

## メタボリックシンドロームの血管病理

井上 勝美<sup>1)</sup>, 新垣 義夫<sup>2)</sup>, 馬場 清<sup>2)</sup>倉敷中央病院循環器内科<sup>1)</sup>, 小児科<sup>2)</sup>Key words :  
metabolic syndrome, atherosclerosis,  
inflammation, pathology

## Pathology of Atherothrombosis in Metabolic Syndrome

Katsumi Inoue,<sup>1)</sup> Yoshio Aragaki<sup>2)</sup> and Kiyoshi Baba<sup>2)</sup>Departments of <sup>1)</sup>Cardiology and <sup>2)</sup>Pediatrics, Kurashiki Central Hospital, Okayama, Japan

Metabolic syndrome (MS), which is comprised of abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and other factors, is recognized as a major contributor to cardiovascular morbidity and mortality. It has been demonstrated that innate immunity and inflammation play a central role in the development of atherosclerosis. Inflammatory proteins and peptides secreted by adipose tissue, adipocytokines, can lead to insulin resistance and other components of MS, establishing a link between MS and atherosclerosis. Thus, treatments that alter adipocytokine function or fat distribution can be an important way to reduce the cardiovascular complications of obesity. From these perspectives, attention should be focused on those children who are susceptible to the development of MS.

## 要 旨

メタボリックシンドロームは、心血管疾患に対する複数の危険因子が集積した病態を意味するが、その基盤として内臓脂肪の蓄積が重要である。近年、脂肪細胞はその機能として単なるエネルギーの貯蔵のみならず、さまざまな生理活性物質(アディポサイトカイン)を分泌することが判明しており、さらにはマクロファージとの機能的相似性も存在することが注目されている。動脈硬化巣(プラーク)内にはマクロファージをはじめとする炎症細胞の浸潤がみられ、これらが粥状硬化を進展させ、またプラークの不安定化を惹起して急性冠症候群を発症させるが、そこに出現するマクロファージならびに平滑筋細胞にも免疫組織学的に種々のアディポサイトカインの局在が認められる。したがって脂肪細胞やマクロファージなどにより産生されるアディポサイトカインは、血管壁の炎症反応を促進させることにより、動脈硬化症の発現と進展に大きく関与するものと考えられる。MSにおける危険因子の重複はしばしば小児期より認められるが、以上の結果は、成人での虚血性心臓病や脳梗塞症などの予防のためにも、幼少期からの生活習慣の是正を含めて積極的な対応が重要であることを示している。

## はじめに

メタボリックシンドローム(metabolic syndrome: MS)は、肥満、高血圧症、インスリン抵抗性および脂質代謝異常などの複数の病態を同時に有する症候群であり、動脈硬化症の発現と増悪に密接にかかわっているが、飽食と運動不足の現代生活においては、ますますその増加に拍車がかかるものと懸念される。

動脈硬化の進展過程には血管壁における慢性炎症反応が大きく関与しているが<sup>1)</sup>、近年MSの病態発現においても持続的な炎症反応との関連が重要視されている<sup>2)</sup>。

本稿では、ヒト冠状動脈ならびに内頸動脈組織を病理学的に検索することにより、MSにおける動脈硬化の進展機序に関して特に血管壁における炎症の観点より述べる。

## 脂肪細胞におけるサイトカインの発現

内臓脂肪の過剰蓄積はMSの基盤として最も重要な意味を示すが、脂肪組織は中性脂肪をエネルギー源として貯蔵するのみならず、最近ではアディポサイトカイン(adipocytokine)と総称される種々の生理活性物質を産生する内分泌器官としての機能を有することが知られ

