

図1 血管内皮細胞の機能障害
内皮細胞機能が障害されると、細胞接着性、血管透過性、血栓形成性の亢進を生じる。

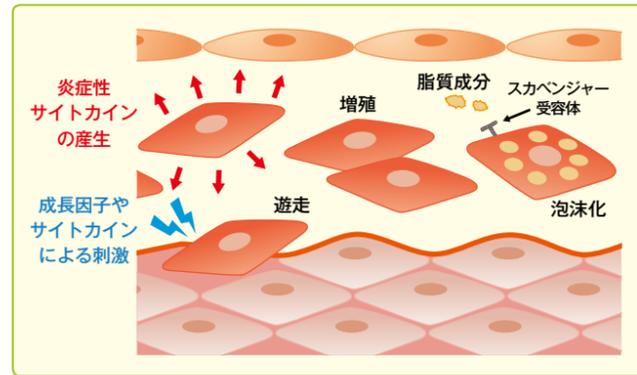


図2 血管平滑筋細胞の活性化
成長因子やサイトカインの刺激を受けた平滑筋細胞は活性化し内皮下に遊走して増殖し、自身も炎症性サイトカインを産生して炎症を助長する。スカベンジャー受容体を介して脂質成分を取り込み泡沫化する。

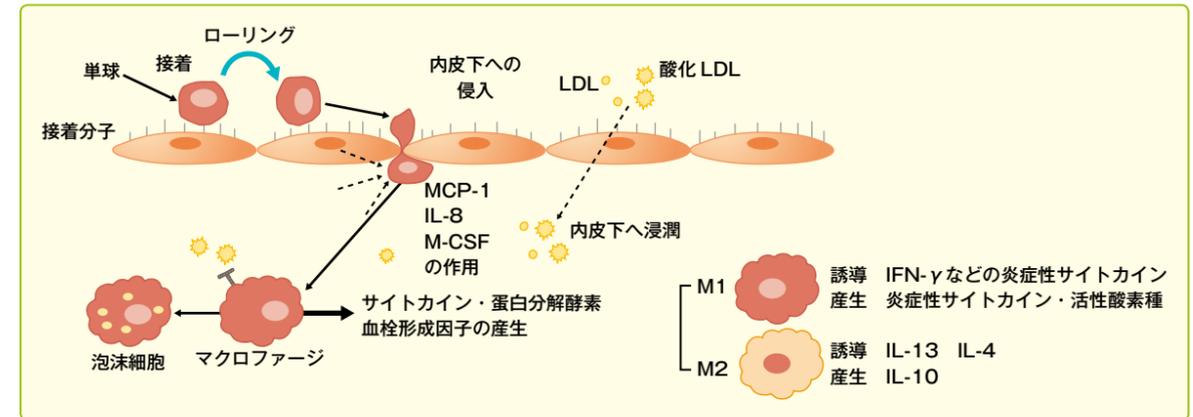


図3 動脈硬化病変の単球・マクロファージ
単球は血管内皮に接着し、MCP-1、IL-8、M-CSFの作用により内皮下に侵入し、マクロファージに分化する。マクロファージはサイトカインなどを産生するほか、酸化LDLなどの脂質成分を取り込み泡沫細胞となる。マクロファージは性質によりM1、M2に分類されるが、動脈硬化病変内ではM1優位となっている。

receptor class A (SR-A), CD36, lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) などのスカベンジャー受容体を介して取り込まれ、平滑筋細胞も泡沫細胞となる。泡沫細胞化した血管平滑筋細胞は、細胞死を生じることや、隣接する平滑筋細胞を刺激して増殖させること、プラーク石灰化を生じることにより、動脈硬化病変の進展に寄与する⁴⁾ (図2)。

粥状動脈硬化病変に認められる炎症細胞

単球・マクロファージ

血液中の単球はセレクチンと細胞表面の糖鎖で結合し、まず血管内皮の表面を転がるローリングが生じる。内皮に接触することで血球は活性化され、接着分子と結合するインテグリンファミリー分子を発現し、内皮細胞とのさらに強固な接着が生じる。血液中の単球は、ケモカインである単球遊走因子 (monocyte chemoattractant protein-1; MCP-1) の受容体 CCR2 (C-C chemokine receptor type2) を発現しており、MCP-1に誘導されて血管の炎症部位に集積する。血管壁に接着したこれらの細胞は、活性化された内皮細胞、平滑筋細胞、マクロファージから産生される MCP-1, interleukin-8 (IL-8) や macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) などの作用により壁内へ侵入する。内皮下に侵入した単球はマクロファージに分化する。マクロファージは炎症関与形式から炎症性の

