

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2009.03) 9巻1号:67～68.

平成19年度「独創性のある生命科学研究」プロジェクト課題
静脈グラフト内膜肥厚におけるMMP2の役割

内田 恒

13) 静脈グラフト内膜肥厚における MMP2 の役割

研究代表者 内田 恒

[研究背景と目的]

静脈グラフトの長期開存はグラフト内膜肥厚により規定され、急速な平滑筋細胞や細胞外蛋白成分の内腔への集積が血流を阻害し閉塞原因となる。近年、細胞外マトリクスメタロプロテアーゼ (MMPs) が血管組織の re-modeling や内膜肥厚に大きな関与を来すことに注目が集まっており、その中でも特に MMP2 が吻合後早期の平滑筋細胞の血管内腔への移動に深く関与することに我々は着目し、吻合部内膜肥厚形成における MMP2 の役割を解明することを目的とした。

[研究方法]

MMP2+ (wild type) と MMP2- (MMP2 ノックアウトマウス) マウスの左総頸動脈—内頸静脈間に端側吻合で動静脈シャントを作成し、3週間後に病変部を観察し、局所組織 pro-MMP2、activated-MMP2 活性をゼラチンザイモグラムで計測した。

[結果]

このモデルの内膜肥厚病変は主に静脈側に認められ、この病変部位は主に平滑筋細胞で構成され (α -actin 免疫染色)、マクロファージ (Mac-3 免疫染色) はわずかしかないことを確認した。MMP2-/-、MMP2+/- マウス各15匹に動静脈シャントを作成し全て生存し3週後には全例開存していた。局所組織の pro-MMP2、activated-MMP2 が上昇していることをゼラチンザイモグラムで確認した (Fig 1)。吻合部の上下で 5 μ m の厚さで100 μ m 毎に切片を作成し MMP2-/- マウスでは

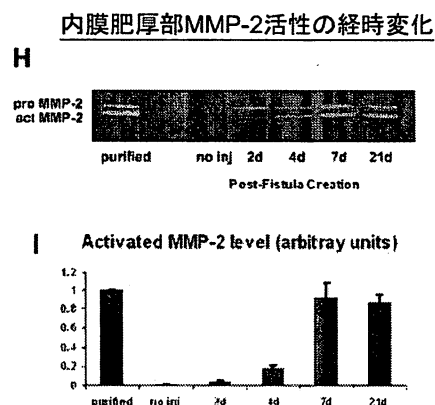


Fig. 1

MMP2^{+/+} マウスと比較して明らかに吻合部内膜肥厚形成が少ないことを確認した (Fig 2)。このことから、吻合後早期の内膜病変形成に MMP2 が重要な関与をしていることが明らかになった。

シャント部内膜肥厚病変量と狭窄度
MMP-2^{-/-} vs MMP-2^{+/+}

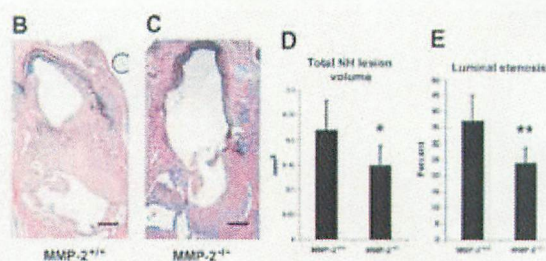


Fig. 2

[まとめ]

MMP2^{+/+} と MMP2^{-/-} マウスに動静脈シャントを作成し、MMP2^{-/-} マウスに有意に内膜肥厚病変が少なく、狭窄率も低いことを示し、MMP2 が実際臨床的に静脈吻合部病変形成に重要な関わりをすることを証明した。術後早期の平滑筋細胞遊走能抑制が強力な内膜肥厚予防となることが示唆され、MMP2 阻害剤、MMP2 作用発現に必要とされる β3 インテグリン阻害剤などの選択的薬剤投与により内膜肥厚制御が実現できる可能性がある。