

Angiogenesis related to brain AV shunts

医療法人鉄蕉会 亀田総合病院 脳神経外科
井手口 稔

Minoru Ideguchi
Kameda medical center

Key words : angiogenesis, arteriovenous malformation、HIF、perinidal dilated capillary network

1. はじめに[1]

過去の歴史をひもとくと、血管に関する認識は1600年代に劇的に変化をとげた。起源前200年ころの古代ギリシャ時代の医師であったガレノスは、血液は循環するのではなく、局所的に再生を繰り返しているものであると提唱し、長い間この説が信じられることとなった。

この誤った認識が変革をとげるのには長い年月を要した。1628年にWilliam Harveyによって初めて血液循環理論が提唱され、ようやく動脈・静脈の存在が認識されるようになった。つづいて、1661年 Marcello Malpighiにより動静脈間に存在する毛細血管の存在がしられ (Fig.1)、血管系が一つの閉鎖回路となっていることが認識されるにいたった。

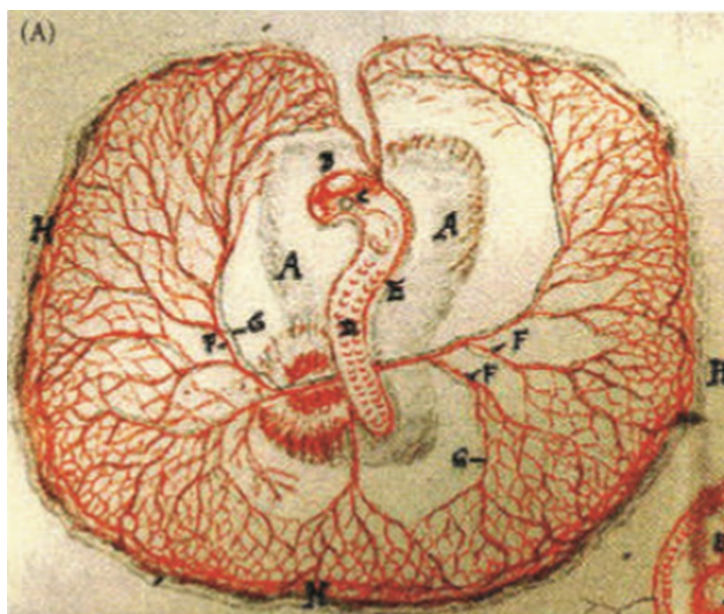


Fig.1 Marcello Malpighiによるvascular networksのイラスト。
動脈と静脈の間に毛細血管が存在することが示されている。

原始生物であるCaenorhabditis elegans (線虫の一種) やDrosophila melanogaster (ショウジョウバエ) などには血管系は存在しない。これは個体が小さいため、細胞への酸素供給は拡散のみで事足りるためである。個体がおおきくなっていくと酸素拡散では不足するようになってくるため、遠方の細胞に酸素を供給する手段として血管が形成されることとなる。

2. 脈管形成および血管新生[1, 2]

① 基本事項

- ・ 脈管形成=vasculogenesis
原始血管叢を形成するために血管芽細胞が内皮細胞に分化していく過程。
- ・ 血管新生=angiogenesis
すでに存在している血管からcapillaries（毛細血管）が出現し血管のnetworkを形成していく過程。

② メカニズム (Fig.2、Fig.3)

- ・ 胚発生期において、酸素供給のために血管が形成されるようになる。
血管は血球成分と共通する前駆体（血管芽細胞前駆体）から形成される。
この前駆体があつまることで、原始血管叢が形成される（vasculogenesis）。
- ・ 血球成分や組織から分泌される血管新生促成因子や抑制因子のバランスによってすでに存在する血管の基底膜が分解され、血管のネットワークが構築されていく（angiogenesis）。この際、植物の発芽様に発育をするsprouting angiogenesisと器官形成に必要な場所をうめるように発育をするnon-sprouting angiogenesisの2つの様式が存在する。この段階ですでに動脈・静脈・毛細血管のいずれに分化していくかが決められている。
動静脈となる血管原基には周皮細胞（pericyte：PC）および平滑筋細胞（smooth muscle cell：SMC）などの壁細胞が支持することで安定していく（arteriogenesis）

