

課題番号 57

急性心筋梗塞の発症に起因する プラークびらんの病態解明

[1] 組織

代表者：山下 篤

(宮崎大学医学部病理学講座)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

浅田祐士郎 (宮崎大学医学部病理学講座)

研究費：物件費 15 万 0 千円

[2] 研究経過

急性心筋梗塞の多くは冠動脈の血管内にコレステロールが蓄積している動脈硬化巣（プラーク）が血管内腔に破綻する、いわゆるプラーク破裂が引き金となり、それに伴う血栓形成により発症する。一方、およそ 30%は、プラーク部位の内皮細胞の剥離（プラークびらん、と呼ばれる）によって心筋梗塞が発症するとされている。プラーク破裂に起因するプラークはスタチンなどの優れた脂質改善薬により安定化させることが可能となってきたが、プラークびらんの病態は明確ではない（図）。プラークびらんの予防や治療法は未だ確立しておらず、その研究は近年ますますその重要性を増している。

そこで本研究では、未だ明らかではないプラークびらんの病態解明、特にびらん性プラークの特徴や血栓の成長機序の解明を目的として研究を行った。これまでの申請者らの研究成果より攣縮や急性の血流変動とプラークびらんの関連が示唆されており、動物モデルでは内腔狭窄モデルを使用した。

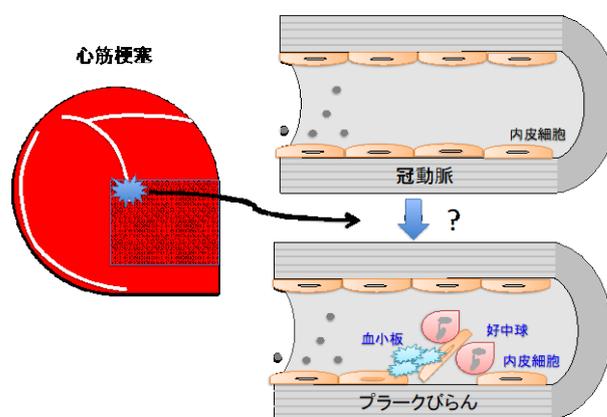


図 プラークびらんの発症機序？

以下、研究活動状況の概要を記す。

1. 急性心筋梗塞症例の冠動脈病理標本（プラークびらん 5 例、プラーク破裂 20 例）を病理学的に解析した。
2. ウサギ大腿動脈狭窄モデル
ウサギ大腿動脈のバルーン傷害により平滑筋細胞に富むプラークを作成した。傷害 3 週後に大腿動脈を露出し vascular occluder により血管を狭窄させ、血流異常を生じさせた。15 分、30 分後に血管組織を採取し、病理学的に解析した。
3. in vitro 血栓形成解析装置(T-TAS)を用いた血栓成長の動的解析
コラーゲンと組織因子をコーティングしたマイクロチップ内に全血を灌流させ、血栓形成を内圧変化で計測した。

なお、本共同研究を行うにあたり、電話、スカイプ等により 2 ヶ月に一度、計 6 回の研究会議を継続した。

[2] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、急性心筋梗塞症例の病理標本を用いて、プラークびらんとプラーク破裂の病理学的特徴を比較した。びらん性プラークと血栓との境界部で内皮細胞は観察されず、内皮下の結合組織や平滑筋細胞が血栓と接していたが、破裂性プラークと血栓との境界部では、プラーク壊死物、マクロファージ、コレステリン結晶が血栓と接しており、平滑筋細胞やコラーゲンなどの線維性結合組織はわずかに認めるのみであった。破裂性プラークのおよそ3割には以前のプラーク内出血の所見と考えられる鉄沈着を細胞内外に認めた。以上のことより、プラークびらんと破裂ではプラークの性状や血栓形成早期の機序に違いがあることが示唆された。一方、いずれの血栓も血小板とフィブリンから成る血栓で、血小板と血液凝固の活性化が同時に生じていることが示唆された。

第2に、15分後には狭窄末梢部の一部に内皮細胞の剥離とわずかな血小板の付着を認めた。30分後には内皮細胞の剥離部に血小板とフィブリンからなる壁在血栓が形成され、血栓上、血栓内、プラーク表層内に好中球が観察された。コントロール血管のプラーク表層で血流方向に配列する平滑筋細胞がびらん性プラークでは内腔側に細胞質が伸びた星型に変形していた。またプラーク表層にはTUNEL陽性のアポトーシス細胞も散見された。以上のことより、プラークびらんの発生には内皮細胞剥離が先行し、血小板とフィブリン血栓が形成されること、早期より好中球浸潤、平滑筋細胞の形態変化、プラーク細胞のアポトーシスが起りうるということが示唆された。

第3に、組織因子、血液凝固 XI 因子の中和抗体とコントロール抗体を灌流血液に事前添加し血栓形成、成長を評価した。いずれの抗体もTTASのマイクロチップ内流路（内腔が一定であり層流と想定される）に形成される血栓形成に影響を与えなかった。このことより、血液中の組織因子の関与は否定的で、層流条件下での血液凝固 XI 因子の関与も否定的と考えられた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。しかしながら研究成果は途上の段階であり、2019年度の継続申請をさせていただいている。また、本共同研究で明らかにしようとしている研究成果は、プラークびらんの予防や治療法の開発に結びつくと考えられ、今後の発展が期待されている。

[3] 成果資料 未発表。