粥状動脈硬化退縮の形態学—家兎大動脈退縮モデルにおける中心に 陥凹を有する動脈硬化性病変とアポトーシス

隆 孝太郎 生沼 利倫 山田 勉

〈要 約〉 高齢者剖検例大動脈には粥状動脈硬化巣の中央部が明瞭に陥凹する動脈硬化性病変（以下，陥凹性病変）が存在する．これらのうち非融合性の陥凹性病変のあるものは動脈硬化巣退縮の一形態像であることを明らかにしてきた．この陥凹性病変の中央は類円形に明瞭に陥凹し，その周囲堤との移行は平滑で，陥凹性病変の表層全体は内皮細胞により被覆されている形態学的特徴を有している．また，家兎の動脈硬化退縮モデルでも，高齢者剖検例に認められたと同様の形態を呈する陥凹性病変の再現を認めた．この陥凹性病変の成因を明らかにするために，家兎大動脈退縮モデルにおける陥凹性病変の構成細胞についてアポトーシスや細胞増殖能を検索し，陥凹性病変形成の機序との関連について検討した．その結果，家兎の陥凹性病変におけるアポトーシス発現率は対照群動脈硬化性病変よりも高値であり，陥凹性病変の中央の陥凹部は陥凹性病変の周堤部よりも高値であった．対照群動脈硬化性病変には Ki-67陽性細胞発現をみたが，陥凹性病変では ki-67陽性細胞は認められなかった．以上により，家兎退縮モデルにおける大動脈の陥凹性病変の出現はアポトーシスと関連していることが示された．

Key words: 動脈硬化，退縮，陥凹性病変，アポトーシス，大動脈

(日老医誌 1999; 36: 328—334)

緒 言

高齢者剖検例大動脈には多数の粥状動脈硬化巣がみられ，その多くは進展した粥状硬化に潰瘍や石灰化を伴ういわゆる複合性病変である．これまでにこのような限局性隆起性の動脈硬化巣のうち，この中央部が明瞭に陥凹する動脈硬化性病変（以下，陥凹性病変）が存在することに注目し，これらのうち非融合性に生じた陥凹性病変のあるものは動脈硬化退縮の一形態像であることを明らかにしてきた^{1)~3)}．この陥凹性病変全体の外形は類円形で，中央の陥凹は周囲堤と明瞭に境界され陥凹自体もほぼ類円形である．陥凹性病変の表層全体は平滑で内皮細胞により被覆され，陥凹部には血栓や潰瘍形成もない．周囲堤部や動脈硬化巣内膜肥厚部よりも陥凹部の厚さは薄く，中膜にも病変はない．このように陥凹性病変は動脈硬化複合性病変とは明瞭に識別される病変である．この陥凹部は動脈硬化進展時のエラスチン応力歪みに伴うへこみではなく，ある程度の大きさの直径と深さを持つ陥凹である．陥凹部の細胞構成や細胞外基質成分も粥状動脈硬化巣・進展時の病変とは異なる像である．また，動脈硬化の潰瘍性病変に修復機転が生じて潰瘍部表面が再生した内皮細胞により被覆される場合にもこのような

陥凹性病変に移行することも高齢者剖検例で明らかにした．動脈硬化初期病変のみならず，進展した粥状動脈硬化巣にあっても退縮する可能性があり，その形態の一つとして陥凹性病変に移行することが挙げられる．

また，高コレステロール食負荷後に基本食に変えて飼育した家兎退縮モデルの大動脈においても，高齢者剖検例に認められたとはほぼ同様の形態を呈する陥凹性病変の再現を確認できた⁴⁾．家兎の大動脈硬化性病変のうち，退縮過程にある病変のあるものは陥凹性病変に移行する可能性を明らかにした．今回，陥凹性病変の機序を明らかにするための研究の一環として，家兎動脈硬化退縮モデルにおける陥凹性病変の構成細胞のアポトーシス（以下，AP）や細胞増殖について免疫組織化学的に検討した．

方 法

1. 実験方法

予備飼育後の New Zealand White 種雄性家兎20羽（以下，NZW，東京実験動物株式会社より購入）を1.0%コレステロール食（以下，コ食）で12週間負荷して動脈硬化性病変を発症・進展させた．実験群は基本食（日本クレア）のみにきり変えて，さらに36週間と48週間まで飼育した（最長60週間飼育）．コ食は基本食にコレステロールを加えて1.0%に調整した．

NZW を次の各群に分けた．

K. Takashi, T. Oinuma, T. Yamada: 日本大学医学部病理学教室

受付日: 1998. 9. 1, 採用日: 1998. 11. 27

Fig. 1 Experimental Design showing regression period for 36 and 48 weeks with a basal diet after 12 weeks atherogenic period with 1.0% cholesterol ration.

