

特集 不安定プラークの病態と診断

1

不安定プラークの
分子機構福田大受^{1,2)}, 相川真範¹⁾

1) ハーバード大学医学部 Brigham and Women's 病院 循環器科

2) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管病態医学

動脈硬化を基盤とする心血管疾患は世界中で増加の一途をたどっている。近年では、atherothrombosisと総称される、動脈硬化プラークの破綻に引き続く血栓形成と、それによる血管閉塞によって生じる病態が重要視されている。血栓性の急性合併症は、生命や quality of life にかかわる重大イベントにつながるものが多く、再発や他の部位での発症の可能性も高い。よって、血栓性合併症が発生する前に診断し、予防することが求められる。しかし、動脈硬化プラークの不安定化と破綻は、血管の狭窄度ではなく、病変の性状に関係して発生するため、臓器虚血をスクリーニングするために従来行われてきた運動負荷や血管内腔を描出する血管造影は、プラークの「質と量」を評価する手段として必ずしも有効ではない。このプラークの「質と量」を評価し、不安定プラークを発見・診断するためのさまざまな試みが行われている。とくに、血管生物学の進歩により、動脈硬化性疾患の発症・進展に炎症が関与することが明らかとなり、これを画像化するための分子イメージング (molecular imaging) が注目されている。本章では、動脈硬化病変の不安定化のメカニズムと、それを利用した分子イメージングの現状と今後の展望について概説する。

血管の炎症と動脈硬化

動脈硬化が炎症性疾患であることはすでに19世紀にVirchowが指摘している。動脈硬化発症の機序はいまだ十分に解明されたとはいえないが、近年さまざまなアプローチで、その病態の理解が進んできている。筆者らの研究室では、血管の炎症におけるマクロファージの役割について注目し、研究を続けてきた。

炎症とマクロファージ

動脈硬化は高血圧・高脂血症・糖尿病などの危険因子の存在下で生じた血管内皮障害を契機とした炎

症反応に起因する¹⁾。傷害を受けた血管内皮は、単球の走化因子である単球走化性蛋白質-1 (monocyte-chemoattractant protein-1; MCP-1) や、インターロイキン-6 (interleukin-6; IL-6) などのケモカインおよびサイトカインや、E-セレクトリン、P-セレクトリン、細胞接着分子-1 (intercellular adhesion molecule-1; ICAM-1)、血管細胞接着分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) などの接着因子を発現するようになる²⁾。これにより白血球の血管壁への接着が起こり、単球やTリンパ球、好中球などの炎症細胞が血管壁へ浸潤する³⁾。

プラーク形成には細胞成分ではマクロファージがとくに重要な役割を果たしている。血管壁内に浸潤した単球は、マクロファージへ分化する。動脈硬化病変における

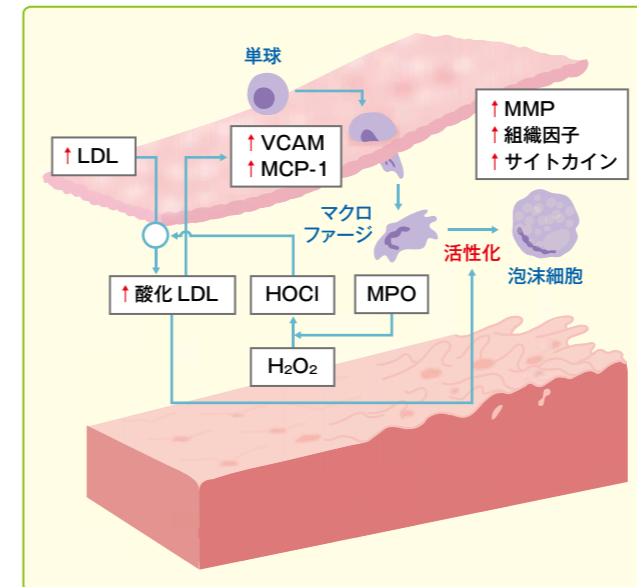


図1 単球の血管内への侵入とマクロファージ分化・活性化 (文献⁷⁾より引用改変)

酸化ストレスにより内皮細胞の細胞接着因子やケモカインの発現が増加し、血液中の単球の血管壁内へ侵入を促し、マクロファージへの分化が起こる。マクロファージはMPOの発現を通じ、酸化ストレスを増幅させ、マクロファージの活性化や、さらなる内皮細胞活性化を誘導する。またマクロファージは、さまざまな炎症性物質 (MMP など) を産生し、プラークの不安定化に関与する。

