

マクロファージの機能と疾患

内藤 眞・長谷川 剛・山本 尚・川崎 隆
 姜 淑英・大橋 瑠子・坂本 梓・加沢 敏弘
 岩渕 晴子・Alexander S. Savchenko
 今村 勝・櫻田 潤子・高野可赴人
 李 英敏・梅津 哉

新潟大学大学院医歯学総合研究科
 細胞機能講座分子細胞病理学分野（病理学第二講座）

Function of Macrophages and Macrophage - associated Disorders

Makoto NAITO, Go HASEGAWA, Takashi YAMAMOTO, Takashi KAWASAKI,
 Shuing JIANG, Riuko OHASHI, Azusa SAKAMOTO, Toshihiro KAZAWA,
 Haruko IWABUCHI, Alexander S. SAVCHENKO, Masaru IMAMURA,
 Junko SAKURADA, Kabuto TAKANO, Yingmin LI and Hajime UMEZU

Division of Cellular and Molecular Pathology,

Department of Cellular Function,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

Abstract

Macrophages exist in almost all animals. In vertebrates, primitive macrophages first develop in yolk sac hematopoiesis and differentiate into fetal macrophages. Monocytes are differentiated from hematopoietic stem cells in the late stage of fetal hematopoietic organs and bone marrow. Macrophages serve as an effector in metabolism and host defense. Depletion of macrophages severely reduced bilirubin production and host resistance to infection. Macrophage scavenger receptors are involved in host defense. Macrophage growth factors are critical for macrophage differentiation and function. In macrophage colony stimulating factor - deficient osteopetrotic mice, monocytes, tissue macrophages and osteoclasts are deficient. Granulocyte macrophage

Reprint requests to: Makoto Narro
 Department of Cellular Function
 Division of Cellular and Molecular Pathology
 Niigata University Graduate School of
 Medical and Dental Sciences
 1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
 Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科細胞機能講座分子
 細胞病理学分野 内藤 眞

colony stimulating factor - deficient mice develop alveolar proteinosis due to impaired surfactant catabolism by alveolar macrophages. Accumulation of glucocerebroside in macrophages in lysosomes produces Gaucher cells. Macrophages incorporate chemically modified low-density lipoprotein (LDL) and transform into foam cells. Binding oxidized LDL to liver X receptor α (LXR α) upregulates the expression of its target genes, which act as cholesterol removers from macrophages. Inflammatory signals downregulate the expression of LXR α and enhance lipid accumulation. Thus, macrophages play a pivotal role in metabolism and host defense.

Key words: atherosclerosis, Gaucher disease, GM-CSF, host defense, LXR α , macrophages, M-CSF, ontogeny, scavenger receptor

はじめに

マクロファージは旺盛な貪食作用を特徴とする単核細胞であり、小さな物質は貪飲 (pinocytosis) によって、大きな物質は貪食 (phagocytosis) によって取り込み、豊富な消化酵素を含むファゴゾームやライソゾーム内で消化、分解を行う。細胞表面には微絨毛、偽足や籬壁など取り込みや運動、遊走のための装置を有している (図1)。外部の物質を貪食するのみならず、種々の生活活性物質を外界に分泌して病原体や腫瘍細胞から生体を防御する。マクロファージは免疫・炎症反応に必須の細胞であると同時に、脂質、鉄などの代謝に重要な役割を果たしている。本稿ではマクロファージの系統・個体発生、次いでマクロファージと生体防御、マクロファージ増殖因子の役割、最後に代謝・動脈硬化におけるマクロファージについて筆者らのこれまでの研究成績をもとに解説する。

マクロファージの系統発生

メチニコフは系統発生的に単細胞を除くすべての動物に貪食能を有する細胞が存在することを見出し、マクロファージ (macrophage, 大食細胞) と命名した¹⁾²⁾。彼はこの細胞が多く動物の免疫機構において重要な働きをすると考えて広範な研究を行い、その研究成果に対して1908年ノーベル賞が授けられた。彼はマクロファージ研究の祖といえることができる。なお、彼はミクロファージ microphage という用語も用いたが、これは好

中球を指すと考えられる。

系統発生的に考えると単細胞原生動物のアメーバ (entamoeba) は活発な貪食作用を発揮する点でもっとも原始的なマクロファージとみなすことができる。Entamoeba histolytica はヒトの消化器に寄生し、栄養型は pseudopodia, lobopodia, filopodia, reticulopodia, axopodia などと呼ばれる偽足または細胞突起を有して運動、貪食作用を発揮する。取り込まれた物質は食胞 (phagosome, lysosome) の中で消化される³⁾。アメーバの取り込み機構として Fc 受容体様蛋白⁴⁾、phosphatidylserine 受容体、IgA に対する 115-KDa 蛋白⁵⁾、112-KDa の接着分子⁶⁾ などが細胞膜上に存在する。この原生動物は機能的、構造的にマクロファージに近似しており、アメーバはマクロファージの原型と考えられる。

無脊椎動物のヒドラではマクロファージは存在しない。しかし、上皮細胞が貪食能を発揮し、移植拒絶反応に関わる⁷⁾⁸⁾。海綿などの二胚葉動物では貪食細胞は内胚葉か外胚葉由来である。三胚葉性動物のナメクジでは貪食細胞は中胚葉に起源し、線維芽細胞に由来する⁹⁾。3胚葉動物のプラナリアではマクロファージは間葉細胞に由来する (古田先生、瀬尾先生との共同研究)。ほとんどの動物にマクロファージが存在し、種々の名称で呼ばれているが、多くはアメボサイトと称される。

血球の存在しない無脊椎動物ではマクロファージ (アメボサイト) 前駆細胞は脊椎動物と異なり、上皮細胞や線維芽細胞から分化する。その他の動物では、アメボサイトの前駆細胞は体腔細胞

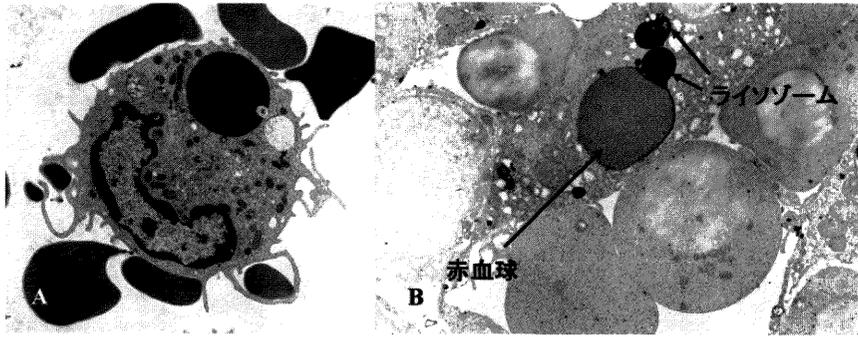


図1 マクロファージの超微構造

A：細胞表面には微絨毛，偽足があり，赤血球の取り込みの種々段階がみられる。X3,000。B：赤血球を取り込んだマクロファージはライソゾーム（黒）に取り込まれ，消化される。X6,000。

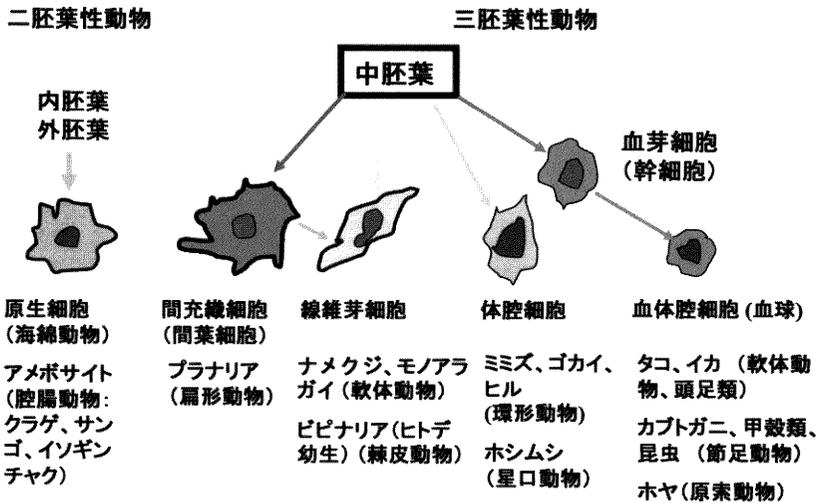


図2 無脊椎動物のマクロファージ

食細胞は二胚葉動物では食細胞は内胚葉か外胚葉由来で三胚葉性動物では中胚葉に起源する。多くはアメボサイトと称される。

や血球由来と言われるが，無脊椎動物の多くは開放血管系で，末梢組織と直接連なり，血球は血体腔細胞と呼ぶべきものである (図2)。これらマクロファージ前駆細胞には単球系細胞に相当するものではなく，無脊椎動物では単球系細胞の分化はみ

られない。脊椎動物では，魚類，両生類，爬虫類，鳥類，哺乳類にもマクロファージが存在し，造血幹細胞に由来する。顆粒球系細胞も出現し，魚類の中で最も進化していない円口類でも単球が検出される。

