

プラーク破綻の機序 - コンセンサスとコントロールシー

田中 君枝 佐田 政隆

要 旨: 急性冠症候群は、急性心筋梗塞、不安定狭心症、突然死などの冠動脈病変を原因とする急性疾患を表す概念である。急性冠症候群の病態生理は、冠動脈プラークびらんまたはプラーク破綻および凝固系の亢進と血小板凝集に引き続き形成される血栓と関連がある。脆弱性プラークは、拡大した脂質コアや、炎症細胞浸潤、平滑筋細胞とコラーゲン含有量の減少、サイトカインやケモカインの発現上昇などを特徴とするが、このような不安定化を引き起こす機序は明らかでない。本稿では、不安定プラークで認められるアポトーシスと血管新生の意義について、最近の見解を述べる。(J Jpn Coll Angiol, 2004, 44: 319-324)

Key words: acute coronary syndrome, unstable plaque, vascular endothelial growth factor (VEGF), apoptosis, bone marrow derived progenitor cells

急性冠症候群と不安定プラーク

急性冠症候群 (acute coronary syndrome) は、不安定狭心症、急性心筋梗塞、心臓突然死を一連の流れとしてとらえる概念として、1992年にFusterらにより提唱され¹⁾、広く受け入れられている。従来、虚血性心疾患は動脈硬化が徐々に進行することにより、冠動脈内腔が狭窄し発症すると考えられてきた。しかし、急性心筋梗塞発症前の冠動脈所見により、責任冠動脈病変部の冠動脈狭窄度は軽度から中等度が大半を占めると報告されたことから²⁾、心筋梗塞の発症は冠動脈狭窄の程度と必ずしも相関しないと考えられるようになった (Fig. 1)。また、病理学的には、心筋梗塞の冠動脈責任病変ではプラーク破綻が約60%に、プラークびらんが約40%に認められると報告された³⁾。以上のことから、心筋梗塞症は狭窄度が軽度から中等度の部位にプラーク破綻やプラークびらんにより血栓が形成され、内腔閉塞が生じることによって起因すると考えられている。上述のプラーク破綻は、脂質含有量が多く線維性キャップが菲薄なlipid-richプラークに起こりやすい³⁻⁵⁾。プラークの不安定化はどのようにして起こるのだろうか。また、血栓閉塞が発生する前に、診断し予防することは可能だろうか。

不安定化プラークでは、内皮細胞の高度な障害による炎症性細胞の浸潤、コラーゲン・平滑筋細胞の減少が認められる。また、活性化した炎症細胞や内皮細胞、平滑筋細胞などがmatrix metalloproteinases (MMPs) や、tissue factor (TF)、plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)などを発現する⁶⁻⁸⁾。その他、動脈硬化病変で認められるものには、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の発現亢進⁹⁾、平滑筋細胞のアポトーシス¹⁰⁾がある (Fig. 2)。これらは、プラーク病変を増悪させるのか、保護的に作用するのか、議論的となってきた。

コンセンサスとコントロールシー

(1) VEGFの発現の意義

動脈硬化におけるVEGFは当初、血管管腔側内皮を維持し、修復を促進していると考えられた⁹⁾。しかし、ヒト冠動脈閉塞性病変において、発達したプラーク内微小血管の内皮細胞や集積した活性化マクロファージにVEGFやVEGFレセプター (Flt-1, KDR/Flk-1) の著明な発現を認めることが報告され¹¹⁾、VEGFは、病変進展に関与すると考えられるようになった。以後、高脂血症や動脈硬化症患者では血漿中のVEGF濃度の上昇が認められることも報告された¹²⁾。VEGFの発

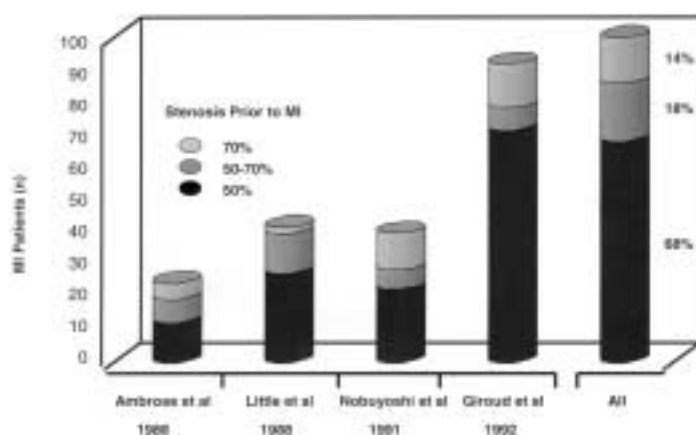


Figure 1 Coronary stenosis severity prior to acute myocardial infarction as evaluated by serial angiographic examination. Myocardial infarction (MI) evolves most frequently from plaques that are only mildly to moderately obstructive months to years before infarction. (Adopted from Ref. 2)

