

方向性冠動脈粥腫切除術の切除組織における接着分子の免疫組織化学的検討

Immunohistochemical Analysis of Adhesion Molecules in Directional Coronary Atherectomy Specimens

櫻井 俊平
井上 敦
大和 眞史
高 昌星
大窪勝一朗
疋田 博之
河野 浩貴
柳澤 信夫

Shumpei SAKURAI
Atsushi INOUE
Mafumi OHWA
Chang-Sung KOH
Katsuichiro OHKUBO
Hiroyuki HIKITA
Hiroki KOHNO
Nobuo YANAGISAWA

Abstract

Chronic inflammatory cells are key components in the progression of atherosclerotic plaques and restenosis after coronary angioplasty. Adhesion molecules are fundamental in inflammatory processes. Therefore, the distributions of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule (VCAM) were investigated in directional coronary atherectomy specimens obtained from 14 patients, in 6 with acute coronary syndromes (myocardial infarction and unstable angina within 1 month), 6 with old myocardial infarction and 2 with stable effort angina. There were eight primary lesions and six restenotic lesions. Atherectomy tissue fragments were snap frozen and cut into 4 μ m thick cryostat sections for immunohistochemical staining by avidin-biotin complex immunoperoxidase techniques using adhesion molecule specific monoclonal antibodies BBIG-I1 (ICAM-1) and BBIG-V1 (VCAM). The cells of lesions were characterized in sequential sections by macrophage marker KP1 (CD68), endothelial marker JC/70A (CD31), and smooth muscle cell marker 1A4 (α -smooth muscle actin). Four restenotic lesions that had undergone a prior balloon angioplasty within a few months consisted of intimal proliferation and the other lesions were atherosclerotic plaque. Macrophage-rich areas were seen in the lesions from acute coronary syndromes and/or early restenotic lesions. Expression of ICAM-1 or VCAM was strongly associated with macrophage-rich areas, but VCAM staining was weaker than ICAM-1 except in one restenotic lesion.

Macrophages that express ICAM-1 and/or VCAM may be important in the unstable plaques and restenotic lesions related to disease activity of ischemic heart disease.

Key Words

coronary vessels, coronary artery disease, immunological technique, atherosclerosis, atherectomy (directional coronary), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM)

はじめに

動脈硬化の発症と進展に炎症性細胞の関与が推察さ

れている¹⁻⁵⁾。高脂質食負荷動物の動脈硬化早期病変においては、すでに炎症性細胞が血管壁に付着している様子が観察されており、動脈硬化初期病変である fatty-

信州大学医学部 第三内科：〒390 長野県松本市旭 3-1-1

The Third Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

Address for reprints: SAKURAI S, MD, The Third Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Asahi 3-1-1, Matsumoto 390

Manuscript received February 6, 1995; revised April 17, 1995; accepted May 17, 1995

streak では、血管内皮下に単球由来のマクロファージの集簇が認められている^{6,7)}。また進行した動脈硬化病変の免疫組織化学的な検討では、病変を構成する主な細胞は平滑筋、マクロファージとTリンパ球であり^{8,9)}、血管壁の損傷に対する炎症性細胞の活動と線維性細胞の増殖が動脈硬化の進展に関与していると考えられている¹⁻⁵⁾。さらに急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome) の主な原因と考えられる plaque rupture や thrombosis¹⁰⁾ についても、炎症性細胞の関与が指摘されている¹¹⁾。炎症性細胞と血管内皮との接着、血管壁内への侵入にはそれぞれの細胞表面に出現する接着分子の多段階的な結合が重要と考えられる¹²⁾。剖検組織や移植時の摘出心による冠動脈や大動脈の動脈硬化病変において、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) などの接着分子陽性細胞が免疫組織化学的に検討され、動脈硬化病変の病理学的な形態と接着分子陽性細胞が比較されている¹³⁻¹⁸⁾ が、検体の性格から病態との比較は困難である。

近年、冠動脈形成術の新しい手法として方向性冠動脈粥腫切除術 (directional coronary atherectomy : DCA) が開発され、注目されている^{19,20)}。本法の特徴は冠動脈狭窄部位の組織が得られることにあり、虚血性心疾患のさまざまな病態の責任病変や、冠動脈形成術後の再狭窄病変を得ることが可能となり、その組織の分析は虚血性心疾患発症の原因や、再狭窄の原因を考えるうえで期待されている。従来の報告では組織像を粥状硬化斑 (atherosclerotic plaque) と内膜増殖 (intimal proliferation) とに分け、切除の深達度、石灰化や血栓の有無などについてそれぞれ血管形成術初回病変と再狭窄病変での比較検討が行われている²¹⁾。臨床病態との比較は光顕的組織像での検討^{22,23)} や免疫組織化学的な検討^{24,25)} がなされているが、接着分子陽性細胞の検討はいまだ行われていない。

われわれは DCA 切除組織を用いて、冠動脈に高度狭窄をきたし臨床的に虚血性心疾患の責任病変となっている動脈硬化病変、および再狭窄病変における接着分子陽性細胞を免疫組織化学的に検索し、臨床病態との関連とその役割について検討した。

対象と方法

対象は信州大学医学部第三内科および福山循環器病

Table 1 Clinical characteristics of patients undergoing directional coronary atherectomy

Number of patients	14
Age (mean yrs)	59
Gender (male/female)	12/2
Old myocardial infarction	6
Acute coronary syndrome	6
Stable angina pectoris	2
Left anterior descending artery	11
Left circumflex artery	0
Right coronary artery	3
Primary (<i>de novo</i>) lesions	8
Restenotic lesions (≤6 mos)	4
(>2 yrs)	2

Acute coronary syndrome : Myocardial infarction and unstable angina pectoris within 1 month.
mos = months; yrs = years.

