

ブタ冠動脈傷害モデルにおける Intercellular Adhesion Molecule-1 と Vascular Cell Adhesion Molecule- 1 の発現: 単純旧式バルーン形成術 とステント留置術の比較検討

Expression of Intercellular Adhe- sion Molecule-1 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in the Pig Coronary Artery Injury Model: Comparison of Plain Old Balloon Angioplasty and Stent Implantation

清水 信行
鈴木 洋*
若林 公平
磯 良崇*
柴田 正行*
萬屋 穰*
片桐 敬*
嶽山 陽一

Nobuyuki SHIMIZU, MD
Hiroshi SUZUKI, MD*
Kohei WAKABAYASHI, MD
Yoshitaka ISO, MD*
Masayuki SHIBATA, MD*
Minoru YOROZUYA, MD*
Takashi KATAGIRI, MD, FJCC*
Youichi TAKEYAMA, MD,

Abstract

Objectives. Restenosis after coronary intervention usually occurs due to coronary remodeling or neointimal formation, but inflammation is also important especially after stent implantation. Adhesion molecules are important in the recruitment of inflammatory cells into the neointima and in the phenotypical changes of vascular smooth muscle cells. To examine the role of adhesion molecules in the pathogenesis of restenosis, immunohistochemical expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)and vascular cell adhesion molecule-1(VCAM-1)was investigated in the pig coronary injury model.

Methods. Left anterior descending coronary arteries of pigs were injured using a balloon. Two weeks after the injury, balloon injury was performed again in the balloon group and a Palmaz-Schatz stent was implanted in the stent group. Pigs were sacrificed at 1, 2 and 4 weeks. Immunohistochemical analysis was performed using ICAM-1, VCAM-1, macrophage and α -smooth muscle actin antibodies.

Results. In non-injured vessels, weak immunoreactivities of ICAM-1 and VCAM-1 were observed in the endothelium and media. In injured sites, ICAM-1 and VCAM-1 were found in the inflammatory cells and smooth muscle cells in the neointima from 1 week, and strong immunoreactivities were seen around the strut in the stent group. Although the immunoreactivities peaked at 2 weeks in the balloon group, strong immunoreactivities were still seen at 4 weeks in the stent group. Regenerated endothelial cells were positive for both antibodies from 2 weeks.

Conclusions. The expression of ICAM-1 and VCAM-1 lasted longer in the stent group than in the balloon group, suggesting the occurrence of late restenosis after stent implantation. Control of the inflammatory response including adhesion molecules is essential for further reduction of restenosis after stent implantation.

J Cardiol 2004 Mar; 43(3): 131 - 139

Key Words

■Restenosis ■Stent ■Angioplasty (POBA) ■Experimental medicine
■Molecular biology (intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1)

昭和大学藤が丘病院 循環器内科: 〒227 - 8501 横浜市青葉区藤が丘 1 - 30; *昭和大学医学部 第三内科: 〒142 - 8666 東京都品川区旗の台 1 - 5 - 8

Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, Showa University, Fujigaoka Hospital, Yokohama; * The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo

Address for correspondence: SUZUKI H, MD, The Third Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Hatanodai 1 - 5 - 8, Shinagawa-ku, Tokyo 142 - 8666

Manuscript received July 22, 2003; revised October 6 and 27, 2003; accepted October 28, 2003

はじめに

経皮的冠動脈形成術後の再狭窄率は、ステント留置が行われるようになり、単純旧式バルーン形成術 (plain old balloon angioplasty: POBA) のみが治療として行われていた時代に比べて、20% 程度に減少したことが Benestent 試験¹⁾ や STRESS 試験²⁾ で報告されている。さらに最近、薬剤溶出性ステントが開発され、再狭窄率のさらなる低下が現実化しつつある³⁾。しかし、ステント内再狭窄に有効な手段または手技は得られておらず、薬剤溶出性ステントをもってしても再狭窄がすべて解決されるとは現段階では考えにくい。

ステントによる再狭窄率の改善は、POBA との再狭窄機序の違いによりもたらされていると考えられている。POBA 後の再狭窄機序の一つは、POBA の物理的傷害により血管平滑筋細胞が内膜へ遊走して新生内膜を形成することである。他の機序として、血管壁構成細胞が治癒する過程で起こる収縮性リモデリングが考えられており、最近では新生内膜増殖より収縮性リモデリングのほうが重要であることが報告されている⁴⁻⁶⁾。一方、ステント再狭窄に関しては、新生内膜増殖が主因で収縮性リモデリングの関与は少ないことが報告されており^{5,7-9)}、両者間での再狭窄機序の違いが指摘されている。また、ステントによる炎症反応も問題になっており、ステント植え込み後のほうが、炎症が長期に持続し¹⁰⁾、内腔狭小化が長期にわたって起こる可能性が報告されている¹¹⁾。ブタ冠動脈ステント植え込みモデル¹²⁾で、炎症の拡がりの程度が新生内膜肥厚や面積と相関し、炎症が再狭窄に密接に関係することが報告されている。

