

令和元年6月11日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10728

研究課題名(和文) 血流ストレスと血管内皮から見たもやもや病の病態解析

研究課題名(英文) Study for the pathogenesis of moyamoya disease from aspect of vascular shear stress and endothelium

研究代表者

松尾 宗明 (Matsuo, Muneaki)

佐賀大学・医学部・教授

研究者番号：20219398

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：私たちは今回の研究で、もやもや病の患者さんでは、血管の内腔を覆う内皮細胞膜の外側の間質(細胞外マトリックス)の成分に変化をきたしていることを明らかにした。血管内皮細胞の細胞外マトリックスは血流の剪断ストレスをやわらげ、血管内皮細胞を傷害から守る役割を果たしていることが知られている。もやもや病患者では、細胞外マトリックスの変化によりこの保護機能が低下している可能性がある。もやもや病の病変部位は、血流モデルによる解析では、血流剪断ストレスの非常に大きな部位であることから、血流剪断ストレスによる内皮細胞傷害がまず起こり、それを修復する過程で血管内膜の肥厚、内腔狭窄をきたしていることが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果により、もやもや病の病態を明らかにすることができた。今後の治療介入のための新しい標的を定めることが可能となり、新しい治療法の開発につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated changed extracellular matrix of vascular endothelial cells in moyamoya disease. Extracellular matrix of vascular endothelium play an impotent role in protect endothelium against vascular shear stress. Thus, in moyamoya disease, vascular endothelium could become vulnerable to vascular shear stress. Since stenotic lesions in moyamoya disease exists in region where shear stress is high, endothelial damage would be caused first, then progressive thickening the vascular intima and narrowing the vascular lumen would occur during repair process.

研究分野：小児神経学

キーワード：もやもや病 多能性幹細胞 血流剪断応力 血管内皮細胞 細胞外マトリックス

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

最近もやもや病の疾患感受性遺伝子の一つとして *RNF213* が明らかになった (Tsuchiya, S. et al. J Hum Genet, 2011, Liu, W. et al. PLoS One 2011)。しかしながら、その遺伝子産物の機能についてはまだ不明であり、もやもや病の病態にどのような形で関与しているのかは明らかでない。

2. 研究の目的

もやもや病患者剖検例の病理組織学的検討により、もやもや病では血管内皮細胞の細胞外マトリックスが変化していることを見出した。このことから、もやもや病では血管内皮細胞の血流剪断力に対する脆弱性があり、狭窄病変は血管内皮細胞傷害に起因するのではないかとの病態仮説をたて、それを証明する目的で解析を行った。

3. 研究の方法

正常人およびもやもや病患者由来の iPS 細胞を樹立し、血管内皮細胞へ分化誘導し、それぞれの細胞外マトリックスの解析を行うことにより両者の違いを明らかにする。また、もやもや病の病変好発部位付近を含む血流モデルを解析することにより、病変部の血管壁での血流剪断ストレスの状況を明らかにする。

4. 研究成果

もやもや病患者由来の血管内皮細胞では、正常に比しコンドロイチン硫酸の量が低下しており、硫酸化も低下していることが明らかになった(図1, 2)。コンドロイチン硫酸の合成に係る酵素や硫酸化に係る酵素の RNA 発現も低下していた。血管内皮細胞の細胞外マトリックスは、血流剪断力の刺激を感知して内皮細胞に伝え、血管拡張物質である NO 産生などの反応を惹起するのに関与するといわれており、血流剪断ストレスに対する脆弱性の原因となっている可能性が考えられる。また、もやもや病の病変ができる部位と血流剪断力の関係を明らかにする目的で、流体力学による血流剪断ストレスのシミュレーションを作成し、実際の症例での狭窄病変の 継時的変化との比較検討を行った。その結果、もやもや病好発部位である内頸動脈終末部の壁面剪断力が最大、平均ともに総頸動脈終末部の 3.5 倍であることが示された(図3)。また、内頸動脈終末部でも特に前大脳動脈への分岐部直前と直後の部位の剪断力が最も大きいことが分かった。また、内頸動脈終末部の流れでは、高速な流体が壁面のごく近くを通過するという特徴があり、これが壁面剪断力の上昇の原因となっていることが分かった。実際のもやもや病症例の継時的な狭窄進行部位も血流剪断力の分布に近似していた。もやもや病の病変は、血流剪断力の大きな部位に存在していることから、血流剪断力による血管内皮障害が病変の形成に寄与している可能性が考えられた。

