

## 動脈硬化の発生・進展機序 —「炎症・修復説」の観点から—

米満 吉和      中野 敏昭      馬場 博充  
住吉 真治      中島 豊      居石 克夫

**要 旨：**動脈硬化＝炎症説は多くの研究者から支持されており，現在論を挟む余地はないと思われる。しかし病理学総論における「炎症」には「修復・癒着」という時系列が含まれており，慢性炎症巣である動脈硬化を表現するには，不十分であろう。われわれは動脈硬化巣の特徴としてこの修復過程が阻害されていることを表現するため，動脈硬化＝炎症・修復説という考え方を導入することを提案したい。(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 415-421)

Key words: DIT (diffuse intimal thickening), atherosclerosis, angiogenesis/lymphangiogenesis, inflammation, VEGF

### はじめに

#### —動脈硬化＝炎症説を改めてとらえ直す試み—

血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor: PDGF)の発見に端を発し，動脈硬化の発生・進展過程を分子基盤から説明しようとしたRossの傷害反応説(response-to-injury hypothesis)は，約30年余りの年月を経て「炎症説」と若干のパラダイムシフトをしつつ収れんを遂げてきている。現在，動脈硬化の成因論としての「炎症説」は，数多くの実験的，臨床的観察から広く支持されていることは，異論のないところであろう。動脈硬化の進展に重要な酸化脂質や酸化ストレス，その関与が示唆されているクラミジア，ウイルスなどの感染寄生体，以前から重要視されている血栓なども，やがては血管壁局所の炎症性反応を惹起し，炎症細胞浸潤を伴いながら動脈硬化の進展に関与するという意味では，すべて広義の炎症反応の誘因や構成要素と成り得ることから，動脈硬化＝炎症という図式は，今後動脈硬化の成因論における最も有力な学説として崩れることはないのではないかと考えられる。

振り返って，病理学総論における「炎症」とは，外的刺激に対する生理的な生体反応であり，反応の各時相において観察される病理組織には一定の特徴がある。局所の浮腫，充血などとともに好中球などの急性炎症

細胞の浸潤を伴う急性期相，それに続くリンパ球+マクロファージなどの慢性炎症細胞浸潤および新生血管・リンパ管増生，線維芽細胞の増殖と細胞外基質の沈着，そしてやがては細胞数・血管数が顕著に減少し，膠原線維にて病巣が置換される癒着期，という時系列で進行するのが生理的な炎症反応の機転である。したがって，動脈硬化が炎症反応の帰結であるならば，これらの時系列が何らかの形で観察され得るはずである。

では果たして，いわゆる安定化プラークと臨床的に問題になる不安定プラークを病理総論的にとらえ直すと，どのようなのであろうか。

この命題に対する一つの端緒として，われわれは動脈硬化巣内血管新生に注目し，10年余り解析を続けている。本稿ではヒト冠状動脈硬化巣の「質」における動脈硬化巣内血管新生の果たす役割について，われわれのこれまでの成果をレビューし，動脈硬化＝炎症という図式を今一度考え直す試みを行う。

(1) 動脈，特に血管内膜の加齢による変化とそのびまん性内膜肥厚(diffuse intimal thickening: DIT)

#### 1. 胎児および新生児～青年期

胎児の大動脈壁に関する詳細な報告は少ないが，1960年にRobertsonが29例の胎児に関する解析結果を公

表している<sup>1)</sup>。

通常、胎児動脈にはいわゆる内膜は存在せず、実験動物と同様、内皮細胞が直接内弾性板に接触している。これは妊娠後期まで続くが、上腕動脈の下端、膝窩動脈の分岐部など一部にintimal cushionが認められ、脈圧の大きい部位に多いことから、物理的ストレスに対する適応現象であろうとされている。