平成18年9月4日受付  
平成18年12月4日受理別刷請求先: 〒710-8602 岡山県倉敷市美和 1-1-1  
倉敷中央病院循環器内科 井上 勝美

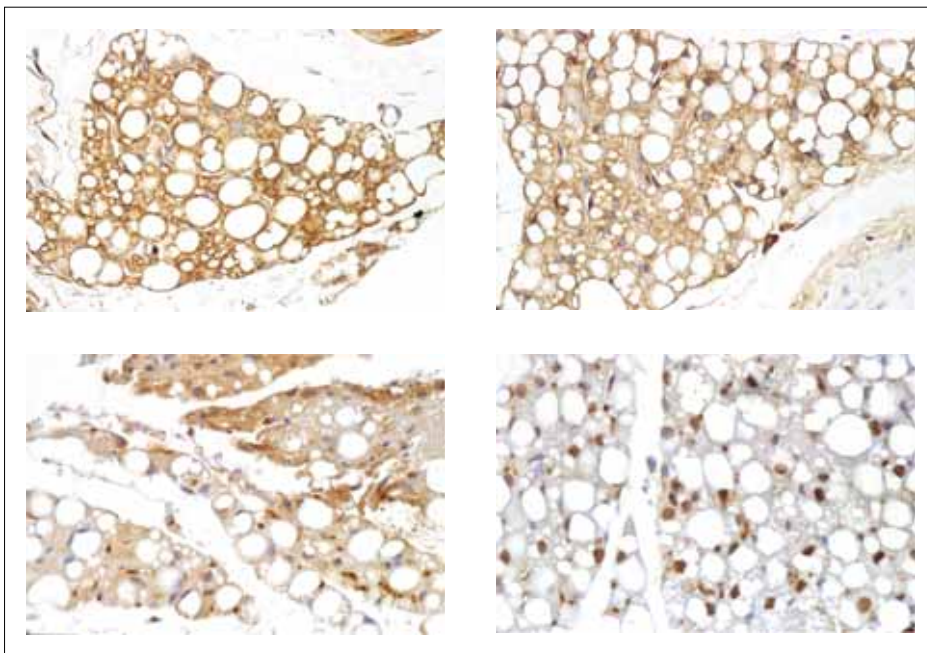


Fig. 1 Immunohistochemistry for representative adipocytokines of adipose tissue from ApoE<sup>-/-</sup> mice. Staining indicates that almost all adipocytes contain immunoreactive adiponectin (A), leptin (B), and MCP-1 (C) in the cytoplasm, and PPAR $\gamma$  in the nucleus (D).  
ApoE<sup>-/-</sup> mice: apolipoprotein E-deficient mice

ている<sup>3)</sup>。アディポサイトカインの多くは、後述するように炎症惹起因子として作動し、心・血管病の発現に促進的に関与することが判明している。

Fig. 1 は、ヒト動脈硬化症のモデル動物であるアポリポ蛋白E欠損マウスの脂肪組織における代表的なアディポサイトカインの発現を、免疫組織学的に検討したものである。

このうちアディポネクチン(adiponectin)は、内皮細胞への単球接着の阻止、平滑筋細胞の増殖やマクロファージによるスカベンジャー受容体の発現に対する抑制効果など、動脈硬化のほぼすべての進展過程において、多くの直接的・間接的保護作用を有し、いわゆる“善玉アディポカイン”としての性状を示す<sup>4)</sup>。

レプチン(leptin)はアディポサイトカイン研究の発端となった物質として広く知られているが<sup>5)</sup>、主として摂食量やエネルギー消費の調節に関与している。また交感神経系を介して血圧上昇作用を示すというが、動脈硬化との関係はまだまだ十分には明らかにされていない<sup>6)</sup>。

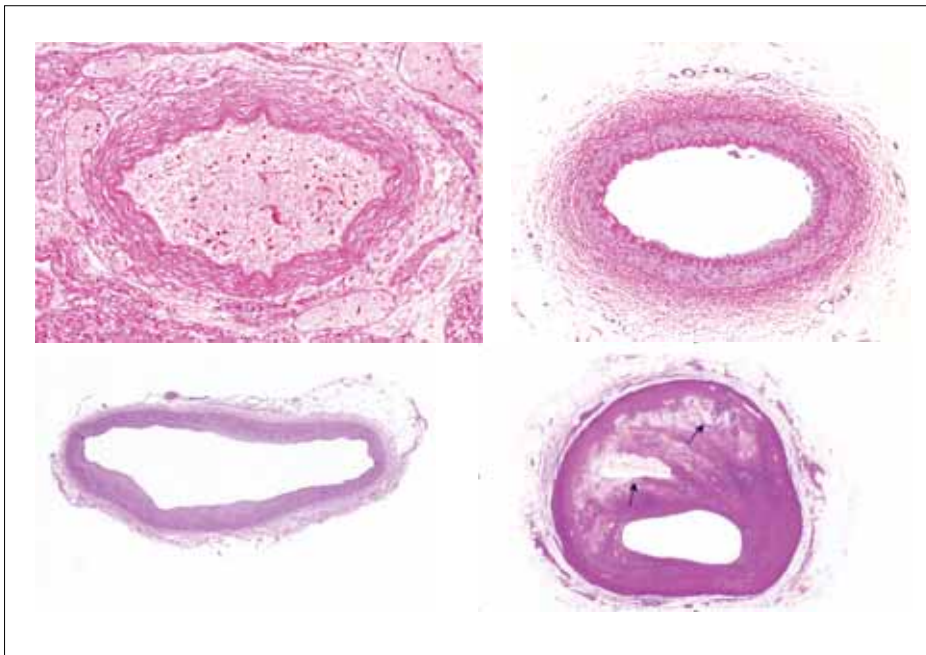
PPAR $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ )は核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子の一つであり、脂肪細胞や免疫担当細胞に高発現がみられる。これに対するリガンドであるチアゾリジン化合物は、この転写活性を亢進させて脂肪酸代謝を調節することにより、インスリン抵抗性を改善させるという効果が最近明らかにされており<sup>7)</sup>、肥満や高脂血症に対する治療効果が期待されている。

