

## 2) コレステロール代謝とスカベンジャー受容体

新潟大学医学部第二生化学教室

小野 輝夫・人見 雅浩

## Cholesterol Metabolism and Scavenger Receptor

Teruo ONO and Masahiro HITOMI

Department of Biochemistry,  
Niigata University School of Medicine

*De novo* cholesterol synthesis *in situ* and a cellular uptake of lipoproteins through native LDL-receptor mediated pathway provide the cellular cholesterol of most mammalian tissues. Scavenger receptors having a high affinity for the modified LDL are recently established in macrophages. Strong evidence suggests that scavenger receptors function in the formation of foaming cell on the atherosclerotic lesions.

Key words: cholesterol, modified LDL scavenger receptor  
コレステロール, 変性 LDL, スカベンジャー受容体

生体内のコレステロールは生合成及び食餌性に由来するが、細胞内では主に細胞膜に遊離型として、又血中ではリポ蛋白の成分として主にエステル型として存在している。リポ蛋白には Chylomicron, VLDL, LDL, ID, HDL,  $\beta$  VLDL などが知られ、LDL は Apo B 及び Apo E に特異的な LDL-receptor<sup>1)</sup>, apo E 固有の LDL receptor related protein (LRP)<sup>2)</sup> により細胞内へ取り込まれる。一方 LDL-receptor の存在しない細胞にマクロファージが知られているが、この細胞は native LDL は取り込めないが acetyl 化 LDL や酸化変性した LDL を scavenger receptor を介して取り込むことが明らかになった<sup>3)</sup>。粥状動脈硬化巣の初期病変の特徴の1つに泡沫化細胞の出現を挙げられるが、泡沫化細胞が単クローン抗体を用いた研究から初期病変ではマクロファージ由来、後期には平滑筋細胞由来のものも出現していることが明らかになった。

1) Scavenger Receptor の構造 (図 1)<sup>3)</sup>

タイプは 2 種類で I 型 (アミノ酸 451 個)、II 型 (358

個) と呼び前者は Cys rich ドメインを持つ。分子量は 220 kDa で 3 量体を構成する。機能ドメインは 6 つより成り ① cytoplasmic (N-terminal) ② transmembrane ③ spacer ④  $\alpha$ -helical coiled coil ⑤ collagen like ⑥ specific domain と呼ぶ。N端が細胞質側にある inside-out receptor の 1 種である。cytosolic domain の KFDAR が endocytosis と関連すると推定されている。 $\alpha$ -helical coiled coil domain はロイジンジッパー様構造を持ち 3 量体構造の形成に役立つ。又この領野にある His は endosomes の過程で pH の変化に対し receptor の構造変化を起こさせリガンドの解離に重要と考えられる。collagen like domain は Gly-X-Y の繰り返しが多く、Y の Pro, Lys は水酸化されクロスリンクに役立つ。3 量体構造で初めてリガンドと結合し還元すると結合能を失う。C 端の specific domain は I 型で Cys rich domain like structure, II 型では短く動物種差も大きい。I 型 cDNA でも II 型 cDNA でも同じ様なリガンド結合、取り込み、分解能を示す。

Reprint request to: Teruo ONO,  
Department of Biochemistry, Niigata  
University School of Medicine,  
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通 1 番町  
新潟大学医学部第二生化学教室

小野 輝夫

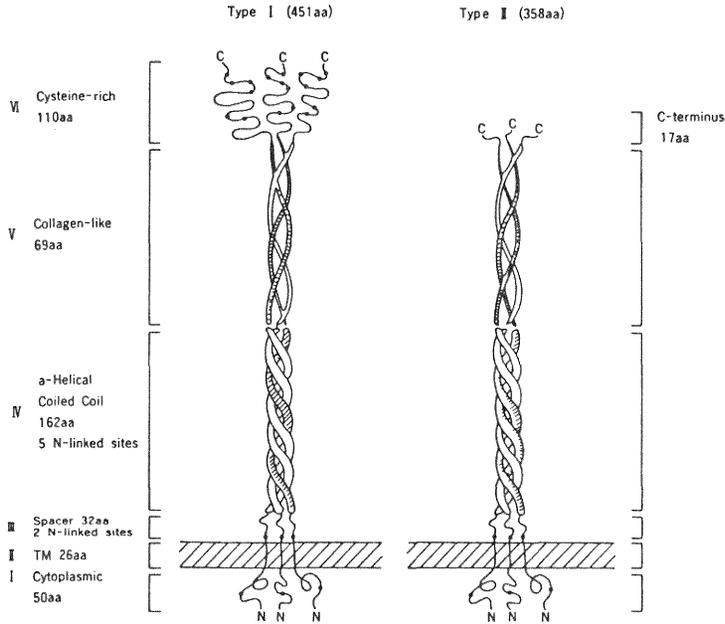


図1 スカベンジャー受容体の構造<sup>3)</sup>

ヒトやマウスの培養  $M\phi$  で I 型, II 型の mRNA は同量発現しており, 実際は I 型, II 型の heterotrimer として存在している可能性もある. I 型, II 型の mRNA 生成は alternative splicing で起こる.