生後すぐは薄い弾性筋性層が約8割を占めており、その表層をわずかに結合組織層に相当する成分が存在するが、明瞭な結合組織層のできた3層構造は見られない。生後1~3カ月で弾性結合組織層・弾性筋性層が肥厚し、10歳代に結合組織層が出現し、10歳代半ばで成人に見られるはっきりとした3層構造は確立される。小松は、内膜肥厚の第1段階と呼ばれるのは生後1~3カ月であり約10倍に肥厚するが、その後は10歳代に結合組織層の出現はあるものの内膜の厚さに関しては40歳代までたいした変化は見られないとしている<sup>2)</sup>。

## 2. 中年期以降

老化としての内膜の肥厚は第2段階と呼ばれる40歳代から認められる。中膜と内膜の肥厚について比べてみても、40歳以降では中膜と比べて内膜の肥厚が強くなり始め、70歳代では40歳代の2倍近くにまで肥厚する<sup>2)</sup>。肥厚するのは主に内膜最表層の結合組織層の部分であるが、一番外側の弾性筋性層でも結合組織層ほどではないものの肥厚が目立つ。その理由は、結合組織層の肥厚と同様に、微細網状間質物質の増加や脂質、細胞崩壊物の沈着・線維化などによるものと考えられている。その他、弾性線維が加齢とともに断裂・変性・減少して、弾性線維間の間隔が広がるのも厚みを増す理由の一つとして挙げられる<sup>2)</sup>。

## 3. DIT：特に動脈硬化との関連について

先に述べたごとく動脈内膜の肥厚は、10歳代前半までの構造が完成する第1段階と、40歳代からの表層の結合組織層の肥厚が目立つようになる第2段階があると考えられている。前者は成長に伴う血管の成長ととらえられるが、後者は退行性病変であり、いわゆる“DIT”という言葉は主に後者の肥厚を指して使用される。

DITに関する先人の論文をひも解くと、1924年に始めてJoresが詳細な記載を行っている<sup>3)</sup>。彼によると、DITは多くの哺乳動物に普遍的に認められること、そ

の程度と動脈硬化の発症のしやすさには相関が見られないこと(例えば、イヌやヒヒはブタよりDITが目立つが、ブタに比べ動脈硬化を発症し難い)を理由に、DITそのものは正常の発育・適応現象であるとした。このような考えは現在も主流であり、1992年にはAmerican Heart Associationのコンセンサスミーティングでも支持されている<sup>4)</sup>。

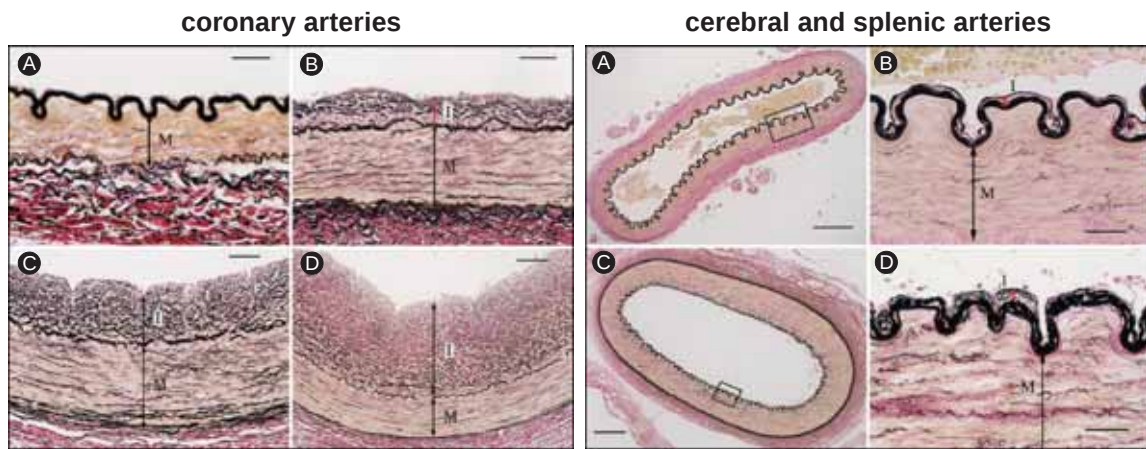
一方で、DITが著しく認められる部位は同時に粥状動脈硬化の好発部位であることも事実であり、動脈硬化の初期病変とする考え方もある<sup>5)</sup>。しかしながら、このような検討は冠状動脈など特定の部位に限った検討が多く、全身の動脈におけるDITと粥状動脈硬化の分布に関する詳細な検討はなされていなかった。