#### ヒト冠状動脈における内膜肥厚の初期進展像 特に小児期を中心として

動脈硬化症は、粥状硬化(atherosclerosis)、中膜石灰化硬化(Mönckeberg's medial calcific sclerosis)、細動脈硬化(arteriolosclerosis)に大別されるが、そのうち虚血性心疾患や脳梗塞症、閉塞性動脈硬化症などの臨床的に重要である大血管障害の基盤となるものは、そのほとんどが粥状動脈硬化である。これは一般的に動脈の内膜において、コレステロールエステルなどの脂質の沈着と各種の細胞成分ならびに細胞外基質の増加により肥厚が生じることを示す。内膜におけるこの肥厚病変はプラーク(plaque)と称されるが、粥状動脈硬化過程の進行とともにプラークは増大して後述する種々の虚血性イベントを発現させるに至る。

粥状動脈硬化症の形成過程としては、幼少時(通常10歳以前)より発現するびまん性の線維筋性肥厚内膜(内膜適応病変)に、次第に脂質沈着が加わり偏心性(eccentric)プラーク形成へと進展することが多い(Fig. 2)。この動脈硬化初期における内膜のびまん性肥厚変化は、一般に血管壁のずり応力(shear stress)のかけにくい部分に好発する。その内膜構成成分は、平滑筋細胞とそれらが産生する膠原線維より成り、内膜を肥厚させて血管内腔を狭小化させることにより、ずり応力を少しでも大きくしようとする適応反応の一つであると考えられている(Fig. 2C)。

次に早期病変といわれる脂肪線条(fatty streak)へと移



A	B
C	D

Fig. 2 Histological sections of the proximal LAD segment from patients of various ages (hematoxylin-eosin stain). Note gradual temporal mode of intimal thickening with age. (A) Immediately after birth. (B) One-year-old male. (C) Twelve-year-old male. (D) Atheromatous plaque from a 38-year-old male. Arrows = Lipid cores  
LAD: left anterior descending artery

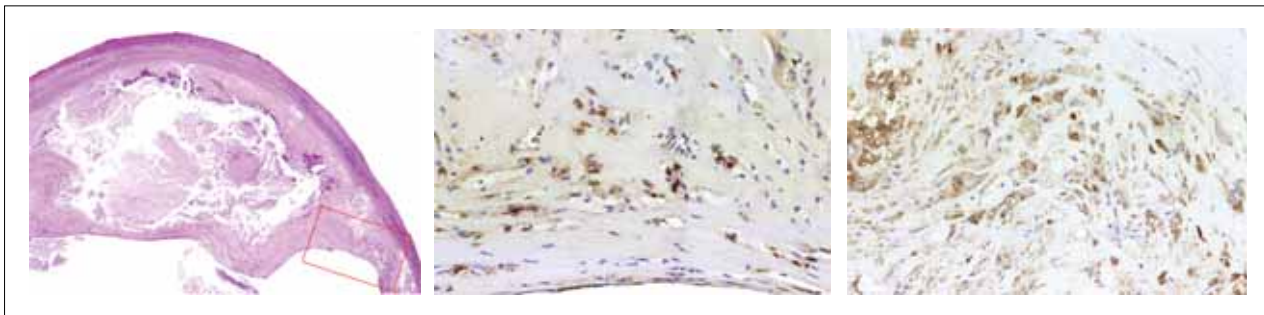


Fig. 3 Histological sections of carotid atheromatous plaque. (A) Hematoxylin-eosin stain: the eccentric large lipid core is evident. Serial sections stained with anti-CD3 (B) and anti-CD68 (C) antibodies. Note the large number of T lymphocytes (B) and Mφ (C) in the shoulder region, indicated by square (A). Mφ: macrophages

