動脈硬化と再狭窄の分子機構

— プラーク破綻における酸化 LDL と酸化 LDL 受容体の役割を中心に —

久米典昭

Molecular Mechanisms of Atherogenesis and Restenosis :
Possible Roles of Oxidized LDL and Oxidized LDL Receptors

by

Noriaki Kume, M.D.

from

Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

The progression and rupture of atherosclerotic plaques appear to play key roles in the pathogenesis of ischemic coronary heart disease and ischemic stroke in humans. Recent research has suggested the importance of oxidative modification of low density lipoprotein (LDL). Oxidized LDL elicits lipid accumulation, as well as proinflammatory changes, in arterial walls. Interactions between oxidized LDL and its receptors, such as scavenger receptor class A (SR-A), CD36, lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1), and scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein (SR-PSOX), appear to play important roles in this process. In addition, the HDL-mediated efflux of cholesterol acts as protection against the oxidized LDL-induced atherogenesis. On the other hand, restenosis after angioplasty or surgery may depend more upon smooth muscle proliferation and extracellular matrix production.

(Received August 28, 2002 ; accepted October 11, 2002)

Key words : oxidized LDL, macrophages, smooth muscle cells, foam cells, scavenger receptors

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 12 : 355-361, 2003

粥状動脈硬化の病変

粥状動脈硬化は、虚血性心疾患、脳血管障害などの根底病変であり、その主要な病態は、血管内膜の中の平滑筋細胞の増殖と、脂質の蓄積、細胞外基質の沈着、炎症性の血球細胞浸潤などが、さまざまな程度に混在する状態と考えられる。細胞内に大量のエステル化コレステロールを蓄積した泡沫細胞 (foam cells) の血管内皮下での局在的な集積は、脂肪線条 (fatty streak) とよばれる初期病変を形成する。このような泡沫細胞の起源は、血中の単球 (monocytes) 由来のマクロファージ (macro-

phages) および血管平滑筋細胞であるが、特にその初期病変では大部分がマクロファージ由来である。初期の泡沫細胞病変は、さらに血管平滑筋細胞の内膜への遊走と増殖、細胞外基質の産生と蓄積を伴うことにより、脂質コア (lipid core) と線維性被膜 (fibrous cap) から構成される複雑な病変に進行する。血管平滑筋細胞の内膜への遊走と増殖においては、血管平滑筋細胞の形質転換のみならず、血管内膜に存在する細胞 (内皮細胞およびマクロファージ) が産生、放出する平滑筋に対する増殖因子 (growth factors) が重要な役割を担う。また粥状動脈硬化の病変部位には、マクロファージのみならず T リンパ

京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座 / 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 [連絡先: 久米 典昭]

Address reprint requests to: Noriaki Kume, M.D., Department of Cardiovascular Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Table 1 Molecules related to atherogenesis and restenosis after revascularization

1) Macrophage and foam cell formation
●Leukocyte adhesion molecules and chemokines (VCAM-1, MCP-1, et al)
●Factors related to oxidative modification of LDL and its antagonist (lipoxygenases, paraoxonases)
●Oxidized LDL receptors (SR-A, CD36, LOX-1, SR-PSOX)
2) Smooth muscle cell migration and proliferation
●Transcription factors against transformation (BTEB2, Egr-1, et al)
●Growth factors of smooth muscle cell and its receptor (PDGF-A and B chains, HB-EGF, PDGF receptors α β , EGF receptor, et al)
●Cell cycle regulators (cyclins, E2F, et al)
3) Extracellular matrix production and degradation
●Extracellular matrix (collagen, elastin)
●Matrix metalloproteinases and its inhibitors (matrix metalloprotease, TIMPS, et al)

