



## 「動脈硬化症の新しい診断、治療、予防法の開発に向けた病理学からのアプローチ」

国立病院機構 福岡東医療センター 研究教育部  
九州大学（名誉教授、病理病態学分野）  
居石 克夫

動脈硬化は年齢とともに進行し、脂質異常症、高血圧、糖尿病、肥満等の種々の生活習慣病や喫煙等の生活習慣により促進されます。動脈硬化を基盤に発症する血管病は、死亡の原因となったり著しい生活の質的低下をもたらします。動脈硬化は「何故」、「どのようにして」、「どこに起こるのか」について進めてきた私達の研究成果の一部を紹介し、この分野における病理学的研究を基礎に展開されている臨床での具体的な応用例について述べます。

### ● はじめに

動脈硬化は、幼児・小児期から既に発生し、年齢とともに次第に進展して心筋梗塞、脳卒中（脳梗塞と脳出血）、大動脈瘤や末梢動脈閉塞症等の動脈硬化症の原因となります。我国では、脳卒中と心筋梗塞による死亡頻度を併せると、第1位の癌による頻度とほぼ同じ30%弱を占め、それぞれ第2、3位の死因となっています。さらに、最近のWHOの死因統計では、欧米では心筋梗塞を筆頭に動脈硬化症が死因として最も重要な疾患であることが明らかになっています。従って、超高齢化社会を迎えている我国では、動脈硬化症の早期診断、適正な治療や予防法の確立が医学的のみならず社会的な緊急課題の一つとなっています。

### ● 動脈硬化症は動脈内膜の炎症を基盤に発生、進展する

私達は、ヒト剖検例や動脈内膜剥離術により得られた組織ならびに遺伝子改変により作成した動脈硬化動物モデルを用いて、動脈硬化症の発生、進展機序を病理形態学的に、また分子病理学的に検討しています。ヒト動脈硬化の発生、進展には年齢、性別（男性）とともに脂質異常症（高脂血症）、高血圧、糖尿病や慢性腎臓病等の多要因が関与していることが明らかになりました。動物モデルを用いた研究から、血管壁を構成する内皮細胞や平滑筋細胞は、酸化脂質等の刺激により炎症誘導因子を産生し、血液中の白血球、とりわけマクロファージやリンパ球の遊走を促進して動脈硬化病変が惹起されることが示されました。これらの病理学的研究成果により、動脈硬化は、種々の傷害・刺激因子に対する動脈内膜と血液との炎症性相互反応を基盤として発生、進展する病変であるとの概念が確立され、動脈硬化に関する臨床の基礎となっています。

### ● ヒト冠動脈硬化は肥厚内膜の酸化コレステロール沈着により始まる

ヒト動脈硬化の早期病変は、粥腫形成に進展する前の内膜肥厚部の脂質沈着ならびにマクロファージの浸潤が特徴的です。ヒト若年者の冠動脈を対象に、脂質ならびにマクロファージ浸潤の量的、質的変化を、組織化学的ならびに免疫組織化学的手法を用いて、病変の時・空間的推移について検索すると、最初に酸化脂質が肥厚内膜の深部に沈着し、その後、内膜全体に広がるとともに、同部に増生していた平滑筋細胞のMCP-1（マクロファージ遊走蛋白-1）発現が亢進して、動脈内腔からマクロファージの浸潤が誘導されます。動脈内膜に浸潤し

たマクロファージは沈着脂質を貪食して泡沫細胞となり、さらに粥腫を特徴とする進展病変へと進行することが明らかになりました。

● **動脈硬化進展病変部の血栓形成が動脈硬化症の発症の引き金となる**

心筋梗塞、脳梗塞や下肢虚血等の動脈硬化症の症状は、当該臓器や組織に栄養を運ぶ動脈還流の減少ないし途絶により表面化します。その症状の重篤度は、動脈の病変内膜の破壊に続発して形成された血栓により決定されます。動脈内腔を完全に閉塞する血栓が出来た場合には、適切な治療が遅れると生命が脅かされ、生活の質が著しく障害されることとなります。従って、動脈硬化症の治療には、進展病変の的確な診断と血栓の早期除去療法が基本となります。また、その予防には、病変部の炎症反応抑制に向けた生活習慣の改善や基礎疾患の治療が大切となります。

