

脳動静脈奇形の発生（遺伝性出血性毛細血管拡張症からの推察）

AVM formation, with reference to HHT

里見淳一郎

Junichiro Satomi

徳島大学脳神経外科

Department of Neurosurgery, Tokushima University

Key words

AVM formation, HHT, abnormal vasculature, mouse model

はじめに

脳動静脈奇形（BAVM: brain AVM）は、一般的に、胎生3週目ごろに形成されるべき細動脈—毛細血管—細静脈の先天性形成異常が原因と考えられているが、出生後、特に幼児期以降のある程度成熟した後に発生することもある。BAVMの自然歴は、血管構築、発症形式により異なることが、これまでに多く報告されている。BAVMの発生に遺伝的関与が明らかとなっているのは、遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia）のみである。HHTは、皮膚・粘膜の毛細血管拡張、脳を含む主要臓器の動静脈奇形などの血管形成異常を引き起こす常染色体優性遺伝疾患である。HHTは、臨床的特徴及び家族歴を基に診断がなされ、責任遺伝子として、TGF- β /BMPシグナルカスケードに属するendoglin、activin receptor-like kinase 1(ALK1)、SMAD4の3つが同定されており、endoglinはHHT type1、ALK1はHHT type2に関与している。本稿では、BAVMの発生メカニズムをHHTの基礎研究、臨床研究で得られた所見をもとに推察する。

脳動静脈奇形の成因

疾患の成因

血管の形成過程は、胎生期における血管新生のvasculogenesisと既存の血管を母体として成長するangiogenesisの2段階がある。特に脳血管のvasculogenesisは脳実質外で発生し、以後、angiogenesisにより神経管を貫通し血管系の発達・安定化を促す。Angiogenesisは、運動、低酸素、ホルモン、血流など出生後の様々な生理的な刺激により、再活性化する¹⁴。これは、何らかのinsult（外傷、脳卒中、腫瘍）が脳に加わった際の変化と類似している⁹。先天性と考えられている脳動静脈瘻・奇形が出生時に発見されることは極めて稀である。Bicetreでの新生児期（生後1ヶ月以内）連続症例60例のAVMのうち、vein of Galen aneurysmal malformation (VGAM)が47例（78%）あったのに対し、cerebral pial arteriovenous malformation (PAVM, BAVMと同義)は13例（22%）であった。乳幼児期（1ヶ月～2歳）40例における比率（26 VGAM（65%）、13 PAVM（35%））と異なり、新生児におけるPAVMは少ないといえる。血管構築では、high-flow AV fistulaは新生児期に多く、nidus-type AVM, multiple AVMは乳幼児期に多いとしている¹⁵。このことより、乳幼児期のPAVMすなわちBAVMは、成人の発症形式と似ているが、新生児期のBAVMとは病態が異なる可能性がある。出生後にBAVMの新生、もしくは増生を認めた報告は散見される。小児期に発見されるBAVMの発生時期、発症時期については不明な点が多い。Lasjauniasは、小児期BAVMは、出生後、特に幼児期以降のある程度成熟した後に発生することが多いとしている。すなわち、遺伝性もしくは特発性要因による既存の血管異常、特に毛細血管の異形成が発端となり、出生後の様々な内的、外的因子がBAVMの発生、発育に影響することが推測される。

HHTの臨床的特徴

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は、別名 Rendu-Osler-Weber Syndromeとしても知られ、常染色体優性遺伝により全身性に血管形成不全を来す疾患であり、罹患人口は一般的に10,000人に1人といわれている^{5, 17}。毛細血管拡張症、及び動静脈奇形のふたつが代表的な異常血管構築である。毛細血管拡張がみられる部位は、舌、口唇、歯肉、顔面、胸部、指、消化管粘膜である。毛細血管拡張症に起因する最も多い症状は鼻出血であり、初発の平均年齢は12歳であるが、1/3が10歳までに、9割が30歳までに発症し患者全体の95%に症状の出現をみる。顔面・口腔粘膜・手指の毛細血管拡張の発症年齢は鼻出血と比較するとやや後発であり、30歳前半に多い。消化管に生じた毛細血管拡張はその25%が症候性に移行し、年齢とともに重症化する傾向がある。鼻出血・消化管出血ともに軽症から輸血を要する重症に至るまで、個々により様々である。動静脈奇形は脳、肺、肝臓に主として見られる。

