob ら³²⁾によ

って報告されている。予備的研究では、雄ラットに H⁺/K⁺-ATPase 阻害剤のランソプラゾールを投与後 1 週間と 2 週間の門脈と動脈中の E2 値を対照群と比較すると、投与後 1 週間で急激な門脈中 E2 値の上昇が認められるものの、投与 2 週間後では正常値にもどり、胃酸分泌抑制による長期にわたる有意な E2 値低下を認められなかった。胃酸分泌に関与する胃の H₂ 受容体拮抗剤のヒスタミンやファモチジン投与も、門脈と動脈中 E2 値に顕著な影響をもたらさなかった。また、胃酸分泌に関与する副交感神経の迷走神経遮断した雄ラットでも、門脈と動脈中 E2 値に顕著な変化は認められなかった。予備的研究結果であるが、胃酸分泌抑制は門脈中に分泌される胃 E2 合成には大きな影響をもたらさないことが明らかになり、長期間の H⁺/K⁺-ATPase 阻害剤投与による上記の臨床症状を胃の E2 のみで説明することは難しいと推測される。長期 H⁺/K⁺-ATPase 阻害剤投与による筋骨格系への影響は、様々な胃の機能を総合的に解析する必要があると考えられる。

性周期に伴う卵巣と胃のエストロゲン合成分泌の制御

各種ホルモンの測定系が確立された以降、性周期に伴う動脈血 E2 値は発情前期に最も高く、発情期から発情終期にかけて低下する卵巣の性周期は、視床下部-下垂体-卵巣系で制御されていることは広く知られるようになった⁹⁾¹⁰⁾³³⁾。成熟雌ラットの卵巣での E2 合成部位はグラーフ卵胞の顆粒膜細胞層と顆粒膜細胞が分化した月経黄体で、妊娠ラットでは妊娠黄体である。ラットの性周期に伴う体循環血の E2 値は発情前期に最も高く(40-80 pg/ml)、発情期、発情後期、発情終期で測定限界まで減少する周期を繰り返している⁹⁾¹⁰⁾³⁴⁾³⁵⁾。

成熟雌ラットを用いた Kobayashi ら²²⁾は、胃粘膜中アロマターゼ mRNA 量とアロマターゼのタ

ンパク質量が性周期の影響を受けずに常に高い値を示し、門脈血中 E2 値は動脈血より常に数倍高い一定の値を保っていると報告している。彼らは、胃の E2 合成分泌は性周期を制御している視床下部-下垂体-卵巣系、特に下垂体の黄体形成ホルモンと卵巣刺激ホルモンによる刺激とは異なる制御機構下にあると結論づけている。更に成長ホルモン欠損ラット(Spontaneous Dwarf Rat)でも正常ラットと同様に、胃粘膜に多数の E2 産生細胞が免疫組織化学的に検出できることから(結果省略)、胃で産生される Ghrelin (GH-releasing peptide)が下垂体の成長ホルモンの分泌を促進している機構とも別の制御機構で支配されていると推測される。しかし、下垂体除去ラットでは、除去後 2 週と 4 週で門脈中 E2 値が約 60%に減少することから(結果省略)、下垂体の性腺刺激ホルモンや成長ホルモン以外のホルモンで制御されている可能性も残しており、視床下部-下垂体-副腎系や甲状腺系と胃 E2 合成分泌との関連や新たな制御機構を知ることも今後の重要な研究課題と考えられる。

加齢に伴う卵巣機能の低下による性周期の終了は、閉経として血中 E2 値の低下を招く。ラットと同様にヒトでも性周期による血中 E2 値の変動が維持されているが、閉経前の発情前期では 53-75 pg/ml であるのに対して、閉経後の血中 E2 値は 11-27 pg/ml まで減少すると Su ら³⁶⁾が報告している。閉経後の血中 E2 値低下を実験的に再現するためには卵巣摘除を行うのが一般的な手段であり、ラットでも卵巣摘除すると体循環血の E2 値は検出限界まで低下する⁹⁾、約 20 pg/ml まで低下する¹⁰⁾などの報告がある。しかし、Kobayashi ら²²⁾は、卵巣摘除したラットでも門脈血中 E2 値は 60-80 pg/ml で雄ラットでの値とほぼ同じであり、体循環の動脈血中でも 20-30 pg/ml で雄の動脈血中 E2 値と変わらないとしている。すなわち、卵巣摘除ラットでも門脈中 E2

量は動脈血中 E2 量よりも数倍高く、その値は雄ラットとほぼ同じで、卵巣を摘出して体循環の E2 値は検出限界までは低下しないことになる。ヒトでも 60 歳の男女とも胃粘膜上皮にはアロマターゼ抗体陽性細胞が多数存在するとの Kobayashi ら²¹⁾の報告から、ヒトでも卵巣からの E2 合成分泌を制御している視床下部-下垂体-卵巣系とは異なり、閉経後にも胃での E2 合成分泌が持続して行われ、門脈中 E2 は高値を維持している可能性が高いものと推測される。

肝機能と胃エストロゲンの流れ

胃 E2 の一義的役割は肝機能の維持であり、肝臓を通過した一部の胃 E2 は体循環を経て様々な臓器に影響を与える。すなわち、雄の体循環血中 E2 量は胃の E2 合成分泌量と肝機能(肝細胞の ER 発現量)に、雌の体循環血中 E2 量は胃の E2 合成分泌量と肝機能に加えて卵巣の E2 合成分泌量に依存していることになる(図 2)。すなわち、胃・肝臓・卵巣の機能変化は体循環血中 E2 量に影響を与え、その機能変化は骨や筋の機能にも影響を与えると推測される。

