



- prostacyclin receptor. *Nature*. 388:678-682.
21. Shinomiya, S., et al. 2001. Regulation of TNF α and interleukin-10 production by prostaglandins I₂ and E₂: studies with prostaglandin receptor-deficient mice and prostaglandin E-receptor subtype-selective synthetic agonists. *Biochem. Pharmacol.* 61:1153-1160.
 22. Fujino, T., et al. 2002. Effects of the prostanoids on the proliferation or hypertrophy of cultured murine aortic smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.* 136:530-539.
 23. Hoshikawa, Y., et al. 2001. Prostacyclin receptor-dependent modulation of pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 164:314-318.
 24. Xiao, C.Y., et al. 2001. Roles of prostaglandin I₂ and thromboxane A₂ in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. *Circulation*. 104:2210-2215.
 25. Takahashi, Y., et al. 2002. Augmentation of allergic inflammation in prostanoid IP receptor deficient mice. *Br. J. Pharmacol.* 137:315-322.
 26. Nagao, K., et al. 2003. Role of prostaglandin I₂ in airway remodeling induced by repeated allergen challenge in mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 29:314-320.
 27. Arai, K., et al. 2003. Endogenous prostaglandin I₂ regulates the neural emergency system through release of calcitonin gene related peptide. *Gut*. 52:1242-1249.
 28. Yamada, T., et al. 2003. Thromboxane A₂ regulates vascular tone via its inhibitory effect on the expression of inducible nitric oxide synthase. *Circulation*. 108:2381-2386.
 29. Katagiri, H., et al. 2004. Role of thromboxane derived from COX-1 and -2 in hepatic microcirculatory dysfunction during endotoxemia in mice. *Hepatology*. 39:139-150.
 30. Rosenfeld, M.E., et al. 2000. Advanced atherosclerotic lesions in the innominate artery of the apoE knockout mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 20:2587-2592.
 31. Cheng, Y., et al. 2002. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A₂. *Science*. 296:539-541.
 32. Nakashima, Y., Plump, A.S., Raines, E.W., Breslow, J.L., and Ross, R. 1994. ApoE-deficient mice develop lesions of all phases of atherosclerosis throughout the arterial tree. *Arterioscler. Thromb.* 14:133-140.
 33. Pratico, D., Cyrus, T., Li, H., and FitzGerald, G.A. 2000. Endogenous biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in 2 distinct murine models of atherosclerosis. *Blood*. 96:3823-3826.
 34. Libby, P., Schoenbeck, U., Mach, F., Selwyn, A.P., and Ganz, P. 1998. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. *Am. J. Med.* 104:145-185.
 35. Hartung, H.P., Kladetzky, R.G., Melnik, B., and Hennerici, M. 1986. Stimulation of the scavenger receptor on monocytes-macrophages evokes release of arachidonic acid metabolites and reduced oxygen species. *Lab. Invest.* 55:209-216.
 36. Fitzgerald, D.J., Roy, L., Catella, F., and FitzGerald, G.A. 1986. Platelet activation in unstable coronary disease. *N. Engl. J. Med.* 315:983-989.
 37. Cipollone, F., et al. 2001. Overexpression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E₂-dependent plaque instability. *Circulation*. 104:921-927.
 38. Cipollone, F., et al. 2003. The receptor RAGE as a progression factor amplifying arachidonate-dependent inflammatory and proteolytic response in human atherosclerotic plaques: role of glycemic control. *Circulation*. 108:1070-1077.
 39. Kitahara, M., et al. 2001. Prostacyclin inhibits the production of MMP-9 induced by phorbol ester through protein kinase A activation, but does not affect the production of MMP-2 in human cultured mesangial cells. *Kidney Blood Press. Res.* 24:18-26.
 40. Schermuly, R. T., et al. 2004. Antiremodeling effects of iloprost and the dual-selective phosphodiesterase 3/4 inhibitor tolasertine in chronic experimental pulmonary hypertension. *Circ. Res.* 94:1101-1108.
 41. Trip, M.D., Cats, V.M., van Capelle, F.J., and Vreken, J. 1990. Platelet hyperreactivity and prognosis in survivors of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 322:1549-1554.
 42. van Zanten, G.H., et al. 1994. Increased platelet deposition on atherosclerotic coronary arteries. *J. Clin. Invest.* 93:615-632.
 43. Broijersens, A., Hamsten, A., Eriksson, M., Angelin, B., and Hjendahl, P. 1998. Platelet activity in vivo in hyperlipoproteinemia-importance of combined hyperlipidemia. *Thromb. Haemost.* 79:268-275.
 44. Broijersens, A., Karpe, F., Hamsten, A., Goodall, A.H., and Hjendahl, P. 1998. Alimentary lipemia enhances the membrane expression of platelet P-selectin without affecting other markers of platelet activation. *Atherosclerosis*. 137:107-113.
 45. Poston, R.N., Haskard, D.O., Coucher, J.R., Gall, N.P., and Johnson-Tidey, R.R. 1992. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am. J. Pathol.* 140:665-673.
 46. Morisaki, N., et al. 1997. New indices of ischemic heart disease and aging: studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis*. 131:43-48.
 47. Collins, R.G., et al. 2000. P-Selectin or intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 deficiency substantially protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *J. Exp. Med.* 191:189-194.
 48. Springer, T.A. 1990. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*. 346:425-434.
 49. Della Bella, S., et al. 2001. Novel mode of action of iloprost: in vitro down-regulation of endothelial cell adhesion molecules. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 65:73-83.
 50. Ishizuka, T., et al. 1998. Stimulation with thromboxane A₂ (TXA₂) receptor agonist enhances ICAM-1, VCAM-1 or ELAM-1 expression by human vascular endothelial cells. *Clin. Exp. Immunol.* 112:464-470.
 51. Mitsuhashi, M., et al. 2001. Necessity of thromboxane A₂ for initiation of platelet-mediated contact sensitivity: dual activation of platelets and vascular endothelial cells. *J. Immunol.* 166:617-623.
 52. Muller, W.A., Weigl, S.A., Deng, X., and Phillips, D.M. 1993. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J. Exp. Med.* 178:449-460.
 53. Duncan, G.S., et al. 1999. Genetic evidence for functional redundancy of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1): CD31-deficient mice reveal PECAM-1 dependent and PECAM-1-independent functions. *J. Immunol.* 162:3022-3030.
 54. Graesser, D., et al. 2002. Altered vascular permeability and early onset of experimental autoimmune encephalomyelitis in PECAM-1-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 109:383-392. doi:10.1172/JCI200213595.
 55. Ensminger, S.M., et al. 2002. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) expression on donor endothelial cells attenuates the development of transplant arteriosclerosis. *Transplantation*. 74:1267-1273.
 56. Newman, P.J. 1999. Switched at birth: a new family for PECAM-1. *J. Clin. Invest.* 103:5-9.
 57. Rival, Y., Del Maschio, A., Rabiet, M.J., Dejana, E., and Duperray, A. 1996. Inhibition of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 synthesis and leukocyte transmigration in endothelial cells by the combined action of TNF- α and IFN- γ . *J. Immunol.* 157:1233-1241.
 58. Ma, H., et al. 2001. Increased bleeding tendency and decreased susceptibility to thromboembolism in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Circulation*. 104:1176-1180.
 59. Palinski, W., et al. 1994. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler. Thromb.* 14:605-616.
 60. Tangirala, R.K., Rubin, E.M., and Palinski, W. 1995. Quantitation of atherosclerosis in murine models: correlation between lesions in the aortic origin and in the entire aorta, and differences in the extent of lesions between sexes in LDL receptor-deficient and apolipoprotein E-deficient mice. *J. Lipid Res.* 36:2320-2328.
 61. Sano, H., et al. 2001. Functional blockade of platelet-derived growth factor receptor- β but not of receptor- α prevents vascular smooth muscle cell accumulation in fibrous cap lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation*. 103:2955-2960.
 62. Murayama, T., et al. 2000. Over expression of low density lipoprotein receptor eliminates apolipoprotein B100-containing lipoproteins from circulation and markedly prevents early atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 153:295-302.
 63. Nakashima, Y., Raines, E.W., Plump, A.S., Breslow, J.L., and Ross, R. 1998. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 18:842-851.
 64. Huo, Y., et al. 2003. Circulating activated platelets exacerbate atherosclerosis in mice deficient in apolipoprotein E. *Nat. Med.* 9:61-67.
 65. Furchgott, R.F., and Zawadzki, J.V. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 288:373-376.
 66. Poole, J.C.F., Sanders, A.G., and Florey, H.W. 1958. The regeneration of aortic endothelium. *J. Pathol. Bacteriol.* 75:133-143.
 67. Massberg, S., et al. 2003. A crucial role of glycoprotein VI for platelet recruitment to the injured arterial wall in vivo. *J. Exp. Med.* 197:41-49.
 68. Furman, M.I., et al. 1998. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 31:352-358.
 69. Michelson, A.D., and Furman, M.I. 1999. Laboratory markers of platelet activation and their clinical significance. *Curr. Opin. Hematol.* 6:342-348.