そこで教室の中島らは、剖検症例を用いて全身の大動脈などの弾性動脈、冠状動脈などの筋性動脈を年齢ごとに詳細に検討した<sup>6)</sup>。結果、全年齢において、胸部大動脈より腹部大動脈に(Fig. 1)、さらに脾動脈(Fig. 2)、上腸間膜動脈などより、頸動脈、腸骨動脈においてDITが高度であり、これはまさに動脈硬化の好発部位に一致することが明らかとなった。また、DITには泡沫細胞(foam cell)の集積などはほとんど認められないにもかかわらず、ズダンIIIに陽性になる脂質の沈着がびまん性に認められることが明らかになっており(中島ら：未発表データ)、DITには少なくとも粥状硬化の温床になる特性を持つ可能性が高いと考えられる。

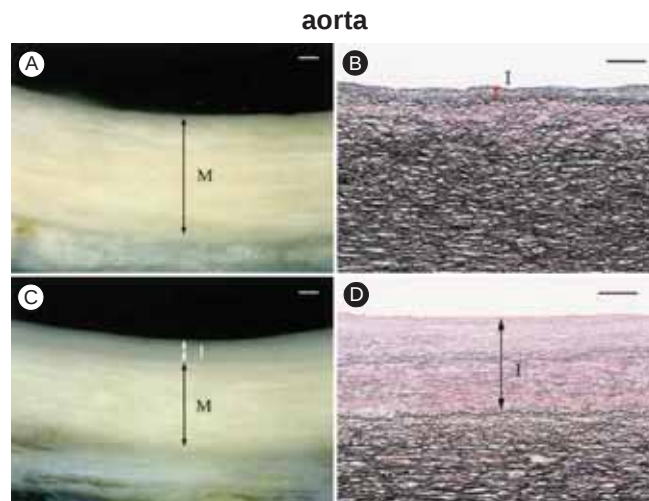
## 4. DITにおける血管新生抑制因子の存在様式

DITにおいて、例えば代表的な血管新生因子である血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現を免疫組織学的に検討すると、中膜および内膜の平滑筋細胞においてびまん性に発現している<sup>7)</sup>。しかしながら、これらDITに新生血管が認められるかという点、通常は全く認められない<sup>8)</sup>。この現象を説明するには、血管新生抑制因子の存在を仮定することが最も理にかなっている。そこでわれわれは、網膜における色素上皮細胞において神経保護因子として同定され<sup>9)</sup>、強力な血管新生抑制作用を持つ<sup>10)</sup>色素上皮細胞由来因子(pigment epithelium-derived factor: PEDF)の大動脈および冠状動脈DITにおける発現様式を検討した<sup>11)</sup>(Fig. 3)。

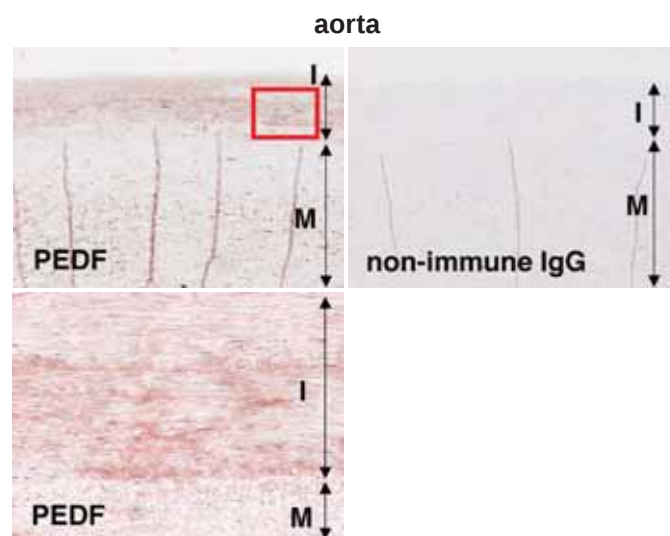
ヒト剖検症例より得た大動脈においては、PEDFは血管壁全層、特にDIT部全体に強く反応が認められた。



