

210-am10

高脂血症ラットにおける肝 LDL 受容体発現に対するフルバスタチン投与の影響
佐藤 祐樹¹, ○加納 誠一郎¹ (¹北海道科学大薬)

[目的]高脂血症ラットにおいて fluvastatin(F)持続静注による肝 LDL 受容体発現、LDL 受容体分解促進タンパク質 PCSK9 発現および肝機能への影響を検討した。

[方法]Wistar 雄ラットを麻酔下に右鎖骨下静脈に管を留置し、静脈内薬物投与経路を作製した。高脂血症は Tyloxapol(T)を毎日合計 3 日間静注して誘発した。実験群は未処置(INT)、(T)を静注し Saline(S)を 0.5 mL/hr・3 日間持続静注した T-S 群、(T)に(F)を 3 日間持続静注した T-F 群、(T)・(F)に trans,trans-farnesol(Fol) 2 μmol/kg/day 静注した T-FFol 群とした。解剖時に採取した血液は血液生化学用とし、採取した肝はタンパクを抽出しウエスタンブロット用に供した。

[結果・考察](T)投与により TCHO・TG は高値を示し高脂血症を観察したが(F)投与の効果は認めなかった。肝細胞膜に成熟型 LDL 受容体発現量は群間で差を認めなかった。一方、未成熟型 LDL 受容体は INT・T-S 群には発現しなかったが(F)を静注した T-F・T-FFol 群では発現し、肝細胞膜の PCSK9 についても INT・T-S 群には発現せず(F)静注群には発現していた。肝細胞質の cleaved-Caspase-3 発現は(F)静注群では INT 群と比較して有意に高値を示した。肝酵素検査値 AST・ALT 値は T-F・T-FFol 群共に T-S 群よりも有意に高値となり Fol の作用も認めなかった。INT・T-S 群では PCSK9・未成熟型 LDL 受容体発現を認めなかったため、(F)投与により未成熟型 LDL 受容体過剰発現に伴い PCSK9 発現も増加したと考えられる。(T)誘発性高脂血症ラットでは(F)投与により肝細胞質の Caspase-3 活性化に伴って肝酵素検査値が高値を示した結果は、先に報告している非高脂血症ラットの(F)投与の結果と一致したものの(Fol)投与による肝障害の軽減作用は観察されなかったため、(T)により(F)誘発性の肝障害の程度を更に悪化したことがその要因と考えられた。