

プラークの脆弱化とマトリックスメタロプロテアーゼ

勝田 省吾

要 旨: 動脈硬化巣(プラーク)における細胞外マトリックスの分解亢進は、プラークの脆弱化・易破綻性を生み、プラーク破裂の原因となる。この細胞外マトリックス分解に中心的役割を果たすのがマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)であり、プラークにMMP-1, -2, -3, -7, -9, -12, MT1-MMPが局在することを示した。これらのMMPsによって、プラークに沈着しているほとんどすべての細胞外マトリックスを分解することができる。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 699-705)

Key words: Atherosclerosis, Extracellular matrix, Matrix metalloproteinase, Plaque instability

はじめに

動脈硬化(粥状硬化)は、内膜傷害に対する修復過程の表現であり、内膜を舞台にくりひろげられる細胞組織反応は、本質的には動脈としての機能を維持するための、細胞外マトリックスを骨格とする内膜の改築を目指したものと考えることができる^{1,2)}。したがって、動脈硬化巣では細胞外マトリックスの産生と分解は厳重に制御されているものと思われる。しかし、本病変の特徴である脂質の関与によって、完成された病変(プラーク)は、表層の線維性被膜と深層の脂質コア(lipid core)に二分される。線維性被膜には多量の細胞外マトリックスが沈着し、プラークの強度が保たれるが、脂質コアでは脂質沈着に加えて細胞外マトリックスの分解が起こり組織は脆弱化する。このプラークの脆弱化はプラークの易破綻性を生み、プラーク破裂の原因となる³⁾。

本稿では、まずプラークを構成する主な細胞外マトリックスについて述べ、次いで主要なマトリックス分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(matrix metalloproteinase: MMP)に焦点をあて、筆者のデータと最近の知見をもとにプラークの脆弱化・破綻を、細胞外マトリックス分解の面から考えてみたい。

1. プラークの細胞外マトリックス

プラークの骨格を形成する細胞外マトリックスは、コラーゲン、エラスチン、糖蛋白、ヒアルロン酸・ブ

ロテオグリカンであり、それぞれ特有の役割を果たし、動脈壁の構造と機能の保持に寄与している。特に、コラーゲンとエラスチンは線維を作るので、プラークを強化・安定させて破裂を抑制する重要な細胞外マトリックスである。コラーゲンの種類はI型からXXV型まで区別されているが、ヒトのプラークには、I型、III型、IV型、V型、VI型およびVIII型の6種類が沈着する^{4,5)}。

電顕的に周期性横紋を有するコラーゲン線維は、I型、III型およびV型コラーゲン分子からなり、I型コラーゲンは剛直性、III型コラーゲンは柔軟性を有し、V型コラーゲンが多いと細い線維になり⁶⁾、プラークに抗張力と柔軟性を与えている。IV型コラーゲンは基底膜の主要成分であり、VI型コラーゲンは電顕的に細いフィラメント状構造として観察され、細胞表面のコンドロイチン硫酸プロテオグリカンのコア蛋白質やI型コラーゲン、ヒアルロン酸と結合しプラーク全体の立体構築の保持に重要な役割を果たしている。特に、VI型コラーゲンはヒト好中球エラスターゼによって分解される⁷⁾、平滑筋細胞やマクロファージの放出する種々のマトリックス分解酵素に抵抗を示すので、酵素的分解からプラークを守るという点で重要である。また、VI型コラーゲンはvon Willebrand因子と結合するので⁸⁾、プラークが破裂した場合、血栓形成性に働く。VIII型コラーゲンは、三次元網目構造をとり、プラークの構造を安定させるとともに弾性線維とも結合し、プラークに弾力性を与えている⁵⁾。

エラスチンは弾性線維の主要構成蛋白質で、プラークに弾力性、柔軟性を与え、プラークの安定性に貢献するが、一方では脂質やカルシウム沈着の場となる。脂質の沈着した弾性線維は弾力性が低下し、また、エラスチン分解酵素の作用を受けやすくなる。

