

A. 動脈硬化の血管基盤

6. 血管外膜*

鶴田敏博**,**
 畠山金太***
 浅田祐士郎****

Key Words : adventitia, remodeling, extracellular matrix, vasa vasorum, fibroblast

はじめに

血管の再構築 (remodeling) は本来, 血管内腔を保持するための生体防御機構である。動脈硬化の発生, 進展はRossの「炎症説」¹⁾を基盤とし, 血管内腔側 (血管内皮傷害) を中心に精力的に研究が展開されてきた。しかし, 血管内腔 (lumen size) は内膜プラーク面積より外弾性板で囲まれた血管径 (total vessel area) により規定され²⁾, 血管リモデリングを考える上では内膜プラークの肥厚のみならず全層としての血管径 (over all size) の拡張 (outward remodeling), ないしは収縮 (inward remodeling) を考慮しなければならない。血管外膜は血管壁を取り囲む最外層として, 単なる血管の支持組織とみなされていたが, 近年, 血管外膜が血管トーンズや新生内膜増生, 血管壁内マトリックス増生など, 内膜や中膜とクロストークしながらより積極的に血管壁のリモデリングに関与している可能性が示唆されている^{3)~5)}。本寄稿では, 最近の知見を踏まえて血管リモデリングにおける外膜の役割について述べる。

外膜の構造

正常動脈は, 内膜, 中膜および外膜よりなる3層構造を示す。これらの3層構造は血圧やシェアストレスに対向する上で可塑性に富んだ3次構造を呈している。外膜は中膜と外弾性板により明瞭に境界され, 主に線維芽細胞, コラーゲンおよびエラスチン線維から構成される。そのほか, 肥満細胞, マクロファージ, リンパ球などの免疫担当細胞や神経線維などが存在し, 周囲は疎な結合織と脂肪組織に囲まれている。また, 脈管 (vasa vasorum) が外膜を縦横し, 中膜外側へ貫通して血管壁内への栄養供給に寄与している⁶⁾。

動脈硬化に伴う血管外膜の構成変化

エラスチンは血管のしなやかさ (vessel elasticity) を保つ上で非常に重要である。しかし, 加齢とともに動脈硬化が進展すると血管壁のエラスチン含量は減少する⁷⁾。血管壁傷害に対する修復機構は血管内腔側のみならず外膜側からも活性化され, 適応現象として新生血管や炎症細胞浸潤, 細胞増殖・分化, 細胞外マトリックスの沈着を認めるようになる (図1)。以前から粥状硬化性冠動脈の外膜にリンパ球を主体とした炎症細胞が

* Role of adventitia on vascular structure and remodeling.

** Toshihiro TSURUDA, M.D., Ph.D.: 宮崎大学医学部内科学第一講座 [☎889-1692 宮崎県宮崎郡清武町大字木原5200]; First Department of Internal Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, JAPAN

*** 南九州大学健康栄養学部管理栄養学科

**** Kinta HATAKEYAMA, M.D., Ph.D. & Yujiro ASADA, M.D., Ph.D.: 宮崎大学医学部病理学講座構造機能形態系分野

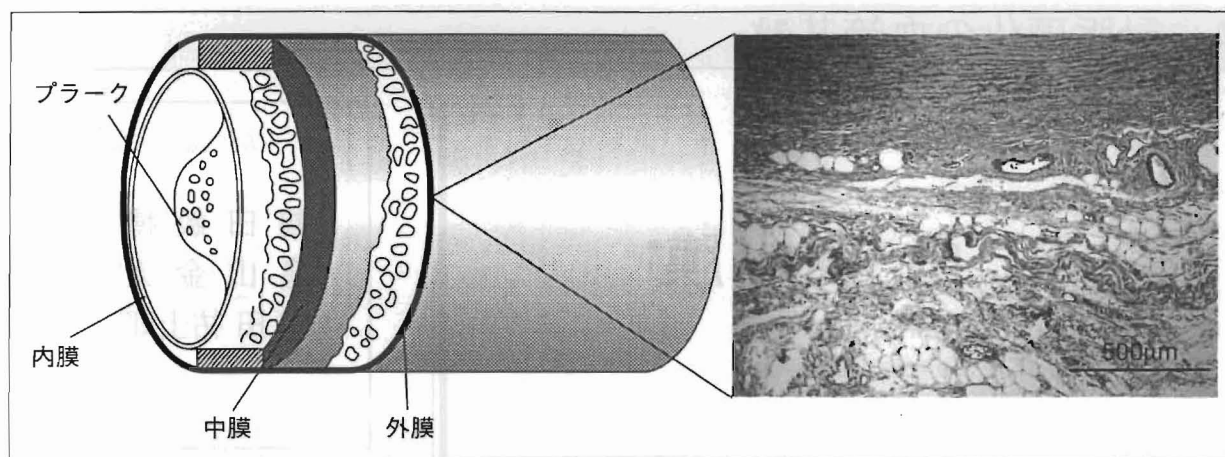


図1 動脈硬化血管の3層構造

血管は3層構造からなり、一番外側に外膜がある。動脈硬化性血管の外膜にはリンパ球をはじめとする炎症性細胞や細胞外マトリックスの沈着を多く認めるようになる。

増加していることが観察され、外膜の炎症と粥状動脈硬化の重症度に関連性のあることが指摘されていた⁸⁾。慢性的な血管壁での炎症が動脈硬化を促進していると考えられている⁹⁾。

