OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	Localization of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor in Human Coronary Arteries
Author(s)	中田, 敦之
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41115
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 46 】

氏名	中田敦之（なかたあつゆき）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 14054 号
学位授与年月日	平成10年5月29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	Localization of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor in Human Coronary Arteries （ヒト冠動脈における Heparin-Binding Epidermal Growth Factor-Like Growth Factor の発現）
論文審査委員	（主査） 教授 松澤 佑次 （副査） 教授 谷口 直之　教授 荻原 俊男

論文内容の要旨

【目的】 冠動脈は，他の動脈と異なり幼少より内膜の肥厚が進行し（Diffuse intimal thickening；DIT），壮年期以降では一見正常と思われる冠動脈でもかなりの部位で動脈硬化巣が観察される。このような動脈硬化巣形成機転には，種々の細胞増殖因子やサイトカイン等の関与が示唆されている。HB-EGF（Heparin-binding EGF-like growth factor）は，1991年新たに発見された分子量約22 kDa の EGF family に属する細胞増殖因子で，血管平滑筋細胞に対する強力な mitogen かつ chemoattractant であることが明らかにされている。かかる事実から HB-EGF が血管壁に存在する場合，動脈硬化巣形成過程において何らかの役割を果たしている可能性が示唆される。本研究の目的は，正常及び動脈硬化を有するヒト冠動脈における HB-EGF の発現およびその局在を検討し，動脈硬化巣形成過程における HB-EGF の役割を明らかにすることである。

【方法】 剖検にて得た冠動脈（44例，0.5～92歳）を10%中性緩衝ホルマリンにて固定。脱灰後パラフィン切片を作製し，抗 HB-EGF 抗体・抗マクロファージ抗体（HAM56）・抗平滑筋 α アクチン抗体・抗 EGF レセプター抗体を用いて PAP 法あるいは ABC 法により免疫染色を行った。また細胞同定のために HB-EGF 染色後に蛍光抗体法を用いた二重染色を施行した。中膜平滑筋細胞の HB-EGF 陽性率は，赤色に染まる HB-EGF 陽性細胞を平滑筋細胞の核の数で除し，計算した。HB-EGF 陽性率と年齢との相関に関する統計学的解析には，SAS software を用い，動脈硬化の影響を検討するため重回帰分析を行った。

【成績】 Ⅰ）動脈硬化巣を有しない冠動脈の HB-EGF 産生細胞の局在および加齢による変動

冠動脈では乳幼児期からすでに内膜が肥厚し始め，青～壮年期にかけて徐々に肥厚の程度が増し，加齢によると考えられる内膜の肥厚が起こる。このような肥厚における内膜の構成細胞はほとんどが平滑筋細胞であり，マクロファージの浸潤は少なかった。内膜平滑筋細胞は，大部分が HB-EGF 陽性を示したが，特に中膜直上部で強い免疫活性を認めた。一方，中膜平滑筋の HB-EGF 陽性率は，乳幼児期で最も高く80-90%の陽性率を示し，加齢とともに低下す

る傾向を認めた。HB-EGF のレセプターである EGF receptor は，HB-EGF 陽性平滑筋細胞の分布とほぼ一致して発現しており，HB-EGF と同様，内膜平滑筋細胞および内膜側の中膜平滑筋細胞において発現が認められ，autocrine ないし paracrine 様式による平滑筋細胞増殖機構の存在が推測された。

II）動脈硬化巣を有する冠動脈における HB-EGF 産生細胞の局在

動脈硬化巣の多くは偏心性に内膜の肥厚を呈し（Eccentric intimal thickening；EIT），浸潤細胞の密度は最も高かった。二重染色法を用いた検討により，これらの細胞のほとんどはマクロファージおよび平滑筋細胞であり，中心部（core lesion）ではマクロファージが多かったが，その周囲は両者が混在して分布することが多く，また辺縁部（cap lesion，shoulder lesion など）では主として平滑筋細胞が観察された。EIT を示す部位では，マクロファージおよび平滑筋細胞の両者ともに強い HB-EGF 免疫活性を有し，細胞密度も高いことより組織内の HB-EGF は最も高いことが推察された。EIT を有する冠動脈で，DIT の所見を呈する部位では，内膜平滑筋細胞は，中膜直上部で強い免疫活性を示した。また，中膜平滑筋細胞は動脈硬化巣を有しない冠動脈のそれに比して HB-EGF 陽性率は高値を示し，加齢によりさらにその傾向が認められた。しかし，石灰化や泡沫細胞の壊死を伴うようなさらに進行した硬化巣を有する冠動脈では，中膜平滑筋細胞の HB-EGF 陽性率は，上述の EIT を有する冠動脈に比して低下し，DIT のみを有する冠動脈のそれと有意差を認めなかった。

【総括】 ヒト冠動脈における HB-EGF の局在を初めて明らかにするとともに，同増殖因子の産生細胞を同定した。HB-EGF は乳幼児期から冠動脈中膜平滑筋細胞で免疫活性が認められ，徐々に陽性率が低下していくことより，動脈壁の発達に関与している可能性がある。また，加齢による内膜の肥厚とともに，内膜平滑筋細胞，特に内膜の中膜直上部の平滑筋細胞において，HB-EGF 免疫活性が強いことから，冠動脈の内膜肥厚の一部，すなわち中膜平滑筋の遊走現象に関与していることが推察された。さらに，内膜では最も細胞密度の高い動脈硬化巣において，マクロファージおよび平滑筋細胞の両者が HB-EGF を産生していることから，HB-EGF は冠動脈における動脈硬化巣形成機構の一端を担っているものと考えられた。

論文審査の結果の要旨

HB-EGF は，分子量約22 kDa の EGF family に属する細胞増殖因子で，血管平滑筋細胞に対する強力な mitogen かつ chemoattractant であることが明らかにされている。本研究は，正常及び動脈硬化を有するヒト冠動脈における HB-EGF の発現およびその局在を検討し，HB-EGF が冠動脈硬化の形成に重要な役割を果たしていることをはじめて明らかにしたものである。

本研究では，剖検にて得た冠動脈を用い免疫組織染色を施行し分析を行った。その結果，1）動脈硬化巣を有しない冠動脈において，内膜構成細胞はほとんどが平滑筋細胞であり，大多数の細胞は HB-EGF 陽性で，特に中膜直上部の内膜平滑筋細胞に最も強い HB-EGF 免疫活性を認め，HB-EGF は内膜の肥厚に関与している可能性を示した。2）中膜平滑筋細胞の HB-EGF 免疫活性は加齢による変動を示し，乳幼児～小児の成長期において HB-EGF は80%以上の平滑筋細胞で陽性であり，中膜平滑筋の HB-EGF 陽性率は，加齢とともに下降する傾向を示したが，動脈硬化巣を有する冠動脈での HB-EGF の陽性率はそれよりも有意に高率であることを示した。3）動脈硬化巣部では，その浸潤細胞はマクロファージ及び平滑筋細胞がほとんどであり，両者ともに多くの細胞で強い HB-EGF 免疫活性を有し，HB-EGF は冠動脈における動脈硬化巣形成機構の一端を担っている可能性を示した。

以上の研究結果より，HB-EGF は冠動脈硬化形成過程において重要な細胞増殖因子の一つと考えられ，冠動脈の動脈硬化の形成機構を考える上で，本論文は示唆に富む研究であり，学位に値すると考える。