

# 動脈硬化の成因 — 最近の研究の進歩

大内 尉 義\*

## 動脈硬化とは

動脈硬化 arteriosclerosis とは、動脈壁が肥厚し、文字通り硬くなることからその名が由来しているが、病理学的には、

- ①粥状硬化（アテローム硬化）
- ②メンケベルグ（Mönckeberg）型動脈硬化
- ③細動脈硬化

の3つに分類される。動脈硬化という場合、この言葉は上記の3つのタイプの動脈硬化を含めて広い意味で用いられる場合と、粥状硬化のみをさす場合があるので、注意が必要である。

### 1) アテローム（粥状）硬化 atherosclerosis

普通、動脈硬化といえばこのタイプの動脈硬化を指す。この動脈硬化を有する動脈を病理学的に検索すると、内膜への脂肪、特にコレステロール・エステルの沈着、細胞の増殖、線維性肥厚などの所見が認められ、主として脂肪の沈着により、粥状の外観を呈するところからこのように名付けられた。しかし、その病理学的な形態は一様でなく、動脈硬化の進展の度合により多彩な変化を示すが、次の4つの病変に大別される。

#### ①初期内膜肥厚 initial intimal thickening

もっとも初期の段階の動脈硬化に認められるもので、内膜が中膜由来の平滑筋細胞の増殖により軽度で肥厚した状態をいう。

#### ②脂肪線条（斑） fatty streak (dot)

内膜が、中膜由来の平滑筋細胞の増殖、膠原線維、弾性線維などの細胞間マトリックスの増加、脂肪の沈着などにより肥厚した状態をいう。脂肪を呑食し、細胞内に大量の脂肪滴を含有する泡沫細胞が出現している。

#### ③線維斑 fibrous plaque

膠原線維、弾性線維などの細胞間マトリックスの増加と中膜由来平滑筋細胞の増殖が著しく進行した状態であり、表面は fibrous cap とよばれる厚い線維層で覆われる。脂肪斑ですでに認められた泡沫細胞の数はさらに増加し、一部は細胞が崩壊し、遊離したコレステロールが結晶として血管壁内に沈着する。

#### ④複合病変 complicated lesion

血管壁内に放出されたコレステロール結晶のため血管壁内に炎症が起こり、血管壁の一部は壊死に陥る。カルシウムの沈着も認められる。さらに動脈壁内の出血、血管内腔での血栓形成などの変化が加わり、複雑なアテローム病変が完成する。

これらの病変は、動脈硬化の進行に伴い、初期内膜肥厚→脂肪斑→線維斑→複合病変と連続的に進行していくものと考えられている。

### 2) メンケベルグ型動脈硬化

Mönckeberg's arteriosclerosis

大動脈や比較的大型の筋性動脈（頸動脈、大腿動脈など）の中膜が壊死巣を形成し、輪状に石灰化を起こす病変であり、中膜壊死 medial necrosis あるいは中膜石灰化とも呼ばれる。この病変のみでは著明な動脈内腔の狭窄を起こすことはない。多くは高血圧に伴って出現し、動脈瘤、動脈解離の原因となる。

### 3) 細動脈硬化 arteriolosclerosis

直径100  $\mu\text{m}$  以下の細動脈壁に、硝子化、平滑筋細胞の増殖およびそれによる内腔の狭窄ないし閉塞を主徴とする病変が起こったものであり、いわゆるフィブリノイド壊死とよばれる病変に相当する。高血圧、糖尿病の腎、脳の細動脈に認められる。