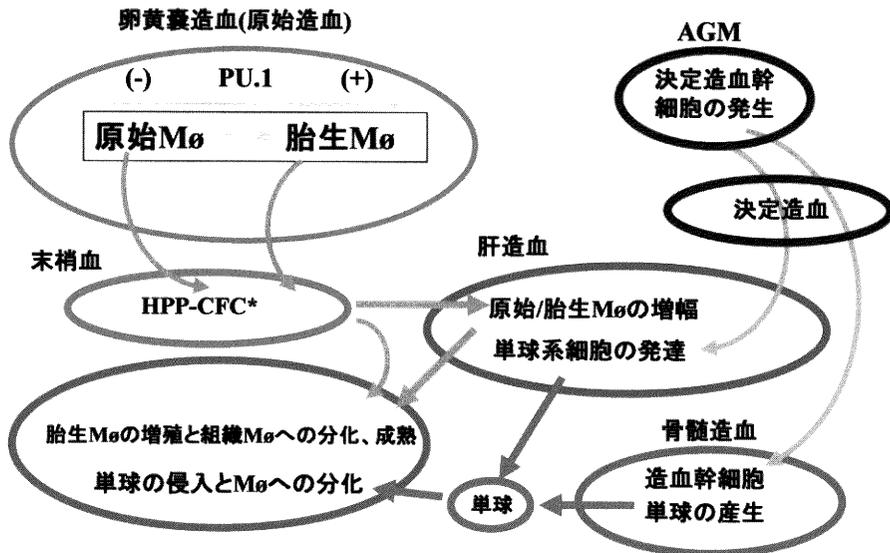


図3 マクロファージの個体発生 (マウス)

HPP-CFC: High proliferative potential colony-forming cells, AGM: aorta-gonad-mesonephros (AGM) 領域, Mφ: マクロファージ

マクロファージの個体発生

脊椎動物ではマクロファージの個体発生には一定の法則がみられる。いずれもマクロファージは卵黄嚢に起こる原始造血に初発し、このマクロファージは原始マクロファージと呼ばれ、造血幹細胞に相当する細胞から分化する¹⁰⁾。やがて大動脈領域 (aorta-gonad-mesonephros (AGM) 領域) に決定造血が起こり、造血幹細胞は肝原基に移住し、単球系細胞に分化し、マクロファージになる。魚類、鳥類も基本的には哺乳類と同様であり、原始造血と決定造血は異なった部位の中胚葉から発生する。以上のことから、個体発生学的に、マクロファージには原始造血由来と決定造血由来の起源を異にする二種類のマクロファージが存在する (図3)。

ヒトでは胎齢4週では卵黄嚢に多数のマクロファージが出現する。この時期のマクロファージには未熟なものと成熟したものが見られ、筆者は前者を原始マクロファージ、後者を胎生マクロファ

ージと呼称した。マウスでは原始マクロファージが胎生9日に発生し、胎生10日には胎生マクロファージに成熟する。この時期にCD34陽性の造血幹細胞やGM-CFC (顆粒状マクロファージコロニー形成細胞) が観察されるが、単球系細胞は検出されない。このことは卵黄嚢のマクロファージは単球系細胞の分化段階を経由せずに造血幹細胞やGM-CFCから分化することを示している。肝造血では胎生16日頃から単球系細胞の発達が顕著になる^{10) - 12)}。

PU.1は骨髓球系細胞とBリンパ球への分化を規定する転写因子である。PU.1は胎生8.5日には陰性で、9日ではPU.1はmRNAレベルでは核内に検出されるが、蛋白レベルでは陰性である。肝造血では、胎生12日でPU.1はmRNA、蛋白とも原形質内に検出され、成熟マウスでは全身組織でmRNAが発現している。PU.1遺伝子欠損マウスではマクロファージは完全に欠損し、子宮内で死亡する。このようにPU.1はマクロファージの発生分化に大変重要である。マウスES細胞の培養

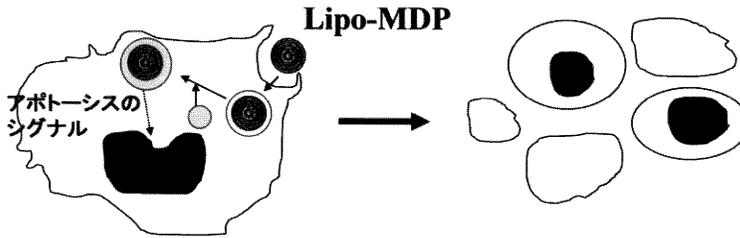


図4 マクロファージの除去法

クロドロネート (dichloromethylene diphosphonate: MDP) を封入したリポソーム粒子 (Lipo-MDP) をマクロファージに取り込ませると短時間でアポトーシスが誘導される。

でも卵黄嚢のマクロファージと同様の表現型を示すマクロファージが発現する。

要約すると、卵黄嚢で原始造血に起源する原始・胎生マクロファージが造血幹細胞やそれに近いマクロファージ前駆細胞から単球系細胞を経由せずに分化するのに対して、AGM領域の決定造血に由来し、肝造血を場として分化した単球系細胞は胎生末期には骨髓造血に移り、末梢血中に放出された単球からマクロファージが分化する。このように、マクロファージには発生部位、分化過程、増殖能を異にする二つの細胞群が存在する。

マクロファージ除去法による マクロファージ解析

マクロファージの機能や分化機序の解析の一法として、マクロファージを完全に消滅させる方法がある。クロドロネート (dichloromethylene diphosphonate) を多重層の脂質膜に封入したリポソーム粒子をマクロファージに取り込ませる方法で¹³⁾¹⁴⁾、オランダの Rooijn が開発した。リポソームはマクロファージに取り込まれると短時間でアポトーシスを誘導する (図4)。目的によって投与方法を選択するが、このリポソームを静脈に投与すると、肝臓と脾臓のマクロファージを完全に消滅させる。この方法を用いてわれわれは下記のような検討を行った。

1. マクロファージにおける Heme Oxygenase 1 (HO-1) の代謝と機能

マクロファージはビリルビン代謝の中核細胞である。マクロファージに取り込まれた赤血球のヘモグロビンはヘムとグロビンに分解され、ヘムはさらに HO-1 によってビリベルジン、ビリルビンへと代謝される。マクロファージによって産生された間接ビリルビンは肝細胞に取り込まれ、直接ビリルビンとなって胆汁中へ分泌される。肝細胞内の非ヘム蛋白も肝細胞内の HO-1 によって同様にビリルビンに分解される (図5)。実験的に熱処理赤血球をラット静脈に注入して赤血球処理の負荷をかけると、ビリルビン代謝は亢進する。熱処理赤血球投与後 Kupffer 細胞における HO-1 の発現は増強し、ビリルビン産生も3倍に増加するが、マクロファージを除去しておくと、熱処理赤血球を投与してもビリルビン産生は減少したままである¹⁵⁾。このようにビリルビン代謝には Kupffer 細胞と HO-1 が重要である。

2. 細胞内寄生菌とマクロファージ

リステリアに感染したマウスでは菌はマクロファージに感染し、マクロファージが集簇して肝臓に肉芽腫を作り、2週で回復するが、マクロファージ除去マウスに同量のリステリア菌を感染させると肉芽腫の形成はみられず、菌は肝細胞に感染増殖してアポトーシスを誘導し、マウスは死亡する¹⁶⁾。このように、Kupffer 細胞はリステリア感

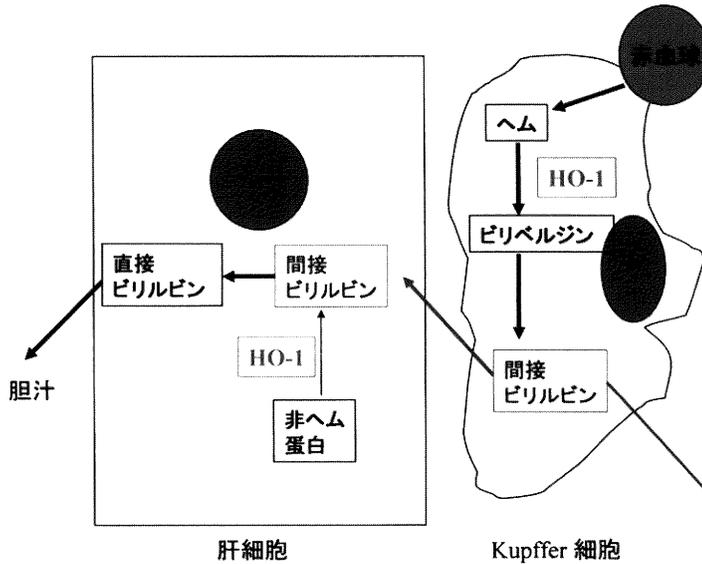


図5 マクロファージとビリルビン代謝

マクロファージはヘムを Heme Oxygenase 1 (HO-1) によって間接ビリルビンに分解し、肝細胞内で直接ビリルビンとなる。肝細胞内の非ヘム蛋白も HO-1 によってビリルビンに分解される。

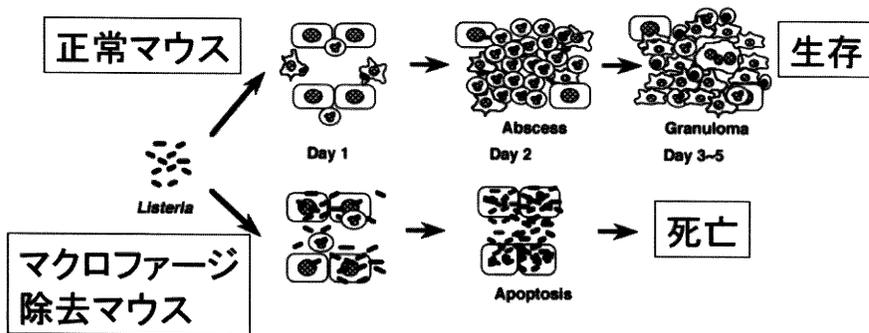


図6 Kupffer 細胞除去マウス肝のリステリア感染

正常マウスの生存する菌量でも菌は肝細胞に感染してアポトーシスを誘導し、マウスを斃す。

染から生体を防御し、肝細胞のアポトーシスを防ぐ(図6)。

3. マクロファージの再生と分化

組織マクロファージを本法で除去すると未熟な

マクロファージが回復し、成熟したマクロファージに分化する過程が観察される。肝では2週間て小型円形のマクロファージ前駆細胞から Kupffer 細胞に分化成熟する¹⁷⁾。また、腹腔マクロファージと大網のマクロファージでも類似の分化過程が