- (1) 退縮36週群：コ食負荷後普通食で36週間飼育, n=6
- (2) 退縮48週群：コ食負荷後普通食で48週間飼育, n=6
- (3) コ食12週群：コ食で12週間飼育, n=2
- (4) コ食60週群：コ食で60週間飼育, n=6

対照群はコ食12週群とコ食60週群とし、コ食60週群を退縮48週群の対照とした。この間、実験動物は1羽ごとに飼育容器に入れ、同一環境下（定時照明、一定温度・湿度）にて飼育した。食餌摂取目標量は約50g/kg/dayで自由飲水摂取とした。定期的に体重や血清コレステロール（以下、TC）値などを測定した。各群の実験期間終了後、麻酔下に弓部・胸部大動脈を摘出した（Fig. 1）。なお、本学動物実験指針に則り実験を行った。

2. 検索方法

1) 病変占有面積率計測

ホルマリン固定後の大動脈を Zudan IV 染色した。陽性部についてポイントカウント法（1mm 幅）により病変占有面積率（surface involvement: SI）を計測した。

2) 陥凹性病変の分布・局在

大動脈に出現した動脈硬化巣と陥凹性病変について発生個数や部位などを観察した。

3) 組織学的検索

各群の動脈硬化性病変と陥凹性病変について hematoxylin-eosin 染色による病理組織標本を作製し組織学的検索を加えた。とくに陥凹性病変の陥凹部とその周囲の隆起部（以下、周囲堤部）の構成細胞の分布などについて検討した。

4) 免疫組織化学的検索

ホルマリン固定後の大動脈より動脈硬化性病変と陥凹性病変について免疫組織化学的検討を加えた。

(a) TUNEL 法

陥凹性病変の構成細胞における AP を Apop Tag™ (Oncor Co., USA) キットを用いた TUNEL 法により免疫染色を行い検索した。陽性細胞の出現率を、視野中の全細胞数に対する毎視野の平均陽性細胞数の割合の平均

Fig. 2 Chronological Change of Serum Total Cholesterol: showing 837mg/dl after 12 weeks, then the values in the experimental group are decreased after regression period.

として計測した。核内が一様に染色されるものを陽性細胞と判定し、核内微細構造が認められるものは陰性とした。

(b) Ki-67染色

一次抗体は mouse anti-Ki-67 monoclonal antibody (Immunotech, France) を用い 4℃ で overnight, 二次抗体は室温で45分間、さらに avidin-biotin（室温、30分）反応後、diaminobenzidine で発色させた。陥凹性病変における Ki-67陽性細胞の数を計測し、細胞増殖能の指標とした。

(c) HHF-35と RAM-11染色

陥凹性病変部について HHF-35抗体 (Dako, Denmark) と RAM-11抗体 (Dako, Denmark) を用いて免疫染色を行い、平滑筋 (SMC) やマクロファージ (Mφ) の局在を検討した。

2群間の平均値の比較は Student's t test を、多群間の比較は Kruskalis-Wallis 法を用いた。p<0.05を有意差ありとした。値は平均値±SEで示す。

成 績

1) 体重

実験前・終了時の各群間体重に差異はなかった。

2) TC

実験前 TC 値は 25 ± 2 mg/dl (n=20), コ食12週間負荷後には平均 TC 値は 837 ± 120 mg/dl であった。コ食負荷後の退縮36週群平均 TC 値は 19 ± 2 mg/dl, 退縮48週群 TC 値は 20 ± 2 mg/dl であり、一方同時期の対照群 TC 値は 701 ± 60 mg/dl, 537 ± 29 mg/dl であった。退縮群 TC 値は対照群よりも低下した (Fig. 2)。

3) SI

退縮群 SI はコ食12週群よりも有意差はないが低下傾

Fig. 3 Surface Involvement: showing decreased area of atherosclerosis in the experimental groups than in the control.

