



Title	Expression of thrombomodulin in astrocytomas of various malignancy and in gliotic and normal brains
Author(s)	丸野, 元彦
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39343">https://hdl.handle.net/11094/39343</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">大阪大学の博士論文について</a>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

氏 名	丸 野 元 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 1 6 3 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 月 1 1 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	Expression of thrombomodulin in astrocytomas of various malignancy and in gliotic and normal brains (グリオーマ血管における抗血栓性蛋白・トロンボモジュリンの発現とその意義)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 早 川 徹 (副査) 教 授 青 笹 克 之      教 授 高 井 新 一 郎

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【目 的】

正常血管の内皮細胞では血栓性と抗血栓性活性が均衡し、血管内血栓の発生や出血を防止している。しかし脳腫瘍組織内では凝固壊死や出血が稀ならずみられることから、腫瘍血管ではこの均衡に異常をきたしている可能性が考えられるので、脳腫瘍について以下のような血管内皮細胞の抗凝固関連分子の発現を検討した。

トロンボモジュリン (TM) はトロンビンと結合して、トロンビンの血液凝固機能を抗凝固機能に変換し、また、TM・トロンビン複合体を形成してプロテインCを活性化する。活性化されたプロテインCはさらに凝固第 Va および第Ⅷa 因子を不活性化して抗血栓活性を示す。一方、ヘパリン硫酸プロテオグリカン (HSPG) は血管内皮細胞で産生されるグリコサミノグリカン (GAG) のうち最も多量に存在するヘパリン硫酸を含む糖蛋白であり、凝固阻害因子アンチトロンビンⅢやヘパリンコファクターⅡと結合し抗凝固性を発揮する。さらに腫瘍壊死因子 (TNF) は血管内皮細胞において TM の発現抑制作用を示すことからその受容体 (TNF-R) の発現についても検討を加えた。

### 【方 法】

種々の組織学的悪性度のグリオーマ (良性星細胞腫, 異型星細胞腫および神経膠芽種) および頭部外傷や難治性てんかんなど非腫瘍性病変の手術時に得た組織を直ちに凍結保存した。保存組織から厚さ 8  $\mu$  m の凍結切片を作成し、①抗ヒト・TM 抗体ならびに②抗 HSPG 抗体を用いた avidin biotin-peroxidase complex 法をおこなった。対照には同じ蛋白濃度の IgG を用いた。

これらの組織につき、個々の症例毎、さらには血管毎の両蛋白の発現変化を検討した。血管内皮細胞の同定には第Ⅷ因子関連抗原をマーカーとして用いた。これは脳および腫瘍内血管いずれの内皮細胞においても安定して強く発現していたため、この反応を基準強度 (強陽性) として各組織における TM および HSPG の発現強度を5段階評価 (陰性, 微弱陽性, 弱陽性, 中等度陽性, 強陽性) にした。

さらに③ TNF-R (55kDa, 75kDa) の分布については in situ binding 法ならびに特異抗体 (55kDa, 75kDa) を用いて検討した。

## 【結 果】

- ①頭部外傷急性期の内減圧時やてんかんに対する側頭葉切除時の脳組織では血管内皮細胞に TM の発現はみられなかった。これに対し、良性星細胞腫および異型星細胞腫の腫瘍血管内皮細胞では TM は一定して中等度の発現を示した。しかし、最悪性のグリオーマである神経膠芽腫では TM の発現強度は症例により大きく変化し、約半数が弱陽性、約半数が中等度陽性、まれに強陽性を示した。組織内出血例は中等度陽性例に認められた。
- ②個々の血管における TM の発現強度は良性星細胞腫では一定（中等度陽性）であったが、異型星細胞腫ではやや不均一となった。神経膠芽腫では血管毎の発現強度にさらに大きな変化（陰性～強陽性）が出現した。
- ③神経膠芽腫の一部の例では血管内皮細胞のみならず腫瘍細胞にも TM の発現がみられた。
- ④HSPG は正常脳、腫瘍内いずれの血管内皮細胞においても一定して強く発現し、個々の血管による相異もみられなかった。
- ⑤TNF-R は正常脳血管には存在せず、腫瘍内血管で出現し、その分布は TM の分布と類似していた。

## 【総 括】

- ①組織学的正常脳の血管内皮細胞では TM の発現が欠如していたが、グリオーマ腫瘍血管では全例で発現が見られた。これは HSPG が正常、腫瘍血管いずれでも一定した発現を示すのと対称的であった。
- ②血管内皮細胞の TM は良性および異型星細胞腫では一定した発現が見られるのに対し、神経膠芽腫では症例による変化が出現した。また個々の血管における発現強度も腫瘍悪性度の増加に伴い不均一性が顕著となった。これは悪性グリオーマの腫瘍性格の多様性との関連が考えられる。
- ③神経膠芽腫の一部では血管内皮細胞のみならず腫瘍細胞自身にも TM の発現がみられた。この意義については現在明らかでない。
- ④TNF-R の発現は TM のそれと類似しており腫瘍血管が TM の標的となり、血管内皮の抗凝固活性に作用しうることが示された。
- ⑤本研究でグリオーマにおける血管内皮細胞の TM や TNF-R の発現異常が存在することがはじめて明らかにされた。

## 論文審査の結果の要旨

各種臓器血管の内皮細胞には抗血栓性蛋白、トロンボモジュリン (TM) の発現がみられる。例外的に脳の血管ではそれらの発現がないといわれていた。本研究は正常脳血管では発現がないものの、グリオーマの血管内皮細胞では TM の発現がみられることを初めて明らかにしたものである。また一部のグリオーマ例では腫瘍細胞自身にも TM の発現がみられた。さらに TM 発現調節に関与すると思われる腫瘍壊死因子 (TNF) の結合部位を検討した結果、これが正常血管には存在しないにも拘らず腫瘍血管には存在することを明らかにした。本研究の結果は脳腫瘍血管の特性を明らかにするとともにグリオーマに対する TNF 療法の可能性を示唆したものであり、学位の授与に値するものと考えられる。