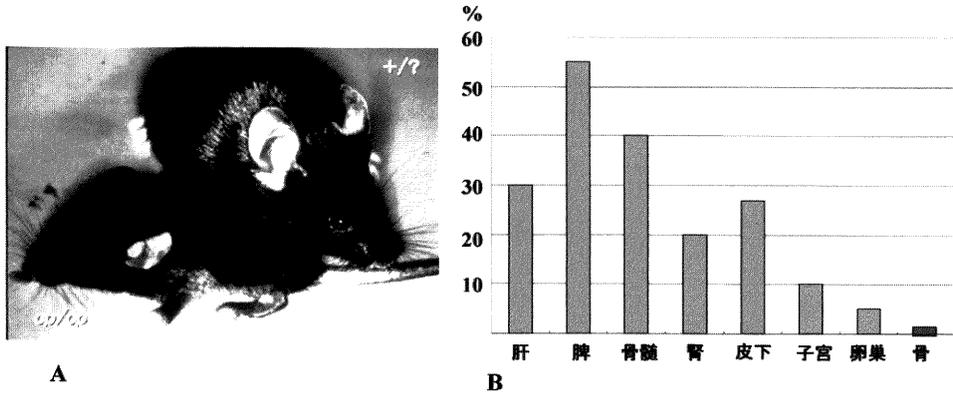


図7 *op/op* マウスと組織マクロファージ

A: *op/op* マウスは正常マウス (+/?) に比べ体格が小さく、大理石病を発症する。B: 正常マウスと比較して *op/op* マウスの組織マクロファージは種々の程度減少している。

観察される¹⁸⁾。

マクロファージ増殖因子の役割

1. Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF)

マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) はマクロファージの分化に必須の増殖因子である¹⁹⁾。この因子の研究には大理石病マウスの一種である *op/op* マウスが大きな役割を果たした。*op/op* マウスは骨硬化を起こし、骨格系に異常があり、体格が小さい (図 7a)。これは破骨細胞の発生障害による骨吸収不全に起因する。破骨細胞の欠損のため、顎骨の吸収ができず、歯が萌出するスペースをつくることができないため、歯のない toothless mouse である。西川教授らは 1989 年このマウスでは M-CSF 機能が完全に欠損していることを発見し、これは M-CSF 遺伝子の突然変異によって M-CSF の産生が障害されていることを明らかにした²⁰⁾。M-CSF 欠損によって破骨細胞ができず、骨を作っても改築できないため、大理石病が発症する。なお、*op/op* マウスの胎児は母親由来の M-CSF の影響を受けるため、生下時は正常である。しかし、生後、M-CSF 欠損による

種々の異常が発現する^{21)–24)}。

Op/op マウスでは、M-CSF 欠損は破骨細胞の欠損に留まらず単球系細胞の発生と分化をも障害し、末梢血中には単球がない。しかし、*op/op* マウスの組織マクロファージは組織によって減少の程度は異なり、しかも未熟な形態を示す (図 7b)²⁵⁾²⁶⁾。この未熟マクロファージは単球に由来した細胞ではなく、GM-CFC あるいはそれ以前の分化段階のマクロファージ前駆細胞に由来したものと考えられる。*op/op* マウスに M-CSF を連続投与すると、単球系細胞が発生し、単球系マクロファージや破骨細胞が出現する (図 8)。未熟な組織マクロファージは M-CSF によって分化、成熟し、増殖する。

op/op マウスでは Kupffer 細胞数は正常マウスの 30% で、M-CSF の投与で 100% に回復するが、これは未熟な Kupffer 細胞の増殖による²⁶⁾。赤脾髄のマクロファージ、ミクログリアや脳マクロファージの減少は少なく、これは GM-CSF に依存する前駆細胞 Granulocyte macrophage colony forming cell (GM-CFC) 以前の分化段階のマクロファージ前駆細胞に由来するためである。一方、marginal zone macrophages と marginal metallophilic macrophages は本マウスで欠損し、

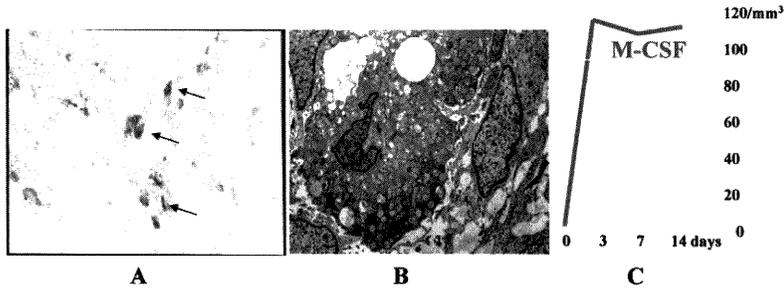


図8 M-CSF投与後の *op/op* マウスの破骨細胞の分化

A: 破骨細胞(矢印)が出現, 増加する(酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ反応). X200. B: 破骨細胞の電顕像. X2,000. C: M-CSF投与後の *op/op* マウス骨髄での破骨細胞数.

M-CSFの投与で徐々に出現することからM-CSF依存性マクロファージである。破骨細胞も同様にM-CSF依存性であるが²⁴⁾²⁷⁾²⁸⁾, *op/op* マウスは老化すると, 大理石病は回復した²⁹⁾。これは老化によるGM-CSFないしIL-3の増加によると解釈される。若い *op/op* マウスにGM-CSFやIL-3を連続投与すると, 前破骨細胞が発生し, これはGM-CFCに由来する。M-CSFの投与によって前破骨細胞は多核性の破骨細胞に分化する。このように, M-CSF依存性マクロファージでもその分化はまちまちで, 必ずしも単球由来ではない。なお, 樹状細胞は *op/op* マウスでは異常がなく, その分化にはGM-CSFが重要であることが知られている³⁰⁾。

M-CSFはマクロファージの分化に重要であり, GM-CSFやIL-3とは明らかな作用の違いが見られる。種々増殖因子投与による *op/op* マウス Kupffer 細胞のスカベンジャー受容体の発現を見ると, M-CSFがもっともKupffer細胞の phenotypeを誘導し, LPS刺激を加えた *op/op* マウスにおけるスカベンジャー受容体の発現は弱いことからKupffer細胞の分化にはM-CSFが重要であるといえる³¹⁾。

2. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)

GM-CSFも造血細胞の分化増殖に重要な因子

であり, 特に単球/マクロファージと好中球の分化に必須である³²⁾。GM-CSF欠損マウスでは骨髓系細胞の発達に障害はないが, 肺胞蛋白症を発症する。肺胞蛋白症の肺胞マクロファージは未熟で, PU.1の発現はなく, アポトーシスの亢進も見られる。GM-CSFの欠損の結果, 肺胞マクロファージに分化障害が起こり, サーフアクタントの分解障害を惹起して肺胞内に貯留する。しかし, GM-CSF欠損マウスでは肺以外のマクロファージに著変はなく, GM-CSFはそれらマクロファージの分化に必須ではないことが示唆される。しかし, 肺の正常生理活動には不可欠の因子である³³⁾。

このようにGM-CSF欠損マウスはヒトの肺胞蛋白症病変と酷似する。ヒト肺胞蛋白症の90%は特発性肺胞蛋白症であり, 患者の肺胞マクロファージは遊走性, ガラス付着能, 肺胞サーファクタントの処理などの機能が低下している^{34)–37)}。中田らは本症の肺胞洗浄液中にGM-CSFに対する自己抗体を発見した。この抗体がGM-CSFの機能を阻害することによって本症を惹起し, さらにGM-CSFの吸入は自己抗体を中和して症状を軽快させる³⁸⁾。

肺胞サーファクタントは肺胞でのガス/液体の界面で表面張力を減少させて呼吸機能を維持する上に必須である³⁹⁾⁴⁰⁾。肺胞蛋白症と反対に, 肺胞サーファクタントの不足は新生児の死亡原因のひとつである新生児呼吸切迫症候群の原因となる。

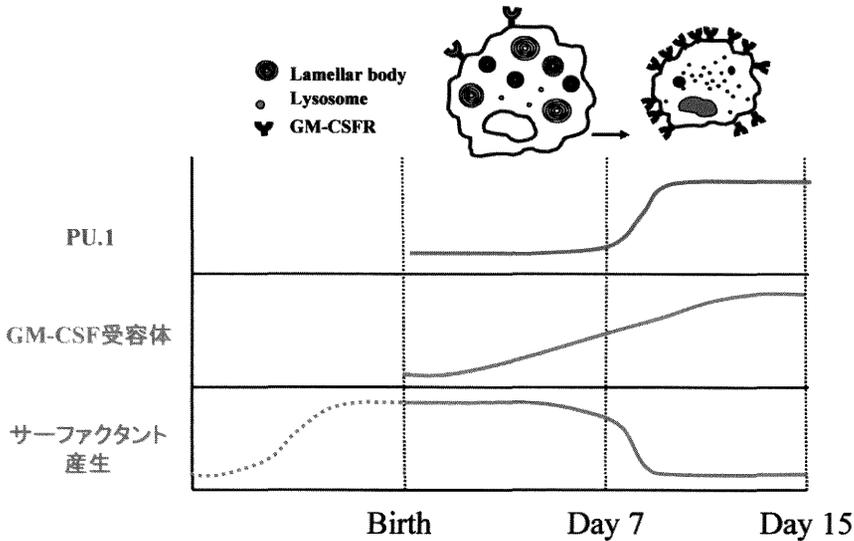


図9 ラット肺胞マクロファージの PU.1, GM-CSF 受容体の発現とサーファクタント処理機能
 ラット肺胞マクロファージは出生時は大型、泡沫状で、生後小型化する。PU.1 と GM-CSF 受容体の発現は生後増加し、サーファクタント処理機能が亢進する。