院において DCA を施行した 14 症例 (男 12 例, 女 2 例) で、その内訳は陳旧性心筋梗塞 6 例, 急性冠動脈症候群 6 例 (DCA 施行前 1 ヶ月以内に発症した不安定狭心症または急性心筋梗塞 4 例, DCA 施行時に不安定狭心症であった 2 例), 安定労作性狭心症 2 例である (Table 1)。標的血管は左前下行枝 11 例, 右冠動脈 3 例, 冠動脈形成術初回例が 8 例, 経皮経管的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty : PTCA) 後数ヶ月以内の早期再狭窄例が 3 例, PTCA 後数年を経過して出現した再狭窄例が 2 例, DCA 後 6 ヶ月の再狭窄例が 1 例であった。いずれの病変も American Heart Association (AHA) 分類²⁶⁾ の 90% 以上の狭窄を認め、完全閉塞例は 1 例であった。DCA に使用したカテーテルは、Simpson coronary AtheroCath (Devices for Vascular Intervention, Redwood City, CA) の 7F (12 例) または 6F (2 例) である。

組織は Tissue-Tek II O.C.T. コンパウンド (Lab-Tek Products) に包埋し、ただちに凍結、 -70°C で保存した後、 -20°C 下で $4\ \mu\text{m}$ の連続凍結切片を作成し、 4°C のアセトンで 1 分間固定した。ブロッキング血清で内因性組織ペルオキシダーゼによる阻害を抑制した後、一次抗体を加え、 4°C で 12 時間反応させた。リン酸緩衝液 (PBS) で洗浄した後、ビオチン標識二次抗体を加え、室温で 20 分間反応させた。同緩衝液で十分に洗浄した後、ペルオキシダーゼ-アビジン試薬を加え、室温で 20 分間反応させ、緩衝液で洗浄後、発色試薬を加えた。ヘマトキシリンで対比染色を行い、光学顕微

Table 2 Histologic and immunohistochemical observation of coronary atherectomized tissue

Patient No	Gender	Age	Diagnosis	Lesion	Resected tissue	Predominant tissue type	CD68	ICAM-1	VCAM
1	M	55	OMI	P	Int, Med	AP	+	+	+
2	M	63	OMI	R \leq 6 mos	Int	IP	+++	+++	+++
3	M	56	OMI	R>2 yrs	Int	AP	+++	++	+
4	M	57	OMI	P	Int	AP	+	+	+
5	M	57	OMI	R \leq 6 mos	Int, Med	IP	+++	+++	++
6	M	56	OMI	R \leq 6 mos	Int	IP	++	+	+
7	M	62	ACS	P	Int, Med	AP	++	++	+
8	F	72	ACS	P	Int	AP	+++	++	+
9	F	72	ACS	R>2 yrs	Int	AP	++	+	+
10	M	57	ACS	P	Int, Med	AP	++	++	++
11	M	56	ACS	P	Int, Med	AP	++	++	-
12	M	46	ACS	R \leq 6 mos	Int	IP	+++	+++	+
13	M	66	SAP	P	Int	AP	+	+	+
14	M	49	SAP	P	Int	AP	+	+	-

ICAM-1=intercellular adhesion molecule-1; VCAM=vascular cell adhesion molecule; M=male; F=female; OMI=old myocardial infarction; ACS=acute coronary syndrome (myocardial infarction or unstable angina pectoris within 1 month); SAP=stable angina pectoris; P=primary (*de novo*) lesion; R \leq 6 mos=restenotic lesion in which the last coronary intervention was undergone within 6 months; R>2 yrs=restenotic lesion in which the last coronary intervention was undergone over 2 years ago; Int=intima; Med=media; AP=atherosclerotic plaque; IP=intimal proliferation; - =no positive cell; +=a small number of positive cells; ++=moderate positive cells; +++=marked positive cells. Other abbreviations as in Table 1.