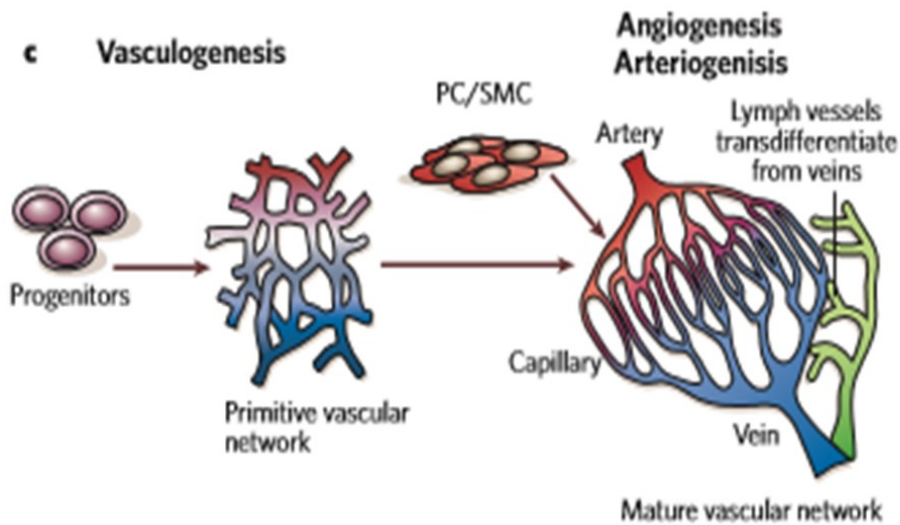


Fig.2 血管系の発生過程

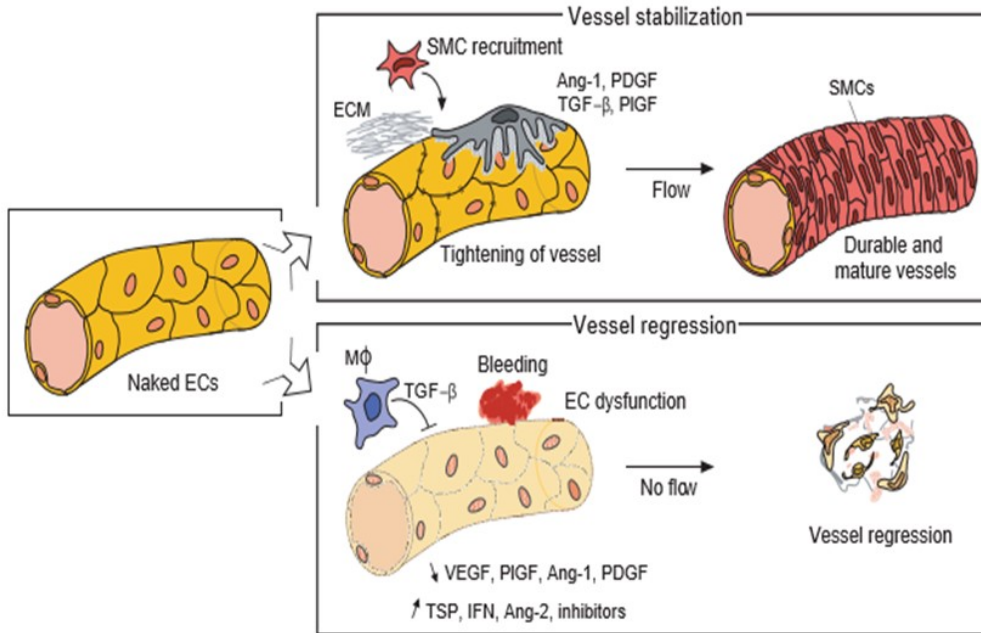


Fig.3 血管成熟様式と血管の退行様式

ECsによって構成される血管の原基にPDGFやAng-1、TGF-βなどの血管新生促成因子やTSP、IFN、Ang-2などの血管新生抑制因子が作用することでその後の分化・退行が決定される。

③ 中枢神経系における血管系発生の特徴[3, 4]

・他組織との違い

脳組織には心拍出量の約2割におよぶ莫大な血液が循環していることとBlood-brain barrier:BBBの構築の2点が最も大きな特徴の一つである。

また血管系の発生はangiogenesisがメインとなる点も他組織との違いとされる。

・BBBの構成

脳の小血管のなかでBBBを構成要素のなかで最も機能的な役割を担うのは、毛細血管であるとされる。この血管はpericyteにより安定しているとされるが、血管の構成要素である内皮細胞が密着結合で連結することで非特異的な分子の中枢神経組織への侵入を予防している。

Table 1 Anatomical differences in the cerebral vessels.