1) 胃全摘による血中 E2 値の変化と骨代謝異常

胃癌に伴う胃全摘や部分摘と胃底-空腸との吻合により、消化吸収障害、貧血、ダンピング症候群、肝重量低下、骨代謝異常(骨質減少症)、胃全摘の器質的障害(逆流性食道炎、輸入脚症候群、胆石症)が知られている。Ueyama ら¹⁶⁾は実験動物ラットの胃全摘手術を行い、術後 4 週で門脈中 E2 値は体循環の動脈血や対照群の動脈血の E2 値とほぼ同じ値まで低下すると報告している。正常では図 2 に示した通り胃から多量の E2 が合成され、門脈へ分泌され E2 は肝機能を維持するために肝臓の ER に結合するのに対して、胃全摘ラットで(図 6A)は門脈中に分泌される E2 が失われることになる。この時の肝臓の ER 発現量は対照群の 20%程度まで低下した。胃全摘後 4 週の大腿

骨 X 線画像を対照群と比較すると、胃全摘群の大腿骨 X 線画像では緻密骨部の厚さの顕著な減少が認められた(図 6B)。これは実験的に誘導された骨粗鬆症のモデルと推測される。同時に頭蓋骨を含めた全身の骨に骨軟化が認められ、骨質減少症または骨軟化症の可能性も示された。E2 は肝臓でのディヒドロビタミン D 受容体(VDR) mRNA の発現を維持し、卵巣摘出すると VDR の発現が低下するとの Zhou ら³⁷⁾の報告がある。胃で産生された E2 は肝細胞に直接作用することから、胃全摘による門脈血中 E2 値の低下が肝臓を介しての骨化を抑制した結果と推測された。

2) 門脈結紮による体循環 E2 値の上昇

肝硬変は門脈圧亢進、食道静脈瘤、女性化乳房、精巣萎縮などの症状をもたらすことが知られている。Ueyama ら¹⁶⁾と Kobayashi ら³⁸⁾は実験的門脈圧亢進動物を作成するために、脾臓を腹腔から皮下に移動して左胃静脈から食道静脈を介して奇静脈に流れる側副循環を形成させた後、門脈圧亢進となる門脈結紮を行った。門脈結紮により胃 E2 は側副路の奇静脈と上大静脈を介して心臓にもどるため、門脈結紮群 3 日目の体循環の動脈血 E2 値は対照群の動脈血 E2 値の約 10 倍、対照群の門脈血 E2 値の約 2 倍に上昇した。門脈結紮後 1 週目、2 週目と肝臓への循環が固有肝動脈を介して回復するとともに動脈血 E2 値は徐々に低下し、4 週目では対照群の門脈血 E2 値と同じレベルになる(図 6C)。門脈結紮により体循環に流入した胃 E2 は様々な器官に影響を及ぼす。特に性ホルモンの影響が大きい下垂体では、門脈結紮により ER mRNA 発現量が対照群の約 2.3 倍に増加するとともに、乳腺刺激ホルモン mRNA 発現量が約 2.8 倍に上昇する。一方、性腺からのネガティブフィードバックを受ける黄体形成ホルモン mRNA 発現量が有意に抑制されると Kobayashi ら³⁸⁾は報告している。門脈結紮後 4 週まで成長ホルモン mRNA 発現量にも有意な抑制が認められ

た。門脈結紮後 4 週まで肝機能の低下(ER mRNA 発現量の約 20-40%の有意な減少)が見られることから、成長ホルモンの受容体がある肝臓が門脈結紮の影響を受けたためと推測される。門脈結紮は全ての肝硬変の症状を現している訳ではないが、肝硬変による女性化乳房は胃の E2 と下垂体の乳腺刺激ホルモンが関与している可能性が強いと考えられる。

3) 部分肝摘除による体循環 E2 値の上昇

肝臓右葉を結紮後に摘除すると、肝臓全体の 70-80%が失われる。右葉の部分肝摘除により門脈血 E2 が肝臓 ER に結合する量が減少し、体循環へ流入する胃 E2 量が増加するため、部分肝摘除 3 日で動脈血中 E2 値は約 2 倍に上昇する(図 6D)。肝臓は再生能が高く、3-4 週間ではほぼ元の大きさまで回復するために体循環中の E2 量は徐々に正常値に近づく。門脈結紮は術後の持続的体循環 E2 値の上昇をもたらすが、部分肝摘除は肝臓が再生されるまでの一過性の体循環 E2 値の上昇をもたらすことになる。従って、門脈結紮後と同様に部分肝摘除後に観察される下垂体 ER mRNA や乳腺刺激ホルモン mRNA 発現量の増加、黄体形成ホルモン mRNA 発現量の減少は、術後 2 週間経過した肝臓の再生後には対照群と同じ値にもどる³⁸⁾。すなわち、胃の E2 が最初に供給される肝臓の機能状態が体循環の E2 値に反映されることになる。

4) 胆道結紮による体循環 E2 値の上昇

雌雄ラットを用いた胆道結紮では、胆汁うっ滞をもたらすことで見かけ上の肝重量が 1.3 倍に増加するものの、肝機能が低下するという研究結果を Kobayashi ら³⁹⁾は報告している。雄ラットでは胆道結紮による胆汁うっ滞は血中ビリルビン値が 12 mg/dl まで上昇した黄疸症状をもたらすと同時に、肝臓 ER が 20%まで減少することより、胃 E2 の一部は体循環に流入して動脈血中 E2 を上昇させることになる。