向にあった。対照群であるコ食60週群 ($88 \pm 4.0\%$) よりも退縮48週群 SI ($43 \pm 11\%$) は有意に低下した。退縮36週群と退縮48週群間に差異はなかった (Fig. 3)。

4) 陥凹性病変

非融合性の陥凹性病変の発生は退縮36週群 5個, 退縮48週群 9個であった (Fig. 4)。対照群には多くの融合性の動脈硬化性病変を認めた。コ食12週群には陥凹性病変の発生を認めなかった。コ食60週群には小さな凹みを呈する6個の動脈硬化性病変を認めたが, 陥凹性病変は認められなかった。

退縮群の陥凹性病変における中央の陥凹部の細胞成分はその周堤の隆起部より少なく, 膠原線維は増生傾向にあった。

Fig. 5 Apoptosis: showing apoptotic cells in the depressed lesion of NZW rabbit aorta, TUNEL method.

5) TUNEL 法

陥凹性病変には AP 発現がみられ (Fig. 5), この AP 発現頻度は対照群動脈硬化性病変よりも有意に高値であった。退縮36週群の陥凹性病変の周囲堤 (発現率57%) よりも中央の陥凹部における AP 発現 (発現率89%) は有意に大であった。退縮48週群の陥凹性病変の周囲堤における AP 発現は52%で, 中央の陥凹部は64%であり両者間に有意差は認められなかった。退縮群における陥凹を示さない動脈硬化性病変 (非退縮性) と比較しても陥凹性病変の AP 発現は有意に高値であった (Fig. 6)。

NZW 動脈硬化性病変の表層の線維斑にも少数陽性細胞を認めた。大動脈中膜内の平滑筋細胞にも少数ではあ

Fig. 4 Depressed Lesion: photographs showing atherosclerotic plaque with central depression (arrow) in the experimental group NZW aorta.

Fig. 6 Apoptosis Expression: showing increased apoptotic cells in the depressed lesion than in the atherosclerotic plaque of NZW aorta. A central area of the depressed lesion has higher expression than in marginal area.

Table 1 Ki-67 expression: positive expression in the atherosclerotic plaques, and no expression noted in the depressed lesion.

Ki-67 Expression in NZW Aorta			
	Centrally depressed area		Atheroma
	Depressed zone	Marginal zone	
Control 12 weeks	no depressed lesion		2.1%
Control 60 weeks	no depressed lesion		8.1%
regression 36 weeks	—	—	—
regression 48 weeks	—	—	—

るが、AP 陽性細胞を認めた。

動脈硬化巣の多くは Mφ 増加と SMC 増生による病変であった。とくに Mφ 優位の構成を示す病変を多く認めた。退縮群陥凹性病変における AP 発現は SMC よりも Mφ に多い傾向にあった。

6) 細胞増殖能

対照群（コ食12週群とコ食60週群）の動脈硬化性病変には Ki-67 陽性細胞を認めた（コ食12週群2.1%，コ食60週群8.1%）。しかし、退縮36週群と48週群陥凹性病変での Ki-67 の発現頻度は極めて低く、陥凹部深層においては Ki-67 陽性細胞をほとんど認めなかった（Table 1）。

考 察

陥凹性病変はこれまでにいくつかの機構により形成されることが推定されている²⁾。1) 粥状動脈硬化巣の中央部が退縮して陥凹性病変に移行する機構、2) 潰瘍性病変に修復機転が働き内皮細胞再生により潰瘍面表層が被

覆されて生じる陥凹性病変、3) 複数の限局性隆起性病変がその進展過程において完全に融合し、外形も類円形で中央部が陥凹したように見える病変や、その他の場合などである。このような陥凹性病変の機構・成因を形態学的に明瞭に鑑別できることもあるが、典型的な陥凹性病変においてもその成因を厳密に識別することは困難である。しかし、少なくとも形態的に病変の外形より1つの限局性隆起性病変のうち、ほぼ類円形の陥凹を有する非融合性の完成された陥凹性病変で、これまでの研究により退縮過程にある病変について検索を行った。ヒト動脈の粥状硬化巣が陥凹性病変に移行するにはおそらくは数年にわたるような長い時間が必要であろう。大動脈病変全体としての評価ではなく、とくに個々の同一病変の推移を検討することが退縮の研究を行う上で課題となっている。この意味で血管内エコーや血管内視鏡による研究成果が望まれる⁵⁾。