HHTに関連した脳動静脈奇形の特徴

脳AVMはHHT患者の約10%にみられる。新生児・幼児期に発見されることが多く、心不全・頭蓋内出血等の重篤な症候を呈することが多い¹³。また新生児のHHT患者において、脳AVMの増大、縮小を観察した報告もある³。脳AVMを有するHHT患者の自然歴について、Willemseらの196例の検討では、HHT患者の脳AVMからの年間出血率は0.36~0.56%であり、孤発性のAVMに比べ出血のリスクが低いとの報告がある²⁰。HHTに関連した脳AVMの放射線学的特徴として、Matsubaraら¹⁰は以下の報告を行っている。通常の孤発性AVMと比較し、多発性AVMが多く、その頻度は50%にのぼり、孤発性の0.7-3%に比べるときわめて高い。また、サイズは1cm以下のmicro AVMか1-3cmのsmall AVMがほとんどで3cm以上のものは少ない。多くは脳表に存在し、流出静脈も表在性であることが多い。Micro AVMは症状を呈することが少ないため経過観察されることが多い。さらにmicro AVMの中でナイダスを持つタイプと、毛細血管塊のようなcapillary vascular malformationタイプの2種類に分けることもできる。後者はHHT患者により特異性が高く、出血することは極めて稀と考えられている。MRI検査で検出されることは少なく、診断には脳血管撮影が必要となる。単一の栄養動脈かつ単一の導出静脈からなる動静脈瘻 (arteriovenous fistula) を合併することも多く、その頻度はHHTに関連した脳AVMの28-50%とされる。近年、同じトロントのグループより、造影MRIを用いた検討で、capillary (vascular) malformation、AVM (with nidus)、AVFの3つに分類した報告があり、なかでもcapillary (vascular) malformationが最も多いとしている。⁷

HHTと遺伝子

HHTの責任遺伝子としてendoglin、activin receptor-like kinase 1 (ALK-1)及びSMAD4の3つが同定されており^{11, 6, 4}、これらはすべてtransforming growth factor (TGF)- β receptor superfamilyに属する。endoglinの変異はHHT type1に、ALK-1の変異はHHT type2に関係している。HHT type1はHHT type2に比べ重症型となることが多く、肺AVMはHHT1に、肝臓AVMはHHT2に合併することが多いとされるが、両者とも多臓器にわたる血管病変を有する。SMAD4は若年性ポリポーシスとの関連が指摘されている。これらの遺伝子にcodeされたタンパクは血管内皮に存在し、TGF- β の作用を修飾することにより細胞増殖・アポトーシス・分化・誘導を調節している。血管壁におけるTGF- β 及びそのreceptor systemの役割は、細胞外マトリックス産生を調節することにより、血管内皮細胞と平滑筋細胞の間の相互作用を維持し、脈管系の発達の促進、形態・機能の正常維持である。Endoglin, ALK-1もしくは、TGF- β receptor systemを構成する要素のいずれを欠いたマウスも血管系の発達に不可欠な血管新生が障害されるため、胎生中期に心血管形成不全のため死亡する¹⁸。一方、ヘテロ接合体マウス¹⁸においては、生存・成長が可能であると同時に、出血、毛細血管拡張等の所見が確認され、ヒトHHTにみられるのと同様、発症年齢、重症度は不均質であることが観察されている。Eng^{+/+}マウスにおいて、Satomiら¹⁶は、AVMを含む異常血管形態、precapillary arteryの異常拡張、血管内皮細胞の配列の乱れ

(Figure2-6)を正常との比較において確認し、細動脈の異常形態によるshear stressの減少、乱流を示唆する所見と報告している。Endoglinの不完全発現は、細動脈から毛細血管、細静脈に及ぶ血管拡張をきたした結果、動静脈短絡を生じ、その結果として脳血管奇形を惹起するのではないかと考えられる。HHTにおける異常血管形成のプロセスとして、post-capillary venuleの拡張に端を発し、capillary system, arterioleに異常が及ぶとするGuttmacherらの推察 (Figure1)を支持すると考えられる⁵。Torsneyら¹⁹は、毛細血管後細静脈の拡張が認められ、血管壁においてコラーゲン・エラスチンで構成される支持組織の不均一、部分的な平滑筋細胞の欠如を確認している。Xuら²¹は、vascular endothelial growth factor (VEGF)過剰刺激を行った後のEng^{+/-}マウスの脳血管をconfocal microscopyを用い観察した結果、野生型とほぼ同程度に血管新生が促進されるものの、野生型に比べ異常血管の形成される頻度が有意に高く、加えてVEGF receptorであるFlk-1及びTGF- β receptor 1 (T β R-1)の発現も有意に低いことを報告している。これらは、HHTにおいては、VEGFの過剰発現を起こす虚血、炎症、損傷治癒などにより、後天的に異常血管が増生することを示唆しており、先天的なinherited mutationに後天的にsomatic mutationが加わるとしたGenetic “2-hit” mechanismがHHTの発症に関与することを示している。