**Figure 1**  
 Left: Diffuse intimal thickening (DIT) in proximal coronary arteries.  
 A: Right coronary artery (RCA) of a 7-day-old female.  
 B: Left anterior descending artery (LAD) of a 5-year-old female.  
 C: LAD of a 15-year-old female.  
 D: LAD of a 29-year-old female.  
 Bars in A, B, C and d represent 25, 50, 50 and 100  $\mu\text{m}$ , respectively.  
 Right: Intima of cerebral and splenic arteries.  
 A, B: Cerebral artery in a 20-year-old female.  
 C, D: Splenic artery in a 26-year-old male.  
 B, D: High-power views of the areas in rectangles in A and C, respectively.  
 Elastica van Gieson stain. Bars in A, B, C and D represent 250, 50, 500 and 50  $\mu\text{m}$ , respectively.  
 I: intima, M: media



**Figure 2** Diffuse intimal thickening (DIT) in the aorta.  
 A, B: Ascending aorta in a 24-year-old male.  
 C, D: Abdominal aorta in the same subject.  
 A, C: Views of dissecting microscopy.  
 B, D: Views of light microscopy.  
 Elastica van Gieson stain. Bars in A, B, C and D represent 200, 100, 200 and 100  $\mu\text{m}$ , respectively.  
 I: intima, M: media



**Figure 3** Immunohistochemistry for PEDF. The panel at the lower left shows a high-powered view of the boxed area shown in the upper left panel. A diffusely positive reaction was observed in the intima (brown reaction, upper and lower left), and this reaction was scattered in the tunica media (upper left). No positive signal was observed in the tissue sections that had been reacted with isotype-matched non-immune IgG1 (upper right). Original magnification: upper panels,  $\times 20$ ; lower left panel,  $\times 40$ .

このようにDITにおいては、血管新生抑制因子は多量かつ全層性に沈着しており、このような血管新生に対するブレーキとなる因子が存在するが故に、DITなど生理的な変化においては、血管内への新しい血管増生は強く抑制されていることが示唆される。

## (2) 動脈硬化巣に出現する新生血管の病態生理学的意義とその制御因子

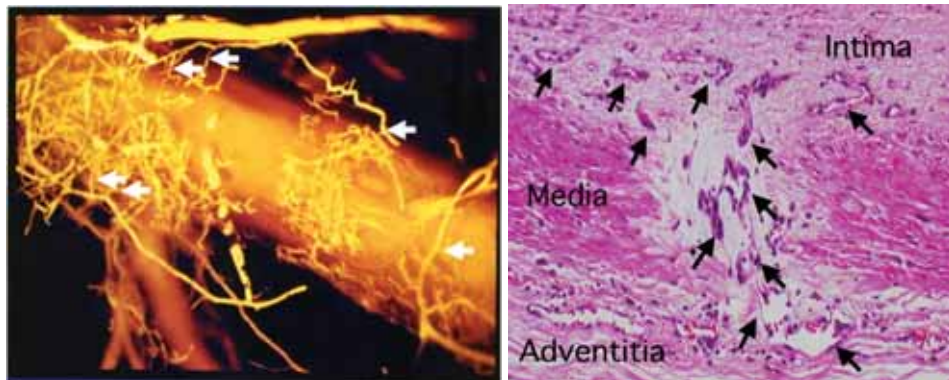
動脈硬化巣、特に冠動脈硬化においては、血管新生が高い頻度で認められる。冠動脈硬化、特に動脈硬化巣内の出血と冠動脈内血栓形成(現在に言うところのplaque rupture)に関する動脈硬化巣内血管新生の役割に関する詳細な観察と考察は、既にPatersonにより1930年代より報告されている<sup>12,13)</sup>。また1980年代に入り、Bargerらは外膜のvasa vasorumと動脈硬化巣内血管新生が、動脈硬化の進展に重要な役割を果たしている可能性について、詳細な考察を加えている<sup>14)</sup>。以上の背景のもと、われわれはヒト剖検心における動脈硬化巣内血管新生の起源を探索し、それが主に外膜のvasa vasorum由来であること(Fig. 4)、動脈硬化巣内血管新生は炎症細胞浸潤、特にマクロファージ数ならびに動脈硬化の進展度と正相関を示すことを明らかにした<sup>8)</sup>。