A	B	C
---	---	---

行するが、これは冠状動脈の近位部ではすでに思春期において発現がみられる。内膜面の肉眼的観察では、点状～斑状ないし数珠状に軽度に盛り上がった黄色調を呈する病変としてとらえられ、組織学的には、内膜（特に内皮下部分）に多量の脂質を細胞質に取り込み泡沫化したマクロファージの集簇像を認める。さらには細胞外にも脂質は蓄積して、それらが癒合していわゆる粥腫 (atheroma) の形成へと至り (Fig. 2D), 以降、動脈硬化巣の形成は進展していく。

プラークの増大と破綻の機序  
炎症性サイトカインを中心として

先述したように粥状動脈硬化症は、今日いわば「慢性炎症性疾患」として認識されているが、その主体をなす炎症細胞はマクロファージとTリンパ球である<sup>8)</sup> (Fig.

3)。

近年、マクロファージと脂肪細胞の間には非常に多くの機能的相似性が存在することが明らかにされてきているが、さらに肥満者の肥満化した脂肪組織には骨髄由来のマクロファージが動員され集簇を形成することも認められている<sup>9)</sup>。

血管壁内へ浸潤したマクロファージは、Tリンパ球由来のサイトカイン刺激により膜表面にスカベンジャー受容体を発現し、それを介して酸化修飾低密度リポ蛋白 (酸化LDL) などを取り込んで、コレステロールエステル成分を蓄積した泡沫細胞に変化する<sup>10)</sup> (Fig. 4C, D)。この過程でマクロファージは種々の生理活性物質を産生・分泌するが、それらのなかには先述したアディポサイトカインに属するものも多い。プラーク内のマクロファージやTリンパ球、さらには活性化された

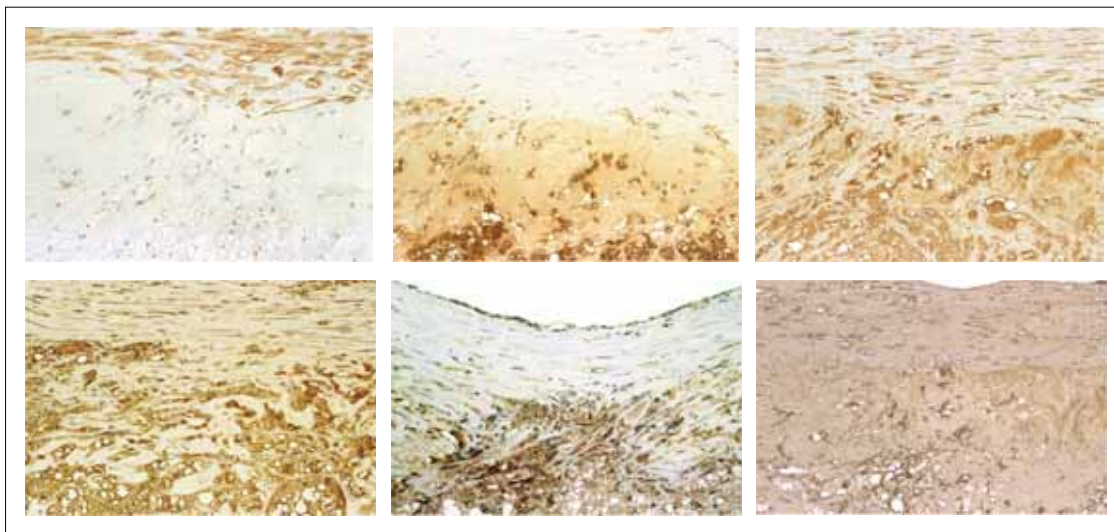


Fig. 4 Immunohistochemical staining of carotid atherosclerotic lesions. (A)-(F): Serial sections were stained with anti-SMC $\alpha$ -actin (A), anti-CD68 (B), anti-SR-PSOX (C), anti-oxLDL (D), anti-MCP-1 (E), and anti-resistin (F) antibodies. Staining indicates that almost all M $\phi$  and SMCs express a scavenger receptor, oxLDL, and adipocytokines. SMCs: smooth muscle cells, SR-PSOX: scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL, oxLDL: oxidized LDL