肺胞サーファクタントの補充療法は新生児呼吸切迫症候群を劇的に改善する^{40) - 43)}。

転写因子 PU.1 は肺胞マクロファージの最終分化に重要であり、その発現は GM-CSF によって制御される。生後1週以内のラット肺胞マクロファージは大きくて泡沫状を呈しており、PU.1 の核内発現は微弱である。生後15日になると肺胞マクロファージは小型化し、PU.1 の発現は増強する。肺胞マクロファージは出生直後は未熟であるため肺胞サーファクタント由来の物質を消化できずに層状物質として細胞内に蓄積し、生後次第に PU.1 発現を増強して分化し、蓄積物を分解する (図9)⁴⁴⁾。最近、肺胞蛋白症の肺胞マクロファージの PU.1 発現が欠損し、GM-CSF の投与は PU.1 の発現を回復させることが報告された³⁸⁾。PU.1 は GM-CSF ノックアウトマウスでも発現が低下しており、GM-CSF の投与は PU.1 の発現を回復させる⁴⁵⁾。このように GM-CSF は PU.1 の発現を介して肺胞マクロファージの最終分化を

促す⁴⁶⁾。

マクロファージと生体防御

1. Scavenger receptor class A (MSR-A) の type I および type II

スカベンジャー受容体はコレステロールやアポトーシス細胞、病原体など広範なリガンドと結合する。化学修飾低密度リポ蛋白 (LDL) のマクロファージ内蓄積は動脈硬化の引き金となる (動脈硬化の項参照)⁴⁷⁾。スカベンジャー受容体にはクラス A はじめ、合計9つの分子が存在する (図10)⁴⁸⁾。児玉龍彦教授によってクローニングされたクラス A の1型、2型スカベンジャー受容体は化学変化を起こした LDL のコレステロールを認識し、マクロファージ内に取り込み、脂肪滴が蓄積して泡沫細胞に変態させる。その他、異物、アポトーシスの処理にも関与する。クラス A スカベンジャー受容体 (MSR-A) ノックアウトマウス

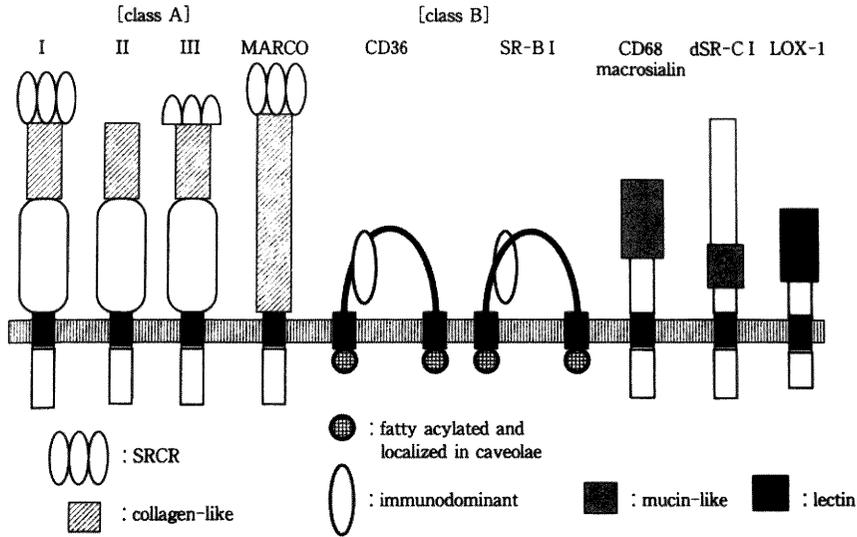


図10 スカベンジャー受容体ファミリーの構造

ではマクロファージのスカベンジャー機能の低下、動脈硬化の抑制が確認されている。

I型とII型のスカベンジャー受容体は化学修飾LDL, グラム陰性菌の壁成分であるLPS, グラム陽性菌のリポタイコ酸のような陰性荷電の分子を認識し、生体防御に一定の役割を果たしている。LPSはCD14, toll-like receptorやMSR-Aのような種々の受容体に結合し、マクロファージを刺激して種々の炎症性メディエーターを放出させる。MSR-Aノックアウトマウスのマクロファージは野生型マウスに比較してLPSとの結合が弱く、野生型マウスのマクロファージに抗MSR-A抗体を投与するとLPSによる反応を減弱させる。LPS投与後の血中LPSの除去はMSR-Aノックアウトマウスでは遅延する。LPSによって誘導される肝でのサイトカインの発現はノックアウトマウスも野生型マウスも同様であったが、interleukin (IL)-1 β の発現はノックアウトマウスでは低い。大量のLPSによる致死率は野生型マウスのほうが高く、IL-1 receptor antagonist投与は致死率を低下させた。このように、MSR-Aを介したマクロファージの活性化はIL-1 β の産生を増

大させ、生体防御に不利に働く⁴⁹⁾。

*L. monocytogenes*は自然界に広く存在するグラム陽性菌で、ヒトや哺乳類に時に強い感染を引き起こす⁵⁰⁾。この病原体は細胞内寄生菌で、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞、肝細胞などに侵入する。マクロファージの補体受容体C3やinternalin Aに対する受容体は菌の取り込みに作用し、リステリア菌は食胞の膜に穴をあける分泌性毒素のlisteriolysin O (LLO)を用いて食胞から逃れる^{51)–53)}。MSR-Aノックアウトマウスは野生型マウスよりもLLO産生リステリア菌に感受性が高い。野生型マウスのKupffer細胞は感染後ノックアウトマウスよりも多くの菌を貪食するが殺菌能は高く、ノックアウトマウスのKupffer細胞内では菌増殖は野生型マウスよりも活発である。しかし、LLOを作らないリステリア菌に対してはノックアウトマウスマクロファージも野生型マウスマクロファージも同程度の殺菌能を示した。野生型マウスマクロファージの殺菌能は抗MSR-A抗体によって阻害された。菌のほとんどは野生型マウスマクロファージの食胞内で殺菌されるが、ノックアウトマウスマクロファージ

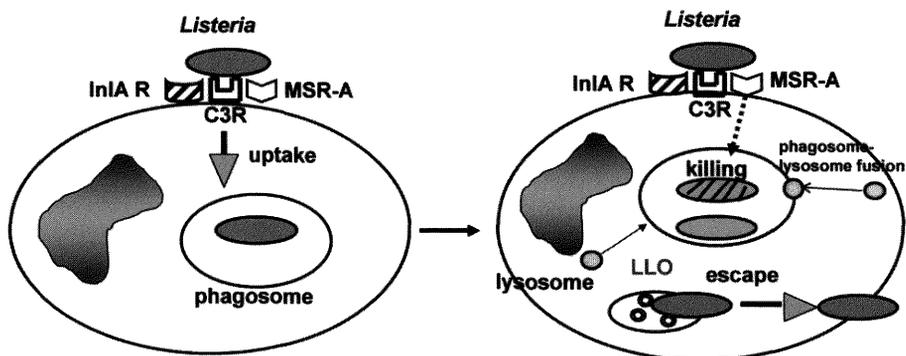


図 11 スカベンジャー受容体とリステリア感染

スカベンジャー受容体はマクロファージのリステリア菌の取り込みだけでなく、listeriolysin O (LLO) に依存する菌の脱出機構にも関与する。

InIA R: internalin A reseptor

では菌は食胞を溶かし、細胞質内に脱出した。これらの成績から、スカベンジャー受容体はリステリア菌の取り込みだけでなく、LLO に依存する菌の脱出機構にも関与する (図 11)⁵⁴⁾。

抗酸菌もマクロファージの食胞の中で生き延びる細胞内寄生菌である。MSR-A ノックアウトマウスは野生型マウスより bacillus Calmette-Guerin (BCG) 感染に感受性が高い。野生型マウスマクロファージはノックアウトマウスより BCG をより多く食食する。ノックアウトマウスの肺や肝臓では BCG は野生型マウスよりも増殖が激しいことから、スカベンジャー受容体は BCG に関しても取り込みと殺菌機構に関与する。

2. Macrophage receptor with a collagenous structure (MARCO)

class A III 型のスカベンジャー受容体 MARCO は 3 量体の膜蛋白で、化学修飾 LDL の受容体である⁵⁵⁾。MSR-A が種々の組織マクロファージに発現するのに対して、MARCO は脾臓の marginal zone macrophages やリンパ節の辺縁洞とマクロファージに恒常的に発現するが種々の病原体やその成分によって一時的に肝や脾のマクロファージに発現が誘導される⁵⁶⁾。MARCO ノックアウトマウスは細菌感染に感受性が高いことから⁵⁷⁾、