線維芽細胞の役割

線維芽細胞は外膜を構成する主要な細胞の一つである。血管障害に伴い線維芽細胞は活性化し、いわゆる「筋線維芽細胞(myofibroblast)」に変換する¹⁰⁾。筋線維芽細胞は線維芽細胞(fibroblast)と平滑筋細胞(smooth muscle cell)の中間的な形態および機能を有する細胞として認識される。免疫組織学的には、vimentin, α -smooth muscle actin, desmin, smooth muscle myosin heavy chainの組み合わせにより5種類のphenotypeに分類される。低酸素刺激やtransforming growth factor (TGF)- β をはじめ多数のサイトカインや成長因子が線維芽細胞から筋線維芽細胞へのフェノタイプの変換にかかわっていることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。筋線維芽細胞への形質転換に伴い、収縮能の亢進、細胞分裂、増殖能の亢進、傷害局所への遊走能の亢進、細胞外マトリックス成分の産生能の増強など、多彩な機能が認められるようになり、その活性が遷延すると線維化を生じる。したがって、筋線維芽細胞へのフェノタイプ変換抑制は心血管への過度な線維化を防ぐ上で重要な治療ターゲットとなる可能性がある。セカンドメッセジャーのサイクリックAMP

の活性化は筋線維芽細胞へのフェノタイプ変換を抑制する重要なシグナルの一つである¹²⁾¹³⁾。

活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)の産生は血管リモデリングに重要な影響を及ぼすとされる¹⁴⁾。血管壁では細胞膜結合型nicotinamide adenine dinucleotide(phosphate)hydride, NAD(P)H酸化酵素が主なROSの産生源となる。血管中膜は酸化酵素の細胞分画コンポーネントであるgp91^{phox}をもたない、もしくは少ないとされる。一方、血管内皮細胞や外膜線維芽細胞のNAD(P)H酸化酵素のコンポーネントは好中球のそれとほぼ類似しており、低分子量G蛋白質Rac1の活性化により細胞質分画コンポーネントであるp47^{phox}とp67^{phox}がリン酸化し、これら3分子が膜へ移行し、細胞膜分画コンポーネントであるp22^{phox}, gp91^{phox}とともにNAD(P)H酸化酵素を活性化して活性酸素が産生される¹⁵⁾。血管リモデリングに重要な因子であるアンジオテンシンII(Ang II), tumor necrosis factor- α , interleukin-1, TGF- β はヒト線維芽細胞のNAD(P)H酸化酵素を効率よく活性化させる^{16)~18)}。Wangら¹⁹⁾は、gp91^{phox}を欠損させたマウスとその対照マウスにAng IIを6日間投与したところ、どちらも35mmHg程度血圧が上昇した。対照マウスで内膜ならびに外膜でNAD(P)H由来の活性酸素が増加し中膜の平滑筋に肥大が生じるのに対して、gp91^{phox}を欠損させたマウスではそれらが起こらなかったと報告している。これらの結果は、Ang IIによる中膜の平滑筋肥大

には酸化ストレスが介在すること、また、内膜のみならず外膜の活性酸素種がパラクリン的に中膜に作用し、血管壁のリモデリングを促進していることを示唆している。

Vasa vasorumの役割

動脈壁の栄養は血管内腔側から血管壁への拡散と外膜から血管壁を貫く栄養血管(vasa vasorum)によるとされる。内膜および中膜の内側1/3は動脈内腔の流血からの浸透によって栄養されるが、中膜では、1層の平滑筋細胞とその両側の弾性線維層からなるユニット数が29以上になると、vasa vasorumが外膜側を栄養するようになる⁶⁾。ちなみに成人では、中膜のユニット数は胸部大動脈で56、腹部大動脈で28であり、腹部大動脈の中膜には無血管領域が存在する⁶⁾。血管外膜には主に交感神経や副交感神経、calcitonin gene-related peptideやsubstance Pを含有した神経が分布し、vasa vasorumの血管トーンを調節している⁶⁾。また、動脈硬化の程度と外膜のvasa vasorumの密度には正の相関があるとされる²⁰⁾。死後のヒト冠動脈を造影したところ、冠動脈本管の周囲に外膜小動脈と連続し区域性に不規則に増生した微小血管網を認め、ヒト冠動脈プラーク内の微小血管の97%は外膜のvasa vasorum由来と報告されている²¹⁾。Barkerら²²⁾は、ウサギ頸動脈からvasa vasorumを含んだ外膜層を手術的に除くと術後14日をピークに新生内膜が増生することを観察した。一方、外膜層を除いたあとに塩化ポリビニールを血管周囲に留置すると、外膜は新生血管の増生を伴って再生し(neoadventitia)、内膜肥厚が減少したと報告した。また、Kwonら²³⁾は、高脂食を12週餌食したブタ冠動脈をマイクロCTで観察したところ、内膜プラークの出現する前より外膜側から内膜側へ新生血管が増生していた。これらの報告は外膜由来のvasa vasorumを介した血管壁への酸素や栄養供給不足が動脈硬化の進展に貢献し、vasa vasorumの増生はその代償機構であることを示唆するものである。一方、vasa vasorumの発達自身が動脈硬化の進展に重要な役割を果たしている可能性がある。すなわち、外膜側より内膜プラークに伸長した新生血管は構造上脆弱で易出血性であるため、

プラーク内出血を起こしプラーク破裂を助長するというものである^{24)~26)}。Moultonら²⁷⁾は、高脂食で餌食したapo-E欠損マウスに血管新生阻害因子であるangiostatinを75日間皮下注射したところ、プラーク内のvasa vasorumが減少し、さらにvasa vasorum周囲のマクロファージ数も減少して、大動脈内膜プラークが安定化したと報告した。彼らは、プラーク内のマクロファージが活性化すると血管新生を促進し、炎症細胞を強く誘導し、これらの炎症反応がさらに血管新生を招くという悪循環をきたすと考察している。以上より、炎症に起因するvasa vasorumの増生は血管傷害に対する治癒機転として重要な役割を果たすが、多くの動脈硬化性血管で観察されるように、マクロファージなどの免疫担当細胞を伴って炎症が遷延化する場合は、vasa vasorumの発達も動脈硬化や血管プラークの不安定化を促進してしまう可能性がある。

