The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	筋線維壊死過程における造血器型プロスタグランディンＤ合成酵素の発現
Author(s)	沖永, 剛志
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42896
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【106】

氏　　名	沖（おき）　永（なが）　剛（たけ）　志（し）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　15883　号
学位授与年月日	平成13年2月28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	**筋線維壊死過程における造血器型プロスタグランディンD合成酵素の発現**
論文審査委員	（主査） 教　授　岡田伸太郎 （副査） 教　授　戸田　達史　　教　授　佐古田三郎

論文内容の要旨

[目的]

prostaglandinを始めとする種々のeicosanoidsは炎症を含めた広範な生体反応に関与している。また筋線維が壊死するメカニズムは未だ明らかではない。ジストロフィン異常症、多発性筋炎（PM）、先天性福山型筋ジストロフィー（FCMD）患者の生検筋組織におけるprostaglandin合成酵素群であるhematopoietic-type prostaglandin D synthase（HPGDS）の発現を免疫組織化学的手法を用いて検討することにより、筋線維壊死とprostaglandin合成系の関係について研究を行った。

[方法ならびに成績]

ジストロフィン遺伝子のPCR診断または生検筋のジストロフィン免疫染色にて確定診断したDuchenne型筋ジストロフィー（DMD）患者12名およびBecker型筋ジストロフイー（BMD）患者7名、およびPM患者8名、FCMD患者3名を対象とした。1次抗体としてウサギ抗ヒトHPGDS抗体を用いた。2次抗体は抗ウサギビオチン化IgG抗体を用い、ABC試薬（Vector）を用い、peroxidase活性をDABにて可視化した。また連続切片を用いてHematoxylin Eosin（HE）染色およびGomori-trichrome染色を施行した。筋生検に際しては患者本人又は家族の同意を書面で得た後に施行した。

HPGDS染色陽性細胞が認められた割合は、DMD患者12名中6名（50%）、PM患者8名中5名（63%）であった。一方、BMD患者およびFCMD患者ではHPGDS染色陽性細胞は認められなかった。BMD患者では壊死線維は少数で、再生線維が多く、壊死が集簇している筋束は認められなかった。FCMD患者では殆どの筋線維が壊死の進行した末期のもので、壊死初期の筋線維はなかった。DMD患者の生検筋では、壊死が集簇している筋束においてHPGDS陽性細胞が集まっていた。また胞体が大きく、リンパ球の浸潤が少ない壊死の初期と考えられる線維で、陽性となることが多かった。それに対して、壊死が始まる前のOpaque線維や再生線維が出現している筋束および結合織や血管周囲にリンパ球が浸潤している筋線維においてはHPGDSの発現を認めなかった。

[総括]

HPGDSは筋線維の壊死の初期の段階で発現していることが判明した。また筋線維におけるHPGDSの発現はジストロフィン異常症に特異的ではなく、筋線維が壊死する疾患に共通であり、壊死が集簇する筋束に多く発現した。DMDおよびBMD患者の筋組織でPhospholipaseA2（PLA2）活性が上昇していたが、筋病変を生じていない胎児

筋ではPLA2活性の上昇は認められなかったという報告、またDMD患者由来の筋芽細胞培養上清にprostaglandin E2が認められたという報告がある。これらの報告から筋細胞の壊死・再生へのeioosanoidsの関与が示唆される。一方、mast cellはHPGDSを発現して、ProstaglandinD2（PGD2）を産生することが知られている。さらにジストロフィン異常症の筋の線維化とmast cell浸潤が相関するとの報告があることからPGD2が病態へ関与している可能性が考えられる。一方、DMD患者の一部ではcorticosteroid投与により筋酵素の値が低下すると共に臨床的にも改善がみられた報告がある。またcorticosteroidはprostaglandin合成酵素のプロテアーゼや蛋白合成を抑制するという報告がある。DMD患者におけるcorticosteroid投与による病勢の改善とHPGDSの出現には関連がある可能性がある。

これらの研究によりDMD患者に対してHPGDSの特異的な阻害剤を用いるといった治療法の理論的な裏付けを行うことができる。そのような観点からも今回のHPGDS陽性線維と筋線維壊死の関連は壊死のメカニズムを解明する上で重要な所見であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本研究はジストロフィン異常症患者、多発性筋炎、先天性福山型筋ジストロフィーの生検筋組織におけるprostaglandin合成酵素群であるHematopoietic Prostagranjin D synthase（HPGDS）の発現を免疫組織化学的手法を用いて検討することにより、筋線維壊死とprostaglandin合成系の関係について研究を行ったものである。HPGDSは筋線維壊死の初期の段階で発現していることが判明した。また筋線維におけるHPGDSの発現はジストロフィン異常症に特異的ではなく、筋線維が壊死する疾患に共通であり、壊死が集束する筋束に多く発現した。筋線維壊死のメカニズムを解明する上で重要な所見であると考えられた。筋線維の壊死とHPGDSの関係を研究した報告はなく、学位の授与に値すると考えられる。