



Title	血流維持型血管内視鏡によって採取された検体の形態学的解析
Author(s)	野田, 大孝
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105763
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (野 田 大 孝)

論文題名

血流維持型血管内視鏡によって採取された検体の形態学的解析

論文内容の要旨

【背景】

児玉らが研究開発した血流維持型血管内視鏡の技術進歩により生体内大動脈における自然破綻性プラークや肺動脈血栓の検体回収が可能となった。血流維持型血管内視鏡は致命的な影響の報告はなく、安全なモダリティである。

【研究1】

生体内大動脈における自然破綻性プラークを用いて、ステルンハイマー染色によるマクロファージとコレステロール結晶や、CD68免疫細胞化学染色とコレステロール結晶の撮影に成功した。また、脂質の質量分析を試み、ドコサヘキサエン酸などの不飽和脂肪酸が検出された。ドコサヘキサエン酸はマクロファージを抗炎症的に機能することが知られており、生体大動脈プラークが見いだされたことは、自然破綻は抗炎症性の結果の1つと推定したいが、1例の報告でエビデンスに乏しい。近年、スタチンなどの治療によって解析しやすい量のプラークの採取は困難となっていた。しかしながら、血管内視鏡による自然破綻性プラーク像からの検体採取は継続していった。

【研究2】

血管内視鏡は血栓を可視化しながら、線溶療法薬剤を的確に血栓へ注入できる。肺動脈血栓を用いて、HE染色によるフィブリンの減少の具合を検討した。Monteplaseを用いた群と、対照を用いてその減少には差が見られた。また、深部静脈血栓症発症時にMonteplaseを事前投与、肺動脈血栓発症時と2度に渡って線溶療法を行った貴重な1例も経験した。ここで、シトルリン化ヒストンとフィブリノゲンの免疫二重染色を実施、陽性を得られた。線溶剤の働きもあるが、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs) による線溶も示唆された。

【研究3】

血管内視鏡による自然破綻性プラーク像から採取された検体を用いて、ミエロペルオキシダーゼ染色を実施した。粥状動脈硬化と、対照ではミエロペルオキシダーゼ陽性顆粒のサイズに有意差が見られた。NETsによって顆粒のサイズは影響すると考えられた。

【総括】

血管内視鏡による検体採取は、粥状硬化症や肺動脈血栓などの生体内検体を用いた病理学的解析が可能である。これによって、自然免疫解明の一助や、薬剤効果の判定等に用いられることが期待される。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (野 田 大 孝)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 山本 浩文
	副 査	教授 尾路 祐介
	副 査	教授 渡邊 幹夫

論文内容の要旨

【背景】児玉らが研究開発した血流維持型血管内視鏡の技術進歩により生体内大動脈における自然破綻性プラークや肺動脈血栓の検体回収が可能となった。血流維持型血管内視鏡は致命的な影響の報告はなく、安全なモダリティである。

【研究1】生体内大動脈における自然破綻性プラークを用いて、ステルンハイマー染色によるマクロファージとコレステロール結晶や、CD68免疫細胞化学染色とコレステロール結晶の撮影に成功した。また、脂質の質量分析を試み、ドコサヘキサエン酸などの不飽和脂肪酸が検出された。ドコサヘキサエン酸はマクロファージを抗炎症的に機能することが知られており、生体大動脈プラークが見いだされたことは、自然破綻は抗炎症性の結果の1つと推定したいが、1例の報告でエビデンスに乏しい。近年、スタチンなどの治療によって解析しやすい量のプラークの採取は困難となっていた。しかしながら、血管内視鏡による自然破綻性プラーク像からの検体採取は継続していった。

【研究2】血管内視鏡は血栓を可視化しながら、線溶療法薬剤を的確に血栓へ注入できる。肺動脈血栓を用いて、HE染色によるフィブリンの減少の具合を検討した。Monteplaseを用いた群と、対照を用いてその減少には差が見られた。また、深部静脈血栓症発症時にMonteplaseを事前投与、肺動脈血栓発症時と2度に渡って線溶療法を行った貴重な1例も経験した。ここで、シトルリン化ヒストンとフィブリノゲンの免疫二重染色を実施、陽性を得られた。線溶剤の働きもあるが、好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps, NETs) による線溶も示唆された。

【研究3】血管内視鏡による自然破綻性プラーク像から採取された検体を用いて、ミエロペルオキシダーゼ染色を実施した。粥状動脈硬化と、対照ではミエロペルオキシダーゼ陽性顆粒のサイズに有意差が見られた。NETsによって顆粒のサイズは影響すると考えられた。

【総括】血管内視鏡による検体採取は、粥状硬化症や肺動脈血栓などの生体内検体を用いた病理学的解析が可能である。これによって、自然免疫解明の一助や、薬剤効果の判定等に用いられることが期待される。

【審査結果の要旨】本研究では血流維持型血管内視鏡によって採取された検体を用いて形態学的解析がなされた。当初研究の主軸である、大動脈自然破綻プラークの脂質解析の件数を進める予定であったが、昨今のスタチン療法の普及に伴い、脂質の豊富な検体採取は困難となっていた。大動脈自然破綻プラークや肺動脈血栓の血栓成分に着目していき、肺動脈血栓の形態学的評価を行った。Monteplaseによる線溶剤の影響を検出するだけでなく、線溶剤を用いていない血栓成分の形態学的特徴、免疫組織学的特徴からNETsの影響を示唆した。NETsは自然免疫で重要な役割のひとつであり、下肢静脈血栓が剥がれ、肺動脈血栓に至る仮説立てを行った。下肢静脈血栓から肺動脈血栓に至ることは随分知られているが、この現象のひとつの仮説を立てられたのは価値がある。好中球のMPOの顆粒サイズの研究は、NETsによって健常者のものと異なること、これは動脈硬化性病変有する患者に対して末梢血からNETsの影響を形態学的に示唆する医学的価値のあるものと考えられる。血流維持型血管内視鏡はまだ普及が浅い技術ではあるが、局所の細胞の形態評価、このエビデンスを蓄積するには有用であり、それと末梢血の結果と連動していくのは実臨床的な価値はあるものと考えられ、本研究は博士（保健学）の授与に値すると評価した。