生体防御の役割を担っていると考えられる。

3. Tryptophane aspartate-containing coat protein (TACO)

食胞の裏打ち蛋白 TACO は食胞-ライソゾーム融合の前に食胞から離れる。TACO は生きた抗酸菌を含んだ食胞の周囲に留められるが、死菌を含んだ食胞付近には留まらない。TACO を欠損するマクロファージでは菌は速やかに食胞からライソゾームへ移行する。細胞内 TACO は抗酸菌のライソゾームへの輸送を妨げ、菌の長期生存を許す⁵⁸⁾。言い換えれば、マクロファージの輸送蛋白 TACO は抗酸菌によってライソゾームでの殺菌から逃れるために使われている。

マクロファージと代謝

1. Gaucher 病

Gaucher 病は先天性ライソゾーム病の中では頻度の高い疾患であり、ライソゾーム酵素 acid- β -glucosidase (β -glucocerebrosidase) の遺伝子変異により glucosylceramide (glucocerebroside) が分解されず、マクロファージのライソゾーム内に蓄積する⁵⁹⁾⁻⁶¹⁾。glucocerebroside が蓄積して泡沫状に大型化したマクロファージを Gaucher

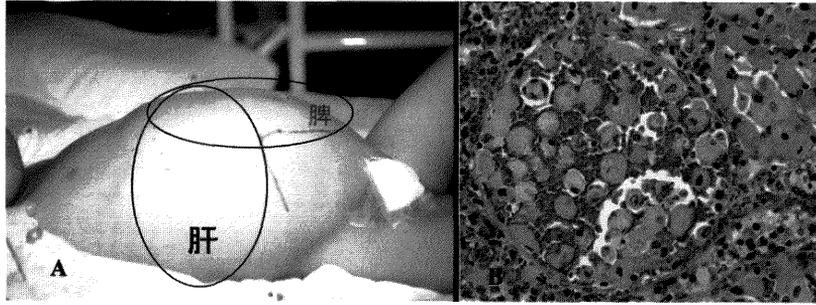


図12 乳児型 Gaucher 病

A : 著明な肝脾腫が見られる。B : 脾に見られる Gaucher 細胞。

細胞と称している。肝臓や脾臓、および骨髄に Gaucher 細胞が集積し、肝脾腫や神経障害をきたす (図 12)。Gaucher 細胞のライソゾームには小管状物質が多数含まれる。この小管状構造は多層の平板がねじれてできた構造であり、生化学的には glucocerebroside の結晶である。この構造は赤血球の消化分解過程でマクロファージのライソゾーム内で形成され、蓄積する (図 13)。患者単球由来のマクロファージに熱処理赤血球を貪食させると、ライソゾーム内に少数のライソゾーム内結晶が形成された。さらに、マクロファージはすでに形成された小管構造物を取り込んで、Gaucher 細胞に変態する。以上のことから、血球貪食マクロファージに glucocerebroside が蓄積して Gaucher 細胞が形成され、そこから放出された小管構造を取り込むことによって Gaucher 細胞が形成される。つまり、血球や小管構造を貪食できるマクロファージにしか、蓄積は起きない⁶²⁾。近年、本症の酵素補充療法に用いられる酵素製剤が開発された⁶³⁾。Cerezyme[®] (Genzyme Corporation, Cambridge, MA, USA) と呼ばれる glucocerebrosidease 製剤はマンノース残基をつけてあり、マクロファージにマンノース受容体を介して効率よく取り込ませる⁶⁴⁾。

2. 動脈硬化

動脈におけるコレステロールの蓄積は血液中の単球の動員とその脂質蓄積による泡沫細胞形成を

惹起し、動脈硬化の引き金となる (図 14)。動脈の閉塞は血栓形成やプラークの破綻を伴い、心筋梗塞や脳卒中の原因となる。マクロファージ内への脂質の蓄積はスカベンジャー受容体を介した酸化 LDL の取り込みとコレステロールの分解・汲み出しとのバランスに依存する。その点で、スカベンジャー受容体はコレステロールの取り込みと泡沫細胞形成の鍵となる分子である。平滑筋もコレステロールの取り込みに関与する。そもそも、動脈硬化はヒトにのみ発症する。系統発生学的に考えると、動脈硬化を起こすための受容体など存在するはずもなく、本来は上述のように生体防御に機能する受容体であったが、たまたま変性コレステロールを認識するために動脈硬化の引き金を引くことになったと考えられる。

Liver X receptors (LXR) もマクロファージのコレステロール代謝に深く関わる。LXR は核内受容体の一員であり、retinoid X receptor (RXR) と 2 量体を作り⁶⁵⁾⁶⁶⁾、種々の酸化誘導体と結合し⁶⁷⁾⁶⁸⁾、脂肪酸生成とコレステロールの肝への逆転送を行う。また、細胞内コレステロールを低減させる ABCA1 などの発現を亢進し、動脈硬化を抑制する (図 15)⁶⁹⁾。LXR α は肝臓、腸、脂肪組織やマクロファージに発現し、一方 LXR β は種々組織に恒常的に発現する⁷⁰⁾⁷¹⁾。LXR α ノックアウトマウスは脂質と胆汁酸の著しい代謝異常を惹起する⁶⁸⁾。以上の事実は LXR α はステロールのセンサーおよびコレステロール代謝の制御分子であることを

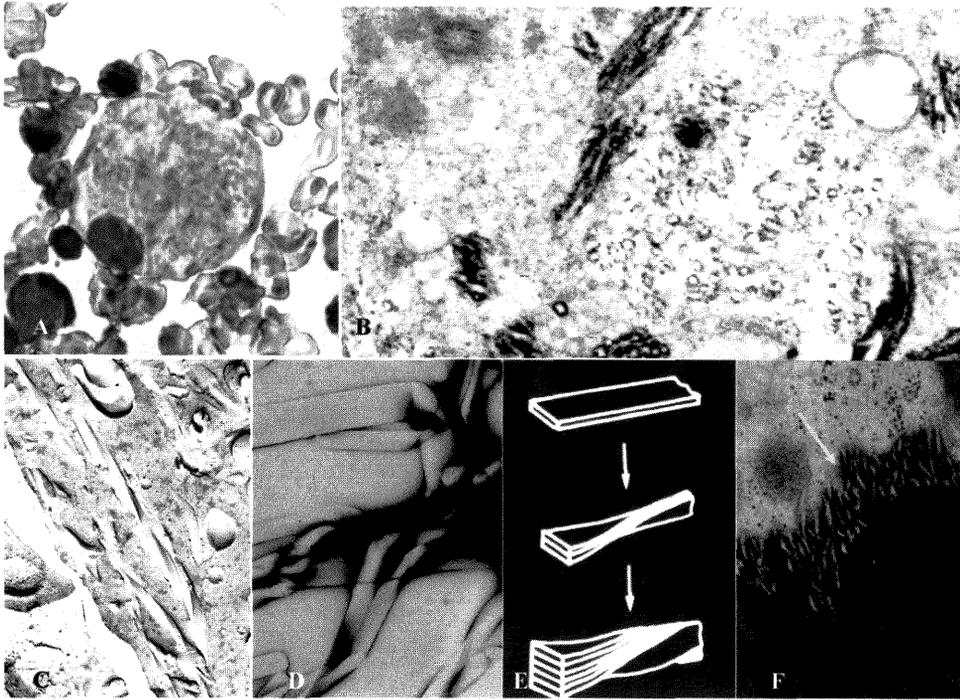


図 13 Gaucher 細胞

A : Gaucher 細胞の May - Giemsa 染色像. X1,000. B : 電顕的酸性フォスファターゼ染色. ライソゾームには小管状物質が多数含まれる. X20,000. C : 凍結切断法. 小管状構造は多層の平板が, ねじれてできた構造である. X100,000. D : 生化学的に抽出した glucocerebroside 純品の negative staining. ねじれを示す平板構造である. E : 小管状構造の形成模式図. F : マクロファージ内赤血球消化分解過程. ライソゾーム内で形成される小管状構造 (矢印). X10,000.

物語る. マクロファージでは $LXR\alpha$ の mRNA の発現が高く⁷⁰⁾⁷¹⁾, マクロファージの $LXR\alpha$ はコレステロールの逆転送によって泡沫細胞への変態を阻止する⁶⁹⁾⁷²⁾.

動脈硬化は酸化 LDL によって引き起こされる一種の慢性炎症ともみなされている. *Chlamydia pneumoniae* や cytomegalovirus などの種々の病原体は動脈硬化を促進すると考えられているが, マクロファージにおける感染と脂質代謝の直接関係は不明であった⁷³⁾⁷⁴⁾. Castrillo らは Toll-like receptors (TLRs) の一部はマクロファージの LXR を阻害することを報告した⁷⁵⁾. TLR3 の強力な阻害剤である poly I:C や TLR4 のアゴニストである lipid A は選択的に ABCA1 や他のコレステ

ロール汲み取りのメディエーターを阻害する.