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) と vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) は、血管壁の傷害により発生する血栓形成や炎症細胞の浸潤に重要であり、さらに血管平滑筋の形質変換にも関与し、動脈硬化巣での発現も報告されている接着分子である¹³⁻¹⁸⁾。両者はともに免疫グロブリンスーパーファミリーに属するが、ICAM-1 は主にリンパ球、単球、血管内皮細胞に分布しており、lymphocyte function-associated antigen-1 (LFA-1)、Mac-1 を介して白血球同士の接着、白血球と血管内皮細胞の接着、組織内遊走に関与している。一方、VCAM-1 は活性化血管内皮細胞に分布し、very late antigen-4 (VLA-4) を介して白血球と血管内皮

細胞のローリングや接着、組織内遊走、また、アレルギー反応における好酸球の組織内遊走にも関与するというように、両者には機能的相違点がある。

そこで、ICAM-1 と VCAM-1 の経皮的冠動脈形成術後の再狭窄の病態形成への重要性を調べるため、ヒトに最も近い動物モデルであるブタ冠動脈再狭窄モデルを用いて、POBA 後およびステント留置後の ICAM-1、VCAM-1 の経時的発現形式を免疫組織化学的に検討した。

対象と方法

1. 実験プロトコル

生後約 12 週の去勢雄ブタ (体重 20 - 22 kg) 24 頭を用いて、ケタミン 10 mg、硫酸アトロピン 1 mg の筋注で麻酔の導入を行い、酸素 2 l/min、ハロセン 1 l/min の混合ガス麻酔を行った。動脈切開法により右内頸動脈を剥離して 8F シースを挿入し、ヘパリン 2,000 U を動注後、7F ガイドカテーテルを用いて左冠動脈造影を行った。左前下行枝の第 1 対角枝分岐部を中央に冠動脈拡張用バルーン (3.0 × 20 mm、バルーン/血管比 1.2) で 8 気圧、1 分間の拡張を 3 回繰り返し、過拡張による傷害モデルを作成した。2 週間後に左冠動脈造影を行い、傷害部の有意狭窄 (造影上 75% 以上) を確認後、同部位に対して同様にバルーン形成術を施行したバルーン群 (12 例) と、PalmaZ-Schatz ステント (3.0 × 15 mm) を 8 気圧、30 秒間拡張して植え込んだステント群 (12 例) の 2 群に分類した。1, 2, 4 週後にそれぞれ屠殺し、左前下行枝を摘出した。対照血管として左回旋枝を使用した。

2. 形態観察

摘出した冠動脈を約 2 mm 間隔に切断して、ステント群ではステントを手動的に抜去した後にパラフィン切片を作成し、hematoxylin-eosin 染色、Azan Mallory 染色、elastic van Gieson 染色を行い、光学顕微鏡観察を行った。

3. 免疫組織化学的観察

免疫組織化学的検索用にはパラフィン切片をキシレン、アルコールで脱パラフィンし、0.01 M リン酸緩衝生理食塩水で洗浄後に 0.3% 過酸化水素で内因性ペルオキシダーゼ阻害を行い、正常動物血清で非特異的

応阻止を施行した。続いて一次抗体として、抗 ICAM-1 抗体 (SANTA CRUZ 製, Goat polyclonal antibody, 1: 100), 抗 VCAM-1 抗体 (SANTA CRUZ 製, Goat polyclonal antibody, 1: 100), 抗マクロファージ抗体 (LVC 製, 1: 100), 抗平滑筋アクチン抗体 (SIGMA 製, 1: 400) を用いて反応を行った。ビオチン結合二次抗体 (1: 200) で反応後にジアミノベンジジン溶液で発色し、ヘマトキシリンにより核染色を行い脱水、封入し、光学顕微鏡観察を行った。

本研究に関わらない 2 人の病理医により、抗 ICAM-1 抗体陽性細胞率、抗 VCAM-1 抗体陽性細胞率を形態学的に半定量評価した。非傷害血管における ICAM-1, VCAM-1 の発現度を、無作為に抽出した各群 (バルーン群 1, 2, 4 週, 各 4 例, ステント群 1, 2, 4 週, 各 4 例) のそれぞれ 20 切片 80 部位において、(-) を視覚感度以下で陰性, (±) を弱陽性, (+) を陽性, (++) を強陽性として 4 段階に分類した。

結 果

1. 形態観察

バルーン群において、1 週後では血管内皮細胞は消失したままで、血管平滑筋細胞の増殖を主体とする新生内膜肥厚が認められた。2 週後では、一部に血管内皮細胞の修復が認められたが、新生内膜肥厚はより著明となった。4 週後では血管内皮細胞の修復は進行したが、新生内膜肥厚の程度は 2 週後とほぼ同等であり、内腔狭窄の程度も 2 週後と同程度であった。

一方、ステント群において、バルーン群と同様に、1 週後では血管内皮細胞は消失したままで、血管平滑筋細胞の増殖を主体とする新生内膜肥厚が認められた。2 週後では、バルーン群ほどではないものの、一部に血管内皮細胞の修復が認められたが、新生内膜肥厚はより著明となった。4 週後では血管内皮細胞の修復はさらに進行したが、バルーン群と異なり、新生内膜肥厚もさらに進行し、内腔狭窄度も 2 週後より進行した。

炎症細胞は、バルーン群では 1-4 週後を通じて新生内膜、外膜に軽度の浸潤がみられた程度であったが、ステント群では、2 週後をピークにとくにステントストラット周囲にマクロファージの浸潤、一部では好酸球の浸潤が認められた。