\*東京大学医学部老年病学

## 動脈硬化の成因 — “傷害反応仮説”

動脈硬化の発症，進展の機序については，古くから多くの学説が唱えられてきたが，動脈硬化の発生，進展要因は多元的であり，また，臓器によっても異なり，さらに，長期に亘って形成される動脈硬化の病態の解析が困難であったため，決定的といえるものはなかった．こうした状況の中で，Ross らは血小板抽出液が血管平滑筋細胞の強力な増殖促進因子であることを見だし，1976年，傷害反応仮説 (Response-to-injury hypothesis) を提唱した<sup>1)</sup>．この学説では動脈硬化の出発点を内皮細胞の傷害と血管壁からの剝離とした．内皮細胞は次項で述べるように，抗血栓，抗凝固作用を有しており，この重要な機能が障害されること，また，内皮細胞が剝離すれば，内皮下のコラーゲンが血液に暴露されることにより，血小板の粘着，凝集が起こる．血小板からは血小板由来成長因子 (Platelet-derived growth factor; PDGF) が放出され，この PDGF により中膜平滑筋細胞の内膜への遊走と内膜での増殖が起こることにより動脈硬化が進展するとした．この学説は実際に PDGF が単離，同定されたこと，動脈硬化巣に PDGF が存在することが確認されたことなどの裏付けとなる知見が得られたこととともに，動脈硬化の出発点を内皮細胞の傷害であるとし，PDGF という新しい生理活性物質を導入することにより，動脈硬化の発症，進展の過程を系統立って説明したこと，さらに動脈硬化の発症，進展過程における生物学的現象を整理し，動脈硬化研究の方向づけをしたことから広く一般に受け入れられた．

ところが，その後の研究により，動脈硬化の初期には血小板の付着を起こすような内皮細胞の剝離は殆ど認められないこと，また初期の動脈硬化巣にはマクロファージ (M $\phi$ ) が多く認められ，この M $\phi$  は血管壁内にもともといたものの他，流血中の単球に由来すること，PDGF は血小板のみならず，内皮細胞，平滑筋細胞，M $\phi$  からも分泌されることなどが判明し，これらの知見に基づいて，Ross はその障害反応仮説を改訂した<sup>2)3)</sup>．新しい説は，単球の内膜下への遊走，侵入に注目し，①単球由来 M $\phi$  や内膜平滑筋細胞の泡沫化，②中膜平滑筋細胞の内膜への遊走とそこでの増殖による内膜の肥厚，③コラーゲン，エラスチン，

ムコ多糖類等の細胞間物質の沈着の3つの要素が動脈硬化の主因であるとしている．

改訂された障害反応仮説の概要を図1に示す．すなわち，まず，機械的刺激，低比重リポ蛋白質 (LDL)，喫煙，高血圧，カテコールアミン，過酸化脂質，糖尿病などにより内皮細胞の機能が障害される (A)．障害された内皮細胞から PDGF などの成長因子が分泌されるとともに流血中の単球が血管壁に接着する (B)．この単球からも PDGF などの成長因子が分泌される．単球は内膜下に侵入し，M $\phi$  化するとともに，脂肪を吞食し，細胞質に脂肪滴を蓄えた泡沫細胞 (foam cell) となり，脂肪斑が形成される (C)．内皮細胞，M $\phi$  からは PDGF あるいは PDGF 様物質の分泌が続くが，PDGF は強力な平滑筋細胞遊走作用，増殖促進作用を有しており，この働きにより中膜から内弾性板の間隙を通して平滑筋細胞が内膜に遊走するとともにそこで増殖し，線維斑が形成される (C $\rightarrow$ F)．M $\phi$  は内皮細胞を傷害あるいは刺激する働きを有し，M $\phi$  を覆う内皮細胞が傷害されるとその部位に血小板の凝集，接着が起こり，血小板由来の PDGF が放出されて線維斑の形成が促進される経路 (C $\rightarrow$ D $\rightarrow$ F) もある．内膜に遊走した平滑筋細胞は，筋原線維を失い，小胞体やゴルジ装置に富んだ細胞に形態を変化させる．このような細胞を分泌型 synthetic type の平滑筋細胞とよび，血管の収縮，弛緩を司る本来の平滑筋細胞を収縮型 contractile type とよんで区別している．分泌型の平滑筋細胞は活発に蛋白合成を行い，PDGF を分泌するとともにコラーゲン，エラスチンなどの細胞間マトリックス物質を合成，分泌し，このため，内膜はますます肥厚する．このような経路には高コレステロール血症の役割が大きいと考えられるが，A $\rightarrow$ E $\rightarrow$ F と病変が進展し，脂肪斑を形成することなく直接，線維斑が形成される経路も存在するという．さらに病変が進行すると，泡沫細胞は破壊され，遊離したコレステロールが結晶として血管壁内に沈着し，さらに，組織の壊死，出血，カルシウムの沈着を伴う複合病変 complicated lesion が成立し，動脈硬化が完成すると考えられる．

