

序 文

浅田祐士郎¹古森 公浩²

内膜肥厚は、冠動脈や末梢動脈のインターベンション後の再狭窄や静脈グラフトの狭窄や閉塞の要因の一つで、以前よりその病態機序の解明と予防法の確立が求められてきた。近年、薬物溶出性ステントの登場により、冠動脈インターベンション後の再狭窄については劇的な改善がみられているが、遅発性血栓症など新たな課題を抱えている。一方、他の動脈や静脈グラフトについては内膜肥厚の制圧には至っていない。

内膜肥厚は、平滑筋細胞の増殖と細胞外マトリックスの増生によるものであるが、この発生には、術後の内皮細胞傷害や酸化ストレス、炎症・免疫機構、血栓、血流など局所の因子に加えて、糖尿病や脂質異常症などの基礎疾患など、多くの因子が関わるということが明らかにされている。しかし、これらの因子の関与の度合いは患者個々やグラフトによって異なることから、内膜肥厚の機序は多様で、不明な点はまだまだ多い。また内膜の平滑筋細胞は中膜由来と考えられていたが、一部は骨髄からの前駆細胞に由来することや、最近では外膜由来細胞も注目されてきており、ホットな研究テーマの一つとなっている。本シンポジウムでは「内膜肥厚の発生メカニズム」に焦点を当て、5人の演者に平滑筋細胞の遊走・増殖、炎症細胞浸潤に関わる転写因子、サイトカイン・ミッドカインについて、またスタチンによる予防効果について、議論いただいた。

市来は、p53の活性化に着目し、NDM2(p53に結合、ユビキチン化し分解に導く分子)のp53への結合阻害薬nutlin-3を用いて内膜肥厚への作用を検討した。その結果、nutlin-3は培養平滑筋細胞のp53発現を誘導し増殖を抑制すること、マウス大腿動脈ワイヤー傷害モデルにおいても平滑筋細胞増殖を抑制することにより内膜肥厚を制御することを示し、nutlin-3によるp53活性化が内膜肥厚抑制の新たな治療法になる可能性を報告した。

坂野らは、ミッドカイン(MK)の関与について三種類の病態モデル(ラット・マウス頸動脈傷害、高脂肪食負荷ウサギの外腸骨動脈ステント留置、ウサギ頸静脈グラフト)を用いて検討した。その結果、いずれのモデルにおいてもMKは新生内膜に一致して発現し、その発現阻害により内膜形成は有意に抑制された。MKは炎症細胞浸潤と平滑筋細胞増殖を介して内膜肥厚を促進することを明らかにし、MKをターゲットとした分子標的治療法の可能性を示した。

鈴木らは、NF- κ Bデコイ遺伝子の導入を用いて、バルーン傷害動物モデルと冠動脈ステント治療の臨床試験における内膜肥厚抑制効果を検討した。その結果、動物モデルにおいて、傷害血管へのNF- κ Bデコイ遺伝子の導入により、炎症関連分子種の産生が低下し、内膜肥厚の進展が著しく抑制された。臨床試験においては、デコイ導入部では新生内膜の形成が軽度であること、また全身性副作用は認められないこと、が示された。

榛沢らは、慢性期脳梗塞患者・CABG術後患者を対象に、スタチンによる大動脈プラークの安定化作用を検討した。平均観察期間24.6カ月の観察で、スタチンはプラークの退縮あるいは増大の抑制がみられ、大血管の血管内治療の合併症予防のための術前治療としての有用性を報告した。

静脈グラフト不全の主因は内膜肥厚である。これまで数多くの研究が進められてきたが、その機序や有効な予防法は確立していない。東らは、静脈グラフト内膜肥厚の臨床的背景と研究上の問題点を提示し、併せてスタチンの術前からの投与が内膜肥厚の抑制に有効であることを報告した。

¹ 宮崎大学病理学² 名古屋大学大学院血管外科