粥状動脈硬化発生・進展

北 徹

Key words：粥状動脈硬化，酸化 LDL，LOX-1，プラークラプチャー

(日老医誌 2005；42：282—284)

はじめに

生活習慣の欧米化に伴い，動物性脂肪を中心としたエネルギー摂取過多・エネルギー消費不足により惹起される内臓脂肪蓄積を上流としたメタボリック症候群（高血圧，耐糖能異常，高脂血症，インスリン抵抗性などを主症状とする）が増加の一途をたどり，ひいては粥状動脈硬化を引き起こすことが明らかにされ，そのメカニズムの解明は，臨床上解決すべき大きな命題となってきた。

一方，粥状動脈硬化研究成果としては，実験動物に高コレステロール食を与えることにより病理学的にコレステロールと粥状動脈硬化の関係が明かにされ，ヒトにおいても，低比重リポタンパク (LDL) の受け皿である LDL 受容体の遺伝子異常によりもたらされる家族性高コレステロール血症 (FH) が，高 LDL-コレステロール血症と早発性粥状動脈硬化に基づく心筋梗塞症をひき起こすことから，その関係がヒトでも明かにされてきた。高 LDL-コレステロール血症がもたらす，早発性粥状動脈硬化の発生機序を基礎に，今後，メタボリック症候群が如何なるメカニズムで粥状動脈硬化を引き起こすかが明らかにされるであろう。

粥状動脈硬化の初期病変

1979 年 Gerrity らは，ブタにコレステロール食を与える研究から，粥状動脈硬化には，好発部位があり，そこに単球の接着が起こることを見出した¹⁾。その後，単球は，血管内皮細胞に発現した接着分子を介して，血管内皮細胞に接着し^{2)~5)}，血管内皮細胞と反応しながら，MCP-1 の濃度勾配を，その受容体 CXCR-2 が感知しながら，血管内膜に遊走し，そこで M-CSF と単球に存在する受容体 *c-fms* の働きによりマクロファージ (Mφ) に分化することが明らかにされてきた⁶⁾。Mφ は，さらに酸化 LDL を取込み泡沫化し，泡沫細胞になり，その集

簇が，いわゆる脂肪線条 (fatty streak) である。さらに，マクロファージの集簇に続いて T リンパ球が集簇する事が明らかにされ，この事実は，炎症細胞と血管構成細胞とサイトカインを交えた炎症反応が粥状動脈硬化の発症，進展に関わっている事を強く示唆する所となった⁷⁾。すでに炎症性サイトカインによる血管内皮細胞，血管平滑筋細胞，マクロファージ (Mφ) の活性化が示されており今後この方面からの研究が発展すると思われる。

さて，心筋梗塞 (MI) をはじめとする，急性冠症候群は，冠動脈硬化による管腔の狭窄によると考えられていたが，MI 患者の約 60% のヒトは，狭窄が 50% あるいはそれ以下である事が明らかにされた。つまり，MI の発症は，泡沫細胞に富んだ粥腫の破裂による血栓形成による血流遮断が直接の原因である。マクロファージ由来の泡沫細胞はメタプロテアーゼを大量に分泌し，その結果繊維性肥厚を破壊する事になる。又ティッシュファクター (TF) を分泌し血栓形成を促す。従って，その予防には炎症反応の抑制，また泡沫細胞の原因である LDL の低下，あるいは後述する酸化 LDL の産生抑制が重要な治療法となる。

マクロファージの泡沫化

マクロファージは，LDL を取り込む LDL 受容体を発現していないにもかかわらず，胞体内には，レムナントリポタンパク，あるいは LDL 由来のコレステリルエステルを大量に取り込み泡沫化することが *in vivo*, *in vitro* の研究結果証明されてきた。ことに LDL 由来のコレステリルエステルの取り込みの仕組みを解決したのが，Goldstein, Brown 両博士であり，Mφ の性質を利用したものであった。つまり Mφ は，陰性に帯電した物質を取り込む性質があることから，LDL を無水酢酸で処理し，LDL を全体として陰性帯電させたところ (acetyl LDL：変性 LDL) Mφ は，これを受容体を介して取り込み泡沫化することを明らかにし，Scavenger 受容体と名づけた⁸⁾。しかしながら生体内には，acetyl-LDL は存在せず，真の変性 LDL の存在が問われるところとなっ

