

炎症と動脈硬化性疾患

池田 宇一

要 旨：動脈硬化巣の形成や急性冠症候群の発症には炎症が関与し，その過程においては interleukin- α (IL-6) や monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) などのサイトカインの発現が重要な働きをしている。動脈硬化性疾患においては，これらサイトカインの発現亢進が認められ，一方，これらサイトカインの発現を抑制することにより，動脈硬化性疾患の予防や治療が可能になるものと期待される。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 149-153)

Key words: Cytokine , Acute coronary syndrome

緒 言

サイトカインは主に免疫担当細胞から産生され，炎症や造血などに関与するタンパク質と定義されているが，最近では血管系細胞を含め種々の細胞から分泌され，多彩な生理機能を有することが明らかにされてきている。近年，動脈硬化巣の形成や急性冠症候群の発症に炎症の関与が重要視されてきているが，その過程においてはサイトカインが重要な働きをしている。本稿では，サイトカインと動脈硬化性疾患との関連について概説する。

1. インターロイキン 6

血中CRPは冠動脈疾患患者のみならず健常者においても将来の心イベントを予想する有力な因子であることが明らかにされている。CRPは，炎症性サイトカインの interleukin- α (IL-6) の刺激により肝細胞で産生される。種々の炎症性疾患において，血中IL-6はCRPに先行して早期に上昇し，速やかに消退するという変動様式を示し，CRPよりも炎症状態をより鋭敏に反映すると言われている¹⁾。IL-6はCRPの産生以外にも，マクロファージにおける組織因子やマトリックス分解酵素 (MMPs) の産生，血小板の凝集，内皮細胞における接着分子や各種サイトカインの発現，血管平滑筋細胞の増殖などを促進し，動脈硬化性病変の形成やプラーク破綻に関与する (Fig. 1)²⁾。

急性冠症候群

われわれは，急性心筋梗塞患者で血中IL-6値が上昇することを初めて報告している³⁾。血中IL-6値は梗塞発症後数時間以内に上昇し，24～48時間後にピークとなる (Fig. 2)。IL-6の上昇に続いて血中CRPが上昇する。経過中の最大IL-6値は，最大CRP値と有意な相関を認めるが，最大CK活性とは相関を認めない。同時期，Sturkらも急性心筋梗塞患者で血中IL-6値が上昇することを報告している⁴⁾。われわれの報告と同様，IL-6値は心筋梗塞発症8～20時間以内に上昇し，24～52時間後に最大 (28～250U/ml) となる。冠動脈プラーク内のマクロファージや平滑筋細胞においてIL-6の発現が亢進していること，また硬塞巣周囲の心筋細胞や浸潤した単球においてもIL-6の発現亢進が観察されており⁵⁾，これら細胞から分泌されるIL-6が，急性心筋梗塞における血中IL-6値上昇の起源となっていると考えられる。

血中IL-6は，不安定狭心症患者においても，安定狭心症患者や健常者に比べ有意に高値を示す⁶⁾。Biasucciらの検討では，血中IL-6値の上昇は不安定狭心症患者の61%に，安定狭心症患者の21%に認められた⁷⁾。Yazdaniらは，不安定狭心症患者の血中IL-6値は安定狭心症患者に比べ有意に高いが，経皮的冠動脈インターベンション (PCI) 施行後には安定狭心症患者や健常者と差がなくなると報告している⁸⁾。

最近，冠動脈病変の形成にサイトメガロウイルスやクラミジア感染の関与が注目されている。サイトメガロウイルスは，内皮細胞に直接作用しIL-6の産生を亢

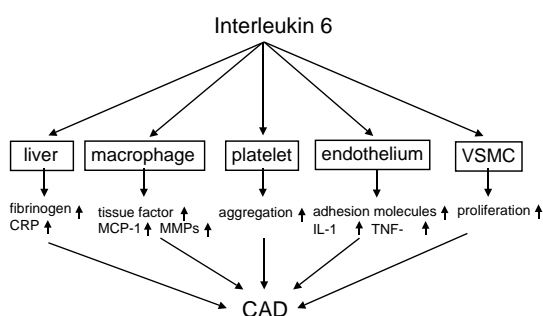


Figure 1 IL-6 and coronary artery disease.