動脈硬化の分子機構の解明とその成果の臨床応用

北 徹*

キーワード◎ 高 LDL-コレステロール血症 酸化 LDL LOX-1 動脈硬化 急性冠症候群

Ⅰ はじめに

近年、生活習慣の欧米化に伴い日本人の食生活・運動習慣が激変し、それと共に生活習慣に起因した疾患の増加がみられる。ことに、動物由来の脂肪摂取過剰、カロリー過剰摂取、穀類・野菜類の摂取不足による繊維成分の不足、運動不足などが重なり、高脂血症患者、糖尿病・耐糖能異常患者、リスクファクターの集積したメタボリックシンドロームの増加が顕著である。それに伴い、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞など)の罹患率の増加がみられる。これら疾患のもとになる疾患は動脈硬化である。したがって、動脈硬化の発症・進展機構が解明されれば、それに伴い治療法も開発されることになる。

1970年代に入り、Goldstein, Brown 博士は、遺伝的に低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein; LDL) が上昇し、結果的にはそれに伴う動脈硬化により心筋梗塞で死亡する率が非常に高い家族性高コレステロール血症の原因を突き止め、1985年にはノーベル医学生理学賞を受賞し

た¹⁾。すなわち、LDL受容体の発見である。彼らの発見により、それまで動脈硬化研究はもっぱら栄養・脂質研究、病理学的研究が主体であったが、分子生物学的アプローチが主流になってきた。

本稿では、筆者らのグループがかかわってきた動脈硬化研究の課題、その臨床応用の成果について概説する。すなわち、①いかなるメカニズムで血中 LDL 値が上昇するのか、②高 LDL 血症と動脈硬化の架け橋は酸化 LDL である、③酸化 LDL 受容体の単離、病変形成における意義、④急性冠症候群の診断マーカーとしての可溶性 LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1) の意義などである。

Ⅱ LDL 値上昇機構

血液中を水に不溶なコレステロール・中性脂肪が運ばれ末梢組織で利用されるためには、担体(リポ蛋白)が必要である。リポ蛋白には5種類あり、それぞれカイロミクロン、超低比重リポ蛋白(VLDL)、中間比重リポ蛋白(IDL)、低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)である。カイロミクロンは腸管で作られ食事由来の脂質を肝臓に運搬する。一方、体内で作られた脂質は肝臓で VLDL として産生され、血中に放出され、血管壁に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)で、VLDL 中の中性脂肪が加水分解を受けながら IDL→LDL へと代謝を受ける。加水分解され生



*きた・とおる：京都大学大学院医学研究科教授(循環器内科学)。昭和46年京都大学医学部卒業。昭和58年京都大学医学部助手(第3内科)。昭和63年同教授(老年医学)。平成7年同大学院医学研究科教授(加齢医学)。平成14年現職。主研究領域/循環器内科学、動脈硬化学、脂質代謝学、老年医学。

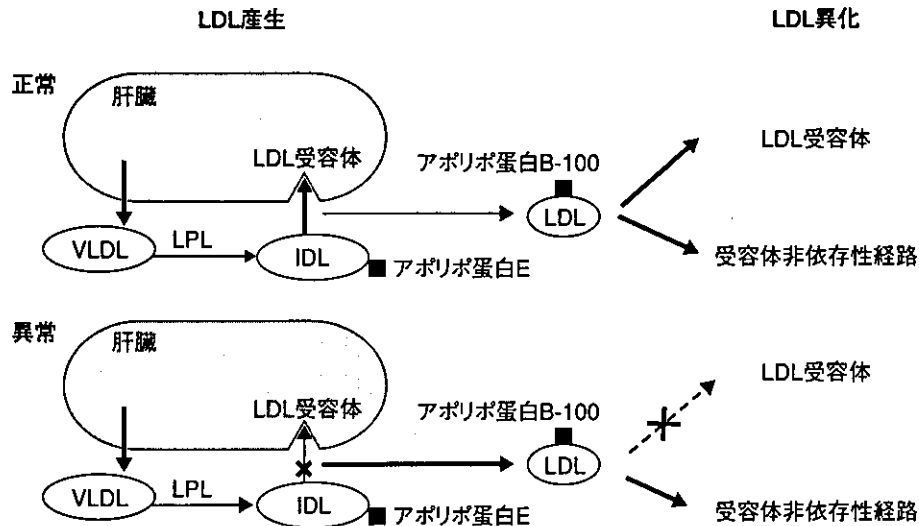


図1 LDL 産生の短絡経路

LDL 受容体への親和性は、アポリポ蛋白 E がアポリポ蛋白 B-100 より数千倍高い。
(Goldstein JL, et al : N Engl J Med 1983 ; 309 : 288-296 より引用)

じた脂肪酸は筋肉のエネルギー源として使用され、残りは脂肪組織で蓄えられる。IDLは速やかにLDLへと代謝を受けるので、血中に存在することはまれである。LDLはステロイドホルモンの原料なので、副腎、男女の性ホルモン産生組織、胆汁酸の産生組織(肝臓)、細胞増生の盛んな組織(骨髄、皮膚、精巣)で利用される。LDLは、その受け皿であるLDL受容体とその構成成分であるアポリポ蛋白B-100が認識され、細胞内に取り込まれ利用される¹⁾。Goldstein, Brown博士はこの事実を明らかにしたが、血液中のLDL値が制御される機序は不明であった。

筆者らは、LDL受容体欠損ウサギ(WHHLウサギ)を用いてVLDL→IDL→LDLへの代謝動態の研究の最中に、血中LDL値の制御機構を発見した。すなわち、正常では肝臓から分泌されたVLDLはIDLに代謝されると直ちにその一部は肝臓LDL受容体を介して取り込まれ、一部のIDLのみLDLへと代謝を受ける。つまり、IDLにはアポリポ蛋白B-100だけでなくEも存在する。アポリポ蛋白Eはアポリポ蛋白B-100よりもLDL受容体に数千倍親和性が高いため、LDLよりも効率良く肝臓のLDL受容体に認

識され取り込まれる。一方、LDL受容体が欠損していたり半減している場合には、IDLはLDLに大量に移行するためLDLの血中濃度が上昇する^{2,3)}(図1)。全体として血中LDLの70%が肝臓で代謝されることが明らかになった。筆者らの成果をもとに2回目の心筋梗塞症で入院した患者に心臓移植のみならず肝臓移植を行ったところ、コレステロール値が1,000mg/dlから300mg/dlに低下したことから、ヒトにおいても肝臓LDL受容体が血中LDL値の70%を制御していることが明らかになった。

さらにWHHLウサギを用いて、HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン系)と胆汁酸再吸収阻害薬の単独・併用投与が肝臓のLDL受容体mRNA, LDL受容体蛋白の誘導発現を惹起し、結果として血中LDL値の低下を引き起こすことを分子レベルで初めて明らかにした⁴⁾。さらに、スタチン系薬剤は肝臓のアポリポ蛋白B-100の細胞内分解代謝を促進する結果、VLDLの合成抑制を起こすことを見出し、スタチン系薬剤の新たな作用機序を明らかにした⁵⁾。現在汎用されているスタチン系薬剤、胆汁酸再吸収阻害薬の作用機序を明らかにし、高脂血症患者

