

## コレステロール負荷ウサギ動脈硬化モデルにおけるプロブコール及びアトルバスタチンの作用

○新見 学<sup>1,2</sup>, 野迫 正則<sup>1</sup>, 小山 隆志<sup>1</sup>, 長野 千富美<sup>1</sup>, 小橋 真之<sup>1</sup>, 奥津 令子<sup>1</sup>,  
工藤 由佳<sup>1</sup>, 吉川 智博<sup>1</sup>, 範 江林<sup>2</sup>

1 大塚製薬株式会社 フリーラジカルプロジェクト

2 山梨大学大学院 医学工学総合研究部 分子病理学講座

【背景と目的】 現在の高脂血症治療におけるフォーカスは LDL-コレステロールの低下であり、スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害薬）は冠動脈疾患の一次予防，二次予防に貢献してきた。しかし，スタチンによる LDL-コレステロールのコントロールが十分なケースにおいても心血管イベントの発症は完全に抑える事はできず，スタチン療法を補完する新たな治療法の開発が求められている。今回我々は高コレステロール飼料により動脈硬化を惹起したウサギモデルを用いて，2 種類の作用機序の異なる高脂血症治療剤であるプロブコール及びアトルバスタチンの抗動脈硬化作用について検討した。

【方法】 ニュージーランドホワイトウサギに 0.5%コレステロール食（コ食）を負荷するとともに，プロブコール（0.3%，1.0%），アトルバスタチン（0.005%）を混餌投与した。異なる動脈硬化進展のステージにおける薬剤の作用を評価する目的で 5 週間及び 11 週間のコ食負荷期間を検討し，動脈硬化病変面積率（大動脈全面積に対する動脈硬化病変面積の割合），血清脂質，肝機能マーカー，炎症マーカーに及ぼす作用を評価した。

【結果】 コ食負荷 11 週間における対照群の動脈硬化病変面積率は 66.8%で，その病変は血管内膜が肥厚し多くのマクロファージの集積が認められ，病変は中膜の一部にも及んだ。投薬群の動脈硬化病変面積率は，それぞれ 34.1%（プロブコール 0.3%），34.5%（プロブコール 1.0%）及び 37.0%（アトルバスタチン）で，全ての投薬群で有意（ $p<0.01$ ）に動脈硬化の進展を抑制した。コ食負荷 5 週間における動脈硬化病変面積率は，それぞれ 17.5%（対照），6.1%（プロブコール 0.3%），6.7%（プロブコール 1.0%）及び 16.4%（アトルバスタチン）でプロブコール投与群（0.3%，1.0%）のみで有意（ $p<0.01$ ）に動脈硬化の進展を抑制した。また，コ食負荷 5 週間における血清総コレステロール（TC）は，それぞれ 1355mg/dL（対照），1302mg/dL（プロブコール 0.3%），1138mg/dL（プロブコール 1.0%）及び 931mg/dL（アトルバスタチン）で，アトルバスタチン投与群のみに有意（ $p<0.05$ ）な低下が認められた。

【まとめ】 プロブコールは初期（負荷 5 週）及び比較的進行した（負荷 11 週）動脈硬化で強力な抗動脈硬化作用を示したのに対し，アトルバスタチンは初期動脈硬化への作用は弱かった。また，プロブコールは TC 低下によらないメカニズムにおいても動脈硬化の進展を抑制していると考えられた。初期病変におけるプロブコールの作用メ

メカニズムを探る目的で、リポ蛋白の機能や血管内皮細胞に及ぼす影響などに着目してさらなる検討を行う予定である。