最近では，このオリジナルな傷害反応仮説にさらに多くの知見が加えられ，上皮成長因子 (epidermal growth factor; EGF)，トランスフォー

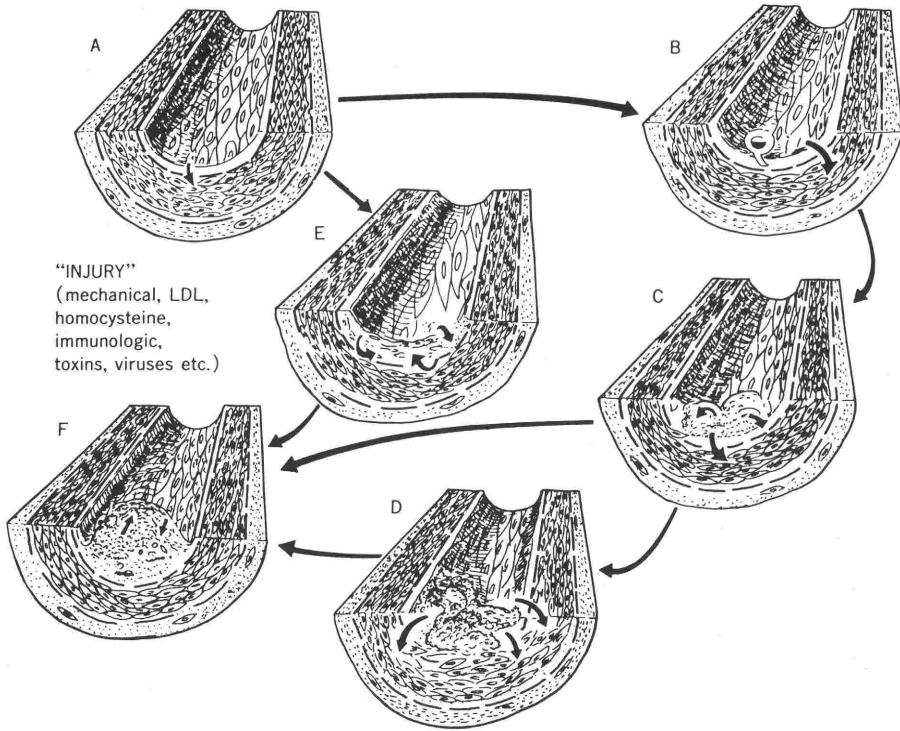


図1 改訂された傷害反応仮説 (文献2) より引用). 説明本文

ミング成長因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ; TGF- $\beta$ ), インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor) などの PDGF 以外の成長因子, M $\phi$  やリンパ球でつくられるインターロイキン-1 (Interleukin-1: IL-1), 腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor; TNF) などのサイトカインなどが動脈硬化の発症, 進展に関与している可能性が検討されている. 例えば, EGF は PDGF と同様に血小板の  $\alpha$  顆粒に含まれているが, 培養血管平滑筋細胞の増殖をやはり促進する作用を有している. 同じく血小板  $\alpha$  顆粒に含まれている TGF- $\beta$  は EGF による培養血管平滑筋細胞の増殖を逆に抑制することが報告されており<sup>4)</sup> PDGF だけでなく種々の成長因子が動脈硬化の発症, 進展に関与している可能性がある. またサイトカインの一種である IL-1 で血管内皮細胞を処理すると, 細胞表面に Intercellular adhesion molecule 1,2 (ICAM-1,2), Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) などの白血球を接着する蛋白が発現することが報告され, 単球の内皮細胞への接

着に関係していると考えられている<sup>5)</sup>.

傷害反応仮説で説明されていない点に, 高脂血症, 喫煙, 高血圧, 過酸化脂質, 糖尿病の存在などいわゆる動脈硬化の危険因子がどのような機序で内皮細胞を障害するのかという, いわば動脈硬化の initiation の機序があり, 今後この点に関する検討が必要である.