た。現在では、活性酸素などで脂質過酸化を受けた LDL つまり酸化 LDL が in vivo で存在する変性 LDL であることが証明されるに至った。どの様な機構で、LDL が酸化を受けるのか詳細は不明であるが、in vitro の成果を考え合わせると、血管壁で、単球、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞などで作られた活性酸素が、LDL の脂質過酸化を引き起こすのではないかと考えられているが、その過程が in vivo で証明されたわけではない。また抗酸化剤であるプロブコールを FH モデル WHHL ウサギに投薬し続けたところ、粥状動脈硬化の進展をほぼ完全に抑制できたことから、間接的ではあるが、酸化 LDL の証明ができた⁹⁾。また、酸化 LDL のモノクローナル抗体で、病変部位に、酸化 LDL の存在証明を行っているので、存在そのものは、疑う余地がないといえよう。Mφ は、この酸化 LDL を少なくとも 10 種類近くの Scavenger 受容体を介して取り込み泡沫化を起こしていることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。沢村、久米らは血管内皮細胞に酸化 LDL に対して特異的に結合する受容体 LOX-1 を見いだした¹²⁾。LOX-1、マクロファージにも存在するが、何れの場合も炎症性サイトカイン TNF-α などにより誘導される。また血管内皮細胞の LOX-1 は shear stress にも反応する事から、血管機能を制御する事を示唆している。また粥状動脈硬化初期巣には LOX-1 は血管内皮細胞に、成熟病変ではマクロファージ、血管平滑筋細胞に発現することが明らかになった¹³⁾。最近 angiotensin-2 が LOX-1 を誘導することが明らかにされ、血管障害と LOX-1 の関係は今後明らかにされるであろう¹⁴⁾。

Scavenger 受容体 Class A (CD 204) の knockout mouse の成績から、1 つ 1 つの受容体ではなく、共同して泡沫化が行われているようである。

さらに、Mφ は、酸化 LDL 以外にも、III 型高脂血症の際に増加するレムナントリポタンパクや βVLDL をそれに対する受容体を介して取り込み泡沫化する性質を持ち合わせている。従って、III 型高脂血症、糖尿病の血管病変は、少なくとも macroangiopathy に関しては、βVLDL あるいは IDL などレムナントリポタンパクが血中に増加しており、これらが、Mφ に取り込まれ、泡沫化することにより、粥状動脈硬化が進展すると考えてよさそうである。最近 Shin らは、レムナントリポタンパクが血管内皮細胞の LOX-1 を誘導し、この系を介して、内皮細胞のアポトーシスを引き起こすことを見いだした¹⁵⁾。

酸化 LDL の血管内皮細胞、 血管平滑筋細胞に対する作用

血管内皮細胞に、酸化 LDL あるいは、リゾフォスファチジルコリンを作用させると、血管平滑筋細胞の増殖因子である、HB-EGF、PDGF-A、B 鎖の遺伝子発現が惹

起されることが、久米らにより明らかにされてきた⁴⁾⁵⁾。従って、泡沫細胞化に続く、advanced lesion の中心をなす、血管平滑筋細胞の増殖に対しても、酸化 LDL は、血管内皮細胞を介して作用しているといえよう。西らは、T 細胞にリゾフォスファチジルコリンを作用させると HB-EGF を発現させる事を見出している。この増殖因子の発現の詳細な機構は、これからの解明を待たねばならないが、今後の課題といえよう。血管平滑筋細胞には、酸化 LDL の受容体である LOX-1 が発現していることが証明され、酸化 LDL が LOX-1 に働くとき血管平滑筋細胞のアポトーシスを惹起し、その機構に BAX, Bcl-2 が関与することが示された。LOX-1, BAX は粥腫部位に共発現していることが示された¹⁶⁾。可溶型 LOX-1 が存在する¹⁷⁾、急性冠症候群で上昇することが明らかになりつつある。また酸化 LDL は血管平滑筋細胞に働くと、CD40, CD40L, マトリックスメタロプロテアーゼなどの発現を誘導することもよく知られている。

