

血管病研究の新しい展開

目次

動脈硬化はなぜ生じるか、予防できるか

C	O	N	T	E	N	T	S
組織委員会挨拶						高久 史磨	2
文部省挨拶						柴崎 孝	3
A セッション 基調講演							
血管内皮細胞の働き						竹下 彰	8
B セッション 動脈硬化を起こす血管内皮細胞の傷害							
障壁としての血管内皮細胞とその傷害						宮坂 昌之	20
血液凝固の抑制とその傷害						居石 克夫	32
増殖因子の活性化と動脈硬化						齋藤 康	42
C セッション 動脈硬化を修飾する因子							
内皮細胞由来一酸化窒素						江頭 健輔	54
血管のストレス応答と血管作動性物質						伊藤 裕 中尾 一和	60
D セッション 動脈硬化で起こる血管の異常							
血管平滑筋細胞に生じる遺伝子の変化						永井 良三	72
血管平滑筋細胞の収縮性亢進(攣縮)						下川 宏明	80
E セッション 動脈硬化の危険因子 なぜ動脈硬化を起こすか?							
高コレステロール血症						北 徹	94
糖尿病						山田 信博	104
肥満における動脈硬化の分子機構						松澤 佑次	112
F セッション 動脈硬化を起こす遺伝子を探る							
動脈硬化を起こす遺伝子を探る						黒尾 誠	126
G セッション 動脈硬化の遺伝子治療							
動脈硬化の遺伝子治療						上野 光	140
演者紹介							156

高コレステロール血症

北 徹

京都大学大学院医学研究科教授

はじめに

動脈硬化、ことに粥状動脈硬化の発症・進展には、高コレステロール血症が密接に関与していることは、周知の事実です。多くの疫学調査の結果、粥状動脈硬化に基づく虚血性心疾患の発症と血中のコレステロール濃度には、密接な関係があることが示されてきました。そして、1985年のノーベル賞を受賞した Goldstein Brown の研究によって家族性高コレステロール血症(FH)の本体が明らかになるにつれ、その理解が徐々に深まり(表1)、虚血

表1 家族性高コレステロール血症の特徴

- 1) LDL 受容体遺伝子異常
(常染色体性優性遺伝系をとる)
- 2) 頻度: ヘテロ接合体 500名に1名
ホモ接合体 100万名に1名
- 3) 血中 LDL-コレステロール値の著増
(正常 140mg/dl)
ヘテロ接合体(200 ~ 300mg/dl)
ホモ接合体 (500 ~ 1000mg/dl)
- 4) 腱黄色腫
ことにアキレス腱黄色腫(本患の75%に出現)
- 5) 早発性粥状動脈硬化症に基づく虚血性心疾患をともなう。

性心疾患と血中のコレステロール密度の関係を明確に示すものとして一躍トップレベルの研究対象になり、多くの成果を生みだすことになりました。

FHは、血液中のコレステロールの70%を運んでいる低比重リポ蛋白質(LDL)の受け皿である、LDL受容体の異常に起因しています。つまり、LDL受容体遺伝子が欠損しているため、血液中のLDL値(正常は140mg/dlまで)が、正常の2~3倍に上昇しています。しかも、FH患者は、そうでない人々に比べて粥状動脈硬化性疾患、ことに虚血性心疾患を若年時から起こしやすく、その大部分の死因が心筋梗塞であることを、金沢大学の馬淵先生のグループが報告されています。したがって、FH患者のこのような病態を解明することができれば、それに基づく治療法が開発されることとなります。

食生活と高LDL血症

ところで、私どもは研究の過程で、血液中のLDLの代謝には、肝臓におけるLDL受容体の数の増減がもっとも重要であることが明らかになってきました。つまり、肝臓のLDL受容体が多いと、血液中のLDLは低下し、逆

に少ないと血液中の LDL は上昇します。そして、食物に肉・乳製品が多いと、それらに含まれる動物性の飽和脂肪酸、コレステロールが肝臓の LDL 受容体を減少させ、結果として血液中の LDL 値が上昇することが明らかになってきました。

