

Pathological analysis of cell differentiation in cholesterol  
granulomas experimentally induced in mice  
(実験的に誘発したマウスのコレステリン肉芽腫における  
細胞分化に関する病理学的検討)

坂井 謙三

松本歯科大学 大学院歯学独立研究科 硬組織疾患制御再建学講座  
(主指導教員：川上 敏行 教授)

松本歯科大学大学院歯学独立研究科博士（歯学）学位申請論文

Pathological analysis of cell differentiation in cholesterol  
granulomas experimentally induced in mice

KENZO SAKAI

*Department of Hard Tissue Research, Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University  
(Chief Academic Advisor : Professor Toshiyuki Kawakami)*

The thesis submitted to the Graduate School of Oral Medicine,  
Matsumoto Dental University, for the degree Ph. D. (in Dentistry)

【諸言】

コレステリン肉芽腫には多数のマクロファージと多核巨細胞が出現する。しかし、その細胞性格について、さらに、線維芽細胞や毛細血管内皮細胞がどこから供給されるのかなどの知見は乏しい。そこで、実験的にコレステリン肉芽腫を惹起させ、増殖する細胞種とその動態を明らかにすべく病理学的に検討した。

【材料・方法】

ddY マウス（7 週齢）と GFP 骨髄移植マウスを用い皮下にコレステリン10mg を埋入し、埋入 2 週間から最長 6 か月まで病理組織学的、免疫組織化学的、ならびに免疫蛍光二重染色により比較検討した。

【結果】

病理組織学的には ddY マウスと GFP 骨髄移植マウスを用いたがその病理組織像について相違はなかった。埋入 2 週例では、肉芽組織がコレステリン結晶の塊の周囲から一部を置換していた。その中心部は大きな不規則な形状の空隙として観察された。これらの細胞は主に、マクロファージや多核巨細胞であった。大きな空隙に接する内部に毛細血管はほとんどなかった。大きな空隙に接する部分ではマクロファージや多核巨細胞の核の染色性は極めて悪かった。3 週例では、さらに中心部に行くに従いマクロファージや異物巨細胞の増殖があったが細胞核の消失により細胞形態を有せず、ただコレステリン結晶を分割するような構造

とし観察された。3か月例では、器質化していた。これらの部には、線維芽細胞と膠原線維と毛細血管の増生があり、コレステリンの分割化が進んでいた。最外層には線維芽細胞が膠原線維の走向に増殖しており、毛細血管もみられた。6か月例では、中心にあった大きな不規則な形状のコレステリン結晶はほぼ線維芽細胞や膠原線維に置き換わっていた。最表層の被膜には、線維芽細胞と膠原線維と毛細血管が存在していた。免疫組織化学的検討では、CD68について、コレステリン空隙の周囲に増殖した円形の核を持つ細胞や多核の巨細胞は明確にCD68陽性を示した。埋入2週の増殖した肉芽組織の細胞はほぼすべてGFP陽性であった。肉芽組織内には、極めて少量の線維芽細胞と膠原線維が介在しており、その線維芽細胞はGFP陰性だった。しかし、6か月経過すると、マクロファージと多核巨細胞の間には、多量の線維性組織が入り込み、これらを分割していた。その膠原線維と線維芽細胞間と毛細血管が介在していた。この大部分はGFP陰性を示した。しかし、一部の紡錘形の核を持つ線維芽細胞はGFP陽性を示した。次に、CD31陽性細胞はほぼ肉芽組織の周辺部に限局していた。最外層の線維性組織内には内層と比べ多くのCD31陽性が認められた。免疫蛍光二重染色による検討では、GFP-CD68の組み合わせについて、CD68陽性のマクロ

ファージと異物巨細胞はGFP陽性を明確に示した。紡錘形細胞の一部にはGFPのみ陽性の細胞も存在していた。GFP-CD31の組み合わせでは、一部の血管内皮細胞はGFPとCD31の二重陽性を示した。

#### 【考察】

病理組織学的に埋入2週間例では、コレステリンの塊の残存による大きな空隙に接する部分ではマクロファージや多核巨細胞の核の染色性は極めて悪かった。これは、毛細血管がほとんど進入していないため細胞が壊死しているものと考えられた。3か月例では肉芽組織に置換していた。コレステリン空隙の周囲に増殖した円形の核を持つ細胞や多核の巨細胞は明確にCD68陽性を示した。興味深いのは、CD31陽性の血管内皮細胞のGFP陽性を呈するものが確認されたことである。今まで、血管内皮細胞が傷害刺激等により骨髓から移動してきた細胞から分化することに関して、若干の報告はあるが、これを明確に示したものはない。GFP-CD31の蛍光二重染色による検討では、形態学的に明瞭な血管において、両陽性の血管内皮細胞が認められ、移植骨髓細胞由来である事が判った。以上の結果、毛細血管内皮細胞も骨髓間葉細胞由来であることが明らかになった。今回の実験系では6か月という長期にわたって肉芽組織形成が継続的になされていたためであろう。