A	B	C
D	E	F

平滑筋細胞や内皮細胞により産生されたサイトカインは、複雑なネットワークを形成して細胞間相互作用が作動し、動脈硬化病変の増大へと結び付いていく。

なかでもMCP( monocyte chemoattractant protein )1は単球マクロファージ系細胞の遊走と活性化を促進し、動脈硬化の炎症過程において中心的な役割を示す<sup>11)</sup>( Fig . 4E )。

レジスチン( resistin )はマウスにおいては脂肪組織より分泌されるが、ヒトでは主としてマクロファージより産生されてインスリン抵抗性を増強する( Fig . 4F )。またレジスチンと後述する炎症マーカーの血中濃度には両者間に相関がみられるため、レジスチンには動脈硬化進展の予測因子として応用し得る可能性も示唆されている<sup>12)</sup>。

腫瘍壊死因子( tumor necrosis factor : TNF )は、アディポネクチンと拮抗してインスリン抵抗性に関与すると同時にMCP-1などの発現を惹起し、サイトカインカスケードを促進させて炎症反応に大きく関与することが知られている( Fig . 5B )。また筆者らは、TNF- $\beta$ とその結合分子であるガレクチン( galectin )2内の一塩基多型( single nucleotide polymorphisms : SNPs )が急性心筋梗塞症と強い相関を示すことを認めている<sup>13)</sup>。

これらのサイトカインに加えて、慢性炎症反応に関するメディエーターとして重要視されているHMGB1( high mobility group box chromosomal protein 1 )<sup>4)</sup>もプラーク内のマクロファージや平滑筋細胞に局在が認められる( Fig . 5C )。最近筆者らは、HMGB1とCRPとの間で互

いにその産生を増強し合う、いわゆるpro-inflammatory loopが存在するを見いだしている<sup>15)</sup>。

また、自然免疫において重要な受容体である toll-like レセプター( TLRs )ならびに炎症や免疫応答にかかわる転写因子であるNF- $\kappa$ B( nuclear factor  $\kappa$ B )などの発現も認められるが( Fig . 5D , E )、両者のシグナル伝達経路は動脈硬化の進展に重要な意味を有するという<sup>16)</sup>。

従来よりCRPは炎症反応の指標として用いられてきたが、高感度CRPが動脈硬化の独立した危険因子として近年注目を浴びている<sup>17)</sup>。さらにCRPはマクロファージにおける脂質の取り込みや炎症性サイトカインの産生などを亢進させ、動脈硬化の進行を促進させるとも考えられている<sup>18)</sup>。CRPは主として肝臓で合成されるが、動脈硬化巣のマクロファージや平滑筋細胞などでも産生されることが明らかにされており( Fig . 5F )、また最近では脂肪細胞においても分泌されることが確認されている<sup>19)</sup>。したがってCRPもアディポサイトカインの一種とみなされており、かつアディポネクチンとの間に拮抗作用が存在すると考えられている。

サイトカインにて活性化されたマクロファージや平滑筋細胞群は、膠原線維などの細胞外基質を分解するマトリックスメタロプロテアーゼ( matrix metalloproteinase : MMP )や外因系の凝固系を賦活化させる組織因子( tissue factor : TF )などの産生能が亢進し、プラークの破綻と血栓形成機構に大きく関与することが

