

「脳血流改善薬で、本当に関節リウマチが治るのか?!」

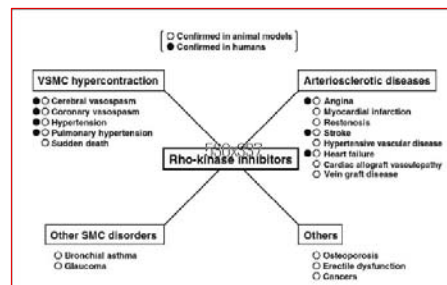
～ Rho kinase 阻害薬と自己免疫疾患 ～

本日使用した論文は、Sato et al.(2000)*Circ. Res.* 87:195-200 Shimokawa et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* (2005) (9):1767-75 Tawara et al.*Yakugaku Zasshi.* (2007) (3):501-14 Yamanaka et al. *Arthritis Rheum.* (2010) 62(1):82-92 Tanaka et al. *Arthritis Rheum.* (2010) 62(4):952-9 Kira et al. *J Neuroimmunol.* (2006)(1-2):126-34 Yu et al. *Neurosci Res.* (2010) (8):1664-72 Chen et al. *Immunity.* 2008 29(6):899-911 Partha et al. *J Clin Invest.* (2010); 120(9):3280

Rho キナーゼとは、なんだロー?

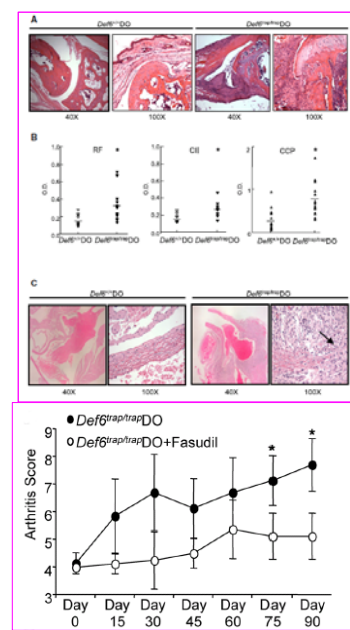
Rho キナーゼは、1990 年代半ば、本邦およびシンガポールにより同定された、低分子 GTP 結合蛋白 Rho の標的蛋白質として同定された、**細胞内セリンスレオニンリン酸化酵素**である。分子量約 160kDa の酵素で、ROK α /RCOK2 と、ROK β /RCOK1 の二つのアイソフォームがあります。その、生理機能は、① 血管平滑筋収縮作用② 血管平滑筋増殖作用③ 細胞遊走作用 ④ 遺伝子発現制御があります。

Rho キナーゼは、動脈硬化、高血圧、肺高血圧、冠血管攣縮、クモ膜下出血後の傷害発生に重要な役割を果たしており、例えば、クモ膜下出血後に、動脈瘤が破裂すると、遊離した各種血管収縮物質により、Rho キナーゼが活性化され、平滑筋のミオシンホスファターゼのミオシン結合サブユニットのリン酸化を介して、血管れん縮が起こると考えられています。他にも、血管内皮機能低下、血液粘度上昇、好中球浸潤、活性酸素放出などに重要であり、現在は、くも膜下出血後の脳血流改善薬である、Rho キナーゼ阻害薬、Fasudil は、各種脳血管、心血管、心疾患、肺高血圧症などへの治療薬として期待されています。

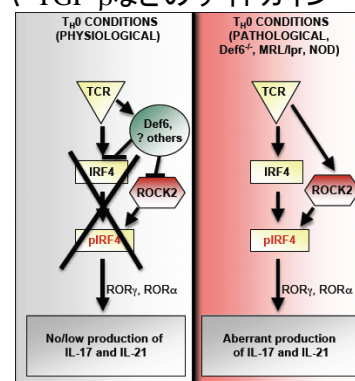


Rho キナーゼ阻害薬は関節リウマチにも効くらしい!

実は、本邦で開発されたこの Rho キナーゼ阻害薬、Fasudil は、多発性硬化症モデルマウスへの疾患抑制効果が認められた事などをきっかけに、関節リウマチモデルでの有効性が報告されるようになりました。しかし、その抑制機序について明らかな根拠は示されていませんでした。



2008 年の *Immunity* では、IRF-4 という、TH2, Th17 の分化成熟に重要な転写因子の活性化に抑制的に働く IRF-4 binding protein (*Def6*) を欠損させた T 細胞受容体 Tg マウスにおいて、RF, CCP 抗体陽性、関節炎、血管炎などを呈する非常にヒトの RA に近い病態を示す、モデルマウス (*Def6^{trap/trap}DO11.10*) マウスが報告されました。このマウスでは、IRF-4 が異常活性化することで、Th-17 関連の遺伝子 (*Il-21, IL-17, ROR γ t*) の発現が過剰となり、RA 病態を呈すると考えられています。今年の *JCI* での報告では、Fasudil の投与で、*Def6^{trap/trap}DO11.10* マウスの関節炎、自己抗体発現が抑制されることが報告されました。生理的な状態では、T 細胞刺激に、IL-6 や TGF- β などのサイトカイン刺激が加わると、IRF-4 が、Rho キナーゼの ROCK2 によりリン酸化され、核内移行した pIRF-4 が、IL-21 の上流プロモーターに binding し転写活性を上昇させることで、Th17 系の免疫を活性化させますが、*Def6* により、IRF-4 および ROCK2 が抑制され、炎症性の反応も抑制されています。RA や SLE などの自己免疫疾患では、この *Def6* などの抑制系が働かず、異常な



IL-17, IL-21 産生が誘導され疾患が誘導されているため、IRF-4 のリン酸化を阻害する Fasudil が奏功する機序が明らかにされました(文責 阿比留)