

論文の内容の要旨

氏名：末 吉 純 久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト動脈硬化性病変における peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α および PPAR- γ の発現増加

【目的】ペルオキシゾーム増殖薬活性化受容体(Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: PPARs)は脂質代謝、グルコースの恒常性維持機構、炎症応答、およびその他の生物学的反応に関わる遺伝子の制御を行う核内受容体スーパーファミリーに属するリガンド依存的な転写制御因子である。本研究はヒト粥状硬化の発症の機構を解明するのを目的として、粥状硬化性病変における PPAR サブタイプの mRNA とタンパク質の発現およびこの発現と血管内膜細胞の増殖活性およびマクロファージ浸潤との関連を調べた。

【方法】剖検 35 症例から大動脈を採取し、一つの病変を二分割した。一片は Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction 法あるいは Western blotting 法により PPARs mRNA あるいはタンパク質発現を調べ、他片は組織学的検索に用いた。組織学的にび慢性内膜肥厚(diffuse intimal thickening: DIT)、脂肪線条および粥腫の3つの型に分類して、抗 PPAR- γ 抗体、抗 CD68 抗体、抗 Ki67 抗体を用いた免疫組織化学的染色を実施した。

【結果】PPAR- α および PPAR- γ mRNA は、DIT に比べ粥腫と脂肪線条に高頻度に発現し、それらの発現レベルも有意に高かった。粥腫と脂肪線条の両者において、PPAR- α mRNA 発現レベルは PPAR- γ mRNA 発現レベルと相関していた。粥腫の PPAR- γ タンパク質発現レベルは、DIT における発現レベルより有意に高かった。PPAR- γ タンパク質は粥腫の主にマクロファージの核に認められたが、単核球、内膜平滑筋細胞および血管内皮細胞の核内にも局在した。粥腫では内膜細胞増殖活性が有意に増加したが、この増殖と PPAR- α および PPAR- γ mRNA 発現は関連しなかった。DIT および脂肪線条の両者において、PPAR- α および PPAR- γ mRNA 発現と内膜に浸潤したマクロファージ数との関連は認めなかった。

【考察】粥腫において、PPAR- α および PPAR- γ mRNA 量は DIT に比較して有意に増加し、脂肪線条から粥腫へと重症化するにつれて増加する傾向が見られた。また、脂肪線条と粥腫において PPAR- α の発現は PPAR- γ の発現と相関関係が見られた。さらに、粥状硬化性病変における PPAR- γ 発現増加は主にマクロファージに認められたが、血管内膜のマクロファージ浸潤と相関関係が見られないことから、ある特定のマクロファージのみが PPAR- γ を発現していることが示唆された。また、PPARs は細胞増殖を調節するといわれているが、マクロファージの増殖とは関連しなかった。

【結論】PPAR- α および PPAR- γ 発現増加は粥腫の形成と関連すること、PPAR- γ 発現増加は動脈硬化性病変進展過程の早期から関与することを示唆している。