<短 報>

ヒト肝癌培養細胞株の DNA 合成におよぼす HMG-CoA
reductase inhibitor の抑制効果

齊藤 隆三 河田 純男 田村 信司
伊藤 信之 高石 健司 垂井清一郎*

はじめに: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase はコレステロール生合成系における律速酵素である。この HMG-CoA reductase 活性とコレステロール合成能は細胞の DNA 合成能および増殖能と正の相関を示すことはよく知られている^{1,2)}。細胞増殖に際して、細胞膜の主要構成成分であるコレステロールが大量に必要とされるためコレステロール生合成が亢進することは理解に難くない。さらに、HMG-CoA reductase の product である mevalonic acid はコレステロールの前駆物質であるばかりではなく、DNA 合成に直接関与することにより細胞増殖を調節していると考えられている³⁾。そこで、腫瘍細胞における HMG-CoA reductase 活性を阻害することは、コレステロール生合成と DNA 合成を低下させることにより腫瘍増殖を抑制する新しい治療

法の開発につながると期待される。このような観点から、私共はヒト肝癌培養細胞株である Hep G2 と Mahlavu の DNA 合成におよぼす HMG-CoA reductase inhibitor (mevinolin) の効果について検討を加えた。

方法: ヒト肝癌培養細胞株として Hep G2 と Mahlavu 株を用いた。DNA 合成能は³H-thymidine の取り込みにより測定した。各細胞株を96穴マイクロプレートに 3.2×10^3 cell/well としてシードし、10%FCS を含む培養液 (Hep G2 の場合は Dalbecco's MEM 培地, Mahlavu の場合は MEM 培地) で24時間培養後、培養液を0.2%FCS を含む培養液にかえ、同時に mevinolin を0, 0.1, 1.0, 10 μ M となるように添加した。この条件で24時間培養後、³H-thymidine (1 μ Ci/well) を添加し、17時間後に cell harvester を用い洗浄後、取り込まれた³H-thymidine を測定した。

Fig. Suppression of ³H-thymidine incorporation by mevinolin in Hep G2 and Mahlavu cell lines. *p<0.01, compared to the incorporation in the absence of mevinolin.

* 大阪大学第2内科

成績 : Fig. 左は Hep G2株における DNA 合成に対する mevinolin の添加効果を示す。mevinolin 濃度 $0.1 \mu\text{M}$ で DNA 合成は有意に抑制され、無添加の場合のその約70%まで低下した。さらに mevinolin 濃度を上げて DNA 合成に対する影響をみたが、 $1.0 \mu\text{M}$ ではほぼプラトーに達し、mevinolin 無添加時の DNA 合成の約60%まで抑制された。Fig. 右は同様に Mahlavu 株における DNA 合成に対する mevinolin の添加効果を示すが、 $0.1 \mu\text{M}$ 添加でほぼ最大の抑制を示し、約75%までに抑制された。これらの mevinolin 添加実験より、HMG-CoA reductase inhibitor がヒト肝癌培養細胞における DNA 合成に対して抑制的に作用することが明らかとなった。しかも、Hep G2株と Mahlavu 株では mevinolin による DNA 合成に対する抑制効果にわずかであるが差があることが示された。

考察 : ヒト肝癌培養細胞に対する HMG-CoA reductase inhibitor の添加によるコレステロール合成の影響はすでに報告されている。すなわち、Cohen⁴⁾は、Hep G2に HMG-CoA reductase inhibitor の1つである compactin を添加し、コレステロール合成能の低下と LDL (low density lipoprotein) レセプター

の増加を認めている。しかし、ヒト肝癌培養細胞の増殖能に対する HMG-CoA reductase inhibitor の効果を検討した報告は私どもの知るところでは行なわれていない。私共ども Hep G2および Mahlavu 株に mevinolin を添加し、DNA 合成が明らかに抑制されることを観察した。このことはヒト肝細胞癌において、mevinolin により mevalonic acid の産生が抑制され、細胞膜の主要成分であるコレステロールの合成が低下すること、さらには mevalonic acid による DNA 合成の促進作用が抑制されることを示唆する。ここで示された Mevinolin による DNA 合成の抑制は、肝癌におけるコレステロール合成系あるいはその調節異常を制御することにより新しい肝細胞癌の治療法の開発につながる可能性を示唆するものと考えられる。

索引用語 : ヒト肝癌培養細胞, DNA 合成, HMG-CoA inhibitor

文献 : 1) Chen HW, et al : J Cell Physiol 108 : 91—97, 1981 2) Kandutsch AA, et al : J Biol Chem 252 : 409—415, 1977 3) Huneeus VQ, et al : Proc Natl Acad Sci USA 76 : 5056—5060, 1979 4) Cohen LH, et al : Biochem J 222 : 35—39, 1984

Suppression of DNA synthesis by HMG-CoA reductase inhibitor in human hepatoma cell lines

Ryuzo SAITOH, Sumio KAWATA, Shinji TAMURA, Nobuyuki ITO,
Kenji TAKAISHI and Seiichiro TARUI*

* Second Department of Internal Medicine, Osaka University Medical School (Osaka)