

30-0355 W102-8

筋芽細胞 L6 を用いた各種 fibrate 系薬剤のアポトーシス誘導機構に関する研究
—pH 変化特異的な細胞障害性を中心に—

○北田 悠佳¹, 灘本 圭子¹, 十万 佐知子¹, 秋好 健志¹, 流矢 規子¹, 安田 典子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】我々は従来より横紋筋融解症の発症機序を解明し、高脂血症治療薬の適正使用のエビデンスを構築する事が重要と考え、statin 系薬剤と fibrate 系薬剤の評価を行ってきた。その中で、fibrate 系薬剤の clofibrate のみがラット筋芽細胞 L6 株(L6)において caspase-3, 9 および 12 を活性化させることにより筋障害を誘発する事を示した。(第 124 年会日本薬学会) 今回、fibrate 系薬剤がアシドーシス状態で筋障害発症リスクを増強するという臨床報告から、fibrate 系薬剤の構造式に注目し、clofibrate, clinofibrate および bezafibrate について pH 変化での筋障害発症の違いと、その発症機序についての検討を行った。

【方法】L6 に対して pH 7.0 および 7.4 で薬物を作用させ、アポトーシスの割合と各種 caspase 活性の発現を比較した。アポトーシスは Hoechst 33342 による核染色と Flow cytometer による Sub-G1 の解析により判定した。Caspase-3, 8 および 9 については特異的基質を用いた酵素活性の測定、caspase-12 については western blot analysis による活性化断片の検出を活性の指標とした。

【結果および考察】clofibrate では pH 非依存的に細胞障害を起こし、薬物処理後 4 時間以内で caspase-3, 9 の活性上昇と共に、caspase-12 活性化断片も検出された。一方、clinofibrate は pH 7.0 で著明にアポトーシスの割合を増加させ、薬物処理後 1 時間以内に caspase-12 活性化断片のみ検出された。この結果から、clinofibrate ではアシドーシス状態で筋障害性を増し、その発症機序は caspase-12 を介する小胞体ストレスがアポトーシスと密接な関連がある事が示唆された。