

総 説

動脈硬化の発症機序

川 上 正 舒

自治医科大学さいたま医療センター

Pathogenesis of Atherosclerosis

Masanobu Kawakami

Saitama Medical Center, Jichi Medical University

Summary Atherosclerosis, previously considered to be a cholesterol storage disease, is currently understood as an inflammatory disease. The earliest change is subendothelial deposits of lipid and lipoprotein. The next event is the recruitment of inflammatory cells from the circulation. This process is mediated by adhesion molecules of which expression is enhanced both on leukocytes and endothelial cells by atherogenic risks. The leukocytes then transmigrate into subendothelial space, the intima. The monocytes exposed to modified LDL or cytokines there become converted to activated macrophages, take up modified lipoproteins and become foam cells. During these processes, activated endothelial cells and leukocytes secrete a variety of chemokines and cytokines which further activate the cells in auto- or paracrine fashion and lead to the recruitment of smooth muscle cells from the media of the artery. If the conditions continue, the advanced lesion is developed, consisting of smooth muscle cells, macrophages, T-lymphocytes, lipid, necrotic cell debris and connective tissue covered by a fibrous cap formed by smooth muscle cells, elastic fibers and proteoglycans. Clinical events such as myocardial or cerebral infarction are mostly derived from the formation of an occlusive thrombus at the site of plaque rupture or erosion of the plaque surface.

Key words: inflammatory reaction, adhesion molecule, macrophage, vascular smooth muscle, cytokine

1. は じ め に

「動脈硬化」には Atherosclerosis すなわちアテローム性動脈硬化（粥状動脈硬化）と細動脈硬化、中膜硬化などの病変があるが、本稿ではアテローム性動脈硬化の発症機序について概説する。

“Atherosclerosis”は、病理学者 Felix Marchand が 1904 年に提唱した術語で、“粥”を意味する “athero”と“硬化、固化”を意味する “sclerosis”というギリシャ語から作られたと言われている¹⁾。粥状の形態を構成する主要成分はコレステロールおよびコレステロールエステルであることから、長年にわたり動脈硬化はコレステロール蓄積病であるという概念で捉えられていた。多くの疫学研究が高コレステロール血症と冠動脈疾患の相関を示しており、コレステロールを低下させることにより冠動脈疾患や脳梗塞の発症や死亡が減少することも示されている¹⁾。しかし、現在では動脈硬化の発症や進展の機序はコレステロールを含む様々な危険因子と血管壁の細胞が複雑に絡まって

起こされる血管壁の炎症反応であると考えられている。

2. 傷 害 反 応 説

動脈硬化の発症機序が炎症反応であるという説は古く、19 世紀半ばに、かの Karl von Rokitansky が、動脈硬化は血管内膜に小血塊が沈着し、そこに線維芽細胞が潜入して器質化が起こり二次的に脂質が蓄積したものであると記載している。また、「病理学の父」と呼ばれる Rudolf Virchow も脂質の血管内への浸透にともなう血管内膜の傷害と炎症反応が動脈硬化プラーク発症の主要機序であると記載したと言われる。

現代医学においてこの概念の基になるのは、Russell Ross の傷害反応説 (response to injury theory) であろう^{2~4)}。この説は、動脈硬化は血管内皮細胞が何らかの傷害を受けるとそこに血小板が凝集して活性化され、PDGF (platelet-derived growth factor) を放出し、その PDGF の作用により中膜の平滑筋が内膜に遊走して増殖することが、動脈硬化発症の第一段階であるというものである。その後、マクロファージ

