

循環制御の分子生物学：臓器，細胞，遺伝子レベルから

倉林正彦*

循環系は、免疫系とならんで外的環境に対して最も鋭敏に応答するシステムである。循環制御の調節異常と捉えられる心血管系の病態生理は、適応現象と考えられる初期段階と、それに続く、破綻の段階の2段階に区別すると、理解しやすい。例えば狭窄性の弁膜症や高血圧症により、心臓に圧負荷が加わると、心臓は、壁の応力を軽減させる方向に適応するため、心肥大がおこる。また、逆流性の弁膜症により容量負荷が加わると、心臓は内腔を拡大させる。こうした変化は、初期の段階では、心拍出量を保ち、循環のホメオスタシスを維持する適応現象と考えられる。しかし、この負荷状態が、過度になったり、あるいは長期間持続することによって、心臓の機能不全がおこり、ひいては循環不全がおこる。こうした、心臓の臓器レベルにみられる適応と破綻の現象は、個々細胞レベル、さらに遺伝子レベルでの調節変化の総和として出現するものであり、近年の分子生物学の進歩によって、循環制御は分子・遺伝子のレベルで解明されつつある。

血管系についても、心臓におけると同様に、負荷に対する応答が鋭敏におこり、その応答自体が病態形成の基本であると考えられる。粥状硬化やPTCA後再狭窄、あるいはステント留置後再狭窄などは、血管の恒常性の維持の破綻が原因となる。血管機能の恒常性は血管内皮細胞の機能に依存するところが大きい。血管内皮細胞は、高血圧や血流によるずり応力をはじめとする血行動態上の変化や、高脂血症、高血糖、低酸素などの血液

成分の代謝上の変化を感知し、その変化に対応するように遺伝子発現を変化させる。この変化は換言すれば、「血管内皮細胞の活性化」ということができ、血管機能の異常は、血管内皮細胞の活性化による応答現象が不適切におこる結果として引き起こされる病態といえる。したがって、血管内皮細胞の活性化の分子機構を明らかにすることが、循環制御の分子生物学の基本であろうと筆者は考えている。

高脂血症、糖尿病、高血圧、喫煙などの一見、多様にも思える因子がいずれも血管内皮細胞の機能を障害し、その結果動脈硬化病変が形成される。最近、酸化ストレスが、これらの危険因子によって産生され、血管病態の中心的役割をもつことが実証されてきている。酸化ストレスによって、酸化・還元状態に感受性のあるシグナル経路や転写因子の活性が変化し、その下流に存在する、細胞接着因子や他の血管炎症遺伝子などの「動脈硬化惹起遺伝子」の発現が誘導されるというモデルを筆者らは提唱したい。

以上のように、臓器から細胞へ、さらに分子、遺伝子へと循環制御系を掘り下げてみていくと、そこには循環器学と代謝学とがいかに密接しているかを理解できる。また、最近では、血管新生因子遺伝子や多分化能細胞により、人為的に循環系を形成することも可能になりつつある。21世紀に飛躍する分野であることはまちがいない。進歩が楽しみである。

*群馬大学医学部第二内科