2. 免疫組織化学的観察

非傷害冠動脈では、血管内皮細胞、中膜、外膜のそれぞれにおいて ICAM-1, VCAM-1 とともに弱い発現がみられた。

バルーン群における ICAM-1 の発現は、血管内皮細胞において、1 週後では内皮細胞再生が不十分のためほとんどみられず、2 週後、4 週後では強く発現した。また、新生内膜増殖部位には 1 週後からび漫性に発現し、2 週後にはさらに強くなり、とくに新生血管周囲で発現が著明であったが、4 週後では減弱していた (Fig. 1, Table 1)。VCAM-1 も、ICAM-1 と同様で、2 週後、4 週後の血管内皮細胞と、1-4 週後にかけての新生内膜増殖部位に発現したが、中膜における発現のみ 2 週後で、ICAM-1 に比べて弱い傾向にあった (Fig. 2, Table 1)。

一方、ステント群における ICAM-1 の発現は、血管内皮細胞において、1 週後では内皮細胞再生が認められないためその発現はみられず、2 週後では一部の内皮細胞に認められ、4 週後では強く発現した。新生内膜増殖部位には 1 週後からび漫性に発現し、2 週後にはさらに強くなり、とくにステントのストラット周囲に強く発現した。また、4 週後にはバルーン群と比較してその強い発現が持続していた (Fig. 3, Table 1)。VCAM-1 の発現は、ICAM-1 と同様で、2 週後、4 週後の血管内皮細胞と、1-4 週後にかけての新生内膜増殖部位において認められ、4 週後でとくに強く発現していたが、中膜における発現のみが 2 週後で ICAM-1 に比べて弱い傾向にあった (Fig. 4, Table 1)。

新生内膜増殖部位における ICAM-1, VCAM-1 の局在は、バルーン群でほとんど血管平滑筋細胞と一致していた。一方、ステント群でもその発現は血管平滑筋細胞と一致していたが、ストラット周囲では一部のマクロファージにもその発現が認められた (Fig. 5)。

考 察

本研究では、血管壁の傷害による炎症において重要な役割を演ずる ICAM-1, VCAM-1 の発現について、とくに増殖した新生内膜、血管内皮細胞における経時的变化に注目して免疫組織化学的に検討した。

ICAM-1, VCAM-1 とともに増殖した平滑筋細胞と新生血管、再生した血管内皮細胞、浸潤した炎症細胞が集積している部分に一致して発現が強くみられ、バ

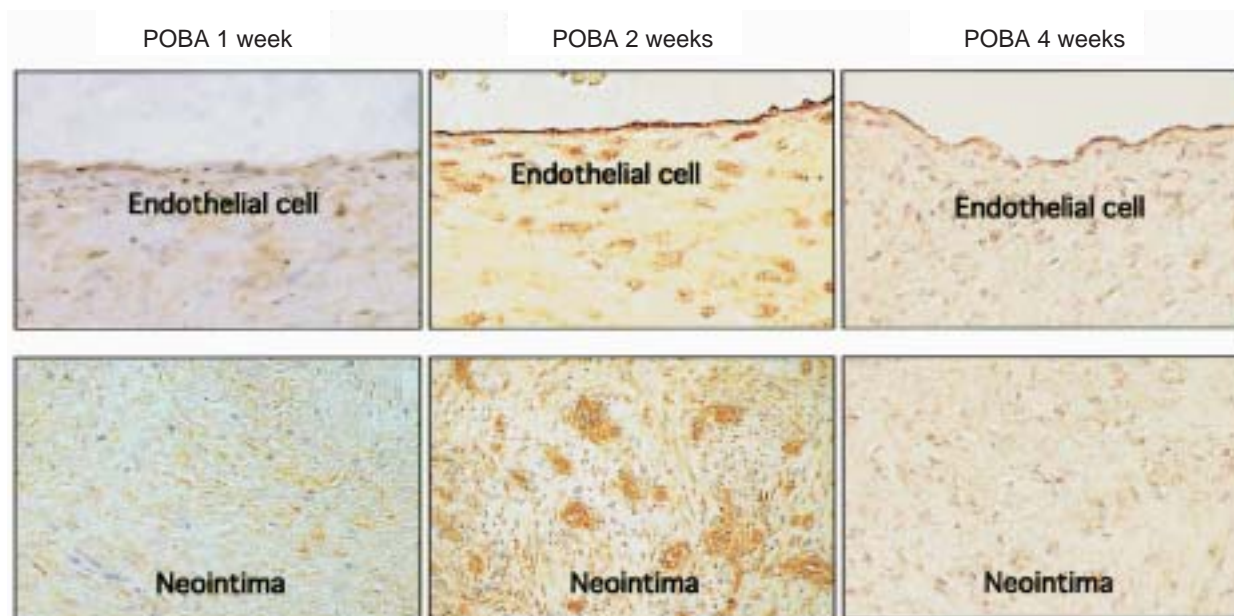


Fig. 1 Photomicrographs showing intercellular adhesion molecule-1 immunoreactivity in the neointima at 1 week after plain old balloon angioplasty, strongly positive immunoreactivity in the neointima and endothelial cells, especially around neovascularization at 2 weeks, and less immunoreactivity at 4 weeks

POBA = plain old balloon angioplasty.

