

論文の内容の要旨

氏名：原 田 篤

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：大動脈解離における血管平滑細胞の分子病理学的特性の検討

【背景】

大動脈解離は、いずれも大動脈壁の脆弱性が関与しており、突然死の原因となる致死率の高い疾患群である。

マルファン症候群などの一部の結合組織病を除き、これらの病態形成のメカニズムは不明な点が多い。血管壁を構成している主要な細胞である血管平滑筋細胞は、血管壁の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。

【目的】

本研究は手術及び病理解剖症例から得られた大動脈壁組織を用いて、血管平滑筋細胞のフェノタイプや発現分子を検討し、その病態解明や新規治療の開発を目的とする。

【方法】

大動脈解離緊急手術中に切除された解離近傍の大動脈組織 (n=35)、対照として病理解剖で得られた大動脈 (n=19)を以下に用いた。

1. 組織切片用のホルマリン固定検体

α -SMA (α -smooth muscle actin)、smoothelin、SM-MHC (smooth muscle myosin heavy chain)の免疫組織化学を施し、組織切片上で大動脈中膜における目的分子の分布を検討した。画像解析ソフト Image J を用い、100 倍 1 視野における陽性面積を検討した。また解析する視野は 1 標本中で最も陽性細胞の発現が高いと思われる 3 視野を選んだ。smoothelin、SM-MHC、 α -SMA の陽性面積を算出し、それぞれの切片の smoothelin、SM-MHC の陽性面積の割合を、 α -SMA の陽性面積を分母にして比を取り、標準化、1 検体ごとに 3 視野の平均を取った。

2. 蛋白抽出用の凍結保存検体 (n=35)

Gelatin zymography で、pro MMP (matrix metalloproteinase)-9、pro MMP-2、MMP-2 の酵素活性の測定を行った。

【結果】

解離群において高分化な血管平滑筋細胞のマーカーである smoothelin、SM-MHC が対照群と比較し、有意に高発現していた。また偽腔閉塞型の解離症例と比較し、偽腔開存型の解離症例で SM-MHC が有意に高発現していた。これらの結果は既知の報告とは相反する結果を認め、大動脈壁にかかるストレスが強いほど、大動脈の血管平滑筋は高分化な表現型に傾くことが示唆された。また対照群と比較し、解離群において pro MMP-2、MMP-2 が高発現しており、解離の発生機序に MMP の活性が関与しているというこれまでの報告と一致する結果が得られた。

【結論】

本研究では大動脈解離の中膜平滑筋細胞で高分化平滑筋細胞マーカーである smoothelin、SM-MHC が有意に高発現していること、また高発現を示す因子を示唆することができた。大動脈壁に対するある種のストレスでは生体内において、脱分化した平滑筋細胞が高分化な平滑筋細胞への形質転換が起こりうることを初めて示すことができた。本研究によって大動脈中膜平滑筋細胞の高分化な形質の獲得が解離の発症や進展予防となる可能性がある。