グリコサミノグリカン(GAGs)は線維成分の間を満たす礎質の主要構成成分で、プラークにはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸が存在し、それぞれ特有の機能を果たしている⁹⁾。ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマトン硫酸はコア蛋白質と共有結合し、プロテオグリカンとして存在している。

プロテオグリカンは結合しているGAG糖鎖の種類によってヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPGs)、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン(CSPGs)、およびデルマトン硫酸プロテオグリカン(DSPGs)の少なくとも三つのグループに分類されるが、最近ではコア蛋白質分子の性質により分類されたプロテオグリカン分子種の名前で呼ばれることも多い。ヒアルロン(ヒアルロン酸)は他のGAGsと異なってコア蛋白質および硫酸基を含まない。

内皮細胞は主としてHSPGsを産生している⁹⁾。その分子種としては、基底膜に存在する大型分子種パルカンが多く産生されているが、細胞膜に結合して存在しているシンデカン-1、グリピカン、フィブログリカン、リュウドカンなどの小型分子種も確認されている¹⁰⁾。CSPGおよびDSPG分子種としてはパーシカン、ビグリカンおよびデコリンの産生が認められている。

一方、平滑筋細胞はおもにCSPGsの大型分子種パーシカン¹¹⁾、DSPGsの小型分子種ビグリカンおよびデコリン¹²⁾を産生している。HSPG分子種としてはパルカンおよび他の小型分子種も産生されているが、量的には少ない。

プラークに蓄積したパーシカン、ビグリカンおよびデコリンのコンドロイチン/デルマトン硫酸糖鎖はLDLと高い親和性を示し、不溶性の複合体を形成する。この複合体はLDLの酸化を加速し¹³⁾、マクロファージによる貪食を容易にし、LDLの沈着、内皮細胞傷害および平滑筋細胞の増殖・遊走が誘発され、プラークはさらに進展する。

II. 細胞外マトリックスの分解とプラーク破裂

プラーク破裂のリスクを規定するのは、プラーク自体の性状(プラークの易破綻性)とプラークに働く外的要因(破裂のトリガー)の両者であり、易破綻性のプラークに種々のトリガーが働くとプラークが破裂する。易破綻性を生むプラークの脆弱化は、脂質コアの大きさ、被膜の厚さ、被膜の炎症細胞浸潤の三つの主要因子によって規定されている³⁾。脂質コアが大きくなるほどプラークは脆くなり、破裂傾向が強くなる。被膜の厚さは、特に肩領域(shoulder region: プラークと病変の少ない部位との境界部)が薄く、この部位で破裂することが多い。さらに、肩領域はマクロファージが浸潤しやすい部位であり、冠状動脈のびらんや破裂を生じた部位には活性化マクロファージが密集している¹⁴⁾。マクロファージはMMPs(後述)などの蛋白質分解酵素を分泌することにより、プラーク破裂を促進する。Fig. 1は破裂したプラークにおけるI型コラーゲン(コラーゲン線維)の沈着を示すが、脂質コアではI型コラーゲンがほとんど消失していることが分かる。脂質コアの増大・線維性被膜の菲薄化にはコラーゲンをはじめプラークの骨格を構成する細胞外マトリックスの分解が必須であり、プラークの易破綻性に細胞外マトリックス分解酵素が重要な役割を果たしている。

III. 細胞外マトリックス分解酵素

細胞外マトリックスの分解に関わる蛋白質分解酵素は、活性中心にある触媒残基の種類によって、セリンプロテアーゼ、アスパラギン酸プロテアーゼ、システインプロテアーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼの四つに大別される。アスパラギン酸プロテアーゼとシステインプロテアーゼは酸性の至適pHを有するので、特殊な場合を除き、細胞内で作用すると考えられている。一方、セリンプロテアーゼとMMPsは中性プロテアーゼで、生体内における細胞外マトリックスの分解は一般に中性で行われるので、細胞外マトリックスの分解にはセリンプロテアーゼとMMPsが中心的役割を果たすものと考えられている¹⁵⁾。セリンプロテアーゼとして、好中球エラスターゼ、カテプシンG、キマーゼ、トリプターゼ、プラスミン、プラスミノゲンアクチベーター、カリクレインなどが存在する。これらのプロテアーゼは、好中球、肥満細胞などの炎



Figure 1 Photomicrograph showing atherosclerotic plaque immunostained for type I collagen. Collagen is not present in the major portion of the lipid core (*). The arrow indicates the rupture site of the fibrous cap.