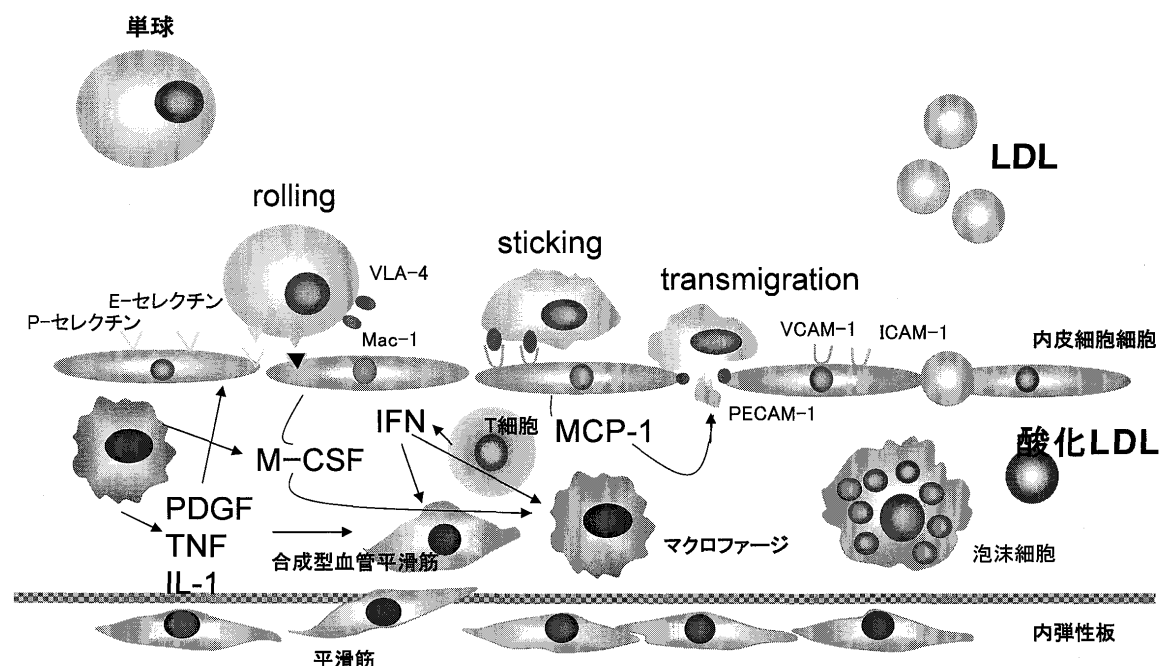


図1 動脈硬化の発症機序

や血管内皮細胞も PDGF を分泌することや、内皮細胞の機能障害による白血球との関係の重要性なども明らかになり、動脈硬化の成因は血球細胞と血管壁細胞との複雑な相互作用による血管壁の炎症反応であるという概念が確立してきた (図1)⁴⁻⁶⁾。

3. 動脈硬化

3.1 初期病変

3.1.1 内皮細胞の透過性亢進とリポ蛋白

血管内皮は一層の内皮細胞からなり、血流と血管の組織を隔てる重要な役割を担っている。内皮細胞は非常に多くの機能をもち、NO やプロスタサイクリンなど血管の正常な機能を維持する上で重要な物質を産生し、その一方で必要に応じて von Willebrand 因子や組織因子などの凝固促進因子も分泌する。エンドセリン-1 や MCP-1, IL-1, IL-8, TNF α , PDGF, M-CSF など多くのサイトカインを産生分泌することも知られている⁷⁾。上述のように動脈硬化の最も早期の変化は、血管内皮細胞の障害であるが、まず、リポ蛋白などの血漿成分に対する透過性が亢進し、内皮細胞下組織の基質に LDL (Low Density Lipoprotein: 低比重リポ蛋白) の蓄積が認められるようになる。もっとも、LDL や IDL (Intermediate Density Lipoprotein: 中間比重リポ蛋白)、カイロミクロンレムナントは正常な内皮の細胞間結合部を通過して受動的に血管壁に浸透するので、内皮下への脂質蓄積には必ず

しも内皮細胞障害が必要なわけではない。いずれにせよ、血管に蓄積するリポ蛋白の量は血中 LDL 濃度に依存することから脂質異常症ではこの変化が起こりやすい。血管壁に浸透した LDL はそのアポ B が細胞外基質のプロテオグリカンに結合して組織内に沈着する。細胞外基質に結合した LDL は脂質成分の酸化や分解、アポ蛋白の分解などの修飾を受け、いわゆる変性 LDL (modified LDL), 酸化 LDL (oxidized LDL) になる (後述)。

LDL 以外のリポ蛋白でもアポ B を持つ Lp(a) やレムナントも血管壁に蓄積し動脈硬化を促進する。Lp(a) はアポ B に加えてプラスミノーゲンと相同性の高いクリングル構造のペプチドを持つことからプラスミンを低下させ線溶系に対して抑制的に働き、また、TGF- β (transforming growth factor β) を低下させて平滑筋の増殖を促進するなど LDL よりも強い動脈硬化惹起性を持つとされている⁸⁾。