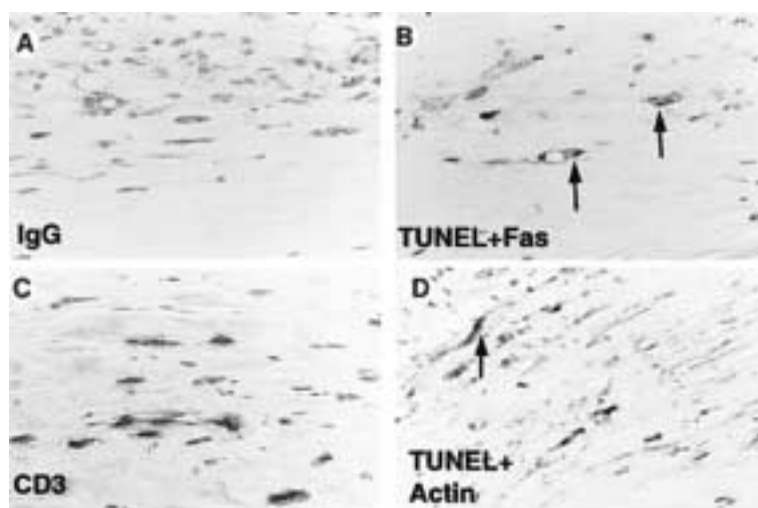


Figure 2 Colocalization of Fas with apoptotic SM cells in human carotid atherosclerotic plaques. Human atherosclerotic plaques were stained by TUNEL and then analyzed immunohistochemically with anti-Fas, anti- α -SM actin. Parallel sections were stained with anti-CD3 antibody. A: Control section stained with irrelevant mouse IgG. B: TUNEL+anti-Fas. C: Anti-CD3. D: TUNEL+anti- α -SM actin. (Adopted from Ref. 26)

現増強は、外膜の毛細血管(vasa vasorum)を発達させ、プラーク内新生血管を増加させる¹³⁾。プラーク内新生血管の機能についてはまだ明らかにはなっていないが、病変内に炎症細胞を供給する、赤血球およびその膜に含まれる脂質を供給する、病変内に侵入する際に細胞外マトリックスを融解し、プラークの構造を脆弱化する、などさまざまな機序により、プラークを不安定化させると考えられている^{14~17)}。さらに、脆弱な新生血管は容易にプラーク内出血を起こし、プラークを破綻させる原因となる¹⁸⁾。破綻に続く血栓形成により血管が完全閉塞を起こさなかった場合も、プラーク破綻後の自然修復は、病変を拡大させる機序のひとつである¹⁹⁾。

このように、血管内皮増殖因子であるVEGFは、血

管新生を誘導することにより、動脈硬化病変を悪化させると考えられる。それでは、血管新生抑制因子には、動脈硬化を抑制する作用があるのだろうか。癌の血管新生においては、血管内皮増殖因子の発現とともに、抑制因子のダウンレギュレーションが必要であると報告されている²⁰⁾。動脈硬化での内因性血管増殖抑制因子についての報告はされていないが、動物実験では、アンジオスタチンを投与すると、プラークでの血管新生および進展が抑制されると報告されている¹⁴⁾。

また、動物実験では、VEGF投与により、骨髓および末梢血中のマクロファージ数と血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC 数が増加する²¹⁾。VEGFは、骨髓細胞を動員することによっても動脈硬化病変を進展させている可能性がある。

