



# Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis

森田, 宏紀

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2001-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲2335

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1002335>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【111】

氏 名・(本 籍) 森田 宏紀 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 博い第1349号

学位授与の 要 件 学位規則第4条第1項該当

学位授与の 日 付 平成13年3月31日

【学位論文題目】

**Abundant Expression of platelet-Derived Growth Factor in Spiral Arteries in Decidua Associated with Pregnancy-Induced Hypertension and its Relevance to Atherosclerosis**

妊婦高血圧症の脱落膜螺旋動脈における血小板由来増殖因子の局在と粥状化病変への関与

審 査 委 員

主査 教授 丸尾 猛

教授 尾原 秀史 教授 横山 光宏

## 1. 緒 言

血小板由来増殖因子 (Platelet-derived growth factor : PDGF) は血小板より発見されたが、血小板以外のマクロファージ、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞からも産生されることが明らかとなった。また、PDGF は血管平滑筋や線維芽細胞の増殖因子として、特に動脈硬化の成因としての創傷治癒説において中心的役割を果たすことが指摘されている。つまり動脈硬化の主たる病態である血管平滑筋細胞の増殖および遊走に PDGF が中心となって関与することが示唆されている。一方、妊娠高血圧症では、その特徴的胎盤病理所見として螺旋動脈における急性粥状化病変 (acute atherosclerosis) がある。これは血管壁のフィブリノイド壊死と脂肪を貪食したマクロファージの浸潤を特徴的組織所見とするもので、子宮筋層および脱落膜の螺旋動脈で認められる。従来より、妊娠高血圧症における PDGF の関与に関しては、胎盤の絨毛細胞を中心として検討がなされてきたが、本研究では母体由来である脱落膜に着目し、妊娠高血圧症の成因としての脱落膜螺旋動脈硬化様病変における PDGF の役割につき検討を行った。

## 2. 方 法

インフォームドコンセントを得た妊婦より内科疾患を合併しない単胎、初産婦 70 名を対象とし 3 群に分類した。A 群 (n=10) は重症妊娠高血圧症を合併した症例とし、妊娠高血圧症の診断は米国産婦人科学会 (ACOG) の判定基準に準じた。B 群 (n=30) は絨毛羊膜炎を認めない 34 週以前の早産症例とし胎盤の免疫組織化学的検討用のコントロールとした。C 群 (n=30) は正常妊婦群で血中 PDGF、 $17\beta$  エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4) 濃度測定用のコントロールとした。A, B, C 群の間で平均年齢、検体採取時 (採血時または胎盤採取時) の妊娠週数には有意な差を認めなかった。

### ①血清 PDGF、E2、P4 濃度の測定

A 群と C 群について血清 PDGF 濃度を EIA 法で、E2、P4 濃度を RIA 法で測定した。

### ②胎盤脱落膜における PDGF 局在の免疫組織化学的検討

A 群と B 群の分娩時に得られた胎盤を用いて脱落膜のパラフィン包埋切片を作製し、抗 PDGF 抗体を用いて Labeled streptavidin biotin (LSAB) 法で免疫組織化学的に PDGF の局在を検討した。

### ③血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cell) 増殖能の検討

ヒト臍帯動脈平滑筋細胞をステロイドを含まない培地に播種し、40～50%の飽和度となった時点でPDGF(10ng/ml), E2(10～100ng/ml), P4(10～500ng/ml)を単独または同時添加した。その後さらに48時間培養し、血管平滑筋細胞増殖能をLSAB法を用いてproliferating cell nuclear antigen(PCNA)発現を指標として免疫組織化学的に検討した。

### 3. 結 果

#### ①血清PDGF、E2、P4濃度の測定

血清PDGF濃度は重症妊娠高血圧症群(A群)で正常妊婦群(C群)に比し有意に高値を示した。血清E2濃度はA群ではC群より有意に低値であった。血清P4濃度はA群とC群で有意な差を認めなかった。

#### ②胎盤脱落膜におけるPDGF局在の免疫組織化学的検討

正常血圧早産群(B群)の脱落膜螺旋動脈に比しA群では螺旋動脈血管平滑筋細胞に強いPDGFの局在を認めた。その部位はH-E染色で認められた粥状化病変部に一致した。

#### ③血管平滑筋細胞増殖能の検討

血管平滑筋細胞培養系においてPCNA免疫染色陽性率は10ng/mlのPDGF単独添加により無添加のコントロール群に比して有意に増加し、また10ng/mlのE2単独添加により有意に低下した。PDGF単独添加により増加したPCNA免疫染色陽性率は、PDGFとE2の同時添加により濃度依存的に低下した。

### 4. 考 察

重症妊娠高血圧症妊婦では正常血圧妊婦に比して脱落膜螺旋動脈平滑筋細胞におけるPDGFの局在が増加した。さらに重症妊娠高血圧症におけるPDGF局在はH-E染色で動脈硬化様病変を示す部位に一致した。これらの知見から妊娠高血圧症ではPDGFが螺旋動脈における血管平滑筋細胞増殖に関与していることが示唆された。正常妊婦に比して重症妊娠高血圧症妊婦で血清PDGF濃度が有意に高値となったことから、妊娠高血圧症では局所的なPDGFの増加とともに全身的にもPDGFが増加していることが明らかになった。血管平滑筋細胞のPCNA陽性率はPDGF単独添加によって増加し、E2単独添加により低下したことより、PDGFは血管平滑筋細胞の増殖を促進するのに対し、E2は逆に抑制することが明らかとなった。事実、PDGF単独添加によって増

