ヒト大動脈粥状硬化におけるマトリックスメタロプテアーゼの免疫組織化学的および生化学的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15360

学位授与番号	医博甲第1203号
学位授与年月日	平成8年3月18日
氏　　名	塚　　正彦
学位論文題目	ヒト大動脈粥状硬化におけるマトリックスメタロプロテアーゼの免疫組織化学的および生化学的研究
論文審査委員	主査　教授　中西功夫
	副査　教授　岡田保典
	教授　中沼安二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

動脈硬化の発生・進展に伴う内膜マトリックスの改築や進行した病変における動脈壁の破壊にはマトリックス成分の分解が必須である。

本研究ではさまざまな大動脈粥状硬化病変（新生児を含む50剖検症例より得られた大動脈を正常，びまん性内膜肥厚，脂肪斑，線維性硬化巣，粥腫性硬化巣，複合病変，粥腫性硬化巣の肩，線維性被膜内，外側部，粥腫に区分けして）についてマトリックスメタロプロテアーゼ（MMPs）とそのインヒビター（TIMPs）の分布・変動を免疫組織化学的ならびに生化学的に検討した。得られた結果は次のように要約される。

1．免疫組織化学的には，MMP-1はびまん性内膜肥厚と進行病変とくに粥腫性硬化巣に発現，MMP-2はすべての病変において恒常的に陽性であった。MMP-3は進行病変の泡沫細胞に陽性にすぎなかった。MMP-9は新生児大動脈や初期病変ではほとんど陰性であったが粥腫性硬化巣の被膜や粥腫辺縁部，複合病変には強い陽性の細胞をみた。TIMP-1，2共に恒常的に紡錘形細胞に陽性であった。

2．免疫二重染色を施して細胞種を同定すると，MMP-1，2，3，9およびTIMP-1，2いずれもマクロファージおよび泡沫化した平滑筋細胞に陽性であった。

3．組織培養上清をゼラチンザイモグラフィーで調べるとMMP-9，潜在型MMP-2，活性型MMP-2の産生を確認することができた。エラスチンザイモグラフィーでも同様の結果が得られたが，進行病変でMMP-9の発現が特に強かった。

4．培養上清中のMMPsとTIMPsをサンドイッチイムノアッセイで定量し，MMPs／TIMPsのモル比で比較すると，新生児症例と複合病変でMMPsが優位であった。

5．基質消化試験では，粥腫および線維性被膜外側にはエラスチン分解活性が，複合病変においてはコラーゲン分解活性が，また粥腫性硬化巣にはゼラチン分解活性が有意に高かった。

以上の結果から，平滑筋細胞およびマクロファージの産生するMMPsが動脈硬化の進展に伴う内膜マトリックスの改築に重要な役割を果たしていること，また，MMP-1とMMP-9の過剰発現とTIMPとの不均衡が生じて粥腫の拡大，組織破壊を引き起こしていることが推定された。審査においては，ヒト大動脈硬化病変を多面的に精査し，血管病理学に寄与する労作であると評価された。