陥凹性病変の陥凹部深層に多数の AP 陽性細胞が認められた。かつ対照群硬化巣よりも AP 発現は有意に多かった。対照群には典型的な陥凹性病変はなく、これと退縮群陥凹性病変との比較はできていない。対照群60週群では小さな凹みを持つ病変を認めたが、多くは不整な外形を呈する融合性の病変であり、著者らの提唱した陥凹性病変とは異なる病変であった。陥凹性病変の中では、とくにその周囲堤よりも中央の陥凹部に AP 発現を高頻度に認めた。さらには退縮群大動脈の中で、陥凹していない進行性の硬化巣とも比較すると陥凹性病変の AP 発現は高値であった。退縮を論じる場合に、硬化巣のどこから退縮が生じるかが問題となる。硬化巣中央部あるいは硬化巣周辺部からか、細胞成分かあるいは細胞外基質成分から退縮に向かう過程が生じるのかが問題である。陥凹性病変の陥凹部に AP 発現が高頻度であったことは、硬化巣中央部より退縮過程に向かうことが示され、問題解決に大きく前進するものである。退縮群での Ki-67 の発現頻度は低く、陥凹部深層では陽性を示さなかった。陥凹性病変における細胞増殖および AP との関連については今回の Ki-67 発現の検索では確定的なことは言えない。陥凹性病変においても AP と細胞増生との均衡により形成されており、AP とその他の指標による細胞動態の検索も必要となる。

種々の疾患で AP との関連が明らかにされつつある⁶⁾⁷⁾。動脈硬化進展における AP の役割や意義についても検討されているが^{8)~10)}、これらとの関連については議論が分かれている。AP は核の断片化、核内クロマチン凝縮や AP 小体形成を特徴とし、Mφ などに貪食される細胞死の一形態である。組織にとって不要な細胞群の

生理的な条件下での細胞の能動的な死と考えられている。生化学的にDNAオリゴヌクレオソーム単位断片化が、DNAアガロースゲル電気泳動法によりラダー形成として認識される。一方、necrosisは細胞膨化、ミトコンドリアなどの細胞内小器官の膨化や細胞膜崩壊で特徴づけられる細胞死である。necrosisはAPと共通のシグナル伝達経路を使っており、細胞死の形態は細胞内ATPレベルで規定されている¹¹⁾。ATPが十分に供給されればAPが生じ、ATPが少ないとnecrosisとなる。組織内の血流低下はATP枯渇につながるために、AP刺激によってもAPとnecrosisが同じ組織内で混在する。これは細胞死がAPによるか、あるいはnecrosisによるかよりも何がシグナルを伝達するかが重要な課題となるとされている¹²⁾。

本研究で硬化巣構成細胞とくにMφに多数のAP発現があり、陥凹性病変ではこのような細胞死が組み込まれていると考えられた。動脈硬化進展時の過酸化化物による細胞傷害が知られ¹³⁾、また、細胞の酸化は一般的にAPを促進するとも報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。硬化巣内でこのような細胞傷害に基づくnecrosisとAPとの相違や相互関連も考慮すべきである。硬化巣構成細胞のturnoverも全て解明されていない。APはDNAレベルでの検索が必要となる。TUNEL法は断片化したDNA末端にterminal deoxynucleotidyl transferase存在下で標識する法である。これはAP以外にもnecrosisも標識される可能性があるが、核内に一様に標識されるものを厳格に陽性所見とした。本検索の結果、NZW動脈硬化性病変と陥凹性病変間のAP発現に差異が認められたことが特徴的である。硬化巣にAPが誘導されて陥凹するという機序の解明には至っていないが、陥凹性病変には光顕的にnecrosisになってない細胞があり、これらの細胞にAP陽性を認めた。陥凹部ではこのAP陽性細胞が容易に処理される状態にあり、細胞成分減少による内膜肥厚の軽減すなわち陥凹を示すようになるとも考えられた。本論では、完成された陥凹性病変におけるAP発現の検討であり、退縮の始まりである陥凹形成の初期の検討は行っていない。AP発現により陥凹が形成されるとの確証はない。しかし、退縮過程にある陥凹性病変全体としてのAP発現が多く、かつ硬化巣よりもAP発現は大であったことはAPが陥凹性病変の形成過程に深く関与することを示す。

SMCとMφでのAP発現の差異は明らかではなく、本論においてその詳細な構成比を検索していない。しかし、コ食負荷によるNZW大動脈硬化性病変ではSMCよりもMφ優位の病変構成であり、このため硬化巣にお