鏡下に検討した。陽性細胞は赤色に、核は青色に染色され、細胞に関係なく拡散した染色、コラーゲンと関連した染色は非特異的と考え、一次抗体を使用しないネガティブコントロールとの比較から陽性細胞の評価を行った。このアビジン-ビオチン-ペルオキシダーゼ染色(ABC法)には免疫組織化学染色キット Histoscan (Biomedica Corp 製, Foster City, CA)を使用した。

一次抗体としては次のモノクローナル抗体(いずれも抗ヒト-マウス IgG)を用いた。すなわち接着分子として BBIG-11 (ICAM-1: CD54) および BBIG-V1 (VCAM: CD106) (いずれも生化学工業製)の検討を行った。細胞の同定には 1A4 (α -smooth muscle actin, Biomedica Corp 製), JC/70A (CD31, Biomedica Corp 製), KP1 (CD68, DAKO 製)を使用し、それぞれ平滑筋、血管内皮細胞、マクロファージの指標とした。

また組織所見を Waller²¹⁾に準じて、線維性結合組織を主体とする粥状硬化斑と、星状または紡錘状の平滑筋細胞の増殖と粗な結合組織を主体とする内膜増殖に分類した。マクロファージの分布は、細胞が散在して認められた場合(+), 少数の細胞の集簇が認められた場合は(++), 多数の細胞の集簇を認めた場合を(+++)で示した。連続切片での ICAM-1, VCAM の評価も同様に(+)-(+++)で表した。

結 果

1. 切除組織所見

全例において狭窄部位の組織切片が得られた(Table 2)。再狭窄病変である症例 No. 2, 5, 6, 12 に α -smooth muscle actin 陽性の星状および紡錘状の平滑筋細胞の増殖像を認め、内膜増殖所見であった(Fig. 1)。他の例は線維性結合組織が主体の粥状硬化斑であった。内弾性板の存在から中膜までの切除が確認されたのは5例で、外膜切除例はなかった。

2. 冠動脈内皮細胞

CD31 による冠動脈血管内皮細胞の評価は一部の切片では可能であったが、多くの切片では AtheroCath 通過時および切除時の損傷が大きく、標本から得られた内皮と病態や病理組織像との対比は困難であった。DCA 施行前1ヵ月以内に不安定狭心症であった症例(No. 10)にみられた冠動脈内皮細胞では、ICAM-1は陽性であったが、VCAMは陰性であった(Figs. 2-A-C)。

3. マクロファージ

血管形成術後の再狭窄病変、不安定狭心症、最近の心筋梗塞または不安定狭心症の責任病変では、マクロ

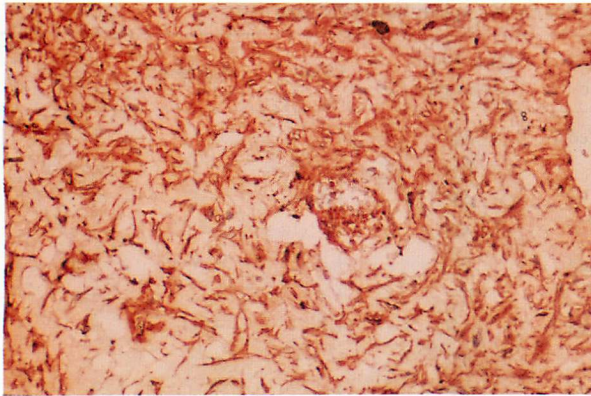


Fig. 1 Photomicrograph of intimal tissue resected from the restenotic lesion of Patient 2, who had undergone balloon angioplasty 3 months previously, showing intimal proliferation. Immunohistochemical staining using monoclonal antibody 1A4 (anti- α -smooth muscle actin) by the ABC technique ($\times 200$)

ファージの集簇がみられた。それらのマクロファージの多くは ICAM-1 陽性であり、症例 No. 2 と 5 および 6 では、集簇していたマクロファージは ICAM-1、VCAM いずれも陽性の細胞を多く認めた。DCA 切除組織で最も顕著にみられる ICAM-1、VCAM 陽性細胞はマクロファージであった (Table 2)。

代表的な症例を提示する。

症例 (No. 12) 46 歳, 男

狭心症があり、右冠動脈 (AHA 分節 1) に対する PTCA 後 3 ヶ月目に再狭窄をきたし、不安定狭心症となり、DCA を施行した。切片の多くは間質の多い内膜増殖を呈したが、一部に α -smooth muscle actin で染まらない細胞の集簇が認められ (Fig. 3-A)、同部位の細胞のほとんどは CD68 陽性で、マクロファージの集簇と考えられた (Fig. 3-B)。集簇のマクロファージは Fig. 3-C に示すようにほとんどの細胞が ICAM-1 陽性であった。しかし本例では、VCAM 陽性のマクロファージは少数であった。

症例 (No. 2) 63 歳, 男

心筋梗塞責任病変 (AHA 分節 2) に対する PTCA 後 3 ヶ月目に再狭窄をきたした症例。組織は内膜増殖が中心だったが、一部に α -smooth muscle actin 陰性の細胞群がみられ (Fig. 4-A)、この部位は CD68 陽性細胞が多く、マクロファージの集簇と考えられた (Fig. 4-B)。同部位のマクロファージはほとんどが ICAM-1 陽性であり (Fig. 4-C)、さらに本例では VCAM 陽性のマクロファージも多数認めた (Fig. 4-D)。

考 案

今回われわれは免疫組織化学的手法を用いて、DCA 切除組織における細胞成分と接着分子陽性細胞を検討し、虚血性心疾患の病態の中でもとくに活動性が高く、その責任病変において急激な変化が生じていると推察される急性冠動脈の責任病変、さらに血管形成術後の再狭窄病変から得られた組織においてマクロファージの集簇を認め、そのマクロファージの多くは ICAM-1 陽性であり、一部の症例では ICAM-1、VCAM とともに陽性のマクロファージがみられることを示した。