加した血管平滑筋細胞の PCNA 陽性率は PDGF と E2 の同時添加により濃度依存的に低下した。妊娠高血圧症では、正常妊婦に比して E2 レベルが低い内分泌環境にあるため、その血管平滑筋細胞増殖能は PDGF によって促進されやすくなることが示唆された。以上より、PDGF は血管平滑筋細胞の増殖促進を介して、螺旋動脈粥状化という妊娠高血圧症の病態形成に密に関与することが推察された。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 1355 号	氏名	森田 宏紀
論文題目	<p>Abundant expression of platelet-derived growth factor in spiral arteries in decidua associated with pregnancy-induced hypertension and its relevance to atherosclerosis</p> <p>妊婦高血圧症の脱落膜螺旋動脈における血小板由来増殖因子の局在と粥状化病変への関与</p>		
審査委員	<p>主 査 丑 尾 猛</p> <p>副 査 折 山 文 彦</p> <p>副 査 尾 原 希 実</p>		
審査終了日	平成 13 年 3 月 5 日		

（要旨は1, 000字～2, 000字程度）

血小板由来増殖因子 (Platelet-derived growth factor : PDGF) は血管平滑筋や線維芽細胞の増殖因子であり、特に動脈硬化の成因としての創傷治癒説において中心的役割を果たすことが指摘されている。つまり動脈硬化の主たる病態である血管平滑筋細胞の増殖および遊走に PDGF が中心となって関与することが示唆されている。一方、妊娠高血圧症ではその特徴的胎盤病理所見として螺旋動脈における急性粥状化病変 (acute atherosclerosis) がある。本研究では母体由来である胎盤脱落膜に着目し、妊娠高血圧症の成因としての脱落膜螺旋動脈硬化様病変における PDGF の役割につき検討を行った。

インフォームドコンセントを得た妊婦より内科疾患を合併しない単胎、初産婦 70 名を対象とし 3 群に分類した。A 群 (n=10) は重症妊娠高血圧症を合併した症例とし、妊娠高血圧症の診断は米国産婦人科学会 (ACOG) の判定基準に準じた。B 群 (n=30) は 34 週以前の早産症例とし胎盤の免疫組織化学的検討用のコントロールとした。C 群 (n=30) は正常妊婦群で血中 PDGF、 $17\beta$  エストラジオール (E2)、プロゲステロン (P4) 濃度測定用のコントロールとした。

血清 PDGF 濃度を EIA 法で、E2、P4 濃度を RIA 法で測定した。PDGF の局在の検討は、分娩時に得られた胎盤より作製した脱落膜のパラフィン包埋切片を用い、抗 PDGF 抗体を用いて Labeled streptavidin biotin (LSAB) 法で免疫組織化学的に検討した。血管平滑筋細胞増殖能の検討のため培養ヒト臍帯動脈平滑筋細胞に PDGF (10ng/ml)、E2 (10~100ng/ml)、P4 (10~500ng/ml) を単独または同時添加した。その後 48 時間培養し LSAB 法を用いて PCNA 発現を指標として血管平滑筋細胞増殖能を免疫組織化学的に検討した。

血清 PDGF 濃度は A 群で C 群に比し有意に高値を示し、血清 E2 濃度は A 群では C 群より有意に低値であった。一方、血清 P4 濃度は A 群と C 群で有意な差を認めなかった。B 群に比し A 群では螺旋動脈血管平滑筋細胞に強い PDGF の局在を認め、その部位は H-E 染色で認められた粥状化病変部に一致した。血管平滑筋細胞培養系において PCNA 免疫染色陽性率は 10ng/ml の PDGF 単独添加により無添加のコントロール群に比して有意に増加し、また 10ng/ml の E2 単独添加により有意に低下した。PDGF 単独添加により増加した PCNA 免疫染色陽性率は、PDGF と E2 の同時添加により濃度依存的に低下した。

重症妊娠高血圧症妊婦では正常血圧妊婦に比して脱落膜螺旋動脈平滑筋細胞における PDGF の局在が増加した。さらにその局在は H-E 染色で動脈硬化様病変を示す部位に一致した。これらの知見から妊娠高血圧症では PDGF が

螺旋動脈における血管平滑筋細胞増殖に関与していることが示唆された。正常妊婦に比して重症妊娠高血圧症妊婦で血清 PDGF 濃度が高値となったことから、妊娠高血圧症では局所的な PDGF の増加とともに全身的にも PDGF が増加していることが明らかになった。血管平滑筋細胞の PCNA 陽性率は PDGF 単独添加によって増加し、E2 単独添加により低下したことより、PDGF は血管平滑筋細胞の増殖を促進するのに対し、E2 は逆に抑制することが明らかとなった。事実、PDGF 単独添加によって増加した血管平滑筋細胞の PCNA 陽性率は PDGF と E2 の同時添加により濃度依存的に低下した。妊娠高血圧症では、正常妊婦に比して E2 レベルが低い内分泌環境にあるため、その血管平滑筋細胞増殖能は PDGF によって促進されやすくなることが示唆された。以上より、PDGF は血管平滑筋細胞の増殖促進を介して、螺旋動脈粥状化という妊娠高血圧症の病態形成に密に関与することが推察された。

本研究は妊娠高血圧症の成因としての子宮脱落膜螺旋動脈の動脈硬化様病変における PDGF の役割を初めて明らかにしたものであり、従来から学説の疾患としてほとんど知られていなかった妊娠中毒症の成因の一端を解明したものとして、価値ある業績であると認める。よって、本研究は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。