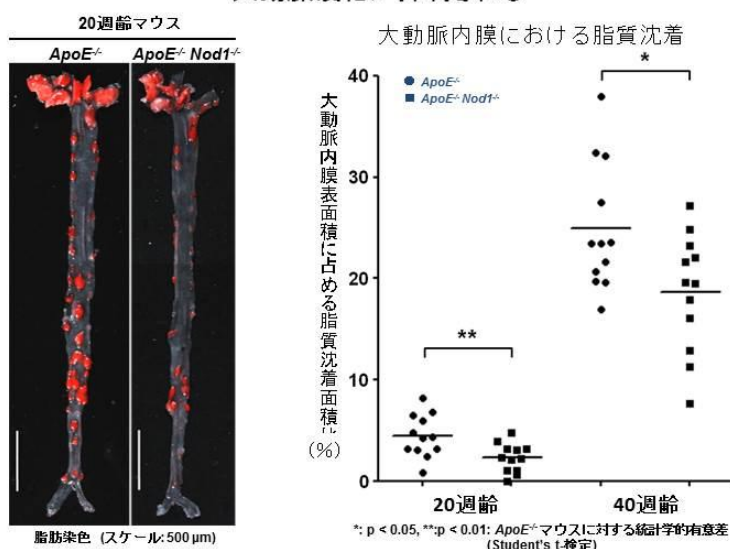
● **動脈硬化症の新たな治療法としての血管再生（新生）療法**

動脈硬化による動脈還流の慢性的な減少に対しては、局所動脈の内腔拡張術や血管バイパス術とともに、近年、血管再生療法の有効性が検討されています。生理的な血管再生には多くの血管新生因子が関与していますが、私達は FGF-2（線維芽細胞増殖因子-2）遺伝子を搭載したウイルスベクターを用いた遺伝子治療によるヒト下肢虚血に対する臨床応用を試みています。現在、本治療法が安全であり治療効果が期待されることが明らかとなり、臨床治験の段階に進みつつあります。

● **動脈硬化や血管炎の発生、進展には自然免疫が関与している**

最近、炎症・免疫に関する分子生物学的研究が進歩して、動脈硬化病変に見られる慢性炎症過程も内・外因性刺激因子を認識する特異的な受容体を基盤にした反応認識機構による普遍的な炎症・免疫反応の一つであることが明らかにされています。特に、細胞内認識機構の担い手の一つである Nod 様受容体（NLR : Nod-like receptor）の過剰刺激は、ヒト「川崎病」に類似する肉芽腫性汎動脈炎をマウスに発生させるとともに ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化の進展を促進します。また、NLR の一つである NOD1 遺伝子をノックアウトすると、ApoE ノックアウトマウスの動脈硬化が抑制される（図 1）ことから、自然免疫を介した炎症反応が広く血管炎や動脈硬化などの血管病の発生病態に関与していることが明らかにされました。この成果は、血管病の臨床に広く応用されることが期待されています。

NOD1ノックアウトによりApoEノックアウトマウスの 大動脈硬化が抑制される (図 1)



## ● 将来への展望

動脈硬化の発生、進展に関するこれらの病理学的研究成果は、1) 脂質異常症（高脂血症）改善作用とともに抗炎症作用を有するスタチン製剤等の新規の治療薬の開発、2) 活動性動脈硬化病巣の診断に向けた炎症・修復関連分子を標的にした画像診断技術の確立、3) PKC $\eta$ 等の炎症関連分子の遺伝子多型による情報に基づいたゲノム疫学的予防法の開発等の研究展開の基盤となっています。このように、病理学的研究は、普く、疾患の発生機序や病態の理解に不可欠であるのみならず新たな診断、治療と予防法の確立に向けた研究の方向性を明確にし、正確で確実な証拠に基づいた医学（evidence-based medicine）の進歩に貢献しています。

第92回日本病理学会 宿題報告（平成15年度日本病理学賞）

「血管リモデリングの病理—血管内皮細胞の機能から見た病態解析と臨床研究への応用—」