

Banyu Foundation Research Grant 2012—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科
氏 名	川浪大治
研究テーマ	ROCK2によるマクロファージ分化調節機構と動脈硬化における治療学的意義の解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

Rho-kinase(ROCK)2は低分子量 GTP 結合型タンパク Rho のエフェクターである。ROCK2によるマクロファージの機能や組織への浸潤機構を解明し、糖尿病をはじめとする生活習慣病における Rho 依存性シグナルの治療学的意義を明らかにすることを本研究の目的とした。

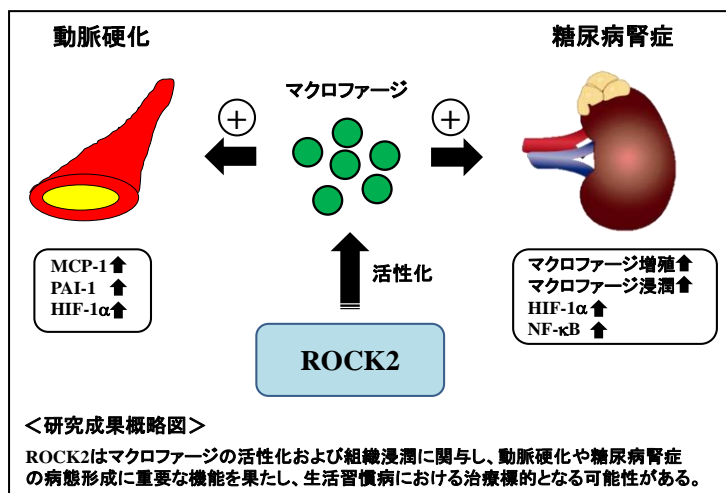
【方法と結果】

①動脈硬化における ROCK2 の意義

ROCK2 ノックアウトマウス由来の腹腔マクロファージでは、LPS 刺激下での MCP-1、PAI-1 あるいは HIF-1 α といった動脈硬化関連遺伝子の発現が抑制された。このことから、ROCK2がマクロファージの活性化に重要であることが示され、動脈硬化形成の促進に関与する可能性が示された。

②糖尿病腎症における ROCK2 の意義

次に、マクロファージが病態形成に重要な役割を担う糖尿病腎症に着目して解析を進めた。その結果、2型糖尿病モデルである db/db マウスの腎皮質では Rho/ROCK 活性が亢進しており、ROCK 阻害薬であるファスジル(ROCK1、ROCK2を共に阻害)を db/db マウスに投与すると腎皮質における hypoxia-inducible factor 1(HIF-1) α の発現および下流の線維化促進因子の発現を低下させ、糸球体硬化を抑制することが明らかとなった。さらに、CD68抗体を用いて免疫染色を行ったところ、db/db マウスの糸球体へのマクロファージ浸潤がファスジルによって抑制されることが明らかになった。また、培養マクロファージである RAW 細胞を用いた検討では、マクロファージの増殖を ROCK が正に制御していることが示された。このメカニズムをさらに解析したところ、ROCK がメサングウム細胞においてアクチン重合を介してアクチンストレスファイバー上に存在する NF- κ B の核内移行を促進して M-CSF の発現を増加させ、マクロファージの浸潤を誘導していることが明らかとなった。アイソフォームによる特異性をみるために siRNA を用いた検討を行ったが、ROCK1もROCK2も同等にこれらのプロセスに関与することが明らかとなった。以上の結果を研究成果概略図にまとめた。



【結語】

以上の結果から、ROCK2がマクロファージやメサングウム細胞における HIF-1 α や NF- κ B などの炎症機転を制御しており、動脈硬化や糖尿病腎症における重要な治療標的であることが明らかとなった。糖尿病病大血管症と細小血管症の病態の共通項を担う因子としての ROCK2 の意義を見出すことができた。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2014年5月	第57回日本糖尿病学会年次学術集会 川浪大治「mDia1はlysophosphatidic acidによる血管内皮機能障害を制御する」
2	2013年6月	73 rd American Diabetes Association Scientific Sessions Daiji Kawanami “Rho-Kinase Mediates ER Stress-Induced Endothelial Dysfunction”
3	2013年5月	第56回日本糖尿病学会年次学術集会 川浪大治「Rho-kinaseの活性化はERストレスに伴う血管内皮機能障害に關与する」
4	2012年11月	第9回国際糖尿病連合西太平洋地区会議/第4回アジア糖尿病学会 Daiji Kawanami “Rho-kinase is involved in diabetic nephropathy by modulating HIF-1 α -dependent signaling pathway.”
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2014年10月3日	平成26年度日本糖尿病合併症学会 Young Investigator Award 受賞講演
2		
3		
4		