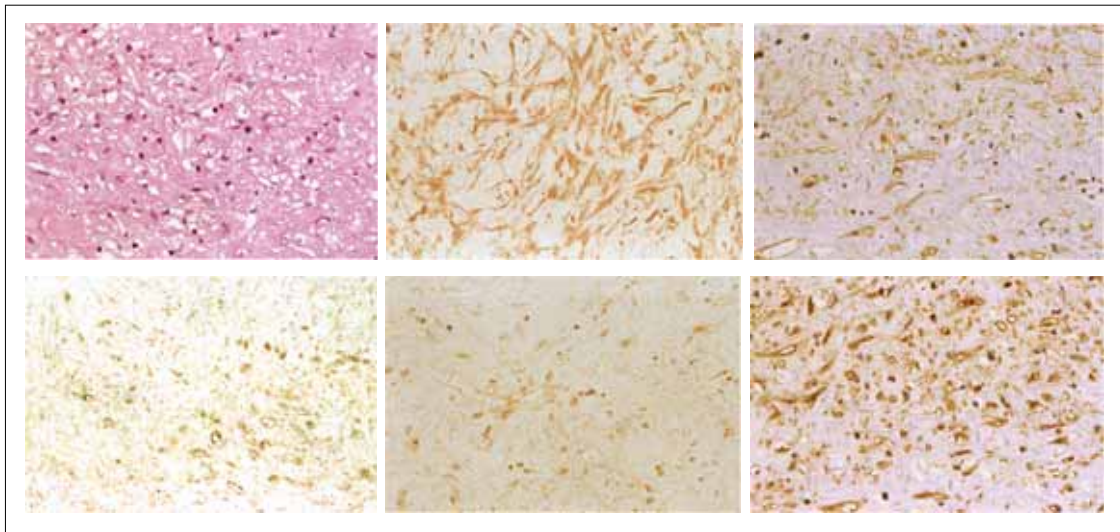


Fig. 5 Immunostaining of coronary atherosclerotic lesions for TNF- $\beta$  (B), HMGB1 (C), TLR-1 (D), NF- $\kappa$ B (E), and CRP (F). Staining of these inflammatory cytokines and transcription factor was clearly visible in the cytoplasm and/ or nucleus of many of M $\phi$  and SMCs.

A	B	C
D	E	F

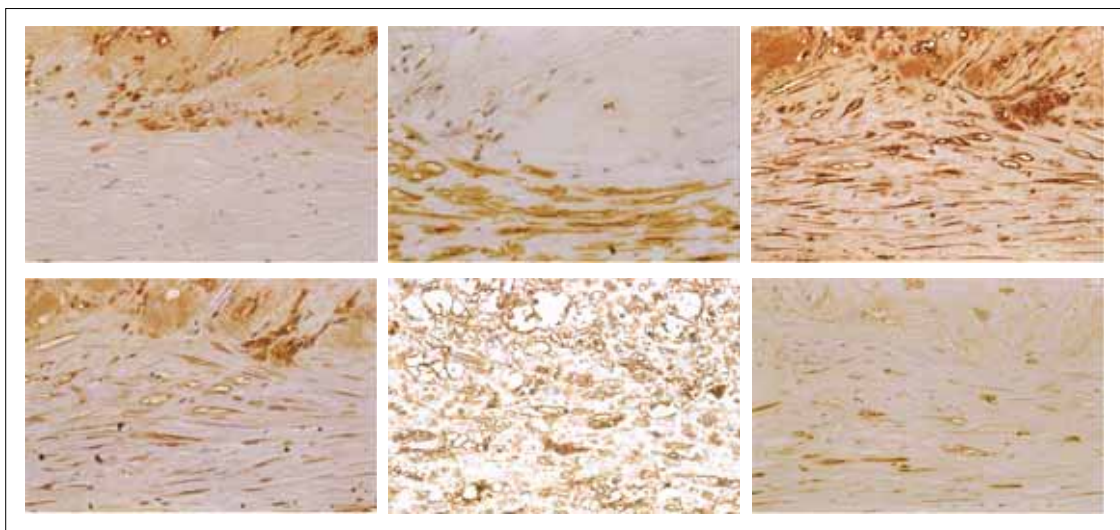


Fig. 6 Immunostaining of carotid atherosclerotic lesions for CD68 (A), SMC $\alpha$ -actin (B), MMP-3 (C), MMP-9 (D), TF (E), and Bax (F). Clusters of M $\phi$  and SMCs were strongly stained with MMPs and TF, whereas Bax, apoptosis promoting factor, was expressed exclusively in spindle-shaped SMCs.