### 2) Scavenger receptor の分布と機能

ウシの単クローン抗体 (IgGD<sub>2</sub>), ヒトのペプチド抗体で検索した結果では, 分化した  $M\phi$ , 局在  $M\phi$  (肺胞, クッパー細胞, 血管周囲, 脳の perivascular stellate cell, 肝臓のジクソイド内皮細胞等) に存在する.

動脈硬化巣での局在は, 初期病変で内皮細胞直下で脂肪染色陽性,  $M\phi$  に特異的な単クローン抗体 (EMB11) 陽性の泡沫細胞に検出される.

### 3) コレステロール代謝とマクロファージ

Scavenger receptor は LDL-receptor と異なり cholesterol による down regulation がきかない. 従って modified LDL を一方的に取り込み泡沫化し易い. しかし  $M\phi$  の泡沫化は modified LDL によるばかりでなく VLDL の取り込みでも起こる.  $M\phi$  はリポ蛋白リパーゼ (LPL) を分泌し自らの VLDL 取り込みとコレステロール蓄積に促進的に作用する. 又 LPL の代謝物或は産生された中間型リポ蛋白は平滑筋細胞に取り込まれ脂質蓄積をもたらす可能性もある.

もう1つのコレステロール代謝に関わると思われる  $M\phi$

の機能に apo E の分泌能がある.  $M\phi$  は磷脂質と結合して積極的に apo E を分泌する. 分泌された apo E は HDL へ移行し, reverse cholesterol transport に関わり  $M\phi$  に蓄積したコレステロールを放出 efflux する. 一方 apo E は LDL-receptor と相同性の高い apo E に対する特異的 receptor と考えられている LDL receptor-related protein (LRP) を介して  $M\phi$  へ脂質を取り込む uptake にあづかる. 動脈硬化症の初期では上述の efflux と uptake のバランスが uptake へ, 後期は efflux へ傾いていると予想される.

HDL receptor は構造的に未だ明らかでないが,  $M\phi$  には apo AI, A-IV を特異的に認識する蛋白があり receptor と考えられる. receptor 結合後の運命は LDL-receptor の場合と異なり Fc receptor の様に endosome はリゾソームと融合せず, 従って取り込まれた HDL は分解を受けない細胞内輸送経路を介してゴルジ装置のトランス側に達した後, 細胞の外に排出される retroendocytosis を受けるかと推定される. 又 modified HDL は上記の receptor ではなく scavenger receptor で代謝されると考えられ, HDL-receptor ではリガンドとの結合に重要な Tyr 残基が推定されている.

細胞内で合成されたコレステロールの細胞表層膜への輸送速度は modified HDL で著しく減少する. このこ

とは native HDL が HDL-receptor と結合した時何らかの細胞内シグナルが細胞内に伝達され細胞内コレステロール輸送系が促進される機構のあることを推定させる。Mφ を acetyl LDL で培養して泡沫化させた後 HDL を加えて細胞内の CE 量を測定すると24時間で CE 量は半減する(脱泡沫化)が FC は変化しない。一方 acetyl HDL はその作用が弱いことから HDL と receptor の相互作用をトリガーに Mφ のコレステロール代謝が恐らく acyl CoA cholesterol acyltransferase (ACAT) 及び cholesteroester hydrolase をターゲットとする経路を介して調節させる可能性が考えられる。細胞レベルでは HDL は ACAT に抑制的で CE-hydrolase には促進的との報告はこの考えを支持しよう。

### 参 考 文 献

1) **Brown, M.S. and Goldstein, J.L.:** A receptor-

mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, **232**: 34~47, 1986.

2) **Herz, J., Hamann, U., Rogne, S., Myklebost, O., Gausephol, H. and Stanley, K.K.:** *EMBO J.*, **7**: 4119~4127, 1988.

3) **Kodama, T., Freeman, M., Rohrer, L., Zabrecky, J., Matsudaira, P. and Krieger, M.:** *Nature*, **343**: 531~535, 1990.

司会 小野先生, どうもありがとうございました。大変興味あるお話で, いろいろお尋ねしたいところですが, 質疑応答は後でまとめて時間をとりたいと思います。では続きまして, 皆河先生よろしくお願いたします。

### 3) 脳微小血管内皮細胞の機能と病態

新潟大学脳研究所脳神経外科

皆河 崇志・田中 隆一

Function of Cerebral Microvascular Endothelial Cells in Normal and Pathological Conditions  
—— In Vitro Study Using Cultured Endothelial Cells ——

Takashi MINAKAWA and Ryuichi TANAKA

*Department of Neurosurgery, Brain Research Institute, Niigata University*

The biological characteristics of cerebral microvascular endothelial cells (CEs) and the effect of prostaglandins on permeability of CE were investigated in vitro. Cultured CE derived from cerebral microvessels were characterized by the positive reaction for factor-VIII related antigen and the uptake of low density lipoprotein. CE produced prostacyclin and other prostaglandins, and the ability to produce prostacyclin was unchanged by serial cultivation. CE aggregated and made capillary-like structures in type 1 collagen. Astrocytes migrated and closely attached to the structures. The cross section of CS co-cultured with

Reprint requests to: Takashi MINAKAWA,  
Department of neurosurgery,  
Brain Research Institute,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachi-dori 1, Niigata City, 951,  
JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学脳研究所脳神経外科

皆河 崇志