	頭蓋外血管	頭蓋内血管	髄軟膜動脈	細動脈	毛細血管	毛細血管後静脈
血管径			900μm > =	100μm > =	10μm > =	50μm > =
神経支配	+	+	+	-	-	-
血管周囲		くも膜下腔	くも膜下腔	Virchow-Robin 腔	グリア細胞	Virchow-Robin 腔
外膜	+	+	+	-	-	-
外弾性板	+	-	-	-	-	-
脳軟膜細胞	-	+	+	+	-	-
平滑筋細胞	+	+	+	+	-	-
周皮細胞	-	-	-	-/+	+	-
内弾性板	+	+	+	断続的-消失	-	-
内皮細胞	+	+	+	+	+	+

- ・ 正常の発生過程におけるHIFsの関与
HIFsのなかでHIF-1 α とHIF-2 α に関しては、その機能が判明してきている。
それぞれの特徴を以下にまとめる。

	HIF-1	HIF-2
活性化する条件	酸素濃度<0.1%	酸素濃度<5%
活性持続時間	低酸素状態から 2-24 時間	低酸素状態から 48-72 時間
駆動するたんぱく質	VEGFA	Tie-2、VEGFR-1、VEGFR-2VE-カドヘリン

* 有酸素状態では、HIF-1/2 α subunitいずれも von Hippel-Lindau protein (pVHL) と結合し、分解されるため機能が低下するが、低酸素状態になるとこの結合がはずれて細胞核内にHIF-1/2 α subunitが移動し β subunitと結合し活性化するとされる。

- ・ 血管系の形成とHIFsの関係 (Fig.5)
 - 1) 急速な細胞増殖がすすむことで、細胞密度が急激に上昇
 - 2) その結果、生理学的低酸素状態がすすむ。
 - 3) 酸素濃度が急激に低下していくなかで低酸素状態にさらされてすぐに反応するHIF-1が機能しVRGFAが活性化。その結果vasculogenesisが開始する。
 - 4) 原始血管叢が形成され、血液の供給が始まると次第に酸素濃度が上昇していくため、やがてHIF-1は不活化していくが、一方でHIF-2が活性化するため、Tie-2などのたんぱくが活性化していく。アンジオポエチン増殖因子およびこの受容体であるTieの存在により壁細胞による血管のcoatingがすすみ血管が安定化していく。

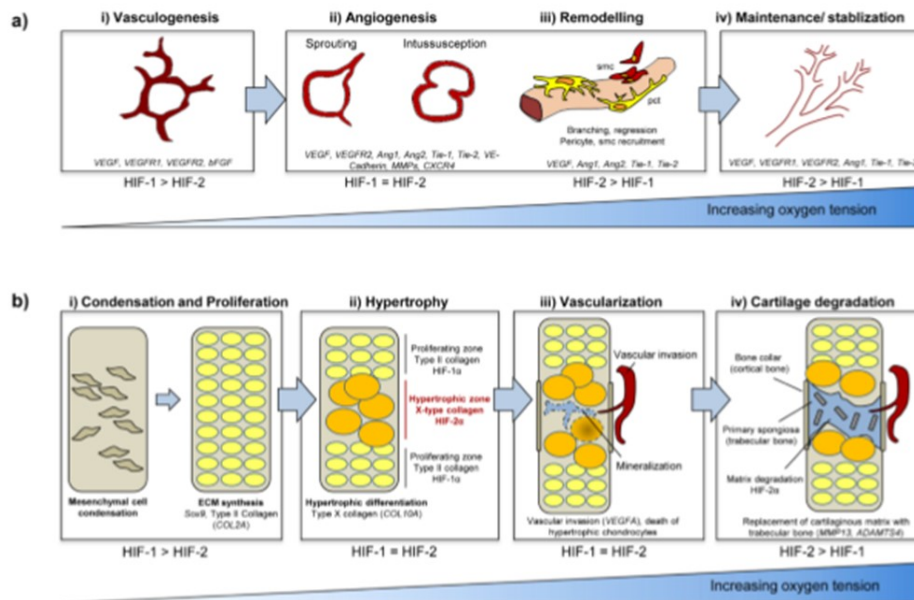


Fig.5 細胞内の酸素濃度とHIF1/2の関係および血管形成の変化

3. AVMにおけるperinidal angiogenesis[6-8]

① 定義

Valavanisらは著書の中でnidusのAVshuntの存在によりもたらされた周囲脳実質の慢性的な低還流状態および虚血によりもたらされる二次性の血管反応として報告した。これらは正常組織の毛細血管床の拡張であるとされ、脳血管撮影上はnidusの一部のようにみえるが、選択撮影をおこなうとearly venous fillingはなくshuntでないことがわかる。