A	B	C
D	E	F

知られている<sup>20</sup>( Fig . 6C ~ E ). またTリンパ球が分泌するインターフェロン( interferon : IFN ) $\gamma$ は, 平滑筋細胞による膠原線維や弾性線維の産生を阻害し, かつ平滑筋細胞そのものの増殖を抑制し<sup>21</sup>, さらにはアポトーシスを引き起こすことにより<sup>22</sup>( Fig . 6F ), 線維性被膜の非薄・脆弱化を促すことになる .

以上のようにプラークの不安定化が進行して破綻を生じると動脈内に血栓が形成され, 急激な血流の途

絶ないし極端な低下に基づく急性の心筋あるいは脳組織の虚血を発症する . 特に虚血性心疾患においては, 急性心筋梗塞症, 不安定狭心症および心臓性突然死などの急性冠症候群( acute coronary syndrome : ACS)と総称される重篤なイベントの発現に至る<sup>23</sup>( Fig . 7 ). このような不安定プラークはACSの責任病変部のみならず, 同一個体の冠動脈枝( coronary tree)全体に特定部位を問わず存在し( 好発部位はあるにしても ), いわゆる

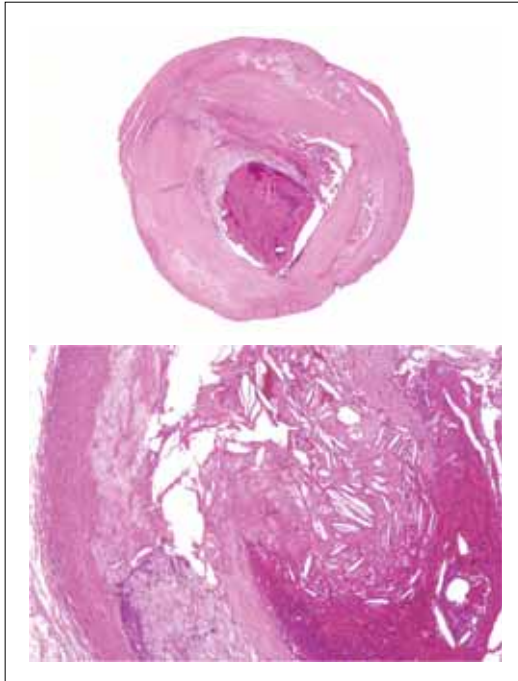


Fig. 7 Coronary thrombosis: infarct-related artery. Note the thrombus occluding the lumen (A) and the plaque rupture of the atheroma (B).

A

B

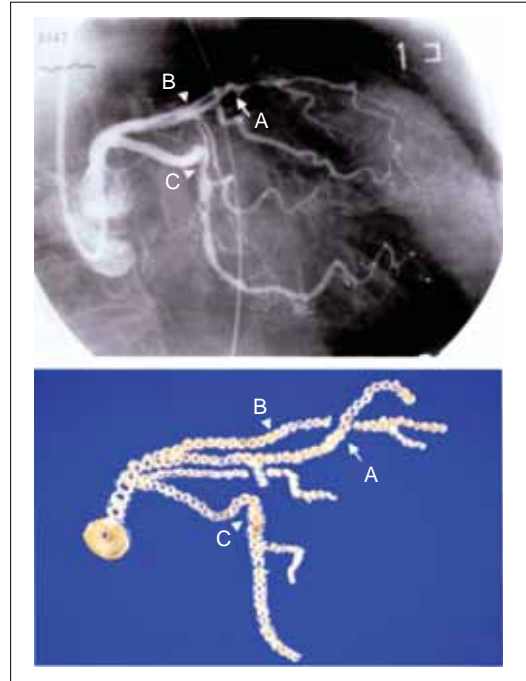


Fig. 8-1 Left coronary artery of a case of AMI (A). The vessel was transversely sectioned serially at intervals of 2 mm (B). The culprit lesion was the proximal segment of the LAD indicated by an arrow A in (A). AMI: acute myocardial infarction