可溶型 LOX-1 と急性冠症候群

LOX-1 が種々の炎症性サイトカイン・アンギオテンシン II・酸化 LDL など誘導されること、LOX-1・酸化 LDL は、血管平滑筋のアポトーシスを惹起すること、さらに、その発現が成熟病変ではプラークの肩の部分に発現が見られ、BAX の発現と同部位に見られることから血管平滑筋のアポトーシスを惹起し、急性冠症候群の発生に関わる可能性が示唆されてきた¹⁶⁾。また、LOX-1 はセリンプロテアーゼで切断されて可溶型 LOX-1 が存在することが明らかにされてきた。そこで、我々は、可溶型 LOX-1 の測定系を開発し、急性冠症候群患者の血中濃度につき検討したところ、PCI・CABG 後の無症状患者の可溶型 LOX-1 血中濃度は正常値を示したのに対し、急性冠症候群患者のそれは高値を示した。高感度 CRP と比較しても、有意に急性冠症候群患者に特異性を持っていた (18 in press)。今後大規模臨床試験で急性冠症候群の診断バイオマーカーとしての有用性を確認していきたいと考えている。

おわりに

以上述べてきたように、粥状動脈硬化の形成過程の分子機構を概説した。今後は、メタボリック症候群に代表される粥状動脈硬化に結果として陥る病態と炎症反応を中心として解明されてきた高 LDL 血症を中心とした病態に共通項があり、さらにそれぞれ独自の病態が絡み合って形成される病態の本質へと研究が発展することを期待している。

文 献

- 1) Gerrity RG, Naito HK, Richardson M, Schwartz CJ: Die-

- tary induced atherogenesis in swine. *Am J Pathol* 1979; 95: 775—785.
- 2) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801—809.
 - 3) Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr: Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788—791.
 - 4) Kume N, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr: Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest* 1992; 90: 1138—1144.
 - 5) Kume N, Gimbrone MA Jr: Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 907—911.
 - 6) Murayama T, Yokode M, Kataoka H, Imabayashi T, Yoshida H, Sano H, et al.: Selective blockade of the c-fms signal transduction pathway by antagonistic monoclonal antibody prevents fatty streak formation in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* In press.
 - 7) Ross R: Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115—126.
 - 8) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, Brown MS: Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 333—337.
 - 9) Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, et al.: Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5928—5931.
 - 10) Arai H, Kita T, Yokode M, Narumiya S, Kawai C: Multiple receptors for modified low density lipoproteins in mouse peritoneal macrophages: different uptake mechanisms for acetylated and oxidized low density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1375.
 - 11) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsu-daira P, Krieger M: Type I Macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990; 343: 531.
 - 12) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, et al.: An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 1997; 386: 73—77.
 - 13) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Sawamura T, et al.: Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999; 99: 3110—3117.
 - 14) Kita T: Lox-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ Res* 1999; 84: 1113—1115.
 - 15) Shin HK, Kim YK, Kim KY, Lee JH, Hong WH: Remnant Lipoprotein Particles Induce Apoptosis in Endothelial Cells by NAD (P) H Oxidase-Mediated Production of Superoxide and Cytokines via Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Activation. *Circulation* 2004; 109: 1022—1028.
 - 16) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Morimoto M, Hayashida K, et al.: Oxidized low density lipoprotein (Ox-LDL) modulates Bax/Bcl-2 through lectin-like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 955—960.
 - 17) Murase T, Kume N, Kataoka H, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 715—720.
 - 18) Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, et al.: Serum soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (soluble LOX-1) levels are elevated in acute coronary syndrome—a novel maker for early diagnosis. *Circulation* 2005 in press.
-