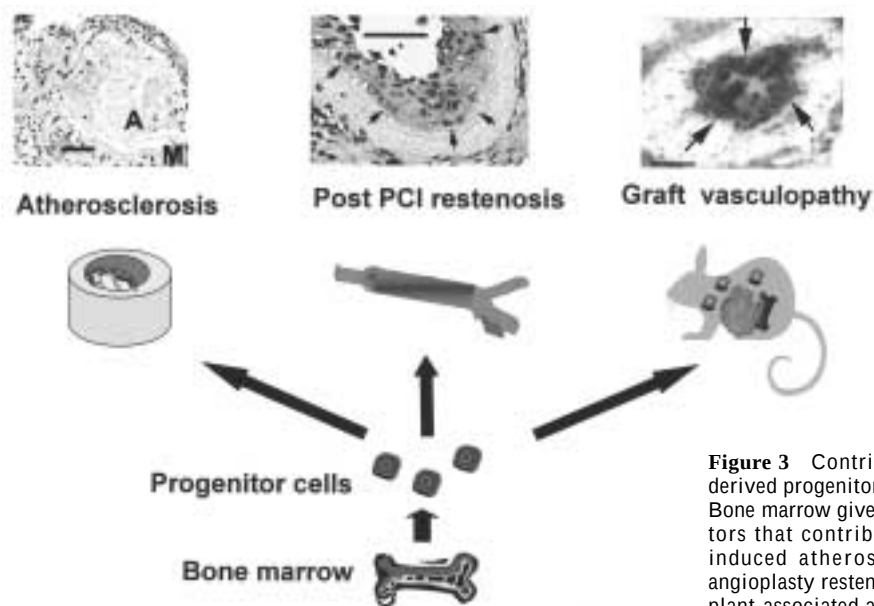


Figure 3 Contribution of bone marrow derived progenitor cells to atherosclerosis. Bone marrow give rise to vascular progenitors that contribute to hyperlipidemia-induced atherosclerosis (left), post-angioplasty restenosis (middle), and transplant-associated arteriosclerosis (right). (Adopted from Ref. 30)

(2) 平滑筋細胞のアポトーシス

動脈硬化や血管形成術後の再狭窄病変内の細胞にアポトーシスが生じていることが1995年に報告された¹⁰⁾。アポトーシスは病変の主要構成成分である平滑筋細胞や浸潤マクロファージ、T細胞に生じる²²⁾。平滑筋細胞は豊富にFas(アポトーシス受容体)を発現しており、細胞傷害性T細胞などに発現されるFasリガンドによって刺激されると容易にアポトーシスを遂行する^{23, 24)}(Fig. 3)。アポトーシスの意義については、平滑筋細胞の減少によりプラークサイズを縮小することで病変を安定化させるのか^{23, 25)}、平滑筋細胞の減少により病変は不安定化するのか²⁶⁾が議論となっていたが、現在では、病変の安定性は大きさや狭窄度などの量的特徴より、病変の質的特徴が重要な因子と考えられており、アポトーシスは病変を脆弱化していると考えられている。アポトーシスを認める血管病変では、同時に平滑筋細胞の増殖も認められることから²⁷⁾、細胞のターンオーバーが非常に亢進している状態であると考えられる。また、平滑筋細胞のアポトーシスはIL-8やMCP-1などの炎症性サイトカインやケモカインの発現を促進し、炎症性細胞の病変への浸潤を誘導し、プラークを不安定化させると考えられる²⁸⁾。このように、アポトーシスは血管リモデリングやプラーク性状の変化に重要な

役割を担っていると想定される²²⁾。

骨髄由来前駆細胞の動脈硬化病変への関与

われわれは、マウスモデルを用いて、粥状動脈硬化や血管形成術後再狭窄や移植後動脈硬化病変の形成に骨髄由来前駆細胞が関与している可能性があることを報告した^{29, 30)}(Fig. 3)。ヒトにおいても、血液疾患の治療として骨髄移植を受けた患者の動脈硬化病変にドナー由来の細胞が認められたと報告されている³¹⁾。さらにわれわれは、すでに動脈硬化病変を持つ高齢高脂血症モデルマウスを放射線照射し、緑色蛍光タンパク(green fluorescein protein: GFP)陽性マウスの骨髄細胞を移植すると、病変形成前に骨髄移植を施行した場合と同様に、プラークに骨髄由来細胞を認め、一部は平滑筋細胞や内皮細胞のマーカーを発現していることを確認した。末梢血中には、EPCが存在することはすでに広く認められているが、最近では、平滑筋細胞に分化する能力を持つ細胞(平滑筋前駆細胞, smooth muscle progenitor cell: SMPC)も含まれることが報告されている^{32, 33)}。前述したVEGFや、アポトーシスに伴い発現が増強するサイトカインやケモカインなどは、骨髄由来の炎症細胞の他、EPCやSMPCも病変に誘導している可能性もある。このように、骨髄由来前駆細胞は、動脈