冠動脈硬化病変の検討は、これまで主に剖検材料を用いて行われてきたが、刻々と変化する虚血性心疾患の病態と関連する冠動脈責任病変を評価するには限界がある。一方、虚血性心疾患患者に対し冠動脈造影が一般的な検査となり、さまざまな病態とその冠動脈責任病変の特定は可能となっている。近年、冠動脈形成術の新技术として DCA が登場し^{19,20}、その責任病変の組織を得ることが可能となったが、病理学的な検討は冠動脈形成術初回病変と再狭窄病変との比較が中心で^{21,24}、病態との関連に注目した報告は少ない。Rosenschein ら²² は安定狭心症と急性冠動脈症候群で DCA 組織を光顕的に比較し、後者では血栓が多く、線維性細胞成分が多い組織像であったと報告している。癸生川ら²³ は DCA 切除組織を光顕的に検討し、内膜組織を線維性組織の性状と細胞成分から 4 型に分類し、病歴が 3 ヶ月以内および再狭窄例では線維性肥厚に多数の細胞成分が混在し、平滑筋細胞の増生が著明と考えられる II 型および III 型を認め、病歴が長ければ線維性肥厚を主体とし、細胞成分が少ない I 型を認めたと報告している。DCA 切除組織にみられる細胞成分の検討を行った報告としては Moreno ら²⁵ のそれがあり、免疫組織化学的手法を用いマクロファージの同定を行い、急性冠動脈症候群から得られた組織に多くのマクロファージを認めたとしており、今回のわれわれの知見と一致する所見であるが、マクロファージの機能については検討されていない。

動脈硬化の発症と進展に炎症性細胞が重要な役割を演じていることはすでに指摘されている¹⁻⁵。高脂質食負荷による動脈硬化モデル動物における早期の動脈硬化病変に、炎症性細胞、とくに単球/マクロファージが

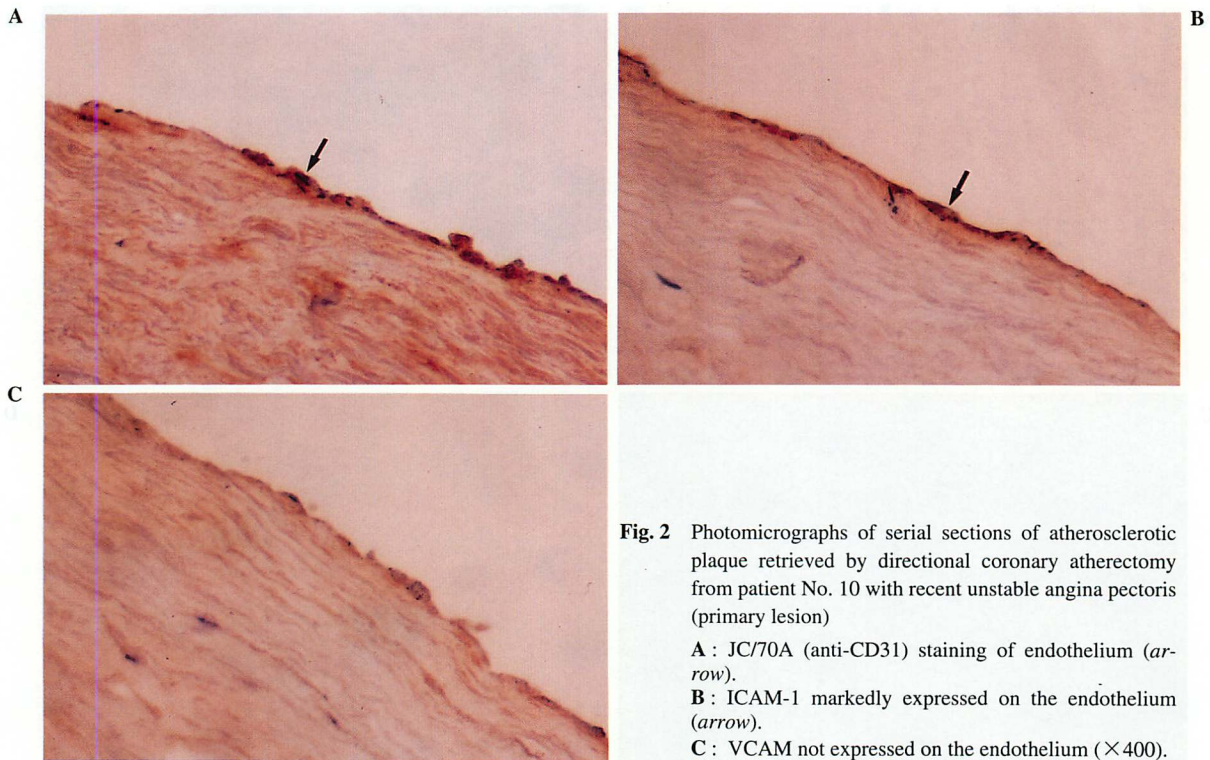


Fig. 2 Photomicrographs of serial sections of atherosclerotic plaque retrieved by directional coronary atherectomy from patient No. 10 with recent unstable angina pectoris (primary lesion)
A: JC/70A (anti-CD31) staining of endothelium (arrow).
B: ICAM-1 markedly expressed on the endothelium (arrow).
C: VCAM not expressed on the endothelium ($\times 400$).

