

大動脈瘤・大動脈解離の病理・病態解明に関する研究

本間 琢¹⁾, 田中正史²⁾

Histopathological examination for the pathogenesis of aortic aneurysm and dissection

Taku HOMMA¹⁾, Masashi TANAKA²⁾

要旨

大動脈瘤破裂や大動脈解離の病因や病態はいまだ不明な点が多く、更なる研究成果が期待される分野である。血管壁の構成細胞として平滑筋細胞が重要であるが、我々は手術で採取されたヒト大動脈瘤・大動脈解離の組織を用いて、これらの大動脈疾患における平滑筋細胞の分化に関する検討を行った。大動脈疾患の血管壁では高分化な平滑筋細胞マーカーである smoothelin の発現が著明に減弱していた。血管平滑筋細胞の分化や smoothelin の発現・分布の制御が、これらの大動脈疾患の病態に関与している可能性が示唆された。

1. はじめに

大動脈瘤破裂や大動脈解離は致死性病態であり、中高齢者の死因のうち重要な位置を占め、今後も患者数の増加が予想されている。未破裂の大動脈瘤では根治的な外科的治療法の周術期の死亡率は非常に低く、良好な長期予後が得られている。また、近年では大動脈疾患に対する血管内治療として大動脈ステントグラフトが広く使われるようになり、非侵襲的な血管内治療の症例数は年々増加している。しかし、これらの疾患は、病態の進行過程では症状が認められにくく、瘤の破裂などの重篤な状態で初めて診断される症例が多い¹⁾。

大動脈内膜から中膜に至る血管壁の亀裂により血流が偽腔内に流入する大動脈解離は、発症すると救命率は極めて低く、発症頻度は女性の約2-3倍男性に多い。マルファン症候群などによる遺伝性の結合組織病による大動脈解離を除くと、本疾患は60才以上で高率に起こり、高血圧歴と密接に関連していることが知られている。大動脈の脆弱性は病理学的には中膜の嚢状中膜壊死により惹起され、まれに

大動脈炎が関与することもある¹⁾。しかし、これらの大動脈疾患の病因や病態、病変の進展メカニズムは、いまだ不明な点が多く、更なる研究成果が期待される分野である。

血管平滑筋細胞は、血管壁を構成する重要な細胞成分である。平滑筋細胞の分化の違いは、血管壁の収縮や拡張・壁の強度の保持・代謝・動脈硬化の進展などに重要な役割を果たしている。高分化な平滑筋細胞のマーカーとして、smooth muscle myosin heavy chain や SM22 α などとともに、近年、smoothelin が同定された。smoothelin は細胞質内で細胞骨格蛋白である actin filament と共発現しており、高分化な平滑筋に特異的なマーカーとして知られている²⁾。今回我々は、これらの大動脈疾患における平滑筋細胞の smoothelin の分布について検討した。

2. 対象および方法

日本大学医学部附属板橋病院にて研究期間中に人工血管置換術が施行され、手術の際に切除された大動脈解離13例および大動脈瘤17例の大動脈壁を用

1) 日本大学医学部 病態病理学系人体病理学分野

2) 日本大学医学部 外科学系心臓血管外科学分野

本間 琢: honma.taku@nihon-u.ac.jp

いた。大動脈壁は10%緩衝ホルマリンにて固定後に、パラフィン包埋にて病理組織切片を作製して、hematoxylin-eosin, Masson's trichrome, elastica van Giesonで染色を行って検鏡した。免疫組織化学で、抗smoothelin抗体（オランダ, Maastricht大学 Dr. van Eys Guillaumeより供与）を用いて、これらの大動脈疾患の平滑筋細胞の分化の程度について検討した。対照として研究目的の検体利用の承諾が得られた、剖検により採取された拡張や解離の認めない大動脈を用いた。

3. 結果

正常の大動脈中膜や動脈硬化を伴った大動脈（図1）で瘤や解離を認めない部位では、中膜に存在する α -smooth muscle actin陽性の平滑筋細胞は広い範囲でsmoothelin陽性を示した。動脈硬化を認める内膜においては、中膜平滑筋細胞と比較し発現の減弱が認められた。