血管障害に伴う血管リモデリングにおける外膜の役割

血管は、障害に対して基本的には血管内腔径を保持するように再構築(remodeling)する。図2は死後のヒト冠動脈の内腔面積とプラーク面積、または外弾性板で規定される血管周囲径(vessel area)の関連性をみたものである。興味深いことに、血管内腔面積は内膜プラーク面積とは相関せず、血管周囲径とよく相関していることがわかる。この観察は、外弾性板の外側を構成している外膜の機能変化がリモデリングの方向性を決定している可能性を示唆するものである。

また、経皮的冠動脈形成術後に発生する慢性期再狭窄(血管内腔の狭小化)の原因については、血管平滑筋細胞、細胞外マトリックスによる新生内膜の過剰増生ならびに拡張血管の再縮小(negative remodeling)とされる。最近は免疫抑制薬シロリムスや抗悪性腫瘍薬パクリタキセルを塗布した薬剤溶出ステントの登場により、慢性期再狭窄が克服されつつある。Intravascular ultrasound (IVUS)を用いた検討では、冠動脈形成術後の経過観察の中で外弾性板径が縮小し、傷害血管を取り囲む血管外膜が積極的に冠動脈形成術後の再狭窄過程に関与していることが示

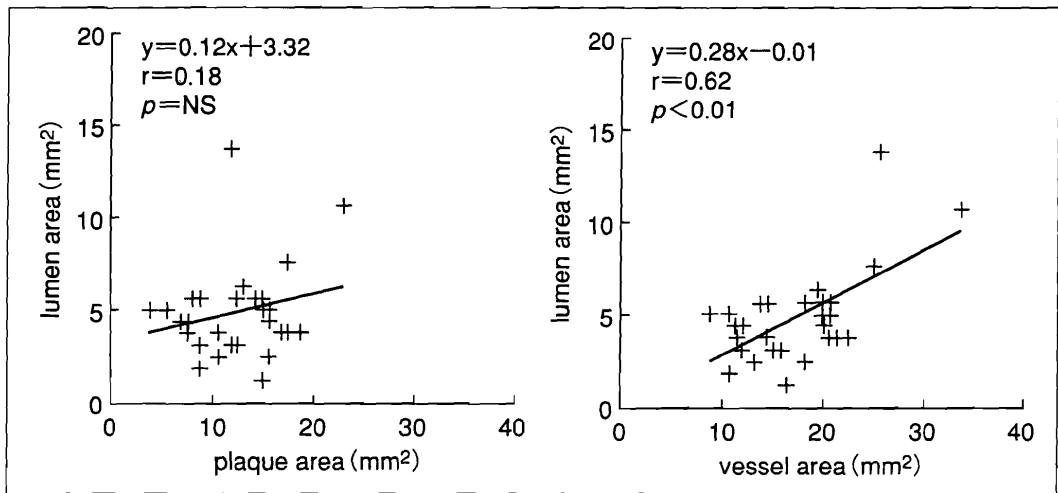


図2 血管内腔面積の規定因子

死後ヒト冠動脈を用いて、血管内腔面積、プラーク面積、外弾性板で規定される血管面積の相関を調べると、内腔面積はプラーク面積よりも血管面積とよい相関のあることがわかる。

(文献²⁾より改変し引用)

唆された。ブタ冠動脈やラット頸動脈を用いたバルーン傷害モデルでの検討では、バルーン拡張24~48時間後に内膜や中膜の形態学的変化に先立って外膜線維芽細胞の増生が観察される²⁸⁾²⁹⁾。また、筋線維芽細胞はバルーン拡張後1週までに観察されるようになる²⁹⁾。これらの細胞が有する収縮蛋白ならびに細胞外マトリックスの産生亢進に伴い、傷害血管の狭小化が生じる。

外膜線維芽細胞が新生内膜の増生に関与するかについてはいまだ議論の余地がある。血管障害の過程で、線維芽細胞が平滑筋細胞ないしは筋線維芽細胞へフェノタイプ変換し、新生内膜増生にかかわるとされる。Shiら³⁰⁾は、ブタ冠動脈をバルーンで傷害後、bromodeoxyuridineでラベルした血管外膜線維芽細胞が新生内膜にトランスロケーションすることを報告した。また、Siowら³¹⁾やLiら³²⁾は、ラット頸動脈をバルーン傷害後、 β -ガラクトシダーゼを含んだアデノウイルスを外膜線維芽細胞にトランスフェクションして外膜線維芽細胞の遊走を観察した。当初、外膜に局限していたLac Z陽性の筋線維芽細胞が術後3日までに中膜に観察されるようになり、7~14日後には新生内膜に検出された。傷害血管の中膜にはmatrix metalloproteinase(MMP)-2,-9が強く発現し、外膜線維芽細胞の中膜ならびに内皮下への遊走を助長しているという。一方、De Leonら³³⁾はラット頸動脈で、Faggiriら³⁴⁾はウ

サギ頸動脈を用いて検討したところ、外膜線維芽細胞は新生内膜増生には関与しなかったと報告した。筋性動脈(ブタ冠動脈)と弾性動脈(ラット、ウサギ頸動脈)の差ないしは血管障害に対する反応の差が異なる結果の要因ではないかと考察されている。