症細胞や血清に由来するので、主に急性炎症性病変における細胞外マトリックスの分解に主役を演じるものと思われる。しかし、動脈硬化の発生・進展に伴う細胞外マトリックスの代謝にも関与し、特にMMPsの活性化に重要な役割を果たしている。

MMPは 活性中心に Zn^{2+} を有し、活性維持に Ca^{2+} を必要とする、 潜在型酵素(pro MMP)として産生され、プロペプチドが切断され活性型MMPに変換する、 アミノ酸配列に高い相同性を有する、 共通のインヒビターであるtissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)によって活性が阻害される、などの特徴を有している。現在ヒト遺伝子ファミリーは24種類の分子種からなり、一次構造と基質特異性の違いから5群に分類されている^{16,17)}。Table 1に各種MMPの基質とプラークにおける産生細胞が示されているが、MMPはプラーク形成のいろいろな過程に関わっている^{18,19)}。

コラゲナーゼ群のMMP-1, -8, -13は、主に線維性コラーゲンであるI型, III型コラーゲンを分解する。ゼラチナーゼ群のMMP-2, -9は、ゼラチン(コラゲナーゼによって切断され、体温で変性したコラーゲン)やIV型, V型コラーゲン, エラスチンに対し強い分解活性を示す。また、MMP-2はフィブロネクチン, ラミニン, MMP-9はIII型コラーゲン, エンタクチンも分解する。ストロムライシン群のMMP-3はプロテオグリカン, III型, IV型コラーゲン, フィブロネクチン, ラミニンなど広い分解活性を有している。MT1-MMP(MMP-14)は

I型, III型コラーゲン, ゼラチン, プロテオグリカン, フィブロネクチン, ラミニンを分解する。その他の群に分類されるMMP-7はMMP-3と類似するが、エラスチンやプロテオグリカンに対する分解活性はMMP-3より強い。MMP-12はエラスチンを分解する。このようにプラークに存在する細胞が産生するMMPによって、ほとんどすべての細胞外マトリックスを分解することができる。TIMPsはMMPsに特異的な内因性阻害剤であり、現在4種類の分子種(TIMP-1, -2, -3, -4)が区別されている¹⁷⁾。TIMPはMMP活性を1:1のモル比で阻害する。さらに、TIMP-1は潜在型MMP-9と複合体を形成し、その活性化を制御しており、また、MT1-MMPによる潜在型MMP-2の活性化にTIMP-2の介在が必須である。このようにTIMPsはMMPs活性を厳重に調節しており、生体内ではMMPs-TIMPs不均衡(MMPs活性優位)の条件下でのみMMPs活性が発揮される。

最近、MMP近縁遺伝子ファミリーのADAM(a disintegrin and metalloproteinase)が注目されている。ADAMはヘビ毒のメタロプロテアーゼとディスインテグリンの各ドメインを合わせもつプロテアーゼの総称で、ADAM分子は30種類以上同定されており、膜型ADAMと分泌型ADAMTSに大別される¹⁶⁾。膜型ADAMはディスインテグリンドメインで細胞膜に接着し、細胞表面に存在する増殖因子/サイトカインや分化誘導因子の代謝に関わると考えられている。ADAMTS分子は細胞外マトリックスの分解・代謝に関わり、ADAMTS-1とADAMTS-4はヒト大動脈のプラークに沈着しているパーシカン(コンドロイチン硫酸プロテオグリカンの大型分子種)を分解することが報告された²⁰⁾。今後、動脈硬化におけるADAM分子の役割も重要な研究テーマになるものと考えられる。