進する⁹⁾。Blankenbergらは、サイトメガロウイルス抗体が陽性でかつ血中IL-6値が高い患者は、将来心臓死をきたす危険性が高いが、抗体が陽性であっても血中IL-6値が高くない患者ではその危険性はないと報告している¹⁰⁾。このことから、サイトメガロウイルス感染後の炎症の持続が、冠動脈病変の形成に関与するものと推測される。

再狭窄

IL-6はPCI後の再狭窄の病態にも関与している。Suzukiらは狭心症患者において、PCI施行前、直後、1時間および6時間後に、末梢血のIL-6濃度を測定している。6カ月後に再狭窄をきたした者では、PCI施行1時間および6時間後の血中IL-6は有意に高値であった¹¹⁾。われわれもPCI施行前後で冠静脈血のIL-6濃度を測定し、6カ月後の再狭窄との関連について検討している。PCI施行後、冠静脈血のIL-6濃度は有意に上昇したが、同時に測定した大腿動脈血ではIL-6濃度の上昇を認めなかったことから、PCIに伴い冠血管床からIL-6が分泌されることがわかる。さらに冠静脈血のIL-6の上昇と6カ月後の損失指数(loss index)には有意な相関が認められた(Fig. 3)¹²⁾。

II. 単球遊走因子

Monocyte chemoattractant protein-1(MCP-1)は、単球の遊走をきたすサイトカイン(ケモカイン)であり、単球の内皮細胞への接着、内皮下への侵入を促進するとともに、単球を活性化して組織因子や種々のサイトカインの発現をきたす¹³⁾。動脈硬化巣のマクロファージ、平滑筋細胞、内皮細胞においてはMCP-1の発現亢進が

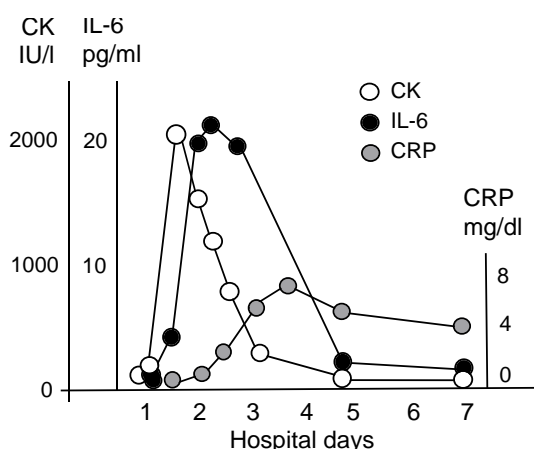


Figure 2 Serum IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction.

認められる¹⁴⁾。

急性心筋梗塞患者では血中MCP-1値が上昇する。不安定狭心症患者においても、入院時の血中MCP-1値は健常者や安定狭心症患者に比べ有意に高い(Fig. 4)。われわれの検討では、不安定狭心症患者でも特に48時間以内に安静時胸痛発作があった患者(Braunwald分類class III)では、安静時発作がなかった患者(class I, II)に比べ血中MCP-1値は有意に高く、さらにMCP-1高値は入院後の心イベント発生を予測する因子となる¹⁵⁾。

MCP-1は、移植心の冠動脈硬化やPCI後の再狭窄の病態への関与も報告されている。また、閉塞性動脈硬化症患者(Fontane分類III度以上)では、健常者に比べ血中MCP-1濃度は有意に高く¹⁶⁾、動脈硬化性病変の形成に関与していることが推測される。

III. 治療への応用

薬物療法

最近Ridkerらは、一般住民を対象とした6年間にわたる前向き研究において、心筋梗塞を発症した者は発症しなかった者に比べ、血中IL-6が有意に高値であったと報告している¹⁷⁾。Biasucciらは不安定狭心症患者のうち、48時間以内に血中IL-6値が低下した患者は、入院後の心イベントの発生が有意に少なかったと報告している⁷⁾。そこで、IL-6の発現を抑制することにより、動脈硬化性病変の形成や心イベントの発生を予防できるものと期待される。

アスピリンやHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)の

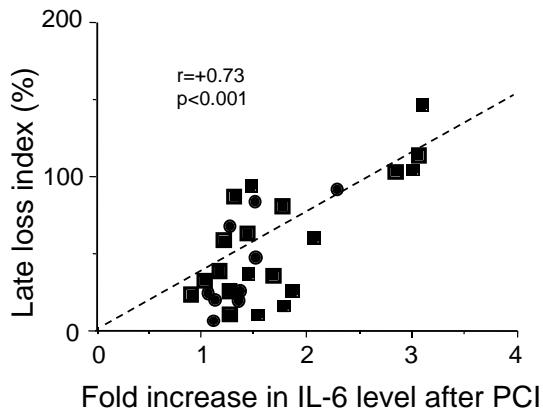


Figure 3 Correlation between the increase in IL-6 levels after PCI and late-loss index.

一次および二次予防効果は、血中CRPが高い患者ほど大きいことが報告されており、これら薬剤が抗炎症的に作用することが予想される。Ikonomidisらは、狭心症患者では健常者より血中IL-6が高値であり(3.9 vs 1.7 pg/ml)、狭心症患者にアスピリンを6週間投与するとIL-6値が有意に低下することを報告している¹⁸⁾。アスピリンの心イベント抑制機序には、IL-6の産生抑制が一部関与しているものと推測される。

一方、スタチンはコレステロール非依存性に、血管平滑筋細胞やマクロファージのIL-6産生を抑制する(Fig. 5)⁹⁾。その機序はRho-Rho kinase系の阻害によるものと推測される。これはスタチンのpleiotropic effectsの一つであるが²⁰⁾、Bickelらは冠動脈疾患患者において、同じ脂質レベルでもスタチンを服用している患者では、服用していない患者に比べ血中IL-6濃度が有意に低いことを報告している²¹⁾。またBrullらは、冠動脈バイパス術後には血中IL-6濃度が上昇するが、スタチン服用患者では、その上昇が有意に抑制されると報告している²²⁾。また、スタチンはMCP-1の産生も抑制することが知られている。

ステント

ステント挿入後の再狭窄率は20%前後といまだ高い。ステント挿入部位には単球・マクロファージの集積が観察され、これら細胞から分泌される炎症性サイトカインやケモカイン、増殖因子が再狭窄の病態に関連している。最近drug eluting stentが開発され、再狭窄予防への有効性が期待されている。ブタ冠動脈を用い

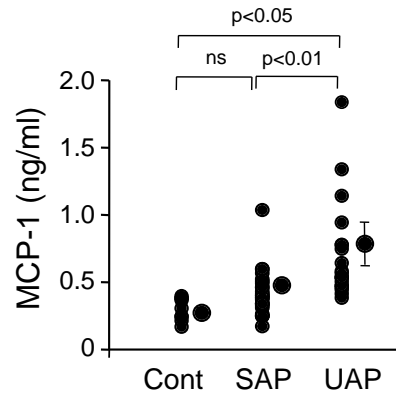


Figure 4 Serum MCP-1 levels in patients with stable and unstable angina.

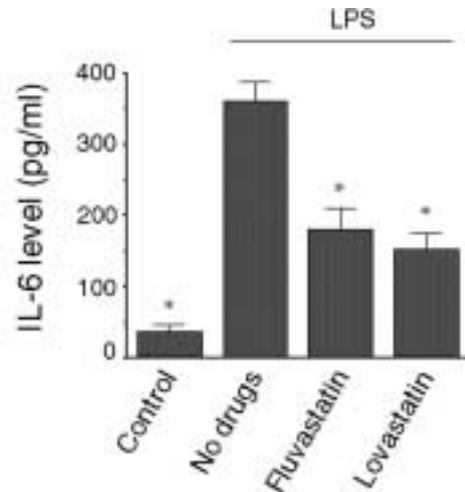


Figure 5 Effect of statins on LPS-induced IL-6 production.

