



## 炎症と動脈硬化症発生の関連

### — その発症抑制と治療法の開発 —

元国立がんセンター研究所 所長 明治製菓株式会社 創業研究部門  
 高山 昭三 安福 一恵

動脈硬化の発生と進展に直接なかかわりはないが、イギリスの医師シーデナムは「人の血管の状態がその人の年を表している」と300年前に言っていたそうである。加齢により人は皮膚に弾力性がなくなり、動脈壁の中膜平滑筋が減少して線維化する。

一般に加齢が進むと「頭が硬くなる」と言い、動脈硬化によると考えられている。60歳を過ぎたころから血管壁は弾力性を失い、凹凸ができていることは病理解剖で経験する。時には粥腫などの形成をみることもある。最近、動脈硬化の発生と進展に関する分子生物学が著しく進展し、臨床応用も可能となってきた。

動脈硬化の危険因子として、高コレステロール、タバコなどの他に細菌感染、ウイルス感染などがある。血中コレステロール増加が発生・進展を促進、その低下が動脈硬化を予防することは実験的にも臨床的にも証明されている。近代病理学の祖と言われているウイルヒューは粥腫状動脈硬化の初期病変を「慢性結節性動脈内膜炎」と診断し、中膜平滑筋の増殖に注目して一種の炎症性反応であると報告した。後年、ロスは動脈硬化は「動脈への侵襲に対する生体の反応で、動脈硬化は一種の炎症である」とウイルヒューの学説をさらに進展させて研究した。

心臓血管系疾患は、アメリカ・ヨーロッパのみならず、日本でも主要な死因である。動脈硬化は血管の大小を問わず血管内膜に発生し、心臓・脳に虚血を起こし、ヒトの一生を通じて発生する可能性がある。

#### 1. 動脈硬化とマクロファージ

動脈硬化の発生・進展にはマクロファージが深くかかわっている。マクロファージには常在性の

ものと単球由来の2つがある。常在性のマクロファージは組織細胞内にすでにあるもので、種々のサイトカインを放出し、身体に有害なものを無毒化、消化・分解する貪食能を持つ細胞である。樹状細胞は貪食能はあまりないが、マクロファージに似た性状を持ち、特有な突起があり、他の同種の細胞とからみ合いリンパ組織、皮膚、消化管粘膜上皮細胞に存在して免疫に関係する重要な細胞である。

マクロファージが生体内に存在する細胞起原という考えには、当時の京大教授 清野謙次が超生体染色で色素を取り込ませ、取り込んだ細胞を組織球と命名したことで有名になった。この研究が基になり細網内皮細胞系が確立された。清野謙次は「日本人考古学人類学史」を著したほどの考古学者で、古代人骨の研究を通じて日本人種論を展開した学者であった。

#### 2. 動脈硬化の病変の発生と進展

さて、動脈硬化であるが、血中コレステロールの増加でコレステロールが細胞に取り込まれて血管壁に蓄積されてゆく過程で単球、マクロファージ、血管内皮細胞、中膜平滑筋細胞などさまざまな細胞が重要な役割を果たしている。そして、内皮細胞のLDL処理能力が果たせなくなると、LDLは血管壁に浸潤し、遂には酸化LDLがマクロファージに取り込まれて泡沫細胞となる。

これらの病変の進展をやや詳しく述べると以下のようなになる。酸化LDL、細菌、ウイルス感染、タバコなどのリスク因子の作用で内皮細胞からIL-1, TNF- $\alpha$ などが、細胞表面からICM-1, VCAM-1などの接着因子が放出され、単球は内皮細胞に付着した後ローリングを開始する。次いでMCP-1などのケモカインの働きで内皮細胞下へ



遊走し、また、M-CSFによりマクロファージへと分化してゆく。これらのマクロファージは酸化LDLを貪食し、泡沫化マクロファージとなる。このステップになるとさまざまなサイトカインの相互反応で病変は拡大し、タンパク分解酵素などにより最終的に粥腫になる。壊死に陥った内皮細胞は線維性被膜の脆弱化で破綻しやすくなる。

以上のような接着分子同士の結合、細胞の分泌するTNF- $\alpha$ 、IL-1をはじめとするさまざまなサイトカインの役割についてみると、まさに炎症の研究はそのまま動脈硬化の研究に通ずるものである。

