

P-2

丹参由来 Sodium tanshinone IIA sulfonate は Angiotensin II 誘導による培養心筋細胞肥大を軽減する

大阪大学大学院薬学研究科、富山医科薬科大学・和漢薬研究所*

○ 高橋京子、欧陽新収、松田貴久、馬場明道、小松かつ子*、中村憲夫*、
服部征雄*、東純一

【目的】「丹参」は、中医学において心疾患治療薬として臨床応用されている生薬であるが、作用機序の客観的・科学的検証に乏しい。「丹参」由来 Sodium tanshinone IIA sulfonate(STS)は、中国で注射薬として心筋梗塞や狭心症患者に使用され、自覚症状や心電図所見の改善が報告されている。そこで心肥大への関与が強く示唆されている Angiotensin II (AII) による誘発心肥大モデルを用い、培養心筋、非心筋細胞に対するSTSの効果を検討した。

【方法】新生児ラット心臓より、心筋、非心筋の2種の培養細胞を調製した。中華人民共和国薬典に記載されている「丹参」*Salvia miltiorrhiza*(SM)の根からTanshinone IIAを単離した。それを硫酸-酢酸でスルホン化してSTSを得た¹⁾。STSの細胞毒性についてはMTT法により、さらにAII誘導の心筋細胞肥大及び非心筋細胞増殖に対する作用は、蛋白合成、細胞表面積、Immediate Early Gene (IEG)発現、DNA合成及び細胞数の変化から検討した。

【結果および考察】AII(1 nM)を心筋細胞に作用させると、処置30min後に強いIEG発現が誘導され、24hr後には³H-phenylalanine 取り込み及び細胞面積がそれぞれ1.6倍、1.4倍に増加し、肥大現象が観察された。いずれの変化に対してもSTS(10 μM)同時処置は有効で、有意な抑制作用が認められた。IEGの発現及び細胞肥大に先立ち、AII(1 nM)作用直後から $[Ca^{2+}]_i$ が上昇するが、STS(10 μM)はこの上昇を抑制した。一方、非心筋細胞において、AII(1 nM)は24hr後の³H-thymidine 取り込みや細胞数を有意に増加させたが、STS(10 μM)処置の効果は認められなかった。またSTSを5～80 μMの濃度で24hr処置しても、心筋・非心筋両細胞に顕著な影響を及ぼさなかった。以上、STSはAIIによる非心筋細胞増殖には無効であったが、心筋細胞肥大に対して抑制効果を有することが明らかとなり、AIIによる心肥大形成を防止する可能性が示唆された。さらにその作用機序として $[Ca^{2+}]_i$ 動態への関与が考えられた。

¹⁾ Chien MK, et al., Acta Chimica Sinica, 36 : 199-206 (1978)