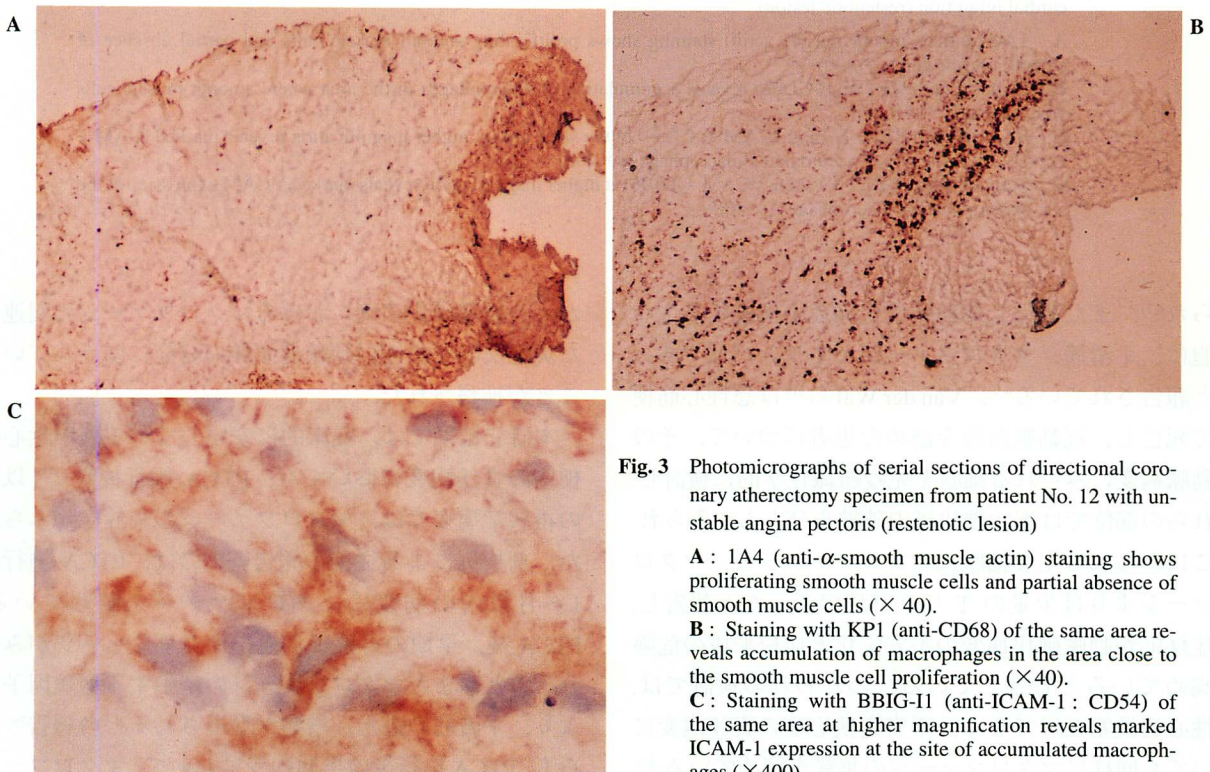


Fig. 3 Photomicrographs of serial sections of directional coronary atherectomy specimen from patient No. 12 with unstable angina pectoris (restenotic lesion)
A: 1A4 (anti- α -smooth muscle actin) staining shows proliferating smooth muscle cells and partial absence of smooth muscle cells ($\times 40$).
B: Staining with KP1 (anti-CD68) of the same area reveals accumulation of macrophages in the area close to the smooth muscle cell proliferation ($\times 40$).
C: Staining with BBIG-II (anti-ICAM-1: CD54) of the same area at higher magnification reveals marked ICAM-1 expression at the site of accumulated macrophages ($\times 400$).

