

---

HMG-CoA 還元酵素阻害薬による心肥大形成抑制機序の  
分子生物学的解明

---

研究課題番号 10670622

平成10年度～平成11年度 文部省科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))  
研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 羽根田 俊  
(旭川医科大学・医学部・助教授)

## はしがき

この研究報告書は、平成10～11年度の2年間にわたる文部省科学研究費補助金基盤研究(C)(2)「HMG-CoA還元酵素阻害薬による心肥大形成抑制機序の分子生物学的解明」(研究課題番号10670622)の成果をまとめたものである。

本研究は、新生児ラット培養心筋細胞において脂溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬lovastatin、simvastatinおよび水溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬pravastatinがangiotensin IIや伸展刺激による心肥大形成を抑制するか否かを、もし抑制するならば低分子量G蛋白Ras(p21<sup>ras</sup>)を介するmitogen-activated protein(MAP) kinase系を介する作用であるか否かを明らかにすることを目的に行われた。その結果、新生児ラット培養心筋細胞において脂溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬lovastatin、simvastatin、水溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬pravastatinがangiotensin IIや伸展刺激による心肥大形成を抑制することを、さらにその作用はp21<sup>ras</sup>/MAP kinase系を介する効果であることを明らかにできた。

これらの成績は、HMG-CoA還元酵素阻害薬が心臓のみならず血管、腎臓におけるp21<sup>ras</sup>を介する肥大、増殖などの各種反応を抑制する可能性が示唆しており、今後、本薬剤の臨床使用上極めて意義のある研究成果であると思われる。

## 研究組織

研究代表者：羽根田 俊 (旭川医科大学医学部助教授)

## 研究経費

平成10年度 1,400千円

平成11年度 1,200千円

計 2,600千円

## 研究発表

### (1) 学術誌等

1. Yusuke Kashiwagi, Takashi Haneda, Junzo Osaki, Setsuya Miyata, Kenjiro Kikuchi.  
Mechanical stretch activates a pathway linked to mevalonate metabolism in cultured neonatal rat heart cells.  
Hypertension Research 21: 109-119, 1998.
2. Shinji Oi, Takashi Haneda, Junzo Osaki, Yusuke Kashiwagi, Yasuhiro Nakamura, Junichi Kawabe, Kenjiro Kikuchi.  
Lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in cultured neonatal rat heart cells.  
European Journal of Pharmacology 376: 139-148, 1999.

### (2) 口頭発表

1. Takashi Haneda, Shinji Oi, Junzo Osaki, Yusuke Kashiwagi, Yasuhiro Nakamura, Junichi Kawabe, Kiyotaka Okamoto, Kenjiro Kikuchi.  
A HMG-CoA reductase inhibitor, lovastatin prevents angiotensin II-induced cardiac hypertrophy.  
17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Amsterdam, 1998年6月

## 研究成果

本研究の目的では、新生児ラット培養心筋細胞において脂溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬lovastatin、simvastatinおよび水溶性HMG-CoA還元酵素阻害薬pravastatinがangiotensin IIや伸展刺激による心肥大形成を抑制するか否かを、もし抑制するならばp21<sup>ras</sup>/MAP kinase系を介する作用であるのかを明らかにする。そこで、1)伸展刺激による心肥大形成をlovastatinが抑制するか否かを、2)angiotensin IIによる心肥大形成を各種HMG-CoA還元酵素阻害薬が抑制するか否か、さらにこの作用にp21<sup>ras</sup>が関与するか否かを検討した。

### 1) 伸展刺激による心肥大形成に対するlovastatinの効果

伸展刺激による心肥大形成に対するlovastatinの効果を検討した。その結果、1. 伸展刺激はRNA含量および蛋白含量を増加させ、心筋蛋白合成速度を有意に亢進させた。さらに、伸展刺激はprotein kinase C (PKC)活性、MAP kinase活性およびc-fos mRNA発現を有意に増加させた。2. lovastatinは伸展刺激によるそれらの増加を濃度依存性に部分的に有意に抑制した。このlovastatinによる抑制効果はHMG-CoA還元酵素反応産物mevalonateの前処置により消失した。3. 選択的PKC阻害薬calphostin Cは伸展刺激によるそれらの増加を濃度依存性に部分的に有意に抑制した。4. lovastatinとcalphostin Cの両者の前処置は伸展刺激によるそれらの増加をほぼ完全に抑制した。以上の成績より、伸展刺激による心肥大形成にはPKC/MAP kinase系に加えmevalonate代謝に関連した系、おそらくp21<sup>ras</sup>/MAP kinase系が関与していることが示唆された。

### 2) angiotensin IIによる心肥大形成に対する各種HMG-CoA還元酵素阻害薬の効果とその機序

伸展刺激時に自己・傍分泌機構で増加するangiotensin IIが心肥大形成に大きく関与することが知られている。そこで、angiotensin IIによる心肥大形成を各種HMG-CoA還元酵素阻害薬が抑制するか否か、さらにangiotensin IIが実際にp21<sup>ras</sup>

を活性化させるか、本薬剤がこの活性化を抑制するか否かを検討した。その結果、1. angiotensin II は RNA 含量および蛋白含量を増加させ、心筋蛋白合成速度を有意に亢進させた。2. lovastatin および simvastatin は angiotensin II によるそれらの増加を濃度依存性に部分的に有意に抑制したが、pravastatin は抑制しなかった。この lovastatin および simvastatin による抑制効果は HMG-CoA 還元酵素反応産物 mevalonate の前処置により消失した。3. angiotensin II は MAP kinase 活性を有意に増加させた。lovastatin は angiotensin II によるこの増加を濃度依存性に部分的に有意に抑制し、この lovastatin による抑制効果は mevalonate の前処置により消失した。4. calphostin C は angiotensin II によるそれらの増加を濃度依存性に部分的に有意に抑制した。2. lovastatin と calphostin C の両者の前処置は angiotensin II によるそれらの増加をほぼ完全に抑制した。6. angiotensin II は p21<sup>ras</sup> 活性および p21<sup>ras</sup> 蛋白を増加させ、lovastatin は ANG II によるそれらの増加をほぼ完全に抑制した。

以上の成績より、伸展刺激および angiotensin II による心肥大形成には PKC/MAP kinase 系に加え mevalonate 代謝に関連した p21<sup>ras</sup>/MAP kinase 系が関与していること、さらに脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害薬がこの系を介して心肥大形成を抑制することが明らかにされた。