## 1. 動脈硬化巣内血管新生の正の制御因子：VEGF-AとVEGF-C

動脈硬化巣内における血管新生因子VEGF-Aおよびリンパ管新生因子VEGF-Cの発現動態を検討すると、双方とも炎症細胞浸潤が多い動脈硬化巣のshoulder部分の泡沫化マクロファージに多く認められ<sup>7,15)</sup>、血管新生が多く認められる位置に一致する。また、これら諸因子の発現は動脈硬化のAHA分類における程度にも正相関することから、動脈硬化の進展に関与することは確実であろう。

ところが一方で、動脈硬化巣にはリンパ管は極端に少なく、われわれが検索したヒト剖検症例から得た169切片内では、3,955本がCD34陽性血管であるのに対し、LYVE-1陽性リンパ管数は13本のみであった<sup>15)</sup>。VEGF-CはVEGF 3型受容体(FLT-4)を介してリンパ管新生を誘導するが、同時に同2型受容体(FLK-1)を介して血管新生を誘導することが知られている。したがって、動脈硬化巣内では、VEGF-Cはリンパ管新生因子というより、むしろ血管新生因子として機能していると考えられる。

われわれは治療的血管新生(therapeutic angiogenesis)の過程でFLT-4の活性を阻害すると、リンパ管新生の



**Figure 4** Newly formed vessels within the intima.  
Left: Postmortem angiographic finding examined stereoscopically. The newly formed vascular networks are segmentally documented and located in the outer portion of the vascular wall showing eccentrically thickening intima.  
Right: Histological finding of the coronary angiogenesis shows that the vascular network is located in the deeper portion of the sclerotic intima extending from adventitia.

障害に引き続き浮腫が誘導され、血流回復効果が消失することを見出している(未発表データ)。これは血管新生初期の滲出期に見られる組織間液のドレナージが障害され、組織内圧が上昇しているために微小循環が障害されていることが原因であろうと推察される。同様の所見はヒト褥創部位でも認められ、「治癒癒痕化が障害されている創傷治癒過程＝慢性炎症巣」であると考えられる<sup>16)</sup>。したがって、血管新生が豊富であるにもかかわらず、リンパ管新生に乏しいヒト動脈硬化巣は、この観点からまさに「慢性炎症巣」ととらえることが可能であろう。

## 2. 動脈硬化巣内血管新生の負の制御因子：PEDF

前述のごとく、ヒト動脈では血管新生抑制因子PEDFがびまん性かつ多量に存在することから、血管新生が起こりにくい環境であろうと推察され、事実、DITを含め通常の動脈壁ではVEGFなどが発現しているにもかかわらず、新生血管の形成を見ることはほとんどない。では、血管新生を高頻度で認めるヒト冠動脈硬化巣でのPEDFの発現はどのようになっているのであろうか。

Fig. 5Aに示すように、PEDFは線維化あるいは硝子化した部分にのみパッチ状に認められた。また同時にCD34にて新生血管をラベルすると、PEDFの沈着部位における新生血管はわずか4.4%にとどまり、ほとんどの新生血管はPEDF沈着部位を避けるように分布して

