

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

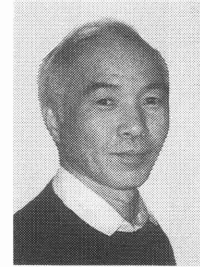
Progress in Medicine (1998.05) 18巻5号:989～995.

【HMG-CoA還元酵素阻害剤の開発から最新知見まで】
イヌ虚血心筋スタニングに対するHMG-CoA還元酵素阻害剤の影響

市原和夫、佐藤久美

特集：HMG-CoA 還元酵素阻害剤の開発から最新知見まで

イヌ虚血心筋スタニングに対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響



市原 和夫

Ichihara Kazuo Satoh Kumi
市原 和夫^{1,2)} 佐藤 久美¹⁾

¹⁾北海道薬科大学薬理学教室
²⁾旭川医科大学臨床薬理学教室

はじめに

現在、3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) 還元酵素阻害剤は、臨床において高コレステロール血症治療薬あるいは高脂血症治療薬として繁用されている。HMG-CoA 還元酵素は、コレステロール生合成経路の律速酵素であり、プラバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、また最近新しく開発されたアトルバスタチンは、本酵素を HMG-CoA と競合阻害して、メバロン酸の生成を抑制する^{1,2)}。メバロン酸は、コレステロール生合成ばかりでなく、ユビキノン生合成の前駆物質でもある。ユビキノンは、ミトコンドリアの電子伝達系の一員であり、種々の臓器・組織で好氣的エネルギー産生に重要な役割を果たしている。かつて、ユビキノンは肝臓で合成され各臓器に運ばれると考えられていたが、種々の臓器細胞に HMG-CoA 還元酵素が存在し、ユビキノン生合成における重要な酵素であるポリプレニルトランスフェラーゼが存在する³⁾ことなどから、必要なユビキノンは、その組織細胞自身が合成すると考えられる。もし、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が、心筋細胞のユビキノン生合成

を抑制すると、心筋ミトコンドリアのエネルギー産生、ひいては心筋収縮に影響を及ぼす懸念がある。特に、心筋エネルギー産生が不足している冠不全あるいは虚血性心疾患の状態では、その影響が心配される。

Tsujita ら⁴⁾は、プラバスタチンは、肝臓の HMG-CoA 還元酵素を選択的に阻害するが、シンバスタチンは、肝細胞内でも、肝臓以外の細胞内でも同程度のステロール合成阻害を示すことを報告している。シンバスタチンは脂溶性が高いために細胞膜を通過でき、いかなる臓器であっても細胞内の HMG-CoA 還元酵素が存在する部位に到達できる。一方、プラバスタチンは、水溶性であるためアニオン輸送担体⁴⁾の存在する肝臓や小腸などの細胞内にしか入れない。本来、肝臓は異物・不要物の解毒器官であるので、水溶性物質でも積極的に細胞内に取り込むための仕組みが備わっている。本稿では、イヌ心臓での虚血性心疾患モデルを用い、われわれが調べた心筋収縮力、心筋エネルギー代謝、ミトコンドリア機能などに対するいくつかの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の作用について述べる。

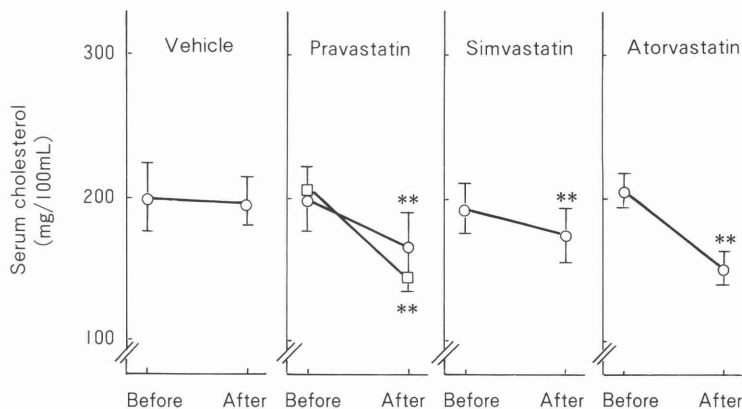


図1 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血清コレステロールに及ぼす作用

シンバスタチン 2mg/kg/day, アトルバスタチン 2mg/kg/day, あるいはプラバスタチン 2mg/kg/day (○) および 4mg/kg/day (□) 投与前と、投与3週間後の血清コレステロール値を測定した。対照群の動物には、空のカプセルを投与した。**p<0.01, 投与前との比較。