内皮細胞障害としては、透過性亢進のほかに、接着分子発現の増加、凝固因子の増加、抗凝固因子の減少、酸化 LDL 受容体の 1 つである LOX の発現の増加、NF- κ B や AP-1 (activator protein 1) の活性化などが挙げられる。

3.1.2 白血球の動員

内皮下での脂質の蓄積に次いで見られるのは単球とリンパ球の内皮細胞への接着とそれに続く内皮下への移入である⁹⁻¹¹⁾。この現象は炎症反応の初期反応とし

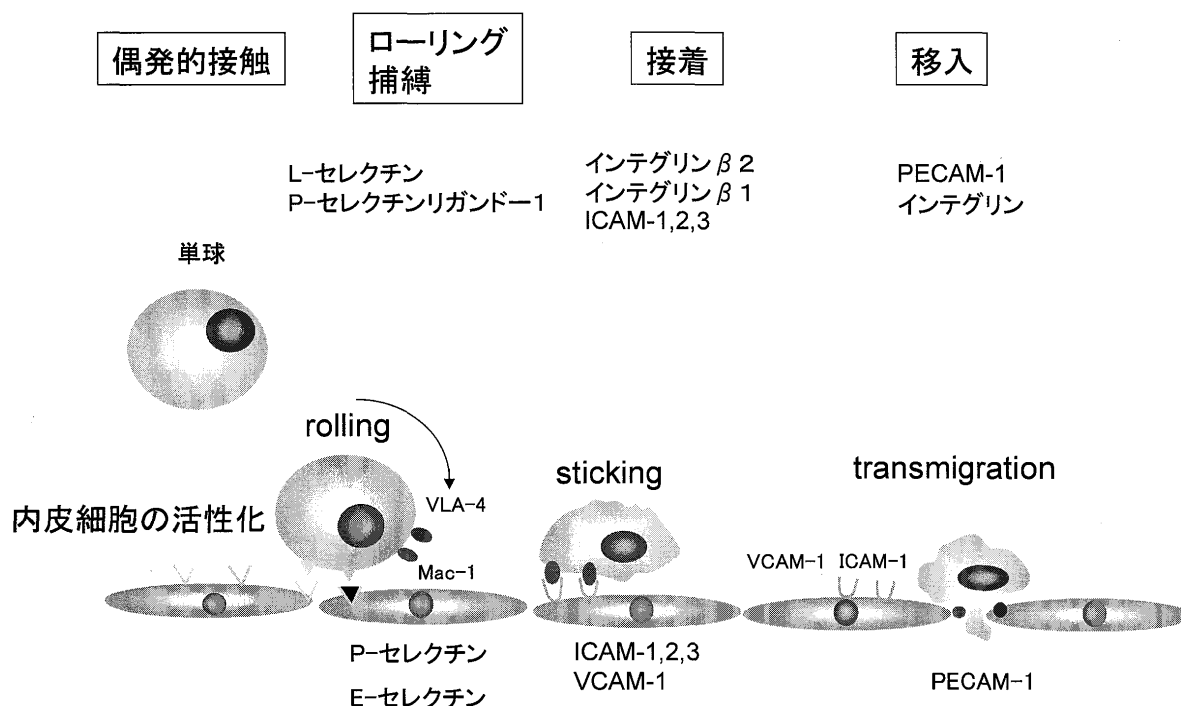


図2 単球の内皮細胞への接着と内皮下への移入における接着分子の役割

て共通したものであるが、興味深いことに、動脈硬化病変では好中球の集積は認められない。この炎症反応を惹起する因子の1つは内皮下に蓄積している変性LDLで、内皮細胞を裏側から刺激して細胞接着分子やM-CSF (macrophage colony stimulating factor), MCP-1 (monocyte chemotactic protein 1)などのサイトカインの発現や分泌を促進する¹¹⁾。MCP-1は単球の内皮下への移入に重要で、M-CSFは単球・マクロファージの増殖と分化を促進し、スカベンジャー受容体の発現を増加させる。変性LDLは内皮細胞によるNO産生を抑制することも知られている。

