

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659071

研究課題名（和文） SmgGDSを介したスタチンの多面的作用の分子機序の解明

研究課題名（英文） The role of SmgGDS in the pleiotropic effects by statins

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

研究成果の概要（和文）：

スタチンは、脂溶性・水溶性に関わらず、血管内皮細胞でSmg-GDSの発現を用量依存的・時間依存的に亢進させた。スタチンにより発現が亢進したSmg-GDSは、低分子量Gタンパクの一つであるRacと複合体を形成し核内へ移行し、そこでproteasomeによりRacが分解されることが分った。一方で、SmgGDSは、もう一つの低分子量GタンパクであるRhoとは結合せず、Rhoは核内には移行せず、細胞質内に留まることが分った。このように、スタチンの有する多面的作用の本質的な分子機構に、SmgGDSが重要な役割を果たしていることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

We tested our hypothesis that small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator (SmgGDS) plays a crucial role in the molecular mechanisms of the Rac1 signaling pathway inhibition by 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) in endothelial cells. In the present study, we demonstrated that statins exert their pleiotropic effects through SmgGDS upregulation with a resultant Rac1 degradation and reduced oxidative stress in animals and humans.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医療系薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：シグナル伝達・スタチン・低分子量G蛋白

1. 研究開始当初の背景

スタチンには、コレステロール低下作用によらない「多面的作用」があることが知られているが、その分子機構の詳細は、まだ明らかではない。

2. 研究の目的

本研究では、上記の背景を踏まえ、培養細胞レベルからヒトに及ぶ検討を行い、そのメカ

ニズムの解明を目的とする。

3. 研究の方法

研究方法としては、正常マウスおよび合計12種類の我々独自の遺伝子改変マウスを用いた病態生理の解析に加え、骨髄置換実験や選択的Rho-kinase阻害薬の慢性投与実験、張力測定実験等を行った。

4. 研究成果

本研究では、スタチンの「多面的作用」に関する、以下のような点を明らかにした。

(1) スタチンは、脂溶性・水溶性に関わらず、血管内皮細胞でSmg-GDSの発現を用量依存的・時間依存的に亢進させる。

(2) この作用は、GSK-3 β やAKt/PI3Kの阻害薬で抑制されるが、メバロン酸代謝経路の抑制では全く影響を受けない。

(3) スタチンにより発現が亢進したSmg-GDSは、低分子量Gタンパクの一つであるRacと複合体を形成し核内へ移行し、そこでproteasomeによりRacが分解される。

(4) 一方、SmgGDSは、もう一つの低分子量GタンパクであるRhoとは結合せず、Rhoは核内には移行せず、細胞質内に留まる。

(5) Smg-GDS欠損マウスでは、正常マウスでは認められるアンジオテンシンIIによる心血管肥大作用に対するスタチンの抑制効果が欠落している。

(6) 正常健常人において、アトルバスタチンやプラバスタチンの投与(2週間)は、末梢血白血球中のSmgGDS活性を有意に増加させ、興味あることに、その増加は、酸化ストレスマーカーの低下とは相関したが、LDL-コレステロールの低下とは相関しなかった。

以上のように、スタチンの有する多面的作用の本質的な分子機構に、SmgGDSが重要な役割を果たしていることが明らかになった。

本研究を通して、SmgGDSに関する新しい創薬やスタチンの副作用軽減につながる新技術の開発につながることを期待される。

5. 主な発表論文等

(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(全て査読あり)](計107件)

1. Tanaka S, Fukumoto Y, Nochioka K, Minami T, Kudo S, Shiba N, Takai Y, Williams CL, Liao JK, Shimokawa H. Statins exert pleiotropic effects through SmgGDS up-regulation with a resultant Rac1 degradation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013(in press) doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300922
2. Takagi Y, Yasuda S, Takahashi J, Tsunoda R, Ogata Y, Seki A, Sumiyoshi T, Matsui M, Goto T, Tanabe Y, Sueda S, Sato T, Ogawa S, Kubo N, Momomura S, Ogawa H, Shimokawa H. Clinical implications of provocation tests for coronary artery spasm: safety, arrhythmic complications and prognostic impact -Multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association- *Eur Heart J*. 34:258-267,2013. doi: 10.1093/eurheartj/ehs199.
3. Satoh K, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Aoki T, Nochioka K, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimizu T, Osaki S, Takagi Y, Tsuburaya R, Ito Y, Matsumoto Y, Nakayama M, Takeda M, Takahashi J, Ito K, Yasuda S, Shimokawa H. Plasma cyclophilin A is a novel biomarker for coronary artery disease. *Circ J*. 77:447-455,2013. doi:10.1253/circj.CJ-12-0805
4. Nakajima S, Ohashi J, Sawada A, Noda K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Essential role of the bone marrow for microvascular endothelial and metabolic functions in mice. *Circ Res*. 111:87-96, 2012. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.270215.
5. Ohashi J, Sawada A, Nakajima S, Noda K, Takaki A, Shimokawa H. The mechanisms

for enhanced endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in microvessels in mice. *Circ J.* 76:1768-1779, 2012. doi:10.1253/circj.CJ-12-0197