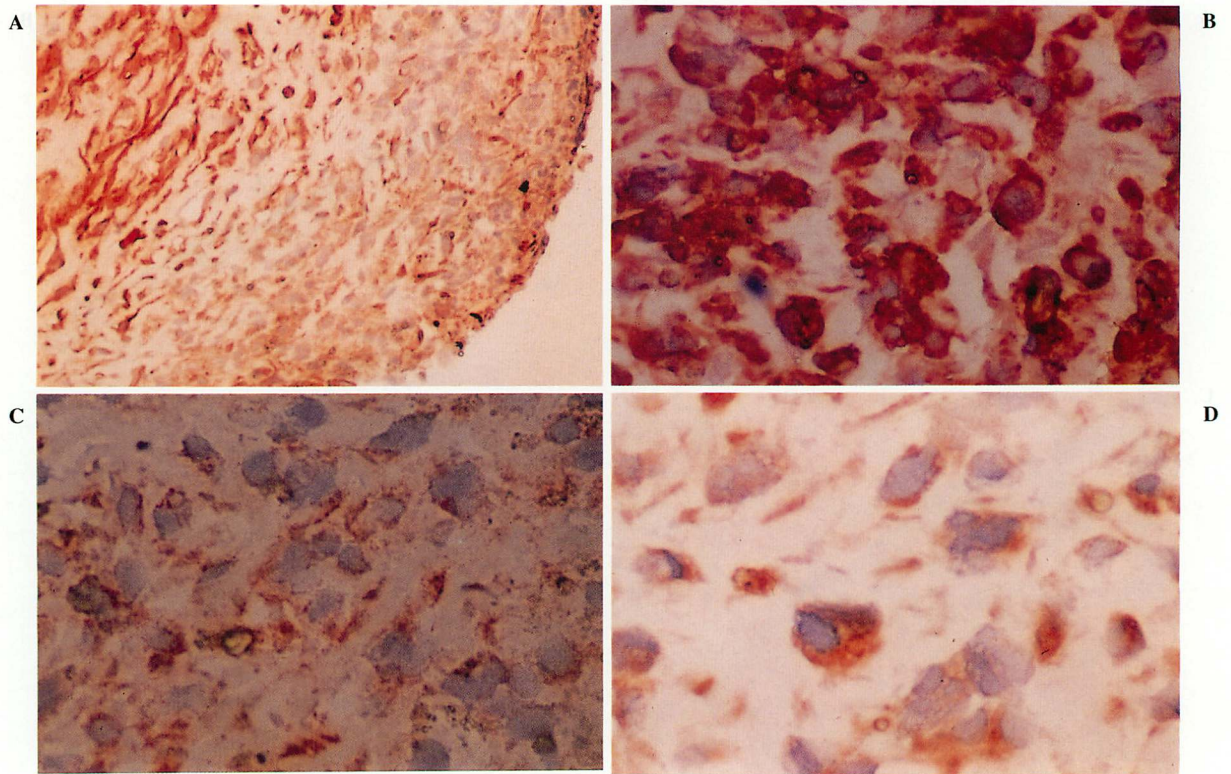


Fig. 4 Photomicrographs of serial sections of directional coronary atherectomy specimen from patient No. 2 with old myocardial infarction (restenotic lesion)

A: 1A4 (anti- α -smooth muscle actin) staining shows proliferating smooth muscle cells and partial absence of smooth muscle cells ($\times 100$).

B: Staining with KPI (anti-CD68) reveals accumulation of macrophages in the area where smooth muscle cells were absent ($\times 400$).

C: Staining with BBIG-II (anti-ICAM-1: CD54) of the same area at higher magnification reveals marked ICAM-1 expression at the site of accumulated macrophages ($\times 400$).

D: Staining using BBIG-VI (anti-VCAM: CD106) at higher magnification reveals marked VCAM expression at the site of accumulated macrophages ($\times 400$).

みられ^{6,7)}, また進行した動脈硬化病変を構成する主な細胞は, 平滑筋, マクロファージと T リンパ球であったと報告されている^{8,9)}. Van der Wal ら¹¹⁾ は急性心筋梗塞で死亡し, 冠動脈血栓を認めた患者について, その冠動脈病変にみられる細胞を免疫組織化学的に検討し, それらの部位では粥状硬化斑の破綻やびらんがみられ, そこにみられる主な細胞はマクロファージと, マクロファージよりは少量の T リンパ球であったと報告し, 炎症反応が動脈硬化病変の不安定化と血栓形成の危険を高めていると考察している. われわれの検討では, 急性心筋梗塞だけでなく, 不安定狭心症の責任病変においても同様にマクロファージの集簇を認めているが, 急性心筋梗塞と不安定狭心症は同様の発症機序が推定され, 急性冠動脈症候群と名付けられている¹⁰⁾. われわれの検討および van der Wal ら¹¹⁾, Moreno ら²⁵⁾ の報告

から, 動脈硬化病変におけるマクロファージに関連した炎症反応が急性冠動脈症候群の発症に関与していることが推察された.

本研究結果では, 臨床的に安定している陳旧性心筋梗塞の責任病変においても, PTCA 施行後数ヵ月以内の再狭窄病変では, マクロファージの集簇像がみられた. 剖検例による従来の報告^{27,28)} では, PTCA 施行後 1 ヶ月以内の病変にマクロファージを認めている. PTCA 後, 早期の再狭窄病変にマクロファージがみられること, またマクロファージの産生する増殖因子により, 平滑筋の遊走, 増殖が促進されるとの報告²⁹⁾ からも, PTCA 施行後の早期病変において, マクロファージが平滑筋増殖に影響を与え, 再狭窄に関与している可能性が考えられる.