白血球は内皮細胞に接触するとまず内皮細胞表面上を転がる“ローリング”という現象を示す。これには、内皮細胞のEセレクトイン、Pセレクトインと白血球のLセレクトインとそれぞれの対応リガンドの結合が重要である^{12,13)}。それに続くより強い接着には単球およびT細胞のインテグリン (VLA-4, LFA-1, Mac-1) および免疫グロブリンスーパーファミリーのICAM (intercellular adhesion molecule) 1, 2, 3と内皮細胞のVCAM-1 (vascular-cell adhesion molecule 1), ICMA 1, 2, 3の結合が関与する^{12,13)} (図2)。内皮細胞に接着した白血球が血管壁内に移入する過程においても接着分子の関与が必要で、特にPECAM-1 (platelet-endothelial-cell adhesion molecule 1)が重要な役割を演じている。

3.2 脂肪線状 (Fatty-streak)

動脈硬化が肉眼的に認められる最初の病変は、血管内腔表面が黄白色ないし黄色に不整に隆起した脂肪線状と呼ばれるものである。ここでは、細胞内に多量のコレステロールエステルを蓄積した泡沫細胞 (foam cell)が見られる。初期病変でみられる泡沫細胞の多くは血中の単球由来のマクロファージであるが、PDGF, FGF 2 (fibroblast growth factor 2) TGF- β の働きにより、次第に中膜から平滑筋細胞が内膜に遊走してきてこれも泡沫化するもので、比較的進行した脂肪線状ではマクロファージ由来の泡沫細胞と平滑筋細胞由来の泡沫細胞の両方が混在しているとされている。

マクロファージや平滑筋は無修飾のLDLをほとんど取り込むことができない。泡沫化は、酸化LDLなどの変性リポ蛋白がスカベンジャー受容体を介して取り込まれ、細胞内にコレステロールエステルが蓄積することによるものである。マクロファージに取り込まれるLDLはかなり高度の修飾 (酸化あるいは他の変性)を受けたもので (highly oxidized or highly modified), その修飾には内皮細胞やマクロファージが産生する活性酸素が主役を演じており、また、ミエロペルオキシダーゼ、スフィンゴミエリナーゼ、フォスホリパーゼなどの酵素が関与することも明らかにされている¹⁴⁻¹⁶⁾。

変性LDLを取り込むスカベンジャー受容体として

は SR-A と CD 36 が主なものであるとされている。PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) はマクロファージの分化を促進し酸化 LDL の取り込みを増加させるが、酸化 LDL の脂肪酸酸化物が PPAR γ を活性化し CD 36 の発現を増加させることが観察されており、PPAR γ を活性化させる内因性のリガンドの 1 つは酸化 LDL であると考えられている¹⁷⁾。しかし、PPAR γ のアゴニストは糖尿病患者における心血管病の発症を抑制することが報告されている。著者らは非糖尿病の患者でも PPAR γ のアゴニストであるピオグリタゾンが動脈硬化の進展を抑制することを観察している¹⁸⁾。この矛盾は、臨床的には PPAR- γ が HDL によるコレステロールの引き抜きを促進して SR-A の発現を抑制するので、これが CD 36 増加の効果を凌駕するということによると推測されている。M-CSF がスカベンジャー受容体の発現を増加させることは上述したが PDGF もこれを増加させるとされ、TNF α やインターフェロン γ は逆に抑制すると考えられている。

マクロファージはアポ E を分泌することが知られており、このアポ E が HDL によるコレステロールの引き抜きを促進していると考えられている。事実、アポ E ノックアウトマウスの骨髄を移植されたマウスでは対照群に比し動脈硬化を起こし易いことが観察されている。

動脈硬化巣では単球/マクロファージ、平滑筋細胞の他に T リンパ球が存在することも知られている。この T 細胞は活性化されており、接着分子の発現は増加しており、また、インターフェロン γ を分泌するので、これらを介して血管壁の炎症反応を促進する役割の一端を担っていると考えられている。