6. Tsuburaya R, Yasuda S, Shioto T, Ito Y, Gao JY, Aizawa K, Kikuchi Y, Ito K, Takahashi J, Ishibashi-Ueda H, Shimokawa H. 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.* 33:791-799, 2012. doi: 10.1093/eurheartj/ehr145.
7. Satoh K, Shimokawa H. Vascular-derived reactive oxygen species for homeostasis and diseases. *Nitric Oxide.* 25:211-215, 2011. doi: 10.1016/j.niox.2011.04.005.
8. Satoh K, Fukumoto Y, Shimokawa H. Rho-kinase: Important new therapeutic target in cardiovascular diseases. *Am J Physiol.* 301:H287-296,2011. doi: 10.1152/ajpheart.00327.2011.

[学会発表] (計 67 件)

<国際学会> (* 招待講演)

1. **European Society of Cardiology Congress 2012 (August 25-29, Munich, Germany)**
<Hotline Session>
*Shimokawa H. The Great East Japan Earthquake Disaster and cardiovascular diseases.
2. **6th European Congress of Pharmacology (July 19, 2012, Granada, Spain)**
<Main Session: Rho/Rho-kinase Signaling in Health and Diseases>
*Shimokawa H. Role of Rho/Rho-kinase pathway in the cardiovascular system.

3. **Rome Cardiology Forum 2012 (March 30, 2012, Rome, Italy)**

<Symposium: Update on coronary vasomotion>

*Shimokawa H. Update on coronary spasm.

4. **Invited lecture at the San Raffaele University (March 30, 2012, Milano, Italy)**

*Shimokawa H. Rho-kinase as an important new therapeutic target in cardiovascular medicine.

5. **Invited lecture at Royal Adelaide Hospital (April 30, 2012, Adelaide, Australia)**

*Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.

6. **Invited lecture at the Cardiac Society of Australia & New Zealand Meeting (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

*Shimokawa H. Coronary spasm in 2012: Mechanisms and treatment.

7. **Invited lecture at Medical Grand Round of the Queen Elizabeth Hospital (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

*Shimokawa H. Rho-kinase as an important CV therapeutic target.

8. **Invited lecture at the Cardiology Academic Meeting of the Queen Elizabeth Hospital (May 1, 2012, Adelaide, Australia)**

*Shimokawa H. Recent progress in endothelial research.

9. Invited lecture at the Flinders Medical Center (May 2, 2012, Adelaide, Australia)

*Shimokawa H. Present status & future perspectives of heart failure in Japan.

〔図書〕（計 53 件）

1. 下川宏明：日本人の虚血性心疾患に関する基礎的・臨床的研究. 日本医師会雑誌 141:2237-2242,2013.（日本医師会医学賞受賞記念総説）
2. 下川宏明、神戸茂雄：内皮由来過分極因子の医学的意義. 血栓と循環（メディカルレビュー社）. 20:165-169,2012.
3. 下川宏明：大震災と循環器・呼吸器疾患（序文）. 呼吸と循環（医学書院）. 60:895-895,2012.
4. 下川宏明：H₂O₂が制御する血管弛緩反応. 日本薬理学雑誌. 139:229-235,2012.
5. 下川宏明：肺高血圧診療の進歩をみる. 特集にあたって. *Vascular Medicine*. 8:1-2,2012.
6. 下川宏明：医学論文の書き方—*Circulation Journal* 編集長からのアドバイス— 心臓（日本心臓財団） 43:1414-1416,2011.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

1. 名称：サイクロフィリンAによる心血管疾患の検査方法
発明者：下川宏明、佐藤公雄
権利者：下川宏明、佐藤公雄（国立大学法人東北大学）
種類：特許
番号：特願 2012-239615
出願年月日：2012 年 10 月 30 日
国内外の別：国内

2. 名称：「スタチンの用法、用量を決定する方法」

発明者：下川宏明、田中真一

権利者：下川宏明、田中真一

種類：特許

番号：特願 2011-197906

出願年月日：2011 年 9 月 12 日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cardio.med.tohoku.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)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

(2)研究分担者

佐藤 公雄 (SATO KIMIO)

東北大学・高等教育開発推進センター

・准教授

研究者番号：80436120