

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。
FMD News Vol.55をお届けいたします。

facebook



FMD
OWNER'S CLUB



5月のTOPICS

■ 増加する心疾患対策にFMDを 新しい治療法にも期待

1967年と1970年に報告されたVeterans Administration Studyによって降圧薬で血圧を下げるのが、心血管イベントの発生を抑制することが初めて証明され、降圧薬治療は幕を開けました。そして、その後の降圧の歴史が脳血管疾患による死亡率低下に直接結びつきました。日本人においても1970年に死因の25%で第1位であった脳血管疾患が、その後の降圧治療によって、現在では7%台の第4位にまで後退しました。しかしながら心疾患による死亡はその後も上昇し続け、1970年に第4位だったのに対し現在は第2位まで上昇しています。近年のPCI治療におけるデバイスや手技の進歩を持ってしても心疾患による死亡率を低下するには至っていません。

2017年の FMD-J Studyからの報告では、降圧薬治療群は未治療群に比べ、それぞれの血圧ステージで有意にFMDが低下し、内皮機能障害有病率も有意に高いことが報告されています。^{*1}

また、昨年の筑波大学からの報告では、降圧薬にて血圧コントロールを行っても循環器病による死亡率は低下しないことがわかりました。その内容ですが、循環器疾患の主なりリスク要因を統計学的に調整した上で、正常高値群に対する他の群での循環器疾患の死亡リスクを算出した結果、降圧薬治療群は、正常高値群と比較して、至適血圧群で2.31倍、正常血圧群で1.68倍、I度高血圧群で1.56倍、II～III度高血圧群で1.63倍となり、U字型の関連が示されました。この関連は、脳卒中による死亡や虚血性心疾患による死亡でも同様で、また男女別にみても同様でした。^{*2}

そんな中、東京大学から動脈硬化におけるエピジェネティックな転写抑制機構の破綻と、それに引き続く炎症性遺伝子活性化のメカニズムを明らかにしたと発表されました。ヒストン修飾などのDNA塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の機能および発現を調節する機構「エピジェネティクス」の異常がさまざまな疾患において、その発症や進展に重要であることがわかってきていますが、動脈硬化発症に重要な炎症性遺伝子は、正常な血管内皮細胞ではほぼ完全に発現が抑制されています。今回の検討により、動脈硬化に重要な多数の炎症性遺伝子座において、遺伝子発現の抑制に関連しヒストン修飾状態にあるH3K9me2およびH3K27me3が、血管内皮細胞に炎症性サイトカインを作用させて刺激を与えた後、速やかに脱メチル化されることが明らかとなりました。次にH3K9me2およびH3K27me3を脱メチル化し、遺伝子スクリーニングによって、炎症性遺伝子の起動に関与する遺伝子がLysine demethylase 7A (KDM7A) および6A (UTX) であることが判明し、さらにDM7AおよびUTXが結合するゲノム領域は、スーパーエンハンサーと相関していること、さらに染色体構造解析によって、スーパーエンハンサーの相互作用が炎症性遺伝子の転写活性化に重要であることが明らかとなりました。

そしてマウスモデルにおいて、KDM7AおよびUTXの阻害剤投与が動脈硬化初期病巣で頻繁に認められる血管内皮細胞への白血球接着を抑制することが確認され、血管内皮細胞における炎症性遺伝子の発現誘導にKDM7AおよびUTXによる抑制系ヒストンの脱メチル化が重要である可能性が考えられました。今後、このメカニズムを標的とした動脈硬化治療の新しい可能性が考えられます。^{*3}

これまで心血管疾患の治療は、降圧剤や脂質異常症治療薬、糖尿病治療薬による血圧および脂質値低下、血糖、HbA1cコントロールに焦点を当てて行われてきましたが、最近の大規模臨床研究において、血管内皮機能障害の抑制が血圧および脂質異常症や糖尿病の改善とは独立して心血管疾患を抑制することが報告され、血管内皮機能をターゲットとした新しい予防および治療法の確率が期待されています。

*1 Hypertension. 2017 Oct;70(4):790-797.
*2 J Hypertens. 2019 Jul;37(7):1366-1371.
*3 EMBO J. 2020 Mar 3:e103949.