図1

図2

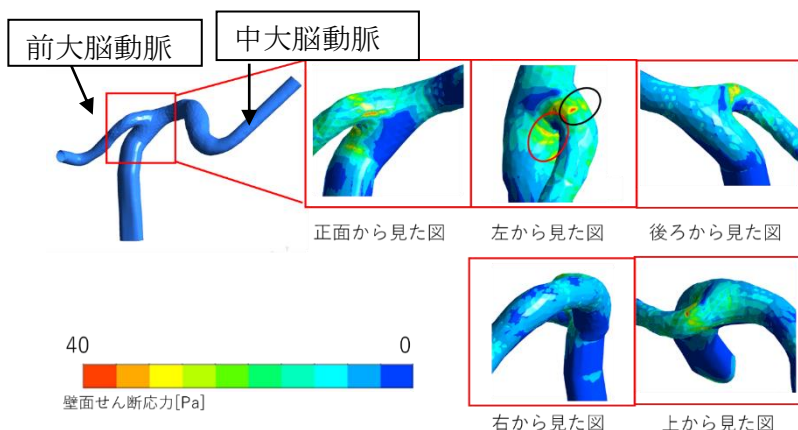
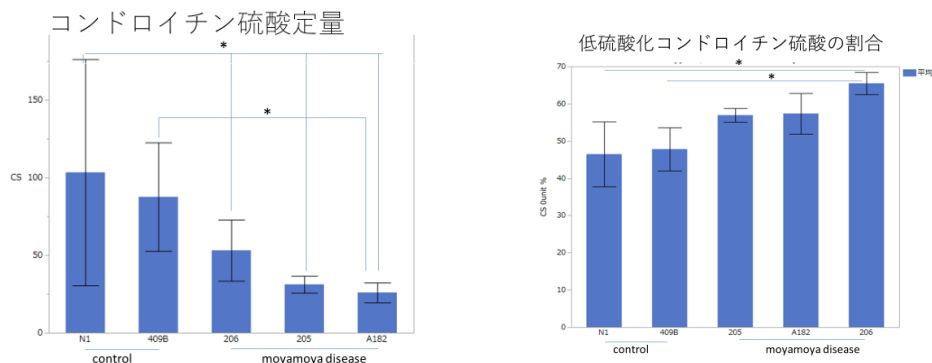
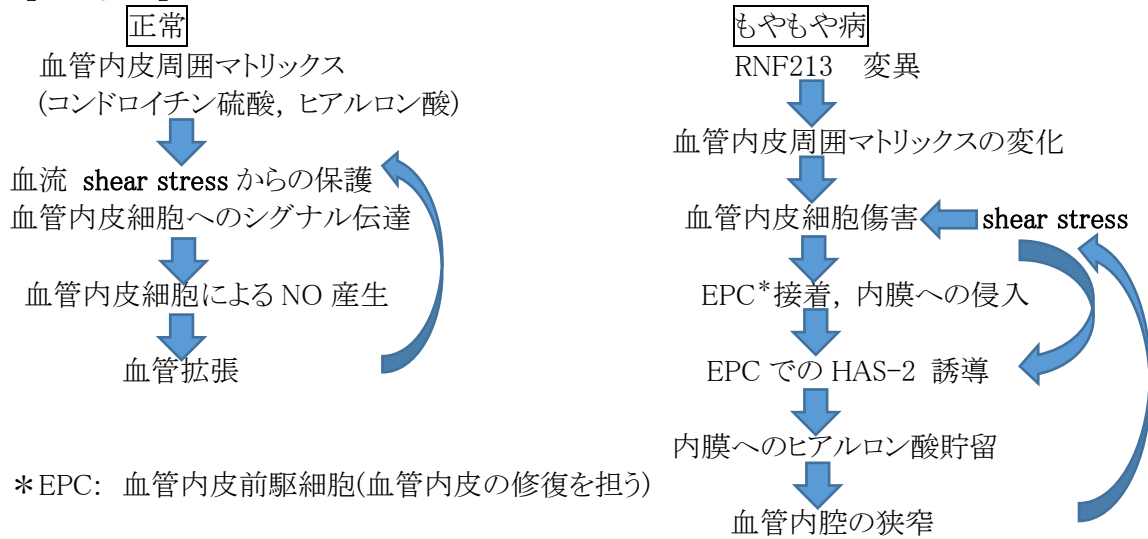


図3

## 【病態仮説】



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 2 件)

1. 松尾宗明、井上浩平、芹ヶ野翔太、島野健仁郎. もやもや病の狭窄部位と血流剪断力の分布の関連性の検討。第 61 回日本小児神経学会総会。2019.5.31.
2. Muneaki Matsuo, Kouhei Inoue, Syota Serigaya, Kenjiro Shimano. The correlation between Moyamoya vascular stenotic lesion and distribution of vascular shear stress. 15th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology. 2019

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：江良 択実

ローマ字氏名： Era Takumi

所属研究機関名：熊本大学

部局名：発生医学研究所

職名：教授

研究者番号（8桁）：00273706

研究分担者氏名：北川 裕之

ローマ字氏名： Kitagawa Hiroshi

所属研究機関名：神戸薬科大学

部局名：薬学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：40221915

研究分担者氏名：島野 健仁郎

ローマ字氏名： Shimano Kenjiro

所属研究機関名：東京都市大学

部局名：工学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：90287475

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：井上 浩平

ローマ字氏名：Inoue Kouhei

研究協力者氏名：芹ヶ野翔太

ローマ字氏名：Serigaya Syota

研究協力者氏名：灘中 里美

ローマ字氏名：Nadanaka Satomi

研究協力者氏名：曾我 美南

ローマ字氏名：Soga Minami

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。