表1 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の油/水分配係数

(n-オクタノール：リン酸緩衝液, pH7.0)

HMG-CoA 還元酵素阻害剤	分配係数	プラバスタチンを1としたときの相対的脂溶性
プラバスタチン	0.34	1
ロバスタチン(活性体)	32.4	95
シンバスタチン(活性体)	75.8	223
アトルバスタチン	34.0	100

を起こした狭心症の患者が、安静にしたり、ニトログリセリンを舌下服用して症状が一見寛解したようにみえても、患者の心筋収縮不全は継続していることになる。このような時期に再び冠狭窄が起こると重篤な症状になることは容易に想像でき、一刻も早い心筋収縮の回復が重要になる。

実験的スタニングに対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響⁶⁾

ビーグル成犬(一部雑種を含む)に、シンバスタチン 2mg/kg/day, アトルバスタチン 2mg/kg/day, あるいはプラバスタチン 2 および 4mg/kg/day の用量をカプセルに充填して、3週間連続経口投与した後、麻酔し、人工呼吸下に開胸した。対照としては、空のカプセルを投与した。図1に、各群における薬剤投与前後の血清コレステロールの値を示す。いずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤も、投与3週間後には血清コレステロールを有意に低下した。左冠動脈前下行枝を15分間結紮し、結紮解除後2時間超音波クリスタルにて心筋収縮力(% segment shortening=% SS)を測定した結果を図2に示す。冠動脈結紮によって虚血になった心筋部位の%SSは、いずれの群においても低下し、負の値になった(虚血部位が収縮期に膨隆を起こしていることを意味する)。低下していた%SSは、再灌流によって、虚血前値に向かって回復したが、いずれの群でも虚血前値には到達しなかった(スタニング)。再灌流後の%SSは、プラバスタチン 2mg/kg/day 投与群および 4mg/kg/day 投与群では、対照群と比較して差

HMG-CoA 還元酵素阻害剤の水溶性と脂溶性

本特集で島田らにより記述されているが、表1にプラバスタチン、シンバスタチン、アトルバスタチンの油/水分配係数を示す。プラバスタチンは、油に移行し難いのに対し、シンバスタチンとアトルバスタチンは、油に移行している割合が圧倒的に高い。シンバスタチンやアトルバスタチンはリン脂質で構成される細胞膜に移行、通過して心筋細胞内に入るが、水溶性のプラバスタチンは、細胞膜を通過し難く、したがって、心筋の細胞内には入り難いことになる。

虚血再灌流後の収縮不全(スタニング)

冠動脈不全によって、いったん心筋虚血が起こると、冠動脈が再開通しても、虚血であった心筋の収縮力は完全に元には戻らず、心筋収縮機能不全が数日間継続する。この現象をスタニング(stunning)と呼ぶ⁵⁾。発作

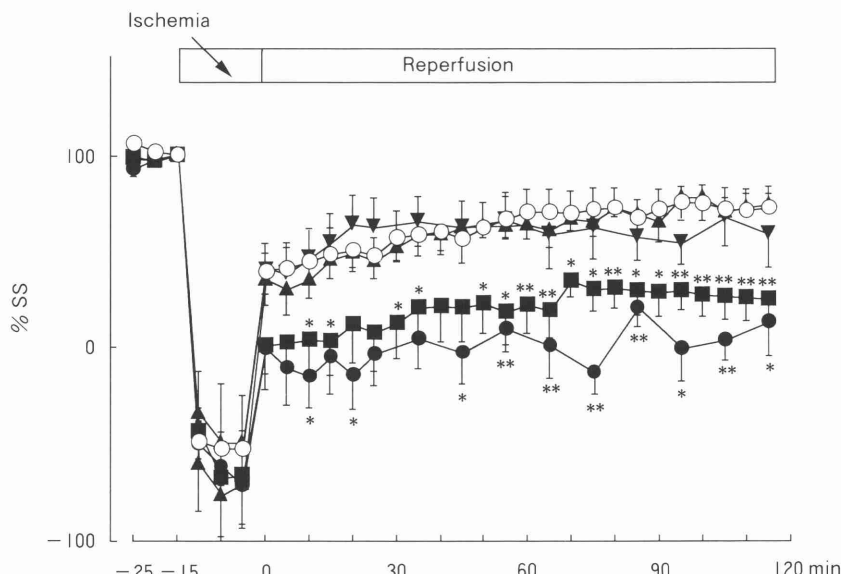


図2 虚血後再灌流時の心筋収縮不全(スタンピング)に及ぼす HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響
 対照群には空のカプセル(○),あるいはプラバスタチン 2mg/kg/day (▼), プラバスタチン 4mg/kg/day (▲), シンバスタチン 2mg/kg/day (●), アトルバスタチン 2mg/kg/day (■)の用量になるように充填したカプセルを3週間投与後に,開胸し,左冠動脈前下行枝を15分間結紮,その後解除して2時間観察した.心筋収縮力は,% SS(% segment shortening)として表してある.*p<0.05; **p<0.01, 対照群の対応する点との比較.