Table 1 Time course of expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 immunoreactivities in the plain old balloon angioplasty group and stent group

		ICAM-1		VCAM-1	
		POBA	Stent	POBA	Stent
Control	Endothelial cells	±		±	
	Medium	±		±	
One week	Endothelial cells	-	-	-	-
	Medium	+	+	+	+
	Neointima	+	+	+	+
Two weeks	Endothelial cells	+	±	+	±
	Medium	+	+	±	±
	Neointima	++	++	++	++
Four weeks	Endothelial cells	+	+	+	+
	Medium	±	±	±	±
	Neointima	+	++	+	++

- : negative, ± : weakly positive, + : positive, ++ : strongly positive.

ICAM-1 = intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1. Other abbreviation as in Fig. 1.

ルーン群は2週後をピークに発現が減弱したのに対し、ステント群では4週後も強い発現が持続していた。これはバルーン群に比べてステント群のほうが血管壁の傷害による炎症反応がより強く、これが持続するこ

と関連すると思われた。

動脈壁への白血球系の遊走は、動脈硬化病変形成における重要なプロセスであり、その重要な担い手であるICAM-1^{14,16}、VCAM-1¹⁷などの接着分子の発現が

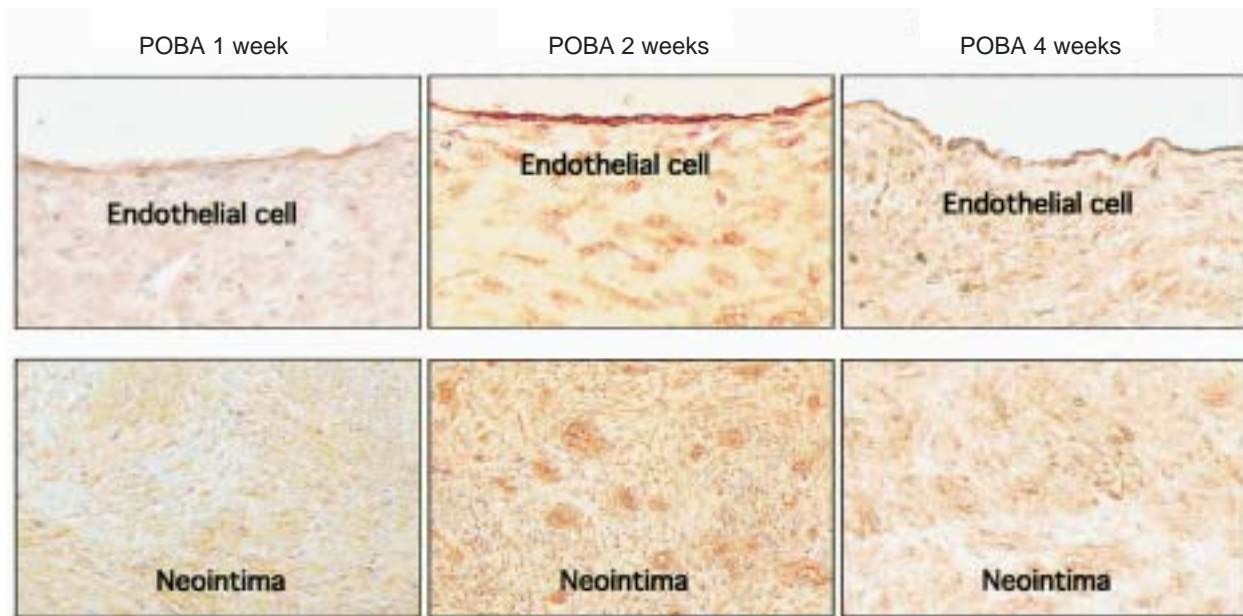


Fig. 2 Photomicrographs showing vascular cell adhesion molecule-1 immunoreactivity in the neointima and endothelial cells at 1 week after plain old balloon angioplasty, strongly positive immunoreactivity in the neointima and endothelial cells, especially around neovascularization at 2 weeks, and less immunoreactivity at 4 weeks
Abbreviation as in Fig. 1.