けるAP発現もMφに高頻度であった可能性を否定できない。TC値変動が直接的にAP発現を誘導するかは確定できない。コ食負荷により上昇したTCが実験前値までに低下することにより、硬化巣内のMφ減少が促進される。その結果として病変進展が抑制されて硬化巣中央部に凹みが生じるようになり、その後の典型的な陥凹に至る形成過程においてAPも関与すると考えられる。このように硬化巣からの陥凹性病変・形成過程においてAPは重要な意義を有することが示された。また、硬化巣内のAP誘導については、コレステロール酸化物の細胞傷害作用も注目され¹⁶⁾、lysophosphatidylcholineによるAP誘導も報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾。

退縮の形態像について統一された見解は明らかにされていない。硬化巣の内膜肥厚部がその厚さを減弱することも退縮である。血清脂質変動、硬化巣の占有面積の評価法¹⁹⁾、内膜肥厚測定なども退縮の判定法の1つである。動物実験では内膜の厚さを経時的に測定可能である。しかし、ヒトでは病変の進行時期と退縮時の内膜を測定することが困難で、病変が進展過程にあるのかあるいは退縮過程にあるかの判定は実際上不可能である。生前の動脈硬化進展の程度をある程度は評価できるが必ずしも形態学的所見と一致するとも限らない。研究上の困難さが残るが、非融合性に生じた陥凹性病変のあるものは退縮したと見なされる病変も含まれる。このように硬化巣の中で陥凹性病変を確認することにより退縮した病変の存在を確認できる。

NZW大動脈退縮モデルでAPによる陥凹性病変の形成過程が示唆された。高齢者の硬化巣や陥凹性病変においてもこのようなAPとの関連の検討も必要となる。今後、硬化巣内にAPを誘導することが可能となれば退縮を促すことも考えられる。進展した硬化巣にあっても退縮する可能性があり、動脈硬化症に対する治療法が臨床的にも成人病対策として重要となる。このような対策により、動脈硬化に基づく様々な病態を予防できよう。

結 論

1. NZW大動脈陥凹性病変にAP発現を認めた。NZW動脈硬化性病変よりも陥凹性病変にAP発現は有意に多かった。
2. NZW退縮36週群では、陥凹性病変の周囲堤部よりも中央の陥凹部にAP発現は高値であった。
3. NZW大動脈の動脈硬化性病変のうちあるものは、APを介する機構により動脈硬化巣の中央部の退縮が促進されて陥凹性病変に移行することが示唆された。

本論の要旨は第40回日本老年病学会学術集会において発表

した(平成10年6月,福岡).

本研究についてご指導頂きました本学病理学教室櫻井 勇教授にお礼申し上げます。また,ご協力頂いた同病理学教室諸先生方,同第二内科学教室藤岡考之博士,相模原協同病院栃原敏彦博士,杏林製薬株式会社研究センター末吉純久研究員に謝意を表します。

