

学位授与番号	医博甲第1171号		
学位授与年月日	平成7年3月25日		
氏名	笠島 史成		
学位論文題目	ヒト動脈硬化性大動脈瘤におけるマトリックスメタロプロテアーゼ －その発現・局在と大動脈瘤形成における役割－		
論文審査委員	主査	教授	渡邊 洋宇
	副査	教授	中西 功夫
		教授	岡田 保典

内容の要旨及び審査の結果の要旨

動脈硬化性病変の多くは内膜肥厚による狭窄である。しかし大動脈瘤では何故逆に拡張性病変が発生するのかは不明である。大動脈は中膜に存在する弾性線維、膠原線維などの細胞外マトリックスによって形状が維持されている。最近、癌の浸潤、転移、関節疾患などでマトリックス分解酵素、マトリックス・メタロプロテアーゼ (MMP) の関与が注目されている。本研究では大動脈瘤発生におけるMMPの関与について、ヒト腹部大動脈瘤壁組織30列を対象とし、他の狭窄性病変 (同じ部位の粥状動脈硬化巣13例、さらに剖検例で得られた慢性性内膜肥厚8例) の比較により検討し、大動脈瘤の発生機序を解明した。結果は以下のように要約される。

- 1) 光学および電子顕微鏡にて、大動脈瘤壁中膜に著明な弾性線維の崩壊像が観察された。
- 2) 免疫組織化学上、大動脈瘤壁にMMP-1, 2, 9, TIMP-1, 2の存在が認められた。なかでもMMP-1とMMP-9が対照と比較して増加しており、その産生細胞は主にマクロファージであった。
- 3) 組織培養上清によるゼラチンザイモグラフィでは、潜在型MMP-9と思われる92kDaのバンドが大動脈瘤壁において幅広く出現し、特に瘤径の小さいもの (すなわち成長過程にある動脈瘤) ほど幅広い傾向があった。中間型MMP-2と思われる66kDaのバンドはほぼ一定であった。 α -エラスチンザイモグラフィの結果も同様であった。
- 4) ^{14}C -ゼラチンを基質として測定した組織培養上清のゼラチン分解活性は、瘤径との間に、 $Y=7.037-0.674X$ の有意な相関があった。また、瘤径6cm未満の大動脈瘤壁は、6cm以上のものよりも有意に高い活性を有していた。前者は、慢性性内膜肥厚と比較しても有意に高いゼラチン分解活性を示した。
- 5) サンドイッチタイムノアッセイで測定した培養上清中のMMP-1量は、大動脈瘤壁が粥状動脈硬化巣よりも有意に高値を示していた。また、MMP-9量は、大動脈瘤壁が慢性性内膜肥厚よりも有意に高値であった。

これらの結果から大動脈瘤壁においてはMMP-1およびMMP-9が増加しており、特にマクロファージから産生されるMMP-9が、エラスチンおよび他の細胞外マトリックス成分を分解することによって大動脈瘤発生、特に瘤形成の初期過程で重要な役割を果たしていることが示唆された。

以上、本研究は大動脈瘤の発生機序と進展機構を明らかにしたものであり、血管外科学に寄与する貴重な研究と評価された。