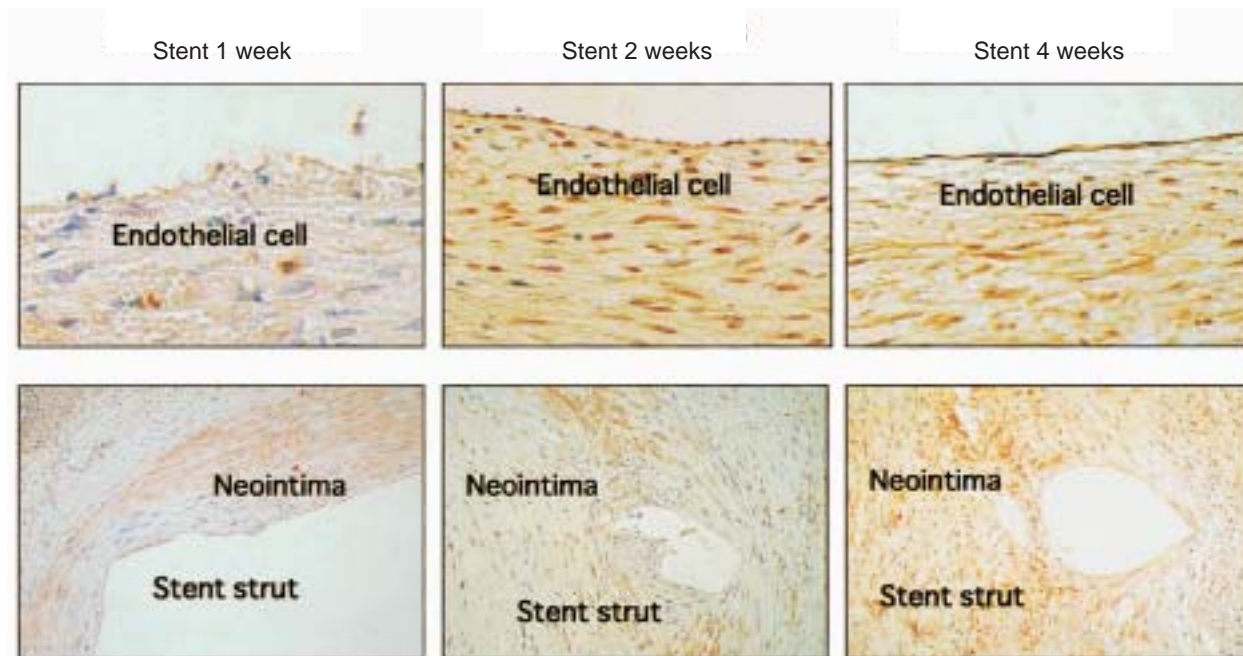


Fig. 3 Photomicrographs showing intercellular adhesion molecule-1 immunoreactivity in the neointima, especially around the stent strut at 1 week after stent implantation, strongly positive immunoreactivity in the neointima and endothelial cells at 2 weeks, and strong immunoreactivity in the neointima, especially around the stent strut at 4 weeks

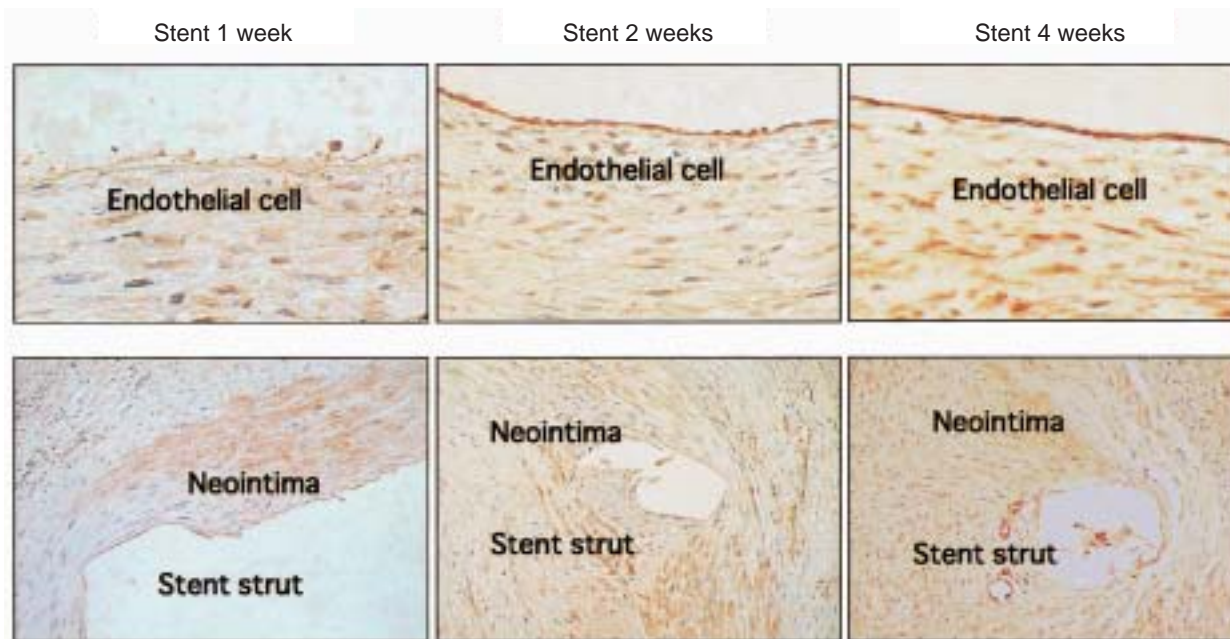


Fig. 4 Photomicrographs showing vascular cell adhesion molecule-1 immunoreactivity in the neointima, especially around the stent strut at 1 week after stent implantation, strongly positive immunoreactivity in the neointima and endothelial cells at 2 weeks, and strong immunoreactivity in the neointima, especially around the stent strut at 4 weeks