腹部大動脈瘤形成における血管外膜の役割

腹部大動脈瘤は動脈瘤の中でもっとも多く、60歳以上の男性に比較的多い疾患で、動脈硬化を基盤とし無症状のうちに発症、進展する。その病理学的特徴は、中膜の菲薄化と外膜の線維化、炎症細胞浸潤とされる。大動脈壁にかかる力学的ストレス、MMPをはじめとする蛋白分解酵素による大動脈壁結合織の分解、大動脈壁における炎症ならびに免疫反応などが複合的に腹部大動脈瘤の成因となる可能性があるが、現在のところ詳細な発症、進展機序は不明である。Daughertyら³⁵⁾は、通常食で餌食した雌apo-E^{-/-}マウスに500または1,000ng/min/kgのAng IIを28日間投与したところ、経過中血圧の上昇はみられなかったが(麻醉下で血圧測定している)、Ang IIを投与したマウスの20~30%に腹部大動脈瘤が形成されることを報告した。興味深いことに、動脈瘤が存在する大動脈領域では外膜が増生や新生血管(neovasculature)が観察され、外膜での

線維芽細胞の活性化や炎症機転が大動脈瘤進展にかかわっている可能性が示唆される。Kochら³⁶⁾は、ヒト腹部大動脈瘤外膜側に活性化Tリンパ球やマクロファージが多いことを観察した。とくにマクロファージはMMP-9の主要な産生源となり、細胞外マトリックスを破壊することで瘤拡大に寄与している可能性がある³⁷⁾。一方、Xiongら³⁸⁾は、Tリンパ球の関与を報告した。塩化カルシウムの腹部大動脈周囲への塗布による腹部大動脈瘤モデルで、対照マウスで動脈径増加率が46%であったのに対して、Tリンパ球(CD4)欠損マウスでは9%と有意に減少しており、Tリンパ球ならびに同細胞由来のサイトカインIFN- γ が瘤拡大へ関与していると報告した。

血管作動性物質の関与

血管作動性物質が血管外膜で血管リモデリングに関与している可能性がある。外膜に存在する肥満細胞にはレニン³⁹⁾やキマーゼ⁴⁰⁾が存在し、傷害血管の外膜局所にAngIIの産生が促進される。そして、外膜由来のAngIIは血管壁に炎症を惹起し、 O_2^- や過酸化水素などの活性酸素種を誘導して、内皮由来の一酸化窒素(nitric oxide: NO)依存性の血管拡張を抑制する⁴¹⁾。また、AngIIは外膜線維芽細胞の増殖を促進し血管硬化をもたらす可能性がある⁴²⁾。正常血圧ラットの頸動脈外膜にAngIIを局所的に投与すると、外膜側の新生血管やコラーゲン沈着が増加し、外膜が肥厚することが観察されている⁴³⁾。一方、NOは血小板凝集抑制や平滑筋細胞の増殖を減少させ、動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。De Meyerら⁴⁴⁾は、ウサギ頸動脈をバルーン障害した7~14日後の外膜のマクロファージやTリンパ球に、inducible NO synthase (iNOS)が強く出現することを観察した。また、選択的なiNOS阻害薬を局所投与すると新生内膜が約2倍に増加した。これらの結果は、血管作動性物質が血管外膜で積極的にリモデリングに関与している可能性を示唆するもので、リモデリング促進因子と抑制因子のバランス破綻がその進展に重要と考えられる。われわれは、降圧性生理活性ペプチドとしてヒト褐色細胞腫より発見されたアドレノメデュリンが心血管系に存在し、同物質の持続投

与により冠動脈や頸動脈周囲の線維化を抑制することを報告した¹³⁾⁴⁵⁾。アドレノメデュリンは高血圧下のラット左心室内冠動脈周囲や頸動脈バルーン傷害後の外膜筋線維芽細胞に認められ、アドレノメデュリンの投与は線維芽細胞の筋線維芽細胞へのフェノタイプ変換を抑制し抗線維化作用を発揮した(図3-a)。また、アドレノメデュリンはラット大動脈より単離した外膜線維芽細胞においてMMP-2活性を促進した(図3-b)⁴⁶⁾。さらに、ラット頸動脈バルーン傷害モデルにおいてアドレノメデュリンを14日間静注したところ、傷害血管の内膜増生抑制効果が観察された。興味深いことに、アドレノメデュリンの内膜増生抑制効果は外膜の線維芽細胞増生抑制を伴っていた。これはScottら²⁸⁾が以前に述べたように、血管リモデリングにおいて内膜と外膜間に機能的なクロストークが存在する可能性が示唆される。

血管外膜は血管リモデリングの治療ターゲットとなり得るか？

これまでの動脈硬化、血管障害に対する治療戦略は血管内腔側からのアプローチ(endothelial therapy)であった。しかしながら、上述のように今後、血管外膜もこれらの治療ターゲットの一つとなる可能性がある。NOは一酸化窒素合成酵素によってL-arginineのグアニジノ基と分子状酸素を基質として生成されるが、ウサギ頸動脈をバルーン拡張後に、ミニポンプを用いて頸動脈周囲に持続的にL-arginineを2週間投与すると新生内膜増生を抑制し、血管内腔と血管径を増加させた⁴⁷⁾。Dourronら⁴⁸⁾は、酸化酵素インヒビターを発現しているアデノウイルスベクターをバルーンで拡張したラット頸動脈の血管外膜に投与して、外膜線維芽細胞のNAD(P)H酸化酵素を抑制させると、活性酸素種および新生内膜の増生が抑制されることを観察した。

一方、既存の薬剤が外膜に作用して抗動脈硬化を発揮している可能性を示唆する報告もある。Simvastatin(40~80mg/日)やendothelin receptor-A拮抗薬(ABT-627, 4 mg/kg/day)を高脂食で餌食したブタに投与すると、有意な脂質低下を伴わずにhypoxia-inducible factorやvascular endothelial growth factorの発現抑制を伴って冠動脈周

