

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¹, 荻 有希恵¹, 秋好 健志¹, 安田 典子¹, 十萬 佐知子¹, 流矢 規子¹,
西方 真弓¹, 中林 利克¹, 松野 純男¹, 松山 賢治¹ (¹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 2.5×10^4 cells/cm² 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。