

動脈硬化症 - 分子生物学的アプローチ

山田 信博

要 旨: 最近、動脈硬化症の背景となる代謝病態は著しい変化をとげ、高カロリー、高脂肪、運動不足という現代的な生活習慣を主要因として発症する病態に変化しつつある。このような代謝病態では、急速に成長するアテローム性のプラーク(粥腫)病変、すなわち新鮮で不安定なプラークの破綻に伴う血管イベントが問題となる。プラーク機能に関しては、内皮細胞機能、マクロファージ機能、平滑筋細胞の形質転換、細胞外マトリックス機能、血管壁脂質蓄積機構、血栓形成機構などが関与しており、炎症性サイトカインや成長因子が機能して血管壁の恒常性維持に積極的に作用している。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, 44: 99-102)

Key words: Atherosclerosis, Metabolic syndrome, Plaque rupture, Insulin resistance

メタボリックシンドロームの病態

高カロリー、高脂肪という栄養病態に運動量の低下が加わり、体内のエネルギー収支はエネルギー蓄積に傾いている。しかも、現代の特徴ある病態は個々の素因に多様性はあるものの、種々の冠危険因子を同時に発症しうる病態であり、しばしば背景にインスリン抵抗性が存在する。エネルギー蓄積病態あるいはインスリン抵抗性病態では各々の危険因子は重症ではない場合においても、耐糖能異常、高脂血症、高血圧を重複すること(metabolic syndrome)により、従来と比較してコレステロールに富む、軟らかい粥状動脈硬化プラークが形成される。ここにさらに血栓形成要因、循環動態の不安定要因、炎症惹起要因(感染や酸化ストレスなど)が重なることにより、プラークの不安定化からプラークの破綻を生じ、生命やQOLを脅かす脳血管障害や虚血性心疾患に至ると考えられる(Fig. 1)。

最近、インスリン抵抗性改善剤を動脈硬化の動物モデルであるアポE欠損マウスに投与すると粥状動脈硬化の進展は明らかに抑制されたことから、動脈硬化の発症機序がインスリン抵抗性病態と密接に関連していることが示された。

粥状動脈硬化症の成因

動脈硬化巣をみるとコレステロールエステルの蓄積

を中心として、種々の細胞群の病的反応像を認め、コレステロールエステル蓄積こそ粥状動脈硬化症の特徴と考えられる。粥状動脈硬化症の成因論として反応障害説が知られているが、これは血管壁における内皮細胞障害に反応して、PDGFやM-CSFなどの生理活性物質が放出され、血管壁構成細胞の病的反応・炎症を惹起するという説である。これらの細胞群は種々の細胞増殖因子やサイトカインを積極的に分泌して、動脈硬化症の発症を促すような種々の危険因子(高コレステロール症、高血圧、喫煙、糖尿病、感染)に対応して、血管壁の恒常性維持のための調節を行っている。そして、血管壁における炎症過程は動脈硬化の進展過程であると同時に、正常な血管壁の恒常性や血流を維持するうえで病的状態を是正するための防御機構として作用するなど、様々な変化を示しながら絶妙なバランスをとっている。一つの側面からのアプローチのみならず、血管壁全体のホメオスタシスを見据えたアプローチが求められることになる。

単球の泡沫化とLDL、レムナント

末梢単球は内皮細胞間隙より内皮下に侵入して、M-CSFなどの作用を受けながらマクロファージへと成熟分化する。過剰のレムナントやLDLが存在すると、レムナントや酸化などの修飾をうけた変性LDLはマクロファージへととり込まれ、泡沫細胞を形成してコレス

