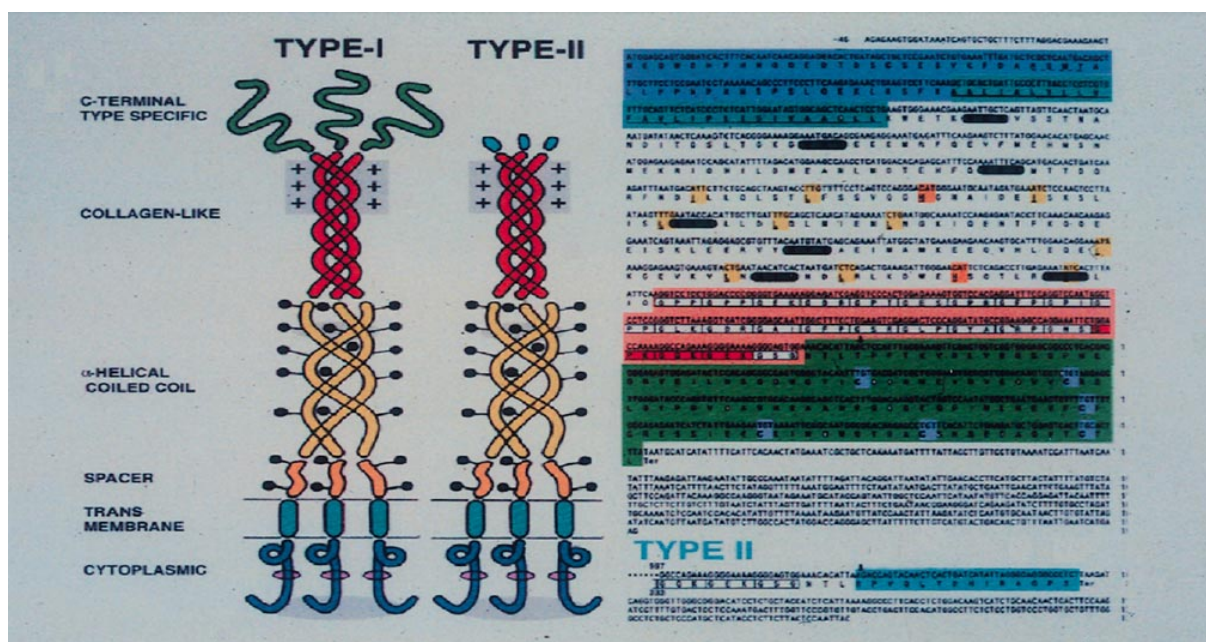


A Role for Scavenger Receptor Pathway
in the Pathogenesis of Vascular Disorders
成人病血管病変発症における老廃物蓄積と
スカベンジャー経路の細胞生物学的解明