動脈硬化病変におけるマクロファージの役割を検討

するため、われわれは接着分子に注目した。免疫系細胞のさまざまな反応において、細胞間や細胞と細胞間質間の接着が重要であり、その接着は細胞表面に発現する接着分子により制御されている³⁰⁾。炎症性細胞が組織内へ侵入するには、流血中から血管壁へ接着することが必要であるが、これには双方の細胞表面に出現する接着分子の多段階的な反応が推定されている¹²⁾。その最終段階として、血管内皮へ強固に固定されるさいに、血管内皮側の ICAM-1, VCAM-1 と炎症細胞側の leukocyte function associated antigen-1 (LFA-1), Mac-1, very late antigen-4 (VLA-4) の結合が重要と考えられていることから、剖検材料の大動脈や冠動脈、心移植摘出心の冠動脈を用いて、動脈硬化病変の ICAM-1 や VCAM-1 を検討した報告がなされ^{13,18)}、動脈硬化病変の内皮細胞に、ICAM-1 や VCAM-1 の発現が認められている。しかしいずれの報告でも、内皮細胞だけでなく、マクロファージ、平滑筋などの非内皮性細胞にも ICAM-1 や VCAM-1 の発現がみられており注目される。とくにマクロファージに発現する ICAM-1 は、マクロファージが抗原提示細胞として T リンパ球上の LFA-1 と結合し、補助的な、しかし抗原提示に欠くことのできない接着に関与していることが知られている^{31,32)}。Van der Wal ら¹⁵⁾ は内皮下に浸潤している T リンパ球とマクロファージを免疫組織化学的に示し、い

ずれも HLA-DR の強い発現を認め、さらにマクロファージには CD11a (LFA1), CD-11c (P150, 95), ICAM-1 を、T リンパ球には CD-11a (LFA-1) の発現をみている。また二重染色から、内皮下に浸潤するマクロファージと T リンパ球の接合を示し、内皮下における免疫系細胞の活発な活動の存在を推察している。一方、マクロファージに発現した VCAM-1 も、ICAM-1 と同様、抗原提示に関わっていると考えられている^{33,34)}。今回われわれが示したように、動脈硬化病変に ICAM-1 や VCAM を発現したマクロファージが存在することは、動脈硬化の発症や進展に炎症性細胞や免疫系細胞の関与を考えるうえで興味深い。本研究ではさらに、急性冠動脈症候群の責任病変や再狭窄病変から得られた DCA 切除組織において、ICAM-1 や VCAM を発現したマクロファージの集簇巢が示されており、活性化したマクロファージが関連する炎症反応や免疫反応が、動脈硬化病変の不安定化や平滑筋増殖に関与している可能性が示唆された。

DCA 切除組織をご提供いただいた福山循環器病院 治田精一、岩淵成志両先生、および凍結切片作成のご指導をいただいた信州大学医学部第二病理学教室 發地雅夫、稲葉 鋭、福沢正男各先生に深謝いたします。

要 約

動脈硬化の進展や冠動脈形成術後再狭窄に、接着分子を一種の情報伝達系として炎症性細胞が関与することが注目されている。動脈硬化の急速な進展の結果である不安定狭心症、急性心筋梗塞、すなわち急性冠動脈症候群 (acute coronary syndrome: ACS) や、再狭窄病変の方向性冠動脈粥腫切除術 (directional coronary atherectomy: DCA) 切除組織において接着分子陽性細胞を免疫組織化学的に検索し、臨床病態との関連とその役割について検討した。

対象は 14 例 (男 12 例、女 2 例、内訳は陳旧性心筋梗塞 6 例、DCA 施行前 1 ヶ月以内に発症した不安定狭心症と急性心筋梗塞 6 例、安定労作性狭心症 2 例、DCA 初回 8 例、再狭窄 6 例) である。組織はただちに凍結保存後、4 μm の連続凍結切片を作成し、一次抗体に接着分子として BBIG-II (ICAM-1: CD54), BBIG-V1 (VCAM: CD106) を使用した。細胞の同定には 1A4 (α-smooth muscle actin), JC/70A (CD31), KP1 (CD68) を用い平滑筋、血管内皮細胞、マクロファージの指標とし、免疫組織化学染色 (ABC 法) を行った。

1. DCA 標本の組織像は早期の再狭窄病変で平滑筋細胞の増殖像 (内膜増殖)、他の例は粥状硬化斑であった。
2. ACS の責任病変や血管形成術後の再狭窄病変では、マクロファージの集簇巢がみられた。
3. 集簇しているマクロファージの多くは ICAM-1 や VCAM を発現していた。DCA 切除組織で最も顕著にみられる ICAM-1, VCAM 陽性細胞はマクロファージであった。

結論として、ACSの責任病変や再狭窄病変でICAM-1、VCAM陽性細胞のマクロファージを認め、活性化したマクロファージが関連する炎症反応や免疫反応が、動脈硬化病変の不安定化や平滑筋増殖に関与している可能性が示唆された。