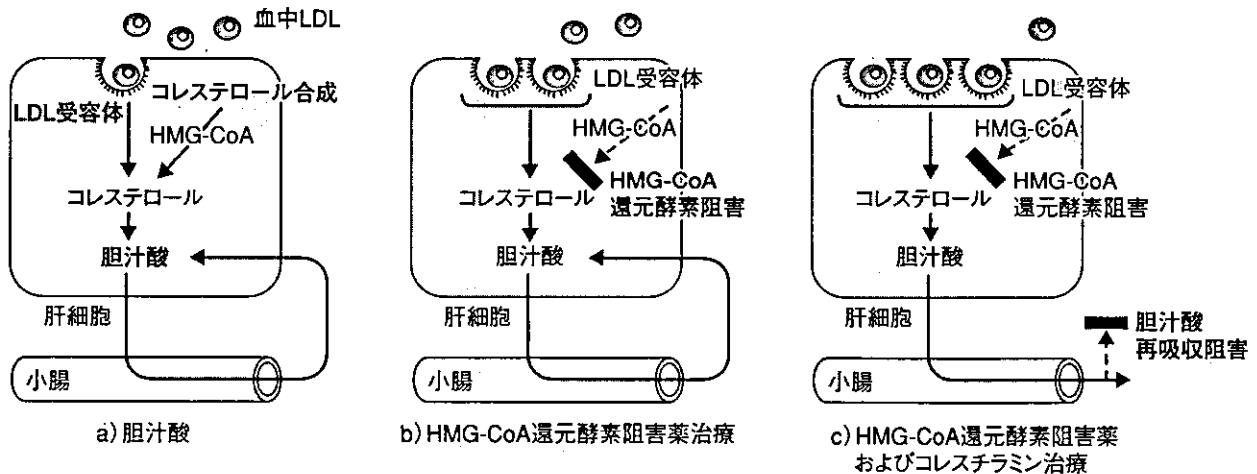


図2 肝細胞におけるコレステロール制御機構と薬剤による LDL 受容体誘導効果の模式図

の治療原理となった (図2)。

Ⅳ 高 LDL 血症と動脈硬化の架け橋は酸化 LDL である

動脈硬化の中心集は、一部の活性 T リンパ球と単球・マクロファージ (MΦ) 由来の泡沫細胞の集簇であり、いわゆる脂肪線条である。単球は血管内皮細胞に接着分子を介して結合し、走化因子 MCP-1 (単球走化性蛋白 1) を介して血管内膜に侵入し、*c-fms*・M-CSF (MΦコロニー刺激因子) 系反応を介して MΦ に分化する。この事実は、動脈硬化モデルマウス (アポリポ蛋白 E 欠損マウス) に *c-fms* の機能遮断抗体を投与し、単球の MΦ への分化を抑制することにより動脈硬化の進展が抑えられたことから、筆者らによって単球の MΦ への分化が動脈硬化の進展に必須であることが明らかにできた⁶⁾。MΦ の泡沫化には LDL の変性修飾が必須であることは、*in vitro* の研究成果から明らかにされて、なかでも LDL の酸化が重要な役割を果たしていることが筆者らや Steinburg 博士らにより明らかにされてきた^{7,8)}。

筆者らは、*in vivo* で WHHL ウサギに抗酸化薬プロブコールを投与することにより LDL の酸化を抑制し、結果として動脈硬化の進展を防

ぐことに世界に先駆け成功し、生体内で酸化 LDL の存在を証明した。つまり、高 LDL 血症と動脈硬化をつなぐのは酸化 LDL であることを明らかにできた⁹⁾。この仕事は 1990 年の *The Journal of NIH Research* (2: 65—69) の “Research in focus” に取り上げられた。酸化 LDL は血管構成細胞 (内皮細胞, 平滑筋細胞, MΦ など) に作用してそれらを活性化し、接着因子・平滑筋増殖因子・マトリックスメタロプロテアーゼ・組織因子などの遺伝子発現を誘導し、動脈硬化進展を助長することが筆者らにより明らかにされた^{9,10)}。

Ⅳ 酸化 LDL 受容体

酸化 LDL は MΦ に受容体を介して取り込まれ泡沫化することが⁸⁾、Goldstein, Brown 博士らによって明らかにされてきたが¹¹⁾、兎玉らはその受容体の単離・構造決定に成功した。いわゆるスカベンジャー受容体である¹²⁾。筆者らは沢村博士らと共同で、血管内皮細胞から初めて新規酸化 LDL 受容体の単離・構造決定に成功し、LOX-1 と命名した¹³⁾。表 1 に LOX-1 の特徴を示す。当初は血管内皮細胞からの発現と認識していたが、その後、動脈硬化の各ステージによってその発現が異なること、つまり初期には動脈硬

表1 LOX-1の特徴・性質

1. 世界で初めて血管内皮細胞からクローニングされた酸化LDL受容体である
2. 分子量40～50kDaのⅡ型糖蛋白で、細胞外にC型レクチン様構造をもつ
3. 動脈硬化病変の初期には主として血管内皮細胞に、成熟病変では内膜の血管平滑筋細胞やマクロファージに発現が認められる
4. 炎症性サイトカイン：腫瘍壊死因子(TNF)α、トランスフォーミング増殖因子(TGF)β、酸化LDL、アンジオテンシンⅡ、低酸素、ずり応力で誘導される
5. 細菌、老化赤血球、アポトーシス細胞を認識する
6. 可溶型が存在する

化の血管内皮細胞に、成熟病変では血管平滑筋細胞とMΦ上に主として発現することが明らかになった¹⁴⁾。各種炎症性サイトカインでの誘導、酸化LDL自体、アンジオテンシンⅡ、ずり応力(shear stress)などで誘導されることから、動脈硬化進展に酸化LDL・LOX-1システムが大きなかわりを有することが示唆された¹⁵⁾。

LOX-1は、成熟病変では粥腫(プラーク)の内膜側、ことに肩の部分に発現がみられ、主として内膜に遊走・増殖した血管平滑筋細胞に発現が認められる。一部MΦにも発現をみる。LOX-1は動脈硬化病変の形成過程で種々の働きがあることを示唆している事実である¹⁶⁾。LOX-1のもう1つの特徴は可溶型が存在することである¹⁷⁾。筆者らは、島岡、米原らと共同でSR-PSOXを単離精製し、その構造決定をした¹⁸⁾。SR-PSOXは主としてMΦに存在し、酸化LDLを認識する。プラークでは泡沫細胞の部分で強く染まるので、LOX-1とは異なる働きをしていることが示唆される。SR-PSOXには、Cys-terらによりCXCモチーフがあることと、T細胞の走化性の役割が示唆されている¹⁹⁾。さらに可溶型が存在することが明らかにされ、筆者らは血中濃度と急性冠症候群の評価のため、測定系を開発中である。可溶型LOX-1、SR-PSOXの測定系が完成し、急性冠症候群とのかわり

のさらに詳細が解明されれば、その診断に寄与することが期待される。

Ⅳ 急性冠症候群の診断マーカーとしての可溶型LOX-1

心筋梗塞の特徴は、責任冠動脈の狭窄度が50%前後が大半であることである。心筋梗塞は、プラークの破綻に伴う血栓形成を原因として起こる。したがって、プラーク破綻の機序の解明、その予知診断法の開発は急務である。

筆者らは、その手段として可溶型LOX-1に注目した。すなわち、①LOX-1は、プラークの肩の部分に主として発現しており、炎症性サイトカイン、酸化LDL、アンジオテンシンⅡなどで遺伝子発現が惹起される。②成熟病変では、血管内膜に遊走した血管平滑筋細胞に主として発現している。③酸化LDL・LOX-1系は血管平滑筋細胞のアポトーシスを惹起する¹⁰⁾。④可溶型LOX-1は、炎症性サイトカインでその産生が増加する¹⁷⁾。以上の事実から、可溶型LOX-1の測定系を開発した。0.5ng/mlの検出限界である。非心原性疾患、狭心症、急性冠症候群で可溶型LOX-1を測定したところ、急性冠症候群で増加していることが明らかになってきた(submitted)。今まで急性冠症候群の診断マーカーとして使われてきた高感度C反応性蛋白(CRP)、トロポニンTなどと比べ、その感度、特異度などで可溶型LOX-1が優れていることを明らかにしてきた²⁰⁾。現在、大規模臨床試験でその臨床的意義を検討中である。

Ⅴ おわりに

家族性高コレステロール血症の特徴は、高LDL血症と動脈硬化を基盤とした動脈硬化である。したがって、それぞれのメカニズムを研究すればLDL値の上昇機序、高LDL血症がいかなる機序で動脈硬化を引き起こすかが明らかになる。その結果、筆者らは肝臓のLDL受容体の発現量が血中LDL値を制御していること、

HMG-CoA 還元酵素阻害薬と胆汁酸再吸収阻害薬が肝臓 LDL 受容体の発現誘導を惹起して血中 LDL 値を低下させることを明らかにした。高 LDL 血症と動脈硬化を基盤とした動脈硬化は酸化 LDL がその中心であり、酸化 LDL とその受容体 LOX-1 の反応が重要であることを見出した。さらに、可溶性 LOX-1 の血中濃度の上昇が急性冠症候群の診断マーカーになる可能性を明らかにした。

【付記】 本研究はテキサス州立大学 Goldstein, Brown 博士の指導のもとに開始し、帰国後、沢村達也, 真崎知生, 島岡 猛, 米原 伸, 上田 章, 小南悟郎博士ら, および筆者の研究室の多くの研究者との共同研究であり、心から感謝の意を表したい。