雌ラットでの胆道結紮による胆汁うっ滞では、胃 E2 に卵巣 E2 が体循環に加わることになる(図 6E)。E2 とビリルビンは共にコレステロールから作られるため、胆道結紮による胃 E2、卵巣 E2、血中ビリルビンの関係が Kobayashi ら³⁹⁾によって調べられた。「性周期に伴う卵巣と胃のエストロゲン産生分泌」の項で記載したように、正常雌ラットと同様に胆道結紮の雌ラットでも性周期が維持されるものの、正常雌ラットほど動脈血中 E2 値の変化は発情前期、発情期、発情終期の間で顕著でなくなる。これは、胆道結紮により上昇した門脈血中 E2 量が大きく動脈血中 E2 値に反映されるためで、卵巣からの E2 量は肝臓を通過した胃 E2 量に埋もれた状況になっている。胃のアロマトラーゼ発現量は雄ラットと同様に胆道結紮では変化せず、肝臓 ER 発現量に大きな減少が認められる。このことは、胃から門脈に分泌された多くの E2 が肝臓を通過して体循環に混入していることを示している。一方、卵巣でのアロマトラーゼタンパク質発現量は胆道結紮でも発情前期に最高値を示すものの、その値は正常雌ラットの 60%ほどである。胆道結紮による発情前期の卵巣 E2 の減少は、門脈結紮時に認められた高 E2 値による下垂体の性腺刺激ホルモンの発現量低下と同じ状況にあると推測される。このことから、胃の E2 合成分泌は卵巣 E2 または動脈血中 E2 を介した視床下部-下垂体-卵巣系のネガティブフィードバックがかからない制御機構下にあることになる。

III. 考察

エストロゲンは骨筋系の維持に重要な機能を果たしていることは良く知られている。骨格系では骨芽細胞の骨形成維持、骨細胞の骨リモデリング減少、破骨細胞の骨吸収減少に作用する骨代謝の重要な因子である。エストロゲンは間質細胞(stromal cell)から骨芽細胞への分化を促進し

40)41)、エストロゲンに対する核受容体を多数持つ骨芽細胞は IGF-I を介して増殖が促進され⁴²⁾、骨細胞は骨梁の保持に働く⁴³⁾。逆にエストロゲンの低下は骨細胞の細胞死をもたらす⁴⁴⁾。一方、エストロゲンの低下や欠損は骨髄の単球系細胞から破骨細胞への分化を促進して骨吸収が進むことになる⁴⁵⁾⁴⁶⁾。すなわち、エストロゲンは骨形成と骨代謝による骨格の維持に重要な機能を果たしていることになる。

筋には性差があり、心筋での抗酸化作用⁴⁷⁾や Ca²⁺保持力⁴⁸⁾は女性が男性より高い。骨格筋では男性よりも女性のほうが持久力や疲労耐性が大きく⁴⁹⁾、ミトコンドリア占有容積と脂肪酸と乳酸に対する酸化能力も高い⁵⁰⁾。性差のある筋のミトコンドリア自体は ER を介してアデノシン三リン酸合成、活性酸素種、抗酸化作用、ミトコンドリア膜電位、カルシウム動態、分裂増殖など様々な機能に E2 の影響を強く受けている⁵¹⁾⁵²⁾。母系遺伝のミトコンドリアを多数持つ筋では性差が生まれる原因となり、閉経後の骨格筋力の低下や心筋の疾患などは卵巣機能の低下によるものとされる。男性でも実際には胃がプレグレノロンやテストステロンを基質として多量の E2 を合成分泌しているが、上記の胃の E2 を考慮に入れない場合、卵巣のような主たるエストロゲン産生組織がないとされ、テストステロンが男性生殖器官⁵³⁾や筋組織⁵⁴⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾が持つわずかなアロマトラーゼで E2 に変換されると考えられている。しかし、そのアロマトラーゼ活性は極めて低く⁵³⁾、男性の加齢による骨折は女性よりも複雑な経過を経てテストステロンとエストロゲンの産生と制御機能低下として扱われることになる⁵⁷⁾⁵⁸⁾。すなわち、男性の筋骨格系維持とその疾患に関して男性ホルモンを中心に理解することに無理があることになる。

性差や組織の種類にかかわらず ER の E2 に対する解離定数は 10⁻¹⁰ モルほどであるが⁵⁹⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾、視床下部や下垂体⁶²⁾⁶³⁾、骨格筋⁶⁰⁾、子宮筋⁶⁴⁾など

では、雌の組織の E2 結合量は雄の組織の E2 結合量よりも多い。組織重量当たりの ER 量を多く持つ雌の組織は雄よりも多くの E2 を必要とし、卵巣からの周期的な動脈血中 E2 量の増加に曝される末梢の E2 標的器官は強い卵巣の影響を受けていることになる。閉経など卵巣機能の低下による E2 標的器官の影響は大きいですが、持続して供給される胃の E2 は標的器官の基礎的維持に重要な働きをしている可能性が高い。雄では閉経後の雌のように、胃の E2 が肝細胞の ER に結合せずに通過した 10-30%の胃 E2 量¹⁶⁾²⁰⁾²²⁾²³⁾が骨組織、筋組織、脳組織に常時作用しているものと推測される。胃は消化器官であると同時に、雌雄を問わず筋骨格系の機能維持に必要な E2 を常時供給している重要な内分泌器官であると考えられる。

