

広仁会賞 第20回 大倉 義文

題名：Oxidized Low-Density Lipoprotein Is Associated With Apoptosis of Vascular Smooth Muscle Cells in Human Atherosclerotic Plaques

(酸化低比重リポ蛋白はヒト動脈硬化病変において血管平滑筋細胞のアポトーシス変化と関連する)

Decreased expression of insulin-like growth factor-1 and apoptosis of vascular smooth muscle cells in human atherosclerotic plaque

(ヒト動脈硬化病変におけるインスリン様成長因子-Iの発現低下と血管平滑筋細胞のアポトーシス変化)

要旨：

アポトーシス変化が、動脈硬化病変の病態進展と心筋梗塞の原因としての脆弱化・破綻に關与していることが提唱されている。また、動脈硬化病変内の血管平滑筋細胞はコラーゲン線維を産生する唯一の細胞であるため、動脈硬化病変の安定化に重要な役割を担っている。今回、悪玉コレステロールである酸化低比重リポ蛋白(酸化LDL)と血管平滑筋細胞の生存因子である insulin-like growth factor-I (IGF-I) のヒト動脈硬化病変における局在と血管平滑筋細胞のアポトーシス変化との関連について検討した。

ヒト動脈硬化病変(大動脈、頸動脈、大腿動脈：n=23)を用い免疫組織染色、in situ hybridization 法、TUNEL 法とヒト冠動脈由来血管平滑筋細胞を用い Western blot analysis を検討した。1) 動脈硬化早期病変において、酸化LDLはマクロファージに富む内膜表層のみならず、内弾性板直下の中膜血管平滑筋細胞内にも局在していた。2) 早期病変における酸化LDL陽性を示す中膜血管平滑筋細胞は、アポトーシス誘導因子であるBAXと同時にIGF-Iとの共発現を示した。3) 粥腫を伴う進行病変において、酸化LDLは粥腫とそれに接する内膜領域に認められた。4) 酸化LDL陽性の内膜領域は、酸化LDL陰性の内膜領域および中膜と比較し、BAX陽性率と血管平滑筋アポトーシス細胞の増加、血管平滑筋細胞のmarkerとしての α -SM actinの低下を示した。5) さらに、IGF-IとIGF-I receptorの発現は、マクロファージの浸潤領域や血管平滑筋アポトーシス細胞において低下を示した。6) ヒト冠動脈由来血管平滑筋細胞において、酸化LDLは生来のLDL(nativeLDL)に比較してBAXの発現増加を促進させた。

動脈硬化早期病変における酸化LDL陽性血管平滑筋細胞は、アポトーシスの促進作用により進行病変への移行(細胞死を特徴とする粥腫の形成)において重要と考えられる。また、IGF-Iは酸化LDLの持つ血管平滑筋細胞に対するアポトーシス促進作用に拮抗し、IGF-IとIGF-I receptorの局所的な発現低下に伴う血管平滑筋アポトーシス細胞の増加は、病変の脆弱化・破綻に關与している可能性を示す。