

Title	Expression of PDGF in relation to cell division in atherosclerotic intima of human carotid arteries
Author(s)	伊藤, 守
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39666
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	伊 藤 守 ^{まもる}
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 1 7 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 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 PDGF in relation to cell division in atherosclerotic intima of human carotid arteries (ヒト内頸動脈粥状硬化病変内でのPDGFの発現について)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 早 川 徹 (副査) 教 授 鎌 田 武 信 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

血小板由来成長因子 (PDGF) は粥状硬化の進展, とくに平滑筋細胞の増殖に重要な関わりをもっている。ヒト内頸動脈粥状硬化病変内では, PDGF 陽性細胞の存在部位やその由来を知ることは, ヒト動脈硬化進展の機序を解明する上で重要である。そこでPDGFの粥状硬化病変内での発現を免疫組織学的に検索するとともに, PDGF 陽性細胞の由来を隣接切片を用いて免疫組織学的に検討した。さらに粥状硬化性病変内で細胞分裂を起こす細胞を検出するとともに, この分裂細胞の由来についても二重免疫染色法を用いて解析した。

【方 法】

大阪大学脳神経外科とその関連病院で行われた連続30例の内頸動脈内膜剥離術より得た頸動脈粥状硬化病変を対象とした。これら症例の内訳はTIA14例, minor stroke 10例, 無症候6例であり, 70%以上の狭窄26例, それ以下の狭窄4例であった。術中摘出した病理組織標本をすぐに20% fetal calf serum (FCS) と bromodeoxyuridine (BUdR) /fluorodeoxyuridine (FUdR) を含む Dulbecco's modified Eagle medium (DME) にて37.0°C, 3時間インキュベートしたのち, エタノール固定し, パラフィン包埋後6mmの切片を作成した。これらの組織に対して抗BUdR抗体, 抗PDGF抗体, 抗マクロファージ抗体, 抗平滑筋アクチン抗体をもちいてavidin - biotin peroxidase法によって免疫組織学的染色をおこない, diaminobenzidine (DAB) にて発色した。さらに抗BUdR抗体について, 抗マクロファージ抗体との二重染色ならびに抗平滑筋アクチン抗体との二重染色をおこない, DAB/nickel chloride と fluorescence にて発色した。すべての免疫染色において nonimmune mouse IgG をコントロールとして使用した。

【成 績】

1. PDGF 陽性細胞の分布

PDGF 陽性細胞は内膜内に局在して認められた。連続切片の免疫染色から判断すると, PDGFは主に小型のマクロ

ファージの核周囲細胞質に存在したが泡沫細胞化した大型のマクロファージには存在しなかった。また平滑筋細胞にはPDGFは存在しなかった。各症例の粥状硬化組織について、PDGF陽性細胞数に応じてPDGF免疫染色性を0（認めない）、1+（散在性に存在）、2+（多数存在）と3段階に評価した。同一組織で抗マクロファージ抗体ならびに抗平滑筋アクチン抗体の免疫染色性を同様に0、1+、2+として比較検討した。その結果PDGFの免疫染色性はマクロファージの免疫染色性と比較的一致し、平滑筋細胞の免疫染色性とは相関しないことが明らかとなった。

2. BUdR陽性細胞の分布

BUdRとマクロファージまたはBUdRと平滑筋アクチンとの二重免疫染色の結果、BUdR陽性細胞は内膜内ではマクロファージに一致することが明らかになった。各標本について、全細胞数のうち、抗BUdR抗体によって染色される陽性細胞率を計測すると、3-15%であった。各標本内の特徴的なマクロファージ優位部位、粥状プラーク部位、平滑筋細胞優位部位にわけるとBUdR陽性細胞はマクロファージ優位部位（13.9 ± 4.3 %）でもっとも高く、粥状プラーク部位（3.2 ± 1.8 %）や平滑筋細胞優位部位（2.9 ± 2.3 %）よりも明らかに高値を示した。（ $P < .0001$ ）

【総括】

本研究では頸動脈粥状硬化病変内の小型マクロファージにPDGFが存在し、アテロームの進展に関与する重要な細胞であることをしめした。PDGFは小型マクロファージより分泌され、近傍の平滑筋細胞の増殖やマクロファージの分裂を惹起することが示唆された。また、二重免疫染色によるBUdR陽性細胞同定の結果から、マクロファージ自体が細胞分裂することが示された。マクロファージが内膜内で細胞分裂するとともにPDGFを産生し、周囲のマクロファージや平滑筋細胞に働き、内頸動脈の粥状硬化進展に重要な役割を果たしていることが示唆される。

論文審査の結果の要旨

近年、頸動脈粥状硬化の進展に様々なサイトカインが関与していることが報告されている。本研究は平滑筋細胞などに増殖作用を有する血小板由来成長因子（PDGF）に注目し、頸動脈内膜剥離術摘出標本の粥種内のPDGF陽性細胞の局在と由来細胞を、抗PDGF抗体、抗マクロファージ抗体（HAM56）、及び抗平滑筋細胞アクチン抗体（HHF35）を用いて免疫組織化学的に検索するとともに、*in vitro* BUdR標識法により細胞増殖動態を検討したものである。その結果、マクロファージが内膜内の脂質-繊維斑混在部位で分裂増殖することを明らかにするとともに、産出されたPDGFが平滑筋細胞の遊走増殖に関与している可能性を示した。この知見はヒトの頸動脈粥状硬化の進展にマクロファージが重要な役割を果たしていることを示唆しており、ヒト頸動脈粥状硬化の病態変化の理解に多大な貢献をするものでありその臨床的意義は大きい。以上により学位に値するものと考えられる。