球が存在し、これらの細胞間の免疫応答および産生されるサイトカインなどの活性物質が、病変の進展に関わることが推測される。血管内に集積したマクロファージは、泡沫細胞化により大きな脂質コアを形成するのみならず、Tリンパ球の産生するインターフェロンなどの作用を介して炎症性サイトカイン、プロテアーゼなどを産生、放出することにより、粥腫の破綻、血栓形成をきたし、臨床的に重篤な病像に進展する¹⁾²⁾。

一方、血管形成術後の再狭窄病変形成の分子機構は、その多くは自然発生の粥状動脈硬化のそれと共通のものであるが、マクロファージなどの炎症性細胞浸潤もみられるものの、より平滑筋細胞の増殖と細胞外基質の増生を中心とした病態と考えられる。これらの動脈硬化と血管形成術後再狭窄とに関与すると考えられている分子群を Table 1 に示す。

酸化 LDL と粥状動脈硬化

血中 LDL コレステロール値の上昇は、虚血性心疾患、頸動脈硬化などを中心とした粥状動脈硬化を基盤とする疾患の、主要な危険因子であることは周知の事実である。statin などの薬剤による肝臓での LDL 受容体の発現抑制と血中 LDL 値の低下の分子機構が明らかにされ³⁾、高脂血症の治療に応用されている。そして薬剤による血中 LDL の低下が、虚血性心疾患を予防できることが示されている^{4)~6)}。しかしながら、LDL が粥状動脈硬化を惹起する分子機構が明らかになれば、さらに直接的かつ有効なその治療、予防が可能となるであろう。

近年の病理学的、分子細胞生物学的研究により、LDL は酸化変性を受けることにより、粥状動脈硬化を惹起する原因となることが示唆されている⁷⁾。これは、*in vitro* で酸化 LDL がコレステロールの細胞内での蓄積と、さ

ざまな炎症性変化を惹起するという実験事実のみならず、*in vivo* において酸化 LDL が、ヒトおよび高コレステロール血症モデル動物の粥状動脈硬化の病変部位に局在して存在することが、酸化 LDL に対する特異的なモノクローナル抗体を用いて示されたこと⁷⁾、また LDL の酸化変性を阻止できるような抗酸化作用をもつ薬剤により、高コレステロール血症モデル動物の粥状動脈硬化が抑止されたこと⁷⁾⁸⁾、などの事実により、広く支持されるに至っている。

酸化 LDL はマクロファージにより際限なく細胞内に取り込まれ、細胞内に大量のコレステロールエステルを蓄積した泡沫細胞を形成させる。その集塊は初期では脂肪線条病変であるが、進行した病変では線維性被膜を伴った粥腫の脂質コアを形成する。また、酸化 LDL およびその構成脂質は、血管壁への脂質の蓄積に寄与するのみならず、内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージを含めた血管壁細胞に炎症性的変化、特に平滑筋細胞のアポトーシスや、細胞外基質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の産生、血栓形成を促す組織因子 (TF) の発現、などを惹起し、プラークの破綻と血栓形成を促進する²⁾。事実、statin による血中 LDL の低下が、ヒト頸動脈のプラークを安定化させることが示されている⁹⁾。そしてこのような酸化 LDL の作用の少なくとも一部は、細胞表面に発現される酸化 LDL に対する受容体を介した細胞応答によるものであると考えられる。

LDL の酸化変性

LDL の酸化変性に伴い、脂質過酸化物 (lipid peroxides) が増加し、構成蛋白のアポ蛋白 B-100 が、雑多な大きさのペプチドに分解される (fragmentation) とともに、リジン残基が修飾され、陰性荷電が増加する。アガロース

