

Title	Altered expression of antithrombotic molecules in human glioma vessels
Author(s)	井阪, 俊彦
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39675
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏 名	井 阪 俊 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 1 1 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 0 月 1 7 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	Altered expression of antithrombotic molecules in human glioma vessels (ヒトグリオーマ血管における抗血栓性分子の発現異常)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 早 川 徹 (副査) 教 授 高 井 新 一 郎 教 授 青 笹 克 之

論 文 内 容 の 要 旨

【 目 的 】

正常血管内皮細胞はいくつかの機構により抗血栓性を維持している。その主要な機構は、アンチトロンビン III - ヘパラン硫酸プロテオグリカン (AT - III - HSPG) 系, トロンボモジュリン - プロテイン C (TM - PC) 系である。一方, 血管内皮細胞は血栓形成性をも有しており, 正常血管ではこれらの両活性が均衡を保ち, 出血や血管内血栓はみられない。ところが悪性グリオーマでは, しばしば様々な程度で腫瘍内出血や血管内血栓が認められる。これまでこの現象は腫瘍血管の形態学的異常と関連すると考えられてきたが, 内皮細胞の抗血栓活性や血栓形成活性の均衡の崩壊が関与する可能性も考えられる。本研究は, 悪性グリオーマ血管の抗血栓性分子の発現に着目し, AT - III - HSPG 系, TM - PC 系の変化を免疫組織学的に検討したものである。

【 方法ならびに成績 】

手術により摘出した標本 14 例を対象とした。内訳は悪性グリオーマ 10 例 (悪性神経膠芽腫 7 例, 悪性星細胞腫 3 例), 悪性神経膠芽腫の隣接脳 2 例, 正常脳 2 例である。正常組織は癲癇患者において脳葉切除術を行った際に得られたものである。標本は摘出後すみやかに凍結し, 厚さ 6 μ m の連続切片を作成した。切片は 4% パラホルムアルデヒドで固定後, ヤギ抗 AT - III ポリクローナル抗体, マウス抗 HSPG モノクローナル抗体, ラビット抗 TM ポリクローナル抗体, マウス抗 FVIII RA_g モノクローナル抗体を用いたアビジン - ビオチン - ペロキシダーゼ複合法 (ABC 法) をおこなった。直径 100 μ m 以下の微小血管を対象とし, 毛細血管およびこれより大きな微小血管に分けて検討した。

組織内の血管内皮細胞は FVIII RA_g の免疫反応陽性により明瞭に同定できた。ほとんど全ての微小血管内皮細胞は FVIII RA_g に対し一定の強い陽性反応を示したので, この反応を強陽性とし, 中等度陽性, 弱陽性および陰性の 4 段階の評価基準を作成した。この基準にもとずき他の抗体による免疫反応を評価した。正常脳, 悪性星細胞腫および悪性神経膠芽腫隣接脳の微小血管内皮細胞は AT - III 中等度陽性を示した。しかし, 悪性神経膠芽腫の微小血管内皮細胞では陰性から弱陽性の免疫反応を示すものが多く, とくに毛細血管内皮細胞においてその傾向が顕著であった。HSPG は正常脳, 悪性グリオーマ, その隣接脳を含む全ての微小血管内皮細胞において常に強陽性の免疫反応を示した。TM

の免疫反応は、正常脳の微小血管内皮細胞では陰性であったが、悪性星細胞腫および悪性神経膠芽腫隣接脳では中等度陽性から強陽性と反応の増強を認めた。また悪性神経膠芽腫では毛細血管より大きな微小血管内皮細胞は中等度陽性から強陽性を示したが、毛細血管内皮細胞では、陰性から強陽性までさまざまであった。

H. E. 染色標本の組織学的検討では悪性グリオーマ10例のうち4例で腫瘍内出血を認めたが、隣接標本における抗血栓性分子の発現異常との関連は明らかでなかった。一方、血管内血栓は悪性グリオーマ10例のうち3例で認められ、それらの隣接標本の毛細血管内皮細胞において、TMの発現は正常脳と変わらないが、AT-Ⅲの発現は正常脳より減弱する傾向が認められた。

【総括】

- (1) AT-Ⅲは正常脳に比べ悪性神経膠芽腫の微小血管内皮細胞で発現が減弱し、とくに毛細血管の内皮細胞においてその傾向が顕著であった。
- (2) HSPGは正常脳、悪性グリオーマおよびその隣接脳を含むすべての微小血管内皮細胞において常に強く発現した。
- (3) TMは正常脳の微小血管内皮細胞でほとんど発現がみられなかったが、悪性グリオーマの微小血管内皮細胞では発現が増強した。しかし、悪性グリオーマの一部の毛細血管内皮細胞では増強傾向が認められなかった。
- (4) 組織学的所見と対比することにより、悪性グリオーマの微小血管内皮細胞における抗血栓性分子の発現異常は、特に血管内血栓の形成と関連することが示唆された。

論文審査の結果の要旨

悪性グリオーマではしばしば腫瘍内出血や凝固壊死がみられる。これらは病態および診断面で大きな意義を有するが、そのメカニズムについてはこれまでほとんど考察されることがなかった。本研究は、まず臨床例における腫瘍内出血や血管内血栓について調査し、ついでその症例における血管内皮細胞の抗血栓性分子の発現異常を検討し、両者の関連を明らかにしたものである。とくに、微小血管内皮細胞のトロンボモジュリン (TM) 発現欠損と血管内血栓形成に有意な相関が認められた。このような悪性グリオーマにおける血管内皮細胞の抗血栓性異常と血管内血栓形成との関連は、本研究で初めて明らかにされたものであり、今後病態の解明や治療への応用に有用な情報を提供するものである。よって本研究は、学位の授与に値するものと考えられる。