文 献

- 1) 山田 勉,生沼利倫,桜井 勇,斉藤英治,藤岡考之,栃原敏彦:高齢者剖検例における動脈硬化退縮の検討—(1)中心に陥凹を伴う動脈硬化性病変の意義—.日老医誌 1994;31:279—284.
- 2) 柿内裕明,生沼利倫,山田 勉:高齢者剖検例における動脈硬化退縮の検討—(2)潰瘍性病変と中心に陥凹を伴う動脈硬化性病変との関連.日老医誌 1995;32:503—510.
- 3) 大荷澄江,生沼利倫,山田 勉,桜井 勇,松本太郎,上野高浩ほか:高齢者剖検例における動脈硬化退縮の検討—(3)陥凹性病変と動脈硬化危険因子.日老医誌 1996;33:923—927.
- 4) 生沼利倫,大荷澄江,山田 勉,隆孝太郎,桜井 勇,松本太郎ほか:家兎退縮モデルにおける陥凹性動脈硬化性病変の発生と動脈硬化退縮の検討.日老医誌 1997;34:555—559.
- 5) Kinukawa N, Sheikh A, Liu P, Moriuchi M, et al.: Comparative evaluation of atherosclerotic lesion. Intravascular ultrasound imaging and pathomorphology. Recent Advances in Atherosclerosis Research Ann NY Acad Sci 1995;748:494—497.
- 6) Arends MJ, Morris RG, Wylie AH: Apoptosis. The role of the endonuclease. Amer J of Pathology 1990;136:593—608.
- 7) Geng YJ: Regulation of programmed cell death or apoptosis in atherosclerosis. Heart Vessels 1997;12:76—80.
- 8) Harada K, Chen Z, Ishibashi S, Osuga J, Yagyu H, Ohashi k, et al.: Apoptotic cell death in atherosclerotic plaques of hyperlipidemic knockout mice. Atherosclerosis 1997;135:235—239.
- 9) Bennett MR, Littlewood TD, Schwartz SM, Weissburg PL: Increased sensitivity of human vascular smooth muscle cells from atherosclerotic plaques to p53-mediated apoptosis. Circulation Research 1997;181:591—599.
- 10) Bobryshev YV, Babaev VR, Lords RS, Watanabe T: Cell death in atheromatous plaque of the carotid artery occurs through necrosis rather than apoptosis. In-Vivo 1997;11:441—452.
- 11) Eguchi Y, Shimizu S, Tsujimoto Y: Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis. Cancer Res 1997;57:1835—1840.
- 12) 辻本賀英:アポトーシスの分子メカニズム. Atherogenesis update 1997;19:209—216.
- 13) Oinuma T, Yamada T, Sakurai I: Effects of Copper-Zinc type superoxide dismutase on the proliferation and migration of cultured vascular smooth muscle cells induced by oxidized low density lipoprotein. J Atherosclerosis Thrombo 1998;4:79—84.
- 14) Bump EA, Brauhut SJ, Palayoor ST, Medeiros D, Lai LL, Cerce BA, et al.: Novel concepts in modification of radiation sensitivity. Int J Oncol Biol Phys 1994;29:249—253.
- 15) Buttke TM, Sandstorm PA: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol Today 1994;15:7—10.
- 16) Harada-Shiba M, Kinoshita M, Kamido H, Shimokado K: Oxidized low density lipoprotein induces apoptosis in cultured human umbilical vein endothelial cells by common and unique mechanisms. J Biol Chem 1998;17:9681—9687.
- 17) Boggs K, Rock CO, Jackowski S: The antiproliferative effect of hexadecylphosphocholine toward HL60 cells is prevented by exogenous lysophosphatidylcholine. Biochim Biophys Acta 1998;1389:1—12.
- 18) Nilsson J, Dahlgren B, Ares M, Westman J, et al.: Lipoprotein-like phospholipid particles inhibit the smooth muscle cell cytotoxicity of lysophosphatidylcholine and platelet-activating factor. Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 1998;18:13—19.
- 19) Yamada T, Yoshikuni Y, Taira M, Yoshida-Suzuka H, Kimura K, Sakurai I, et al.: Diet-induced atherosclerosis in cynomolgus monkey aorta and regression by the sixth-month observation. Angiology 1992;43:1008—1019.

Abstract

A Pathomorphological Study on Atherosclerotic Regression with References between Apoptosis and Atherosclerotic Plaque with Central Depression in Rabbit Aorta

Koutarou Takashi, Toshinori Oinuma and Tsutomu Yamada

Atherosclerotic plaque with central depression (depressed lesions) have been proposed as one morphological feature of atherosclerotic regression in the elderly. We have also revealed that depressed lesions have been found not only in the aorta of elderly human but also in rabbit aorta. In this study a relationship between apoptosis and atherosclerotic regression was immunohistochemically studied to clarify the possibility of the pathogenesis of depressed lesion in rabbit aorta. Twenty male New Zealand White rabbit (NZW) were fed with a 1.0% cholesterol diet during a 12-week atherogenic induction period. Then they were fed only with a basic diet for 36-week (n=6) and 48-week (n=6, experimental group) regression periods. A control group was fed with 1.0% cholesterol diet for 12-week (n=2) and 60-week (n=6). They were killed and aortas were fixed with formalin. Sections obtained from aortas were processed for histological and immunohistochemical studies including the TUNEL method, staining with Ki-67 and others. Several depressed lesions were found in the aortas of NZW animal, but none were noted in control aortas. Results of surface involvement in the experimental groups were significantly lower than in the control, and the aortas of the experimental group had atherosclerotic regression. Apoptosis was found in the depressed lesions, which had more apoptotic cells than non-regressed atherosclerotic plaques. Furthermore, the apoptotic cells were significantly greater in the center of depressed lesions than in marginal areas. Ki-67 staining was positive in the atherosclerotic plaque, but negative in the depressed lesions. It appears that the NZW aortic atherosclerotic plaques may transform to depressed lesions with apoptosis. Atherosclerotic regression has been associated with apoptosis.

Key words : *Atherosclerosis, Regression, Atherosclerotic plaque with central depression, Apoptosis, Aorta*
(Jpn J Geriat 1999 ; 36 : 328—334)

Department of Pathology, Nihon University School of Medicine, Tokyo