われわれはラットに Zymosan を経静脈的に投与し肝臓に肉芽腫を形成させた. 肉芽腫内外のマクロファージの $LXR\alpha$ の発現は激減した. また, 培養単球はマクロファージへの分化につれて $LXR\alpha$ 発現が増強し, コレステロールの引き抜きに参与する ABCA1 の発現も増加した. 酸化 LDL の添加によって $LXR\alpha$ と ABCA1 の発現は増強したが, LPS を添加すると両者とも低下した. マクロファージに LPS や Zymosan を添加し, さらに酸化 LDL を添加すると 5 日後に脂質の著しい蓄積が見られた. 以上の成績から $LXR\alpha$ はマクロファージの炎症反応と脂質代謝に重要な役割を果たしており, 炎症性刺激による $LXR\alpha$ および

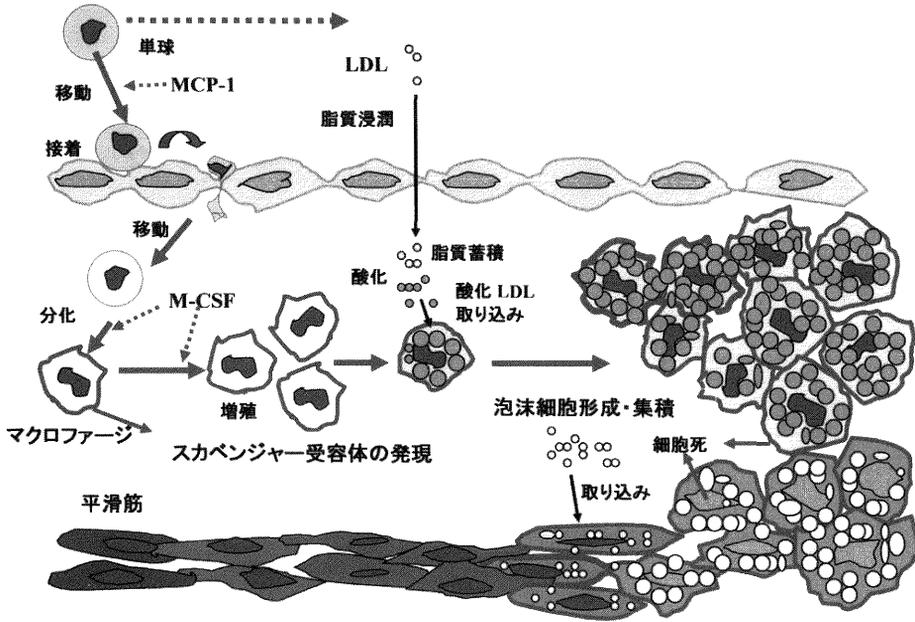


図14 動脈硬化の進展過程におけるマクロファージ
単球の動員とその脂質蓄積による泡沫細胞形成が動脈硬化の引き金となる。

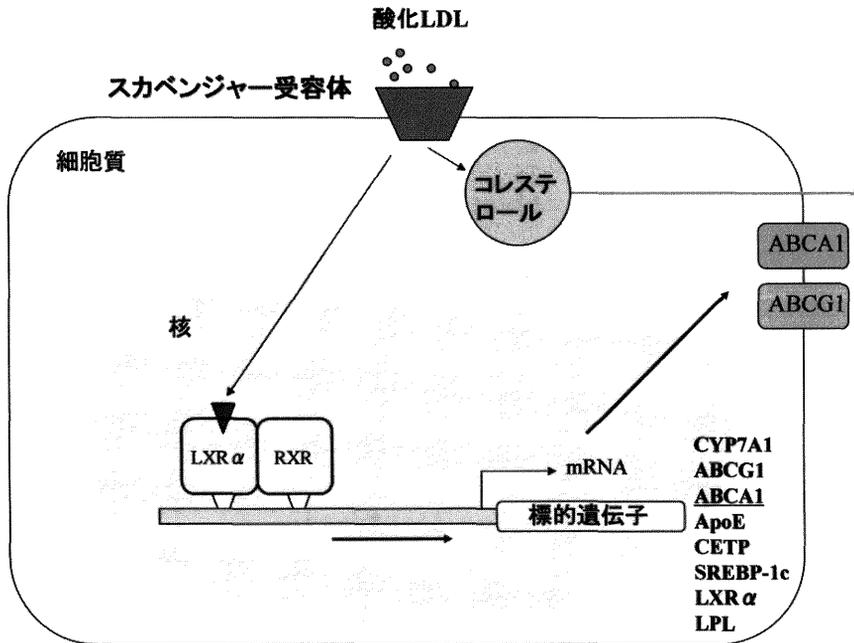


図15 Liver X receptors (LXR) のコレステロール代謝
ABCA1などの発現を亢進し、動脈硬化を抑制する。

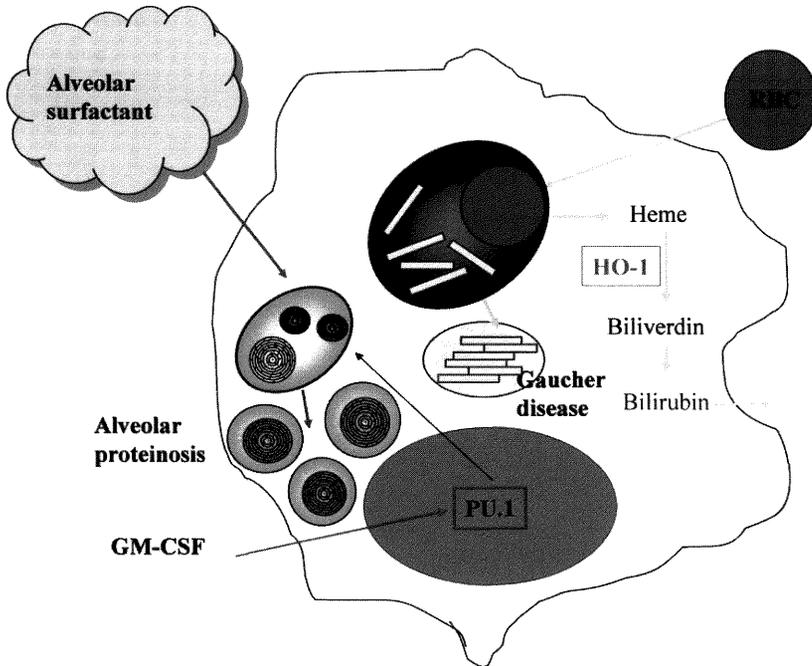


図 16 マクロファージの食食・取り込み・消化機構と代謝性疾患

ABCA1 の発現低下は泡沫細胞の形成に促進的に作用する。

おわりに

マクロファージは専門的食食細胞であり、多様な機構によって様々な機能を有するマクロファージに分化する。老化赤血球の食食・取り込み機構はヘムおよびビリルビン代謝に重要である。血球の分解、代謝障害はライソゾーム内 glucocerebroside の蓄積によって Gaucher 病を惹起する。肺胞サーファクタントの肺胞マクロファージ内蓄積と分解異常は GM-CSF ノックアウトマウスと特発性肺胞蛋白症の特徴であり、PU.1 はこの GM-CSF 依存性マクロファージの機能に密接に関与している (図 16)。

マクロファージは種々の受容体を有する。スカベンジャー受容体は酸化 LDL や種々の病原体を

認識し、その発現は M-CSF や GM-CSF によって亢進する。スカベンジャー受容体の発現亢進は酸化 LDL の取り込みを増加させるが、酸化 LDL の細胞内蓄積は核内の LXR α の発現を増強する。LXR α はコレステロールをマクロファージから除去する遺伝子を増強する。スカベンジャー受容体は病原体を取り込み、殺菌機構にかかわるが、炎症性刺激は LXR α の発現を抑制する。炎症性シグナルはマクロファージのコレステロール蓄積を増加させ、泡沫細胞形成を促すことから、炎症は動脈硬化の一つの危険因子とみなされる (図 17)。このように、マクロファージは自然免疫の中核的細胞として生体防御に関わり、その機能の破綻は感染性、免疫性、代謝性疾患を惹起する。マクロファージ研究の進展はマクロファージの機能異常によって発生する疾患の予防治療に新たな戦略を与えてくれるものと期待される。

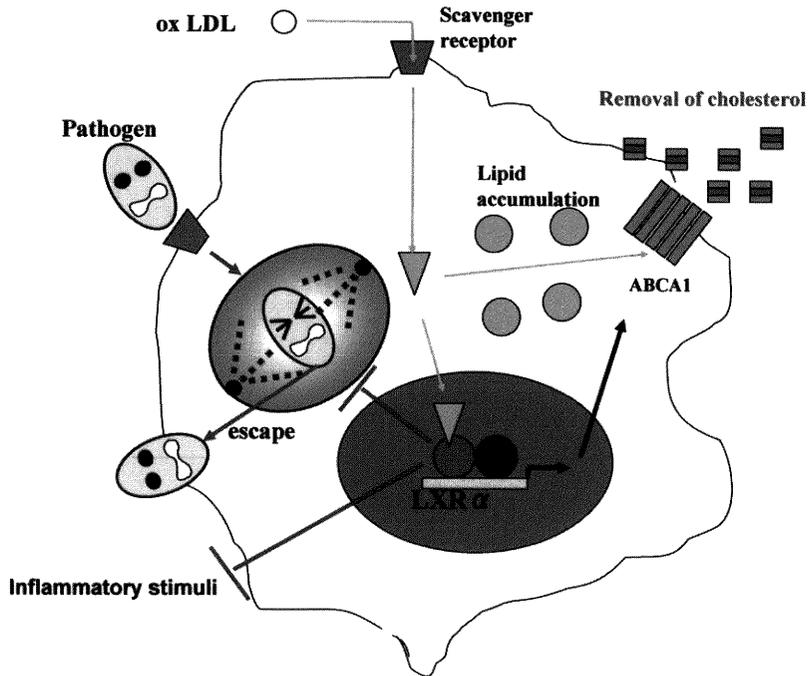


図17 マクロファージの食食・取り込み・殺菌機構と脂質代謝

謝 辞

本研究は第96回日本病理学会総会で宿題報告として報告した(2007.3.14, 大阪)。長い間ご指導いただいた故 小島 瑞先生(福島医大名誉教授)、高橋 潔先生(熊本大学名誉教授)に心から御礼申し上げます。