3.3 線維性プラーク

さらに病変が進行すると病変部を覆うように被膜 (fibrous cap) が形成される。平滑筋が増殖しコラーゲンなどの細胞外基質成分を分泌することによる。また、泡沫化したマクロファージや平滑筋は、壊死あるいはアポトーシスに陥り細胞外にコレステロールおよびコレステロールエステルを放出するので、細胞外基質とコレステロールの蓄積が増加する。このようにして形成される被膜下の病巣内部は脂質コアと呼ばれ、マクロファージ、T 細胞、平滑筋およびそれらの泡沫化細胞、コレステロールやコレステロールエステル、崩壊堆積物 (debris) が混在し、その一部は壊死巣を形成する。マクロファージの分泌する PDGF,

HB-EGF, IL-1, TNF α , TGF- β などは平滑筋の遊走や増殖および細胞外基質の分泌を促進する⁷⁾。アンジオテンシン II も平滑筋の増殖と細胞外基質の分泌を促進する作用を持つ。

病変辺縁部位では白血球の内皮細胞への接着と血管壁内への移入という初期反応が起こり、さらにそれに続く上述の反応が繰り返され継続するので、病巣が拡大していく。

3.4 進行病変

動脈硬化の初期には病変は血管の外膜の方向に進展するが、ある程度進行すると血管の内腔側にも進展して血管腔を狭小化する。高度に進行した病変では骨形成と同様の機序により石灰化が起こり、中心部は壊死に陥っている。しかし、心筋梗塞の多くはプラークそのものによる血管腔の閉塞によるものではなく、プラークの表面に形成される血栓による血流の遮断が原因であることが明らかになってきた。プラークの表面に糜爛が生じたりあるいはプラークの線維性被膜が破れたりするとそこに血栓が形成される^{19,20)}。このように血栓を形成しやすいプラークは脂質コアの容積が病巣の 30~40% 以上を占め、被膜は薄くてマクロファージや T リンパ球に富み平滑筋やコラーゲンに乏しいという特徴をもち、脆弱性プラーク (vulnerable plaque) あるいは不安定プラークと呼ばれている。このようなプラークではマクロファージは活性化されておりコラーゲンの分解酵素である MMP を分泌する。T リンパ球の分泌するインターフェロン γ は平滑筋によるコラーゲンの産生・分泌を抑制し、一方では、マクロファージによる MMP を含む種々の蛋白分解酵素の産生・分泌を促進する。多くの場合、被膜の破綻はプラークの辺縁部で起こるが、この部位にはマクロファージや T リンパ球などの炎症性細胞が多く存在することも観察されている。また、逆に、被膜が厚くコラーゲンや線維芽細胞、平滑筋細胞に富みマクロファージや T リンパ球に乏しいプラークは破綻しにくく、安定プラークと呼ばれる。これまで述べてきたように、動脈硬化の進展にはマクロファージおよび平滑筋の動員と増殖が重要であるとされているが、一方で、これらの細胞が壊死あるいはアポトーシスに陥る反応も進んでいる。すなわち、動脈硬化巣の進展およびプラークの安定化、不安定化は細胞の増殖と壊死・アポトーシスのバランスによって決まる²¹⁾。

3.5 急性冠動脈症候群 (ACS: Acute Coronary Syndrome)

病理学的な検討によると、上述のように、致死的な心筋梗塞の原因は冠動脈における血栓で、血栓形成部位の70～80%は被膜の物理的な破裂が認められ、その他の場合も被膜の糜爛、プラーク内の出血あるいは石灰化部の糜爛が観察される^{19,20)}。被膜が破裂すると露出したコラーゲンに血小板が接触して活性化され、また、脂質コアにはマクロファージが産生する組織因子が存在するので、これらが相俟って凝固カスードは瞬時に活性化する。酸化 LDL は内皮細胞およびマクロファージによる組織因子の産生を促進するが、最近では内皮細胞の CD 40 に炎症細胞の CD 40 L (CD 40 リガンド) が結合することも重要であるとされている。フィブリノーゲンがフィブリンに変換され、血小板から von Willebrand 因子が放出され、血小板とフィブリンからなる白色血栓が形成される。また、動脈硬化の危険因子とされる糖尿病、肥満、高血圧などでは血中の PAI-I (plasminogen activator inhibitor 1) の血中濃度が増加しているが、PAI-1 は組織プラスミノゲン活性化因子を阻害し線溶系を不活性化するので、形成された血栓の溶解も阻害される。また、破裂したプラークから組織因子に富む壊死組織が血流中に流出すると遠隔の抹消血管にも血栓を作る。