電気泳動上でも、酸化 LDL は、もはや通常の LDL が泳動される β 位には泳動されず、酸化の程度の強いものでは、HDL の移動度 (α 位) に近いところまで泳動される。LDL の構成脂質のうち、リン脂質では 2 位に不飽和脂肪酸鎖をもつフォスファチジルコリン (PC) が酸化され酸化 PC となり、さらに加水分解を受けてリゾフォスファチジルコリン (lyso-PC) となる。この酸化 PC の lyso-PC への加水分解には、platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) が関わっているといわれている。またコレステロールは酸化され、oxysterols などになる。

lyso-PC^{10)~12)}、酸化 PC¹³⁾、oxysterols¹⁴⁾などの脂質は、動脈硬化に関連したさまざまな生物学的活性をもつことが報告されている。LDL の酸化変性の主要な舞台は血管壁内であり、血管壁内で生じた酸化ストレス (活性酸素) がその引き金となる。動脈硬化のリスクとして知られる喫煙や糖尿病などは、酸化ストレスを増加させることで LDL の酸化変性を促進している可能性がある。また HDL には酸化変性を防御する作用があり、その成因として paraoxonase-1 (PON-1) による脂質過酸化物の分解が挙げられている。PON-1 の活性と虚血性心疾患との関連も報告されている¹⁵⁾。

マクロファージにおける酸化 LDL 受容体

マクロファージにおける変性 LDL の取り込みを支える受容体として、最初に scavenger receptor class A (SR-A) が見出された¹⁶⁾。SR-A は 3 量体を形成する II 型の膜蛋白で、細胞外にコラーゲン様の構造をもつ。その後、同様に CD36 が酸化 LDL の受容体であると報告された¹⁷⁾。CD36 は 2 回膜貫通型の受容体であるが、CD36 は長鎖脂肪酸の受容体でもある。さらに、CD68 がマクロファージにおける酸化 LDL 受容体の一つであるトリガンブロットにて示されているが、細胞表面上で酸化 LDL 受容体として働いているかどうかの証拠は少ない¹⁸⁾。

SR-A と CD36 はすでに遺伝子ノックアウトマウスが作製され、高コレステロール血症モデルマウスとの交配による研究で、これら受容体のいずれもが、マウスの粥状動脈硬化の形成に、少なくとも一部は寄与することが示されている¹⁹⁾²⁰⁾。また CD36 は、ヒトにおいてその欠損症が見出されており、CD36 が欠損したヒトマクロファージでは、酸化 LDL の取り込みが低下している²¹⁾。しかしながら CD36 は骨格筋、心筋などにて、長鎖脂肪酸の細胞内への取り込みに関わる受容体でもあるため、ヒトにおける CD36 の欠損は、むしろインスリン抵抗性

を惹起するといわれている²²⁾。

酸化 LDL 受容体 Lectin-like oxidized LDL receptor-1

培養血管内皮細胞が、アセチル化 LDL を取り込むことは古くから知られ、内皮細胞の同定にも用いられているが、われわれは実際に生体の中で産生される変性 LDL である酸化 LDL が、LDL とは異なる経路で、積極的に血管内皮細胞に取り込まれることを明らかにした²³⁾。このような血管内皮細胞における酸化 LDL の取り込みを支える受容体は長く不明であったが、1997 年に血管内皮細胞で、初めて酸化 LDL 受容体 lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) が発見された。LOX-1 は分子量が 40~50 kDa 程度の比較的小型の II 型の膜蛋白で、細胞外にレクチン様の構造をもつことを特徴とし、SR-A や CD36 などとは類似の構造をもたない新たな酸化 LDL 受容体ファミリーの一つである²⁴⁾。LOX-1 は酸化 LDL を結合するものの、アセチル LDL に対する結合親和性が、きわめて低いことが SR-A などとは異なっている²⁵⁾。LOX-1 は N 結合型糖鎖をもつ糖蛋白であるが、糖鎖修飾の不完全な前駆体として生成された後に糖鎖が付加される。この糖鎖修飾は、LOX-1 の細胞表面への輸送と酸化 LDL との結合親和性に重要である²⁶⁾。