共同研究者の東京大学先端科学技術研究センター 田中十志也先生、浜窪隆雄教授、野口範子教授、柴崎芳一教授、酒井寿郎教授、児玉龍彦教授、ベルセウス・プロテオミクス社 岩成宏子先生、伊藤行夫先生、熊本大学大学院 竹屋元裕教授、梅田修二先生、山村文衛先生、山田正彦先生、阪大大学院薬学系 土井健史教授、理化学研究所 西川眞一先生、長岡赤十字病院 江村 巖先生、京都大学大学院 光山正雄教授、比較免疫研究所 古田恵美子先生、東京医科大学 瀬尾直美先生、徳島大学薬学部 際田弘志教授、新潟大学病院生命科学センター 中田 光教授、新潟大学大学院 名倉 徹先生、川村宏樹先生、安保 徹教授、新潟大学理学部 井筒ゆみ先生、Leiden University (The Netherlands) Prof. Eddie Wisse, The Jackson

Laboratory (USA) Dr. Leonard D. Shultz, University of Basel (Switzerland) Prof. Jean Pieters, Children's Hospital Medical Center, Cincinnati (USA) Prof. Bruce Trapnell のご協力、ご支援に感謝いたします。

なお、本研究は 保健医療分野における基礎研究推進事業、科学研究費基盤B、Cおよび萌芽研究など多くの研究助成を受けて行われました。ここに謝意を表します。

文 献

- 1) Tauber AI and Chernyak L: Metchnikoff and a theory of medicine. J R Soc Med 82: 699-701, 1989.
- 2) Chernyak L and Tauber AI: The birth of immunology: Metchnikoff, the embryologist. Cell Immunol 117: 218-233, 1988.
- 3) Padh H, Lavasa M and Steck TL: Prelysosomal acidic vacuoles in Dictyostelium discoideum. J Cell Biol 108: 865-874, 1989.

- 4) Galatiuc C, Ciobann M, Panacetescu D and Sulica A: Identification of IgG-binding site on *E. histolytica* cell membrane. *Dev Comp Immunol* 5: 205-215, 1981.
- 5) Boettner DR, Huston CD, Sullivan JA and Petri WA: *Entamoeba histolytica* and *Entamoeba dispar* utilize externalized phosphatidylserine for recognition and phagocytosis of erythrocytes. *Infect Immun* 73: 3422-3430, 2005.
- 6) Rigotherier MC, Garcia-Rivera G, Guaderrama M and Orozco E: Purification and functional characterization of the 112 KDa adhesion of *Entamoeba histolytica*. *Arch Med Res* 23: 239-241, 1992.
- 7) 小早川義尚, 小泉 修: 腔腸動物の組織不適合性と細胞性防御. 和合治久編. 動物の血液細胞と生体防御. 菜根出版, 東京. pp21-40, 1997.
- 8) Bosch TCG and Davis CN: Immunocompetence in hydra: epithelial cells recognize self-nonsel and react against it. *J Exp Zool* 238: 225-234, 1986.
- 9) Furuta E, Yamaguchi K and Shimozawa A: Blood cell-producing site in the land slug, *Incilaria fruhstorferi*. *Kaibogaku Zasshi* 69: 751-764, 1994.
- 10) Takahashi K, Yamamura F and Naito M: Differentiation, maturation, and proliferation of macrophages in the mouse yolk sac: A light-microscopic enzyme-cytochemical, immunohistochemical and ultrastructural study. *J Leukoc Biol* 45: 87-96, 1988.
- 11) Naito M, Yamamura F, Nishikawa S-I and Takahashi K: Development, differentiation, and maturation of fetal mouse yolk sac macrophages in cultures. *J Leukoc Biol* 46: 1-10, 1989.
- 12) Naito M, Takahashi K and Nishikawa S-I: Development, differentiation, and maturation of macrophages in the fetal mouse liver. *J Leukoc Biol* 48: 27-37, 1990.
- 13) Naito M, Umeda S, Yamamoto T, Moriyama H, Umezu H, Hasegawa G, Usuda H, Shultz LD and Takahashi K: Development, differentiation, and phenotypic heterogeneity of murine tissue macrophages. *J Leukoc Biol* 59: 133-138, 1996.
- 14) Naito M, Nagai H, Kawano S, Umezu H, Zhu H, Moriyama H, Yamamoto T, Takatsuka H and Takei Y: Liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate induces macrophage apoptosis in vivo and in vitro. *J Leukoc Biol* 60: 337-344, 1996.
- 15) Hirano K, Kobayashi T, Watanabe T, Yamamoto T, Hasegawa G, Hatakeyama K, Suematsu M and Naito M: Role of heme oxygenase-1 and Kupffer cells in the production of bilirubin in the rat liver. *Arch Histol Cytol* 64: 169-178, 2001.
- 16) Ebe Y, Hasegawa G, Takatsuka H, Umezu H, Mitsuyama M, Arakawa M, Mukaida N and Naito M: The role of Kupffer cells and regulation of neutrophil migration into the liver by macrophage inflammatory protein-2 in primary listeriosis in mice. *Pathol Int* 49: 519-532, 1999.
- 17) Yamamoto T, Naito M, Moriyama H, Umezu H, Matsuo H, Kiwada H and Arakawa M: Repopulation of murine Kupffer cells after intravenous administration of liposome-encapsulated dichloromethylene diphosphonate. *Am J Pathol* 149: 1271-1286, 1996.
- 18) Zhu H, Naito M, Umezu H, Moriyama H, Takatsuka H, Takahashi K and Shultz LD: Macrophage differentiation and expression of macrophage colony-stimulating factor in murine milky spots and omentum after macrophage elimination. *J Leukoc Biol* 61: 436-444, 1997.
- 19) Stanley ER, Guilbert LJ, Tushinski RJ and Bartelmez SH: CSF-1 - a mononuclear phagocyte lineage-specific hemopoietic growth factor. *J Cell Biochem* 21: 151-159, 1983.
- 20) Yoshida H, Hayashi S-I, Kunisada T, Ogawa M, Nishikawa S, Okamura H, Sudo T, Shultz LD and Nishikawa S: The murine mutation "osteopetrosis" (op) is a mutation in the coding region of the macrophage colony stimulating factor (Csfm) gene. *Nature* 345: 442-444, 1990.
- 21) Wiktor-Jedrzejczak W, Bartocci A, Ferrante AW Jr, Ahmed-Ansari A, Sell KW, Pollard JW and Stanley ER: Total absence of colony-stimulating factor 1 in the macrophage-deficient osteopetrotic (op/op) mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:

- 4828 - 4832, 1990.
- 22) Marks SC Jr and Lane PW: Osteopetrosis, a new recessive skeletal mutation on chromosome 12 of the mouse. *J Hered* 67: 11 - 18, 1976.
 - 23) Wiktor - Jedrzejczak W, Ahmed A, Szczylik C and Skelly RR: Hematological characterization of congenital osteopetrosis in op/op mouse. *J Exp Med* 156: 1516 - 1527, 1982.
 - 24) Naito M, Hayashi S, Yoshida H, Nishikawa S, Shultz LD and Takahashi K: Abnormal differentiation of tissue macrophage populations in 'osteopetrosis' (op) mice defective in the production of macrophage colony - stimulating factor. *Am J Pathol* 139: 657 - 667, 1991.
 - 25) Naito M, Umeda S, Takahashi K and Shultz LD: Macrophage differentiation and granulomatous inflammation in osteopetrotic mice (op/op) defective in the production of CSF - 1. *Mol Reprod Dev* 46: 85 - 91, 1997.
 - 26) Umeda S, Takahashi K, Naito M, Shultz LD and Takagi K: Neonatal changes of osteopetrosis in osteopetrosis (op/op) mice defective in production of functional macrophage colony - stimulating factor (M - CSF) protein and effects of M - CSF on osteoclast development and differentiation. *J Submicrosc Cytol Pathol* 28: 13 - 26, 1996.
 - 27) Usuda H, Naito M, Umeda S, Takahashi K and Shultz LD: Ultrastructure of macrophages and dendritic cells in osteopetrosis (op) mutant mice lacking macrophage colony - stimulating factor (M - CSF/CSF - 1) activity. *J Submicrosc Cytol Pathol* 26: 111 - 119, 1994.
 - 28) Umeda S, Takahashi K, Shultz LD, Naito M and Takagi K: Effects of macrophage colony - stimulating factor (M - CSF) on macrophages and their related cell populations in osteopetrosis (op) mouse defective in production of functional M - CSF protein. *Am J Pathol* 149: 559 - 574, 1996.
 - 29) Takatsuka H, Umezu H, Hasegawa G, Usuda H, Ebe Y, Naito M and Shultz LD: Bone remodeling and macrophage differentiation in osteopetrosis (op) mutant mice defective in the production of macrophage colony - stimulating factor. *J Submicrosc Cytol Pathol* 30: 239 - 247, 1998.
 - 30) Takahashi K, Naito M, Shultz LD, Hayashi S and Nishikawa S: Differentiation of dendritic cell populations in macrophage colony - stimulating factor - deficient mice homozygous for the osteopetrosis (op) mutation. *J Leukoc Biol* 53: 19 - 28, 1993.
 - 31) Jiang S, Naito M, Kaizu C, Kuwata K, Hasegawa G, Mukaida N and Shultz LD: Lipopolysaccharide - induced cytokine and receptor expression and neutrophil infiltration in the liver of osteopetrosis (op/op) mutant mice. *Liver* 20: 465 - 474, 2000.
 - 32) Stanley E, Lieschke GL, Grail D, Metcalf D, Hodgson G, Gall JA, Maher DW, Cebon J, Sinickas V and Dunn AR: Granulocyte/macrophage colony - stimulating factor - deficient mice show no major perturbation of hematopoiesis but develop a characteristic pulmonary pathology. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 5592 - 5596, 1994.
 - 33) Tazawa R, Hamano E, Arai T, Ohta H, Ishimoto O, Uchida K, Watanabe M, Saito J, Takeshita M, Hirabayashi Y, Ishige I, Eishi Y, Hagiwara K, Ebina M, Inoue Y, Nakata K and Nukiwa T: Granulocyte - macrophage colony - stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1142 - 1149, 2005.
 - 34) Gonzalez - Rothi RJ and Harris JO: Pulmonary alveolar proteinosis: further evaluation of abnormal alveolar macrophages. *Chest* 90: 656 - 661, 1986.
 - 35) Seymour JF and Presneill JJ: Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 215 - 235, 2002.
 - 36) Trapnell BC, Whitsett JA and Nakata K: Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 349: 2527 - 2539, 2003.
 - 37) Trapnell BC and Whitsett JA: GM - CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage - mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol* 64: 775 - 802, 2002.
 - 38) Uchida K, Nakata K and Trapnell BC: High affinity autoantibodies specifically eliminate