J Cardiol 1995; 26: 139-147

文 献

- 1) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; **314** : 488-500
- 2) Munro JM, Cotran RS : The pathogenesis of atherosclerosis: Atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988; **58** : 249-261
- 3) Hansson GK, Jonasson L, Seifert PS, Stemme S : Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1989; **9** : 567-578
- 4) Libby P, Hansson GK : Involvement of the immune system in human atherogenesis : Current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 1991; **64** : 5-15
- 5) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis : A perspective for the 1990s. *Nature* 1993; **362** : 801-809
- 6) Faggiotto A, Ross R, Harker L : Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate : I. Changes that lead to fatty streak formation. *Arteriosclerosis* 1984; **4** : 323-340
- 7) Faggiotto A, Ross R : Studies of hypercholesterolemia in the non-human primate : II. Fatty streak conversion to fibrous plaque. *Arteriosclerosis* 1984; **4** : 341-356
- 8) Gown AM, Tsukada T, Ross R : Human atherosclerosis : II. Immunocytochemical analysis of the cellular composition of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1986; **125** : 191-207
- 9) Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK : Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; **6** : 131-138
- 10) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH : The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; **326** : 242-250
- 11) van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK : Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; **89** : 36-44
- 12) Butcher EC : Leukocyte-endothelial cell recognition : Three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell* 1991; **67** : 1033-1036
- 13) Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR : Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1992; **140** : 665-673
- 14) Printseva OY, Peclo MM, Gown AM : Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1. *Am J Pathol* 1992; **140** : 889-896
- 15) van der Wal AC, Das PK, Tigges AJ, Becker AE : Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; **141** : 1427-1433
- 16) Wood KM, Cadogan MD, Ramshaw AL, Parums DV : The distribution of adhesion molecules in human atherosclerosis. *Histopathology* 1993; **22** : 437-444
- 17) O'Brien KD, Allen MD, McDonald TO, Chait A, Harlan JM, Fishbein D, McCarty J, Ferguson M, Hudkins K, Benjamin CD, Lobb R, Alpers CE : Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; **92** : 945-951
- 18) Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJH, Piggitt R, Woolf N, Katz D, Kyriakopoulos A : The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol* 1993; **171** : 223-229
- 19) Hinohara T, Selmon MR, Robertson GC, Branden L, Simpson JB : Directional atherectomy: New approaches for treatment of obstructive coronary and peripheral vascular disease. *Circulation* 1990; **81** (Suppl IV) : IV-79-IV-91
- 20) Safian RA, Gelbfish JS, Erny RE, Schnitt SJ, Schmidt DA, Baim DS : Coronary atherectomy : Clinical, angiographic and histological findings and observations regarding potential mechanisms. *Circulation* 1990; **82** : 69-79
- 21) Waller BF, Johnson DE, Schnitt SJ, Pinkerton CA, Simpson JB, Baim DS : Histologic analysis of directional coronary atherectomy samples : A review of findings and their clinical relevance. *Am J Cardiol* 1993; **72** : 80E-87E
- 22) Rosenschein U, Ellis SG, Haudenschild CC, Yakubov SJ, Muller DWM, Dick RJ, Topol EJ : Comparison of histopathologic coronary lesions obtained from directional atherectomy in stable angina versus acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1994; **73** : 508-510
- 23) Kebukawa K, Horie T, Sumiyoshi T, Magosaki N, Kawaguchi M, Tanino S, Hosoda S, Endo M : Histopathological findings of coronary artery lesions resected by directional coronary atherectomy. *J Cardiol* 1994; **24** : 167-174 (in Japanese)
- 24) Schnitt SJ, Safian RD, Kuntz RE, Schmidt DA, Baim DS : Histologic findings in specimens obtained by percutaneous directional coronary atherectomy. *Hum Pathol* 1992; **23** : 415-420
- 25) Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JT : Macrophage infiltration in acute coronary syndromes : Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; **90** : 775-778
- 26) AHA Committee Report : A reporting system of patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1975; **51** : 5
- 27) Ueda M, Becker AE, Fujimoto T, Tsukada T : The early phenomena of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1991; **12** : 937-945
- 28) Inoue K, Nakamura N, Kakio T, Suyama H, Tanaka S, Goto Y, Nakazawa Y, Yamamoto Y, Nagamatsu T : Serial changes of coronary arteries after percutaneous transluminal coronary angioplasty: Histopathological and immunohistochemical study. *J Cardiol* 1994; **24** : 279-291 (in Japanese)
- 29) Morisaki N, Toyama N, Kawano M, Mori S, Umemiya K, Koshikawa T, Saito Y, Yoshida S : Human macrophages modu-

- late the phenotype of cultured rabbit aortic smooth muscle cells through secretion of platelet-derived growth factor. *Eur J Clin Invest* 1992; **22** : 461–468
- 30) Springer TA : Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; **346** : 425–434
- 31) Dougherty GJ, Murdoch S, Hogg N : The function of human intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the generation of an immune response. *Eur J Immunol* 1988; **18** : 35–39
- 32) Altmann DM, Hogg N, Trowsdale J, Wilkinson D : Cotransfection of ICAM-1 and HLA-DR reconstitutes human antigen-presenting cell function in mouse L cell. *Nature* 1989; **338** : 512–514
- 33) Rice GE, Munro JM, Corless C, Bevilacqua MP : Vascular and nonvascular expression of INCAM-110 : A target for mononuclear leukocyte adhesion in normal and inflamed human tissues. *Am J Pathol* 1991; **138** : 385–393
- 34) Damle NK, Klussman K, Linsley PS, Aruffo A : Differential costimulatory effects of adhesion molecules B7, ICAM-1, LFA-3, and VCAM-1 on resting and antigen-primed CD4⁺ T lymphocytes. *J Immunol* 1992; **148** : 1985–1992