プロジェクトリーダー 児玉龍彦

東京大学

先端科学技術研究センター 教授

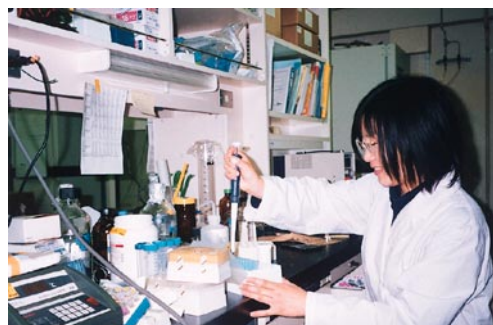


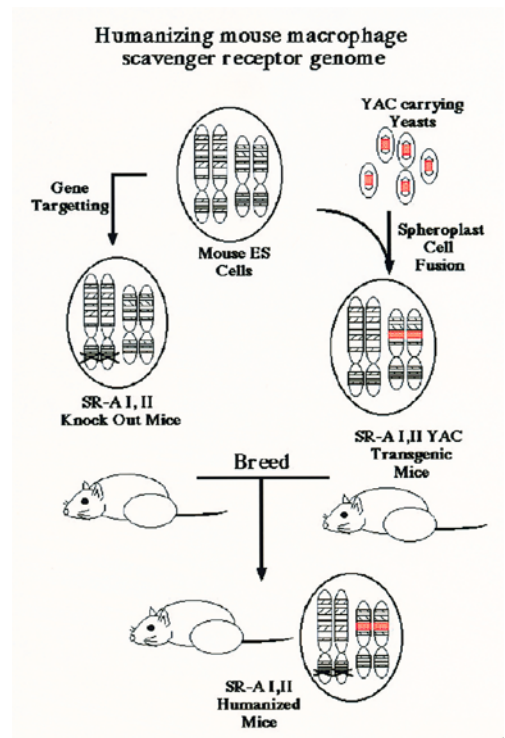
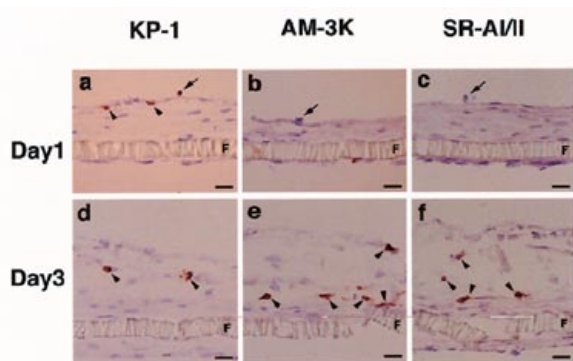
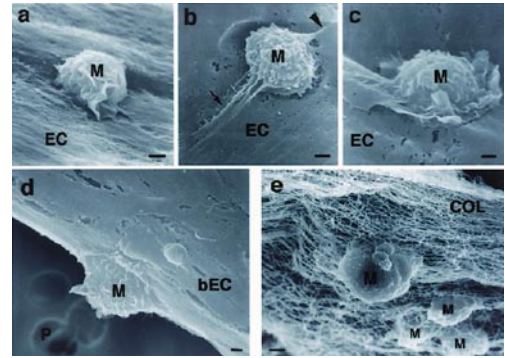
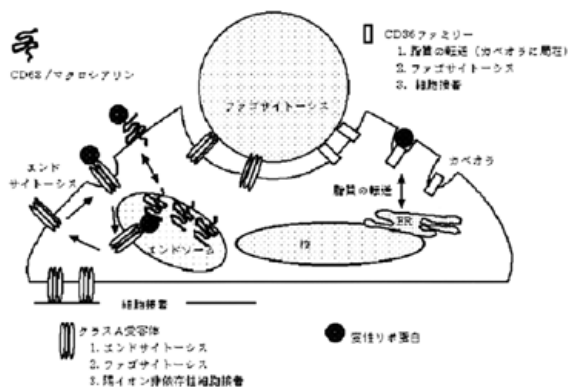
1. 研究の目的

以前我々は、マクロファージが変性した脂質を取り込むスカベンジャー受容体（写真上）を発見しましたが、この経路が実際の動脈硬化の発生や進展に関与していることは、この受容体を欠損したマウスを作成することによって明らかになりました。さらに、この経路がどの様に病気を起こすのかということをも明らかにするために、我々は、体外で経時的にしかも容易に観察することができる血管壁モデルを作成しました。最初に、ウサギの大動脈から血管平滑筋内皮細胞を初代培養にて単離し、続いて細胞外マトリックスとともにこれらを共存培養することによって、血管壁環境の体外再構成系を構築することができます。そこへさらに、血液から単離した白血球、とりわけ単球とそれが分化したマクロファージと、LDLなどの血清成分を添加しながら培養することによって、内皮細胞の下に単球が侵入し、マクロファージに分化する過程を簡便に再現することができます。

引き続きこの培養系を高濃度 LDL や、変性 LDL の存在下で2週間以上維持しておくと、内皮細胞下の細胞外マトリックス層の中に、巨大で多数の空胞を細胞質内に有する泡沫細胞が形成されます。これは、動脈硬化病変の初期像と非常によく似ています。

このような体外での動脈硬化形成モデルを利用して、抗酸化剤をはじめとする各種薬剤の作用を調べたり、マクロファージスカベンジャー受容体やAPOE など、動脈硬化で重要な蛋白質を欠損したマウスやWHHLウサギの細胞を利用して、初期病変形成の詳細な機序を明らかにし、その予防法を作ることが当研究の最終的な目標です。





2. 研究の内容

スカベンジャー受容体は細胞表面に局在して、細胞外からの異物取り込みに関与しています(写真左上)。この蛋白の役割を検討するために、血管壁のモデルを作りました。そこに、白血球のうち単球と呼ばれる異物取り込みに係わる細胞を添加して、走査型電子顕微鏡で観察すると、写真左上のようにaからcの順に、内皮細胞表面を移動している単球が内皮に強く結合し、dでは内皮細胞層の反対側に顔を出し、eのように内皮下のコラーゲン層にからみついている様子が分かります。さらに、内皮下に入った単球は、通常よりも速く分化を遂げ、3日後にはマクロファージのマーカーを発現するようになります(写真中左)。さらに、一週間後には泡沫細胞になる様子も観察されます。また、我々ヒトの体内に存在するスカベンジャー受容体が働く様子を、動物実験によって観察するために、ヒトのスカベンジャー受容体を発現したネズミを作っています(写真中右)。これによってヒトスカベンジャー受容体を対象とした治療薬開発が飛躍的に効率良く行われると考えています。

3. 研究の体制

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：プロジェクトリーダー1名、コアメンバー3名、研究協力者12名

実施場所：東京大学先端科学技術研究センター