IV. プラークにおけるMMPsの発現

筆者らはこれまでに、プラークに局在するMMP-1, -2, -3, -7, -9, -12, 潜在型MMP-2を活性化するMT1-MMPの7種類のMMPsと、MMPのインヒビターであるTIMP-1, TIMP-2について解析してきた。免疫組織学的には、正常動脈の中膜平滑筋細胞にMMP-2が発現しているが、MMP-1, -3, -7, -9は陰性である。病変の進行とともにプラークにMMP-1, MMP-9陽性のマクロファージおよび平滑筋細胞が増加してくる。プラークの骨格の中心をなすのが線維性コラーゲン(I型, III型

Table 1 The family of matrix metalloproteinases

Group name	MMP number	Substrates	Cellular sources in plaques
I. Collagenase			
Collagenase-1	MMP-1	Collagens I, II, III, VII, VIII, X, XI, gelatin, proteoglycan, link protein, entactin, tenascin, laminin	Macrophage, smooth muscle cell, endothelial cell
Collagenase-2	MMP-8	Collagens I, II, III, gelatin, proteoglycan, link protein	Neutrophil, macrophage, smooth muscle cell, endothelial cell
Collagenase-3	MMP-13	Collagens I, II, III, IV, IX, X, XIV, proteoglycan, fibronectin, tenascin	Macrophage, smooth muscle cell, endothelial cell
II. Gelatinase			
Gelatinase A	MMP-2	Gelatin, collagens IV, V, VII, XI, laminin, fibronectin, elastin, proteoglycan, link protein	Smooth muscle cell, macrophage, endothelial cell, T lymphocyte
Gelatinase B	MMP-9	Gelatin, collagens III, IV, V, elastin, entactin, link protein	Macrophage, smooth muscle cell, endothelial cell, T lymphocyte
III. Stromelysin			
Stromelysin-1	MMP-3	Proteoglycan, collagens III, IV, V, VII, IX, X, laminin, fibronectin, gelatin, tenascin, link protein, elastin	Macrophage, smooth muscle cell
Stromelysin-2	MMP-10	Collagens III, IV, V, fibronectin, laminin, proteoglycan, link protein, elastin	...
Stromelysin-3	MMP-11	Fibronectin, laminin, proteoglycan, gelatin	...
IV. Membrane-type			
MT1-MMP	MMP-14	Collagens I, II, III, gelatin, proteoglycan, fibronectin, laminin	Smooth muscle cell, endothelial cell, macrophage
MT2-MMP	MMP-15	Fibronectin, tenascin, entactin, aggrecan, perlecan,	...
MT3-MMP	MMP-16	Collagen III, gelatin, fibronectin	...
MT4-MMP	MMP-17	?	...
MT5-MMP	MMP-24	Proteoglycan	...
MT6-MMP	MMP-25	Gelatin	...
V. Others			
Matrilysin	MMP-7	Proteoglycan, gelatin, fibronectin, tenascin, elastin, collagens I, IV, laminin, link protein	Macrophage
Metalloelastase	MMP-12	Elastin	Macrophage
Collagenase-4	MMP-18	Collagen I	...
RAS I-1	MMP-19	Tenascin, gelatin, aggrecan	...
Enamelysin	MMP-20	Enamel, gelatin	...
XMMP	MMP-21	?	...
No common name	MMP-23	?	...
Matrilysin-2	MMP-26	Collagen IV, fibronectin, gelatin	...
No common name	MMP-27	?	...
Epilysin	MMP-28	Casein	...

