

コラム第 20 回

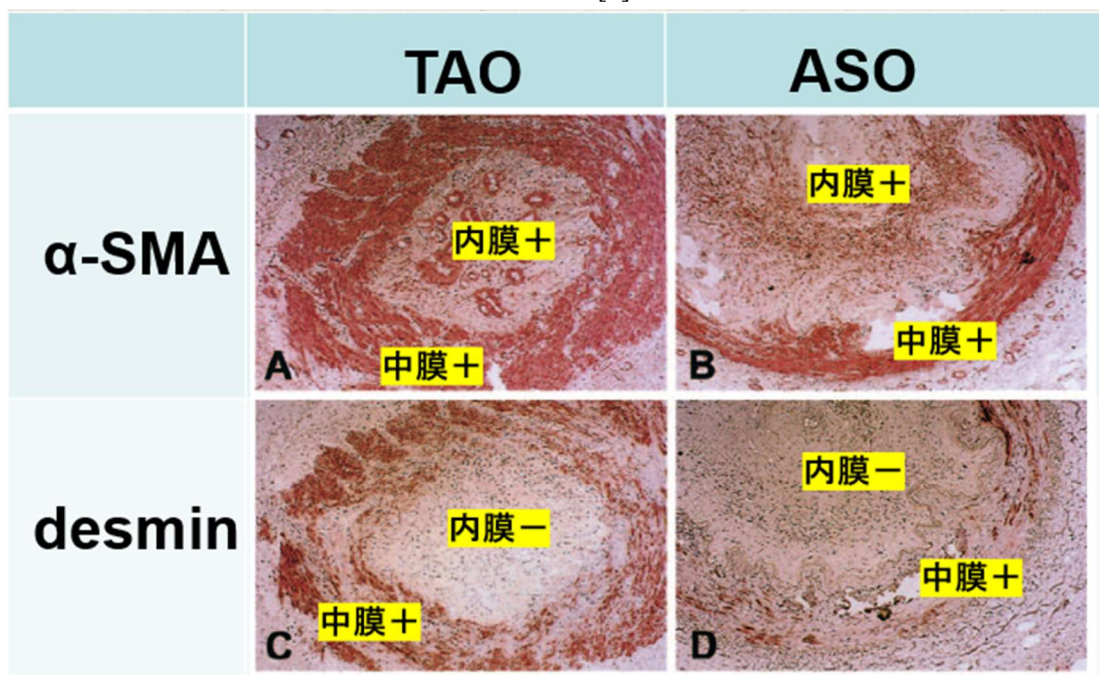
高齢者の肉食はどれほど推奨されるべき or べきでないのか（後編）

前々回と前回の話から、

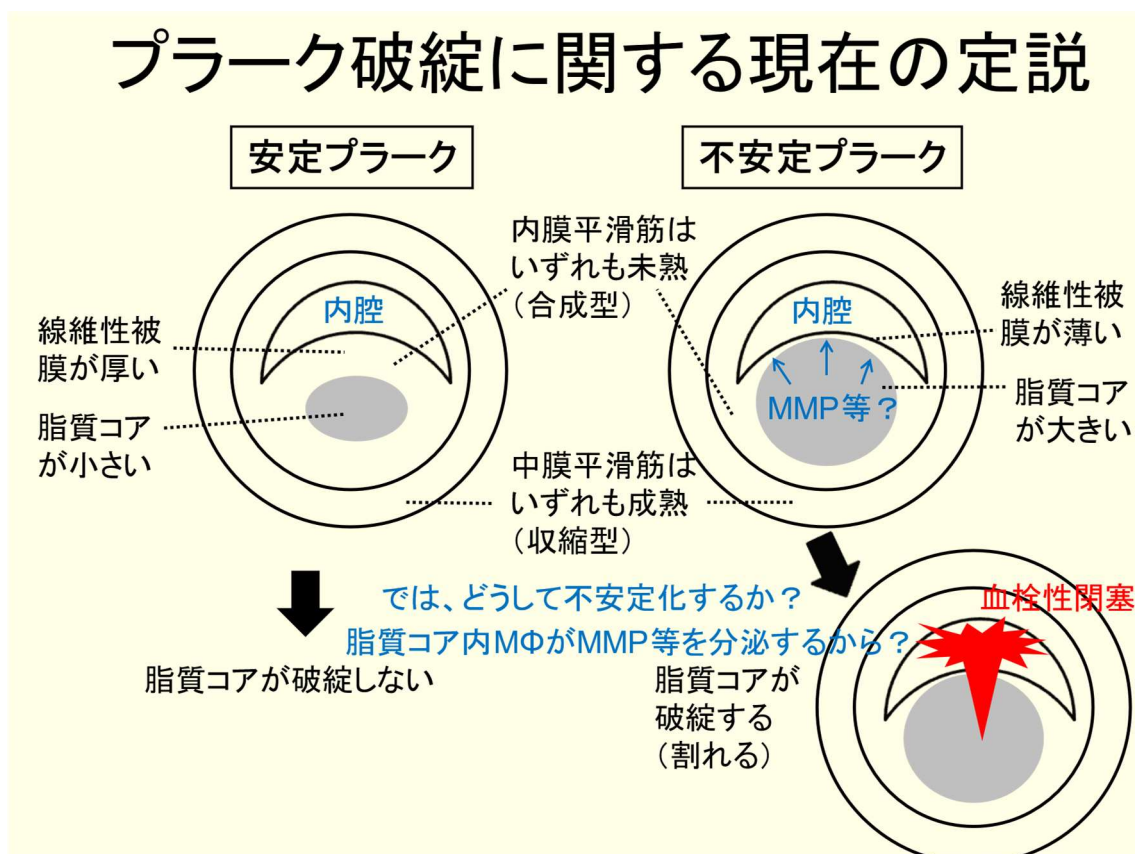
- ・百寿者を何千人も診てきた老人医療の先生が書いた本では、長寿者はよく肉を食べていると書かれている。
- ・東アジア人の大規模前向きデータで、赤肉摂取が多い人ほど循環器死亡が低下する。
- ・循環器死亡は大部分が脳血管障害か心不全であり、その大部分は動脈硬化による。
- ・90代は死因の1位が悪性新生物ではなく心不全になる。
- ・20世紀後半、日本人の肉食が何倍にも増加したのと綺麗に反比例して、心筋梗塞死も脳梗塞死も全ての年代の男女ともに大幅減少している。

などの理由から、東アジア人レベルの食肉量では肉食が動脈硬化を予防すると考えられ、そのメカニズムを知りたいと述べた。