したがって、今日では、これに基づいた食事療法はもとより、肝臓での LDL 受容体の発現を上昇させる薬剤が開発され、FH 患者をはじめとした高コレステロール患者の治療に応用されています。

しかしながら、高コレステロール血症のなかには、高比重リポ蛋白質 (HDL) の高い人もいるわけで、この人たちのなかには、必ずしも治療を必要としない人も含まれています。医師による正確な診断が必要とされているのは、この鑑別のためです。

高 LDL 症と粥状動脈硬化

では、なぜ、高 LDL 症が粥状動脈硬化を引き起こすのでしょうか。

患者さんで研究することはできないため、動脈硬化モデルを使わざるをえません。最近、FH のモデル動物が開発されています。

さて、粥状動脈硬化の中心病像のひとつは、

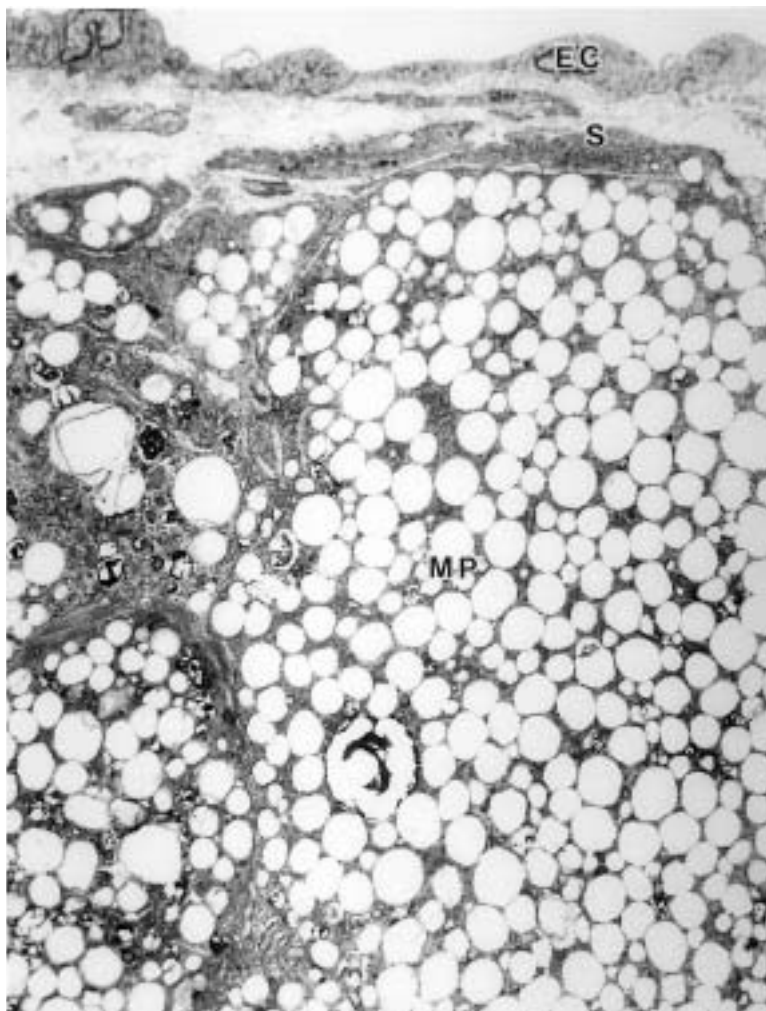


図1 泡沫細胞の電顕像

LDL 由来のコレステロールを大量にとりこんだ泡沫細胞が集簇した脂肪斑であり、進展するとその周囲を平滑筋細胞がとりこみ線維斑となり、さらに進むと石灰化をともなっていくことです。この泡沫細胞は、血液細胞である単球由来の貪食細胞マクロファージです(図1)。したがって、単球・マクロファージと血管内皮細胞との相互作用を解明していけば、コレステロールと動脈硬化の関係が明らかになるはずで