また LOX-1 の発現は恒常的ではなく、炎症性サイトカイン²⁷⁾、アンジオテンシン II²⁸⁾、酸化 LDL、シアストレス²⁹⁾などにより著明に誘導される。ヒト頸動脈の粥状動脈硬化病変での発現をみると、ごく初期の病変を覆う血管内皮細胞と、進行した病変の粥腫を形成するマクロファージと平滑筋細胞のいずれにも強く発現されていた³⁰⁾。これらのことから、LOX-1 は動脈硬化初期の内皮の機能障害のみならず、進行したプラークのマクロファージ、平滑筋の脂質の蓄積、機能障害などにも関与するものと思われる。LOX-1 の発現は、単球のマクロファージへの分化³¹⁾、平滑筋細胞の炎症性刺激による活性化により、強く誘導されることが培養細胞で明らかである。

また、LOX-1 を介した酸化 LDL の培養血管内皮細胞への取り込みにより、活性酸素が産生され、NO が減少することが示されており、内皮機能障害への関与が示されている³²⁾。培養血管平滑筋細胞では、酸化 LDL によりアポトーシスが誘導されるが、これは抗 LOX-1 抗体で阻止される。またアポトーシス誘導の要因として、酸化 LDL による Bax の発現誘導と Bcl-2 の発現低下が挙げられるが、抗 LOX-1 抗体は、これらのいずれの変化

Fig. 1 Molecular structure of oxidized LDL receptors SR-A, CD36, LOX-1, and SR-PSOX

Fig. 2 Role of the oxidized LDL and its receptor LOX-1 and SR-PSOX in the process of rupture of atherosclerotic plaques is shown.

をも有意に遮断する。このように LOX-1 を介した酸化 LDL の取り込みが、Bcl-2 の発現低下と Bax の発現誘導により血管平滑筋細胞の細胞死（アポトーシス）を誘導し、動脈硬化プラークの線維性被膜の平滑筋細胞を減少させ、プラークの脆弱化と破綻を誘導することが推測される。実際に、ヒトの動脈硬化病変で Bax の発現部位と LOX-1 の発現部位はほぼ重なっており、酸化 LDL による LOX-1 を介した Bax の発現が、動脈硬化の病変部位で生じているものと考えられる³³⁾。

また、細胞表面に発現された LOX-1 の一部は、なんらかのプロテアーゼ活性により細胞外ドメインの膜貫通領域に近い部分で切断され、可溶性分子として細胞表面から遊離、放出される³⁴⁾³⁵⁾。細胞表面から切断されて可溶性分子が産生される酸化 LDL 受容体は、LOX-1 が初めてであり、その血中濃度測定の実用応用が考えられている。酸化 LDL 自体の測定系は、すでに ELISA 法により確立され、血中の酸化 LDL 濃度と糖尿病、動脈硬化性疾患、急性冠症候群などとの相関が報告されてい

る³⁶⁾³⁷⁾。

新規酸化 LDL 受容体 SR-PSOX

最近、マクロファージに発現される新規酸化 LDL 受容体 (scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized lipoprotein; SR-PSOX) が発見された。SR-PSOX は、分子量約 30 kDa の小型の I 型膜蛋白であり、LOX-1 を含め、他の酸化 LDL 受容体のいずれとも類似の構造をまったくもたない、新たなファミリーの一つである³⁸⁾。Fig. 1 には、酸化 LDL 受容体分子群の分子構造の模式図を示す。SR-PSOX は、細胞外に CXC ケモカインモチーフをもち、フラクタルカインと同様な、膜貫通型ケモカインとして同定された CXCL16 と同一分子と考えられ、可溶性分子が T リンパ球に対するケモカインとしても働くと考えられている。SR-PSOX/CXCL16 のリンパ球上のカウンターレセプターは、CXCR6 と報告されている。モノクローナル抗体を用いた免疫組織染色にて、ヒト頸動脈

