

体内時計と循環器疾患

Molecular biological clock and cardiovascular disease

○前村 浩二¹(¹東大院医)

血圧や心拍数などの心血管系機能や、不整脈、心筋梗塞などの循環器疾患の好発時間には明らかな日内変動が見られ体内時計と密接に関連していると考えられる。最近体内時計の分子メカニズムが急速に解明され、体内時計は中枢の視交叉上核のみでなく末梢組織にも存在することが示唆された。我々は、心血管系を形成する個々の細胞レベルで体内時計が存在することを示した。さらに線溶系抑制因子である plasminogen activator inhibitor-1 遺伝子発現が日内変動を呈し、少なくとも一部は末梢組織体内時計により調節されている可能性を示した。次に末梢体内時計、特に血管内皮細胞体内時計のアウトプット遺伝子を網羅的に同定するために、cDNA マイクロアレイによる解析を行った。ヒト臍帯静脈内皮細胞に CLOCK と BMAL を過剰発現させることにより発現が上昇する遺伝子群の中で、その発現が日内変動を呈するものは、末梢体内時計のアウトプット遺伝子である可能性がある。それらの中には転写因子、分泌タンパク、膜受容体を含む遺伝子が含まれていた。現在、この方法で同定された遺伝子と、血圧、血管トーン、線溶系の日内変動との関連を解析中である。今後、高血圧や糖尿病による臓器障害の際に体内時計はどのように変調を来すのか、逆に体内時計の変調が臓器障害の発症にどのように関与しているか解析する予定である。これにより心血管系における概日リズムのメカニズムを明らかにし、概日リズムを考慮した疾患の予防法、さらに時間に即した治療法の開発に結びつけたいと考えている。