近年、平滑筋および内皮細胞を特異的に遺伝子 (ENG, Alk-1) 欠損させたコンディショナルノックアウトマウスにおいて、ヘテロ接合体マウスより高率に動静脈短絡を含む血管異常を引き起こすとした報告が相次いでおり、BAVM発生のメカニズム解明の端緒となる可能性がある。^{2,12}

おわりに

HHTから推測されるAVM発生のメカニズムについて、これまでの報告をもとに概説した。HHT患者の中でもBAVMの発症形式・発現時期は様々であり、このheterogeneityを説明する機序は解明されておらず、さらなる基礎、および臨床研究が望まれる。

1. Bourdeau A, Dumont DJ, Letarte M: A murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Clin Invest* 104:1343-1351., 1999
2. Choi EJ, Chen W, Jun K, Arthur HM, Young WL, Su H: Novel brain arteriovenous malformation mouse models for type 1 hereditary hemorrhagic telangiectasia. *PLoS One* 9:e88511, 2014
3. Du R, Hashimoto T, Tihan T, Young WL, Perry V, Lawton MT: Growth and regression of arteriovenous malformations in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Case report. *J Neurosurg* 106:470-477, 2007
4. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, et al: A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* 363:852-859, 2004
5. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI, Jr.: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 333:918-924., 1995
6. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, et al: Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 13:189-195, 1996
7. Krings T, Kim H, Power S, Nelson J, Faughnan ME, Young WL, et al: Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:863-870, 2015

8. Larsson J, Goumans MJ, Sjostrand LJ, van Rooijen MA, Ward D, Leveen P, et al: Abnormal angiogenesis but intact hematopoietic potential in TGF-beta type I receptor-deficient mice. *EMBO J* 20:1663-1673, 2001
9. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, Young WL, Biology of Vascular Malformations of the Brain NWC: Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke* 40:e694-702, 2009
10. Matsubara S, Mandzia JL, ter Brugge K, Willinsky RA, Faughnan ME, Manzia JL: Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1016-1020., 2000
11. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, et al: Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 8:345-351., 1994
12. Milton I, Ouyang D, Allen CJ, Yanasak NE, Gossage JR, Alleyne CH, Jr., et al: Age-dependent lethality in novel transgenic mouse models of central nervous system arteriovenous malformations. *Stroke* 43:1432-1435, 2012
13. Morgan T, McDonald J, Anderson C, Ismail M, Miller F, Mao R, et al: Intracranial hemorrhage in infants and children with hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome). *Pediatrics* 109:E12., 2002
14. Plate KH: Mechanisms of angiogenesis in the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:313-320, 1999
15. Rodesch G, Malherbe V, Alvarez H, Zerah M, Devictor D, Lasjaunias P: Nongalenic cerebral arteriovenous malformations in neonates and infants. Review of 26 consecutive cases (1982-1992). *Childs Nerv Syst* 11:231-241, 1995
16. Satomi J, Mount RJ, Toporsian M, Paterson AD, Wallace MC, Harrison RV, et al: Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* 34:783-789, 2003
17. Shovlin CL, Letarte M: Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 54:714-729., 1999
18. Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, Porteous ME, Oh SP, Hale LP, et al: A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2. *Hum Mol Genet* 12:473-482, 2003
19. Torsney E, Charlton R, Diamond AG, Burn J, Soames JV, Arthur HM: Mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia has a generalized vascular abnormality. *Circulation* 107:1653-1657, 2003
20. Willemse RB, Mager JJ, Westermann CJ, Overtom TT, Mauser H, Wolbers JG: Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 92:779-784., 2000
21. Xu B, Wu YQ, Huey M, Arthur HM, Marchuk DA, Hashimoto T, et al: Vascular endothelial growth factor induces abnormal microvasculature in the endoglin heterozygous mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 24:237-244, 2004