コラーゲン)である。このI型, III型コラーゲンの分解に中心的役割を果たすのがMMP-1であり, MMP-1によって切断され体温で変性したコラーゲン(ゼラチン)を分解するのが主にMMP-2, MMP-9である。被膜の薄

い肩領域にマクロファージの浸潤・集積がみられるが, このマクロファージがMMP-1の主要産生細胞である。MMP-2もプラークの肩領域で平滑筋細胞に比べてマクロファージに強く発現しており, プラークの脆弱

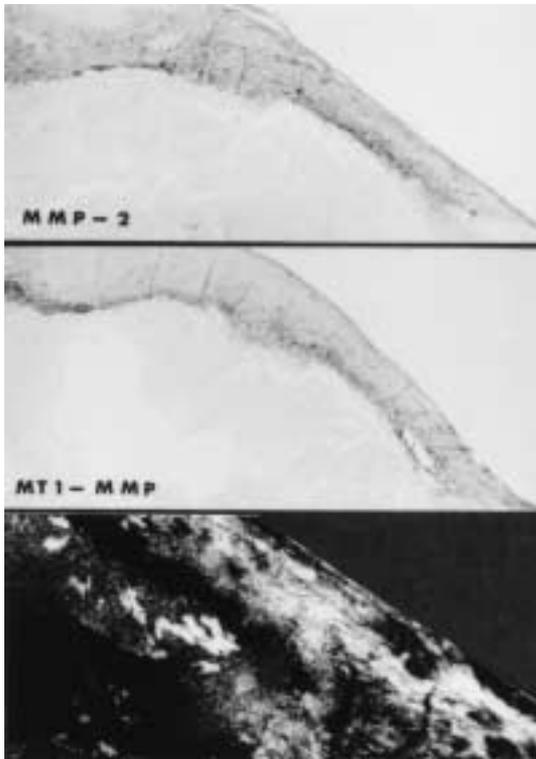


Figure 2 Photomicrographs showing expression of MMP-2 and MT1-MMP mRNAs and gelatinolytic activity in atherosclerotic plaque. (Upper panel) In situ hybridization for MMP-2 mRNA reveals many MMP-2 mRNA-positive cells within the fibrous cap. (Middle panel) In situ hybridization for MT1-MMP mRNA shows that this MMP is also produced in the fibrous cap. (Lower panel) In situ zymography shows gelatinolytic activity in the shoulder region of plaque. Areas of substrate lysis, which indicate gelatinolytic activity, are observed as white on black substrate.

化、破裂に重要な役割を果たしている。また、MMP-2とともにMT1-MMPも平滑筋細胞、マクロファージに証明される。一方、プラークの脂質コアおよびコアの辺縁部でインヒビター、特にTIMP-1の染色性が低下している。プラークで実際に潜在型MMP-2が活性化され細胞外マトリクス成分が分解されているのか否かをin situザイモグラフィーで解析した。Fig. 2はin situ hybridizationおよびin situザイモグラフィーによるMMP-2、MT1-MMPのmRNAの発現とゼラチン分解活性を示したものであるが、図のようにプラークの肩領域でゼラチンが分解されているのが分かる(Fig. 2下段の白い部分がゼラチンが実際に分解された部分)。このようにプラークで線維を形成しているI型やIII型コラーゲンが

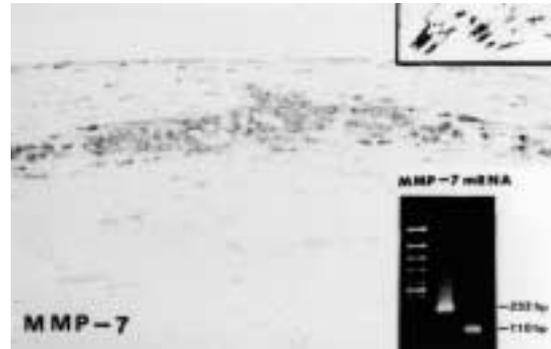


Figure 3 Photomicrograph showing location of MMP-7 expression in atherosclerotic plaque. Immunostaining for MMP-7 shows many MMP-7-positive cells in the fibrous cap, particularly along the border of lipid core. Upper inset shows MMP-7 mRNA-positive cells detected by in situ hybridization, and lower inset shows MMP-7 mRNA (232bp) detected by reverse transcription-polymerase chain reaction analysis.