ここで私の研究の紹介を。第13回コラムで述べたように、学位研究で下肢の動脈の、動脈硬化による閉塞（ASO）とバージャー病という喫煙関連疾患による閉塞（TAO）の相違について調べた[1]。その流れで、ASOとTAOの閉塞動脈の免疫染色の違いも研究した。両者とも平滑筋の免疫染色では違いがなく、動脈内膜では「全ての平滑筋に陽性となる α -SMA」は陽性であるが desmin などの分化平滑筋マーカーは陰性であった。一方、動脈中膜では α -SMAに加えて desmin なども陽性であった（下図：赤茶色が陽性）。この時は炎症細胞の分布で両者の差を見出してなんとか論文化できた[2]。



その後、動脈硬化について調べてみると、動脈硬化性閉塞というのは動脈内腔が徐々に狭くなって生じるのではなく、同じ狭さであっても安定プラークと不安定プラークというのがある。脂質コアが小さく線維性被膜が厚いと安定プラーク、脂質コアが大きく線維性被膜が薄いと不安定プラークであり、後者ではある日突然、プラークが破綻して閉塞して心筋梗塞や脳梗塞となると。で、なぜプラーク不安定化が生じるかという、脂質コア内のマクロファージが MMP という蛋白分解酵素を出すからという説が有力であると（下図）。