たSuzukiらの検討では、ステント挿入部位においてはIL-6やMCP-1の発現が亢進しており、sirolimus stentによりそれら発現が抑制されるとともに、再狭窄も有意に抑制される²³⁾。

遺伝子治療

IL-10は、マクロファージや血管内皮細胞におけるIL-6やMCP-1などの産生を抑制する抗炎症性サイトカインである(Fig. 6)。われわれはアデノ随伴ウイルス(AAV)を用い、apoE KOマウスの骨格筋にIL-10遺伝子を導入し、血中にIL-10を分泌させることにより、動脈硬化性

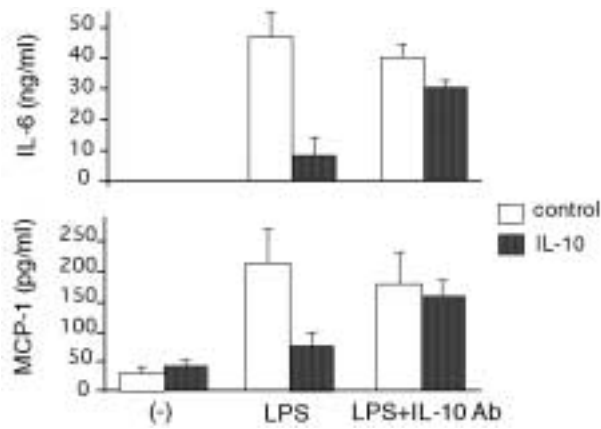


Figure 6 Effect of IL-10 on LPS-induced IL-6 and MCP-1 production by monocytes.

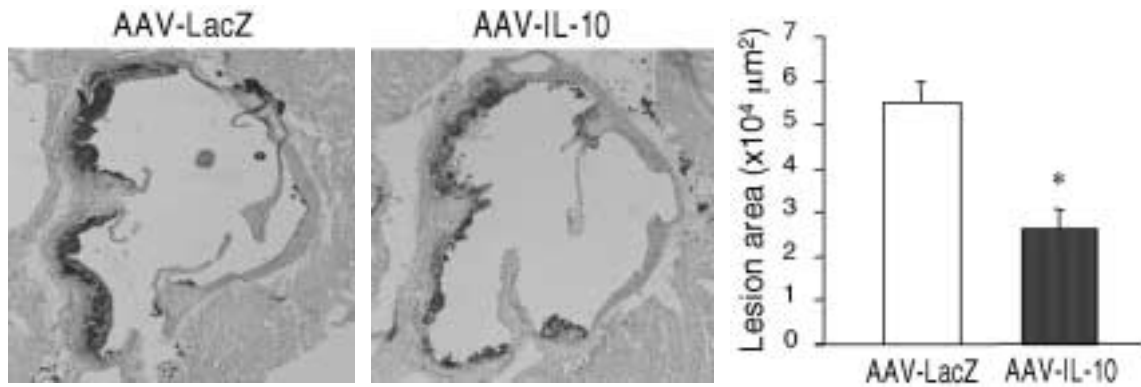


Figure 7 Inhibitory effect of IL-10 gene transfer on plaque formation in apoE-deficient mice.

病変の形成予防が可能か検討している。IL-10を遺伝子導入したマウスにおいては、血中MCP-1濃度はコントロールマウスに比し有意に低下し、また動脈硬化巣の面積も減少した (Fig. 7⁹⁾)。本結果から、炎症を抑制することにより、動脈硬化性疾患の予防、治療が可能になるものと期待される。

結 語

炎症は動脈硬化性病変の形成、プラークの破綻や再狭窄などの病態に関与している。今後は、心筋梗塞や再狭窄のリスクが高い患者に対して、炎症反応をモニターすることの意義や、抗炎症療法を行うことの有用性についてさらに検討していく必要がある。

