

Dedifferentiation of smooth muscle cells in intracranial aneurysms and its potential contribution to the pathogenesis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-06-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡, 美栄子 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00032807

学位論文の要約

Dedifferentiation of smooth muscle cells in intracranial aneurysms and its potential contribution to the pathogenesis

(脳動脈瘤病変部における平滑筋細胞の脱分化と病態への寄与)

東京女子医科大学大学院
外科系専攻脳神経外科学分野
(指導：川俣貴一教授) ㊞
岡美栄子

Scientific Reports 10, Article number:8330 (2020年5月20日)に掲載

【目的】

平滑筋細胞は動脈壁を構成する主要細胞で、細胞外基質を分泌して血管壁の強度を維持する。くも膜下出血の主な原因疾患である脳動脈瘤では平滑筋細胞の変形と脱落が病理学的特徴であり、血管壁の強度低下が生じ病態に関与すると推測される。現在脳動脈瘤の進展や破裂を予防する薬物治療は存在せず、平滑筋細胞の病態への関与を検証することが新たな治療標的発見につながる可能性がある。今回、脳動脈瘤病態形成進展過程における平滑筋細胞の経時的变化の検討を行った。

【対象および方法】

脳動脈分岐部の血行力学的負荷を増加させ病変を誘導した脳動脈瘤ラットモデルを使用し、電子顕微鏡観察や免疫組織化学染色で病変部の病理学的検討を行い、平滑筋細胞の変化に関与する因子を検索した。また平滑筋細胞の脱分化・遊走に関与する因子の効果を細胞実験で検証した。頸動脈狭窄ラットモデルで平滑筋細胞の脱分化・遊走に関与する因子の発現を確認した。

【結果】

脳動脈瘤病変部頸部の内膜は経時的に肥厚し、内膜肥厚部には細胞小器官の

増加や MYH10 (Myosin heavy chain 10) の発現を認めた平滑筋細胞が存在した。それらの細胞では TNF(tumor Necrosis Factor)- α 等炎症誘発因子の発現を認めた。平滑筋細胞の脱分化を制御する複数の因子について免疫組織化学染色を行い、脳動脈瘤病変部頸部の内皮細胞で PDGF(Platelet-Derived Growth Factor)-BB の特異的な発現を確認した。また PDGF-BB が培養平滑筋細胞に対し脱分化・遊走を誘導することを確認した。高い WSS(Wall Shear Stress)を再現した頸動脈狭窄ラットモデルでは狭窄部位の内皮細胞で PDGF-BB の発現を認め、その分布に一致して脱分化型平滑筋細胞からなる内膜肥厚を認めた。

【考 察】

細胞内小器官の増加や MYH10 の発現は平滑筋細胞が脱分化型であることを示す。また、TNF- α 等の炎症誘発因子は脳動脈瘤の原因となる慢性炎症に深く関与しており、内膜肥厚部の脱分化型平滑筋細胞の脳動脈瘤の病態への寄与が示唆された。脳動脈瘤頸部は高い WSS を持つとされており、頸動脈狭窄モデルで示されたように脳動脈瘤病変部頸部の内皮細胞で PDGF-BB が発現し脱分化型平滑筋細胞からなる内膜肥厚を生じる可能性が示唆された。

【結 論】

脳動脈瘤病変部頸部の内膜肥厚部で脱分化型平滑筋細胞の存在を明らかにした。高いずり応力下で内皮細胞に誘導される PDGF-BB が平滑筋細胞の脱分化を誘導し、脳動脈瘤病変部で慢性炎症反応を制御する内膜肥厚を形成する可能性がある。この点で、従来の概念を超え脳動脈瘤と動脈硬化の類似性が示唆された。本研究で、脳動脈瘤病変部の平滑筋細胞の脱分化に関与する因子が脳動脈瘤形成進展を制御する標的となり得ることが示唆された。