文 献

- 1) Brown MS, Goldstein JL : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986 ; 232 : 34—47.
- 2) Kita T, Brown MS, Bilheimer DW, *et al* : Delayed clearance of very low density and intermediate density lipoproteins with enhanced conversion to low density lipoprotein in WHHL rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 5693—5697.
- 3) Goldstein JL, Kita T, Brown MS : Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal compartment of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 288—296.
- 4) Kume N, Kita T, Mikami A, *et al* : Induction of m-RNA for low density lipoprotein receptors in heterozygous WHHL-rabbits treated with CS-514 and cholestyramine. *Circulation* 1989 ; 79 : 1084—1090.
- 5) Tanaka M, Jingami H, Otani H, *et al* : Regulation of apolipoprotein B production and secretion in response to the change of intracellular cholesteryl-ester contents in rabbit hepatocytes. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 12713—12718.
- 6) Murayama T, Yokode M, Kataoka H, *et al* : Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents the initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1999 ; 99 : 1740—1746.
- 7) Kita T, Nagano Y, Yokode M, *et al* : Probucol prevents the progression of atherosclerosis in WHHL-rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987 ; 84 : 5928—5931.
- 8) O'Brien K, Nagano Y, Gown A, *et al* : Probucol treatment affects the cellular composition but not anti-oxidized low density lipoprotein immunoreactivity of plaques from WHHL-rabbits. *Arterioscler Thromb* 1991 ; 11 : 751—759.
- 9) Sakai A, Kume N, Nishi E, *et al* : P-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 are focally expressed in aortas of hypercholesterolemic rabbits before intimal accumulation of macrophages and T-lymphocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ; 17 : 310—316.
- 10) Ochi H, Kume N, Nishi E, *et al* : Elevated levels of cAMP inhibit protein kinase C—Independent mechanisms of endothelial platelet-derived growth factor-B chain and intracellular adhesion molecule-1 gene induction by lysophosphatidylcholine. *Circ Res* 1995 ; 77 : 530—535.
- 11) Goldstein JL, Ho YK, Basu SK, *et al* : 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.
- 12) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, *et al* : Type I macrophage scavenger receptor contains α -herical and collagen-like coiled coils. *Nature* 1990 ; 343 : 531—535.
- 13) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, *et al* : A novel endothelial receptor for oxidized LDL. *Nature* 1997 ; 386 : 73—77.
- 14) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, *et al* : Localized expression of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 1999 ; 99 : 3110—3117.
- 15) 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* 2001 ; 12 : 419—423.
- 16) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, *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, *et al* : Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20 : 715—720.
- 18) Shimaoka T, Kume N, Minami M, *et al* : Molecular cloning of a novel scavenger receptor for oxidized low density lipoprotein, SR-PSOX, on macrophages. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 40663—40666.
- 19) Matloubian M, David A, Engel S, *et al* : A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo. *Nat Immunol* 2000 ; 1(4) : 298—304.
- 20) Hayashida K, Kume N, Murase T, *et al* : Serum soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 (soluble LOX-1) as a novel marker for acute coronary syndrome. (submitted)

【血栓からみた動脈硬化とその治療】

Atherosclerosis and thrombosis

片岡 宏¹⁾・北 徹²⁾・堀内 久徳³⁾

Kataoka Hiroshi Kita Tohru Horiuchi Hisanori

Key words

atherosclerosis, platelet, thrombin

1. はじめに

粥腫破綻により抗血栓機能をもつ血管内皮細胞が失われると、コラーゲンを含む内皮下組織が露出する。そこに、速い流速下においてもコラーゲンに結合できる血小板が局所で凝集する。そして、凝固系は血小板の活性化に遅れて活性化される。内皮細胞が傷害された後の反応に関しては、参考文献1のビデオをぜひご参照いただきたい。この直視下の観察では、血小板血栓が形成され始めて約30秒遅れてわずかなトロンビンの形成が観察される。また、初期の血小板血栓が大変脆弱であることも伺えよう。このような血管障害により閉塞性の冠動脈血栓が形成されると急性心筋梗塞のような疾病を発症する。しかし、血栓形成が血管閉塞まで至らず、線溶系の亢進とのバランスにおいて、途中で止まってしまうこともある。そのような場合でも、血小板はPDGFをはじめとする種々の成長因子を局所で放出し、凝固系の活性化で形成されるトロンビンも細胞増殖活性を持っているので、内膜増殖に寄与する。

2. 血小板と凝固系活性化の ポジティブフィードバック制御機構 (図1)

血小板は非活性化状態で常に血中を循環しているが、一旦刺激がかかると、血小板自体がトロン

ボキサンA2を産生し、また、血小板濃染顆粒に貯えられているADPやセロトニンが放出される。さらに、トロンビンが凝固系の活性化により産生され、血栓に赤血球が巻き込まれると赤血球よりの大量のADPが血栓中に存在するようになる。これらはすべて血小板に対するアゴニストであり、同時に多くの血小板が爆発的に活性化される。

一方、活性化した血小板では、細胞の内側にあったphosphatidylserineが、形質膜上に現れる。凝固因子の活性化にはリン脂質は重要(図2)であり、格好の凝固の場を提供する。動脈硬化巣の細胞には組織因子が強く発現しており、粥腫破綻によって、血液は組織因子に接することになり凝固系は活性化される。

3. 抗血小板療法

アスピリンを中心とした抗血小板療法は心筋梗塞などのイベント発生に関しての予防効果が証明されている²⁾。アスピリン療法により約25%のイベントが抑制される。アスピリンはトロンボキサンA2産生を抑制することによって抗血小板作用を発揮する。血小板は、トロンボキサンA2受容体以外にも多くの受容体を持ち、そのいずれを介しても血小板は活性化され、凝集に向かう。我が国の臨床の場で広く用いられている薬剤は、いずれか一つをブロックするものが多い。チクロピジ

¹⁾ カリフォルニア大学サンフランシスコ校: University of California, San Francisco

²⁾ 京都大学医学研究科, 循環器内科: Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University

³⁾ 京都大学医学研究科, 老年内科: Department of Geriatric Medicine, Kyoto University

^{*)} 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 Fax: 075-751-3574 E-mail: horiuchi@kuhp.kyoto-u.ac.jp

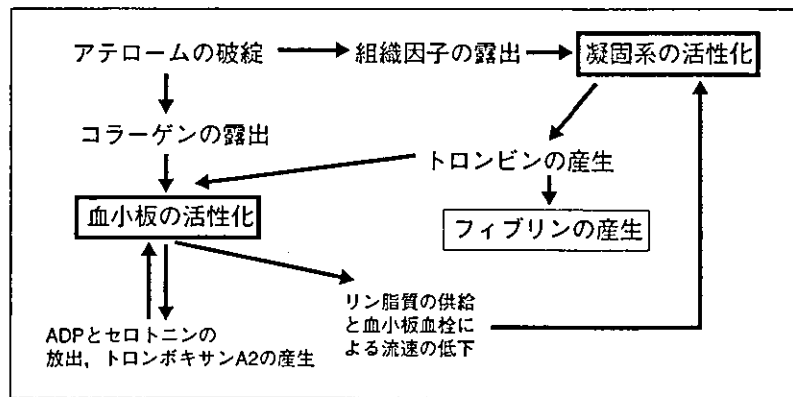


図1 アテロームプラーク破綻に伴う凝固系と血小板系の活性化：Positive feedback機構

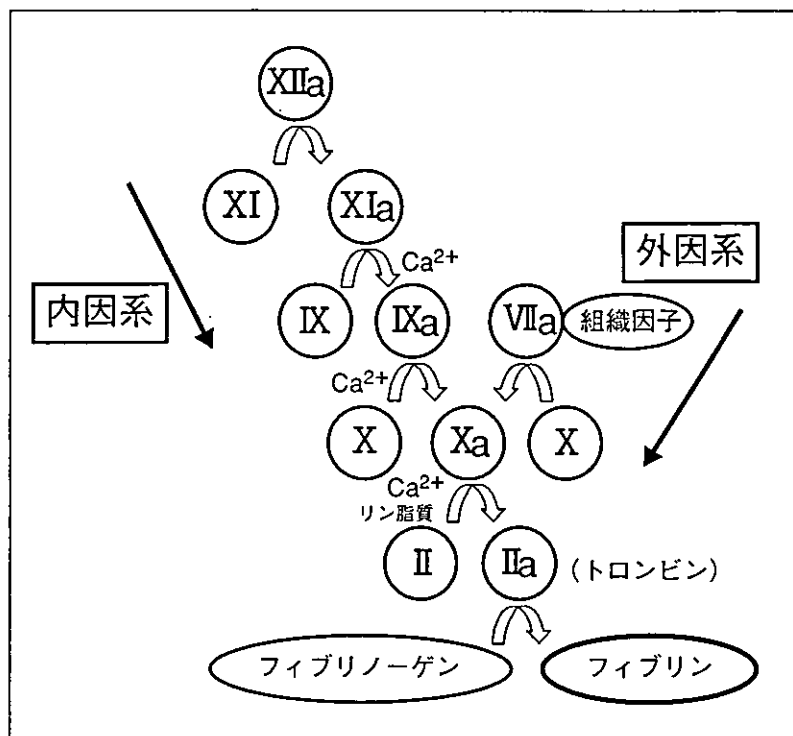


図2 凝固系の活性化機構

ンはADP受容体阻害剤であり，サルボグレラートはセロトニン受容体阻害剤である。多くの経路の中の一つを阻害することで臨床効果が得られているのは，血小板活性化は同時に爆発的におこり，すべての経路が相乗的に効いているからであろう。抗血小板療法に関してはイベント発症をエンドポイントに臨床効果が検証されていることが多く，動脈硬化の発症，進展を抑制するかどうかについては今後の研究を待たねばならない。

4. 血液凝固因子のトロンビン受容体ファミリーを介した細胞への作用

次に，凝固系と動脈硬化の関係を概観する。凝固系はトロンビンを最終産物とする一連の酵素反応である（図2）。最終産物であるトロンビンは血小板の強力なアゴニストであるが，フィブリノーゲンをフィブリンに変換することにより血液凝固を引き起こす。さらにトロンビンや活性化第X

