



## 心血管病を促進する Rhoキナーゼ活性化の役割

東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野 下川宏明

「ヒトは血管とともに老いる」といわれられており、血管機能は心臓や肺をはじめとする全臓器の恒常性維持の根幹を制御している。あらゆる心血管病は、血管機能の恒常性維持機構の破綻により説明することが可能である。Rhoキナーゼは、生理的環境下では血管恒常性の維持に寄与している一方、病的環境下では過剰な活性化を示すことにより、様々な心血管病の発症や悪化を促進することがわかっている<sup>1)</sup>。具体的には、血管内皮・血管平滑筋細胞・心筋細胞・炎症細胞など、様々な心血管系構築細胞の機能制御や細胞間の複雑な相互作用について、生理的・病的環境両者において、非常に重要な役割を果たしていることを報告してきた<sup>2, 3)</sup>。さらに、これまでの一連の研究により、Rhoキナーゼ阻害薬が、冠攣縮性狭心症や高血圧における血管過収縮抑制作用を示すことを証明し、世

界初の経口Rhoキナーゼ阻害薬を用いた肺高血圧症に対する医師主導治験を東北大学病院で行い、その有効性を明らかにした<sup>4)</sup>。

Rhoキナーゼは、生体内に広く発現しており、様々なアゴニスト刺激による細胞内情報伝達経路に介在することで、平滑筋細胞の収縮弛緩、アクチン骨格の再構成や細胞接着、遊走、増殖、遺伝子発現など多岐にわたる細胞の機能に関与している(図)<sup>3)</sup>。最近、冠動脈狭窄病変に対し、薬剤溶出性ステント(バクリタキセル)を用いて冠動脈インターベンションを施行した冠動脈の遠位部にも生じることを明らかにし、そのような病変にもRhoキナーゼ経路が関与しており、その阻害薬が有効であることを明らかにした<sup>5)</sup>。さらに、Rhoキナーゼ経路の組織特異的遺伝子改変マウスを開発し、これらのマウスを用いて肺高血圧症や心不全モ