post-capillary venuleの拡張に端を発し、
capillary system, arterioleに異常が及ぶ。

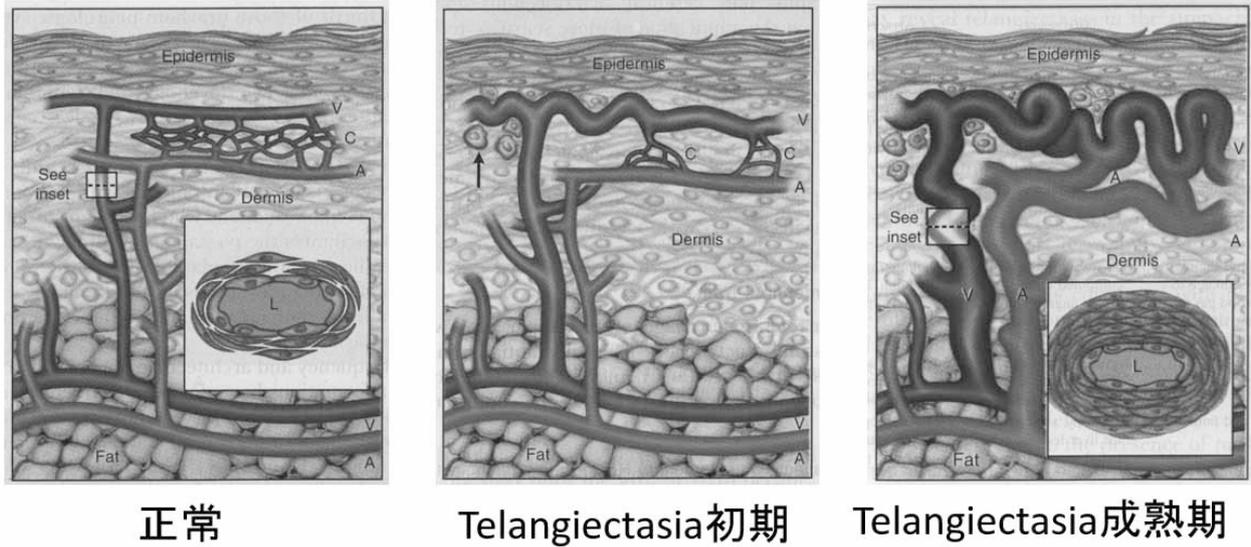
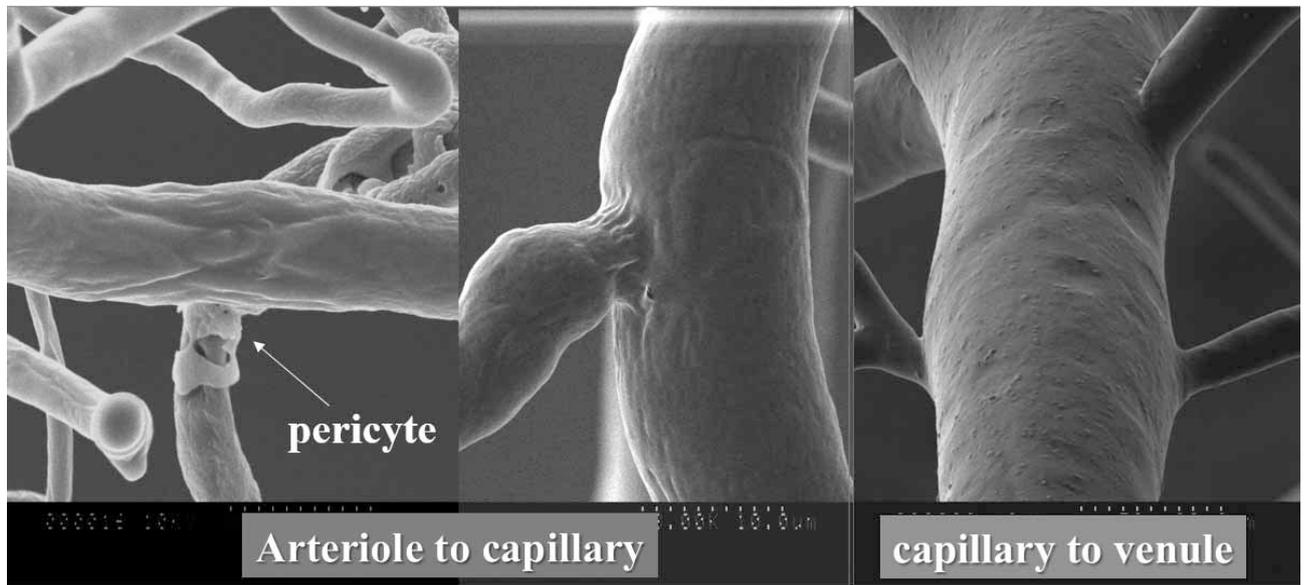