や冠動脈の粥状動脈硬化病変を検討すると、SR-PSOXは、内膜に浸潤し脂質を蓄積して、オイルレッド O で赤く染色される CD68 陽性のマクロファージに強く発現されるものの、平滑筋細胞や内皮細胞では発現が検出されないことから、マクロファージに特異的に発現され、酸化 LDL による泡沫細胞化に強く関わる分子である可能性が示唆される³⁹⁾。マクロファージ由来の泡沫細胞の蓄積による粥腫の増大と、線維性被膜を構成する平滑筋細胞のアポトーシスによる減少は、いずれも動脈硬化プラークの脆弱化を招き、急性冠症候群の発症の原因となるものと思われる (Fig. 2)。

HDL によるコレステロールの逆転送 (efflux) とその受容体

HDL は LDL とは異なり、その血中での低下が、動脈硬化の独立した危険因子となる。近年マクロファージなどの細胞より、HDL (あるいはその構成蛋白であるアポ AI) を介したコレステロールの細胞外への引き抜きに関わる分子 (ATP-binding cassette transporter; ABC) A1 が同定された。ABCA1 の遺伝的な欠損は、タンジール病などの原因となり、血中 HDL 値がゼロ近くに低下し、動脈硬化をはじめとした組織への、異常なコレステロールの蓄積をきたす⁴⁰⁾。ABCA1 欠損ヘテロ接合体の症例も解析され、血中 HDL 値は正常者の約 50% であることに伴い、虚血性心疾患の発症率は約 3 倍増加していると報告されており⁴¹⁾、HDL を介したコレステロール逆転送系の重要性が示唆されている。

ABCA1 の発現は、核内受容体 liver X receptor (LXR), PPAR γ などによって制御されるが、これらが新たな薬剤のターゲットとなる可能性もある。高脂血症マウスでは、PPAR γ リガンドであるチアゾリジン誘導体の投与により、動脈硬化が抑止されたと報告されている⁴²⁾。また、ABCA1 以外の分子が、HDL を介したコレステロールの引き抜きに関わる可能性なども示唆されている。

動脈硬化の進展と動脈硬化プラークの破綻は、虚血性心疾患発症の中心的な成因である。その分子機構には、さまざまな因子が関与するものと思われるが、酸化 LDL はその中でも中心的な役割を担うものと考えられる。現在のところ、粥状動脈硬化の治療、予防薬として確立された抗酸化剤、抗酸化物質は見出されていないが、さらに強力かつ有効な抗酸化剤の開発による可能性⁴³⁾、また酸化 LDL、およびその受容体を用いた動脈硬化性疾患の診断あるいは治療などへの臨床応用へと、今後発展する可能性がある。

文 献

- 1) Clee SM, Kastelein JJP, van Dam M, Roomp K, Zwarts KY, Collins JA, Roelants R, Tamasawa N, Stulc T, Suda T, Ceska R, Boucher B, Rondeau C, DeSouich C, Brooks-Wilson A, Molhuizen HO, Frohlich J, Genest J Jr, Hayden MR: Age and residual cholesterol efflux affect HDL cholesterol levels and coronary artery disease in ABCA1 heterozygotes. *J Clin Invest* **106**: 1263-1270, 2000.
- 2) Colles SM, Maxson JM, Carlson SG, Chisolm GM: Oxidized LDL-induced injury and apoptosis in atherosclerosis: Potential roles for oxysterols. *Trends Cardiovasc Med* **11**: 131-138, 2001.
- 3) Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Rigoni A, Campagnola M, Pastorino AM, Lo Cascio V, Sawamura T: The binding of oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) to ox-LDL receptor-1 reduces the intracellular concentration of nitric oxide in endothelial cells through an increased production of superoxide. *J Biol Chem* **276**: 13750-13755, 2001.
- 4) Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon JJ: Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: A longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* **104**: 249-252, 2001.
- 5) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J: Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: Implications for plaque stabilization. *Circulation* **103**: 926-933, 2001.
- 6) Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otsuka M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* **103**: 1955-1960 2001.
- 7) Endemann G, Stanton LW, Madden KS, Bryant CM, White RT, Protter AA: CD 36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein. *J Biol Chem* **268**: 11811-11816, 1993.
- 8) Febbraio M, Podrez EA, Smith JD, Hajjar DP, Hazen SL, Hoff HF, Sharma K, Silverstein RL: Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J Clin Invest* **105**: 1049-1056, 2000.
- 9) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T, Sawamura T, Masaki T, Hashimoto N, Kita T: Expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* **99**: 3110-3117, 1999.
- 10) Kataoka T, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Murase T, Sawamura T, Masaki T, Hashimoto N, Kita T: Biosynthesis and posttranslational processing of lectin-like oxidized low density lipoprotein, receptor-1 (LOX-1): N-linked glycosylation affects the cell-surface expression and ligand binding. *J Biol Chem* **275**: 6573-6579, 2000.
- 11) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Horimoto M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T: Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through lectin like Ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 955-960, 2001.
- 12) Kita T, Nagano Y, Yokode M, Ishii K, Kume N, Ooshima A, Yoshida H, Kawai C: Probucol prevents the progression of

- atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model of familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 5928-5931, 1987.
- 13) Kita T: LOX-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ Res* **84**: 1113-1115, 1998.
 - 14) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Matsudaira P, Krieger M: Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. *Nature* **343**: 531-535, 1990.
 - 15) Kume N, Kita T, Mikami A, Yokode M, Ishii K, Nagano Y, Kawai C: Induction of mRNA for low-density lipoprotein receptors in heterozygous Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits treated with CS-514 (pravastatin) and cholestyramine. *Circulation* **79**: 1084-1090, 1989.
 - 16) Kume N, Arai H, Kawai C, Kita T: Receptors for modified low-density lipoproteins on human endothelial cells: Different recognition for acetylated low-density lipoprotein and oxidized low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* **1091**: 63-67, 1991.
 - 17) 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* **90**: 1138-1144, 1992.
 - 18) Kume N, Gimbrone MA Jr: Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* **93**: 907-911, 1994.
 - 19) Kume N, Murase T, Moriwaki H, Aoyama T, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Inducible expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* **83**: 322-327, 1998.
 - 20) Kume N, Kita T: Roles of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and its soluble forms in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* **12**: 419-423, 2001.
 - 21) Li AC, Brown KK, Silvestre MJ, Willson TM, Palinski W, Glass CK: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor deficient mice. *J Clin Invest* **106**: 523-531, 2000.
 - 22) Libby P: Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary Syndromes. *Circulation* **104**: 365-372, 2001.
 - 23) Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI: Paraoxonase status in coronary heart disease: Are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 1451-1457, 2001.
 - 24) Marathe GK, Prescott SM, Zimmerman GA, McIntyre TM: Oxidized LDL contains inflammatory PAF-like phospholipids. *Trends Cardiovasc Med* **11**: 139-142, 2001.
 - 25) Minami M, Kume N, Shimaoka T, Kataoka H, Hayashida K, Akiyama Y, Nagata I, Ando K, Nobuyoshi M, Hanyuu M, Komeda M, Yonehara S, Kita T: Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized low density lipoprotein, in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 1796-1800, 2001.
 - 26) Miyaoka K, Kuwasako T, Hirano K, Nozaki S, Yamashita S, Matsuzawa Y: CD36 deficiency associated with insulin resistance. *Lancet* **357**: 651-652, 2001.
 - 27) Moriwaki H, Kume N, Kataoka H, Murase T, Nishi E, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human and murine macrophages: upregulated expression by TNF- α . *FEBS Lett* **440**: 29-32, 1998.
 - 28) Moriwaki H, Kume N, Sawamura T, Aoyama T, Hoshikawa H, Ochi H, Nishi E, Masaki T, Kita T: Ligand specificity of LOX-1, a novel endothelial receptor for oxidized low density lipoprotein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **18**: 1541-1547, 1998.
 - 29) Morimoto M, Kume N, Miyamoto S, Ueno Y, Kataoka H, Minami M, Hayashida K, Hashimoto N, Kita T: Lysophosphatidylcholine induces Egr-1 expression and activates the core promoter of PDGF-A chain in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **21**: 771-776, 2001.
 - 30) Murase T, Kume N, Korenaga R, Ando J, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Fluid shear stress transcriptionally induces lectin-like oxidized LDL receptor-1 in vascular endothelial cells. *Circ Res* **83**: 328-333, 1998.
 - 31) Murase T, Kume N, Kataoka H, Minami M, Sawamura T, Masaki T, Kita T: Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 715-720, 2000.
 - 32) Nozaki S, Kashiwagi H, Yamashita S, Nakagawa T, Kostner B, Tomiyama Y, Nakata A, Ishigami M, Miyagawa J, Kameda-Takemura K: Reduced uptake of oxidized low density lipoproteins in monocyte-derived macrophages from CD36-deficient subjects. *J Clin Invest* **96**: 1859-1865, 1995.
 - 33) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* **344**: 1383-1389, 1994.
 - 34) Ramprasad MP, Fischer W, Witztum JL, Sambrano GR, Ouehenberger O, Steinberg D: The 94-to 97-kDa mouse macrophage protein that recognizes oxidized low density lipoprotein and phosphatidylserine-rich liposomes is identical to macrophage, the mouse homologue of human CD68. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* **92**: 9580-9584, 1995.
 - 35) Ross R: Atherosclerosis-An inflammatory disease. *N Engl J Med* **1340**: 115-126, 1999.
 - 36) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, Tonaka T, Miwa S, Katsuya Y, Kita T, Masaki T: A endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* **386**: 73-77, 1997.
 - 37) Schmitz G, Langmann T: Structure, function and regulation of the ABC1 gene product. *Curr Opin Lipidol* **12**: 129-140, 2001.
 - 38) Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **333**: 1301-1307, 1995.
 - 39) Shimaoka T, Kume N, Minami M, Hayashida K, Kataoka H, Kita T, Yonehara S: Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J Biol Chem* **275**: 40663-40666, 2000.
 - 40) Steinberg D, Lewis A: Conner Memorial Lecture: Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* **95**: 1062-1071, 1997.
 - 41) Steinberg D, Witztum JL: Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the anti-oxidant trials conducted to date refute the hypothesis? *Cir-*