胃での E2 合成分泌は消化管としての本来の機能である摂食活動と深く関係して増加することから、胃 E2 合成分泌の日周期を維持することが骨や骨格筋ばかりでなく、ER を持つ血管などの平滑筋の機能維持にも重要である。理学療法学の領域では運動療法による機能回復とともに、規則的な食事の必要性を指導することが重要と考えられる(図 4)。閉経後でも胃は E2 を持続して合成分泌している可能性が高いことから²¹⁾、骨粗鬆症対策にも規則的な良質の食事指導が必要であると思われる。さらに、心臓病の予防に大豆タンパク質が世界的に推奨されており⁶⁵⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾、エストロゲン様物質のイソフラボン(ダイゼン、ジェニステインなどを含む)やブドウとカカオに含まれるポリフェノールを摂取すれば、これらの物質が肝細胞の ER に作用するとともに体循環に流入する胃 E2 も増えることになる。理学療法士として運動療法による機能回復に加えて、食事指導により体循環血中の E2 量を維持することは運動機能の回復効果をより効率よく高めるものと考えられる。

IV. 文献

- 1) Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:155-170.
- 2) Murray J, Huss JM. Estrogen-related receptor α regulates skeletal myocyte differentiation via modulation of the ERK MAP kinase pathway. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 301:C630-645.
- 3) Kitajima Y, Ono Y. Estrogens maintain skeletal muscle and satellite cell functions. *J Endocrinol* 2016; 229:267-275.
- 4) Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 191:105375. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105375.
- 5) Collins BC, Arpke RW, Larson AA, et al. Estrogen Regulates the Satellite Cell Compartment in Females. *Cell Rep* 2019; 28:368-381.
- 6) Ventura-Clapier R, Mettauer B, Bigard X. Beneficial effects of endurance training on cardiac and skeletal muscle energy metabolism in heart failure. *Cardiovasc Res* 2007; 73:10-18.
- 7) Ventura-Clapier R, Piquereau J, Veksler V, et al. Estrogens, Estrogen Receptors Effects on Cardiac and Skeletal Muscle Mitochondria. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 14:10:557. doi: 10.3389/fendo.2019.00557.
- 8) Mauvais-Jarvis F. Estrogen and androgen receptors: regulators of fuel homeostasis and emerging targets for diabetes and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22:24-33.
- 9) Butcher RL, Collins WE, Fugo NW. Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17 β throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology* 1974; 94:1704-1708.
- 10) Page RD, Butcher RL. Follicular and plasma patterns of steroids in young and old rats during normal and prolonged estrous cycles. *Biol Reprod.* 1982; 27:383-392.
- 11) Weisz, J, Gunsalus, P. Estrogen levels in immature female rats: true or spurious ovarian or adrenal? *Endocrinology* 1973; 93:1057-1065.
- 12) de Jong FH, Hey AH, van der Molen HJ. Oestradiol-17 beta and testosterone in rat

- testis tissue: effect of gonadotrophins, localization and production in vitro. *J Endocrinol* 1974; 60:409-419.
- 13) Dorrington J, Armstrong DT. Follicle-stimulating hormone stimulates estradiol-17 β synthesis in cultured Sertori cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 72:2677-2681.
 - 14) Saitoh Y, Sasano H, Naganuma H, et al. De novo expression of aromatase in gastric carcinoma. Light and electron microscopic immunohistochemical and immunoblot study. *Res Pract* 1992; 188:53-60.
 - 15) Izawa M, Inoue M, Osaki M, et al. Cytochrome P450 aromatase gene (CYP19) expression in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008; 11:103-110.
 - 16) Ueyama T, Shirasawa N, Mtasuzawa M, et al. Gastric parietal cells: potent endocrine role in secreting estrogen as a possible regulator of gastro-hepatic axis. *Endocrinology* 2002; 143:3162-3170.
 - 17) Ueyama T, Shirasawa N, Ito T, et al. Estrogen-producing steroidogenic pathways in parietal cells of the rat gastric mucosa. *Life Science* 2004; 74:2327-2337.
 - 18) 藤田恒夫. 入門人体解剖学. 第5版. 南江堂.
 - 19) Minoshima M, Kikuta J, Omori Y, et al. In vivo multicolor imaging with fluorescent probe revealed the dynamics and function of osteoclast proton pumps. *ACS Cent Sci* 2019; 5:1059-1066.
 - 20) Kobayashi H, Yoshida S, Sun YJ, et al. Postnatal development of gastric aromatase and portal venous estradiol-17 β levels in male rats. *J Endocrinol* 2013a; 218:117-124.
 - 21) Kobayashi H, Yoshida S, Shirasawa N, et al. Expression and Localization of Aromatase in Human Gastric Mucosa - Immunohistochemical Study using Biopsy Materials -. *Histochemistry and Cell Biology* 2018; 151:21-28.
 - 22) Kobayashi H, Yoshida S, Sun YJ, et al. Changes of gastric aromatase and portal venous 17 β -estradiol during the postnatal development and estrus cycle in female rats. *Endocrine* 2014; 46:605-614.
 - 23) Kobayashi H, Yoshida S, Sun YJ, et al. Gastric 17 β -estradiol in portal vein and liver *Esr1* make a circadian rhythm in systemic circulation in male rats. *Endocrine* 2016; 53:565-573.
 - 24) Fossmark R, Brenna E, Waldum HL. pH4.0. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42:297-298.
 - 25) Sarker SA, Gyr K. Non-immunological defence mechanisms of the gut. *Gut* 1992; 33:987-993.
 - 26) Martinsen TC, Fossmark R, Waldum HL. The phylogeny and biological function of gastric juice - Microbiological consequences of removing gastric acid. *Int J Mol Sci* 2019; 20:6031
 - 27) Amara S, Bourlieu C, Humbert L, et al. Variation in gastrointestinal lipases, pH and bile acid levels with food intake, age and diseases: Possible impact on oral lipid-based drug delivery systems. *Adv Drug Deliv Rev* 2019; 142:3-15.
 - 28) Loken MK, Terrill KD, Marvin JF, et al. Comparative studies of three methods for measuring pepsin activity. *J Gen Physiol* 1958; 42:251-258.
 - 29) Kopic S, Geibel JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 2013; 93:189-268.
 - 30) Yang GT, Zhao HY, Kong Y, et al. Correlation between serum vitamin B12 level and peripheral neuropathy in atrophic gastritis. *World J Gastroenterol* 2018; 24:1343-1352.
 - 31) Malfertheiner P, Kandulski A, Venerito M. Proton pump inhibitors: understanding the complications and risks. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017; 41:697-710.
 - 32) Jacob L, Hadji P, Kostev K. The use of proton inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric* 2016; 19:478-481.
 - 33) Trimarchi CP, Russo P. Cyclic estrogen-progestin hormone therapy as a new therapeutic approach in the treatment of functional alterations of the hypothalamus-pituitary-ovary axis: case reports. *Endocr Res* 2002; 28:155-160.
 - 34) Hawkins RA, Freedman B, Marshall A et al. Oestradiol-17 beta and prolactin levels in rat peripheral plasma. *Br J Cancer*. 1975; 32:179-185.
 - 35) Finkelman RD, Bell NH, Strong DD et al. Ovariectomy selectively reduces the concentration of transforming growth factor beta in rat bone: implications for estrogen deficiency-associated bone loss. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89:12190-12193.
 - 36) Su Y-X, Du G-L, Shen H-L et al. Increased expression of aromatase cytochrome P450 enzyme is associated with prolactinoma

