

## 5) 細胞接着分子の発現に着目した動脈硬化症の促進因子について

新潟大学医学部検査診断学教室

岡田正彦

Considerations on Risk Factors of  
Arteriosclerosis in Reference to the  
Expression of Cellular Adhesion Molecules

Masahiko OKADA

*Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Masahiko OKADA)*

We investigated what the possible mediators or conditions that accelerate the expression of cellular adhesion molecules on cultured endothelial cells are. Examined factors were native low density lipoprotein (LDL), oxidized LDL, glycated LDL, LDL-autoantibody immune complexes, and hypoxia. Adhesion molecules were ELAM-1, ICAM-1, ICAM-2, and VCAM-1. The present study showed that oxidized LDL, glycated LDL, LDL-autoantibody complexes, and hypoxia were mediators that caused the expression of ELAM-1. It was also found that TNF $\alpha$  played a key role in the sequence.

Key words: adhesion molecule, cytokine, oxidized LDL, anti-oxidized LDL antibody  
細胞接着分子, サイトカイン, 酸化 LDL, 抗酸化 LDL 自己抗体

動脈硬化症の成立機序に関する研究が急激に進んでいるが、最初のきっかけが何であるのか、そして、ごく初期にどのようなメカニズムが働いているのかが、まだよく分っていない。そこで、本稿では、我々の実験データを中心に、最近の諸外国の報告も交えて、この疑問に答えるための考察を試みたい。

### 1. コレステロール

コレステロールは水に解けないため、外側が親水性、内側が疎水性の膜に包まれて存在している。これがリポ蛋白で、その代謝過程で何段階かにサイズが変る。動脈硬化症の主役となるのはその中の低比重リポ蛋白 (LDL)

である。

動脈硬化症とコレステロールとの関係を疫学的に調べた研究によれば、血中のコレステロール値が1%増加すると心筋梗塞の発生率が2%することが確認されている。ところが、臨床的に心筋梗塞など明らかな動脈硬化症を有する患者と健常者の総コレステロール値を比較しても差はほとんどない。疫学データと臨床データのこの矛盾をどう考えればよいのであろうか。一つは、健常者であることを証明する方法がないために、臨床的なデータはあてにならないということである。つまり、健常者群の中に、明日、心筋梗塞で死亡するかもしれない患者が混っていたとしてもそれを予め識別して除外することができ

Reprint requests to: Masahiko OKADA,  
Department of Laboratory Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部検査診断学教室

岡田正彦

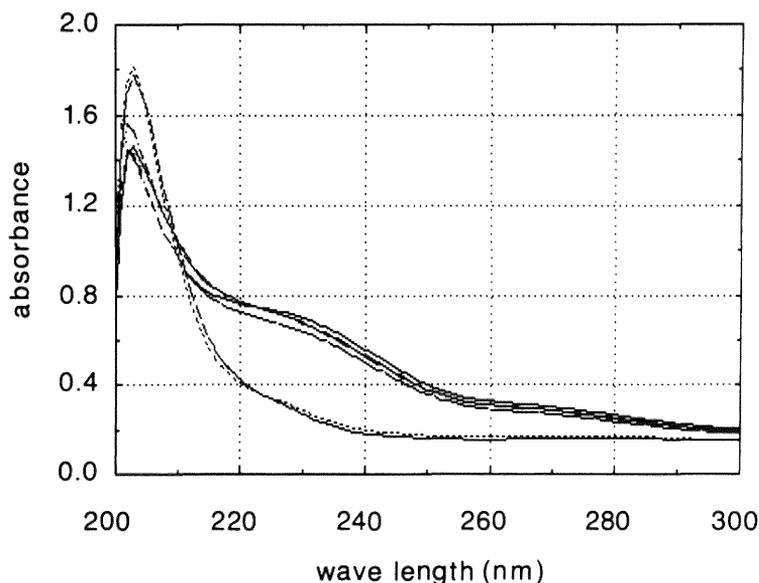


図1 スペクトロフォトメトリーによる酸化 LDL の検出法. LDL を種々の濃度の  $\text{CuSO}_4$  で3時間処理した結果, 一定以上の濃度で 232 nm 附近の吸光度が著明に上昇し, 203 nm 附近のそれが低下する.

ないのである。もう一つは、コレステロール値が極端に高い患者では心筋梗塞などの動脈硬化症が起りやすいことは間違いないが、そのような例の絶対数が少ないため集計の仕方によっては、差が見えなくなったり、あるいは逆に余計に強調されてしまったりする。

## 2. 変性 LDL

重要な点は、大部分の患者がそれほどコレステロール値が高くなくとも動脈硬化症を起こしているということである。コレステロール値が同程度であっても動脈硬化症を起こす人と起こさない人の違いは何か。その答の一つが LDL の変性である。

実験的には、LDL の表面にあるアポBという蛋白質中のリジンがアセチル化されると正常の LDL を処理する受容体に認識されなくなり、マクロファージなどに存在する異物処理(スカベンジャー)受容体によって処理されることが分っている。生体内で実際に起こりうる変性としては酸化と糖化がよく知られているが、前者は LDL に金属イオン ( $\text{CuSO}_4$  など) を作用させると簡単に起こすことができる。図1は我々が発見した現象で、LDL の酸化過程を捉えたものである。しかし、複雑な構造を有するリポ蛋白のどのような変化が動脈硬化