- culation* **105**: 2107-2111, 2002.
- 42) Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, Kameda N, Kataoka M, Jishage K, Ueda O, Sakaguchi H, Higashi T, Suzuki T, Takashima Y, Kawabe Y, Cynshi O, Wada Y, Honda M, Kurihara H, Aburatani H, Doi H, Matsumoto A, Azuma S, Noda T, Toyoda Y, Itakura H, Yazaki Y, Kodama T: A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature* **386**: 292-296, 1997.
- 43) Toshima S-I, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J, Shimamura K, Kimura J, Michishita I, Suzuki T, Nagai R: Circulating oxidized low density lipoprotein levels: A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **20**: 2243-2247, 2000.

要 旨

動脈硬化と再狭窄の分子機構 —プラーク破綻における酸化 LDL と酸化 LDL 受容体の役割を中心に—

久米 典昭

粥状動脈硬化の進展およびそのプラーク破綻は、虚血性心疾患、虚血性脳血管障害などの発症の主因であり、その分子機構として酸化 LDL とその受容体である SR-A, CD36, LOX-1, SR-PSOX などを介した脂質の蓄積と炎症性の変化が重要な役割を担うものと考えられる。また HDL を介した脂質の引き抜きは、その防御機構として重要な位置を占める。一方、再狭窄病変は、より平滑筋細胞の増殖と細胞外基質の増生を中心とした病態と考えられる。

脳外誌 **12**: 355-361, 2003