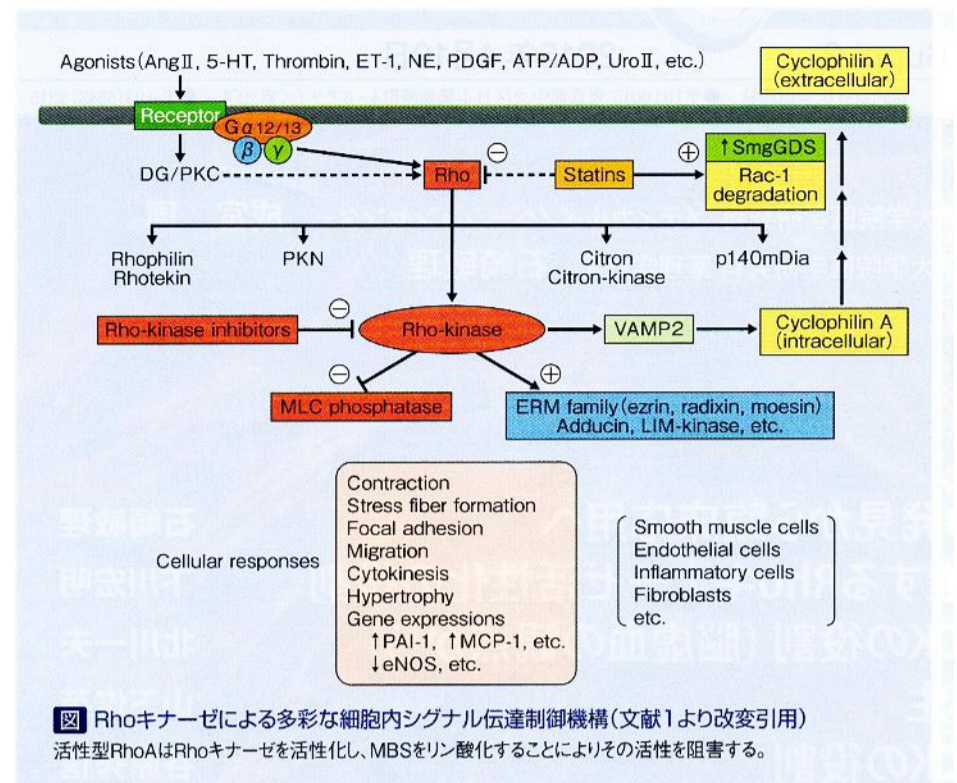


図 Rhoキナーゼによる多彩な細胞内シグナル伝達制御機構(文献1より改変引用) 活性化RhoAはRhoキナーゼを活性化し、MBSをリン酸化することによりその活性を阻害する。

デルを作成し、あらゆる心血管疾患モデルにおける詳細な細胞内情報伝達機構を明らかにした<sup>6, 7)</sup>。

最近、ヒト末梢血中のRhoキナーゼ活性が様々な心血管疾患と密接に相關することを確認し、特に冠動脈疾患の重症度や予後と相關することを報告した<sup>8, 9)</sup>。現在、Rhoキナーゼ抑制に着目した新しい心血管病治療薬開発を目指して、継続的な研究開発を進めている。このように循環器領域においても、基礎から臨床まで、幅広い研究の融合がはかれる研究環境の重要性が益々高まりつつある。基礎研究から得られた知見を臨床応用し、臨床現場で出た疑問を基礎研究によって深く解き明かすような研究を進めている。我々は今後、図に示すような治療標的薬を用いて心血管疾患の治療を行うことが可能になると思われるが、Rhoキナーゼ阻害薬を含めた新しい薬剤のさらなる有効性が示されれば、より多くの心血管病患者を救うことが期待さ

れ、安定的な長寿社会の実現に寄与できるものと考えている。

### 文献

- Shimokawa H. 2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside. *Eur Heart J* 35: 3180-3193, 2014
- Shimokawa H, Takeshita A: Rho-kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 1767-1775, 2005
- Satch K, Fukumoto Y, Shimokawa H: Rho-kinase: important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 301: H287-H296, 2011
- Fukumoto Y, Yamada N, Matsubara H, Mizoguchi M, Uchino K, Yao A, Kihara Y, Kawano M, Watanabe H, Takeda Y, Adachi T, Osanai S, Tanabe N, Inoue T, Kubo A, Ota Y, Fukuda K, Nakano T, Shimokawa H: Double-blind, placebo-controlled clinical trial with a rho-kinase inhibitor in pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 77: 2619-2625, 2013
- Tsuburaya R, Yasuda S, Shirotto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H: Long-term treatment with nifedipine suppresses coronary hyperconstricting responses and inflammatory changes induced by paclitaxel-eluting stent in pigs in vivo: possible involvement of Rho-kinase pathway. *Eur Heart J* 33: 791-799, 2012
- Shimizu T, Fukumoto Y, Tanaka S, Satoh K, Ikeda S, Shimokawa H: Crucial role of ROCK2 in vascular smooth muscle cells for hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 33: 2780-2791, 2013
- Ikeda S, Satoh K, Kikuchi N, Miyata S, Suzuki K, Omura J, Shimizu T, Kobayashi K, Kobayashi K, Fukumoto Y, Sakata Y, Shimokawa H: Crucial role of rho-kinase in pressure overload-induced right ventricular hypertrophy and dysfunction in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 1260-1271, 2014
- Nihei T, Takahashi J, Kikuchi Y, Takagi Y, Hao K, Tsuburaya R, Shirotto T, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H: Enhanced Rho-kinase activity in patients with vasospastic angina after the Great East Japan Earthquake. *Circ J* 76: 2892-2894, 2012
- Nihei T, Takahashi J, Tsuburaya R, Ito Y, Shirotto T, Hao K, Takagi Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Miyata S, Sakata Y, Ito K, Shimokawa H: Circadian variation of Rho-kinase activity in circulating leukocytes of patients with vasospastic angina. *Circ J* 78: 1183-1190, 2014

Medical View Point 2015年(平成27年)4月10日号

※転載許可取得済み