表1 マクロファージと内皮細胞の接着に関わる細胞接着分子

マクロファージ	内皮細胞
sialyl-Lewis X (CD15s)	ELAM-1 (CD62-E)
LFA-1 (CD11a)	ICAM-1 (CD54)
同	ICAM-2 (CD102)
VLA-4 (CD49d/CD29)	VCAM-1 (CD106)

CD: cluster differentiation according to the Vth International Workshop

症に対して促進的に作用するのかはまだ分っていない。

一方、最近になって人の血液中に酸化 LDL に対する自己抗体が存在していることが分った。我々は、現在、その抗原としての活性中心(エピトープ)の同定を行っているところである。また、IgM 型の抗体が LDL と結合して存在していることなどをつきとめている。

## 3. 細胞接着分子

細胞接着分子の内、マクロファージと内皮細胞の接着に関わるものを表1に示した。通常、細胞接着分子は、細胞内またはその周辺に事件が起こった場合に発現する。したがって、その発現の有無を調べることによって、細

胞にとって有害な因子を検索できることになる。特に、ELAM-1 の変化が鋭敏であるため、これを指標して実際に検索を行ってみた。その結果、軽度に酸化させた LDL と糖化 LDL が有意に ELAM-1 を発現させることが分った。一方、内皮細胞を一定時間、低酸素下においても ELAM-1 が発現することが分った<sup>1)</sup>。また、免疫グロブリン結合 LDL は、ICAM-2 の発現を増強させた。

動脈硬化の初期病変は、血管分岐部の支流側に起る。この部分は、血流の停滞や剝離現象が起こっており、低酸素状態となっていることが推測される。この事実と細胞接着分子の発現を合せて考えると興味深い。

#### 4. サイトカイン

一方、いくつかのサイトカインが細胞接着分子を発現させることがすでに知られている。そこで、IL-1, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  のそれぞれで培養細胞を刺激する実験を行ってみた。その結果、TNF $\alpha$  だけが表 1 に示した3種類の接着分子を発現させることが分った。刺激に最初に応ずるのは ELAM-1 で、VCAM-1 の発現は少し遅れる。また ICAM-1 は刺激がなくとも発現しているという特徴がある。TNF $\alpha$  はマクロファージでも産生されていることから、動脈硬化症の発生に強く関わっていることが示唆される。

#### 5. ま と め

これら実験データを踏まえて、動脈硬化発生の初期の出来事について、考察を加えてみたい。LDL が何らかの原因で変性を受けると、大部分は肝臓で処理されるが、血管の内皮細胞にもスカベンジャー受容体が存在するため一部がこれに取り込まれ、代謝されることなく血管壁側に排出される。変性した LDL は、血管組織の成分であるコラーゲンなどと接着して長い時間とどまることになる。変性 LDL の刺激を受けた内皮細胞はまず ELAM-1 を発現させマクロファージを引き寄せる。低酸素状態の血管分岐部では、さらにこの条件が整っていることになる。ただし、ELAM-1 には強い接着力はないため、異常をきたした内皮の周辺にマクロファ

ージをうろつかせるだけである。血管の中央部の血流は早い、壁の付近は物理法則に従って緩やかな流れになっている。特に、先に述べたように血管分岐部では血流がほとんど止まっているので、弱い接着力の ELAM-1 でも十分にマクロファージを引き寄せておくことができると思われる。接着分子は細胞を接着させるだけではなく、相互に信号を交換するための役割も担っている。両者が接触すると、まず内皮細胞側ではその信号を受けて小胞体内の Ca<sup>2+</sup> が瞬時に動員され ICAM-1 の形状を変化させる。ICAM-1 は平時には棒状をしており、形状が90°に曲ることによって相手(リガンド)と結合できるようになる<sup>2)</sup>。一方、マクロファージ側は TNF $\alpha$  を分泌し、その刺激でさらに内皮細胞に VCAM-1 が発現する。ICAM-1 と VCAM-1 は強力な接着力でマクロファージを引き止める。同時にその信号で細胞遊走物質が生成され、マクロファージが内皮細胞下へと誘導される。ただし、3つの接着分子はいずれもそのリガンドがマクロファージ以外の細胞、たとえば多核白血球にも存在する。ところが、動脈硬化巣には多核白血球はほとんどなく、なぜマクロファージだけを選択的に引き寄せるかが問題となるが、データがまだ不十分で考察ができない。

また、動脈硬化症巣にはT細胞も動員されているが、同細胞から分泌される IFN $\gamma$  は3つの接着分子の発現に関与していないため、接着に関しては別の機序が働いているものと思われる。酸化 LDL に対する自己抗体の存在は極めて重要と思われるが、動脈硬化巣に動員されているT細胞との関係はまだよく分らない。

#### 参 考 文 献

- 1) Okada, M. et al.: Presse Med., 24: 483~488, 1995.
- 2) Staunton, D.E. et al.: Cell, 61: 243~254, 1990.

司会(内藤) どうもありがとうございました。

では最後に私が、「マクロファージと内皮細胞におけるスカベンジャー受容体の発現」について、発表させていただきます。