いた(Fig. 5B)。

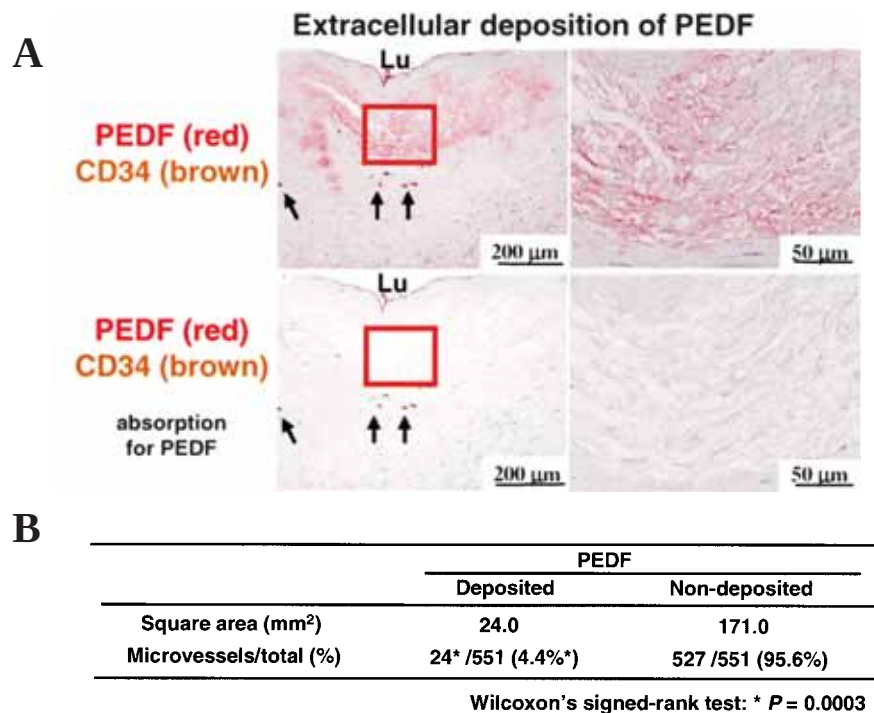
このように、癒痕化部位ととらえることができる動脈硬化巣の線維化・硝子化部位にはPEDFが沈着していることが明らかとなり、このPEDF沈着の不均一性が冠動脈硬化の進展に寄与している可能性が想定された。

## おわりに

動脈硬化＝炎症説は、動脈硬化巣に炎症反応の組織像、また、それに関連する分子群が証明されることから、多くの研究者により支持されている。しかしながら、厳密な言葉の定義から述べれば、炎症はあくまで外的刺激に対する生理的反応であり、病理学的には修復・癒痕化までの過程(時系列)をすべて包含する。

動脈硬化巣は、これまで提示してきた所見を含め、慢性持続性炎症＝修復過程の障害により進行していく過程であろうと考えられる。したがって、「炎症説」という用語は厳密には正しくなく、「炎症修復障害説」と呼ぶべきであるとわれわれは考えており、これを簡略化し「炎症・修復説」として呼ぶことを提案したい。

本稿で示した動脈硬化巣での各種分子群の挙動は、あくまでも現象論である。なぜやがては急性冠症候群へと至る動脈硬化巣(= fragile plaque)における炎症反応は収束しないのか、という根本命題には、いまだ明確な回答はない。動脈硬化の進展を制御するには、この修復プロセスに対する科学的理解がより深まること



**Figure 5** Typical and representative findings of the extracellular deposition of PEDF, observed in acellular regions. A: The upper and lower panels on the right show a high-powered view of the boxed area shown in the panels on the left, respectively. Diffuse extracellular deposition of PEDF (red) was clearly observed (right panel) as a patchy distribution in the intima of the coronary arteries. Neovessels (brown, arrows) were frequently seen in PEDF non-deposited regions (left upper). Absorption test using excess recombinant PEDF eliminated red staining (lower 2 panels). B: Summary of the number of intimal microvessels in PEDF-deposited area compared to those in non-deposited area. The data were analyzed by Wilcoxon's signed-rank test.

