

S B 5

培養マクロファージのリポ蛋白取り込みと泡沫細胞化に関する細胞化学

福田精二, 高橋 潔 (熊本大・医・2病理)
堀内正公 (同, 2生化)

近年 Brown & Goldstein によってマウス腹腔マクロファージ (Mφ) が低比重リポ蛋白 (LDL) のリセプターは有さず、アセチル化 (Ac) LDL に対しては細胞膜リセプターを介して迅速に取り込むことが明らかにされ、以来コレステロール代謝における Mφ の重要性が注目されている。今回われわれはリポ蛋白の取り込みによる Mφ の泡沫細胞形成過程を明らかにする目的で、ラット腹腔 Mφ をヒト LDL, 高比重リポ蛋白 (HDL) およびそれぞれの Acリポ蛋白存在下で培養し、泡沫細胞の発生過程をライソゾームを中心に電顕的, 組織化学的, 免疫細胞化学的に検索し、また同様な条件下で生化学的検索も行ない、比較検討を試みた。

LDL を加えても泡沫細胞の発生はみられなかったが、AcLDL ではほとんどの Mφ が泡沫細胞化した。すなわち、培養開始15分では電顕的に多数の被覆小坑や小胞, 微細な膜構造を容れた空胞の形成がみられ、この空胞の限界膜には酸ホスファターゼ活性が証明されることから2次ライソゾームとみなされた。アポBの免疫組織化学的染色を施行すると、原形質膜のびまん性の弱陽性像に比べ、被覆小坑や小胞では強陽性を呈し、また膜構造を容れた空胞にも僅かに陽性像が証明された。2-4時間では酸ホスファターゼ活性陽性の限界膜に囲まれた小脂質空胞や不完全なミエリン様小体が形成され、24時間以降になると大型の脂質空胞、ミエリン様小体が観察され、脂質空胞には限界膜を有するものと欠くものとが認められた。ライソゾームでの分解を阻害するクロロキン存在下で AcLDL を加え4時間培養すると、微細な膜構造を容れた空胞の腫大が観察されたが、脂質空胞, ミエリン様小体の形成はみられなかった。

これに対し、AcHDL での Mφ の泡沫細胞化率は少なかったが、脂肪滴を中等度含有する Mφ が出現し、電顕的には限界膜を欠く脂質空胞の増加がみられたが、ライソゾームには変化は認められなかった。また予備実験では LDL とは対照的に、HDL でも形態学的に AcHDL の場合と同様な変化が観察されており HDL と Mφ との相互作用が考慮される。さらにこの点に関しては AcLDL により誘起した泡沫細胞に対する HDL の効果と合わせて検討中である。

以上のことから、Mφ のリポ蛋白の取り込みに伴う脂質蓄積過程で原形質内に出現する脂質の形態や性状に差異がみられたものの、AcLDL の取り込みによって in vitro で形成された泡沫細胞はわれわれがこれまで検討してきた高コレステロール食飼育家兔の大動脈壁や皮膚黄色腫に観察される Mφ 由来の泡沫細胞と形態が類似しており、従って、Acをはじめとする種々の化学修飾を受けたリポ蛋白に対する Mφ のスカベンジャー機能が in vivo での泡沫細胞形成に重要な意義を有すると考えられる。