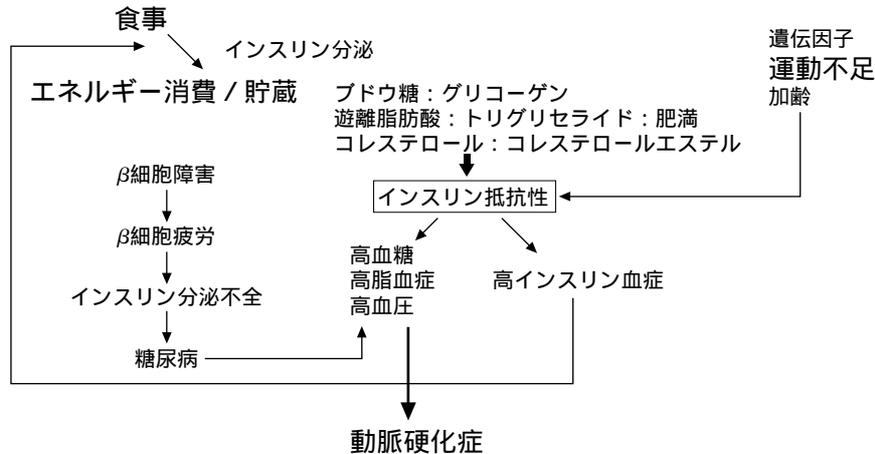


Figure 1 インスリン抵抗性を基盤とした危険因子重積に基づく動脈硬化症発症メカニズム

テロールエステルを蓄積する。プラークの初期にはマクロファージ由来の泡沫細胞が主体である。

インスリン抵抗性、糖尿病、高トリグリセリド血症やIII型高脂血症者に認めるレムナントは生理的に存在する形でマクロファージを泡沫化させることが知られている。レムナントは生活の欧米化や飽食の時代を反映して増加し、現在問題としなければならないatherogenic リポタンパクである。レムナント上のアポEがLDL受容体ファミリー(LDL受容体, LRP, VLDL受容体)に対して強い親和性を持つことにより、マクロファージを泡沫化させると考えられている。レムナントが増加する病態ではsmall dense LDLというatherogenic リポタンパクも増加し、一方anti-atherogenic リポタンパクであるHDLは減少しており動脈硬化を起こしやすい病態となっている。

肥満マウスであるob/obマウスではインスリン抵抗性を示すが、動脈硬化を容易に発症することはない。そこで、さらにLDL受容体欠損マウスと交配すると、高レムナント血症を呈するようになり、動脈硬化症を発症する(Fig. 2)。このように、単一のリスクではなくリスクが重複することにより、すなわち高脂血症が加わることにより、粥状動脈硬化症は発症進展すると考えられる。

プラークの形成から血管イベント

動脈硬化症には粥腫(プラーク)性と線維性があり、前者はコレステロールに富み、不安定で血管腔内へ破

裂しやすい性質を持つ。不安定狭心症や急性心筋梗塞などの3/4が粥腫性のタイプと考えられている。プラークの破裂は進行したプラークに起こるとは限らず、新鮮で軟らかい小さなプラークの場合もしばしばであり、プラーク破裂の予測は困難である。従って必ずしも労作時に発症するとは限らず、安静時にも発症する、不安定で危険な動脈硬化症と考えられている。線維性の動脈硬化症は、加齢とともに徐々に血管腔を狭くして、線維成分や石灰沈着を伴う硬く安定した、破裂しにくい病巣を形成する。血管腔が75%以上狭窄すると、労作時に血流障害を生じて、胸痛発作を呈することになる。加齢とともに血管腔を狭くすることから、慢性的な血流障害に反応して、動脈硬化血管の周辺には新たな血行が形成されることもしばしばであり、安全、安定な動脈硬化症と考えられている。

EBM

動脈硬化の治療については、その病態の特徴としてエンドポイントである虚血性心疾患や脳血管障害に至るまでの過程において、silent diseaseあるいは慢性疾患という側面を持つことから、大規模な前向き研究によりその安全性と有効性が確立された治療が優先されており(evidence-based medicine: EBM), 高脂血症診療はプラークを安定化させる重要な治療法として確立している。また高血圧診療や抗血小板療法などのエビデンスも蓄積しつつある。一方で、糖尿病診療のエビデンスは不十分であり、抗酸化療法や女性ホルモンの有効

レプチン欠損ob/ob・LDL受容体欠損(LDLRKO)マウス

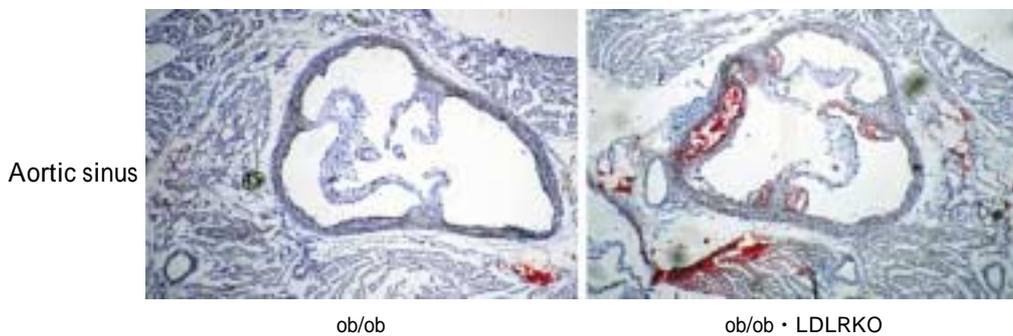
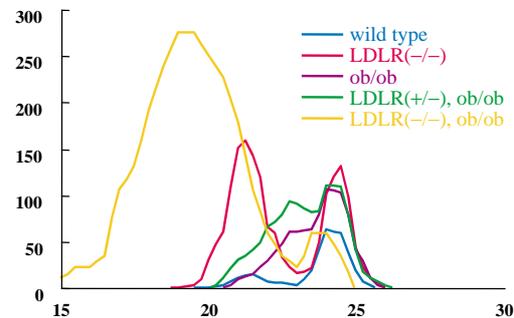