- invasiveness in post-menopausal women. *J Int Med Res* 2019; 47:3115-3126.
- 37) Zhou Y, Ye RQ, Cai DH et al. Effect of estrogen and progesterone on the expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor mRNA in the liver of ovariectomized rats. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2002; 22:521-523.
- 38) Kobayashi H, Yoshida S, Sun YJ, et al. Gastric estrogen increases pituitary estrogen receptor α and prolactin mRNAs during the different pathological conditions of the liver. *Endocrine* 2013; 43:170-183.
- 39) Kobayashi H, Yoshida S, Sun YJ, et al. 17 β -Estradiol in the systemic circulation derives mainly from the parietal cells in cholestatic female rats. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39:389-400.
- 40) Kriksen EF, Colcard DS, Berg NJ, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988; 241:84-86.
- 41) Okazaki R, Inoue D, Shibata M, et al. Estrogen promotes early osteoblast differentiation and inhibits adipocytes differentiation in mouse bone marrow stromal cell lines that express estrogen receptor (ER) α . *Endocrinology* 2002; 143:2349-2356.
- 42) Damien E, Price JS, Lanyon LE. Mechanical strain stimulates osteoblast proliferation through the estrogen receptor in male as well as female. *J Bone Mineral Res* 2000; 15:2169-2177.
- 43) Windahl SH, Borjesson AE, Frman HH, et al. Estrogen receptor- α in osteocytes is important for trabecular bone formation in male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110:2294-2299.
- 44) Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW, et al. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3128-3135.
- 45) Cenci S, Weitmann MN, Roggia C, et al. Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- α . *J Clin Inv* 2000; 106:1229-1237.
- 46) Khosia S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23:576-581.
- 47) Khalifa AR, Abdel-Rahman EA, Mahmoud AM, et al. Sex-specific differences in mitochondrial biogenesis, morphology, respiratory function, and ROS homeostasis in young heart and brain. *Physiol Rep* 2017; 5:e13125.
- 48) Chweih H, Castilho RF, Figueria TR. Tissue and sex specificities in Ca²⁺ handling by isolated mitochondria in condition avoiding the permeability transition. *Exp Physiol* 2015; 100:1073-1092.
- 49) Wust RC, Morse CI, de Haan A, et al. Sex differences in connective properties and fatigue resistance of human skeletal muscle. *Exp Physiol* 2008; 93:843-850.
- 50) Montero D, Madsen K, Meinildby-Lundby AK, et al. Sexual dimorphism of substrate utilization: differences in skeletal muscle mitochondrial volume density and function. *Exp Physiol* 2018; 103:851-859.
- 51) Yang SH, Liu R, Perez EJ, Wen Y, Stevens SMJr et al. Mitochondrial localization of estrogen receptor beta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 102:4130-4135.
- 52) Wiik A, Hellsten Y, Berthelson P, Lundholm L, et al. Activation of estrogen response elements is mediated both via estrogen and muscle contractions in rat skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol* 2009; 296:C215-220.
- 53) Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, et al. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev* 2017; 97:995-1043. doi: 10.1152/physrev.00018.2016.
- 54) Matsumine H, Hirato K, Yanaihara T, et al. Aromatization by skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:717-720.
- 55) Larionov AA, Vasyliov DA, Mason JI, et al. Aromatase in skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84:485-492.
- 56) Ghanim H, Dhindsa S, Abuaysheh S, et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol* 2018; 178:277-283. doi: 10.1530/EJE-17-0673.
- 57) Mohamad NV, Soelaiman MN, Chin KY. A concise review of testosterone and bone health. *Clin Interv Aging* 2016; 11:1317-1324
- 58) Cauley J. Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* 2015; 99:11-15.
- 59) Chamness GC, Costlow ME, McGuire WL. Estrogen receptor in rat liver and its dependence on prolactin. *Steroids* 1975; 26:363-371.
- 60) Dube JY, Lesage R, Tremblay RR. Androgen and estrogen binding in rat skeletal and perineal muscles. *Can J Biochem* 1976;