が必要であろう。今後の研究の進展に期待したい。

## 文 献

- 1) Robertson JH: The significance of intimal thickening in the arteries of the newborn. Arch Dis Child, 1960, 35: 588–590.
- 2) 小松良治：人大動脈内膜の加齢的变化．久留米医学会誌，1976，39：713–727．
- 3) Jores L: Arterien. In Henke F, Lubarsch O (eds): Handbuch der speziellen pathologischen-Anatomie und Histologie. Vol 2, Hertz und Gefasse. Berlin, Springer-Verlag, 1924, 608–786.
- 4) Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB et al: A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. Circulation, 1992, 85: 391–403.
- 5) Schwartz SM, deBlois D, O'Brien ERM: The intima. Soil for atherosclerosis and restenosis. Circ Res, 1995, 77: 445–465.
- 6) Nakashima Y, Chen YX, Kinukawa N et al: Distributions of diffuse intimal thickening in human arteries: preferential expression in atherosclerosis-prone arteries from an early age. Virchows Arch, 2002, 441: 279–288.
- 7) Chen YX, Nakashima Y, Tanaka K et al: Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in atherosclerotic intimas of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19: 131–139.
- 8) Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K: Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. Hum Pathol, 1995, 26: 450–456.
- 9) Tombran-Tink J, Chader GG, Johnson LV: PEDF: a pigment epithelium-derived factor with potent neuronal

- differentiative activity. *Exp Eye Res*, 1991, 53: 411–414.
- 10 Dawson DW, Volpert OV, Gillis P et al: Pigment epithelium-derived factor: a potent inhibitor of angiogenesis. *Science*, 1999, 285: 245–248.
- 11 Baba H, Yonemitsu Y, Nakano T et al: Cytoplasmic expression and extracellular deposition of an antiangiogenic factor, pigment epithelium-derived factor, in human atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 1938–1944.
- 12 Paterson JC: Vascularization and hemorrhage of the intima of arteriosclerotic arteries. *Arch Pathol*, 1936, 22: 312–324.
- 13 Paterson JC: Capillary rupture with intimal hemorrhage as a causative factor in coronary thrombosis. *Arch Pathol*, 1938, 25: 474–487.
- 14 Barger AC, Beeuwkes R, III, Lainey LL et al: Hypothesis: Vasa vasorum and neovascularization of human coronary arteries: a possible role in the pathology of atherosclerosis. *N Engl J Med*, 1984, 310: 175–177.
- 15 Nakano T, Nakashima Y, Yonemitsu Y et al: Angiogenesis and lymphangiogenesis and expression of lymphangiogenic factors in atherosclerotic intima of human coronary arteries. *Hum Pathol*, 2005, 36: 330–340.
- 16 Paavonen K, Puolakkainen P, Jussila L et al: Vascular endothelial growth factor receptor-3 in lymphangiogenesis in wound healing. *Am J Pathol*, 2000, 156: 1499–1504.

## Redefinition of Atherosclerosis: From ‘an Inflammatory Disease’ to ‘an Inflammatory Disease with Impaired Healing Process’

Yoshikazu Yonemitsu, Toshiaki Nakano, Hiromitsu Baba,  
Shinji Sumiyoshi, Yutaka Nakashima, and Katsuo Sueishi

Division of Pathophysiological and Experimental Pathology, Department of Pathology,  
Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

---

**Key words:** DIT (diffuse intimal thickening), atherosclerosis, angiogenesis/lymphangiogenesis, inflammation, VEGF

Recent advances in atherosclerosis research strongly suggest that ‘Atherosclerosis is an Inflammatory Disease’. In the last decade, we have learned that atherosclerotic lesions are characterized by ‘sustained inflammatory reaction’ and ‘impaired healing process’ with special reference to angiogenesis in the atherosclerotic plaques. To explain the process of the atherosclerosis more precisely, we propose to redefine the concept of ‘Atherosclerosis is an Inflammatory Disease’ to ‘Atherosclerosis is an Inflammatory Disease with Impaired Healing Process’.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2005, 45: 415–421)