M1 (古典的活性化マクロファージ) と抗炎症作用を持つ M2 (代替的活性化マクロファージ) に分類されるといわれている。M1 マクロファージは、interferon (IFN) - γ などの炎症性サイトカインで活性化され、炎症性サイトカインや ROS を産生する。一方 M2 マクロファージは、IL-4 や IL-13 で活性化され、抗炎症作用を持つ IL-10 を産生する。M1, M2 という性質の極性は、周囲の環境の影響を受けて変化するが、動脈硬化病変では、脂質成分の影響を受け M1 優位となる⁵⁾。動脈硬化病変内のマクロファージは、サイトカインを分泌して病変の炎症に関与するほか、酸化 LDL などの脂質成分を取り込み泡沫細胞となり、脂質コアを形成して病変を進展させる⁶⁾。マクロファージによる脂質成分の取り込みにも、細胞膜表面の SR-A, CD36, LOX-1 など、複数のスカベンジャー受容体が関与するといわれている (図3)。取り込まれたリポ蛋白に含まれるコレステリルエステルはリソソームで遊離脂肪酸と遊離コレステロールに加水分解される。遊離コレステロールは小胞体で再エステル化されて蓄積されることにより、コレステリルエステルに富む泡沫細胞が形成されるものと考えられる。マクロファージは、取り込んだ酸化 LDL を T 細胞に提示する、抗原提示細胞としての機能も持つ。

このような、単球の内皮下への侵入、マクロファージへの変化は、動脈硬化病変の進展に伴い常に認められると考えられていた。しかし最近、マクロファージの動脈硬化病変内での挙動に関して新しい説が報告された。Robbins ら

による脂質異常症モデルマウスを用いた研究によると、動脈硬化病変内のマクロファージは4週間ほどでターンオーバーしており、新しいマクロファージは、単球が浸潤して新たに変化するものより、動脈硬化病変内のマクロファージが増殖したものが優位であると報告された⁷⁾。この増殖には、スカベンジャー受容体 SR-A が関与していると考えられる。このマクロファージの自己複製は、今後新しい動脈硬化の治療標的となる可能性もある。

リンパ球

リンパ球は主に細胞性免疫を担う T 細胞と液性免疫を担う B 細胞、抗原特異性を持たないナチュラルキラー細胞などで構成されている。T 細胞には表面に CD4 を発現する Th1, Th2, Th17 細胞と、CD8 を発現するキラー T 細胞の他、制御性 T 細胞 (regulatory T cell), ナチュラルキラー T 細胞 (NKT 細胞) などの集団がある。ヒトおよび脂質異常症モデルマウスの動脈硬化病変には CD4 陽性・CD8 陽性 T 細胞両者が含まれるが、CD4 陽性 T 細胞のほうが優位であるといわれている。ヒトの動脈硬化病変では、全細胞成分の 10~20% の T 細胞球が存在し、特に線維性キャップやプラークショルダー (境界部) に集積していると報告されている。

CD4 陽性のリンパ球のうち、Th1 細胞は IL-12 の作用により分化し IFN- γ を産生し、キラー T 細胞やマクロファージを活性化する。Th1 細胞の産生する IFN- γ は、コラーゲン線維の産生抑制、MHC クラス II 分子の発現増強、蛋

白分解酵素とサイトカインの分泌亢進、接着分子の発現増強、炎症性サイトカインの発現誘導、マクロファージや内皮細胞の活性化などの作用を持ち、動脈硬化病変を進展させる³⁾。これは、IFN- γ を欠損させた脂質異常症モデルマウスでは病変形成が抑制され、IFN- γ や Th1 細胞分化を誘導する IL-12 を投与した脂質異常症モデルマウスでは病変形成が増強されることから示されている。

Th2 細胞は IL-4 の作用により分化し、IL-4 を産生し、B 細胞を活性化し液性免疫を調節する。Th2 細胞に関連する IL-4 はヒトの動脈硬化プラークではあまり認められない。動物実験では、Th2 細胞は動脈硬化を増強する作用を持つという報告と、抗動脈硬化作用を持つ、または特別影響しないとする報告の両方があり、明らかになっていない。

CD4 陽性 T 細胞には他に、自己免疫に関与するとされ、IL-6 や TGF- β により分化し IL-17 を産生する Th17 細胞がある。動脈硬化病変では、IL-17 の遺伝子発現が少量だが認められる。しかし Th17 細胞も、動脈硬化病変を増強するのか、抗動脈硬化作用を持つのか明らかになっていない。

CD4 はクラス II 主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex; MHC) 分子に対する結合性を持ち、クラス II MHC 分子に提示された抗原ペプチドに反応性を示す。CD8 はクラス I MHC 分子に対する結合性を持ち、クラス I MHC 分子に提示された抗原ペプチドに反応性を示す。