

## 30-0354 W102-7

Statins のアポトーシス誘導機構の多様性と筋障害発症機序に関する検討

○綿谷 早苗<sup>1</sup>, 荻 有希恵<sup>1</sup>, 秋好 健志<sup>1</sup>, 安田 典子<sup>1</sup>, 十萬 佐知子<sup>1</sup>, 流矢 規子<sup>1</sup>, 西方 真弓<sup>1</sup>, 中林 利克<sup>1</sup>, 松野 純男<sup>1</sup>, 松山 賢治<sup>1</sup> (<sup>1</sup>武庫川女大薬)

【目的】高脂血症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (statins) とフィブレート系薬物を併用すると、横紋筋融解症の発症頻度が上昇するが、この相乗作用の詳しい機序は明らかではない。我々はこれまでにラット筋芽細胞 L6 株 (L6) を用いた *in vitro* での検討から、statins (cerivastatin、fluvastatin、pravastatin および simvastatin) では細胞内 caspase-3 の活性上昇を惹起し、筋細胞がアポトーシスを引き起こすことを示してきた。(日本薬学会 124 年会) 今回、simvastatin を用いて caspase-12 の活性測定を行いアポトーシスに関する別ルートが存在についての検討を行った。またアポトーシスに関係する signal 伝達経路についても検討した。【方法】L6 を  $2.5 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup> になるよう播種し、24hr 培養後、分化導入と同時に薬物を添加した。一定時間培養後、western blotting による caspase-12 の活性化断片の検出を行った。また、薬物処理した細胞の膜及び cytosol 画分を分離し、コレステロール代謝中間体によって細胞膜に裏打ちされる低分子量 G タンパクの量を western blotting で測定した。

【結果および考察】Simvastatin は 2hr 処理の段階で caspase-12 が活性化され始め、6hr で顕著に活性化されていた。また、cerivastatin、simvastatin 処理 6hr 後の細胞で低分子量 G タンパクである ras の膜からの脱落を確認した。特に cerivastatin では raf-1 に特異的に結合する活性化 ras の上昇も認められ、以上のことから simvastatin では caspase-3,-8 と caspase-12 の両者を活性化する機序が、cerivastatin では ras 依存性 caspase-3,-8 を介した系がアポトーシスを引き起こすのではないかとの推論を得た。