### 血管内皮細胞と動脈硬化

血管内皮細胞は敷石状に配列した一層の細胞で血管を裏打ちするように血管内壁を覆っている細胞群であり, 血液と直接に接している唯一の血管構造である. 培養下においても内皮細胞の敷石状配列は保たれており, 内皮細胞の形態的特徴となっている. この一層の内皮細胞が実に多彩な機能を有し, 血管のホメオスタシスを維持する上で極めて重要な役割を果たしている.

#### 1) 内皮細胞の抗血栓性

まず第一に, 内皮細胞は強力な血小板凝集抑制作用, 血管拡張作用を持つプロスタサイクリン

(PGI<sub>2</sub>) を産生する。内皮細胞での PGI<sub>2</sub>産生を増加させる物質としてはアセチルコリン、ヒスタミン、ブラジキニン、アンジオテンシン II、IL-1 など、抑制する物質としては、 $\beta$ -トロンボグロブリン、LDL などが報告されている。

内皮細胞の抗血栓／抗凝固作用の第二の機序は、トロンボモジュリン (thrombomodulin; TM) の産生である<sup>6)</sup>。TM は内皮細胞の表面に存在する分子量約 8 万の糖蛋白であり培養ヒト血管内皮細胞は細胞あたり 4～5 万個の TM を有する。TM は凝固因子であるトロンピンと結合し、その凝固活性を抑制するとともに protein C を活性化する。protein C は第 V 因子、第 VIII 因子を分解し、血液の凝固機転を抑制する。トロンピンと結合した TM は内皮細胞に endocytosis の機構により取り込まれ、トロンピンは細胞内で分解されるが TM は再び細胞表面に現れ、recycling するという。

内皮細胞の抗血栓／抗凝固作用の第三の機序はやはり細胞表面に存在するヘパリン様物質<sup>7)</sup>である。内皮細胞の表面は多糖類の層で覆われており、その約 80% はヘパラン硫酸 (heparan sulfate)、約 20% はコンドロイチン硫酸 (chondroitin sulfate) である。これらの物質は生化学的にはグリコサミノグリカン (glycosaminoglycan) とよばれるものであり、それが蛋白と結合したものはプロテオグリカン (proteoglycan) とよばれる。このうち、ヘパラン硫酸は anti-thrombin III (トロンピンと結合することにより抗トロンピン作用を惹起する) と結合し、その作用を加速することにより抗凝固的に働く。この作用は抗凝固薬として繁用されるヘパリンと全く同じであることから、ヘパラン硫酸はヘパリン様物質とよばれる。なお、コンドロイチン硫酸にはこのような作用はない。

内皮細胞の抗血栓／抗凝固作用の第四の機序は、組織型 plasminogen activator (t-PA) の産生である。t-PA はプラスミノゲンを活性化することにより線溶活性を発現する。t-PA は既に、急性心筋梗塞、肺血栓塞栓の血栓溶解療法に臨床応用されている。

## 2) 内皮細胞の血栓性

しかし、一方で内皮細胞はプロトロンピンをトロンピンに活性化する働き、血小板活性化因子 (platelet-activating factor; PAF) の産生など凝固を促進する働きも有している。また線溶系に対

しても plasminogen activator inhibitor の産生など線溶活性を抑制する働きも持っている。内皮細胞が有するこれらの相反する働きは、出血などの危機的状態に対応する生体の防御機能と考えられ、内皮細胞は種々の状況下で抗血栓性／血栓性のバランスを功みに維持している。

## 3) 物質の選択的透過性

内皮細胞は血管壁構造の中で唯一血液と直接接触しており、血液中の物質が無制限に血管壁に浸潤しないようにバリアーとしての働きを有している。

## 4) 生理活性物質の産生<sup>8)</sup>

内皮細胞は種々の生理活性物質を産生する。このうち、抗血栓／抗凝固、血栓／凝固作用に関するものは既に述べたが、その他、一酸化窒素 (NO) に代表される内皮由来血管拡張因子 (endothelium-derived relaxing factor; EDRF)、エンドセリンに代表される内皮由来血管収縮因子 (endothelium-derived constricting factor; EDCF)、まだ本態のわかっていない内皮由来過分極因子 (endothelium-derived hyperpolarizing factor; EDHF) を産生し、血管トーンの調節、血管のリモデリングに重要な役割を果たしている。

