

Title	Increased release of platelet-derived growth factor from platelets in chronic liver disease
Author(s)	白石, 恒人
Citation	大阪大学, 1994, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39283
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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	白 石 恒 人
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 4 9 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 6 年 6 月 3 0 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 名	Increased release of platelet - derived growth factor from platelets in chronic liver disease (慢性肝疾患患者の血中血小板由来成長因子濃度に関する研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻 原 俊 男 (副査) 教 授 祖 父 江 憲 治 教 授 鎌 田 武 信

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

血小板由来成長因子 (Platelet - Derived Growth Factor : PDGF) は、多くの中胚葉由来細胞に対する増殖促進作用を示す因子として血小板から精製された、2本のポリペプチド A, B 鎖よりなる分子量約 30kDa の糖蛋白である。PDGF は血小板の分泌顆粒中に存在し、血小板の活性化に際し放出され、線維芽細胞、血管平滑筋細胞の増殖を促進することから、創傷治癒、動脈硬化症の発症に関与していると考えられている。また、特発性肺線維症患者の肺泡マクロファージが PDGF を分泌していることが報告されており、PDGF は慢性炎症性疾患における病変部の線維化にも関与している可能性が考えられる。一方、肝硬変症は、肝の線維化にともない肝血流の低下、肝機能低下をきたす疾患であるが、肝 Disse 腔に存在する間葉系細胞である fat - storing cell による線維産生が肝線維化に重要な役割を果たしていると考えられている。PDGF は、in vitro の系で、この細胞の増殖および線維産生を促進させることから、肝線維化への関与が示唆されている。本研究では慢性肝疾患患者の血中 PDGF 濃度を測定し、肝硬変症の発症、進展における PDGF の関わりを検討することを目的とした。

【方 法】

慢性肝疾患患者 10 名 (男性 7 名、女性 3 名、平均年齢 ± 標準偏差 : 62 ± 8 歳) および健常者 7 名 (男性 4 名、女性 3 名、61 ± 9 歳) を対象として血漿および血清 PDGF 濃度を測定した。PDGF 濃度は、ヤギ抗ヒト PDGF 抗体を用い、recombinant PDGF - B 鎖 2 量体を標識品および標準物質とした 2 抗体法によるラジオイムノアッセイ系で測定した。血漿試料は、血小板からの PDGF 放出を抑えるために、EDTA 添加プラスチックシリンジに採血した後、速やかに血小板を遠沈させて作成した。血清試料は、採取血液をガラス試験管内で 2 時間室温放置して凝固させた後遠心分離して作成した。また、血液生化学検査、肝炎ウイルス検査、画像検査等で肝疾患の評価を行った。色素排泄試験は 0.5mg/kg の indocyanine green (ICG) を被検者に静注し、15 分後の血中停滞率を測定した。統計処理には Wilcoxon の順位和検定と Spearman の順位相関検定を用いた。

【成績】

慢性肝疾患患者のうち9名が肝硬変, 1名が慢性肝炎であった。肝疾患症例は, すべて肝炎ウイルスが原因と考えられ, 1名がB型肝炎ウイルスキャリアーで他はC型肝炎ウイルス抗体陽性者であった。慢性肝疾患患者群の末梢血小板数 ($9.8 \pm 5.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$: 平均 \pm 標準偏差) は健常者群 ($21.1 \pm 4.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$) に比して有意に低値を示した。血漿 PDGF 濃度は対象全例で測定感度 (0.45ng/ml) 以下であった。血清 PDGF 濃度は慢性肝疾患患者群と健常者群間で差が認められなかった。(各々, 4.6 ± 1.8 , $5.0 \pm 1.7 \text{ng/ml}$)。一方, 血清 PDGF 濃度および末梢血小板数から算出した単位血小板数あたりの PDGF 放出量は, 慢性肝疾患患者群 ($33 \pm 11 \text{ng}/10^9 \text{platelets}$) で健常者群 ($14 \pm 5 \text{ng}/10^9 \text{platelets}$) に比して有意に高値を示した。また, 単位血小板数あたりの PDGF 放出量と血清コリンエステラーゼ値間には負相関 ($r = -0.65$, $p < 0.01$) が認められ, 単位血小板数あたりの PDGF 放出量と ICG 血中停滞率間には正相関 ($r = 0.91$, $p < 0.01$) が認められた。

【総括】

- 1) 血清 PDGF 濃度は, おもに血液凝固の際に血小板から放出された PDGF に起因しており, 血清 PDGF 濃度の測定により血小板からの PDGF 放出量が推測できると考えられた。
- 2) 慢性肝疾患患者群において, 末梢血小板数が健常者群に比して低値にもかかわらず血清 PDGF 濃度は健常者と差がなく, 慢性肝疾患患者では単位血小板数あたりの PDGF 放出量が増加していると考えられた。
- 3) 単位血小板数あたりの PDGF 放出量とコリンエステラーゼ値および ICG 血中停滞率の間には有意の相関が認められたことより, 血小板あたりの PDGF 放出量は肝疾患の重症度に関連していると考えられた。
- 4) 肝障害部位には炎症細胞とともに付着血小板が多数見られるとの報告があり, 血小板からの PDGF 放出が肝線維化の原因因子の一つとなっている可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究は, 慢性肝疾患患者の血中血小板由来成長因子 (Platelet - Derived Growth Factor : PDGF) 濃度を検討し, 肝硬変症の発症, 進展における本因子の関わりを検討したものである。PDGF は, 多くの中胚葉由来細胞に対する増殖促進作用を示す因子として血小板から精製された糖蛋白であり, 血小板の活性化に際し放出され, 線維芽細胞, 血管平滑筋細胞の増殖を促進することから, 創傷治癒, 動脈硬化症の発症に関与すると考えられている。また近年, PDGF は特発性肺線維症の肺線維化に関係していることも報告されている。一方, 肝硬変症は肝線維化に伴い肝機能の低下を来す疾患であり, 肝線維化には肝 Disse 腔に存在する間葉系細胞による線維産生が重要と考えられている。PDGF は, *in vitro* で, この細胞の増殖および線維産生を促進させることから, 肝硬変症への関与が示唆されるが, 詳細は不明である。

本研究は, 肝硬変症あるいは慢性肝炎患者および健常者, 血漿および血清 PDGF 濃度を測定し, 慢性肝疾患患者群において, 単位血小板数あたりの PDGF 放出量が増加していることを示した。また, 肝硬変症の重症度の指標と考えられる血中コリンエステラーゼ値および ICG 血中停滞率と, 単位血小板数あたりの PDGF 放出量との間に有意の相関があることを示し, 血小板からの PDGF 放出量の増加が, 肝硬変症の進展の原因因子の一つである可能性を示した。

以上の如く本研究は肝硬変症の進展における PDGF の関与について新たな視点を提示したものである。したがって本研究は学位に値すると認める。