分解されて生じた変性コラーゲン(ゼラチン)が分解されていることが証明された。また、プラークの肩領域でゼラチンの分解に中心的役割を果たすのはマクロファージであり、マクロファージの産生するMMP-1、MMP-13によってI型コラーゲンが分解されることも実証されている²¹⁾。MMP-3も平滑筋細胞、マクロファージともに発現しており、細胞外マトリクスの分解だけでなく潜在型MMP-1、-7、-9の活性化¹⁵⁾に重要な役割を果たしているものと思われる。MMP-7のmRNA、蛋白質ともプラーク、特に線維性被膜と脂質コアの境界部を中心に発現しているのが注目される(Fig. 3)。Halpert等²²⁾も同様の所見を報告しており、MMP-7は特に境界部のパーシカンを分解することによって線維性被膜と脂質コアが解離しやすくなると述べている。プラークの弾力性や柔軟性保持に重要な役割を果たすエラスチン(弾性線維)の分解もプラークの破裂につながる。特に強いエラスチン分解活性を有するのはMMP-7とMMP-12(メタロエラスターゼ)である。MMP-12mRNA、蛋白質とも線維性被膜と脂質コアの境界部を中心にマクロファージに認められた(Fig. 4)。

おわりに

プラークの脆弱化について、細胞外マトリクスの分解とMMPを中心に述べた。プラークには多くのMMPsが発現しており、MMPsによる細胞外マトリクスの分解亢進はプラークの脆弱化をきたし、易破綻性

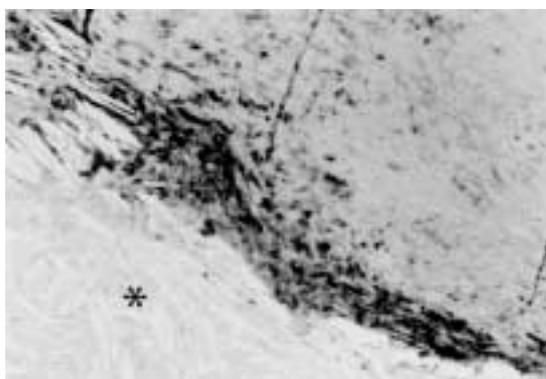


Figure 4 Photomicrograph showing expression of MMP-12 mRNA. In situ hybridization for MMP-12 mRNA reveals many MMP-12 mRNA-positive cells within the fibrous cap. Asterisk is in the lipid core of the plaque.

となる。特に冠状動脈におけるプラークの破裂と血栓形成は急性心筋梗塞の原因となるので臨床的に極めて重要な出来事である。しかし、プラークの脆弱化・破裂の分子機構に関して未だ不明な点が多く、その分子機構の解明と阻止対策の確立は第一級の研究課題である。この分野のますますの研究成果が期待される。