- 54:50-55.
- 61) Attardi B, Ohno S. Androgen and estrogen receptors in the developing mouse brain. *Endocrinology* 1976; 99:1279-1290.
- 62) Barley J, Ginsburg M, MacLusky NJ, et al. Sex differences in the distribution of cytoplasmic estrogen receptors in the rat brain and pituitary: effects of gonadectomy and neonatal androgen treatment. *Brain Res* 1977; 129:309-318.
- 63) Whalen RE, Massicci J. Subcellular analysis of the accumulation of estrogen by the brain of male and female rats. *Brain Res* 1975; 89:255-264.
- 64) Illingworth DV, Elsner C, De Groot K, et al. A specific progesterone receptor of myometrial cytosol from rhesus monkey. *J Steroid Biochem* 1977; 8:157-160.
- 65) Yamori Y. Worldwide epidemic obesity: hope for Japanese diet. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31:S2-4.
- 66) He J, Gu D, Wu X, Chen J, et al. Effect of soybean protein on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143:1-9.
- 67) Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, et al. Dietary soya intake alters plasma antioxidant status and lipid peroxidation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2007; 98:807-813.
- 68) He J, Wofford MR, Reynolds K, et al. Effect of dietary protein supplementation on blood pressure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2011; 124:589-595.

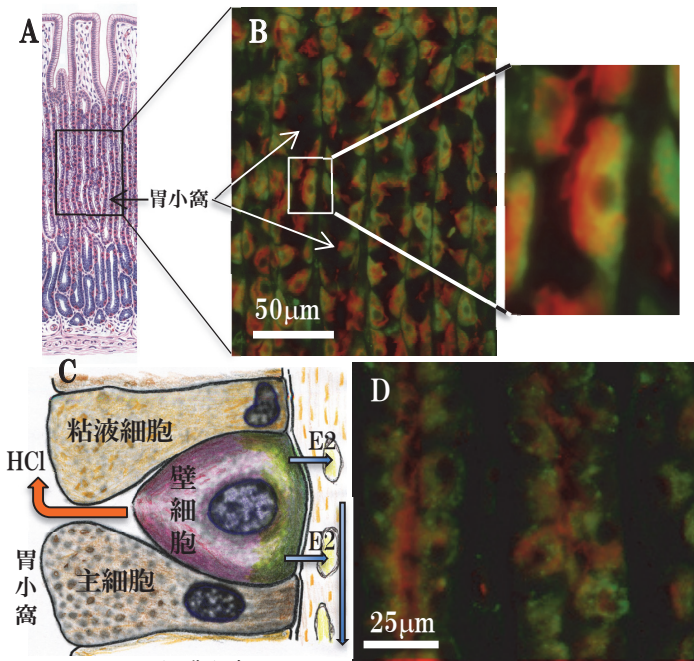


図1. ラット胃の粘膜上皮

A. 胃粘膜上皮の模式図：胃小窩に主細胞，壁細胞，粘液細胞，副細胞などが並ぶ。B. 12週齢ラット胃粘膜のAromatase陽性細胞(緑)とH⁺/K⁺-ATPase陽性細胞(赤)。C. 壁細胞の模式図(胃酸は胃小窩へ，E2は基底側結合組織中の胃静脈へ分泌)。D. ヒト胃粘膜のAromatase陽性細胞(緑)とH⁺/K⁺-ATPase陽性細胞(赤)。

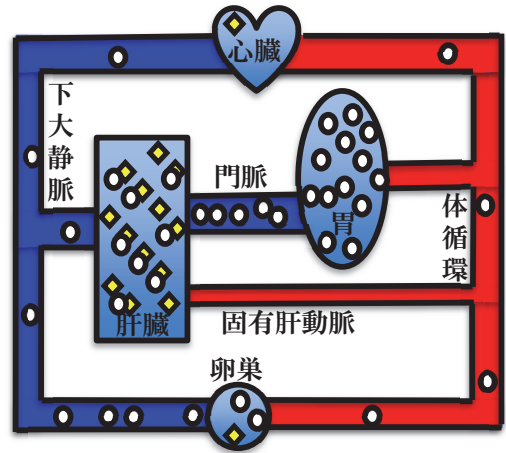


図2. 正常のE2血流：①胃の壁細胞は常に多量のE2(○)を胃静脈(門脈)に分泌する。②肝臓は胃のE2の大半をE2受容体(◇)に結合して消費する。③肝臓を通過したわずかな胃E2が下大静脈から体循環に入る。④卵巢は性周期に合わせてE2を卵巢静脈(下大静脈)に分泌する。⑤静脈血と動脈血中のE2値は卵巢機能を反映しているように見える。⑥通常，門脈からの採血は困難である。