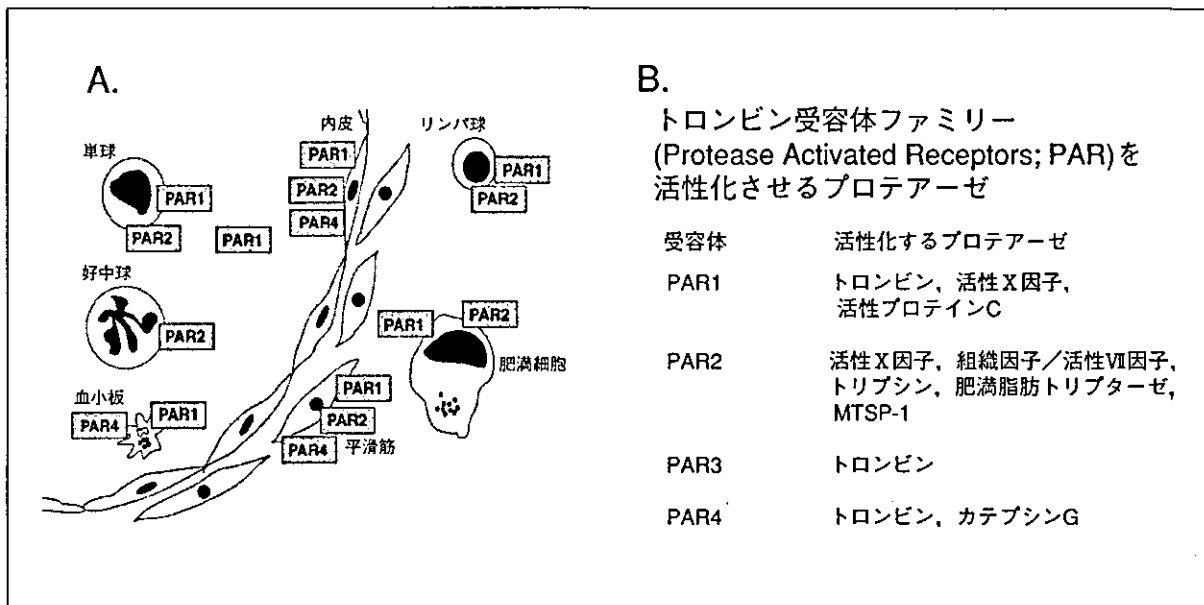


図3 PARの血管細胞での発現と活性化因子

因子は細胞表面に存在するトロンビン受容体ファミリーに直接作用する。トロンビン受容体は細胞外ドメインの一部がプロテアーゼで切断されることで露出されるペプチド配列がリガンドとして作用することで三量体G蛋白共役受容体として機能する³⁾。現在4つのトロンビン受容体PAR (Protease Activated Receptor)-1~4が同定されており、血管病変に関係する種々の細胞にPAR-1からPAR-4はさまざまな組み合わせで発現している(図3A)。それぞれの受容体はトロンビンだけでなく、凝固関連およびその他のセリンプロテアーゼで活性化される(図3B)。

5. 凝固因子/トロンビンの動脈硬化を促す細胞に対する作用

トロンビンは内皮細胞に作用して、顆粒中のP-selectinやvon-Willbrand factorを細胞表面に呈示させるほかVCAM-1, ICAM-1を転写レベルで発現誘導し血管障害部位で単球, 好中球の内皮への接着を促進させる。トロンビンはまたVE-カドヘリンなどの内皮細胞の細胞間接着を緩めて血管透過性を亢進させ接着した血球の浸潤を助ける。IL-8,

MCP-1などの炎症性サイトカインやPDGFその他の増殖因子もトロンビン刺激で内皮細胞に産生誘導され、それぞれ単球-マクロファージの活性化や血管平滑筋の増殖を促進する⁴⁾。

血管平滑筋細胞は動脈硬化巣での内膜肥厚の主な原因となる細胞でありその増殖を抑制することが血管壁の肥厚を抑え動脈硬化の有効な治療になる。トロンビンや活性化第X因子は血管平滑筋にそれぞれPAR1, PAR4およびPAR1, PAR2を介して作用し直接細胞増殖させるとともに種々の増殖因子を産生誘導する³⁾。

動脈硬化巣には泡沫化したマクロファージが集積している。マウスの動脈硬化モデルで先天性にマクロファージ増殖因子であるM-CSFを欠損したマウスを用いたり、後天的にM-CSFの受容体(c-fms)に対する阻害抗体によりマクロファージ活性を抑制することで実際に動脈硬化を抑制しうることが確かめられた^{5, 6)}。トロンビン等の凝固因子がマクロファージに作用すると細胞遊走や樹状細胞への分化が促進される。またマクロファージ自体からMCP-1などのケモカイン産生が誘導され、これらが協調して動脈硬化を進展させる。

6. 凝固活性の抑制と動脈硬化治療

血小板は growth factor の宝庫であり、また、凝固因子はトロンビン受容体ファミリーなどを介して、動脈硬化を促進する。そのため、動脈硬化進展抑制のため、凝固系の活性を抑制することが試みられている。

(1) TFPI (組織因子経路活性化阻害因子) :

TFPI は組織因子—活性化 VII 因子および活性化 X 因子の作用を阻害する。凝固系をその開始点に近いところで阻害することで強力な抗凝固作用がある。TFPI は抗血栓の他、腫瘍細胞の転移を抑制する目的でも試用されている。組織因子が動脈硬化巣の平滑筋、マクロファージに高発現していることは知られており、TFPI は、動脈硬化進展抑制に有用であると期待されている。実際、野生型に比べ TFPI の発現量が少ないと考えられる TFPI ヘテロ欠損マウスでは動脈硬化がより進展し、TFPI の遺伝子導入が動脈障害後の再狭窄を軽減させることが示されている⁷⁾。

(2) 活性化第 X 因子阻害剤 :

第 X 因子は組織因子と活性化第 VII 因子により活性化第 X 因子に変換されプロトロンビンをトロンビンに変換する。さらに活性化第 X 因子は PAR1 と PAR2 両方を刺激し内皮、平滑筋増殖を引き起こす。活性化第 X 因子阻害剤として DX-9065a が治験されておりラット頸動脈再狭窄モデルでは平滑筋増殖を抑制することで動脈硬化に一定の効果があることが確かめられている⁸⁾。

(3) Hirudin :

蛇唾液から得られる抗凝固剤であり特異的にトロンビンを阻害する。強力な抗凝固作用がありながら、アレルギー反応の頻度が低い抗血栓治療に用いられている。hirudin の投与がバルーン拡張後の再狭窄や心臓移植後の血管内膜肥厚を抑制することが報告されている。バルーン拡張後の初期の局所の炎症反応の抑制および長期的にはトロン

ビンの血管平滑筋細胞の増殖作用を阻害することが内膜肥厚、動脈硬化の進展抑制に寄与していると考えられる⁹⁾。

文 献

- 1) Falati S, Gross P, Merrill-Skoloff G, Furie BC, Furie B: Real-time *in vivo* imaging of platelets, tissue factor and fibrin during arterial thrombus formation in the mouse. *Nat Med* 8: 1175-1181, 2002.
- 2) Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
- 3) Coughlin SR: Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature* 407: 258-264, 2000.
- 4) Camerer E, Kataoka H, *et al.*: Genetic evidence that protease-activated receptors mediate factor Xa signaling in endothelial cells. *J Biol Chem* 277: 16081-16087, 2002.
- 5) Qiao JH, Tripathi J, *et al.*: Role of macrophage colony-stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol* 150(5): 1687-1699, 1997.
- 6) Murayama T, Yokode M, *et al.*: Intraperitoneal administration of anti-c-fms monoclonal antibody prevents initial events of atherogenesis but does not reduce the size of advanced lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 99(13): 1740-1746, 1999.
- 7) Westrick RJ, Bodary PF, *et al.*: Deficiency of tissue factor pathway inhibitor promotes atherosclerosis and thrombosis in mice. *Circulation* 103(25): 3044-3046, 2001.
- 8) Kaiser B, Paintz M, *et al.*: A synthetic inhibitor of factor Xa, DX-9065a, reduces proliferation of vascular smooth muscle cells *in vivo* in rats. *Thromb Res* 98(2): 175-185, 2000.
- 9) Holschermann H, Bohle RM, *et al.*: Hirudin reduces tissue factor expression and attenuates graft arteriosclerosis in rat cardiac allografts. *Circulation* 102(3): 357-363, 2000.