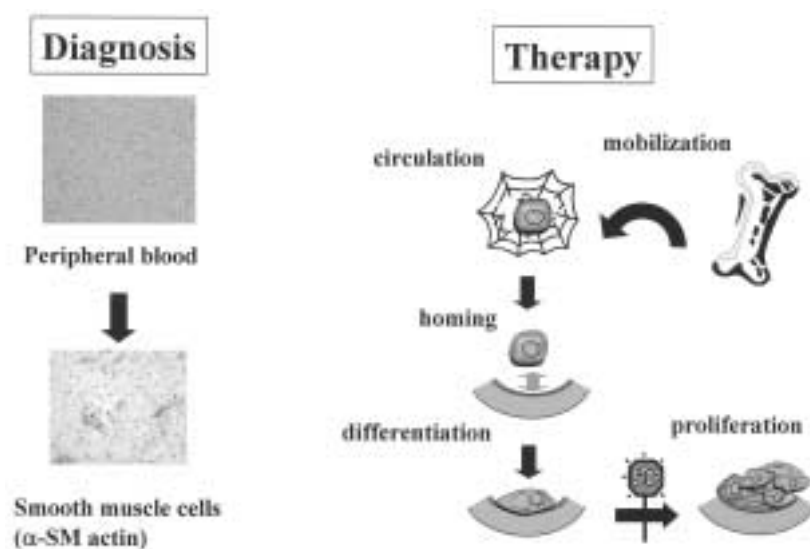


Figure 4 Possible usefulness of bone marrow derived progenitor cells to diagnose and treat vascular diseases.

硬化病変形成だけでなく、進展やリモデリングにも関与していると考えられる。

まとめ

以上のように、動脈硬化病変は、内皮障害、炎症細胞浸潤、VEGF発現、血管新生、骨髄由来細胞の動員、平滑筋細胞のアポトーシス、サイトカインやケモカインの発現増強、さらなる骨髄由来細胞の動員といった悪循環により不安定化していくものと考えられる。プラークの進展には骨髄由来の炎症細胞だけでなく、EPCやSMPCも関与している可能性がある。末梢血中のEPC数は、心血管危険因子のスコア(フレミングハムスコア)と逆相関することがすでに報告されている³⁴⁾、今後、血液検査により動脈硬化症の存在や不安定性を診断できるようになるかもしれない。そのためには、前駆細胞定量化の方法や、前駆細胞の表面マーカーの同定、動員・定着の制御因子の同定などが必要となる。また、新たな動脈硬化症の治療として、骨髄由来前駆細胞の動員や病変への定着・分化・増殖抑制を標的とした治療法の開発も期待される(Fig. 4)。

文 献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). N Engl J Med, 1992, 326: 310–318.

- 2) Falk E, Shah PK, Fuster V: Coronary plaque disruption. Circulation, 1995, 92: 657–671.
- 3) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM et al: Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. Circulation, 1994, 89: 36–44.
- 4) Davies MJ, Thomas AC: Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. Br Heart J, 1985, 53: 363–373.
- 5) Falk E: Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. Am J Cardiol, 1989, 63: 114E–120E.
- 6) Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW et al: Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. J Clin Invest, 1994, 94: 2493–2503.
- 7) Wilcox JN, Smith KM, Schwartz SM et al: Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in the atherosclerotic plaque. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989, 86: 2839–2843.
- 8) Lupu F, Bergonzelli GE, Heim DA et al: Localization and production of plasminogen activator inhibitor-1 in human healthy and atherosclerotic arteries. Arterioscler Thromb, 1993, 13: 1090–1100.
- 9) Couffinhal T, Kearney M, Witzensbichler B et al: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor