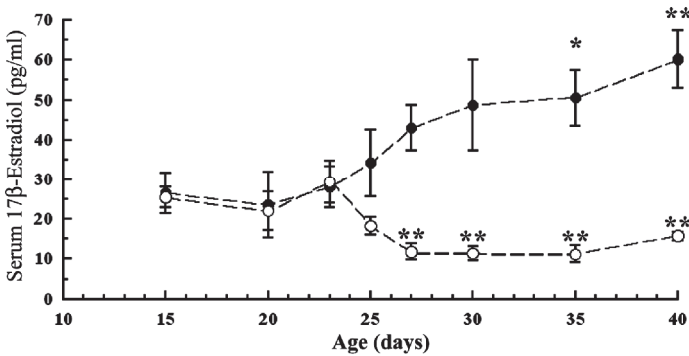


図3. 生後発生にともなう血中E2の変化：体循環の動脈血中E2値(○)は離乳後の肝臓重量と肝臓ERの増加に伴って減少する。門脈血中E2値(●)は胃壁細胞のE2合成分泌開始とともに成熟過程で上昇を続け，動脈血中E2値との差が拡大する。25日齢のE2値と比較した有意差：* < 0.05, ** < 0.001。

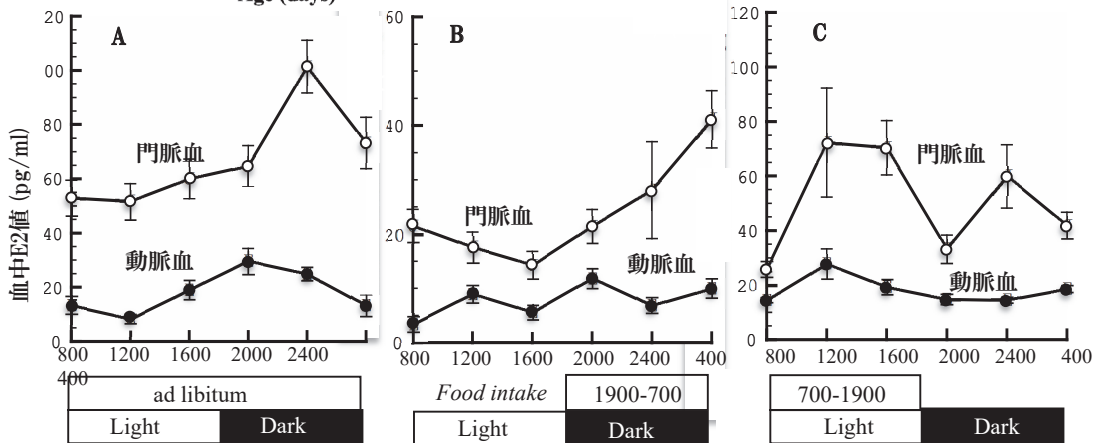


図4. 摂食時間による胃E2合成分泌の日周期

A. 照明下(□, 700~1900)と非照明下(■, 1900~700)の自由摂食，自由飲水では，夜間の摂食時に門脈中(○)のE2値が上昇し，昼間の睡眠時に低下する日周期を示す。動脈中(●)のE2値は門脈の値よりも有意に低いが，門脈中の変動と同じく夜間に高く，昼間に低い。B. 自由飲水で摂食時間を夜間に限定しても，夜間に門脈中E2値が高く，昼間に低い日周期を示す。C. 自由飲水で摂食時間を昼間に限定すると，門脈中E2値のピークは夜間から昼間に移行するが，夜間に小さなピークが残る。動脈中E2値のピークも昼間に移行する。

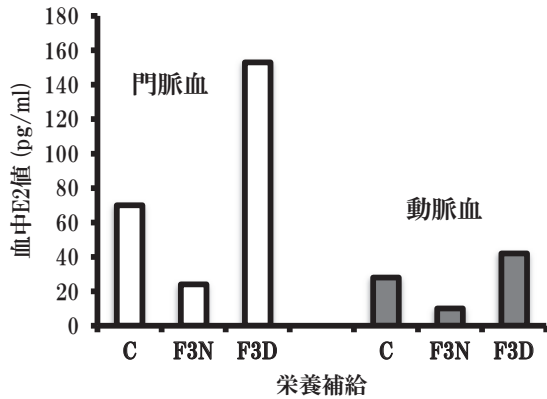


図5 短期間の栄養補給の違いによる血中E2値の変化：通常食の対照群(C)と比較して門脈血中E2値は、通常食の代わりに3日間に皮下輸液(F3N: Aminotripta #1, 4.66 Kcal/6ml/day/rat)で67%減少するが、通常食の代わりに3日間の低栄養寒天食(F3D: 1-2 Kcal/day/rat; Protein 0g, Lipid 0g, Carbohydrate 13.1g, Na 8mg/100g)を与えると214%に増加する。動脈血中E2値は門脈血と同様に摂食状況に対応して変動する。