高齢者における診療ガイドライン 3

動脈硬化性疾患，高脂血症

堀内久徳 北 徹

ほりうち ひさのり，きた とおる：京都大学大学院医学研究科循環器内科

● はじめに

心筋梗塞や脳梗塞は，高齢になるにしたがい急激に発症頻度が増加する。高齢者においても若年者と同様の脂質管理による予防効果が得られるので，発症頻度の高い高齢者では，より多くのイベント発症の予防が期待できる。しかしながら，高齢になるにしたがい特有の問題も生じてくるので，バランスを考えて治療強度を決定する必要がある。

厚生省長寿科学研究の一環として「老年者の動脈硬化治療ガイドライン作成に関する研究」班が組織され，1998年に，高齢者高脂血症の治療ガイドラインが提案された。そのガイドラインでは，おおむね，高齢者のコレステロール値管理目標値が若年者より20 mg/dL 高めに設定された。しかしながら，そのガイドラインでは，参考にし得たデータの大半が欧米のものであり，わが国独自の調査研究が皆無に近いことが問題であった。最近，欧米でのデータがさらに充実し，かつ，KLIS (Kyushu Lipid Intervention Study)¹⁾，PATE (Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly)²⁾やJ-LIT (Japan Lipid Intervention Trial)³⁾など，わが国における調査研究の結果が発表されつつある。このような経緯をふまえ，厚生省長寿科学研究の一環として，高齢者高脂血症管理基準に関して再検討がなされ，2002年に報告された^{4,5)}。

● 高齢者高コレステロール血症の診療指針

長寿科学研究班での，検討の結果，65歳以上74歳以下の前期高齢者は2002年に改訂された日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患診療ガイドライン」(表1)⁶⁾をそのまま適用すべきであり，75歳以上の後期高齢者は，それぞれの患者ごとに主治医の判断にゆだねるのが適当と結論された^{4,5)}。動脈硬化学会のガイドラインでは，それぞれのもつ危険因子ごとに，総コレステロール値やLDL値などの管理目標値が示されている。男性では45歳以上，女性では55歳以上が加齢という危険因子の一つであり，65～74歳以下の高齢者の場合，他に危険因子をもたなくとも，管理目標値は総コレステロール値220 mg/dL未滿，LDL値140 mg/dL未滿ということになる。

● 高コレステロール血症治療の特徴と留意点 留意点を以下に列挙する。

1) 高齢者でもコレステロール降下療法は若年者と同程度に冠動脈イベントの相対リスクを下げる
海外の二次予防の大規模スタディである4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)⁷⁾，CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁸⁾の高齢者に焦点をあてたサブ解析では，65歳以上の高齢者に対しても，若年者と同様にスタチンはLDLコレステロール値を30%前後低下させ，同程度に心イベント発症を抑制することが示され

表 1 動脈硬化性疾患診療ガイドラインにある LDL コレステロール管理目標値
(2002 年, 日本動脈硬化学会より発表) 男性は 45 歳以上, 女性は 55 歳以上で「加齢」のリスクを一つもつので, 65 歳以上の高齢者はカテゴリー B1 以上となる。

患者カテゴリー			脂質管理目標値 (mg/dL)				その他の冠危険因子の管理		
	冠動脈疾患*	LDL-C 以外の主要冠危険因子**	TC	LDL-C	HDL-C	TG	高血圧	糖尿病	喫煙
A	なし	0	<240	<160					
B1	なし	1	<220	<140					
B2	なし	2	<220	<140					
B3	なし	3	<200	<120	≥40	<150	高血圧学会のガイドラインによる	糖尿病学会のガイドラインによる	禁煙
B4	なし	4 以上	<200	<120					
C	あり		<180	<100					

TC: 総コレステロール, LDL-C: LDL コレステロール, HDL-C: HDL コレステロール, TG: トリグリセリド
*: 確定診断された心筋梗塞, 狭心症とする。**: 加齢 (男性 ≥45 歳, 女性 ≥55 歳), 高血圧, 糖尿病 (耐糖能異常を含む), 喫煙, 冠動脈疾患の家族歴, 低 HDL-C 血症 (<40 mg/dL)

- ・原則として LDL-C 値で評価し, TC 値は参考値とする。
- ・脂質管理はまずライフスタイルの改善から始める。
- ・脳梗塞, 閉塞性動脈硬化症の合併は B4 扱いとする。
- ・糖尿病があれば他に危険因子がなくとも B3 とする。
- ・家族性高コレステロール血症は別に考慮する。

ている。70~82 歳, 平均 75 歳の高齢者でハイリスク患者約 5,800 例を対象としたプラバスタチンを用いた介入試験 PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) 研究では, 平均総コレステロール 217 mg/dL の群であるが, プラバスタチン群ではプラセボ群より冠動脈イベントの発症が 19% 抑制されている⁹⁾。

2) 高齢者の冠動脈イベントの発症頻度は若年者にくらべて高い

プラバスタチンを用いた大規模スタディのメタアナリシスでは, イベント発症抑制率は高齢者と若年者の間でそれほど変わらなかったが, 発症頻度は高齢者のほうが高かった。そのため, 一人の発症を予防するのに必要である治療すべき患者の数 (number needed to treat: NNT) は, 高齢者 23 に対し若年者 31 であり, 高齢者のほうが低かった¹⁰⁾。以上より, 高齢者におけるコレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制し, 高齢者のほうが若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので, 絶対リスクの抑制効果がより大きく, 若年者より大きな予防効果が期待できると考えられる。日本における大規模コホートスタディである J-LIT 研究の高齢者を対象にしたサブ解析におい

ても, 全例がシンバスタチンを服用している群であるが, 同じコレステロール値では, 若年者より明らかに高齢者において心イベントの発症が高いことがうかがえる (図 1)¹¹⁾。

3) コレステロール降下療法を始めて, 1~2 年で予防効果が認められる

動脈硬化の形成には長い年月を要すると考えられるが, 多くのスタディで, コレステロール降下療法の心イベント発症抑制効果は, 開始後 1~2 年で認められる。スタチンのプラーク安定化作用によるものと考えられ, 高齢者においても, スタチン療法の開始が遅すぎるということはない。

4) コレステロール降下療法は脳梗塞発症も予防する可能性が高い

高リスク一次予防患者を対象として, 脳卒中をエンドポイントの一つとして解析した ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)¹²⁾では脳卒中の発症を 27%, HPS (Heart Protection Study)¹³⁾では虚血性脳卒中の発症を 29% 減少させた。エビデンスが蓄積されている段階ながら, 脂質値管理により脳梗塞も予防できる可能性が高い。なお, わが国の冠動脈イベント発症率は欧米に比べて低い, 脳血管障害

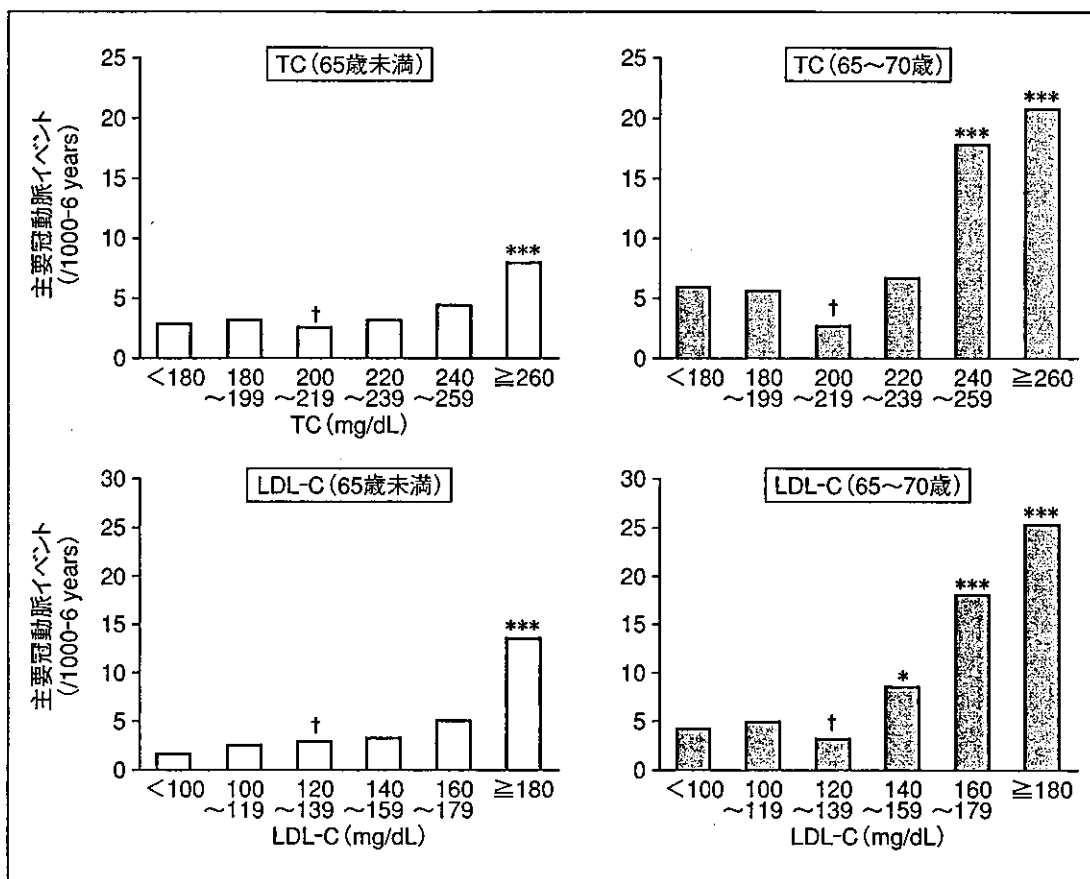


図 1 J-LIT におけるシンバスタチン投与中の平均総コレステロール値 (上段) および LDL コレステロール値 (下段) と主要心血管イベント (心臓死および急性心筋梗塞) 発症の関係
 総コレステロール値および LDL コレステロール値が上昇するに伴いイベント発症は増加し、また、同じ値では高齢者のほうが若年者より発症頻度が高い。(文献 11 より改変)
 †: 基準値, *: $p < 0.05$, ***: $p < 0.001$

