

川原 一郎 論文内容の要旨

主 論 文

The expression of vascular dendritic cells in human atherosclerotic carotid plaques
(ヒトの動脈硬化性頸動脈粥腫における血管性樹状細胞の発現について)

(川原一郎、北川直毅、堤圭介、永田泉、林徳眞吉、小路武彦)

(Human pathology, 38 巻 9 号 1378-1385 2007 年)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
(主任指導教員：永田泉 教授)

緒 言

頸部頸動脈狭窄症は、脳梗塞発症の危険性を有する重要な疾患であるが、近年では、その狭窄度に加えて、プラークの性状がより重要視されるようになった。いわゆるプラークの不安定化は虚血性イベントの発生と深く関与していると考えられており、マクロファージや T 細胞などの炎症細胞の浸潤は不安定化プラークの特徴のひとつと考えられている。一方、動脈硬化性病変においては、近年、免疫系の関与も注目されている。初期の免疫反応に関与する樹状細胞に関しては、種々の疾患においては広く知られているが、動脈硬化性病変に関する報告は比較的稀でその役割に関しては未だ十分な見解は得られていない。本研究においては、ヒト頸動脈プラークを用いて、血管性樹状細胞の発現を観察し、その役割について考察を行った。

対象と方法

頸動脈内膜剥離術にて得られた連続 26 症例 27 病変を対象とした (男性 23 病変、女性 4 病変/症候性 17 病変、無症候性 10 病変)。まず、線維性被膜 (FC: fibrous cap)、肩部 (PS: plaque shoulder)、中膜部 (M: media) を同定し AHA 分類に基づいてそれぞれのプラークを分類した。さらに、プラーク内における、炎症細胞の浸潤および新生血管の発現を免疫組織学的に評価した。樹状細胞の発現に関しては、画像分析装置を用いて、プラーク内 FC、PS (PS1/PS2)、M それぞれにおける陽性細胞の信号強度、さらにこれら 4 つの領域を合わせた平均信号強度を定量的に測定した。これらの結果をもとに臨床データと照らし合わせることで虚血性イベントとの関係を調査した。

結 果

得られた標本すべて進行性病変であった (AHA 分類 : type V-VI)。プラーク内には多数の新生血管が観察された。PS で樹状細胞の発現は最も高い値を呈した (13.11 ± 3.52 pixel value/mm²)。プラーク内出血などを有した病変 (AHA 分類 : type VI) では有しな

い病変(type V) と比べ有意に樹状細胞発現の信号強度は高く($p=0.0029$)、また、症候性病変では、無症候性病変と比べ有意にその信号強度は高い値を呈した($p=0.0004$)。樹状細胞、炎症細胞はしばしば新生血管周囲において観察され、特に樹状細胞と T 細胞は直接隣接した状態で観察された。

考 察

動脈硬化性病変は、以前より慢性炎症性病変であるという概念が定説として存在しており、炎症細胞に焦点を合わせた数多くの研究がなされ、プラーク内での炎症細胞浸潤は不安定化と深く関わっていると考えられている。さらに、炎症細胞から放出される種々のサイトカインもプラークの不安定化に寄与している。樹状細胞は、未熟な T 細胞を刺激することで初期の免疫反応に関与する抗原提示能の高い細胞であることで知られているが、動脈硬化病変においてのその役割に関しては報告例も少なく未だ十分には理解されていない。本研究において、樹状細胞は新生血管周囲に T 細胞と隣接した状態で観察されており、これは、樹状細胞による直接的な T 細胞の活性化を示唆する所見である。また、樹状細胞は新生血管周囲にしばしば多く観察され、これは新生血管が炎症細胞や脂質成分のみならず樹状細胞においても流入管の働きをしているものと推測される。肩部はプラーク破綻の危険性が高い箇所であるとされるが、樹状細胞の発現は肩部に多く、プラークの不安定化と深く関わっているものと考えられる。さらに、症候性病変やプラーク内出血などを有した病変では、優位にその発現は高く虚血性イベントと深く関わっているものと考えられる。動脈壁における樹状細胞の働きは、ある種の抗原によって活性化され免疫系を誘導し、T 細胞を直接活性化することで動脈硬化を進行させるものと推測される。動脈硬化性頸動脈病変に関しては、その不安定化は様々な因子によって決定されるが、炎症系の反応に加え、免疫系の反応は非常に重要である。