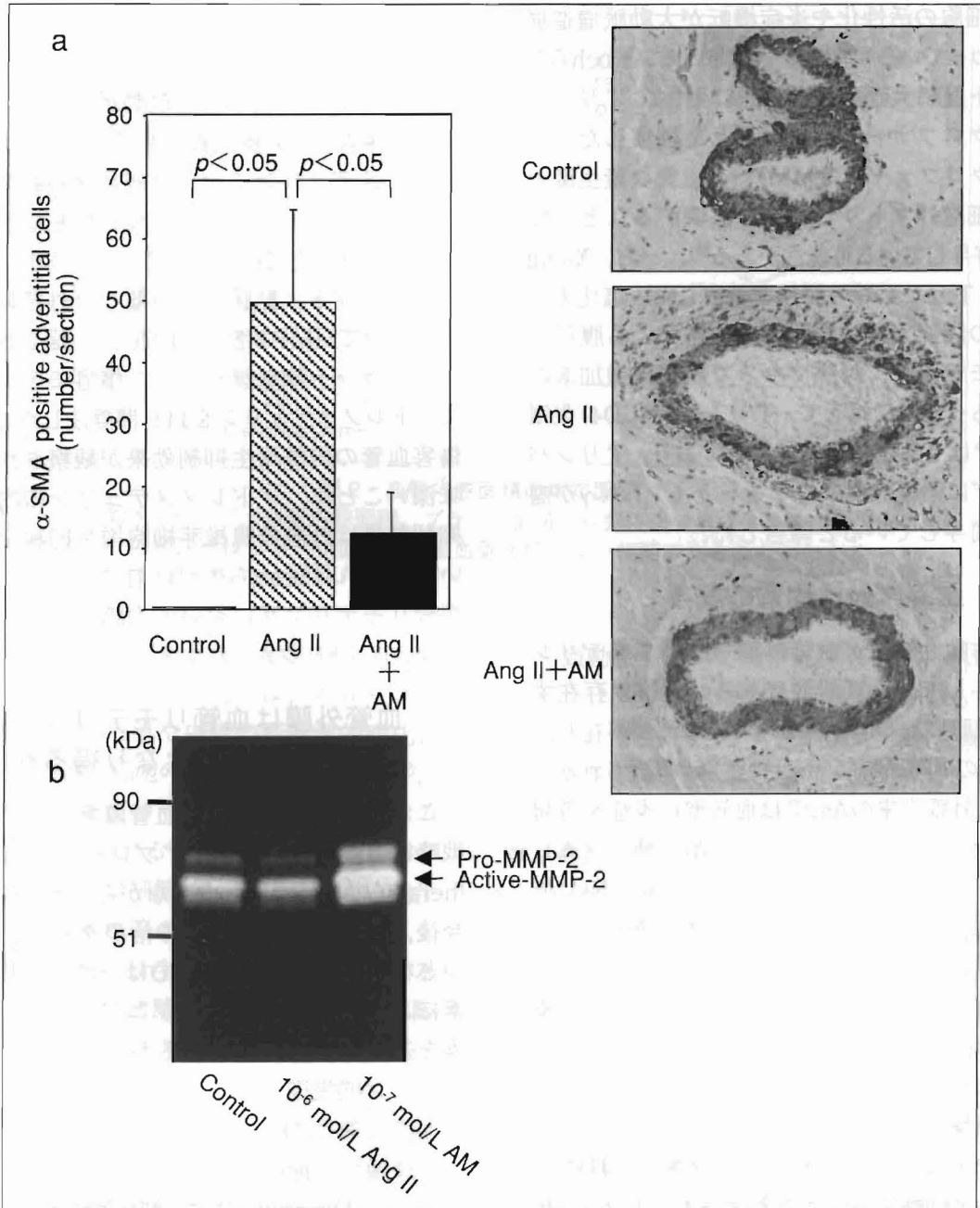


図3 アドレノメデュリンの筋線維芽細胞へのフェノタイプ変換抑制(a)ならびにMMP-2活性化作用(b)

- a: アンジオテンシンⅡ誘導下の高血圧ラットに非降圧用量のアドレノメデュリンを14日間投与すると、冠動脈周囲の線維芽細胞の筋線維芽細胞へのフェノタイプ変換を抑制し抗線維化作用を発揮した。(文献¹³⁾より改変し引用)
- b: ラット大動脈より外膜の線維芽細胞を単離培養した。上清中のMMP-2活性をザイモグラムで測定すると10⁻⁶ mol/lアンジオテンシンⅡがMMP-2活性を低下させるのに対し、10⁻⁷ mol/lアドレノメデュリンはMMP-2活性を増加させた。血管外膜においてアンジオテンシンⅡによる過度のマトリックス沈着を、アドレノメデュリンはマトリックス分解酵素を活性化させることで抑制している可能性がある。(文献⁴⁶⁾より改変し引用)