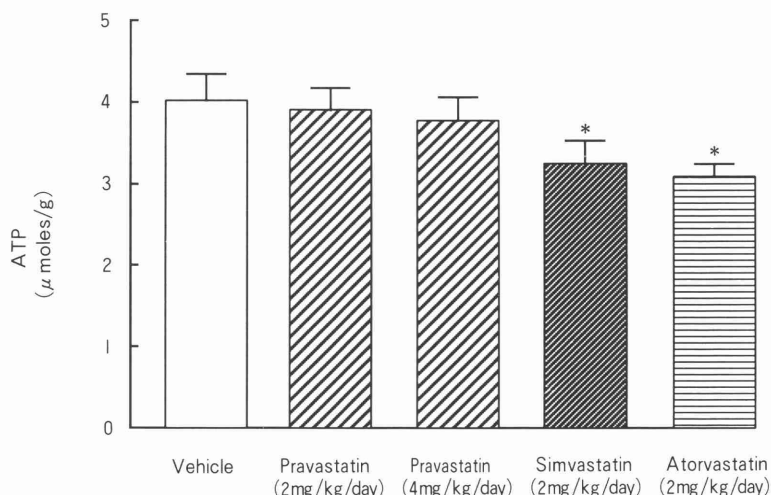


図3 再灌流2時間後の心筋 ATP 含量
 対照群(□), プラバスタチン投与群(▨), シンバスタチン投与群(▩), アトルバスタチン投与群(▧)の値を示す.*p<0.05, 対照群との比較.

を認めなかったが,シンバスタチン投与群およびアトルバスタチン投与群の再灌流時の% SSは,対照群およびプラバスタチン投与群と比較して有意に低値であった.再灌流2時間後の心筋組織 ATP 含量は,プラバスタチン投与群では,対照群と差を認めなかったのに対して,シンバスタチン投与群およびアトルバスタチン投与群では有意に低下していた(図3).

心筋ユビキノン含量に対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響⁷⁾

脂溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与は,心筋組織 ATP の低下を伴って,虚血再灌流後の心筋収縮不全を悪化させたので,各 HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与後の心筋ユビキノン(コエンザイム Q₁₀)含量を測定し,図4に示す.プラバスタチン 2mg/kg/day お

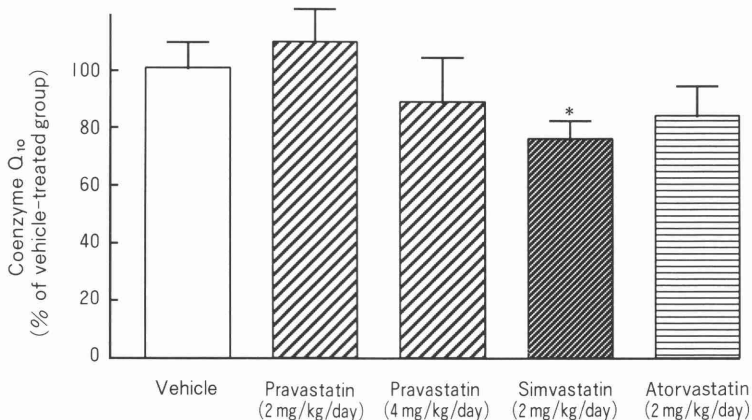


図4 心筋ユビキノンを含有量

対照群(□), プラバスタチン 2 mg/kg/day 投与群(斜線), シンバスタチン 2 mg/kg/day 投与群(点線)の値は, 冠動脈結紮を行っていない正常心筋の値であり, プラバスタチン 4 mg/kg/day 投与群(縦線), アトルバスタチン 2 mg/kg/day 投与群(横線)の値は, 虚血15分後に再灌流2時間行った心臓の非虚血部心筋の値である。それぞれの対照群の値に対する百分率で示す。*p<0.05, 対照群との比較。