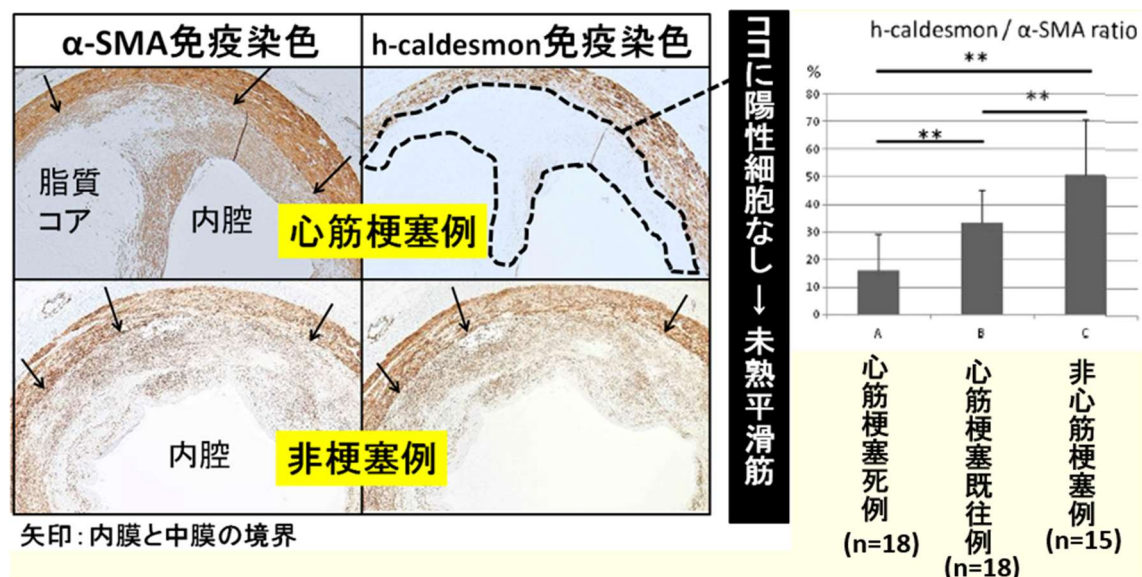
ところが、2010 年に動脈硬化の権威である Virmani 先生らが、総説というおまとめ論文のしかも要約で[3]、” the mechanisms of lesion vulnerability (中略) by matrix metalloproteinases as an essential factor responsible for thinning and rupture of the fibrous cap (中略). Definitive proof of the vulnerable plaque, however, remains elusive because animal or human data supporting a cause-and-effect relationship are lacking”（プラーク不安定化について MMP がどうのこうのと言われているが、因果関係を示したデータは無い）と断言されているのを読んで、もしかしたら、不安定化をもたらすのは、脂質コアではなく線維性被膜の主成分である平滑筋かも知れない。

そんなある日、同僚の堀田先生が、APAM という稀な子宮の「上皮と平滑筋の混合腫瘍」に関して、それが子宮体癌の筋層浸潤と見かけ上、紛らわしいのだが、h-caldesmon という平滑筋分化マーカーの免疫染色で差があり、子宮体癌の筋層浸潤では陽性、APAM の平滑筋は

