

論文の内容の要旨

論文題目 マウス腹腔マクロファージの β -VLDL 代謝
におけるアポ E および LDL 受容体の関与

氏名 ペレ ステファン (Stephane Perrey)

低比重リポタンパク受容体(LDLR)と、そのリガンドのひとつであるアポリポタンパク (アポ) E は、肝臓におけるリポタンパクの異化において重要な役割を果たしている。一方、アテローム性動脈硬化の病巣を構成する主要細胞のひとつである泡沫細胞は、主にマクロファージに由来することが知られている。このマクロファージも、肝細胞に匹敵する比較的大量のアポ E を分泌し、LDLR も発現していることが知られているが、泡沫細胞形成過程におけるこれらの蛋白の機能については不明な点が多い。そこで、本研究では、マクロファージの発現するアポ E と LDLR が泡沫細胞形成に果たす役割を明らかにするために、野生型マウス、LDLR ノックアウトマウス(KO)、アポ E KO から採取したリポタンパクや腹腔マクロファージ(MPM)を用いて、細胞におけるリポタンパク代謝を比較した。

高コレステロール食で飼育した LDLRKO とアポ E KO の血漿を比重 1.006 で超遠心して浮上したリポタンパク分画を、それぞれ E+ β -VLDL と E- β -VLDL として用いた。LDLR やアポ E の発現の有無にかかわらず、E- β -VLDL は MPM によってほとんど取り込まれず、細胞内のコレステロールエステル(CE)の生成もわずかに刺激するのみであった。一方、E+ β -VLDL は、野生型とアポ E KO 由来の MPM により取り込まれ、CE 生成を顕著に刺激した。しかし、LDLRKO 由来の MPM によっては取り込まれない。従って、MPM

による β -VLDL の取り込みには、LDLR とリポタンパク側のアポ E の両者が重要であると考えられた。

次に、MPM から分泌されるアポ E の意義について詳細に検討した。E+ β -VLDL と MPM を 4 時間インキュベーションした場合、アポ EKO 由来の MPM のほうが野生型の MPM に比較して 63%高い CE 生成促進活性を有した。一方、アポ EKO 由来の MPM における LDLR 蛋白の発現量はむしろ低下しており、それに合致して、E+ β -VLDL の細胞による取り込みも 26%低下していた。また、細胞から細胞外へのコレステロール放出には差が認められなかった。ところが、E+ β -VLDL 含まれる外来性のコレステロールからの CE 生成と、外来性に内因性を加えた全体の CE 生成は、アポ EKO 由来の MPM は野生型 MPM に比較して、それぞれ 2.8 倍と 1.5 倍高い活性を示した。

以上の結果から、アポ E 含有リポタンパクは、MPM においても主に LDLR によって細胞内へ取り込まれることが明らかになった。即ち、アポ E を認識するとされる LDLR 以外のリポタンパク受容体である、LDLR 関連蛋白(LRP)、VLDL 受容体、TG リッチリポタンパク受容体などの関与はあってもわずかと考えられた。更に、MPM から分泌されるアポ E は、リポタンパク粒子自体の取り込みには影響を与えないが、リポタンパク由来のコレステロールのエステル化に対しては阻害的に作用している可能性が示唆された。