

30-0723 W91-5

HUVECs における疎水性スタチン誘導性アポトーシスの検討

○三瓶 敦子¹, 金田 繁¹, 佐藤 久美¹, 高栗 郷¹, 市原 和夫¹ (¹北海道薬大)

【目的】 HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)の pleiotropic effect は、善悪二面性を有し、特に疎水性スタチンは血管内皮細胞を含む様々な細胞でアポトーシスを誘導するとの報告がある。今回培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) で疎水性スタチンがアポトーシスを誘導することを確認し、その発現機序を薬理的観点から検討した。

【方法】 HUVECs の生存能 (viability) は、細胞の WST-8 還元活性を指標とした。また、各種スタチン処置による BD ApoAlert™ Caspase Assay Plate での Caspase 活性の変化とアガロースゲル電気泳動での DNA 断片化を調べた。更にスタチンが阻害するコレステロール合成経路の中間代謝物を添加し、アポトーシス発現への影響を検討した。

【結果と考察】 疎水性スタチン処置群では、HUVECs 生存能の濃度依存的な低下、caspase-3 の活性上昇、及び DNA の断片化像を認めた。これらの変化は HUVECs にアポトーシスが誘導されていることを示唆する。メバロン酸やゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) を添加すると、これらの現象は消失した。一方、親水性スタチン処置群では、上記の変化を認めなかった。以上の結果、疎水性スタチンによるアポトーシス発現には、ゲラニルゲラニル化修飾を必要とする因子と caspase-3 の活性化が関与していると推察した。