### 3. 好発部位はあるのか

病理解剖や手術で摘出された臓器をみると、動脈硬化病変に好発部位がある。それは分岐のある部分である。この説明として分岐部における血行力学要因をあげている研究者が多い。実験的には内皮細胞がサイトカイン、成長因子、細胞外マトリックスなどの因子を産生していることが分かっているが、今後の研究に期待を寄せたい。

### 4. リスク因子としての感染症

動脈硬化のリスク因子の1つに感染症がある。トリのヘルペスウイルスで発症するマレック病のアテローム性動脈硬化、単純ヘルペスウイルスやサイトメガロウイルス、歯周病菌、ヘリコバクター・ピロリなどによる動脈硬化との関係などが報告されている。すでに記したように、動脈硬化は各種のリスク因子による血管に対する慢性炎症反応であると認識されており、感染性微生物の持つ意味は大きい。

ここでは関与が強く示唆されている感染症の中から肺炎クラミジア菌について概略を記してみたい。

肺炎クラミジア菌は呼吸器感染症を起こす細菌で、市中肺炎の約10%が本菌によるといわれて

いる。肺炎クラミジア菌は人から人に飛沫感染する。流行は小児の低学年から老人にいたるまで集団で発生する。肺炎クラミジア菌抗体保有者は陰性者に比べると動脈硬化との関連は修正オッズ比で1.6～4.4倍と高い。肺炎クラミジア菌が存在する細胞は、血管の粥腫内の泡沫化マクロファージ、平滑筋で、電子顕微鏡や免疫組織化学などで本菌の存在が証明されている。

動物による感染モデルはニュージーランド家兎で成功している。ニュージーランド家兎に点鼻感染させると大動脈壁に菌が検出でき動脈硬化も認められた。しかも動脈硬化は感染直後に抗菌剤を投与すると進行が抑制された。

肺炎クラミジア菌には有効な抗菌薬（マクロライド）があるので、肺炎クラミジアが動脈硬化と関連が高いとすれば、抗菌薬で予防も可能である。現在WIZARD（アジスロマイシン）、ACES（アジスロマイシン）、PROVE IT（ガチフロキサチン＋スタチン）などの大規模な臨床研究が進行中で、その成績が注目されている。

### 5. 抗炎症剤による発生の抑制

抗炎症剤による動脈硬化の発生の抑制について文献的に考察したところ、いくつかの報告があった。人および家兎の動脈硬化病変のマクロファージはコラゲナーゼ、MMPsなどのプロテアーゼを産生し、血栓形成を促進し、粥腫の脆弱化に関与している。そして最終的に粥腫の破綻をきたす。1990年代にHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）を授与した大規模臨床実験で、コレステロールを低下させ発症率を減少させたことが報告された。スタチンにはコレステロールの低下作用の他に内皮細胞の機能改善、平滑筋細胞増殖抑制、抗酸化作用、抗炎症作用などがある。炎症が心、血管系疾患の重要なリスク因子であることから、抗炎症作用の研究は促進されねばならない。

## 6. ワクチン療法の可能性

近年、動脈硬化に対するワクチン療法が考えられている。もし可能となれば人口の高齢化、食生活の変化により、今後増加するであろう動脈硬化に対してその効果は大きい。

動脈硬化巣にはTリンパ球も存在し、何らかの免疫応答反応を起こすことも考えられる。注目される抗原として熱ストレス・タンパク（HSP）と酸化LDLがある。本文では酸化LDLについてのみ述べてみたい。LDLが酸化もしくは酵素的に修飾されると新しい分子構造となり、異物として認識される可能性がある。酸化修飾されたLDLを抗原として免疫誘導を実験的に行ったところ病変形成が抑制されたという報告もある。将来、ヒ

トを対象に動脈硬化の発生と予防が可能となれば、その効果は絶大であり、早期の開発研究が望まれる。

## 7. 動脈硬化の予防と治療の将来

動脈硬化は一種の慢性炎症であるとした約100年前のウイルヒョーの学説に端を発し、今日では研究の成果が実際に臨床の場で応用できるようになった。これは分子生物学的研究法をこの分野に応用した成果といえよう。高齢化社会を迎え、また食生活の脱日本化など、さまざまな社会変化も加わって今後動脈硬化症は主要疾患となりうる。有効な予防法の確立、治療薬の開発、安価で安全なワクチンの開発などが最も期待される。