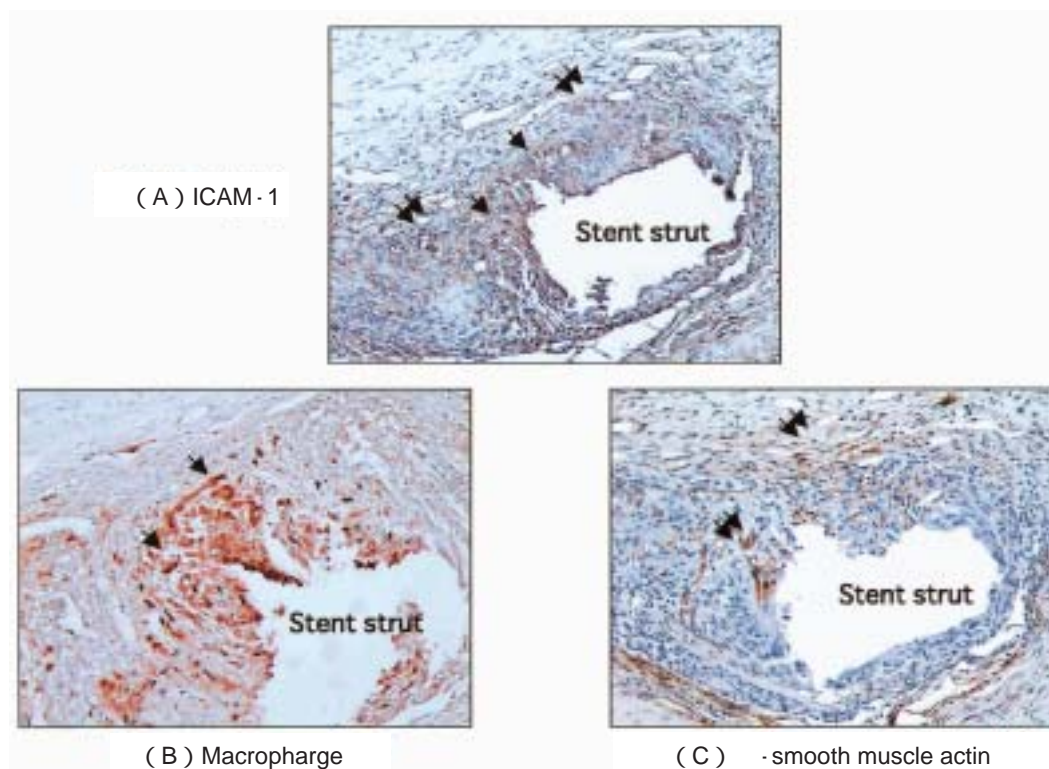


Fig. 5 Photomicrographs showing intercellular adhesion molecule-1 expression (A) around the stent strut in the neointima, and the cells positive for intercellular adhesion molecule were also stained with macrophage antibodies (arrows, B) and alpha-smooth muscle actin antibodies (arrows, C)

Abbreviation as in Table 1.

動脈硬化動物モデル，ヒトの動脈硬化病変で確認されている．また，血管内皮細胞のみでなく，マクロファージや血管平滑筋細胞にもその発現が認められている^{14,15)}．一方，動脈硬化病変のみならず，バルーン傷害後においても血管内皮細胞，新生内膜においてICAM-1，VCAM-1の発現が増強することが報告¹⁸⁾されており，局所への炎症の誘導が再狭窄形成においても重要であることを示している．Yasukawaら¹⁹⁾は，ラット頸動脈モデルで，バルーン傷害後の新生内膜，中膜，再生内皮細胞にICAM-1の発現が認められ，ICAM-1のモノクローナル抗体の投与，ICAM-1のモノクローナル抗体とその受容体であるLFA-1の抗体の併用により，バルーン傷害後の内膜/中膜が有意に減少したことを報告した．しかし，新生内膜，中膜におけるマクロファージ数には影響を与えなかった．また，ウサギの腸骨動脈へのバルーン傷害，ステント植え込みモデルにおいても，ICAM-1のリガンドとして知られている接着分子のMac-1へのモノクローナル抗体の静脈内投与により，新生内膜増殖が有意に抑制されたことが報告されている²⁰⁾．また，ヒト冠動脈形成術後の冠静脈洞血におけるICAM-1の上昇も報告されており，慢性期のlate lumen lossが冠動脈形成術48時間後のICAM-1と有意に相関するとされている²¹⁾．

ICAM-1とVCAM-1の新生内膜増殖に関する役割としてはいくつか考えられる．一つは，単球/マクロファージの血管内皮細胞への接着と血管壁内への遊走を促進することであり，接着分子により血管壁内へ導かれた単球/マクロファージは，腫瘍壊死因子，インターロイキン1などのサイトカインを産生することにより，新生内膜を増殖させると考えられる．今回の検討でも，バルーン群，ステント群においても2週後から血管内皮細胞に接着分子が発現しており，これらが単球/マクロファージの接着と遊走を促進した可能性がある．ステント群ではストラット周囲に浸潤したマクロファージにも接着分子の発現が認められた．しかし，1週後の血管内皮細胞に接着分子の発現がみられる以前から，新生内膜の血管平滑筋細胞において接着分子の発現が認められており，接着分子がマクロファージなど炎症細胞の遊走を介する経路以外に，新生内膜増殖にかかわっている経路が存在する可能性がある．これまでの動脈硬化病変における接着分子の発現に関する検討¹⁴⁾からも，ICAM-1が，新生内膜にお