Figure 1 Guttmacher AE NEJM 1995

Precapillary constriction (normal)



precapillary arterioleの分岐部におけるリング状の収縮
→毛細血管への血流を調節
静脈系で、この現象が見られることは稀。

Figure 2

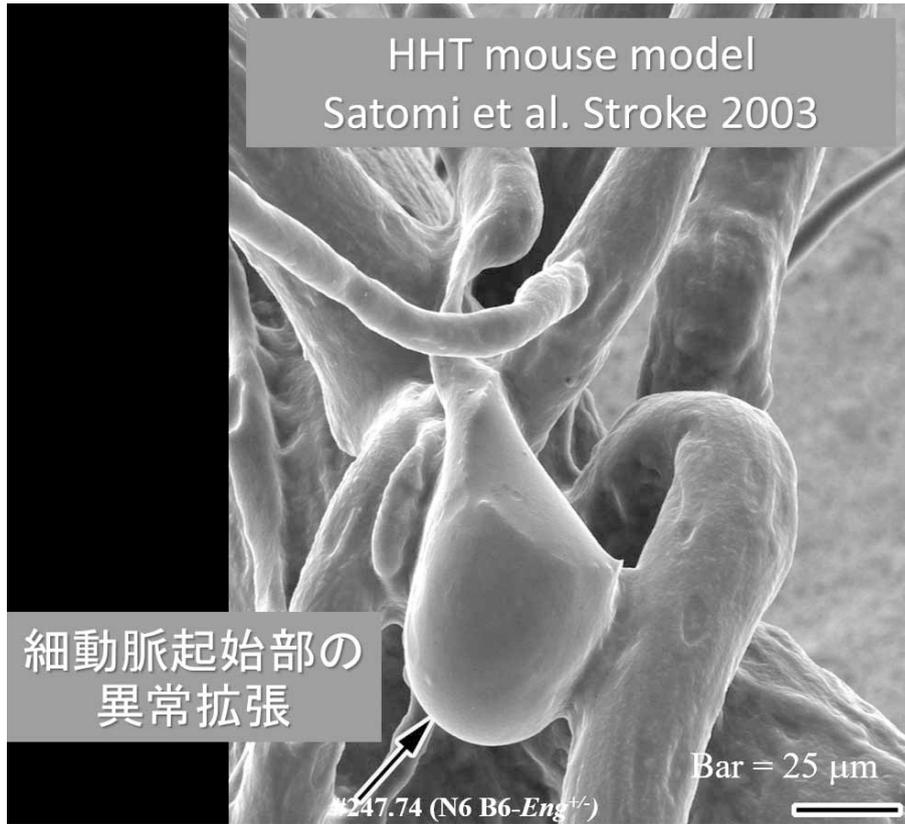


Figure 3

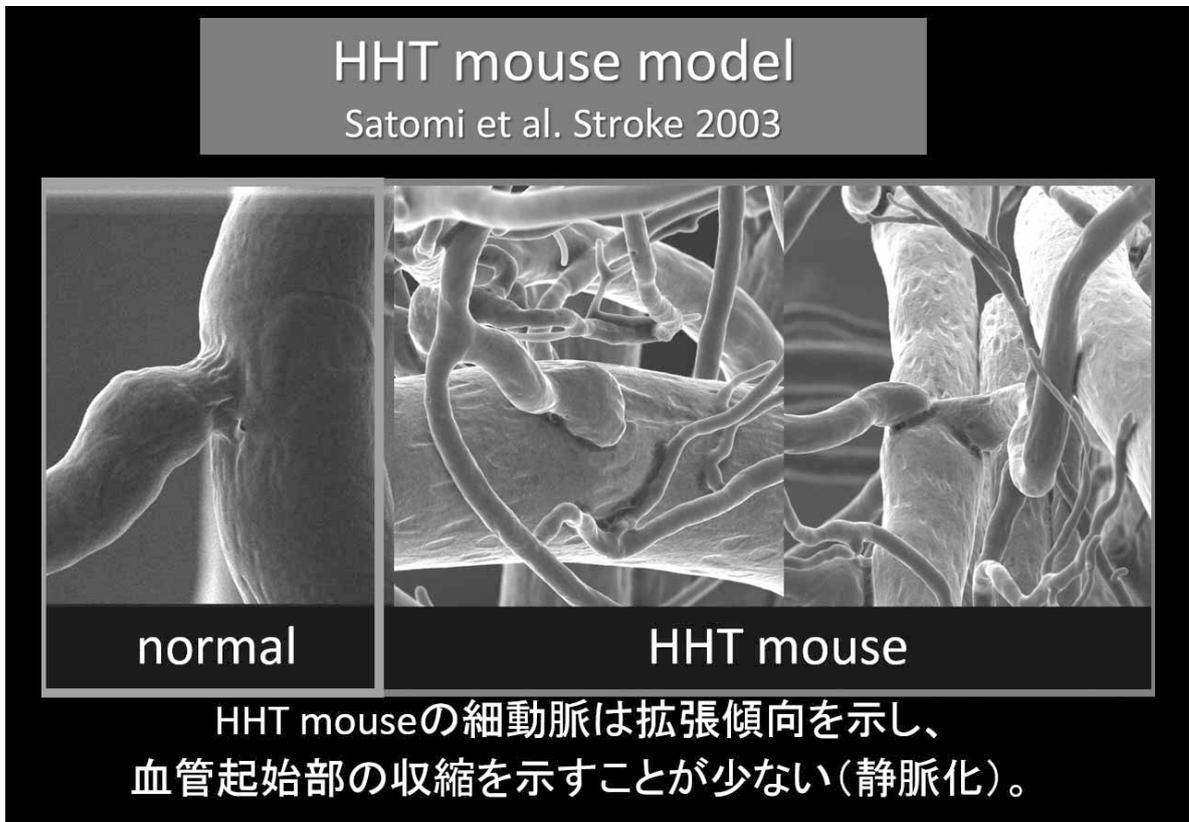


