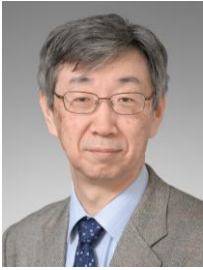


## アテローム血栓症の成り立ちと予防・治療へのアプローチ

宮崎大学医学部病理学講座 構造機能病態学分野

浅田 祐士郎



わが国ではライフスタイルの欧米化や高齢化に伴い、心筋梗塞や脳梗塞に代表される心血管病の発症率が年々増加しています。これらの多くは、動脈硬化巣が破綻し、そこに血栓が形成されることで発症します。このためアテローム（動脈硬化）血栓症と総称されています。アテローム血栓症は、わが国の死因の約4分の1を占める重要な疾患で、その成り立ちの解明と、より効果的な予防・治療法の確立が求められています。私たちは血栓が形成される機序とその予防法について研究を進めています。ここでは、動脈硬化血管における血栓の形成機序についての研究成果をご紹介します。

### ● はじめに

私たちのからだには出血を止めるしくみ（止血機構）が備わっています。破れた血管壁に露出した膠原線維（コラーゲン）などに血小板が粘着、凝集し、引き続いて血液凝固系が活性化されてフィブリン（血液凝固系反応の最終産物）が形成されることにより血小板の凝集塊が安定し、止血が進みます。この血液の凝固が血管や心臓内で起こる病的現象を血栓症、生じた血液の塊を血栓と呼びます。心筋梗塞や脳梗塞の多くは、動脈硬化巣（プラーク）が破綻し、そこに血栓が形成され、血管が閉塞することで発症します。血栓の形成機序については、これまでに数多くの研究成果が蓄積されてきました。また近年、血小板や凝固系因子の活性化機構の解明が進み、多くの抗血栓薬（抗血小板薬・抗凝固薬）が開発されています。血栓は、止血機構と同様に血小板と血液凝固系の相互作用によって形成されますが、動脈は血流が非常に速く、凝固系が活性化されても瞬時に希釈されるため、動脈の血栓形成は血小板が主体、と認識されています。このためアテローム血栓症の予防・治療にはアスピリンをはじめとする抗血小板薬が広く使われていますが、その効果は十分とはいえませんでした。一方で、抗血栓薬の副作用として、出血が起こりやすいことが大きな問題となっています。

### ● 動脈硬化性プラークは血栓の形成を促進する

健常な動脈に生じる血栓は血小板が主体ですが、プラーク破綻部の血栓は、血小板に加えて多量のフィブリンから形成されています。特にコレステロールなどの脂質成分やマクロファージなどの炎症細胞が多数みられるプラークでは、血栓に占めるフィブリンの割合が大きいことも見出しました。この機序としては、プラークを構成するマクロファージや平滑筋細胞が、動脈硬化の進行に伴って組織因子（血液凝固系の引き金となる分子）を産生することが要因であることを明らかにしました。組織因子は止血に重要な分子で、通常は血管の外側に存在し、血管が破れた際に止血機構をスタートさせる役割を担っています。しかしプラーク内では、炎症や酸化ストレスに

関わる分子が数多く存続しており、これらがマクロファージや平滑筋細胞での組織因子の産生を亢進させ、血液凝固能を高めています。また、プラーク内は低酸素状態で、このことも組織因子の産生を強く誘導することを明らかにしました。さらに、組織因子が凝固系第VII因子と結合してトロンビン受容体群を活性化することにより、平滑筋細胞の遊走など、血液凝固以外の生理作用を発揮することも見出しました。このように、プラーク内で産生される組織因子は、プラークが破綻した際の血栓形成に加えて、プラーク自体の形成も促進させることが明らかになりました。そこで、プラーク内の組織因子を抑制できれば、アテローム血栓症の予防・治療に有効であると考え、創薬に向けた研究を進めました。しかしながら、組織因子の阻害薬（TFPI）は、血栓形成を抑制しましたが、出血を助長させるため、治療薬の開発には至っていません。一方、プラークには血小板の活性化作用の強いI型コラーゲンが増生しています。また、最近同定された血小板の活性化受容体CLEC-2に対する活性化物質（ポドプラニンやS100A13）も増加しています。ADPも血小板の強い活性化物質ですが、これを分解する酵素（ecto-NTPDase/CD39）はプラーク内では減少しています。このため、プラークの破綻部では血小板も強く活性化されることとなります。このように動脈硬化性プラークが破綻すると、血小板と血液凝固系の両者が活性化され、血栓形成が強く促進されることを明らかにしました（図）。

### ● 血栓が増大する機序

先に述べましたように、心血管病の多くはプラーク破綻後の血栓により血管が閉塞することで発症します。しかし、血栓が小さくて血管閉塞が起こらず、発症に至らない場合（無症候性）も少なくありません。また心筋梗塞患者の約6割は、プラーク破綻後、数日経ってから血管が閉塞して発症することもわかりました。このことは、心血管病の発症には、血栓が血管腔を塞ぐサイズまで増大する機序も重要であることを示しています。血栓の増大機序には、プラークの血栓形成能に加えて、プラーク破綻部付近の血流の状態や血液そのものの固まりやすさなど、多くの因子が関与していますが、その詳細な機序はまだ明らかにされていません。

### ● 新しい抗血栓薬の候補

アテローム血栓症の予防・治療薬として、主に抗血小板薬（アスピリンなど）が使用されています。しかし、これまで述べましたように、動脈硬化巣では血液凝固系も活性化されるため、抗血小板薬に加えて抗凝固薬を併用するのがより効果的です。アテローム血栓症の再発予防のために両者の薬を併用した臨床研究も行われています。併用により再発率は下げられますが、出血のリスクが高まるため、より安全な抗血栓薬の開発が求められています。これまでにいくつかの抗血栓薬の開発に携わってきましたが、血栓を予防する作用が強いほど、出血のリスクが高まるというジレンマに悩まされてきました。そうしたなかで、血液凝固系の第XI因子は、その作用を阻害すると血栓形成を抑制しながらも出血のリスクは軽微であり、安全性の高い抗血栓薬のターゲットとなることを見出しました。現在、新しい抗血栓薬としての開発が進められており、近い将来、より安全な抗血栓治療の選択肢となることが期待されています。

● これから

血栓症は、時間的・空間的にダイナミックに変化する疾患で、血栓の形成機序は一様ではなく、血管や血流、血液凝固能などさまざまな要因によって変化します。病理学は、病気が起こっている現場を詳細に観察することが可能で、その情報を研究や臨床現場にフィードバックすることができます。この情報を基盤とした分子生物学、血流・血小板・凝固機能の解析などの多面的アプローチにより、アテローム血栓症のより詳細な発生機序の解明と新たな予防・治療法の確立に繋がっていきたいと考えています。

第 108 回日本病理学会 宿題報告（令和元年度日本病理学賞）

「血栓症の発生病理～アテローム血栓症における血栓形成機序～」