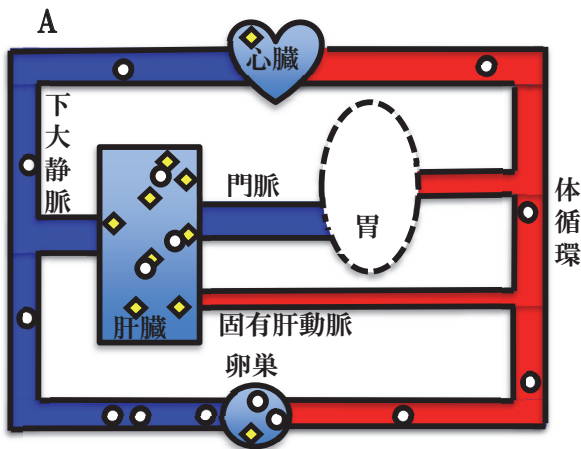


図6 病理学的異常とE2血流

図6A. 胃全摘時のE2血流：①胃全摘により胃で産生されるE2を失う。②胃E2の消失により肝臓のERが減少する。③体循環のE2量が減少する。

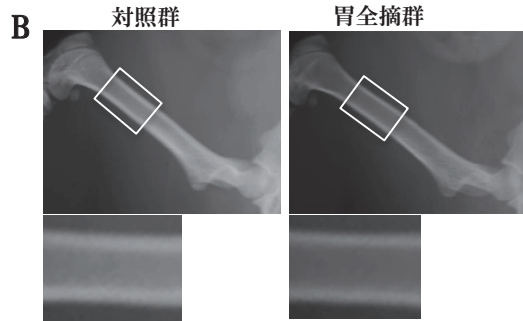


図6B. 胃全摘4週後の大腿骨X線像：対照群の大腿骨と比較して、胃全摘4週後の大腿骨の緻密骨の厚さが減少する。

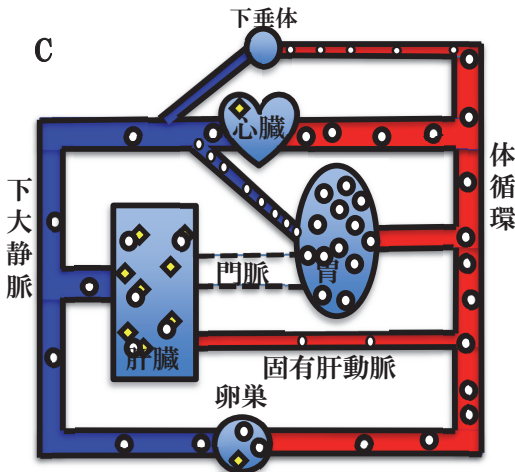


図6C. 門脈結紮時のE2血流：①胃は常に多量のE2を胃静脈に分泌している。②門脈結紮は胃E2が胃静脈-食道静脈-奇静脈-上大静脈-心臓を経て全身に循環する。③下垂体を含めたERを持つ組織に高値の胃E2が作用する。④肝臓では通常E2値より低下するため肝機能は低下する。

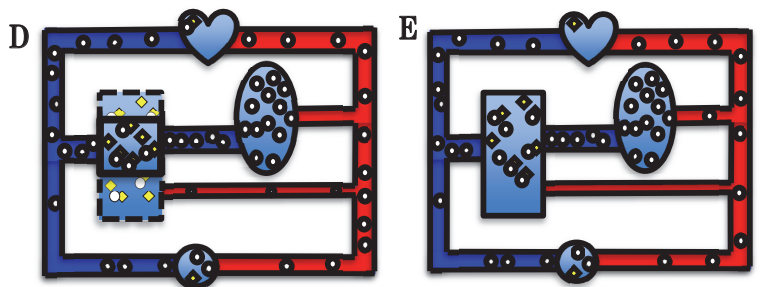


図6D. 部分肝摘除時のE2血流：①胃はE2を胃静脈(門脈)に分泌している。②部分肝摘除で失われ、肝ERに結合出来なかった胃E2が体循環に流入する。③体循環のE2高値は肝臓が再生されるまで続く。④肝臓の再生後は正常値に戻る。

図6E. 胆道結紮時のE2血流：①胃はE2を胃静脈(門脈)に分泌している。②胆道結紮は胆汁うっ滞、高ビリルビン血漿、肝機能低下をもたらす。③肝臓ERの80%が失われる。④多量のE2が体循環に還流する。⑤体循環のE2高値は標的器官に影響を及ぼす。

Effects of gastric estrogen on the bone and muscle formation

- Dietary intake is an important knowledge for physical therapists -

Nobuyuki Shirasawa ¹⁾, Hiroto Kobayashi ²⁾

¹⁾ Department of Rehabilitation, Faculty of Medical Science and Welfare, Tohoku Bunka Gakuen University, ²⁾ Department of Anatomy, Yamagata University School of Medicine

Abstracts

Estrogen is major hormonal regulator of bone and muscle metabolism in women and men. There is, therefore, considerable interest in unraveling pathways on which estrogen exerts protective effect on bone and skeletal muscle. The major consequence of the loss and deficiency of estrogen is an increase in bone absorption to cause osteoporosis or osteopenia. The heart and skeletal muscle is rich in mitochondria in their cytoplasm, and the function of mitochondria is regulated by estrogen mediated its receptors. Mitochondria are maternally inherited and unique organelles involving in the supply of energy to the host cell, in multiple biochemical processes of calcium homeostasis, regulation of reactive oxygen species, pH control, cell death, and so on. Decades years ago Ueyama et al. (2002) reported that parietal cells in gastric mucosae synthesize and secrete high amount of estrogen into portal vein to keep hepatic functions in rats. The phenomena occur in various kinds of animals including human. During the development of rats, gastric estrogen synthesis and secretion start at weaning, and then increase rapidly to their maturation. The synthesis and secretion of gastric estrogen make a circadian rhythm but not circalunar rhythm observed in ovary. The circadian rhythm is correlated to food intake. Estrogen level in the portal vein is several times higher than that in the systemic circulation, because a large amount of gastric estrogen is bound to hepatic estrogen receptors to keep the liver functions. A part of gastric estrogen passed through the liver flows into systemic circulation, and then acts on the peripheral organs including bone and muscle. Here we show the recent data and reports on the gastric estrogen and its systemic circulation in various physiological and pathological conditions of animals, and we discuss the importance of gastric estrogen on the bone and muscle function.

【Key Words】 Gastric estrogen, Liver function, Portal vein, Systemic circulation, bone and muscle