Figure 2 高レムナント血症モデルマウス

性については否定的なエビデンスが最近報告されている。多くの大規模臨床調査により心血管イベント発症を抑制することが実証されている危険因子の臨床的意義が最も高いのは言うまでもなく、これらは心血管イベントに直接影響する因子であるから、危険因子の中でも心血管イベント因子として扱われるべきである。一方、重み付けは多様であるが、心血管イベントの発症を抑制することがはっきりしない多くの因子は、動脈硬化の発症進展に関連することが示唆される因子(動脈硬化関連因子)にとどまらざるをえない。高脂血症、高血圧、喫煙は心血管イベント因子であり、他の因子は現状では動脈硬化関連因子として扱われるべきである。患者の病態に応じて、まず何よりも心血管イベント因子の管理がしっかりと行われてしかるべきであり、動脈硬化関連因子については患者の負担にならない範囲で配慮することになる。

in vitro の成果と臨床的エビデンスの解離はしばしば経験するところであり、今後も種々の研究成果に対する臨床的エビデンスの確立が求められている。動脈硬化を研究する際には、血管壁自体の病態生理に関する

研究と同時にその基礎病態についても十分に理解される必要がある。生活習慣の欧米化が動脈硬化発症の重大な要因であることから、糖・脂質代謝異常やエネルギー代謝異常などが各々の細胞機能に対してどんな影響を与えるかについても知見を蓄積していく必要がある。

おわりに

日本における代謝病態の変化は急速かつ顕著であり、欧米型の病態では、脂質代謝異常として高LDL血症のみならず高レムナント血症を呈し、インスリン抵抗性ととも冠危険因子を重積して、プラークを急速に形成することが特徴と考えられる。

糖尿病、高脂血症、高血圧、肥満、そして終着像である虚血性心疾患、脳血管障害は日常診療においてしばしば遭遇し、一人の患者に重複してみられる疾患である。各々の専門診療の枠をこえて、全体の病態を俯瞰した適正な診療が望まれている。動脈硬化診療は現状では「群盲象をなでる」という側面を持つからこそ、EBMに基づく、批判に耐える適正な患者本位の診療が

求められる。われわれは近い将来に象をしっかりと捉えていかなければならない。

文 献

1) Chen Z, Ishibashi S, Perrey S et al: Troglitazone inhibits atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice: pleio-

tropic effects on CD36 expression and HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21**: 372–377.

2) Hastay AH, Shimano H, Osuga J et al: Severe hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and atherosclerosis in mice lacking both leptin and the low density lipoprotein receptor. *J Biol Chem*, 2001, **276**: 37402–37408.

Molecular Biological Approaches of Atherosclerosis

Nobuhiro Yamada

Internal Medicine, University of Tsukuba

Key words: Atherosclerosis, Metabolic syndrome, Plaque rupture, Insulin resistance

Individual foci of atherosclerosis comprise various cell groups. These cell groups vigorously secrete several different biologically active substances in response to the underlying condition, which precipitated the onset of atherosclerosis. If endothelial cells are activated by factors such as diabetes mellitus (including IGT), hypertension, smoking, and genetic predisposition, the cells begin to secrete various biologically active substances accompanied by the expression of adhesion molecules. As a result, peripheral monocytes adhere to the surfaces of endothelial cells. Peripheral monocytes invade, via the intercellular spaces between endothelial cells by entering the subendothelial layers where they mature and differentiate to develop into macrophages. In the presence of excessive both low density lipoprotein (LDL) and remnant lipoproteins, those are taken up by macrophages, leading to the formation of foam cells.

The foam cells accumulate, forming plaques. If the plaques undergo dissolution, thrombi form, resulting in obstruction of blood vessels and the onset of cardiovascular events. More than half (reportedly 75%) of acute events indicative of ischemic cardiac disease have been attributed to stenosis or obstruction of the vascular lumen secondary to thrombus formation. It has also demonstrated that these acute events are more likely to be caused by the dissolution of fresh, unstable plaques in moderate or mild stenotic lesions rather than by the break-up of plaques in old severely stenosed lesions. The processes of plaque rupture and thrombus formation are closely related to the instability of lipid-rich plaques and their structural fragility. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2004, **44**: 99–102)