## 血管平滑筋細胞と動脈硬化

動脈硬化の成立において血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cell; VSMC) はきわめて重要な役割を果たしている。すなわち、Rossらの傷害反応仮説<sup>1)2)3)</sup>にあるように、血小板、傷害を受けた内皮細胞、血中の単球に由来する M $\phi$  などから分泌される PDGF などの成長因子の働きにより、血管中膜にある平滑筋細胞は内膜へ遊走し、その形質 (フェノタイプ) を変え、内膜で増殖するとともにコラーゲン、エラスチンといった血管壁マトリックス成分を合成、分泌し、この結果、線維性内膜肥厚が形成される。また、VSMC も M $\phi$  と同様に脂肪滴を蓄え泡沫化し、これも内膜の肥厚に大きな役割を果たしている。すなわち、動脈硬化の成立には中膜平滑筋細胞のフェノタイプの変換と内膜への遊走およびそでの増殖、泡沫化が重要である。

## 1) 血管平滑筋細胞のフェノタイプの変換

2. で述べたように、合成型の VSMC は中膜から内膜側に遊走してくる、あるいは遊走してき

た VSMC が形質転換したものであり、活発に増殖するとともにコラーゲン、エラスチンの産生、リポ蛋白の貪食などを行い動脈硬化における内膜の肥厚に極めて重要な役割を果たしている。このような VSMC のフェノタイプの変換がどのような機序で起こるのかは動脈硬化の成因を解明する上できわめて重要である。

このような VSMC のフェノタイプ、収縮型から合成型への変換を促進する物質として PDGF-BB 鎖、血管壁マトリックス成分である fibronectin が報告されている。また、その逆の変換を促進する物質としては、ヘパラン硫酸がある。ヘパラン硫酸は血管内皮細胞表面および内皮細胞層の基底膜に存在し、この意味で内皮細胞は血管平滑筋細胞を収縮型にとどめる働きをしていると考えられる。

このフェノタイプの変換に伴い、細胞骨格蛋白に大きな変化の起こることが報告されている。アクチンがその例であり、合成型の VSMC では  $\beta$  と  $\gamma$  アクチンが主であるのに対し、収縮型では  $\alpha$  アクチンが主となっている。また、収縮型から合成型へのフェノタイプの変換に伴い、*metavinculin*、150kDa *caldesmon* の減少、*tenascin*、*vimentin* などの発現が報告されている。最近、Kuro-o ら<sup>9)</sup> は血管平滑筋のミオシン重鎖のアイフォームの発現が血管の発生あるいは動脈硬化などの病変で変化することを報告している。すなわち、血管平滑筋ミオシン重鎖のアイソフォームには SM<sub>1</sub>、SM<sub>2</sub>、胎児型ミオシン (SM<sub>emb</sub>) があり、SM<sub>emb</sub> は胎児期に強く発現し新生児期以降での発現は認められないが、バルーンカテーテルによる内膜の *denudation* 後、またコレステロール負荷により肥厚した内膜に認められる平滑筋細胞にも強く発現し、VSMC のフェノタイプの変換のマーカーになっている。

## 2) 血管平滑筋細胞の遊走

動脈硬化病変の内膜肥厚部位には多くの平滑筋細胞が存在することは前に述べた。これらの平滑筋細胞は中膜から内弾性板の間隙を通過して内膜まで遊走 migration してきたものである。この血管平滑筋細胞の内膜への遊走は動脈硬化の成立において重要な現象である。この遊走は方向性をもった細胞の移動であり、ケモタキシス *chemotaxis* とよばれる。

## 3) 血管平滑筋細胞の泡沫化

動脈硬化巣に認められる、脂肪を呑食した泡沫細胞の多くは血中の単球が分化した M $\phi$  に由来するが、一部は VSMC に由来することが免疫組織学的に明らかにされている。

