（書式１２）

氏　　名	工藤　俊（くどう しゅん）
学位の種類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	SmgGDS の心肥大抑制における役割とアンギオテンシン II に対するスタチンの心保護効果への関与
論文審査委員	主査　教授　下川　宏明 教授　片桐　秀樹　教授　柳澤　輝行

論文内容要旨

【背景】 HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン)は脂質異常症の治療薬として広く使用されており、その動脈硬化抑制効果によって心血管疾患の予後を改善させることが明らかとなっている。しかし近年、スタチンにはコレステロール低下作用以外にも多くの効果があることが報告され、多面的作用と呼ばれている。多面的作用の機序の一つは低分子量 GTP 結合型蛋白質の包括的な抑制であるが、その他に small GTP-binding protein dissociation stimulator (SmgGDS)を介した選択的な Rac1 の抑制が重要であることを我々は見出した。そこで本研究では、スタチンによる心肥大と線維化の抑制における SmgGDS の役割を解明することを目的とした。

【方法と結果】SmgGDSヘテロ欠損 (SmgGDS$^{+/-}$)マウスと野生型(wild-type, WT)マウスにアンギオテンシンII (angiotensin II, AngII)を 2 週間持続投与するとともにアトルバスタチン (10 mg/kg/日)またはプラバスタチン(50 mg/kg/日)を経口投与した。AngIIの投与により生じた心肥大や間質の線維化はWTマウスとSmgGDS$^{+/-}$マウスで同程度であったが、WTマウスではスタチンの投与により心肥大や線維化、左室拡張能の障害が改善したのに対し、SmgGDS$^{+/-}$マウスではスタチンの心保護効果は発揮されなかった。続いて免疫染色によってSmgGDSが心臓線維芽細胞(CF)で強く発現していることが明らかとなったため、WTマウスとSmgGDS$^{+/-}$マウスより心臓線維芽細胞を単離培養し細胞実験を行った。SmgGDS$^{+/-}$マウス由来の心臓線維芽細胞(SmgGDS$^{+/-}$ CF)では、WTマウス由来の心臓線維芽細胞(WT CF)に比べRac1 の発現量増加やERK1/2 活性、Rho-kinase活性の上昇、炎症性サイトカイン分泌の増加がみられた。WT CFをアトルバスタチンで刺激するとRac1 や活性酸素種の産生量が減少し、さらにSmgGDSの分泌量が増加した。一方でSmgGDS$^{+/-}$ CFではそれらアトルバスタチンによる変化は認められなかった。次いでSmgGDS$^{+/-}$ CFから得られた調整培養液を新生仔ラット心筋細胞に投与したところ、WTに比べ心肥大の指標であるBNP mRNA発現亢進が認められた。また、アトルバスタチンを投与したWT CF由来の調整培養液は心筋細胞のBNPを減少させたのに対し、SmgGDS$^{+/-}$ CF由来の調整培養液ではスタチンによるBNPの減少効果がみられなかった。

【結論】 SmgGDS はスタチンによる Rac1、Rho-kinase や ERK1/2 の活性化やサイトカインの分泌を調節しており、細胞の内外において心保護作用に深く関わっている。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博-医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題目　SmgGDSの心肥大抑制における役割とアンギオテンシンIIに対するスタチンの心保護効果への関与

所属専攻・分野名　医科学専攻　・　循環器内科学分野

氏名　工藤　俊

スタチンは強力なコレステロール低下作用によって動脈硬化の発生や進展を抑制し、心血管疾患の発生率や生命予後を改善させることが知られているが、コレステロール低下に依存しない多面的作用が注目されている。心肥大は心筋の肥大や線維化による左室の拡張障害をもたらすが、左室収縮障害のみならず左室拡張障害も心不全の原因として重要であることが近年明らかとなり、予後を改善させる有効な治療法が明らかとなっていないことから、心不全治療における重要な課題となっている。スタチンは多面的作用により心臓の肥大や線維化に対しても抑制効果を発揮することが動物実験で示されており、心肥大や左室拡張障害に対しても効果が期待されるが、その機序の全容は解明されていない。

これまでスタチンの多面的作用の機序は低分子量GTP結合型蛋白（低分子量G蛋白）の包括的な抑制と考えられてきたが、Rac1の選択的な抑制がより重要であることが近年明らかとなり、その機序としてSmgGDSに着目した。本研究ではSmgGDSの遺伝子改変マウスを用いてAngII誘発性心肥大モデルマウスを作成し、スタチンを投与することでスタチンの心肥大抑制効果にSmgGDSが重要な役割を果たしていることを世界で初めて見出した。またSmgGDSが心臓線維芽細胞でその機能を発揮していることを明らかにし、詳細な分子的機序の解析を行った。その結果、SmgGDSは心肥大の重要な原因となる活性酸素の産生源であるRac1の分解を促進し、心肥大に深く関連のあるERKやRhoキナーゼといった分子の活性低下、炎症性サイトカインの分泌抑制に関わっていることを明らかにした。また、SmgGDSの欠損によりスタチンの効果が失われることも発見した。さらに重要な点として、SmgGDSが心臓線維芽細胞から細胞外に分泌されること、スタチンがSmgGDS分泌を促進することも見出し、細胞間相互作用やスタチンの全身性作用にもSmgGDSが関わっていることが分かった。これらの結果はSmgGDSを増加させる薬剤の開発が臨床的に重要な意義を持つことを示唆している。

本研究はこれまで不明であったスタチンの心保護効果の機序を明らかにし、心不全における新たな治療戦略の可能性を見出した。研究の新規性、および臨床的重要性の点で極めて優れていると判断する。よって，本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。