

Cathepsin B, K, and S are expressed in cerebral aneurysms and promote the progression of cerebral aneurysms

Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N

Stroke 39 : 2603-2610, 2008

Cathepsin はリソソーム内に存在する蛋白分解酵素であり、多くの炎症反応や自己免疫疾患で重要な役割を担っている。本論文では Hashimoto の開発したラット動脈瘤誘発モデルを用いて、動脈瘤の発生部位、そして成長した動脈瘤壁に cathepsin とその内在性抑制因子である cystatin C がどのように発現しているか、免疫蛍光染色、RT-PCR で解析したものである。Cysteine cathepsin に分類される蛋白分解酵素である cathepsin B, K, S は、ラット動脈瘤壁に強く発現しており、反対に抑制因子 cystatin C は正常ラット内膜に豊富に存在しているが、動脈瘤壁では減弱していた。Cathepsin は主に中膜平滑筋細胞に発現していた。RT-PCR

解析では、cathepsin は動脈瘤誘発後 1 カ月では発現しておらず、動脈瘤成長期の 3 カ月目で著明に活性化していた。しかし cystatin C は、誘発 1 カ月目で既に有意に減少していた。Cysteine cathepsin inhibitor である NC-2300 の投与で cathepsin K, S の発現は抑制されたが、動脈瘤は誘発された。ただし成長期動脈瘤の発生は少なかったようだ。同様に人間の脳動脈瘤壁を調べたところ cathepsin B, K, S の強い発現をマクロファージ、中膜平滑筋、内皮細胞に認め、反対に cystatin C の減弱が認められた。著者らは cysteine cathepsins と cystatin C の平衡の崩壊が動脈瘤壁 ECM (extracellular matrix) を破壊し、動脈瘤の成長そして破裂を導くのではないかと推論している。

【コメント】この論文では動脈瘤壁の内弾性板の消失、中膜平滑筋の減少等の形態学的変化が cathepsin と cystatin C の imbalance で生じること、cathepsin が恐らくマクロファージそして中膜平滑筋から誘導されていること示しており、前回の MMPs (matrix metalloproteinase) および TIMPs (tissue inhibitors of metalloproteinases) に続く研究発表であり、注目に値する。

Nascent aneurysm formation at the basilar terminus induced by hemodynamics

Gao L, Hoi Y, Swartz DD, Kolega J, Siddiqui A, Meng H

Stroke 39 : 2085-2090, 2008

著者らが最初に述べているように 1963 年に発表された Hassler の論文を確認追試した実験である。ウサギ総頸動脈一側結紮 3 羽、両側結紮 3 羽、コントロール (sham control) 3 羽の計 9 羽のウサギを用いて、手術後 0 日、4 日、7 日、14 日、28 日、56 日、84 日に血管撮影および経頭蓋 Doppler 流量計で脳底動脈の血流観察を行った後、3 カ月目に犠牲死させ脳底動脈先端部の動脈瘤形成と流量増加との因果関係を調べた論文である。経時的に行った血管撮影から脳底動脈の断面積を計測し、そして Doppler 流量計により脳底動脈の流速を求めて、脳底動脈血流量 ($Q=V \times A$) を計算した。脳底動脈血流量は頸動脈結紮直後から 4 日目に著明に増加し、28 日目には平衡に達した。両側結紮では脳底動脈血流量は 200 ~ 800 % 増加、一側結紮では 100 % 前後増加していた。脳底動脈分岐部の形態学的変化

を膨瘤、中膜の厚み、内弾性板の消失の 3 要素から数値評価して動脈瘤の形態学的評価を行った。動脈瘤様形態学的変化は脳底動脈血流量の増大に相関して生じていることを証明した。

【コメント】この論文は、実験的に脳動脈瘤様初期病変が、血流量の増大のみによって他の負荷をかけずに生じること、かつ流量に依存して病変が大きくなることを示した点が重要である。この初期病変が saccular aneurysm へと成長するかどうかは現在不明であるが、すぐにでも知りたい点である。血流の増大が内腔拡張性リモデリングを生じることとはよく知られている事実であり、局所的に生じた血管拡張が動脈瘤の初期病変と推測されるが、その後の動脈瘤成長、破裂に至るメカニズムはまだ十分に解明されていない。動脈瘤が成長した場合動脈瘤は閉じた盲端となるため、瘤内の流れは速い流れから遅い流れ、渦流れの生成へと変化する。血流低下は一般に血管に収縮性リモデリングを生じる。動脈瘤壁にもたらされるのは単純な収縮性リモデリングとは違うと思われるので、今後動脈瘤破裂に至る破壊的リモデリングの原因がどこからどのようにもたらされるか解明する必要がある。

(氏家 弘 東京女子医科大学脳神経外科)