4. サイトカインの役割

これまで述べてきたように、動脈硬化の発症と進展には MCP-1, M-CSF, TNF α , IL-1 をはじめとする多くのサイトカインが関与するが⁷⁾、最近、これらに加えてオステオポンチンの役割も注目されている²²⁾。オステオポンチンは主としてマクロファージや T リンパ球などの炎症性細胞が産生するサイトカインで名称の示唆するように骨の再吸収と破骨細胞の分化の調節因子であるが、その他にも様々な作用をもち、マクロファージの泡沫化や平滑筋の遊走などにも関与して動脈硬化を促進する役割を持つことが推測されている。

5. 危険因子の発症機序への関わり

5.1 脂質異常症

LDL をはじめとするリポ蛋白が内皮の細胞間結合部を通過して血管壁に浸透し、アポ B が細胞外基質に沈着して酸化などの変性を受けることについては既に述べた。酸化 LDL はそれ自体がマクロファージあるいは平滑筋に対して走化性を示してこれらの細胞を

それぞれ流血中あるいは血管の中膜から内膜に集める役割を演じている。さらに、内皮細胞による MCP-1 や M-CSF の産生や接着分子の発現を促進し、マクロファージや平滑筋による諸々のサイトカインの分泌を刺激するなど、動脈硬化の発症・進展に関与する多くの影響を示す。

一方、HDL は動脈硬化の進展を抑制する働きを示す。その最も重要な機序は抹消組織からコレステロールを引き抜くことであるが、これに加えて、HDL にはリポ蛋白の酸化を抑制する作用がある。HDL はパラオキシナーゼというエステラーゼを運んでおり、これが酸化 LDL 中の酸化されたリン脂質を分解除去する。

5.2 高血圧

血管内皮は常時血流にさらされており、そのずり応力の影響を受ける。血流が一定方向の層流である部位では内皮細胞は楕円形をして血流に沿って整然と配列しているが、動脈の分岐部や屈曲部位では血流は乱流となり、その部位の内皮細胞は多角形を呈し、その配列も一定方向を示さない。このような分岐部や屈曲部位の内皮は透過性が高く、LDL などの比較的大分子の血漿成分も血管壁に浸透しやすい。従って、動脈硬化病変は動脈全体に一樣に進展するものではなく、このような部位に斑状に形成される。高血圧はこのような血流の影響をより増幅する。また、高血圧患者では血中の活性酸素が増加するので、内皮細胞の NO が減少し、それにより接着分子の増加や抹消血管の抵抗性の増加が起これと考えられている。

高血圧ではしばしばアンジオテンシン II が増加しているが、アンジオテンシン II は上述のように平滑筋の増殖やコラーゲンの分泌を促進する他、フォスホリパーゼ C を活性化して細胞内 Ca を増加して平滑筋を収縮させる。

5.3 C R P

炎症のマーカーである CRP が動脈硬化の危険因子でもあることが多くの疫学研究や臨床研究から明らかになっている。これまでの臨床検査では感度以下の濃度で正常とされていた範囲でも高感度の測定法で詳細な定量を行うとその範囲の中でも高い濃度を示す人ほど心血管イベントを起こし易いことが明らかにされている。また、スタチンにより高コレステロール血症を治療するとコレステロールとともに CRP 濃度も低下し、コレステロールの低下が同程度でも CRP の低下の大きいほどイベントの発症が抑えられるということ

も報告されている。

これまで述べてきたように、動脈硬化の形成は炎症反応であるので、CRP は単に動脈硬化の進展状況を示す指標であるとも推測できるが、CRP 自体が動脈硬化の原因として寄与するものである可能性もある。現に、最近、CPR 自体が血管壁細胞に様々な作用を示し動脈硬化の原因因子としての役割を持つことが報告されている。著者らも、CRP が血管内皮細胞の増殖を抑制し、さらにアポトーシスを誘導することや、マクロファージによる TNF α , IL-1, MMP-9 の産生・分泌を促進することを観察している²³⁾。