表 2 高齢者高脂血症診療の指針

A. 長寿科学研究班における報告書 (2002 年度) における高齢者高コレステロール血症の治療指針

前期高齢者 (65~74 歳): 2002 年に改訂された成人対象の日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患診療ガイドラインに準拠する

後期高齢者 (75 歳以上): それぞれの患者ごとに判断する

B. 高齢者高コレステロール血症治療の留意事項

- (1) 高齢者でも、コレステロール降下療法は冠動脈イベント発症を若年者と同様に抑制する。高齢者におけるコレステロール降下療法は、高齢者の方が若年者より冠動脈イベント発症の頻度が高いので、絶対リスクの抑制効果がより大きく、若年者より大きな予防効果が期待できる
- (2) 薬物代謝に重要な肝・腎機能は高齢になるに従い低下する。そのため、高齢者に薬物療法を施行する場合には、副作用の出現などによりきめ細かな注意を要する

(文献 4 より改変)

の発症率はあまり差がない。

5) 超高齢者では、血清コレステロール値と死亡率が逆相関する

欧米の研究では、85歳以上の超高齢者では、血清コレステロール値が低い群で、感染症や悪性腫瘍による死亡が増加し、総死亡率も増加するという調査結果¹⁴⁾が報告されている。また、Honolulu スタディの一環として、75~93歳(平均78歳)の日系米人を対象とした調査結果が報告され、平均総コレステロール値149 mg/dLの群は、平均178 mg/dL, 199 mg/dL, 232 mg/dLの群にくらべて死亡率が高いことが報告された¹⁵⁾。後期高齢者においては、健康状態・栄養状態等の個人差が大きく、低い血清コレステロール値は、悪化した健康状態・栄養状態等を反映している可能性がある。そのため、後期高齢者では、冠動脈イベント発症率の上昇は予想されるが、血清コレステロール値はそれぞれの患者の状況を把握し、最適の治療を主治医が決定するのがよいであろう。

6) 高齢者では薬物代謝に重要な肝・腎機能が低下傾向にあり、薬物療法は慎重に施行すべきである

● まとめ

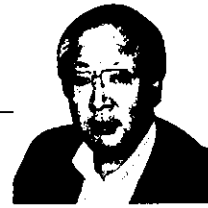
わが国の高齢者高コレステロール血症の診療指針は表2のようにまとめられよう^{4,5)}。

文献

- 1) The Kyushu Lipid Intervention Study Group. *J Atheroscler Thromb* 2000 ; 7 : 110-21.
- 2) Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, Saito Y, Ishikawa T, Nakamura H, et al. *J Atheroscler Thromb* 2001 ; 8 : 33-44.
- 3) Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Nakaya N, Oikawa S, et al. *Circ J* 2002 ; 66 : 1087-95.
- 4) 北徹, 松澤佑次, 馬淵宏, 板倉弘重, 横山光宏, 横山信治ほか. 長寿科学総合科学研究報告書. 高齢者高脂血症の長期予後に関する研究. 2002.
- 5) Horiuchi H, Matsuzawa Y, Mabuchi H, Itakura H, Sasaki J, Yokoyama M, et al. *Gerit Geront Int* 2004 (in press)
- 6) <http://jas.umin.ac.jp/>
- 7) Miettinen TA, Pyorala K, Olsson AG, Musliner TA, Cook TJ, Faergeman O, et al. *Circulation* 1997 ; 96 : 4211-8.
- 8) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, Johnstone DE, Timmis G, Mitchell J, et al. *Ann Intern Med* 1998 ; 129 : 681-9.
- 9) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. *Lancet* 2002 ; 360 : 1623-30.
- 10) Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. *Circulation* 2000 ; 102 : 1893-900.
- 11) Horiuchi H, Kita T, Mabuchi H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Nakaya N, et al. *J Am Geriat Soc* 2004 (in press)
- 12) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-58.
- 13) Heart Protection Study Collaborative Group. *Lancet* 2002 ; 360 : 7-22.
- 14) Weverling-Rijnsburger AWE, Blauw GJ, Lagaay AM, Knock DL, Meinders AE, Westendorp RGJ. *Lancet* 1997 ; 350 : 1119-23.
- 15) Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. *Lancet* 2001 ; 358 : 351-5.



日本人のメタボリックシンドロームとは



II. メタボリックシンドロームの臨床

1. メタボリックシンドロームと粥状動脈硬化

Kita Toru
北 徹*

*京都大学大学院医学研究科内科系内科学講座循環器内科

◎◎◎
◎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・運動不足によるエネルギー消費不足によって惹起される内臓脂肪蓄積を上流としたメタボリックシンドローム(インスリン抵抗性を中心に、高脂血症、高血圧、耐糖能異常、糖尿病などを引き起こす)が増加の一途をたどり、最終的には粥状動脈硬化を引き起こし、結果として急性冠症候群を起こしてることが明らかにされ、臨床上大きな問題となってきた。

一方、実験的に動物に高コレステロール食を与えると粥状動脈硬化を生じ、コレステロールと粥状動脈硬化の関係が明らかにされたことにより、さらにヒトにおいてもこの結果が当てはまるかが問題であった。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を引き起こすことから、その関係がヒトでも明らかにされてきた。粥状動脈硬化病変の進展を基盤にして血管内腔狭窄が惹起され、心血管イベントの発症へとつながるが、近年不安定プラークの破綻とそれに伴う血栓形成が直接的に心血管イベントに関わり、急性冠症候群と呼ばれるようになってきた。むしろ、LDL-コレステロールの蓄積、つまり量的問題は確かであるが、レムナントリポタンパク、small dense LDL、酸化LDLといったリポタンバ

クの質的問題が関与していることが、明らかにされてきている。レムナントリポタンパク、small dense LDL、酸化LDLといったリポタンパクが、不安定プラーク形成にも大きく関与している。メタボリックシンドロームは基本的にインスリン抵抗性を伴うが、その結果リポタンパクリパーゼの活性化が起こりにくく、レムナントリポタンパク、small dense LDLなどが生じてくる。つまり、メタボリックシンドロームでは、リポタンパクの質的変化が促進されやすくなることが次第に明らかにされてきた。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分子機序を基礎に、今後、メタボリックシンドロームがいか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

Gerrityらは、ブタに高コレステロール食を与え続けることにより、粥状動脈硬化病変の成り立ちについて位相差電子顕微鏡を用いた観察を行った¹⁾。まず肉眼的に、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。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の濃度勾配を単球に存在するその受容体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、さらにレムナントリポタンパク、酸化LDLなどを取り込み泡沫化し、泡沫細胞になり、その集簇がいわゆる脂肪線条

度が高いこと¹⁰⁾と無縁ではないであろう。Small dense LDLは酸化変性を受けやすいことが示されており、粥状動脈硬化を進展させると考えられている。Small dense LDLは、中性脂肪の豊富な大型のVLDLから代謝過程で生じるが、メカニズムは明らかでないが血中クリアランスの悪い大型のVLDLからsmall dense LDLが生じることが既に知られている。VLDLの異化を促進するには、リポタンパクリパーゼが必須であるが、その作用が弱いとVLDLの異化が遅延して、中性脂肪の豊富な大型のVLDLが生じることになる。この状態は、インスリン抵抗性の結果と考えられている。したがって、メタボリックシンドロームの病態がこれに当てはめられることになる。またこのような状態では、VLDLの代謝遅延の結果レムナトリポタンパクが増加し、これもMφの泡沫化に関与する。

●●● ●●● Mφの泡沫化 ●●●

Mφ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、胞体内にはレムナトリポタンパク、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*の研究の結果証明されてきた。この謎を解決したのが、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¹¹⁾。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。どのような機構で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、生体内での酸化LDLの存在が証明できた¹²⁾。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(図3)^{13,14)}。Sawamura, Kume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を見出した¹⁵⁾。LOX-1はMφにも存在するが、いず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にも反応することから、血管機能を制御することを示唆している。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Mφ、血管平滑筋細胞に発現することが明らかになった¹⁶⁾。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¹⁷⁾。

Scavenger受容体class A (CD204)のknockout mouseの成績から、1つひと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。

PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ)は、脂肪細胞の分化や細胞による脂質の取込みの調節に重要な役割をもっている。Evanceのグループは、泡沫細胞の起源である単球において、酸化LDLを介した様々な作用にPPAR-γがどのように関わるかについて興味深い結果を発表した^{18,19)}。すなわち、LDLが酸化変性を受けることにより9-HODE, 13-HODEなどのような代謝産物が生成され、これらの代謝産物はMφのPPAR-γのアゴニストとして働くことにより、それが関わる遺伝子群の発現を誘導する。その中の1つとして、CD36のようなscavenger受容体の発現を誘導することにより、酸化LDLの取込みを増加させる。この結果は、Mφが酸化LDLを取り込み続ける機構を説明できることになった。

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トリポタンパクや、β VLDL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。したがって、Ⅲ型高脂血症、糖尿病、メタボリックシンドロームなどの血管病変は、少なくともmacroangiopathyに関しては、β VLDLあるいはIDLなどレムナ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。

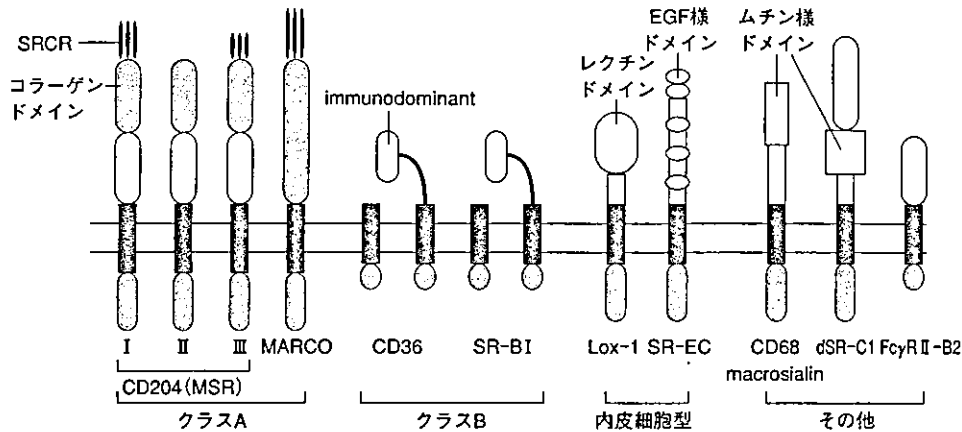


図3 スカベンジャー受容体ファミリー(文献22より改変引用)

- ①クラスA: コラーゲンドメインをもち3量体構造をとる。
MSR(macrophage scavenger receptor) I, II, III*, MARCO(macrophage receptor with collagenous structure).
 - ②クラスB: 2つの膜貫通領域をもち、カベオラ(caveolae)内に存在する。
CD36, SR-BI(scavenger receptor type B-I).
 - ③内皮細胞型: 内皮細胞よりクローニングされたもの。
Lox-1(lectin-like oxidized receptor-1): レクチンドメインを有する, SR-EC(scavenger receptor expressed by endothelial cells): EGF様ドメインを有する。
 - ④その他
CD68/macrosialin: ムチン様ドメインを有する, dSR-C1: CCP(complement control protein)という特徴的な配列をもつ, FcγR II-B2(macrophage Fc receptor for IgG).
- *MSR I, II, IIIは共通遺伝子からalternative splicingによって生ずる。

●●●●
●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、Kumeらにより明らかにされてきた^{4,5)}。したがって、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を発現させることを見出している。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に働くことと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²⁰⁾。可溶性LOX-1が存在するが²¹⁾、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。

●●●●
●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メタボリックシンドロームは、前述したように内臓脂肪蓄積がその上流にあり、その結果インスリン抵抗性を中心に高血圧、高脂血症、耐糖能異常、糖尿病などが生じる病態として考えられている。したがって、インスリンの作用不足は、様々な形で粥状動脈硬化を進展させると考えられる。また、本稿では述べなかったが、脂肪細胞自身が様々なアディポサイトカインを分泌し、それ自身の分泌量の増減が直接血管構成細胞に作用し、病変の進展増悪に関与するデータが蓄積されつつある。今後は、メタボリックシンドローム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。

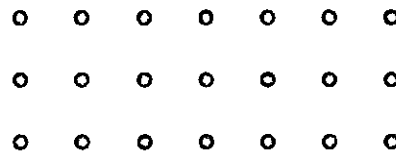


献

- 1) Gerrity, R. G., Naito, H. K., Richardson, M. et al. : Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *Am. J. Pathol.* **95** : 775-792, 1979
- 2) Ross, R. : The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. *Nature* **362** : 801-809, 1993
- 3) Cybulsky, M. I. and Gimbrone, M. A. Jr. : Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* **251** : 788-791, 1991
- 4) Kume, N., Cybulsky, M. I. and Gimbrone, M. A. 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
- 5) Kume, N. and Gimbrone, M. A. Jr. : Lysophosphatidylcholine transcriptionally induces growth factor gene expression in cultured human endothelial cells. *J. Clin. Invest.* **93** : 907-911, 1994
- 6) Murayama, T., Yokode, M., Kataoka, 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.* **340** : 115-126, 1999
- 8) Austin, M. A. et al. : Low density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *JAMA* **260** : 1917-1921, 1988
- 9) Libby, P. : Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* **91** : 2844-2850, 1995
- 10) Iwai, M. et al. : Abnormal lipoprotein composition in normolipidemic diabetes patients. *Diabetes Care* **13** : 792-796, 1990
- 11) Goldstein, J. L., Ho, Y. K. et al. : Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **76** : 333-337, 1979
- 12) Kita, T., Nagano, Y., Yokode, M. et al. : Probucol prevents the progression of atherosclerosis in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit, an animal model for familial hypercholesterolemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **84** : 5928-5931, 1987
- 13) Arai, H. et al. : 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.* **159** : 1375-1382, 1989
- 14) Kodama, T. et al. : Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen-like coiled coils. *Nature* **343** : 531-535, 1990
- 15) Sawamura, T., Kume, N., Aoyama, T. et al. : An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* **386** : 73-77, 1997
- 16) Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S. et al. : Expression of lectin-like oxidized LDL receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* **99** : 3110-3117, 1999
- 17) Kita, T. : LOX-1, a possible clue to the missing link between hypertension and atherogenesis. *Circ. Res.* **84** : 1113-1115, 1999
- 18) Nagy, L. et al. : Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPAR γ . *Cell* **93** : 229-240, 1998
- 19) Tontonoz, P. et al. : PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* **93** : 241-252, 1998
- 20) Kataoka, H., Kume, N., Miyamoto, S. 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.* **21** : 955-960, 2001
- 21) Murase, T., Kume, N., Kataoka, H. et al. : Identification of soluble forms of lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20** : 715-720, 2000
- 22) 南 学, 久米曲昭, 北 徹 : plaque vulnerability と内皮細胞. *Mebio* **16** : 32-38, 1999

動脈硬化診療における メタボリックシンドロームの将来展望

北 徹 京都大学大学院医学研究科内科系専攻内科学講座循環器内科学 教授



SUMMARY

粥状動脈硬化性疾患の最終像は、心筋梗塞・脳血管障害・大動脈瘤・閉塞性動脈硬化症などで人はしばしば生命の危機に陥る。その危険因子として、Framingham 研究以来、高脂血症、糖尿病・耐糖能異常、高血圧、肥満、喫煙が指摘されてきた。なかでも、欧米ではコレステロールがその危険因子として注目されてきた。その遺伝子異常の典型である家族性高コレステロール血症は、高 LDL 血症と早発性動脈硬化の結果生じる心筋梗塞を特徴とする疾患である。その原因が Goldstein・Brown 博士により LDL 受容体異常によることが明らかにされ、それ以降 LDL を中心とした粥状動脈硬化発症メカニズムの解明・高脂血症の治療法の確立が一挙に進んだのは周知の通りである。一方、機械文明の発達でもたらされる、過栄養・運動不足は、内臓脂肪蓄積をもたらし、結果として内臓脂肪細胞の機能異常を引き起こし、糖尿病・脂質代謝異常・高血圧・高尿酸血症などの合併病態を惹起する。いわゆるメタボリックシンドロームの増加に繋がる。本稿では、粥状動脈硬化診療におけるメタボリックシンドロームのもたらす影響、その対策について概説する。

過栄養・運動不足いわゆる生活習慣と大いに関連して引き起こされる、メタボリックシンドロームの頻度は増加の一途を辿っている。その上流にある、内臓脂肪蓄積は、結果として内臓脂肪細胞の機能異常をもたらす、糖尿病・脂質代謝異常・高血圧・高尿酸血症などの合併病態を引き起こし、最終的には粥状動脈硬化を惹起するという考

えが、2004年5月に行われた NIH・WHO のコンセンサスカンファレンスで合意された。一方、1995年松澤氏を班長とする厚生労働省の研究班は、心筋梗塞・脳梗塞の発症原因を調査した結果、高コレステロール血症はそれ自体、高リスクであったが、それを除いた、高 BMI・高血圧・高血糖・高中性脂肪血症は、その3つ以上が重な