## 血行動態からみた動脈硬化

動脈硬化は血管にびまん性に起こるのではなく局所に起こる特徴を有する。冠動脈撮影などの血管撮影や剖検での観察から動脈硬化は血管の分岐部や湾曲部に多く認められることは临床上よく知られていた。この事実から、血管の中を血液という流体が流れること、およびその血行動態が動脈硬化の発症と関連するのではないかという発想が生まれた。血管の中を血液が流れることにより血管壁が受ける物理的な力には 2 種類ある。一つは、血管という閉鎖系の中に一定量の血液が存在することにより生じる圧力であり、これは血管壁に対し垂直の方向に作用する。もう一つは血管壁に対し接線方向に作用する力であり、ずり応力 *shear stress* とよばれ、通常 *dyne/cm<sup>2</sup>* の単位で表わす。

### 1) ずり応力

ずり応力は、管腔の中を層流が流れている時の速度勾配  $D$  と流体の粘膜度  $\eta$  の積であり、管腔の半径  $r$ 、長さ  $L$ 、管腔の両断面における圧較差  $\Delta P$  とすれば、ずり応力は  $\Delta P \cdot r / 2L$  と表すことができる。

ずり応力は内皮細胞の生物活性を変化させ、*diacylglycerol* 産生の亢進に基づく *protein kinase C* の活性化、*inositol-1, 4, 5-trisphosphate* の産生の亢進による細胞内カルシウム濃度の増加、内皮細胞の増殖の促進、EDRF の産生促進、内皮細胞由来血管収縮ペプチドである *endothelin* の産生を亢進させるなど、多彩な生物学的作用を血管壁におよぼすことが報告されている。

しかし、実際の血管分岐部における動脈硬化の分布を病理学的に検討した成績によれば、動脈硬化病変は高いずり応力を受ける分岐頂上部位よりもむしろ低いずり応力を受ける分岐外側部位または分岐直前部に起こりやすいことが明らかになってきた。この矛盾は現在でも解決されていないが、低いずり応力を受ける部位では血流の停滞が起こること、また乱流が発生しやすいことと関連があるのかもしれない。

## 2) 伸展負荷

血管動態が血管壁に与えるもう一つの影響に伸展負荷がある。すなわち、心臓のポンプ作用によって血管内の血液は拍動性に流れている。たとえば高血圧の状態であれば当然、血管の伸展負荷は増強するわけである。この伸展負荷が血管壁細胞に生物学的作用を及ぼしうることは、培養 VSMC に伸展刺激を加えると、 $^{45}\text{Ca}$  の細胞内への流入が増加するなどの実験で明らかである。しかし、現在のところの伸展負荷の動脈硬化発症における役割は殆どわかっていないし、また、伸展負荷という物理的シグナルがどのような機序で生化学的シグナルに変換されるのかについてもよくわかっていない。

## 内因性の抗動脈硬化因子としての副甲状腺ホルモン関連ペプチド

動脈硬化の本態は血管内皮細胞の傷害とそれに続く細胞の増殖であると考えられる。しかし、動脈硬化における細胞の増殖は悪性腫瘍と異なり有限であり、何らかの動脈硬化抑制因子が関与している可能性がある。これらの候補としては、いずれも血管平滑筋細胞増殖抑制作用を有する、 $\text{TGF-}\beta$ 、T-リンパ球から分泌される interferon- $\gamma$  などがあげられている。われわれは最近、副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone; PTH) と構造、機能が類似している副甲状腺ホルモン関連ペプチド (parathyroid hormone-related peptide; PTHrP) がこのような動脈硬化抑制因子として働いている可能性を検討した。

そもそも PTHrP は悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症の原因物質として1987年に同定されたペプチドである<sup>10)</sup>。ヒトの PTHrP 遺伝子は12番染色体の短腕に存在し、6つの exon から成っており、alternative splicing により、139、141、173アミノ酸残基を有する、C末端の異なる3つのペプチドをコードしている。PTH とのホモロジーはN末端13アミノ酸残基中8残基に限られる。