囲のvasa vasorum数が減少しており⁴⁹⁾⁵⁰⁾、この現象は内膜プラーク内出血を予防し、プラークの安定化を保つ可能性がある。また、これらの観

察より、これまで血管内皮や中膜に直接作用して効果を発揮したと考えられていた既存の循環器系薬剤の中に、一部は外膜に作用して、その

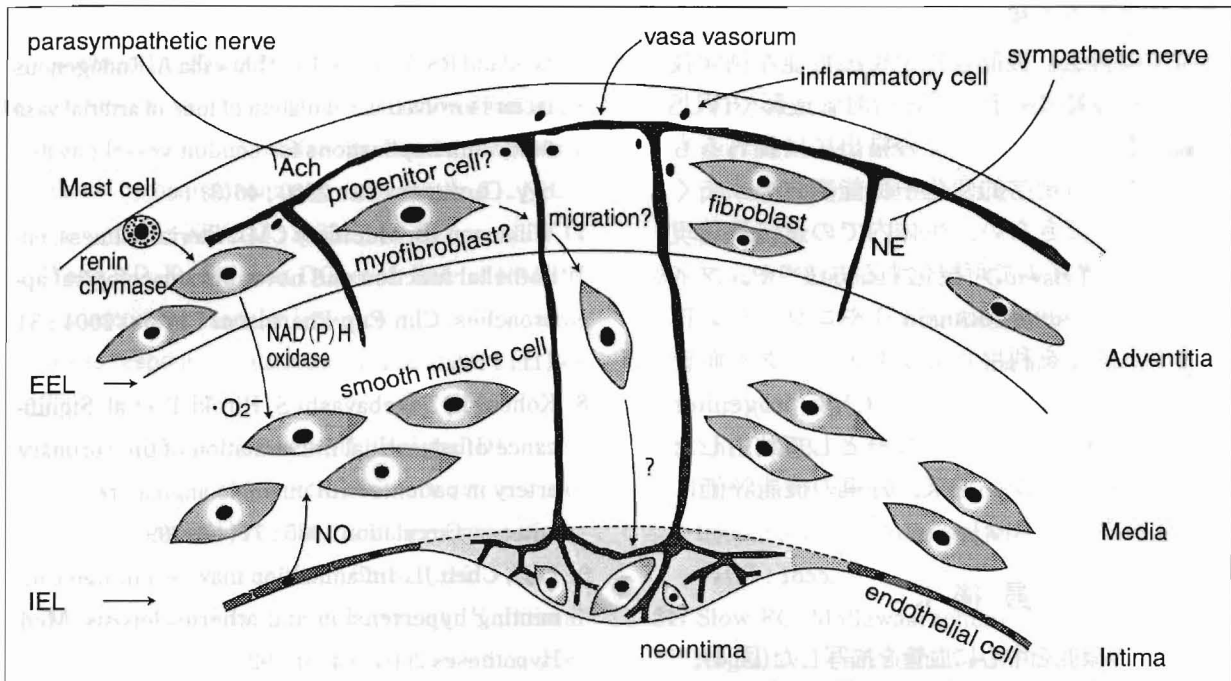


図4 血管外膜の動脈硬化への役割

外膜は線維芽細胞やマクロファージ、リンパ球などの免疫担当細胞などからなる。外膜局所で産生されるアンジオテンシンIIやサイトカインは酸化ストレスを介して線維芽細胞を活性化する。さらに外膜の線維芽細胞(一部はprogenitor cell?)は、遊走して一部は中膜の平滑筋細胞や新生内膜に分化する。また、外膜から伸びるvasa vasorumも動脈硬化の進展に関与している。このように、血管外膜は内膜や中膜とクロストークしながら血管病変の進展に影響している。NE：ノルエピネフリン、Ach：アセチルコリン、IEL：内弾性板、EEL：外弾性板、NO：一酸化窒素、 $\cdot O_2^-$ ：スーパーオキシドアニオン

薬理作用を発揮しているものがあるかもしれない。

MMPは細胞外基質の分解のみならず、細胞遊走や血管新生など多彩な生理作用を有し血管リモデリングに関与することが明らかとなってきた⁵¹⁾。血管外膜に存在する炎症細胞はMMPの重要な産生源の一つであり、外膜側から血管リモデリングを修飾している可能性がある。しかし、MMPは多くのファミリーから成り立っており、さらにMMPの内因性阻害因子であるtissue inhibitors of MMPs(TIMPs)によりそれらの活性が調節されているため、ネットとしてのMMP産生調節機構は大変複雑である。MMPs/TIMPsの機能調節をターゲットとした治療が有効かは今後の検討が必要である。

近年、さまざまな臓器へ分化可能な組織幹細胞の存在が明らかとなり、これらの細胞が動脈硬化や血管障害後の血管に定着し、内皮様細胞もしくは平滑筋様細胞に分化して血管修復機転や病変形成に関与している可能性が示唆される⁵²⁾。

血管壁へのこれらの細胞由来は明らかでなかったが、血管外膜のprogenitor cellsが状況に応じて分化し、血管内皮細胞や新生内膜、中膜の平滑筋細胞の供給源になるという⁵³⁾。Huら⁵⁴⁾は、apo-E欠損マウスを用いて心血管系やそのほかの組織のprogenitor cellの分布を調べた。血管壁の内膜や中膜にはほとんどprogenitor cellは検出されなかったが、外膜にprogenitor cellのマーカであるSca-1, c-kit, CD34, Flk1陽性の細胞が存在することを見出した。また、同グループはSca-1陽性のprogenitor cellが平滑筋細胞へ分化し、中膜や新生内膜へ遊走することを観察した。一方、Davieら⁵⁵⁾は、生後24時間以内の仔牛を低酸素下で14日間飼育すると、肺動脈外膜にc-kit陽性細胞ならびにvasa vasorumが増加し、中膜肥厚や内膜増生が観察されたと報告した。これらの結果は動脈硬化病変における血管外膜の重要性を一層強調するとともに、外膜の機能調節により血管リモデリングを調節できる可能性を示唆する。ヒトでも同様に、外膜にprogenitor cellが存在す