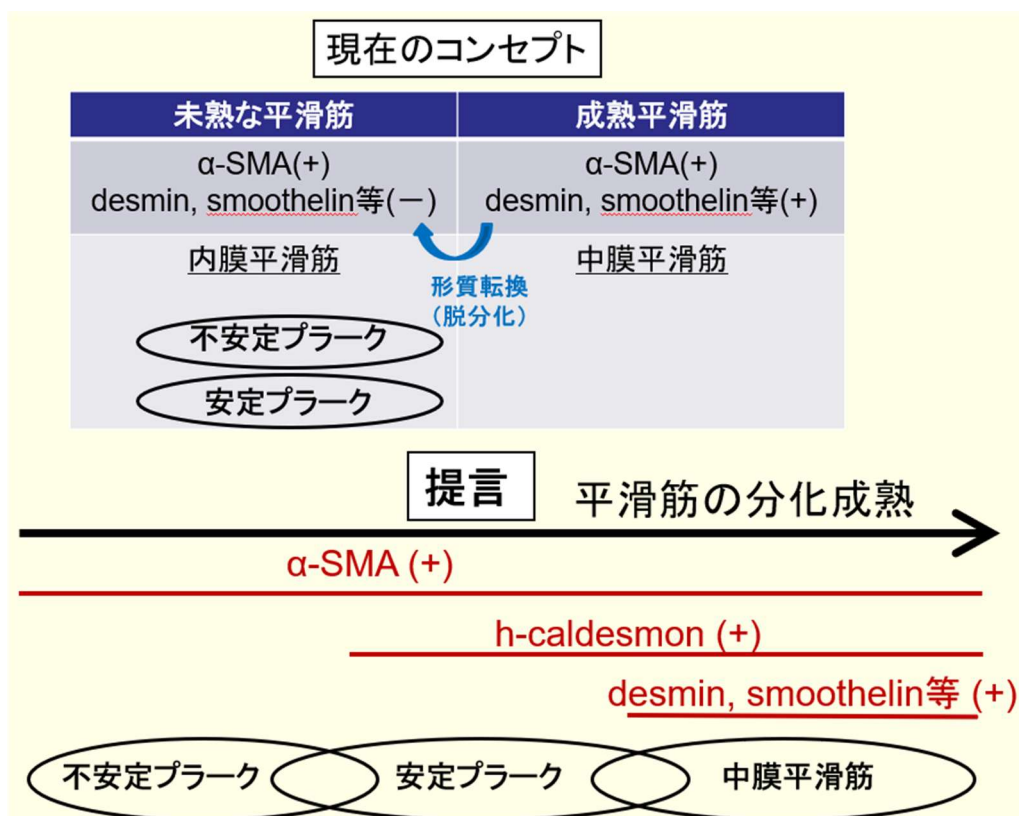
分化しておらず陰性だと見出した（下図）。陰性の APAM でも免疫染色がきちんと効いているというインターナル・コントロールとして腫瘍内の血管平滑筋は陽性であると。その論文化を手伝って、無事にアクセプトが決まり[4]、proof（最終稿のゲラ）をチェックしている時に、アレッ、おかしい。これ、平滑筋の分化マーカーのはずなのに、陰性となるはずの血管内膜（前述の ASO, TAO の平滑筋参照）まで陽性に染まっているではないかと気づいた。



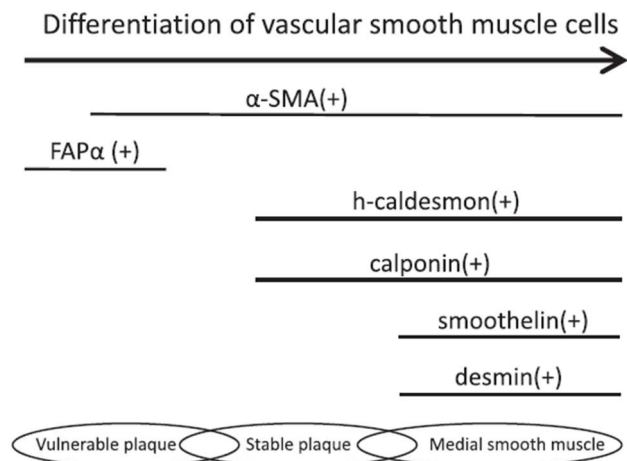
これは面白い、この h-caldesmon という平滑筋分化マーカーで安定/不安定プラークの差が出るかもと、病理解剖例の心臓の冠動脈で調べてみると、心筋梗塞死をもたらした不安定プラークでは内膜平滑筋での α -SMA を分母とした h-caldesmon の陽性比率が低く、非心筋梗塞死である安定プラークでは同比率が高く、心筋梗塞既往例ではその中間だった（下図）[5]。



すなわち、平滑筋の中間的分化以降で陽性となる h-caldesmon にて、安定/不安定プラークの差が見出せると提言した（下図）。h-caldesmon はアクチン・ミオシンに関わる収縮関連蛋白であり、これが陽性の比較的分化した平滑筋は収縮力が強いために脂質コアの増大を防ぐのであろう。



