

学位授与番号	医博乙第1511号
学位授与年月日	平成11年12月15日
氏名	原田 猛
学位論文題目	大動脈瘤形成機序に関する実験的ならびに臨床的研究
論文審査委員	主査 教授 渡邊 洋 宇 副査 教授 三輪 晃 一 教授 中西 功 夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

腹部大動脈瘤は、殆どが動脈硬化性である。しかし動脈硬化症が、何故、一方では閉塞性疾患をきたし、他方では動脈瘤を形成するかについては未だ不明である。大動脈瘤は細胞外マトリクス成分の破壊に伴う動脈壁の脆弱化によって生ずる。マトリクス分解酵素カスケードの初期因子として、u-PA は組織構築、破壊に関与することが明らかにされている。本研究では大動脈瘤形成において u-PA の果たす役割を検討した。

実験的研究としてラットを用い腹部大動脈に u-PA, t-PA, プラスミン, チオグリコレートを1時間滲透させた。

臨床的研究としては大動脈壁組織の培養上清を用いエラスターゼ活性, ザイモグラフィ, u-PA, t-PA, PAI-1量の測定および免疫組織染色を行った。得られた結果は次の通りである。

- 1) ラットの試験にて、チオグリコレート加プラスミン及びチオグリコレート加 u-PA の群に全例瘤化が認められた。その他のラットでは変化を認めなかった。
- 2) ラット腹部大動脈組織内に MMP-9, MMP-2の活性が認められ動脈瘤化ラットでは経過と共に MMP-9, MMP-2の活性が増強し減弱した。
- 3) ヒト腹部大動脈組織の培養上清中のエラスターゼ活性は、動脈瘤径 6 cm未満群が 6 cm以上群および閉塞性動脈硬化性病変群より有意にエラスターゼ活性が高く認められた。
- 4) ヒト大動脈瘤中膜組織の培養上清における u-PA 量は、大動脈瘤と閉塞性動脈硬化病変間では有意差は認められなかったが、瘤径 6 cm未満の大動脈瘤群では閉塞性動脈硬化病変に比べて有意に高値を示した。大動脈瘤群内での比較では瘤径 6 cm未満群が有意に高値を示した。t-PA 量は各間に有意差は認められなかった。大動脈瘤壁の PAI-1量は閉塞性動脈硬化病変より有意に高値を示した。PAI-1量は瘤径との相関は認められなかった。
- 5) u-PA, u-PAR, t-PA, PAI-1はヒト腹部大動脈組織の泡沫細胞, 紡錘形細胞, 類円形細胞に認められ、2群間に差はなかった。

以上、実験的にラットにおいて u-PA で瘤作製が可能であったこと、及び、臨床的に動脈瘤初期病変と考えられる瘤径が 6 cm以下の大動脈瘤中膜組織中に u-PA 量の増加が認められ、かつエラスターゼ活性が上昇していたことから u-PA が大動脈瘤形成の一因であると考えられた。

以上、本研究は大動脈瘤発生の機序を動物実験にて明らかにしたものであり、血管外科学に貢献する価値ある研究と評価された。