A

B

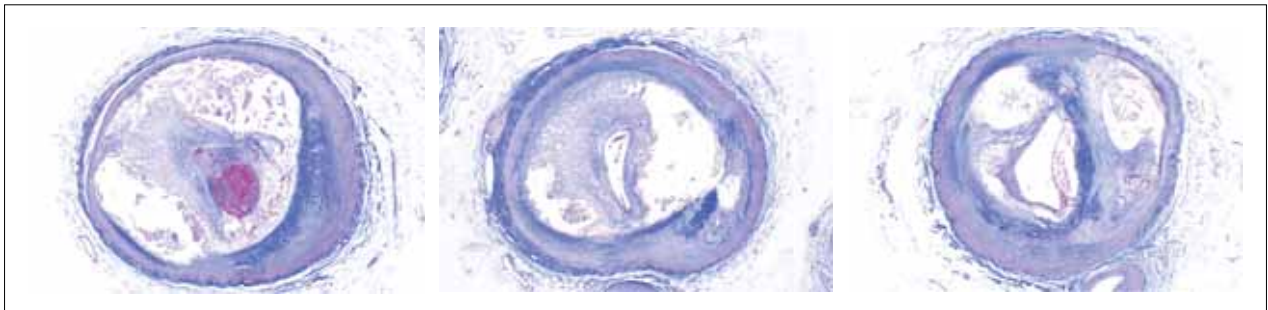


Fig. 8-2 Histological sections of the specimen in Fig. 8-1(Masson's trichrome stain). Thin fibrous caps and substantial lipid cores were observed not only in the infarct-related LAD lesion, but also in other segments of D1 (B) and LCX (C). D1: first diagonal branch, LCX: left circumflex artery

A

B

C

“ multifocal plaque instability ”の像を呈する<sup>24</sup>( Fig . 8 ).  
しかも特にMSにおいては、これまで述べてきたように各危険因子の重複により、脂質成分に富む不安定プラークが形成されやすいという特性が存在する .

今日、不安定プラークの正確な診断とその安定化療法の確立が循環器領域では非常に重要視されているが、最近の日常臨床の現場においてはACSの発症年齢は以前と比較して明らかに低下しつつある( Fig . 9 ).

今後ますます増加が懸念される虚血性心臓病や脳血管障害の予防のためには、幼少期から生活習慣を是正することにより、MSの発症を早期より防止することが最も重要な課題であることは論をまたないであろう .

本稿の内容は第42回日本小児循環器学会総会・学術集会( 2006年 7 月、名古屋)のパネルディスカッションで発表した .



Fig. 9 Coronary angiograms of a young adult with AMI. The patient had shown evidence of MS since he was a teenager.

A	B	C
---	---	---

#### 【参考文献】

- 1) Hansson GK: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–1695
- 2) Wallen K, Hotamisligil GS: Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1785–1788
- 3) Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548–2556
- 4) Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al: Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29–33
- 5) Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432
- 6) Peelman F, Waelpuut W, Iserentant H, et al: Leptin: Linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune disease. *Prog Lipid Res* 2004; 43: 283–301
- 7) Spiegelman BM: PPAR- $\gamma$ : Adipogenic regulator and thiazolidinedione receptor. *Diabetes* 1998; 47: 507–514
- 8) Ross R: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126
- 9) Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al: Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 112: 1796–1808
- 10) Matsuura E, Kobayashi K, Inoue K, et al: Oxidized LDL/ $\beta$ 2-glycoprotein I complexes: New aspects in atherosclerosis. *Lupus* 2005; 14: 736–741
- 11) Boisvert WA: Modulation of atherogenesis by chemokines. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14:161–165
- 12) Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, et al: Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932–939
- 13) Ozaki K, Inoue K, Sato H, et al: Functional variation in *LGALS2* confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin- $\alpha$  secretion *in vitro*. *Nature* 2004; 429: 72–75
- 14) Wang H, Bloom O, Zhang M, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 1999; 285: 248–251
- 15) Inoue K, Kawahara K, Biswas KK, et al: HMGB1 expression by activated vascular smooth muscle cells in advanced human atherosclerosis plaque. *Cardiovasc Pathol* (in press)
- 16) Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, et al: Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: A possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105:1158–1161
- 17) Blake GJ, Ridker PM: Novel clinical markers of vascular inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763–771
- 18) Ballou SP, Lozanski G: Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361–368
- 19) Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al: Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue. *Circulation* 2003; 107: 671–674
- 20) Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al: Atherothrombosis and high-risk plaque. Part 1: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937–954
- 21) Hansson GK, Jonasson L, Holm J, et al: Gamma interferon regulates vascular smooth muscle proliferation and Ia antigen expression *in vivo* and *in vitro*. *Circ Res* 1988; 63: 712–719
- 22) Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, et al: Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2200–2208
- 23) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242–250
- 24) Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al: Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 343: 915–922