

脳細動脈硬化における血管線維化機構と脳血管周囲マクロファージの役割の解明

稲垣健志

自治医科大学医学部 解剖学講座 法医学部門

【研究の背景】

高齢化社会が進行する我が国で増加する脳卒中は再発率が高く、抜本的な対策が求められる。脳卒中の最大の危険因子は高血圧と加齢であり、脳卒中の病態には脳細動脈硬化などの血管の構造変化、すなわち血管リモデリングが重要である。実際に脳細動脈硬化の進展過程では I 型コラーゲン増生による血管線維化が生じる¹⁾。

脳細動脈の血管周囲腔には脳血管周囲マクロファージ(PVMs; perivascular macrophages)が存在する。我々は最近、脳細動脈硬化を来す高血圧ラットを用いた研究から、脳細動脈硬化の進行過程で脳細動脈周囲に I 型コラーゲンの増生が起こること、この I 型コラーゲン線維は PVM 周囲に多数認められ、脳細血管周囲の I 型コラーゲン産生細胞の多くが PVM であることを世界で初めて見出した²⁾。この研究で PVM が高血圧持続下で I 型コラーゲンを産生することは明らかになったが、血管線維化を制御する I 型コラーゲン代謝機構の全容や、PVM が I 型コラーゲン産生を介して実際に血管線維化の進展や個体の予後に影響を及ぼすのかは依然として不明である。

さて、先の研究を進める中で、高血圧ラットだけでなく正常血圧ラットの成熟によっても脳細動脈周囲の I 型コラーゲンが増加傾向であることに気づいた。そこで、高血圧や加齢などの脳細動脈硬化を来す病態では、共通して PVM による I 型コラーゲン産生が亢進し、血管線維化が進行すると仮説を立てた。

【目 的】

本研究は、脳細動脈の血管線維化に関わる PVM に焦点を当て、脳細動脈硬化を来す病態モデル動物を用いて線維性コラーゲン代謝を端緒に、病態の違いを超えて脳卒中における脳血管リモデリングの全容を解明し、その成果を発症予防から予後改善まで展開することを目的とする。

【方 法】

脳細動脈硬化の大きな危険因子である高血圧と加齢の病態では、脳細動脈周囲にコラーゲンが蓄積し、血管線維化が進行すると考えられる。そこで、本研究では「SHR 等疾患モデル共同研究会」より分与を受けた雄の正常血圧ラット(WKY/Izm)の加齢飼育を行い、大脳の電子顕微鏡標本を作製して、脳細動脈の血管線維化と PVM に関する超微細形態学的研究を行った。

【結 果】

老化による変化を確認するために、正常血圧ラット(WKY/Izm)の1、3、6、12、18、24 ヶ月齢の雄の個体を各3匹ずつ用いて、透過型電子顕微鏡での観察を行った。いずれの月齢でも、脳細動脈周囲にコラーゲン線維が観察され、加齢に従って徐々にコラーゲン線維が増加し、1ヶ月齢と比較して 18、24 ヶ月齢では有意なコラーゲン線維の増加が認められた。一方、6ヶ月齢から 12 ヶ月齢にかけてのコラーゲン線維の増加は緩やかであった。また、1、3、6、12、18 ヶ月齢では脳細動脈周囲にのみコラーゲン線維を認めたが、24 ヶ月齢では脳細動脈から離れた脳実質にもコラーゲン線維が観察された。さらに、

PVM に着目して観察すると、1ヶ月齢から3ヶ月齢にかけては PVM が大型化する傾向を示したものの、その後は 12 ヶ月齢にかけては大きな変化は見られなかった。ところが、1ヶ月齢と比較して 18、24 ヶ月齢では PVM のライソゾームが顕著に空胞化して肥大し、細胞が有意に大型化することが明らかとなった。

【考 察】

PVM は加齢の条件下で脳細動脈周囲におけるコラーゲン線維の増生と関連し、また PVM はライソゾームの著明な空胞化により細胞が肥大し、老化によって引き起こされる脳細動脈硬化性変化に関与していると考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳卒中につながる脳動脈硬化についての研究は世界中で進められているが、そのほとんどはアテローム(粥状)硬化に関するものである。一方、血管線維化が最も深く関与していると考えられる脳細動脈硬化において、線維性コラーゲンや PVM が果たす役割はほとんど知られていない。本研究では、脳血管リモデリングに関するマクロファージの新たな機能を示し、脳細動脈硬化に基づく脳卒中の病態解明において非常に独自性の高い成果が期待できる。また、新規の予防法や予後の改善につながる根本的な治療法の開発への展開も期待される。

【参考・引用文献】

- 1) 間藤方雄, 大河原重雄, 益子敏弘, 児玉龍彦, 藍原由紀, 坂本敦司. SHR-SP ラットにみられる脳細動脈の構築変化と MATO (FGP) 細胞の経時的変化に関する研究. *動脈硬化* 2001;**28**:137-141
- 2) Inagaki T, Fujiwara K, Shinohara Y, Azuma M, Yamazaki R, Mashima K, Sakamoto A, Yashiro T, Ohno N. Perivascular macrophages produce type I collagen around cerebral small vessels under prolonged hypertension in rats. *Histochem Cell Biol* 2021;**155**:503-512