るのか、さらなる検討が必要である。

外膜での構造、機能変化を検出可能な画像技術の開発も必要である。現在の血管造影やIVUSは血管内腔や内膜プラークの描出には優れるものの、外膜の解剖学的変化や機能変化をうまく捉えることができない。生体内での遺伝子発現変化をリアルタイムで可視化する方法⁵⁶⁾や、フィブロネクチンのextra-domain BやコラーゲンIV型に対する抗体を利用してリモデリングや血管新生の程度を把握したり⁵⁷⁾⁵⁸⁾、上記のprogenitor cellや炎症細胞の抗原をマーカーとして利用したmolecular imagingが、将来、外膜の機能評価に有用となるかもしれない。

最後に

血管外膜の機能を中心に血管を描写した(図4)。血管外膜は内膜や中膜と同等、もしくはそれ以上に、積極的に粥状動脈硬化の形成や血管障害に伴う血管リモデリングに関与している可能性が示唆される。また、血管外膜を構成する細胞の機能変化は、外膜局所のみならず内膜や中膜とクロストークしながら血管壁全体に影響している可能性がある。これらの知見は血管外膜をターゲットとした動脈硬化、血管障害の治療応用の可能性を示唆するものであり、さらなる研究成果が期待される。

文 献

- 1) Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 ; 340(2) : 115.
- 2) Ward MR, Pasterkamp G, Yeung AC, et al. Arterial remodeling. Mechanisms and clinical implications. *Circulation* 2000 ; 102(10) : 1186.
- 3) Sartore S, Chiavegato A, Faggini E, et al. Contribution of adventitial fibroblasts to neointima formation and vascular remodeling : from innocent bystander to active participant. *Circ Res* 2001 ; 89(12) : 1111.
- 4) Rey FE, Pagano PJ. The reactive adventitia : fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 ; 22(12) : 1962.
- 5) Gutterman DD. Adventitia-dependent influences on vascular function. *Am J Physiol* 1999 ; 277(4Pt 2) : H1265.
- 6) Scotland RS, Vallance PJ, Ahluwalia A. Endogenous factors involved in regulation of tone of arterial vasa vasorum : implications for conduit vessel physiology. *Cardiovasc Res* 2000 ; 46(3) : 403.
- 7) Wilkinson IB, McEniery CM. Arterial stiffness, endothelial function and novel pharmacological approaches. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004 ; 31(11) : 795.
- 8) Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, et al. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina : results at autopsy. *Circulation* 1985 ; 71(4) : 709.
- 9) Li JJ, Chen JL. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2005 ; 64(5) : 925.
- 10) Powell DW, Mifflin RC, Valentich JD, et al. Myofibroblasts. I. Paracrine cells important in health and disease. *Am J Physiol* 1999 ; 277(1 Pt 1) : C1.
- 11) Stenmark KR, Gerasimovskaya E, Nemenoff RA, et al. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts : role in vascular remodeling. *Chest* 2002 ; 122(6 Suppl) : 326S.
- 12) Swaney JS, Roth DM, Olson ER, et al. Inhibition of cardiac myofibroblasts formation and collagen synthesis by activation and overexpression of adenyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102(2) : 437.
- 13) Tsuruda T, Kato J, Hatakeyama K, et al. Antifibrotic effect of adrenomedullin on coronary adventitia in angiotensin II-induced hypertensive rats. *Cardiovasc Res* 2005 ; 65(4) : 921.
- 14) Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury : Part II : animal and human studies. *Circulation* 2003 ; 108(17) : 2034.
- 15) 深井真寿子. 酸化ストレスとレニン・アンジオテンシン系. 1st ed. 東京 : 株式会社メディカルレビュー社 ; 2003.
- 16) Pagano PJ, Chanock SJ, Siwik DA, et al. Angiotensin II induces p67^{phox} mRNA expression and NADPH oxidase superoxide generation in rabbit aortic adventitial fibroblasts. *Hypertension* 1998 ; 32(2) : 331.
- 17) Meier B, Radeke HH, Selle S, et al. Human fibroblasts release reactive oxygen species in response

- to interleukin-1 or tumour necrosis factor- α . *Biochem J* 1989 ; 263 (2) : 539.
- 18) Thannickal VJ, Fanburg BL. Activation of an H₂O₂-generating NADH oxidase in human lung fibroblasts by transforming growth factor β 1. *J Biol Chem* 1995 ; 270 (51) : 30334.
- 19) Wang HD, Xu S, Johns DG, et al. Role of NADPH oxidase in the vascular hypertrophic and oxidative stress response to angiotensin II in mice. *Circ Res* 2001 ; 88 (9) : 947.
- 20) Williams JK, Armstrong ML, Heistad DD. Vasa vasorum in atherosclerotic coronary arteries : responses to vasoactive stimuli and regression of atherosclerosis. *Circ Res* 1988 ; 62 (3) : 515.
- 21) Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis : its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995 ; 26 (4) : 450.
- 22) Barker SG, Tilling LC, Miller GC, et al. The adventitia and atherogenesis : removal initiates intimal proliferation in the rabbit which regresses on generation of a 'neoadventitia'. *Atherosclerosis* 1994 ; 105 (2) : 131.
- 23) Kwon HM, Sangiorgi G, Ritman EL, et al. Enhanced coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 1998 ; 101 (8) : 1551.
- 24) Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003 ; 349 (24) : 2316.
- 25) Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta : implications for plaque vulnerability. *Circulation* 2004 ; 110 (14) : 2032.
- 26) Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients : early and late signs of symptomatic atherosclerosis. *Circulation* 2004 ; 110 (18) : 2843.
- 27) Moulton KS, Vakili K, Zurakowski D, et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 (8) : 4736.
- 28) Scott NA, Cipolla GD, Ross CE, et al. Identification of a potential role for the adventitia in vascular lesion formation after balloon overstretch injury of porcine coronary arteries. *Circulation* 1996 ; 93 (12) : 2178.
- 29) Ryan ST, Kotliansky VE, Gotwals PJ, et al. Transforming growth factor-beta-dependent events in vascular remodeling following arterial injury. *J Vasc Res* 2003 ; 40 (1) : 37.
- 30) Shi Y, O'Brien JE, Fard A, et al. Adventitial myofibroblasts contribute to neointimal formation in injured porcine coronary arteries. *Circulation* 1996 ; 94 (7) : 1655.
- 31) Siow RC, Mallawaarachchi CM, Weissberg PL. Migration of adventitial myofibroblasts following vascular balloon injury : insights from *in vivo* gene transfer to rat carotid arteries. *Cardiovasc Res* 2003 ; 59 (1) : 212.
- 32) Li G, Chen SJ, Oparil S, et al. Direct *in vivo* evidence demonstrating neointimal migration of adventitial fibroblasts after balloon injury of rat carotid arteries. *Circulation* 2000 ; 101 (12) : 1362.
- 33) De Leon H, Ollerenshaw JD, Griendling KK, et al. Adventitial cells do not contribute to neointimal mass after balloon angioplasty of the rat common carotid artery. *Circulation* 2001 ; 104 (14) : 1591.
- 34) Faggini E, Puato M, Zardo L, et al. Smooth muscle-specific SM22 protein is expressed in the adventitial cells of balloon-injured rabbit carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19 (6) : 1393.
- 35) Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. *J Clin Invest* 2000 ; 105 (11) : 1605.
- 36) Koch AE, Haines GK, Rizzo RJ, et al. Human abdominal aortic aneurysms. Immunophenotypic analysis suggesting an immune-mediated response. *Am J Pathol* 1990 ; 137 (5) : 1199.
- 37) Longo GM, Xiong W, Greiner TC, et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest* 2002 ; 110 (5) : 625.