PTHrP は表1に示すように、種々の組織で生産され、多彩な生物活性を示すことが知られている。特に血管組織では VSMC に発現しており、外因性に PTHrP を投与すると cyclic AMP の産生による強力な血管弛緩作用と平滑筋内遊離  $\text{Ca}^{++}$  濃度の低下をきたす<sup>11)</sup>。われわれは、PTHrP が

表1 PTHrP の主な産生部位とその作用

産生部位	作用
皮膚ケラチノサイト	細胞の分化, 増殖
中枢神経系	?
乳腺	乳汁中への Ca 分泌に関与?
胎盤	胎児の Ca 代謝に関与?
子宮	子宮平滑筋弛緩
血管平滑筋	血管平滑筋弛緩
膀胱	膀胱平滑筋弛緩
骨	骨吸収↑, 骨形成↓
腎	Ca 再吸収↑, Pi 再吸収↓ HCO <sub>3</sub> 再吸収↑, 尿中 cAMP 排泄↑

VSMC の増殖と遊走を用量依存的に抑制することを見いだした。さらに、PTHrP の抗体を用いた免疫染色により、ヒト冠動脈硬化巣、および実験的動脈硬化の内膜肥厚部に PTHrP が強く発現していることを確認した。また、実験的動脈硬化の内膜肥厚は PTHrP 受容体拮抗作用を有する PTHrP フラグメント、PTHrP (7-34) を局所投与することにより増悪することから、内因性の PTHrP が動脈硬化における内膜肥厚抑制因子として働いていると考えられる。PTHrP が動脈硬化惹起作用を有するエンドセリンやアンジオテンシン II によってその発現が誘導される<sup>12)</sup>ことを考えると、PTHrP が内因性の動脈硬化抑制因子として作動している可能性が強く示唆される。

## おわりに

動脈硬化の成因に関する最近の知見について、特に、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞の役割、血管にかかる物理的ストレスを中心に概説し、最後にわれわれの最近の研究の一部を紹介した。動脈硬化の成因に関しては現在、多くの観点から研究がすすめられており、紙数の関係で言及しえなかった部分もきわめて多い。これらに関しては別にモノグラフ<sup>13)</sup>があるので参照して頂きたい。

## 文 献

- 1) Ross R, Glomset JA: The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369-377, 420-425, 1976
- 2) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis—An update. *N Engl J Med* 314: 488-500, 1986
- 3) Ross R: The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362: 801-809, 1993

- 4) Ouchi Y, Hirosumi J, Watanabe M, et al : Inhibitory effect of transforming growth factor- $\beta$  on epidermal growth factor-induced proliferation of rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 157 : 301-307, 1988
- 5) 阿部泰宣, 川上正舒 : 循環器疾患と接着分子. 最新医学 47 : 2306-2312, 1992
- 6) Esmon CT : The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235 : 1348-1352, 1987
- 7) 島田和幸 : 動脈硬化と内皮細胞. 動脈硬化症 Update (大内尉義, 山田信博編), 中外医学社, 東京, 1992, pp.19~25
- 8) Masaki T ed : Endothelium-derived factors and vascular functions. Elsevier Science B.V., Amsterdam 1994
- 9) Kuro-o M, Nagai R, Nakahara K, et al : cDNA cloning of a myosin heavy chain isoform in embryonic smooth muscle and its expression during vascular development and in arteriosclerosis. *J Biol Chem* 266 : 3768-3773, 1991
- 10) Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger, H et al : Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 84 : 5048-5052, 1987
- 11) Ishikawa M, Ouchi Y, Han S-Z, et al : Parathyroid hormone-related protein reduces cytosolic free  $Ca^{2+}$  level and tension in rat aortic smooth muscle. *Eur J Pharmacol* (in press)
- 12) Pirola CJ, Wang H, Kamyar A, et al : Angiotensin II regulates parathyroid hormone-related protein expression in cultured rat aortic smooth muscle cells through transcriptional and post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 268 : 1987-1994, 1993
- 13) 大内尉義, 山田信博編 : 動脈硬化症 Update. 中外医学社, 東京, 1992