5.4 メタボリック症候群、糖尿病

メタボリック症候群や糖尿病が動脈硬化を促進する機序は非常に多岐にわたるので²⁴⁾ 本稿では省略するが、その1つとして蛋白が非酵素的糖化反応により生成される AGE (advanced glycation endproducts) の役割が挙げられている。血管内皮細胞は AGE に対する受容体 (RAGE) を持っており AGE を結合すると細胞内の酸化ストレスが増加してさまざまな障害を起こすとされている²⁵⁾。

6. お わ り に

コレステロールの蓄積病と考えられていた動脈硬化の発症機序が炎症反応という観点から解明されてきた。これらの細胞の変化やサイトカインの働きを標的とした治療法の開発も検討されるようになってきている。

文 献

- 1) Gotto AM: Evolving concepts of dyslipidemia, atherosclerosis, and cardiovascular disease. The Bishop Lecture. *J Am Coll Cardiol* **46**: 1219-1224, 2005
- 2) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* **314**: 488, 1986
- 3) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature* **362**: 801-809, 1993
- 4) Ross R: Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* **340**: 115-126, 1999
- 5) Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* **420**: 868-874, 2002
- 6) Lusis AJ: Atherosclerosis. *Nature* **407**: 233-241, 2000
- 7) 上羽洋人, 川上正舒: サイトカイン・成長因子と動脈硬化. *医学のあゆみ* **193**: 308-312, 2000
- 8) Grainger DJ, Kemp PR, Liu AC, et al: Activation of transforming growth factor- β is inhibited in transgenic apolipoprotein (a) mice. *Nature* **370**: 460-462, 1994
- 9) Rao RM, Yang L, Garcia-Cardena G, et al: Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall. *Cir Res* **101**: 234-247, 2007
- 10) Braumersreuther V, Mach F: Leukocyte recruitment in atherosclerosis: Potential targets for therapeutic approaches? *Cell Mol Life Sci* **63**: 2079-2088, 2006
- 11) Badimon L, Martinez-Gonzalez J, Llorente-Cortes V, et al: Cell biology and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Mol Med* **6**: 439-456, 2006
- 12) Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L: Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* **170**: 191-203, 2003
- 13) Galkina E, Ley K: Vascular adhesion molecules in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**: 2292-2301, 2007
- 14) Podrez EA, Poliakov E, Shen Z, et al: Identification of a novel family of oxidized phospholipids that serve as ligands for the macrophage scavenger receptor CD 36. *J Biol Chem* **277**: 38503-38516, 2002
- 15) Marathe S, Kuriakose G, Williams KJ, et al: Sphingomyelinase, an enzyme implicated in atherogenesis, is present in atherosclerotic lesions and binds to specific components of the subendothelial extracellular matrix. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 2648-2658, 1999
- 16) Leitinger N, Watson AD, Hama SY, et al: Role of group II secretory phospholipase A2 in atherosclerosis: 2. Potential involvement of biologically active oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **19**: 1291-1298, 1999
- 17) Chawla A, Barak Y, Nagy L, et al: PPAR- γ dependent and independent effects on macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nat Med* **7**: 48-52, 2001
- 18) Katayama T, Ueba H, Tsuboi K, et al: Reduction of neointima-hyperplasia after coronary stenting by pioglitazone in nondiabetic patients with metabolic syndrome. *Am Heart J* **153**: 762. e1-7.2007
- 19) Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* **111**: 3481-3488, 2005
- 20) Shah P: Molecular mechanisms of plaque instability. *Curr Opin Lipidol* **18**: 492-499, 2007
- 21) Geng YJ, Libby P: Progression of atheroma. A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22**: 1370-1380, 2002
- 22) Scatena M, Liaw L, Giachelli CM: Osteopontin. A multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **27**: 2302-2309, 2007
- 23) Nabata A, Kuroki M, Ueba H, et al: C-reactive protein induces endothelial cell apoptosis and matrix metalloproteinase-9 production in human mononuclear cell: Implications for the destabilization of atherosclerotic plaque. *Atherosclerosis* 2007 May 23: Epub. ahead of print
- 24) 川上正舒: メタボリックシンドロームと炎症. *日本医師会雑誌* **136**・特別号(1): S 93-S 96, 2007
- 25) Schleicher E, Friess U: Oxidative stress, AGE, and atherosclerosis. *Kidney Int (Suppl)* **106**: S 17-26, 2007