マクロファージの活性化には、高脂血症がとくに重要である。血管壁に浸潤した過剰のLDLは、酸化修飾を受け、内皮細胞の傷害を惹起する原因となる。またマクロファージはスカベンジャー受容体を介して酸化LDLを取り込み、泡沫細胞化する⁴⁾。他、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor- α ; TNF- α)、IL-1などのサイトカインを放出し、血管局所での慢性炎症を惹起する。酸化ストレスや種々のサイトカインなどの刺激は、マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase; MMP) などの蛋白質分解酵素の分泌を介し、不安定化にも関与している⁵⁾ (図1)。病変内のマクロファージは増殖することも知られ⁶⁾、炎症の増幅に関与すると考えられる。酸化LDLがマクロファージの増殖を誘導することも示唆されている。また、酸化LDLやサイトカインの刺激は、平滑筋細胞の活性化や形質転換も誘導し、病変の進展に寄与する。

動脈硬化病変の不安定化と破綻

動脈硬化プラークの不安定化と破綻は、急性血栓性閉塞の引き金であり、急性冠症候群 (acute coronary

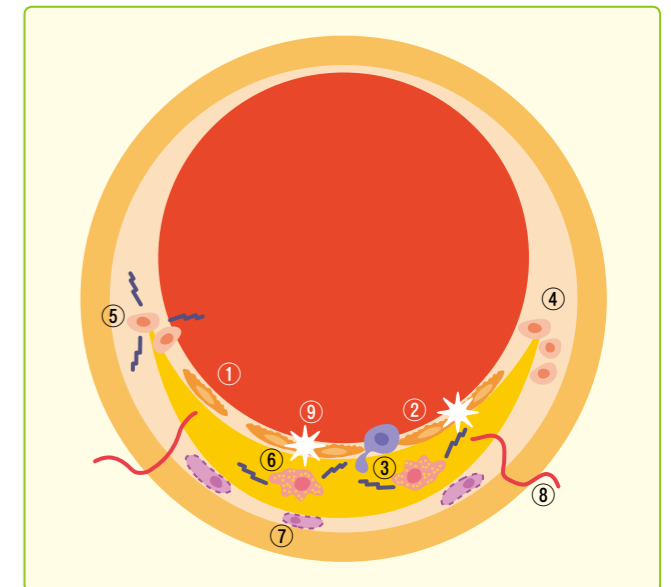


図2 不安定プラークの特徴

①線維性被膜の脆弱化、②内皮障害、③マクロファージの浸潤・泡沫化、④炎症細胞の活性化、⑤MMP、サイトカインなどの産生・分泌、⑥脂質コアの拡大、⑦血管平滑筋のアポトーシス、⑧血管外膜における血管新生、⑨微小石灰化。これらの所見を有するプラークが不安定プラークと考えられる。

syndrome; ACS) の病態の解明や、診断・治療の側面から注目されている。しかし、プラークの不安定化のメカニズムは、まだ不明な点が多い。一般的に、プラーク破綻は、血管の狭窄度ではなく、病変の性状に関係する。すなわち、脂質含有量が多く線維性被膜が菲薄な lipid-rich プラークに起こりやすいとされている⁷⁾。不安定なプラークは、内皮細胞の傷害による炎症性細胞の浸潤、アポトーシスを主体とした平滑筋細胞の減少、プラーク内血管新生が特徴とされる。また、活性化した炎症細胞や内皮細胞、平滑筋細胞がMMPなどの蛋白質分解酵素を産生することで、線維性被膜を含む血管壁の構造を脆弱なものとする。筆者らの研究室では、ヒト動脈硬化プラークや実験的動脈硬化病変のマクロファージがMMPファミリーのプロテアーゼを産生することを報告している⁸⁾。また、動脈硬化病変におけるアポトーシス⁹⁾や血管新生¹⁰⁾、さらに石灰化¹¹⁾もプラーク破綻の引き金になることが報告されている (図2)。

最近、筆者らは、Notchシグナル伝達系のリガンドのひとつであるdelta-like 4 (Dll4) がマクロファージの活性化を介して、動脈硬化病変の増大や不安定化を促