ける血管平滑筋細胞の増殖の初期変化として重要な血管平滑筋細胞の形質変換に関与している可能性が報告されている．

今回の検討から，ステント植え込み後では，バルーン形成術後と比べて，接着分子を介したマクロファージの浸潤の持続に加えて，ステントストラットの刺激に起因すると考えられる接着分子の発現の継続により，血管平滑筋細胞のフェノタイプの変換が持続的に起こり，結果として新生内膜増殖が長期にわたって継続すると考えられた．これまでの我々のブタ冠動脈形成術モデル¹¹⁾からも，血管形成術4週後に電子顕微鏡観察で，バルーン形成術後では新生内膜の平滑筋細胞はほとんど収縮型に再変換しているのに対して，ステント植え込み後では増殖型血管平滑筋が多数認められ，いまだに活動性があることを示していた．

一方，ICAM-1とVCAM-1の発現の違いに関しては，家兎心臓移植拒絶反応モデルにおいて²²⁾，VCAM-1のほうが，ICAM-1に比べて早期に血管内皮細胞で発現し，しかも組織学的な拒絶反応所見より早期に認められたと報告されているが，今回の結果では2週目の中膜においてVCAM-1の発現が弱い傾向にあった以外には，血管内皮細胞，新生内膜において両者の経時的発現の違いは認められなかった．したがって，本研究では再狭窄におけるICAM-1とVCAM-1の役割の違いは明らかにできなかった．

ステント植え込み後の再狭窄率を低下させるには，安定した血管内皮細胞の再生をできるだけ促進させることと，血管形成術後の血管平滑筋細胞の活動を安定させることが重要であり，再生血管内皮細胞と血管平滑筋細胞への接着分子の過剰発現，ステントストラットの刺激に起因すると考えられる接着分子の発現の持続をコントロールすることが，再狭窄を低下させる一つの因子として考えられる．一部の薬剤溶出性ステントでは，持続的にフィブリンの沈着を認めたり，Tリンパ球やマクロファージの浸潤がみられ慢性炎症反応が継続しており，晩期の再狭窄の原因となりうることを報告されている²³⁾．したがって，炎症のコントロールが薬剤溶出性ステントを含めたステント植え込み後の再狭窄率のさらなる低下に非常に重要と考えられる．

本研究の限界点

本研究の限界として、ヒト動脈硬化病変と動物モデルの違いが挙げられる。今回の実験では、よりヒトに近いといわれる大型動物であるブタの冠動脈を用いたが、最初にバルーン傷害を加えて狭窄病変を作成し、より実際の動脈硬化病変に近い環境を作成した。しかし、ヒトの動脈硬化病変では脂質コア、石灰化などが存在しており、このような病変を動物モデルで再現することは困難である。とくに、脂質コアにはマクロファージやリンパ球など慢性炎症細胞が増加しているために、脂質が豊富なプラーク病変へのステント留置は新生内膜が増殖しやすく再狭窄が起きやすいといわれており²⁴⁾、今後は動脈硬化モデルなど、より臨床に近い動脈傷害モデルの開発を進めて検討することも必要と考えられた。

また、今回の研究では臨床的には一次的ステント留

置に近いステント留置を行ったが、実際の臨床ではバルーン拡張後のステント留置、冠動脈粥腫切除術後のステント留置やロータブレード後のステント留置などが行われている。このような留置方法の差による血管壁の損傷の程度やステントストラットの血管壁に及ぼす影響の違いも、接着分子の発現に影響を与えると考えられた。

結 語

ブタ冠動脈傷害モデルにおけるICAM-1, VCAM-1は、バルーン群に比べてステント群の新生内膜で持続して発現し、再狭窄が長期にわたって起こることと関連していると考えられた。接着分子の発現を含めた炎症のコントロールは、薬剤溶出性ステントを含めたステント植え込み後の再狭窄率をさらに低下させるために重要と考えられた。

要 約

目 的: 冠動脈形成術後の再狭窄は、冠動脈リモデリングと新生内膜増殖が主因であり、ステント植え込み後では炎症の関与も重要である。血管壁炎症の初期にかかわる接着分子は、炎症細胞の組織内浸潤や平滑筋の形質変換に重要な役割を果たすが、冠動脈形成術後の再狭窄病変形成における役割は不明な点が多い。そこで、ブタ冠動脈再狭窄モデルを用いてintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)とvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)の経時的発現を免疫組織化学的に検討した。

方 法: 去勢雄ブタの左前下行枝にバルーン傷害を施行した。2週間後に同部位に対して、再度バルーン傷害を施行したバルーン群と、Palmaz-Schatzステント植え込みを施行したステント群の2群に分類した。1, 2, 4週後に屠殺し、左前下行枝を摘出してパラフィン切片を作成し、抗ICAM-1抗体、抗VCAM-1抗体、抗マクロファージ抗体、抗平滑筋アクチン抗体を用いて免疫組織化学的観察を行った。

結 果: 非傷害血管では、ICAM-1, VCAM-1はともに血管内皮細胞、中膜に弱く発現した。傷害部位でのICAM-1, VCAM-1の発現は、1週後より新生内膜増殖部位において、浸潤した炎症細胞と増殖した血管平滑筋細胞に一致して認められ、とくにステント群のストラット周囲に強い発現がみられた。バルーン群は2週後をピークに減弱したのに対して、ステント群では4週後まで発現が持続していた。血管内皮細胞においても2週後よりその発現がみられた。