- granulocyte - macrophage colony - stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 103: 1089 - 1098, 2004.
- 39) Hansen T and Corbet A: Lung development and function In: Taeusch WH, Ballard RA (eds) *Avery's disease of the newborn*. 7th ed, Saunders, Philadelphia, pp541 - 551, 1998.
- 40) Rodriguez RJ: Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* 48: 279 - 286, 2003.
- 41) Suresh GK and Soll RF: Overview of surfactant replacement trials. *J Perinatol* 25: S40 - S44, 2005.
- 42) Fraser J, Walls M and McGuire W: Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 329: 962 - 965, 2006.
- 43) Jobe AH and Ikegami M: Surfactant metabolism. *Clin Perinatol* 20: 683 - 696, 1993.
- 44) Iwabuchi H, Kawasaki T, Yamamoto T, Uchiyama M, Nakata K and Naito M: Terminal differentiation of alveolar macrophages is accelerated with increased PU.1 expression after the first 7 days in newborn rats. *Cell Tissue Res* 329: 71 - 79, 2007.
- 45) Shibata Y, Berclaz PY, Chroneos ZC, Yoshida M, Whitsett JA and Trapnell BC: GM - CSF regulates alveolar macrophage differentiation and innate immunity in the lung through PU.1. *Immunity* 15: 557 - 567, 2001.
- 46) Bonfield TL, Raychaudhuri B, Malur A, Abraham S, Trapnell BC, Kavuru MS and Thomassen MJ: PU.1 regulation of human alveolar macrophage differentiation requires granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM - CSF). *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 285: L1132 - L1136, 2003.
- 47) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, Zabrecky J, Paul Matsudaira P and Krieger M: Type I macrophage scavenger receptor contains α -helical and collagen - like coiled coils. *Nature* 343: 531 - 535, 1990.
- 48) Murphy JE, Tedbury PR, Homer - Vanniasinkam S, Walker JH and Ponnambalam S: Biochemistry and cell biology of mammalian scavenger receptors. *Atherosclerosis* 182: 1 - 15, 2005.
- 49) Kobayashi Y, Miyaji C, Watanabe H, et al: Role of macrophage scavenger receptor in endotoxin shock. *J Pathol* 192: 263 - 272, 2000.
- 50) Dubail I, Bigot A, Lazarevic V, Soldo B, Euphrasie D, Dupuis M and Charbit A: Identification of an essential gene of *Listeria monocytogenes* involved in teichoic acid biogenesis. *J Bact* 188: 6580 - 6591, 2006.
- 51) Cossart P, Vincente MF, Mengaud J, Baquelo F, Perez - Diaz JC and Berche P: Listeriolysin O is essential for virulence of *Listeria monocytogenes*: direct evidence obtained by gene complementation. *Infect Immun* 57: 3629 - 3636, 1989.
- 52) Portnoy DA, Jacks PS and Hinrichs DJ: Role of hemolysin for the intracellular growth of *Listeria monocytogenes*. *J Exp Med* 167: 1459 - 1471, 1988.
- 53) Gaillard JL, Berche P, Mounier J, Richard S and Sansonetti P: In vivo model of penetration and intracellular growth of *Listeria monocytogenes* in the human enterocyte - like cell line Caco - 2. *Infect Immun* 55: 2822 - 2829, 1987.
- 54) Ishiguro T, Naito M, Yamamoto T, Hasegawa G, Gejo F, Mitsuyama M, Suzuki H and Kodama T: Role of macrophage scavenger receptors in response to *Listeria monocytogenes* infection in mice. *Am J Pathol* 158: 179 - 188, 2001.
- 55) Ferrari G, Langen H, Naito M and Pieters J: A coat protein on phagosomes involved in the intracellular survival of mycobacteria. *Cell* 97: 435 - 447, 1999.
- 56) Elomaa O, Kangas M, Sahlberg C, Tuukkanen J, Sormunen R, Liakka A, Thesleff I, Kraal G and Tryggvason K: Cloning of a novel bacteria - binding receptor structurally related to scavenger receptors and expressed in a subset of macrophages. *Cell* 80: 603 - 609, 1995.
- 57) Ito S, Naito M, Kobayashi Y, Takatsuka H, Jiang S, Usuda H, Umezu H, Hasegawa G, Arakawa M, Shultz LD, Elomaa O and Tryggvason K: Roles of a macrophage receptor with collagenous structure (MARCO) in host defense and hetero -

- geneity of splenic marginal zone macrophages. *Arch Histol Cytol* 62: 83 - 95, 1999.
- 58) Arredouani M, Yang Z, Ning Y, Qin G, Soininen R, Tryggvason K and Kobzik L: The scavenger receptor MARCO is required for lung defense against pneumococcal pneumonia and inhaled particles. *J Exp Med* 200: 267 - 272, 2004.
- 59) Jmoudiak M and Futerman AH: Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol* 129: 178 - 188, 2005.
- 60) Neufeld EF: Lysosomal storage diseases. *Ann Rev Biochem* 60: 257 - 280, 1991.
- 61) Futerman AH and van Meer G: The cell biology of lysosomal storage disorders. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 5: 554 - 565, 2004.
- 62) Naito M, Takahashi K and Hojo H: An ultra-structural and experimental study on the development of tubular structures in the lysosomes of Gaucher cells. *Lab Invest* 58: 590 - 598, 1988.
- 63) Grabowski GA and Hopkin RJ: Enzyme therapy for lysosomal storage disease: principles, practice, and prospects. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 4: 403 - 436, 2003.
- 64) Weinreb NJ, Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G, Rosenbloom BE, Scott CR, Wappner RS and Zimran A: Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry. *Am J Med* 113: 112 - 119, 2002.
- 65) Apfel R, Benbrook D, Lernhardt E, Ortiz MA, Salbrt G and Pfahl M: A novel orphan receptor specific for a subset of thyroid hormone - receptor elements and its interaction with the retinoid/thyroid hormone receptor subfamily. *Mol Cell Biol* 14: 7025 - 7035, 1994.
- 66) Willy PJ, Umesono K, Ong ES, Evans RM, Heyman RA and Mangelsdorf DJ: LXR, a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway. *Genes Dev* 9: 1033 - 1045, 1995.
- 67) Peet DJ, Janowski BA and Mangelsdorf DJ: The LXRs: a new class of oxysterol receptors. *Curr Opin Genet Dev* 8: 571 - 575, 1998.
- 68) Edwards PA, Kennedy MA and Mak PA: LXRs; Oxysterol - activated nuclear receptors that regulate genes controlling lipid homeostasis. *Vasc Pharmacol* 38: 249 - 256, 2002.
- 69) Tangirala RK, Bischoff ED, Joseph SB, Wagner BL, Walczak R, Laffitte BA, Daige CL, Thomas D, Heyman RA, Mangelsdorf DJ, Wang X, Lusis AJ, Tontonoz P and Schulman IG: Identification of macrophage liver X receptor as inhibitors of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 11896 - 11901, 2002.
- 70) Kohro T, Nakajima T, Wada Y, Sugiyama A, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Imoto I, Inazawa J, Hamakubo T, Kodama T and Emi M: Genomic structure and mapping of human orphan receptor LXR alpha: Upregulation of LXR α mRNA during monocyte to macrophage differentiation. *J Atheroscler Thromb* 7: 145 - 151, 2000.
- 71) Watanabe Y, Jiang S, Takabe W, Ohashi R, Tanaka T, Uchiyama Y, Katsumi K, Iwanari H, Noguchi N, Naito M, Hamakubo T and Kodama T: Expression of the LXR α protein in human atherosclerotic lesion. *Arterioscler Thromb Vasc Bio* 25: 622 - 627, 2005.
- 72) Whitney KD, Watson MA, Goodwin B, Galardi CM, Maglich JM, Wilson JG, Willon TM, Collins JL and Kliewer SA: Liver X receptor (LXR) regulation of the LXR α gene in human macrophages. *J Biol Chem* 276: 43509 - 43515, 2001.
- 73) Pepys MB and Hirschfield GM: C - reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 111: 1805 - 1812, 2003.
- 74) Joseph SB, Castrillo A, Laffitte BA, Mangelsdorf DJ and Tontonoz P: Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors. *Nat Med* 9: 213 - 219, 2003.
- 75) Castrillo A, Joseph SB, Vaidya SA, Haberland M, Fogelman AM, Cheng G and Tontonoz P: Crosstalk between LXR and toll - like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol Metabolism. *Mol Cell* 12: 805 - 816, 2003.