通常のSingleかつcompact nidusのうち23%に併発されるとされるが、これらを閉塞すると脳梗塞をおこしうするため注意が必要とされる。

② Perinidal delayed capillary networks in cerebral arteriovenous malformations

Satoらは摘出したAVM nidusの病理検体をもとに考察をおこなった。

AVMの特徴としては、通常の血管構築にあるべき毛細血管の欠落が挙げられる(Fig.6a)が、病理切片を連続して確認した結果、Nidusと直接連絡を有する毛細血管の存在がみとめられた。これらの切片をもとに3D画像を構築すると、これらの毛細血管は拡張していること、feeding arteryおよびdraining veinとの連続性も認められた。(Fig.6b)

検討された全22病変において同様の変化が認められ、いずれもnidusの境界領域に存在することから、AVMのnidus周辺には毛細血管の拡張病変が伴うことが示された。(Fig.6c)

過去の報告において、開頭術中のred fragile vesselsの存在および術中・術後の急激な脳腫脹や出血の存在が知られており、SugitaらのグループはNidus周囲のMojamoja vesselsの存在および術後のこれらの残存との出血・脳腫脹の関連を報告したが、この毛細血管の拡張はおなじものをさしているということが示唆された。

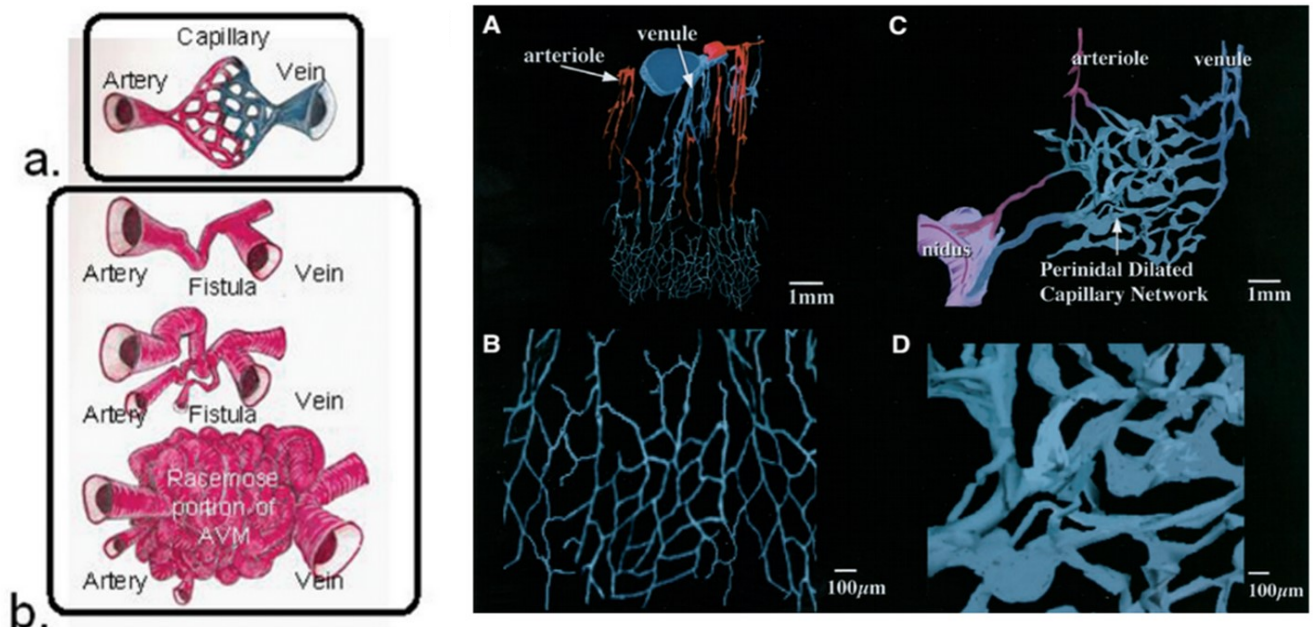


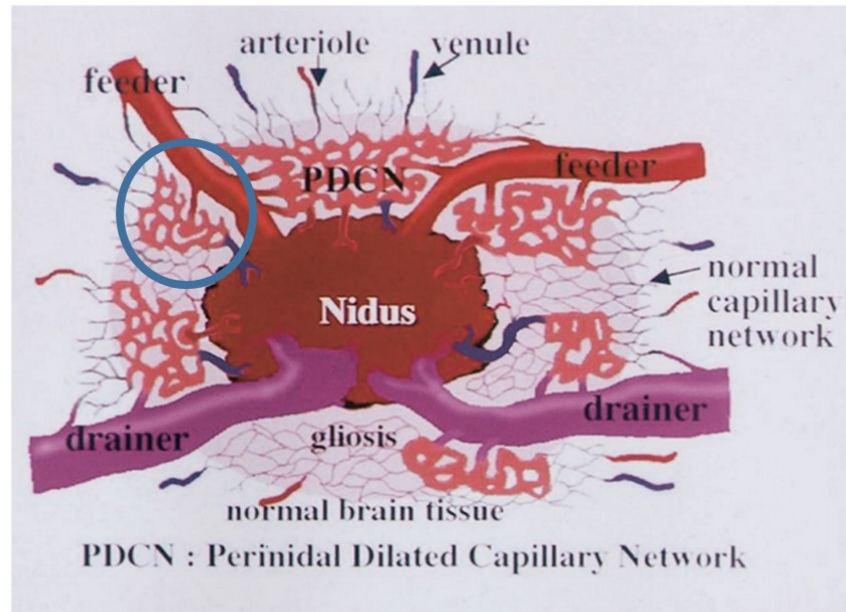
Fig.6 AVMの構造に関する検討

6-1:正常血管構築とAVfistula、AVMの概念

6-2.3D構築像

A正常組織における血管構築、B正常血管における毛細血管（拡大像）

C perinidal capillary network、D perinidal capillary network (拡大像)
Perinidal capillary networkも毛細血管構造が残存していることが示されている。



6-3.Satoらの提唱するperinidal dilated capillary networkの概念図

③ Perinidal angiogenesisの検討

AVMのAVshuntが存在することによる低酸素状態は、HIF-1を介したangiogenesisをもたらす可能性は十分に考えられ、これらを誘因としたAVMの拡大や病的新生血管の構築による周囲脳実質の脳浮腫出現に関しても説明可能であると考えられる。ただし、HIF-1を介した血管新生が存在する場合、治療後にこの血管新生が自然消退することは考えづらい。

一方で、Valavanisらの提唱したperinidal angiogenesisとSatoらの提唱したperinidal dilated capillary networkは同一のものを見ている可能性はあり得る。