一方で、粥状動脈硬化性大動脈瘤壁では、萎縮を伴った中膜の α -smooth muscle actin陽性を示す平滑

筋細胞において、著明なsmoothelinの発現の低下が認められ、免疫組織化学では陽性細胞の同定が困難であった（図2）。大動脈瘤同様に大動脈解離を発症した症例の大動脈中膜には、 α -smooth muscle actin陽性の血管平滑筋細胞の分布が広い範囲で認められたが、今回検討したいずれの症例においても、これらの細胞におけるsmoothelinの分布は、大動脈瘤壁の中膜同様に正常中膜や粥状動脈硬化を伴った大動脈の中膜と比較して著明に減弱していた。

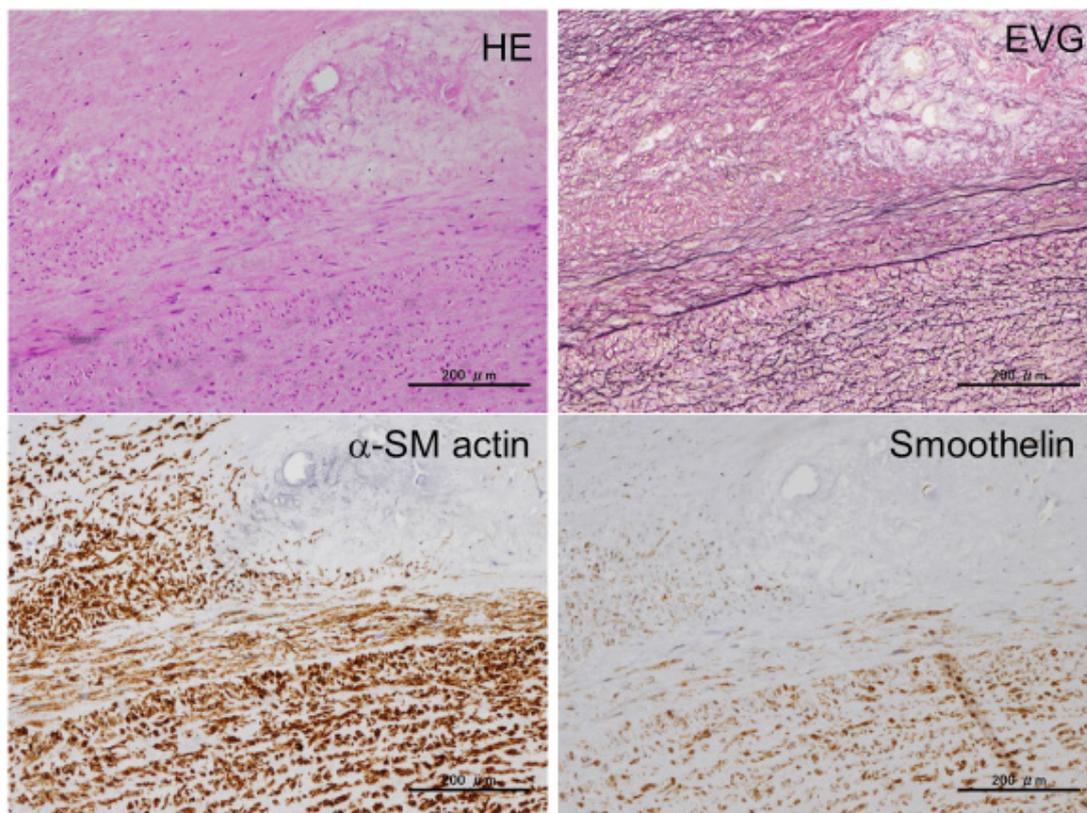


図1 動脈硬化を伴った大動脈壁における smoothelin の分布

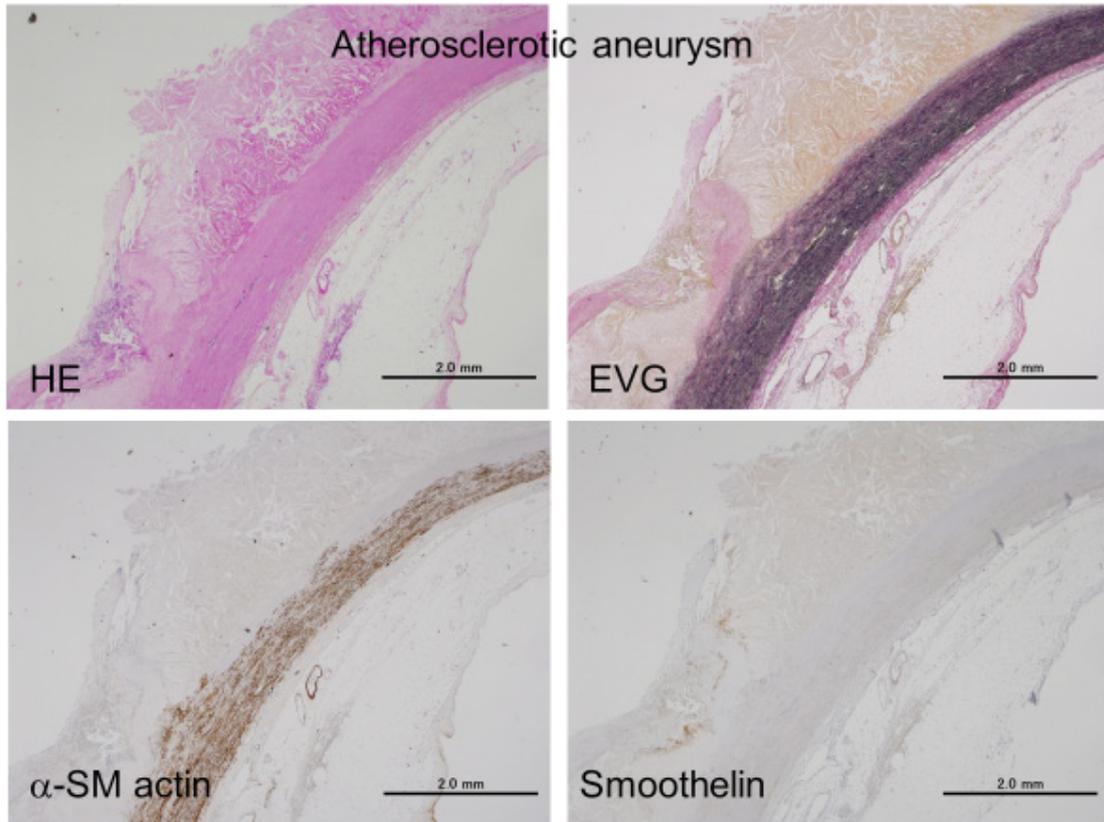


図2 大動脈瘤壁における smoothelin の分布

4. 考 察

血管壁を構成している平滑筋細胞は、病態に応じて表現型の転換が起こることが知られている。動脈硬化の進展の過程では、収縮型平滑筋細胞は合成型へと形質転換が起こる。その過程で、smoothelinなどの高分化な平滑筋細胞のマーカー分子はその発現が減弱する。合成型平滑筋細胞は収縮型平滑筋細胞と比較して、高い増殖能や遊走能を有していることが知られている。また、大動脈瘤や大動脈解離の病態には、血管壁の脆弱性が関与していることが容易に想像できる。大動脈疾患の病態に平滑筋細胞の表現型の転換は重要な役割を果たしていると思われるが、これまでこのような視点からの研究はほとんど行われていなかった。

我々は手術で得られた大動脈疾患の検体を用いて、中膜平滑筋細胞の分化に注目し、最近同定された高分化平滑筋細胞のマーカーである smoothelin の分布を免疫組織化学で検討した。大動脈疾患の中膜では、 α -smooth muscle actin陽性の血管平滑筋細胞において smoothelin の発現が著明に減弱してい

た。これらの smoothelin 分子の制御が大動脈疾患の発症や進展に関与している可能性が示唆された。今後さらに培養細胞や動物モデルを用いた smoothelin 分子の機能解析や病態への関与の検討とともに、貴重なヒト手術材料や剖検症例から得られた大動脈検体から、遺伝子解析を含めて研究を進展させる計画である。

5. 結 語

大動脈瘤や大動脈解離には、中膜血管平滑筋細胞の分化が関与しており、これらの形質の転換が病態の発症や進展に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

文 献

- 1) 羽尾裕之：大動脈瘤および大動脈解離の病理. 日本血管外科学会雑誌 2014; 23 : 957-963.
- 2) van Eys GJ, Niessen PM, Rensen SS. Smoothelin in vascular smooth muscle cells. Trends Cardiovasc Med. 2007; 17:26-30. DNA