Figure 4

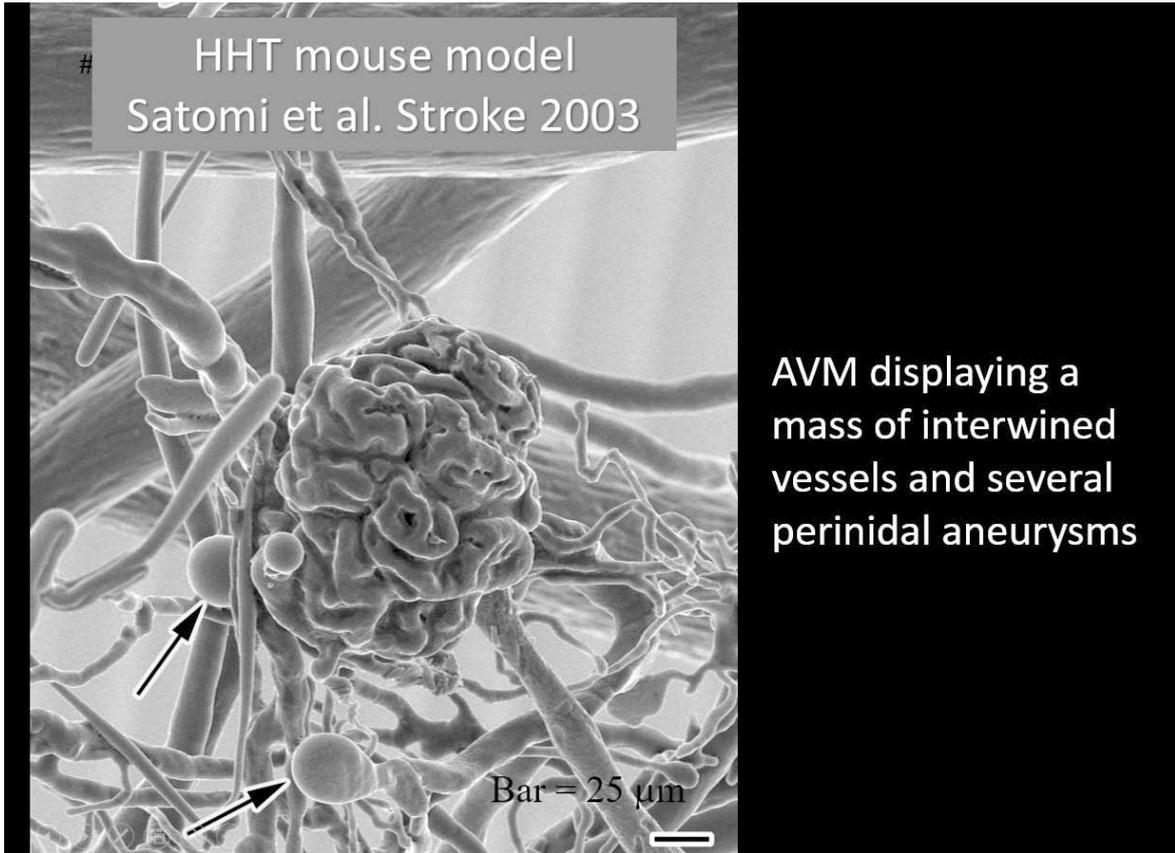


Figure 5

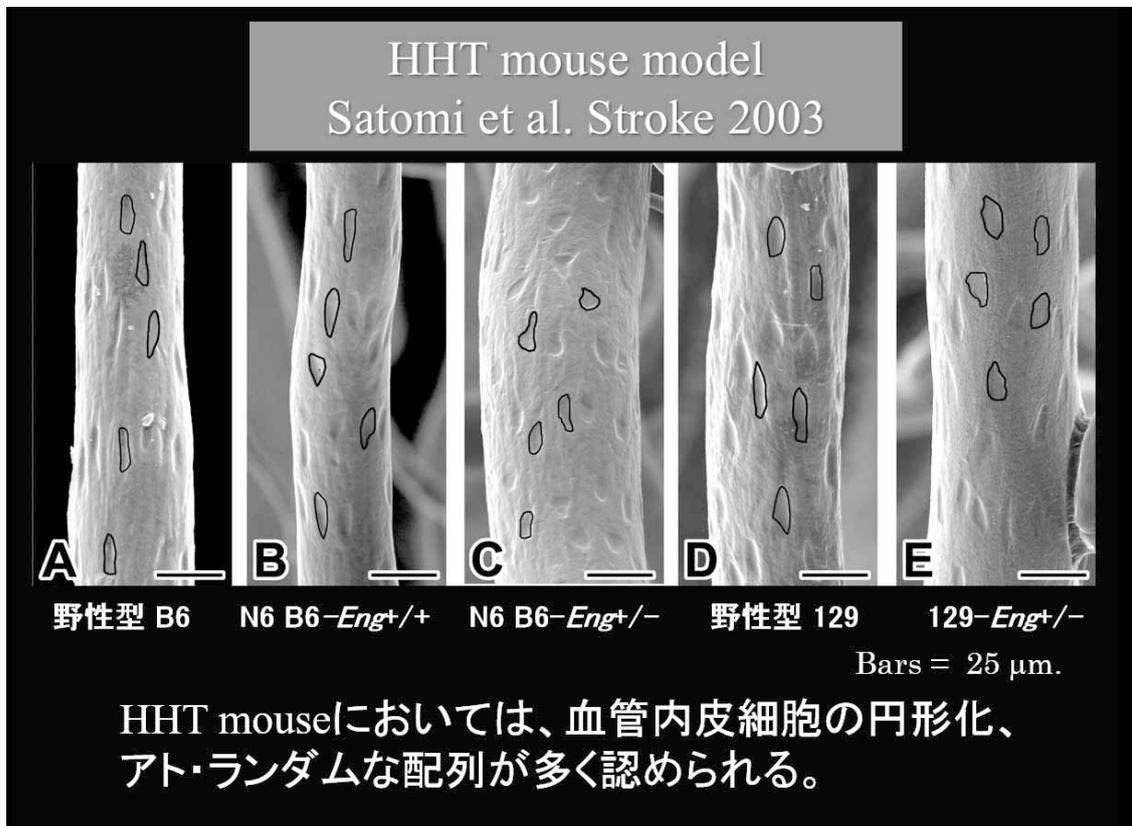


Figure 6