結 論: ブタ冠動脈傷害モデルにおけるICAM-1, VCAM-1は、バルーン群に比べてステント群の新生内膜で持続的に発現し、再狭窄の長期にわたる発生との関連が示唆された。接着分子の発現を含めた炎症のコントロールが、ステント植え込み後の再狭窄率のさらなる低下に重要と考えられた。

文 献

- 1) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, Belardi J, Sigwart U, Colombo A, Goy JJ, Heuvel P, Delgan J, Morel M, for the Benestent Study Group: A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 489 - 495
- 2) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, Clemen M, Heuser R, Almond D, Teirstein PS, Fish D, Colombo A, Brinker J, Moses J, Shakhovich A, Hirshfeld J, Bailey S, Ellis S, Rake R, Goldberg S, for the Stent Restenosis Study Investigators: A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1994; **331**: 496 - 501
- 3) Sousa JE, Costa MA, Sousa AG, Abizaid AC, Seixas AC, Abizaid AS, Feres F, Mattos LA, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW: Two-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up after implantation of sirolimus-eluting stents in human coronary arteries. *Circulation* 2003; **107**: 381 - 383
- 4) Post MJ, de Smet BJGL, van der Helm Y, Borst C, Kuntz RE: Arterial remodeling after balloon angioplasty or stenting in an atherosclerotic experiment model. *Circulation* 1997; **96**: 996 - 1003
- 5) de Smet BJGL, van der Zande J, van der Helm YJM, Kuntz RE, Borst C, Post MJ: The atherosclerotic Yucatan animal model to study the arterial response after balloon angioplasty: The natural history of remodeling. *Cardiovasc Res* 1998; **39**: 224 - 232
- 6) Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB: Arterial remodeling after coronary angioplasty: A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; **94**: 35 - 43
- 7) Gordon PC, Gibson CM, Cohen DJ, Carrozza JP, Kuntz RE, Baim DS: Mechanisms of restenosis and redilation within coronary stents: Quantitative angiographic assessment. *J Am Coll Cardiol* 1993; **21**: 1166 - 1174
- 8) Painter JA, Mintz GS, Wong SC, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Leon MB: Serial intravascular ultrasound studies fail to show evidence of chronic Palmaz-Schatz stent recoil. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 398 - 400
- 9) Hoffmann R, Mintz GS, Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent KM, Walsh C, Mackell P, Leon MB: Chronic arterial responses to stent implantation: A serial intravascular ultrasound analysis of Palmaz-Schatz stents in native coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1996; **28**: 1134 - 1139
- 10) Horvath C, Welt FG, Nedelman M, Rao P, Rogers C: Targeting CCR2 or CD 18 inhibits experimental in-stent restenosis in primates: Inhibitory potential depends on type of injury and leukocytes targeted. *Circ Res* 2002; **90**: 488 - 494
- 11) Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, Yorozuya M, Suzuki H, Koba K, Katagiri T: Mechanisms of restenosis after coronary intervention: Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol* 2003; **12**: 40 - 48
- 12) Kornowski R, Hong MK, Tio FO, Bramwell O, Wu H, Leon MB: In-stent restenosis: Contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 224 - 230
- 13) Iiyama K, Hajra L, Iiyama M, Li H, DiChiara M, Medoff BD, Cybulsky MI: Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation. *Circulation* 1999; **85**: 199 - 207
- 14) Printseva OY, Pecló MM, Gown AM: Various cell types in human atherosclerotic lesions express ICAM-1: Further immunocytochemical and immunochemical studies employing monoclonal antibody 10F3. *Am J Pathol* 1992; **140**: 889 - 896
- 15) 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
- 16) van der Wal AC, Das PK, Tiggers AJ, Becker AE: Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1992; **141**: 1427 - 1433
- 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: Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1993; **92**: 945 - 951
- 18) Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, Clinton SK, Ganz P, Cybulsky MI, Libby P: Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation* 1993; **88**: 1788 - 1803
- 19) Yasukawa H, Imaizumi T, Matsuoka H, Nakashima A, Morimatsu M: Inhibition of intimal hyperplasia after balloon injury by antibodies to intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1. *Circulation* 1997; **95**: 1515 - 1522
- 20) Rogers C, Edelman ER, Simon DI: A mAb to the α_2 -leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 10134 - 10139
- 21) Inoue T, Sakai Y, Hoshi K, Yaguchi I, Fujito T, Morooka S: Lower expression of neutrophil adhesion molecule indicates less vessel wall injury and might explain lower restenosis rate after cutting balloon angioplasty. *Circulation* 1998; **97**: 2511 - 2518
- 22) Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, Cybulsky MI, Schoen FJ, Libby P: Endothelial and smooth muscle cells express leukocyte adhesion molecules heterogeneously during acute rejection of rabbit cardiac allografts. *Am J Pathol* 1994; **144**: 938 - 951
- 23) Virmani R, Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, Montorfano M, Farb A, Kolodgie FD, Colombo A: Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel derivate-eluting polymer stent system in humans. *Circulation* 2002; **106**: 2649 - 2651
- 24) Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, Burke AP, Virmani R: Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* 2002; **105**: 2974 - 2980