

## 28P1-am002

プラバスタチンによる血管内皮細胞プロテオグリカン合成の制御

○山本 千夏<sup>1,2</sup>, 宮内 靖世<sup>1</sup>, 藤原 泰之<sup>1</sup>, 鍛冶 利幸<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>北陸大薬, <sup>2</sup>北陸大フロンティア)

【目的】HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチン類は高脂血症の治療に用いられているが、血清コレステロール低下作用だけでなく、動脈硬化症、アルツハイマー病、骨粗鬆症、脳卒中、糖尿病などの改善あるいは進行の抑制を示唆する報告が多数ある。今回、動脈硬化症の進展に対するプラバスタチンの有用な活性を明らかにする目的で、血管内皮細胞プロテオグリカン (PGs) 合成に対するプラバスタチンの作用を検討した。

【方法】培養ウシ大動脈由来血管内皮細胞を高密度 (Dense culture) あるいは低密度 (Sparse culture) に播種し、プラバスタチン (100  $\mu$ M 以下) 存在下、<sup>[35S]</sup>硫酸で代謝標識し、細胞層と培地に蓄積した PGs に取り込まれた放射活性を CPC 沈殿法で調べた。

【結果および考察】Sparse culture において、プラバスタチンは細胞層および培地への PGs の蓄積を有意に増加させたが、この増加は細胞層においてより顕著であった。一方、Dense culture では、プラバスタチンによる PGs 蓄積に有意な変化は認められなかった。すなわち、血管内皮細胞に対するプラバスタチンの PG 合成調節は細胞密度依存的であることが示された。Sparse culture に対するプラバスタチンの作用はメバロン酸共存下においても認められた。このとき、プラバスタチンは内皮細胞酸不溶性画分への<sup>[3H]</sup>チミジンおよび<sup>[14C]</sup>ロイシンの取り込みに影響を及ぼさなかった。以上の結果は、プラバスタチンが細胞密度の低い血管内皮細胞において、タンパク合成および DNA 合成全体に影響を及ぼすことなく、コレステロール合成経路に非依存的に PGs の合成を促進することを示唆している。その PGs 分子種およびその特性に興味を持たれる。