よび 4 mg/kg/day の3週間投与は, 心筋ユビキノンを含有量に影響しなかったのに対し, シンバスタチン 2 mg/kg/day あるいはアトルバスタチン 2 mg/kg/day の投与は, 心筋ユビキノンを含有量を低下させた。Folkersら⁸⁾は, 脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤であるロバスタチンは, ヒト血中のユビキノンを含有量を低下させると報告している。

心筋ミトコンドリア呼吸機能に対する HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響⁷⁾

ユビキノンは, ミトコンドリアの呼吸鎖の一員であるので, 脂溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害剤投与が, 心筋ユビキノンを含有量を低下させるとミトコンドリアの ATP 産生能にも影響を及ぼすことが考えられる。同様に HMG-CoA 還元酵素阻害剤を3週間投与したイヌの左冠動脈前下行枝を30分間結紮し, 虚血部から採取した心筋組織のミトコンドリア呼吸活性を測定した。対照群, プラバスタチン 4 mg/kg/day 投与群, シンバスタチン 2 mg/kg/day 投与群のコハク酸を基質としたときの ADP/O 比を図5に示す。ADP/O 比は, 酸素原子1個の消費で何個の ATP が好氣的に産生されるかを示す指標であるので, シンバスタチン投与によって, ミトコンドリアの ATP 産生能が有意に低下していることがわかる。

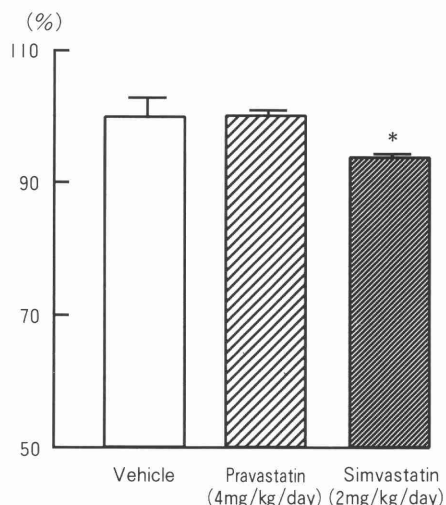


図5 心筋ミトコンドリア呼吸機能(ADP/O)に対する影響

ミトコンドリアは, 虚血30分後の心筋から調製した。対照群(□), プラバスタチン投与群 4 mg/kg/day (斜線), シンバスタチン投与群 2 mg/kg/day (点線)の虚血部分の ADP/O を, 対応する非虚血部分の ADP/O に対する百分率で示す。

*p<0.05, 対照群との比較。

脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の虚血心筋スタニング悪化の機序

われわれの実験結果に基づいて, 脂溶性 HMG-CoA 阻害剤の虚血心筋スタニング悪化の機序を図6に示す。脂溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害剤は, 心筋細胞内に入り込み, HMG-CoA 還元酵素を阻害することによってユビキノンを合成を抑制する。これが, ミトコンドリア呼吸機能を低下させて心筋エネルギー産生を低下させる。正常心筋では, ATP の代謝回転を速めるこ

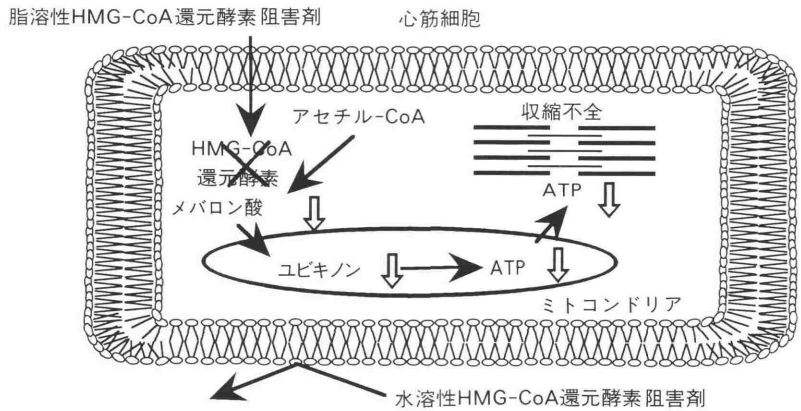


図6 脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の虚血心筋スタニング悪化の機序
 エネルギー産生が活発な正常心筋では、収縮力抑制が観察されないが、エネルギー産生不全の心筋では、脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響が認められる。

表2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の動脈硬化退縮試験における心血管イベント抑制に対する仮説

水溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤	脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤
コレステロール低下作用 動脈硬化退縮・進展抑制 + E	コレステロール低下作用による 動脈硬化退縮・進展抑制 + E
	ユビキノロン低下作用による 心筋エネルギー代謝不全 - A
心疾患イベント抑制効果あり = E	心疾患イベント効果なし E - A ≒ 0 (E ≒ A)

E: Efficacy, A: Adverse effect

とで、多少の ATP 産生不足を代償でき、この影響は現れない。しかし、虚血心筋あるいは虚血後再灌流時の心筋のように、エネルギーが不足している病的状態の心筋では、代償機構も追いつかず脂溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響が顕著に現れる。これに対して、水溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害剤は、もともと細胞膜を通過しないため、心筋細胞内には入らず、心筋細胞内 HMG-CoA 還元酵素阻害による影響は全く認められない。

肝細胞は、水溶性 HMG-CoA 還元酵素阻害剤はアニオン輸送担体で⁴⁾、脂溶性であれ、水溶性であれ HMG-CoA 還元酵素阻害剤は拡散で細胞内に取り込む。血清コレステロールの調節は、肝臓のコレステロール生合成量に依存しており、HMG-CoA 還元酵素阻害剤によって肝臓のコレステロール生合成が抑制されると、不足した肝細胞内コレステロールを補うべく、LDL 受容体の活性化、誘導が起こって血中 LDL-コレステロールを肝細胞内に取り込む。結果的に血清コレステロールが低下する。したがって、臨床的には肝細胞内の HMG-CoA 還元酵素のみを阻害すれば事足り、

肝臓以外の細胞内酵素を阻害することは論外である。

本実験結果を発表後、欧米における HMG-CoA 還元酵素阻害剤の長期臨床試験が、次々と報告されている⁹⁻¹⁵⁾。動脈硬化進展抑制試験ではいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害剤も冠動脈硬化を進展抑制させるが、脂溶性のロバスタチン(MARS⁹⁾、CCAIT¹⁰⁾、シンバスタチン(MAAS¹¹⁾)は、心疾患発症率を改善せず^{9,10,11)}、一方、水溶性のプラバスタチン(PLAC-I¹²⁾、PLAC-II¹³⁾、REGRESS¹⁴⁾)は、心疾患発症率も改善するという¹²⁻¹⁴⁾。この違いについてわれわれの研究結果を加味した推論を表2に示す。脂溶性の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与した場合、コレステロール低下および動脈硬化進展抑制というプラスの作用が、心筋エネルギー代謝不全というマイナスの作用で打ち消されてしまい、動脈硬化進展抑制試験における心血管イベント抑制が有意に観察されなかったと思われる。E - A ≒ 0 である。その後発表された心疾患再発抑制試験4S スタディ¹⁵⁾で、ようやくシンバスタチンも心疾患発症率を改善すると報告されたが、このスタディの対象患者の平均血清総コレステロール(261±26 mg/

dL)は、心疾患既往歴のある患者にしては非常に高い。この値は、プラバスタチンによる心疾患初発抑制効果を調べた WOS スタディ¹⁴⁾において対象となった心疾患既往歴のない患者の血清総コレステロール値(272±23 mg/dL)に匹敵する。総コレステロールの高い患者を対象にすると、HMG-CoA還元酵素阻害剤によるコレステロール低下および動脈硬化進展抑制というプラスの作用が大きくなり、4S スタディでは、心血管イベント抑制に良好な結果が得られたのかもしれない。2E-A≡Eである。水溶性 HMG-CoA還元酵素阻害剤による効果にはマイナス作用が存在しないので 2E-0=2Eである。

1993年にわれわれの結果をもって、欧州動脈硬化学会に参加したときは、HMG-CoA還元酵素阻害剤の心循環系に対する作用に関する話題は、ほとんどみられなかった(血管の研究も循環に属するが...)。1994年に動脈硬化に関する国際シンポジウムに参加したときは、HMG-CoA還元酵素阻害剤の臨床試験結果が話題になっていた。1997年パリで開催された第 XI 回動脈硬化に関する国際シンポジウムでは、多くの循環系の研究者が、HMG-CoA還元酵素阻害剤でコレステロールを下げれば、心疾患が予防できることを喧伝していた。しかし、どの HMG-CoA還元酵素阻害剤を使用したかは全く無視されていた。メタアナリシスの報告でも、ロバスタチン、シンバスタチンの心血管イベント抑制が認められなかったスタディは含まれていないのである。その中で、米国の Gotto が、HMG-CoA還元酵素阻害剤による冠動脈造影からみた改善効果と、心疾患の抑制効果が必ずしも一致しないが、と断っていたことが印象的であった。