文 献

- 1) 望月規央, 奥田勲, 青木貞男 他: 急性炎症マーカーとしての血中IL-6測定の評価検討. 臨床検査, 2001, 45: 107-110.
- 2) Ikeda U, Ito T, Shimada K: Interleukin 6 and acute coronary syndrome. Clin Cardiol, 2001, 24: 701-704.
- 3) Ikeda U, Okawa F, Seino Y, et al: Serum interleukin 6 levels become elevated in acute myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol, 1992, 24: 579-584.
- 4) Sturk A, Hack CE, Aarden LA, et al: Interleukin-6 release and the acute-phase reaction in patients with acute myocardial infarction: a pilot study. J Lab Clin Med, 1992, 119: 574-579.
- 5) Ikeda U, Ikeda M, Seino Y, et al: IL-6 gene transcripts are expressed in atherosclerotic lesions of genetically hyperlipidemic rabbits. Atherosclerosis, 1992, 92: 213-218.
- 6) Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M, et al: Increased levels of

- monocyte-related cytokines in patients with unstable angina. *Atherosclerosis*, 2002, **161**: 403-408.
- 7 Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al: Increasing levels of interleukin (IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation*, 1999, **99**: 2079-2084.
- 8 Yazdani S, Simon AD, Vidhun R, et al: Inflammatory profile in unstable angina versus stable angina in patients undergoing percutaneous interventions. *Am Heart J*, 1998, **136**: 357-361.
- 9 Almeida GD, Porada CD, St Jeor S, et al: Human cytomegalovirus alters interleukin-6 production by endothelial cells. *Blood*, 1994, **83**: 370-376.
- 10 Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, et al: Cytomegalovirus infection with interleukin-6 response predicts cardiac mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, **103**: 2915-2921.
- 11 Suzuki T, Ishikawa S, Hasegawa K, et al: Raised interleukin 6 concentrations as a predictor of postangioplasty restenosis. *Heart*, 2000, **83**: 578.
- 12 Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al: Interleukin-6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor for restenosis. *Heart*, 2000, **84**: 83-87.
- 13 Takahashi M, Masuyama J, Ikeda U, et al: Induction of monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in human monocytes during transendothelial migration in vitro. *Circ Res*, 1995, **76**: 750-757.
- 14 Seo Y, Ikeda U, Takahashi M, et al: Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular tissue. *Cytokine*, 1995, **7**: 575-579.
- 15 Hojo Y, Ikeda U, Takahashi M, et al: Increased levels of monocyte-related cytokines in patients with unstable angina. *Atherosclerosis*, 2002, **161**: 403-408.
- 16 Matsui K, Ikeda U, Murakami Y, et al: Intravenous prostaglandin E1 reduces monocyte chemoattractant protein-1 levels in peripheral arterial disease. *Am Heart J*, 2003, **145**: 330-333.
- 17 Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*, 2000, **101**: 1767-1772.
- 18 Konomidis I, Andreotti F, Economou E, et al: Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation*, 1999, **100**: 793-798.
- 19 Ikeda U, Shimada K: Statins and monocytes. *Lancet*, 1999, **353**: 2070.
- 20 Ikeda U, Shimada K: Pleiotropic effects of statins on the vascular tissue. *Current Drug Targets-Cardiovascular & Haematological Disorders*, 2001, **1**: 51-58.
- 21 Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, et al: Influence of HMG-CoA reductase inhibitors on markers of coagulation, systemic inflammation and soluble cell adhesion. *Int J Cardiol*, 2002, **82**: 25-31.
- 22 Brull D, Sanders J, Rumley A, et al: Statin therapy and the acute inflammatory response after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2000, **88**: 431-433.
- 23 Suzuki T, Kopia G, Hayashi S, et al: Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation in a porcine coronary model. *Circulation*, 2001, **104**: 1188-1193.
- 24 Yoshioka T, Maeda Y, Okada T, et al: Adeno-associated virus mediated gene transfer of IL-10 for prevention of atherosclerosis. *Circulation*, 2002, **19**: II-30 (abstract).

Inflammation and Atherosclerosis

Uichi Ikeda

Department of Organ Regeneration, Shinshu University Graduate School of Medicine

Key words: Cytokine, Acute coronary syndrome

It has been shown that inflammation plays an important role in the pathogenesis of atherosclerotic disease. In patients with acute coronary syndrome, increased systemic and local expression of cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) have been reported. The expression of these cytokines is also related to the pathogenesis of restenosis after percutaneous coronary intervention. Inhibition of the expression of these cytokines may lead to the prevention and treatment of atherosclerotic disease. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 149-153)