

論 文 内 容 要 旨

Rho-Associated Kinase Activity Is a Predictor of
Cardiovascular Outcomes.

(新規心血管イベント発症予測因子としての

Rho-associated kinase (ROCK)活性)

Hypertension, 63 : 856-864, 2014.

主指導教員：木原 康樹教授

(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授

(基礎生命科学部門 心臓血管生理医学)

副指導教員：浅野 知一郎教授

(基礎生命科学部門 医化学)

梶川 正人

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

【背景】small G蛋白Rhoは様々な細胞において、接着、遊走、形態維持に働くことが報告されている。Rhoの活性化は、そのエフェクター分子であるROCKの活性化を介して、血管内皮細胞においてはNO産生を低下させる事、血管平滑筋細胞においてはアクチンミオシンの重合を促進し血管平滑筋収縮をきたす事が知られている。また、血管壁への炎症細胞浸潤に関与することも報告されている。これらにより、Rho-ROCK経路の活性化は、動脈硬化性疾患の進展に関与すると考えられている。近年、末梢血単核球を用いたウエスタンブロット法による検討で、心血管疾患の高危険群であるメタボリックシンドロームの患者で正常群に比しROCK活性が上昇していること、冠動脈疾患を有する患者でROCKを介して血管内皮機能が低下している事が報告されている。これまでも我々の施設より血管ROCK活性が動脈硬化において亢進していること（Hypertension 2003, ATVB 2005, JACC 2007）、Ca拮抗剤や選択的アルドステロン阻害剤が高血圧患者のROCK活性を低下させること（J Hypertens 2011, Clin Pharma Ther 2012）、白血球ROCK活性は、10年間のフラミンガムスコアと相関し、予後規定因子の可能性のあることを報告してきたが（ATVB 2011）、これらの結果からもROCK活性の評価は、心血管疾患における新規バイオマーカーとなりえる可能性、冠危険因子や心血管疾患に対して治療標的になり得ることが期待される。今回、我々は、白血球ROCK活性と心血管イベント発症の関連について検討した。

【方法】広島大学病院を外来受診した633例（平均年齢 53±18歳、男性 398例）に対し白血球ROCK活性を測定した。白血球ROCK活性と心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳梗塞）、血行再建、心不全による入院の関連について検討を行った。白血球ROCK活性は、Western blot法を用いて、ミオシン結合サブユニットのリン酸化と総ミオシン結合サブユニットの比によって算出した。

【結果】平均42か月の観察期間中、10例に心血管死、2例に心筋梗塞、15例に脳梗塞、20例に血行再建、17例に心不全入院を認めた。年齢、性別、冠危険因子により補正した解析では、白血球ROCK活性は、心血管イベント（HR:2.19、CI:1.35-3.70、P=0.002）、心血管死（HR:2.57、CI:1.18-6.60、P=0.002）、脳梗塞（HR:2.14、CI:1.24-3.86、P=0.006）、血行再建（HR:2.68、CI:1.60-4.66、P<0.001）と関連していた。

【結語】白血球ROCK活性は、心血管疾患発症予測因子である可能性が示唆された。また、ROCK活性は、心血管疾患発症予防の治療ターゲットになることも期待される。