- (VEGF/VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Pathol*, 1997, **150**: 1673–1685.
- 10)Isner JM, Kearney M, Bortman S et al: Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis. *Circulation*, 1995, **91**: 2703–2711.
- 11)Inoue M, Itoh H, Ueda M et al: Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*, 1998, **98**: 2108–2116.
- 12)Blann AD, Belgore FM, Constans J et al: Plasma vascular endothelial growth factor and its receptor Flt-1 in patients with hyperlipidemia and atherosclerosis and the effects of fluvastatin or fenofibrate. *Am J Cardiol*, 2001, **87**: 1160–1163.
- 13)Sueishi K, Yonemitsu Y, Nakagawa K et al: Atherosclerosis and angiogenesis. Its pathophysiological significance in humans as well as in an animal model induced by the gene transfer of vascular endothelial growth factor. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, **811**: 311–322; 322–324.
- 14)Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D et al: Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**: 4736–4741.
- 15)Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al: Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*, 2003, **349**: 2316–2325.
- 16)Moulton KS: Plaque angiogenesis: Its functions and regulation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2002, **67**: 471–482.
- 17)Kockx MM, Cromheeke KM, Knaapen MW et al: Phagocytosis and macrophage activation associated with hemorrhagic microvessels in human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, **23**: 440–446.
- 18)Libby P: Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 1995, **91**: 2844–2850.
- 19)Burke AP, Kolodgie FD, Farb A et al: Healed plaque ruptures and sudden coronary death: Evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation*, 2001, **103**: 934–940.
- 20)Hanahan D, Folkman J: Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 1996, **86**: 353–364.
- 21)Celletti FL, Waugh JM, Amabile PG et al: Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression. *Nat Med*, 2001, **7**: 425–429.
- 22)Walsh K, Smith RC, Kim HS: Vascular cell apoptosis in remodeling, restenosis, and plaque rupture. *Circ Res*, 2000, **87**: 184–188.
- 23)Sata M, Perlman H, Muruve DA et al: Fas ligand gene transfer to the vessel wall inhibits neointima formation and overrides the adenovirus-mediated T cell response. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, **95**: 1213–1217.
- 24)Sata M, Suhara T, Walsh K: Vascular endothelial cells and smooth muscle cells differ in expression of Fas and Fas ligand and in sensitivity to Fas ligand-induced cell death: Implications for vascular disease and therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20**: 309–316.
- 25)Pollman MJ, Hall JL, Mann MJ et al: Inhibition of neointimal cell bcl-x expression induces apoptosis and regression of vascular disease. *Nat Med*, 1998, **4**: 222–227.
- 26)Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB et al: Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, **17**: 2200–2208.
- 27)Kearney M, Pieczek A, Haley L et al: Histopathology of in-stent restenosis in patients with peripheral artery disease. *Circulation*, 1997, **95**: 1998–2002.
- 28)Schaub FJ, Han DK, Liles WC et al: Fas/FADD-mediated activation of a specific program of inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells. *Nat Med*, 2000, **6**: 790–796.
- 29)Saiura A, Sata M, Hirata Y et al: Circulating smooth muscle progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Nat Med*, 2001, **7**: 382–383.
- 30)Sata M, Saiura A, Kunisato A et al: Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med*, 2002, **8**: 403–409.
- 31)Caplice NM, Bunch TJ, Stalboerger PG et al: Smooth muscle cells in human coronary atherosclerosis can originate from cells administered at marrow transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, **100**: 4754–4759.
- 32)Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science*, 1997, **275**: 964–967.
- 33)Simper D, Stalboerger PG, Panetta CJ et al: Smooth muscle progenitor cells in human blood. *Circulation*, 2002, **106**: 1199–1204.
- 34)Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al: Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*, 2003, **348**: 593–600.

Mechanism of Plaque Rupture: Consensus and Controversy

Kimie Tanaka and Masataka Sata

Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Key words: acute coronary syndrome, unstable plaque, vascular endothelial growth factor (VEGF), apoptosis, bone marrow derived progenitor cells

The acute coronary syndrome encompasses a spectrum of conditions including acute myocardial infarction, unstable angina, and to some extent, sudden cardiac death. The pathophysiology of acute coronary syndrome is related to erosion or rupture of vulnerable plaque leading to intracoronary thrombosis as a result of activation of the coagulation cascade and platelet aggregation. While vulnerable plaques are characterized by existence of lipid-rich core, infiltration of inflammatory cells, decrease in smooth muscle cell number and collagen content, and enhanced expression of cytokines and chemokines, the pathogenesis of plaque destabilization remained unknown. This review summarizes current controversial roles of apoptosis and neovascularization in plaque destabilization. (J Jpn Coll Angiol, 2004, **44**: 319–324)