加えて、頸動脈の内膜剥離術検体でも、「 α -SMA を分母とした h-caldesmon の陽性比率」が低い症例はその後、5 年以内に全身動脈硬化性イベント（心筋梗塞等）が生じやすいと見出した[#6]。つまり、頸動脈での内膜平滑筋の未熟さは、全身の動脈における不安定プラーク形成とパラレルであるということだ。さらに、冠動脈ステントに関して、シロリムス溶出ステント留置後は、パクリタキセル溶出ステントやベア・メタル・ステントと比べて薬剤溶出のないステント留置後に比して、予後が良いことが知られているが、それにも「 α -SMA を分母とした h-caldesmon の陽性比率」の上昇が関わることを見出して、下図のように未分化マーカーとして FAP を加えるなどして分化マーカー案を更新した[#7] (vulnerable plaque: 不安定プラーク、stable plaque: 安定プラーク、medial smooth muscle: 中膜平滑筋)。



では、予後が良くなるプラーク内膜平滑筋の分化成熟はどうして起こるのか？当初は、そういう遺伝的体質に関わるのかなと思っていたが、前回グラフで示したように同じ遺伝的体質であっても、肉食が増えた 1970 年→2004 年で同じ年齢層での脳梗塞や心筋梗塞が半分未満まで減っていることなどから、栄養に関わると考える方が合理的だと思うようになった。高齢者がステーキを食べる時に、「この脂分で脂質コアが増大して動脈硬化が悪化するのか」と罪悪感を抱くより、「この蛋白で線維性被膜の平滑筋が丈夫になり動脈硬化を防ぐんだな」と思えば良いだろう。

このように、私は「動脈硬化の悪化は平滑筋のせいだ」と 10 年以上も主張して、孤軍奮闘に近かったのだが、今年、**Science** という超一流誌にて、米国・ワシントン大などから、動脈硬化における「悪玉」平滑筋というものが同定され、それは FAP がマーカーとなり（上図の FAP α と同じ）、マウス実験にてその「悪玉」平滑筋を T リンパ球を用いた免疫療法で排除すると動脈硬化病巣が減少したとの研究が発表された[#8]。そのイントロより：「現在の冠動脈疾患治療は脂質低下にフォーカスしているが（引用者注：スタチン等のこと）、多くの患者で疾患進行が認められる。ゲノムワイド関連解析により、冠動脈疾患関連遺伝子の変異が平滑筋細胞に関連する領域に集積しており[Nat Genet 2022 論文など引用]、平滑筋細胞の状態移行を標的とすることが潜在的な治療アプローチとなることを示唆している。」

このように今後は、動脈硬化の悪化は平滑筋未熟性によるということにもっと光が当たるだろう。個人的にはこの **Science** 論文のように、「悪玉」平滑筋を除去せずとも、上記のシロリムスの文脈で述べたように分化成熟させることが効果がある気はしている。

参考文献、URL：

- #1. Kurata A, et al. Thromboangiitis obliterans: classic and new morphological features. *Virchows Arch.* 2000
- #2. Kurata A, et al. Different immunophenotypes in Buerger's disease. *Pathol Int.* 2003
- #3. Finn AV, et al. Concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010
- #4. Horita A, Kurata A, et al. Immunohistochemical characteristics of atypical polypoid adenomyoma with special reference to h-caldesmon. *Int J Gynecol Pathol.* 2011
- #5. Horita A, Kurata A, et al. Immaturity of smooth muscle cells in the neointima is associated with acute coronary syndrome. *Cardiovasc Pathol.* 2015
- #6. Hashimoto H, Kurata A, et al. Smooth muscle immaturity in the carotid arterial neointima as a prognostic marker for systemic atherogenic cardiovascular events in the Asian male. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015
- #7. Kurata A, et al. Smooth muscle differentiation of coronary intima in autopsy tissues after sirolimus-eluting stent implantation. *Cardiovasc Pathol.* 2023

#8. Amrute JM, et al. Targeting modulated vascular smooth muscle cells in atherosclerosis via FAP-directed immunotherapy. Science. 2026