

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	梶川 正人
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
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)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	末 田 泰二郎	印
審査委員	教 授	東 幸 仁	
審査委員	准教授	山 本 秀 也	
〔論文審査の要旨〕			
<p>Small G 蛋白 Rho は様々な細胞において、接着、遊走、形態維持、遺伝子発現誘導など細胞の生理機能に関与している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 Rho-associated kinase (ROCK) の活性化を介して、血管内皮細胞においては endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 活性の抑制により NO 産生を低下させること、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惹起することが知られている。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。これまでの研究結果より、Rho-ROCK 経路の活性化は、動脈硬化の発症・進展・維持に深く関与していると考えられている。ヒトにおいて、ROCK 活性は ROCK 活性阻害薬のファスジルを投与することによる血管反応性をプレシスモグラフィ法を用いて評価されていた (vascular ROCK 活性) が、前腕動脈内に ROCK 阻害剤を投与するため侵襲性が非常に高いという問題があった。近年、末梢血単核球を用いた Western blot 法により ROCK 活性が測定されている。以前、我々は白血球の ROCK 活性が、vascular ROCK 活性と有意に相関することを確認した。これまで、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ことが報告されている。我々も ROCK 活性が動脈硬化において亢進していること、カルシウム拮抗薬や選択的アルドステロン阻害薬が高血圧患者の ROCK 活性を低下させること、ROCK 活性はフラミンガムスコアと相関することや予後規定因子の可能性があることを報告してきた。</p>			

これらの結果より 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ることが期待される。

本研究の目的は、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することである。本研究は 2007 年 6 月から 2012 年 3 月の間に、広島大学病院で血管機能検査を行った 633 例（平均年齢 53±18 歳，男性 398 例）を対象とし、白血球 ROCK 活性を測定した。ROCK 活性は ROCK の標的の下流蛋白であるミオシン軽鎖脱リン酸化酵素上のミオシン結合サブユニットのリン酸化を Western blot 法により評価し、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。診療記録、電話インタビューにより心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、血行再建、心不全による入院の有無の調査を行った。白血球 ROCK 活性と複合心血管イベント（心血管死、心筋梗塞、脳梗塞）の関連について検討を行い、次に心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、血行再建、心不全による入院それぞれと白血球 ROCK 活性との関連について検討を行った。

633 例を ROCK 活性低値群（ROCK 活性 ≤ 0.521 ），中間群（ROCK 活性 $0.522 \sim 0.810$ ），高値群（ROCK 活性 ≥ 0.811 ），それぞれ 211 例の 3 群に分けて検討を行った。性別（ $P=0.009$ ），総コレステロール値（ $P=0.004$ ），高比重リポタンパクコレステロール値（ $P=0.02$ ），血糖値（ $P=0.01$ ）で有意な群間差を認めた。年齢，冠危険因子の有無（高血圧，脂質異常，糖尿病，喫煙），内服内容に群間差を認めなかった。中央値 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。複合心血管イベント（心血管死，心筋梗塞，脳梗塞）は 22 例に発症した。 Kaplan-Meier 解析において，ROCK 活性高値群がそれ以外の群に比し，有意に複合心血管イベント（ $P=0.014$ ），心血管死（ $P=0.049$ ），脳梗塞（ $P=0.013$ ），冠動脈血行再建（ $P=0.025$ ）が多く観察された。心筋梗塞（ $P=0.61$ ），心不全による入院（ $P=0.99$ ）は有意差を認めなかった。年齢，性別，冠危険因子による補正後も，白血球 ROCK 活性は，心血管イベント（Hazard ratio [HR]: 2.19, 95% confidence interval [95%CI]: 1.35-3.70, $P=0.002$ ），心血管死（HR: 2.57, 95%CI: 1.18-6.60, $P=0.002$ ），脳梗塞（HR: 2.14, 95%CI: 1.24-3.86, $P=0.006$ ），血行再建（HR: 2.68, 95%CI: 1.60-4.66, $P<0.001$ ）と関連していた。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。

以上の結果から，本論文は ROCK 活性の上昇が，冠危険因子とは独立して心血管疾患発症と関連することを明らかにし，ROCK 活性は動脈硬化性疾患の新たなバイオマーカーとして有用と考えられた。また，ROCK 阻害剤が動脈硬化を抑制する創薬になる可能性を示唆する研究である。よって審査委員会委員全員は，本論文が著者に博士（医学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。