

論文審査の結果の要旨

申請者氏名 池上 仁

中膜壊死と外膜の炎症を特徴とする壊死性動脈炎は、ヒトや動物でもしばしば認められ、発症機序として血管壁への物理的傷害が挙げられている。壊死性動脈炎は、多様な化学物質、特に血管拡張剤によって実験動物に誘発されることが知られている。化学物質誘発壊死性動脈炎は、化学物質による中膜傷害の結果、中膜壊死が生じ、これに反応して外膜炎がおこると考えられているが、その病理学的性状と進展過程、特に炎症反応の性状と推移に関する知見はほとんどない。本研究では、血管拡張剤誘発動脈炎を対象に、血漿因子やサイトカインの動態を含む炎症反応の性状とその経時的推移の詳細を明らかにすることを目的に病理組織学および免疫組織化学的検索を行った。

1. Fenoldopam 誘発ラット動脈炎の病理組織学および免疫組織化学的性状

血管拡張作用を有する Dopamine agonist, fenoldopam を F344 ラットに 24 時間静脈内持続投与し、腸間膜動脈、臍動脈および精巣動脈に一過性の壊死性動脈炎を惹起した。炎症細胞のマーカーである ED-1 (マクロファージ)、CD3 (T 細胞)および CD20 (B 細胞)ならびに IgG、IgM および C3 に対する抗体を用いて免疫組織化学的検索を実施した。

中膜平滑筋細胞の顕著な壊死および出血が投与終了直後から 1 日後 (1D) にかけて観察されたが、この変化は 7D にはほぼ消失した。外膜の炎症細胞浸潤は投与終了直後には軽度であったが、3 および 5D には顕著になり、線維芽細胞とコラーゲンの増加を伴っていた。外膜の炎症細胞浸潤は 7D には減弱し、14D には終息した。3 および 5D の外膜の炎症細胞浸潤の増強に一致して ED-1 陽性細胞の顕著な増数がみられたが、CD3 陽性細胞および CD20 陽性細胞は試験期間を通じて少数認められたに過ぎなかった。IgG、IgM、C3 ならびに fibrin の沈着が投与終了直後および 1D に中膜壊死領域にみられ、14D には消失した。さらに 3 および 5D には外弾性板に間隙がみられ、間隙周囲の外膜には IgG、IgM および fibrin の沈着が確認されたが、7D にはこの間隙は認められなくなった。また、1 および 3D に内皮細胞の肥大が観察された。肥大した内皮細胞の細胞質は von Willebrand factor (vWF) および factor VIII に対して陽性であった。電子顕微鏡検索では、粗面小胞体の増数および核小体の腫大が認められた。

上述した所見から、外膜における炎症反応は血漿因子が外弾性板の間隙から外膜に漏出したことにより増強されたものと考えられた。また、IgG、IgM 等の血漿因子は炎症のピークに一過性に認め

られたことから、免疫複合体の形成はほとんど起こっていないものと考えられた。内皮細胞の肥大は内皮細胞における vWF および factor VIII 蛋白の合成亢進と関連している可能性が示唆された。また、内皮細胞における vWF および factor VIII 蛋白の合成亢進は、中膜壊死および出血に反応して惹起されたものと考えられた。

2. Fenoldopam および Theophylline 誘発ラットにおける炎症性サイトカインの動態

種々の炎症性疾患において炎症局所の浸潤細胞で inducible type of nitric oxide synthase (iNOS) の発現増強が観察されることから、iNOS は炎症過程に深く関与していると考えられている。しかし、動脈炎の進展過程における iNOS の発現動態に関する報告は乏しい。一方で、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) および basic fibroblast growth factor (bFGF) が iNOS の発現を抑制する可能性が示唆されている。本研究では、2種類の血管拡張剤 (fenoldopam, theophylline) をラットに投与して動脈炎を誘発し、iNOS、bFGF および TGF- β 1 の発現動態を免疫組織化学的に検索した。

fenoldopam を単独で 24 時間静脈内持続投与、または fenoldopam 24 時間静脈内持続投与後、引き続いて theophylline を反復経口投与することにより、持続性の動脈炎を惹起した。iNOS の発現は fenoldopam 投与後 5 および 8D に外膜内層の ED-1 陽性細胞で、また bFGF は 1 および 3D に外膜の ED-1 陽性細胞で、それぞれ顕著に認められた。iNOS の発現のピーク時に外膜に浸潤した単核細胞で nitrotyrosine (iNOS の代謝産物) が検出された。TGF- β 1 の発現は 5D 以降に少数の ED-1 陽性細胞で認められたに過ぎなかった。これらの現象は theophylline の投与とは無関係であった。

以上のことから、iNOS の発現は bFGF の発現がピークに達した後に増強されることが示され、炎症初期に bFGF が iNOS の発現を抑制した可能性が示唆された。また、iNOS、bFGF の発現および病理組織学的変化を併せ考えると、iNOS の発現は中膜平滑筋壊死よる可能性が高いと考えられた。さらに、bFGF の発現は外膜における線維芽細胞増殖に深く関与しているものと思われた。

以上、ラットにおける血管拡張剤誘発動脈炎に関する病理組織学的および免疫組織化学的研究によって、物理的中膜傷害を契機とする壊死性動脈炎の病理学的性状と進展過程、特に炎症反応に関する詳細な情報を得ることが出来た。本血管炎モデルは、ヒトや動物で観察される壊死性動脈炎の進展過程を解析する基本的なモデルとして有用であると考えられた。よって審査委員一同は本論文が博士 (獣医学) の学位を授与するに値するものと認めた。