文 献

- 1) Ross R: Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, **340**: 115-126.
- 2) Katsuda S, Nakanishi I: The pathogenesis of atherosclerosis. *Wound Healing in Cardiovascular Disease*. ed by Weber K T, Futura Publishing, New York, 1995, 179-194.
- 3) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995, **92**: 657-671.
- 4) Katsuda S, Okada Y, Minamoto T et al: Collagens in human atherosclerosis. Immunohistochemical analysis using collagen type-specific antibodies. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 494-502.
- 5) Plenz GAM, Deng MC, Robenek H et al: Vascular collagens: spotlight on the role of type VIII collagen in atherogenesis. *Atherosclerosis*, 2003, **166**: 1-11.
- 6) Linsenmayer TF, Gibney E, Igoe F et al: Type V collagen: Molecular structure and fibrillar organization of the chicken $\alpha 1$ (v) NH₂-terminal domain, a putative regulator of corneal fibrillogenesis. *J Cell Biol*, 1993, **121**: 1181-1189.
- 7) Kielty CM, Lees M, Shuttleworth A et al: Catabolism of intact type VI collagen microfibrils: Susceptibility to degradation by serine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **191**: 1230-1236.
- 8) Wu XX, Gordon RE, Glanville RW et al: Morphological relationships of von Willebrand factor, type VI collagen, and fibrillin in human vascular subendothelium. *Am J Pathol*, 1996, **149**: 283-291.
- 9) Wight TN: Cell biology of arterial proteoglycans. *Arteriosclerosis*, 1989, **9**: 1-20.
- 10) Mertens G, Cassiman JJ, van den Berghe H et al: Cell surface heparan sulfate proteoglycans from human vascular endothelial cells. Core protein characterization and anti-thrombin III binding properties. *J Biol Chem*, 1992, **267**: 20435-20443.
- 11) Yao LY, Moody C, Schönherr E et al: Identification of the proteoglycan versican in aorta and smooth muscle cells by DNA sequence analysis in situ hybridization and immunocytochemistry. *Matrix Biol*, 1994, **14**: 213-225.
- 12) Järveläinen HT, Kinsella MG, Wight TN et al: Differential expression of small chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans, PG-I/biglycan and PG-II/decorin, by vascular smooth muscle cell and endothelial cells in culture. *J Biol Chem*, 1991, **266**: 23274-23281.
- 13) Hurt-Camejo E, Camejo G, Rosengren B et al: Effect of arterial proteoglycans and glycosaminoglycans on low density lipoprotein oxidation and its uptake by human macrophages and arterial smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 569-583.
- 14) Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndrome. *Circulation*, 1995, **91**: 2844-2850.
- 15) 岡田保典：サイトカインによる細胞外マトリックス分解酵素の産生とその調節。 *BIO Clinica*, 1996, **11**: 407-412。
- 16) 岡田保典，橋本学爾：マトリックスメタロプロテアーゼによる細胞外マトリックス代謝と関節破壊。 *生化学*, 2001, **73**: 1309-1321。
- 17) Visse R, Nagase H: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases. Structure, function, and biochemistry. *Circ Res*, 2003, **92**: 827-839.
- 18) Galis ZS, Khatri JJ: Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherosclerosis. The good, the bad, and the ugly. *Circ Res*, 2002, **90**: 251-262.
- 19) Aikawa M: The role of collagenases in the pathogenesis of vulnerable atherosclerotic plaques. *Connective Tissue*, 2002, **34**: 337-341.
- 20) Sandy JD, Westling J, Kenagy RD et al: VersicanV1 proteolysis in human aorta in vivo occurs at the Glu 441-Ala

- 442 bond, a site that is cleaved by recombinant ADAMTS-1 and ADAMTS-4. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 13372-13378.
- 21 Sukhova GK, Schönbeck U, Rabkin E et al: Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenase-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*, 1999, **99**: 2503-2509.
- 22 Halpert I, Sires UI, Roby JD et al: Matrilysin is expressed by lipid-laden macrophages at sites of potential rupture in atherosclerotic lesions and localizes to areas of versican deposition, a proteoglycan substrate for the enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 9748-9753.

Atherosclerotic Plaque Instability and Matrix Metalloproteinases

Shogo Katsuda

Department of Pathology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan

Key words: Atherosclerosis, Extracellular matrix, Matrix metalloproteinase, Plaque instability

Atherosclerosis is primarily a lesion that progresses due to a series of reactions induced by repair of injured intima. The intercellular networking that occurs among smooth muscle cells, macrophages, T lymphocytes and endothelial cells leads to a fibroproliferative response, in which the extracellular matrix (ECM) plays an important role. Therefore, the synthesis and degradation of ECM are expected to be strictly regulated. The matrix metalloproteinases (MMPs) constitute a multigene family of 24 enzymes and play a central role in degradation of ECM components. Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) are specific inhibitors of MMPs that participate in controlling the local activities of MMPs in tissues. MMP-1, -2, -3, -7, -9, -12 and MT1-MMP and TIMP-1 and -2 are demonstrated in atherosclerotic plaques.

An excess of MMPs over inhibitors contributes significantly to ECM destruction rendering the plaque more prone to rupture that gives rise to clinical events. Accumulating information on the molecular regulation of ECM degradation will help investigators attain a more thorough understanding of the mechanisms of plaque instability and rupture.

(*J. Jpn. Coll. Angiol.*, 2003, **43**: 699-705)