おわりに

高コレステロール血症患者に HMG-CoA還元酵素阻害剤を使用する最終目的は、決して血中コレステロールを下げることではない。循環器疾患の危険因子である高コレステロール血症あるいは動脈硬化を防止して、虚血性心疾患の発生を予防することである。血中コレステロールを下げることにばかり眼が行って HMG-CoA還元酵素阻害剤を選択すると、心疾患を予防するという本来の目的を達成できない場合もあり得る。以上述べてきたことは、われわれ自身かなり過激な意見と思ひ、多くの反論があると思われる。われわれにはいつでも議論に応じる用意がある。

文 献

- 1) Tsujita, Y., Kuroda, M., Shimada, Y. et al.: CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase: tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. *Biochim. Biophys. Acta* **877**: 50, 1986
- 2) Hoffman, W. F., Alberts, A. W., Anderson, P. S. et al.: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors: 4. Side chain ester derivatives of mevinolin. *J. Med. Chem.* **29**: 849, 1986
- 3) Alam, S. S., Nambudiri, A. M. D. and Rudney, H.: 4-Hydroxybenzoate: polyprenyl transferase and the prenylation of 4-aminobenzoate in mammalian tissues. *Arch. Biochem. Biophys.* **171**: 183, 1975
- 4) Yamazaki, M., Suzuki, H., Hanano, M. et al.: Sodium-independent multispecific anion transporter mediates active transport of pravastatin into rat liver. *Am. J. Physiol.* **264**: G36, 1993
- 5) Braunwald, E. and Kloner, R. A.: The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* **66**: 1146, 1982
- 6) Ichihara, K., Satoh, K. and Abiko, Y.: Influences of pravastatin and simvastatin, HMG-CoA reductase inhibitors, on myocardial stunning in dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **22**: 852, 1993
- 7) Satoh, K., Yamamoto, A., Ichihara, K. et al.: Effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on mitochondrial respiration in ischaemic dog hearts. *Br. J. Pharmacol.* **116**: 1894, 1995
- 8) Folkers, K., Langsjoen, P., Willis, R. et al.: Lovastatin decreases coenzyme Q levels in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**: 8931, 1990
- 9) Blankenhorn, D. H., Azen, S. P., Krams, D. M. et al.: Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann. Intern. Med.* **119**: 969, 1993
- 10) Waters, D., Higginson, L., Gladstone, P. et al.: Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT). *Circulation* **89**: 959, 1993
- 11) Oliver, M. F., Feyter, P. J., Lubsen, J. et al.: Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* **344**: 633, 1994
- 12) Pitt, B., Mancini, G. B. J., Ellis, S.G. et al.: Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the

- Coronary Arteries (PLAC I) : reduction in Atherosclerosis progression and clinical events. *J. Am. Coll. Cardiol.* **26** : 1137-1139, 1995
- 13) Crouse, J. R., Byington, R. P., Bond, M. G. et al. : Pravastatin, lipids and atherosclerosis in the carotid arteries (PLAC II). *Am. J. Cardiol.* **75** : 445-449, 1995
- 14) Jukema, J. W., Bruschke, A. V. G., van Boven, A. J. et al. : Effects of Lipid Lowering by Pravastatin on Progression and Regression of Coronary Artery Disease in Symptomatic Men With Normal to Moderately Elevated Serum Cholesterol Levels. *Circulation* **91** : 2528-2540, 1995
- 15) Pedersen, T. R., Kjekshus, J., Berg, K. et al. : Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). *Lancet* **344** : 1383, 1994
- 16) Shepherd, J., Cobbe, S. M., Ford, I. et al. : Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* **333** : 1301, 1995
- 17) Sacks, F. M., Pfeffer, M. A., Moye, L. A. et al. : The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *N. Engl. J. Med.* **335** : 1001, 1996

Influences of HMG-CoA Reductase Inhibitors on Myocardial Stunning in Dogs

Kazuo Ichihara^{1,2)} and Kumi Satoh¹⁾

1) Department of Pharmacology, Hokkaido College of Pharmacy

2) Department of Clinical Pharmacology, Asahikawa Medical College

Effects of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin on myocardial stunning that is contractile dysfunction during reperfusion after ischemia were examined in dogs. Lipid-soluble HMG-CoA reductase inhibitors may enter the myocardial cell, inhibit ubiquinone biosynthesis, and depress ATP generation in mitochondria, leading to worsening of the myocardial stunning after reperfusion subsequent to ischemia.