- 38) Xiong W, Zhao Y, Prall A, et al. Key roles of CD4⁺ T cells and IFN- γ in the development of abdominal aortic aneurysms in a murine model. *J Immunol* 2004 ; 172(4) : 2607.
- 39) Silver RB, Reid AC, Mackins CJ, et al. Mast cells : a unique source of renin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101(37) : 13607.
- 40) Ihara M, Urata H, Kinoshita A, et al. Increased chymase-dependent angiotensin II formation in human atherosclerotic aorta. *Hypertension* 1999 ; 33(6) : 1399.
- 41) Rey FE, Li XC, Carretero OA, et al. Perivascular superoxide anion contributes to impairment of endothelium-dependent relaxation : role of gp91^{phox}. *Circulation* 2002 ; 106(19) : 2497.
- 42) Kim DK, Huh JE, Lee SH, et al. Angiotensin II stimulates proliferation of adventitial fibroblasts cultured from rat aortic explants. *J Korean Med Sci* 1999 ; 14(5) : 487.
- 43) Scheidegger KJ, Wood JM. Local application of angiotensin II to the rat carotid artery induces adventitial thickening. *J Vasc Res* 1997 ; 34(6) : 436.
- 44) De Meyer GR, Kockx MM, Cromheeke KM, et al. Periadventitial inducible nitric oxide synthase expression and intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 ; 20(8) : 1896.
- 45) Tsuruda T, Kato J, Matsui E, et al. Adrenomedullin alleviates not only neointimal formation but also perivascular hyperplasia following arterial injury in rats. *Eur J Pharmacol* 2005 ; 508(1-3) : 201.
- 46) Tsuruda T, Kato J, Cao YN, et al. Adrenomedullin induces matrix metalloproteinase-2 activity in rat aortic adventitial fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 ; 325(1) : 80.
- 47) Bosmans JM, Vrints CJ, Kockx MM, et al. Continuous perivascular L-arginine delivery increases total vessel area and reduces neointimal thickening after experimental balloon dilatation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999 ; 19(3) : 767.
- 48) Dourron HM, Jacobson GM, Park JL, et al. Perivascular gene transfer of NADPH oxidase inhibitor suppresses angioplasty-induced neointimal proliferation of rat carotid artery. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 288(2) : H946.
- 49) Wilson SH, Herrmann J, Lerman LO, et al. Simvastatin preserves the structure of coronary adventitial vasa vasorum in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *Circulation* 2002 ; 105(4) : 415.
- 50) Herrmann J, Best PJ, Ritman EL, et al. Chronic endothelin receptor antagonism prevents coronary vasa vasorum neovascularization in experimental hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39(9) : 1555.
- 51) Galis ZS, Khatir JJ. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis : the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002 ; 90(3) : 251.
- 52) Sata M, Saiura A, Kunisato A, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002 ; 8(4) : 403.
- 53) Torsney E, Hu Y, Xu Q. Adventitial progenitor cells contribute to arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2005 ; 15 : 64.
- 54) Hu Y, Zhang Z, Torsney E, et al. Abundant progenitor cells in the adventitia contribute to atherosclerosis of vein grafts in ApoE-deficient mice. *J Clin Invest* 2004 ; 113(9) : 1258.
- 55) Davie NJ, Crossno JTJ, Frid MG, et al. Hypoxia-induced pulmonary artery adventitial remodeling and neovascularization : contribution of progenitor cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004 ; 286(4) : L668.
- 56) Ryan A, Scrable H. Visualization of the dynamics of gene expression in the living mouse. *Mol Imaging* 2004 ; 3(1) : 33.
- 57) Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res* 2004 ; 95(12) : 1225.
- 58) Sameni M, Dosesescu J, Moin K, et al. Functional imaging of proteolysis : stromal and inflammatory cells increase tumor proteolysis. *Mol Imaging* 2003 ; 2(3) : 159.