ただし、AVMにおける両者の頻度はあきらかにことなっていること、Valavanisらは同血管の閉塞による虚血症状を危惧したのにたいし、SatoやSuzukiらはこの血管の閉塞をすることで、術後の出血や脳浮腫を予防しようとしている点も異なる点である。

あらためてSatoらの概念図 (Fig.6-3) を見た際、○で囲んだperinidal dilated capillary networkにおいては、Nidusからのout flowのみが流入しており、選択的血管撮影をおこなったとしてもAVshuntの描出はなく、Valavanisらの提唱するperinidal angiogenesisをみたく可能性がある。

【References】

1. Carmeliet, P., Angiogenesis in life, disease and medicine. Nature, 2005. 438(7070): p. 932-6.
2. Carmeliet, P., Angiogenesis in health and disease. Nat Med, 2003. 9(6): p. 653-60.

3. Greenberg, D.A. and K. Jin, From angiogenesis to neuropathology. *Nature*, 2005. 438(7070): p. 954-9.
4. 小野寺, 理., 脳小血管病とは何か. *臨床神経学*, 2011. 51(6): p. 399-405.
5. Koh, M.Y. and G. Powis, Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci*, 2012. 37(9): p. 364-72.
6. Valavanis, A. and M.G. Yasargil, The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg*, 1998. 24: p. 131-214.
7. Sato, S., et al., Perinidal dilated capillary networks in cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery*, 2004. 54(1): p. 163-8; discussion 168-70.
8. Takemae, T., S. Kobayashi, and K. Sugita, Perinidal hypervascular network on immediate postoperative angiogram after removal of large arteriovenous malformations located distant from the arterial circle of Willis. *Neurosurgery*, 1993. 33(3): p. 400-5; discussion 405-6.