



Title	A Vascular Modulator, Hepatocyte Growth Factor, Is Associated With Systolic Pressure
Author(s)	中村, 好男
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41108
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	中 村 好 男
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 3 0 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 3 月 3 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	A Vascular Modulator, Hepatocyte Growth Factor, Is Associated With Systolic Pressure. (血管修飾物質, 肝細胞増殖因子は収縮期血圧と相関する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 荻 原 俊 男 (副査) 教 授 松 澤 佑 次 教 授 中 村 敏 一

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

血管内皮細胞は nitric oxide, prostaglandin, C-type natriuretic peptide などの血管弛緩物質・血管平滑筋細胞増殖抑制因子を分泌する。高血圧患者では高い血圧により内皮機能が障害される。その結果, 末梢血管では内皮依存性血管拡張能が低下したり, 平滑筋細胞の増殖を誘発して高血圧性細動脈硬化症の原因となる。

一方, 肝細胞増殖因子 (HGF) は肝・腎障害に際してその血中濃度が上昇し, 肝・腎の保護・再生に作用する。また分子構造上, plasminogen, tissue plasminogen activator (tPA), apolipoprotein-(a) などと相同性が高いことから, 線溶系や脂質代謝を介した動脈硬化への関与が推察される。

先に我々はラット血管細胞培養系で HGF が内皮特異的増殖作用を示すことを見出したが, 本研究ではヒト血管細胞に対する HGF の作用を確認するとともに高血圧症例において, 血圧重症度と血中 HGF 濃度の関係, ならびに血中 HGF 濃度と線溶系・脂質代謝との関係を検討することを目的とした。

[方法ならびに成績]

培養ヒト大動脈内皮細胞およびヒト大動脈平滑筋細胞を飢餓状態とした後, リコンビナント HGF で刺激して [³H]-チミジンの取り込みにより DNA 合成を, cell counting kit (和光純薬) により細胞数を測定した。HGF は濃度依存的に内皮細胞の DNA 合成および細胞数を増加した。一方, 平滑筋細胞の増殖に対しては HGF の影響は認められなかった。また, VEGF (vascular endothelial growth factor) および bFGF (basic fibroblast growth factor) との比較で, HGF はヒト大動脈内皮細胞に対して最も強力な増殖作用を示した。

入院中の未治療高血圧患者21人 (男性11, 女性10) と, 性・年齢をマッチした正常血圧者20人 (男性10, 女性10) を対象として, 血圧測定と, 血中の HGF, PAI-1(plasminogen activator inhibitor-1), tPA, Lp(a), total cholesterol を測定した。二次性高血圧, 肝・腎・心・肺に合併症を有するもの, また糖尿病を合併するものは除外した。血圧は安静臥位で測定し, 収縮期血圧が140 mmHg 以上かつ拡張期血圧が90 mmHg 以上の症例を高血圧群とした。HGF 濃

度は血清分離後、抗ヒト HGF 抗体を用いた ELISA 法により測定した。PAI-1, tPA 濃度はそれぞれ ELISA kit (TintElizae tPA, TintElizae PAI-1, Biopool 社)を用いて測定した。また、Lp(a)は三和化学研究所の高精度 ELISA 法により測定し、total cholesterol は擦準法にて測定した。血清 HGF 濃度は高血圧群で対照群に比し有意に高値を示した (0.476 ± 0.029 vs 0.381 ± 0.020 , $p < 0.05$)。全41例の検討で、収縮期血圧は血中 HGF 濃度と有意な正の相関 ($r = 0.43$, $p < 0.01$)を示した。一方、拡張期血圧と HGF 濃度には相関は認められなかった。また、血圧値あるいは HGF 濃度と PAI-1, tPA, Lp(a), total cholesterol 値の間には相関関係は認められなかった。

[総括]

血管内皮細胞は血管弛緩物質などを分泌するが高血圧患者ではその分泌機能が障害され、内皮依存的血管拡張能が低下している。本研究において、高血圧患者で血中 HGF 濃度が有意に高値を示し、収縮期血圧と血中 HGF 濃度に正の相関が確認された。In vitro で HGF がヒト血管内皮細胞に対して強力な増殖作用を示したことから、収縮期血圧に伴う血中 HGF 濃度の上昇は、高血圧性内皮障害に対する代償機構の一つと考えられる。

論文審査の結果の要旨

従来、病理組織学的研究から動脈硬化初期病変の形成に血管透過性の亢進が重要と考えられていた。近年、分子生物学の応用により、血管内皮細胞が血管透過性をはじめ、血栓形成、血管壁張力、あるいは細胞増殖の調節など組織としての血管の恒常性維持において重要な役割を演じることが明らかになった。

一方、肝細胞増殖因子 (HGF) は、肝細胞以外にも各種の細胞に作用し、細胞の増殖・遊走・形態形成など多彩な生物活性を発揮することが知られる。本研究は、HGF が血管内皮細胞に対しても強力な増殖作用を発揮することをはじめて明らかにするとともに、高血圧症患者における血中 HGF 上昇、血圧と血中 HGF の相関を明らかにした。

本研究は、HGF の動脈硬化発症・進展機構への関与を示唆するもので、今後の基礎的・臨床的研究に重大なインパクトを与えるものであり、学位の授与に値するものと認める。