



Title	Neointima Formation After Vascular Stent Implantation : Spatial and Chronological Distribution of Smooth Muscle Cell Proliferation and Phenotypic Modulation
Author(s)	白, 鴻志
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39018">https://hdl.handle.net/11094/39018</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="#">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏 名	白 鴻 志
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 8 0 9 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Neointima Formation After Vascular Stent Implantation : Spatial and Chronological Distribution of Smooth Muscle Cell Proliferation and Phenotypic Modulation (血管ステント留置後の新生内膜形成過程における平滑筋細胞の増殖及び形質変換に関する免疫病理組織学的検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松田 暉 (副査) 教 授 白倉 良太 教 授 荻原 俊男

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目的】

血管狭窄病変に対し種々の形成術が行われているが、術後の再狭窄発生はその治療成績の向上を妨げる大きな要因となっている。また、再狭窄に対する効果的な治療法は未だ確立されていない。最近臨床で用いられるようになった血管ステント留置による形成術は、機械的に血管径を拡張させ且つ維持することで大きな急性期拡張径を得ることができ、現時点で最も有効な治療法であるとされている。しかし一方、血管内に半永久的に留置され血管壁を圧迫するため、過剰な生体防御反応を惹起することが懸念され、実際に臨床例において、ステント留置後に形成される内膜肥厚 (late loss) も大きいと報告されている。従って、ステントによる治療をさらに展開するには、ステント留置後の内膜形成を制御し、late loss を最小限にする必要がある。即ち、薬剤や遺伝子治療の併用、或いは drug delivery 機能を持ったステントの開発が考えられている。そのためには、ステント留置後再狭窄の原因となる新生内膜がどの様にして形成されるかを解明することが重要であるが、これまでの報告で、その経過を細胞生物学的に詳細に検討した報告は少ない。そこで本研究では、ステントが血管に留置された際に血管壁にどのような反応を惹起し新生内膜を形成するかを、平滑筋細胞の増殖及び形質変換の点から免疫病理組織学的に検討した。

### 【方法】

普通餌飼育の家兎26羽を用い、胸部大動脈にカテーテル操作下ステンレス製 self-expandable Z 型ステントを留置し、術後 2, 4, 7, 10, 14, 28又は56日目に屠殺。H.E, 弾性繊維染色に加え、抗  $\alpha$  アクチン抗体 (1 A 4, DAKO), 抗マクロファージ抗体 (RAM11), 抗 PCNA 抗体 (PC10) を用い免疫染色を行い、平滑筋細胞、マクロファージ、及び増殖細胞を同定した。さらに平滑筋細胞の発現型を、ミオシン重鎖アイソフォーム; SM 1 (成人型+胎児型), SM 2 (成人型のみ), SMemb (胎児型のみ) に対する抗体を用い同定した。また新生内膜の肥厚の指標として Intimal index (内膜/中膜面積比%), 細胞増殖の指標として PCNA index (陽性細胞/総細胞数比%) を中膜、内膜別に求めた。

### 【結果】

(1)組織所見: コントロールないしシャム手術後の血管壁では、PCNA陽性細胞又はRAM11陽性細胞は殆ど認めず、平滑筋細胞の発現型はSM 1 (+) SM 2 (+) SMemb (-) の成人型であった。ステント留置後 2 日ないし 4 日では、ステント周囲には血栓形成を認め、ステントは血管壁を圧迫し、圧迫された周囲の中膜平滑筋で  $\alpha$  アクチン

に対する染色性は消失もしくは低下し、傷害を認めた。傷害部周囲の中膜でPCNA (+) の平滑筋細胞を多数認め、それらの発現型はSM 1 (+) SM 2 (-) SMemb (+) の胎児型であった。術後7日ないし10日では、血栓の器質化に伴う $\alpha$ アクチン (+) の新生内膜の形成を認め、これらに多数のPCNA (+) の細胞を認め、二重染色でこれらの殆どは平滑筋細胞であった。またこれらはSM 1 (+) SM 2 (-) SMemb (+) の胎児型であった。術後14日目では内膜肥厚はさらに増大し、ステント周囲に遺残した血栓の近傍にRAM11 (+) 細胞を認めたが、PCNA (+) の細胞数は中膜及び新生内膜においても減少した。術後28日では、新生内膜の形成は同程度であったが、それを構成する平滑筋細胞の一部にSM 1 (+) SM 2 (+) SMemb (-) の成人型を認めるようになり、術後56日目では殆どが成人型に形質変換した。(2) Intimal index 及び PCNA index : Intimal index は7日目から14日にかけて著明に増加し ( $5.5 \pm 1.8 \rightarrow 10.1 \pm 2.9\%$ )、以後ほぼ横這いに経過した (56日目 :  $13.4 \pm 0.8$ )。PCNA index は中膜では術後4日目に最大値に達し (PCNA index :  $3.91 \pm 3.38$ )、新生内膜ではそれに遅れ7日目に最大となり ( $20.26 \pm 5.53$ )、以後その数は減少し28日目以降は殆ど認めなかった。

#### 【総括】

1) 家兎大動脈へのステント留置モデルにおいて、新生内膜形成過程を免疫病理組織学的に検討した。2) 留置後2-4日目、圧迫傷害を受けた中膜平滑筋細胞が胎児型へ脱分化するとともに増殖を開始し、1週間目において内膜側にも増殖期にある胎児型の平滑筋細胞が出現し、新生内膜を形成した。3) 内膜肥厚は留置後1週間～2週間において著増したが、細胞増殖は4週間目において中膜及び内膜で終止し、8週間目までに胎児型の平滑筋細胞は成人型へ形質変換した。4) 以上より、ステント留置により惹起される新生内膜形成は平滑筋細胞の増殖及び形質変換を伴い、かつ一過性で局所的な反応であることが明らかとなった。

### 論文審査の結果の要旨

血管内ステントは最近血管形成術のデバイスとしてよく用いられているが、その効果や非侵襲的特徴からみて将来性が高く、また drug delivery system の担体としても期待されている。しかし再狭窄や血栓形成などを含め、血管内に留置されるデバイスは、生体に対し種々の影響を及ぼすと考えられる。

本研究は、ステントの改良・開発に資するために、ステント留置後の新生内膜形成過程を詳細に検討したものである。即ちステントを家兎胸部大動脈に留置し、新生内膜形成における平滑筋細胞の増殖及び形質変換の動態を免疫組織学的に観察した。その結果、ステント留置後、圧迫傷害部周囲の中膜平滑筋が脱分化するとともに増殖し、胎児型平滑筋により新生内膜が形成されたが、細胞増殖は留置後1カ月目までに終止し、また胎児型平滑筋は2カ月目までに成人型へ形質変換した。このことは、ステント留置により惹起される平滑筋細胞の増殖及び形質変換が、一過性で局所的であることを示している。本研究で得られた知見より、ステント留置後の内膜肥厚が局所における治療で軽減し得る可能性が示唆される。また本研究の実験モデルは血管傷害部位が組織上明瞭であるという特徴を有し、血管病理学的に血管修復機転を血管傷害との相関において検討する上で有用であると考えられる。以上のことから本論文は学位に値するものとする。