

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 22 日現在

機関番号：11301

研究種目：新学術領域研究

研究期間：2008～2012

課題番号：20117009

研究課題名（和文） 内皮由来弛緩因子としての活性酸素の役割と作用機構の解明

研究課題名（英文） Reactive oxygen species as endothelium-derived relaxing factors : Implications and mechanisms.

研究代表者 下川 宏明 (SHIMOKAWA HIROAKI)

東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：00235681

研究分野：内科学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：活性酸素・一酸化窒素合成酵素・Rho-kinase・メタボリックシンドローム・臓器関連

1. 研究計画の概要

血管内皮は、内皮由来弛緩因子 (EDRFs) と総称される数種類の弛緩因子を産生・遊離し、心血管系の恒常性の維持に極めて重要な役割を果たしている。EDRFs の主な因子として、prostaglandin I₂ (PGI₂), 一酸化窒素 (nitric oxide, NO), 内皮由来過分極因子 (EDHF) があり、我々は EDHF の本体 (の一つ) が内皮から生理的濃度で産生される過酸化水素 (H₂O₂) であることを同定した。また、興味深いことに、内皮 NO 合成酵素 (NOSs) 系が NO と H₂O₂ の供給源になっていた。

このような背景を受けて、本研究では、EDRFs としての活性酸素種 (NO, H₂O₂) の役割と作用機構の解明を目指す。

具体的には、下記の3つの目的を設定した。

研究1：NOSs の血管反応性における生物学的多様性の分子機構の解明

研究2：NOSs/Rho-kinase 経路の臓器関連における生物学的多様性の解明

研究3：NOSs の代謝調節における生物学的多様性の解明。

2. 研究の進捗状況

研究は順調に進行している。以下のような知見が得られつつある。

研究1：NOSs の血管反応性における生物学的多様性の分子機構の解明

NOSs 系が、太い血管では主として NO 合成酵素系として機能しているのに対し、微小血管では主として H₂O₂ 産生系として機能しているという、際立った多様性を有することを明らかにした。この血管径による顕著な機能の相違に関して検討を行っ

たところ、微小血管において血管内皮の CaMKK・および Caveolin-1 (Cav-1) による NOSs の抑制が重要な役割を果たしていることを見出した。

研究2：NOSs/Rho-kinase 経路の臓器関連における生物学的多様性の解明

NOSs 完全欠損マウスでは全身的な完全な NO 欠損により、我々が炎症惹起分子として明らかにした Rho-kinase の活性化が生じていることを明らかにした。また、炎症性の異常は、心臓だけではなく、腎臓・肝臓など、他臓器にも認められることを確認した。

研究3：NOSs の代謝調節における生物学的多様性の解明。

NOSs 完全欠損マウスでは、耐糖能障害をはじめとしたヒトにおけるメタボリックシンドロームに近い代謝性障害が生じていることを明らかにした。また、選択的 Rho-kinase 阻害薬の慢性投与により、これらの代謝異常が是正されることが、現在、明らかになりつつある。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

研究は順調に進行しており、現時点では、ほぼ予定通りに進行している。

4. 今後の研究の推進方策

今後も、3つの研究プロトコールについて、研究を継続していく。特に、Cav-1 欠損マウスや臓器特異的な Rho-kinase 欠損マウス等を用いて、詳細な検討を行っていく予定である。

5. 代表的な研究成果
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. Tsuburaya R, Yasuda S, Shimokawa H. et al. 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.* 査読あり

2011 (in press)

2. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, et al. Erythropoietin enhances hydrogen peroxide-mediated dilatation of canine coronary collateral arterioles during myocardial ischemia in dogs in vivo. *Am J Physiol.* 査読あり 299:H1928-1935, 2010.

3. Hosoya M, Ohashi J, —, Shimokawa H. Combination therapy with olmesartan and azelnidipine improves EDHF-mediated responses in diabetic Apolipoprotein E-deficient mice. *Circ J.* 査読あり 74:798-806, 2010.

4. Rashid M, Tawara S, —, Shimokawa H. Importance of Rac1 signaling pathway inhibition in the pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Circ J.* 査読あり 73:361-370, 2009.

5. Takaki A, Morikawa K, —, Shimokawa H. Crucial role of endothelial nitric oxide synthases system in endothelium-dependent hyperpolarization in mice. *J Exp Med.* 査読あり 205:2053-2063, 2008.

[図書] (計7件)

1. 佐藤公雄、下川宏明: H₂O₂が制御する血管弛緩反応の分子機構. 谷口直之 (編)、実験医学、pp. 2443-2447, 2009.

[学会発表] (計 132 件)
(国際学会発表 62 件・国内学会発表 70 件)

1. 4th Scientific Meeting of the Asian Society for Vascular Biology (November 20-21, 2010, HK) Shimokawa H. Endothelial research for 25 years: From regenerated endothelium to triple NOSs-deficient mice. (Invited lecture)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

総説 (英文・和文総説 11・24 件)

1. Shimokawa H. Hydrogen peroxide as an endothelium-derived hyperpolarizing factor. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 459:915-922, 2010.

2. Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Pflugers Arch Eur J Physiol.* 459:959-967, 2010.