



## マクロファージを活用した診断・治療法の開発をめざす

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

私たちは、マクロファージを対象として、その機能と機能の調節機構を研究しています。マクロファージは体中に存在し、代謝および感染症やがんなどの病変の中で重要な役割を果たしています。その作用の仕組みを研究することによって、病気の診断や治療に役立てることができます。ここではマクロファージの分化因子とマクロファージのスカベンジャー受容体について研究成果の一部をご紹介します。

### ●はじめに

マクロファージは白血球の一種で、アメーバのような細胞です。マクロファージの細胞表面には微絨毛、偽足や雛壁など取り込みや運動、遊走のための装置があり、いろいろな物質を貪欲に取り込みます（図1）。取り込んだ物質は豊富な消化酵素で消化し、分解します。外部の物質を貪食するだけでなく、種々の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など、多彩な働きをしています。正常時には代謝の調節を行い、また病原体などから生体を守る免疫担当細胞でもあります。マクロファージの研究成果はマクロファージを活用した治療法の開発につながるものです。

### ●マクロファージの分化の仕組み

マクロファージは血液細胞由来ですが、前駆細胞からマクロファージになるためにはいくつかの増殖因子の作用が必要です。マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）がその一つです。遺伝的にM-CSFが作れない *op/op* マウスでは組織のマクロファージが少なく、しかも未熟です。マクロファージの仲間の破骨細胞もないため骨吸収ができず、骨が硬くなって大理石病を発症します。*op/op* マウスに欠損しているM-CSFを投与すると、正常マウスの30%に減少していた肝臓のマクロファージは100%回復します。また、破骨細胞が出現し、大理石病は治ります。ヒトの大理石病がM-CSF欠損によるのであれば、M-CSF投与で治癒するかもしれません。反対に破骨細胞を抑制できれば、骨粗鬆症の治療法開発につながります。

M-CSFと同様、マクロファージの分化に重要な因子として顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）があります。GM-CSFは肺に豊富に存在し、肺胞の中にあるマクロファージの分化や機能発揮のために重要な分子です。GM-CSFノックアウトマウスは肺胞蛋白症で死亡しますが、これは肺胞マクロファージが肺胞サーファクタントを処理できなくなり、肺胞内に貯まるためです。この病気はGM-CSFに対する自己抗体ができて肺胞マクロファージが働けないために起きるので、GM-CSFを吸入することによって治癒できます。

## ●スカベンジャー受容体と動脈硬化、感染症

スカベンジャー受容体 (MSR) はコレステロール、アポトーシス細胞、病原体などに結合するマクロファージに特有の受容体です。MSR は化学変化を起こした低密度リポ蛋白 (mLDL) のコレステロールを認識し、取り込み、細胞質に脂肪滴として蓄積してマクロファージを泡沫細胞に変態させます。動脈内壁にコレステロールがたまると血液中の単球がそこに集積し、マクロファージになって MSR を発現し、コレステロールを取り込んで泡沫細胞となり、泡沫細胞が集合するとアテローム斑という動脈硬化の病変を作ります (図2)。

核内受容体 Liver X receptor  $\alpha$  (LXR $\alpha$ ) は細胞内コレステロールを低減させる ABCA1 などの分子の発現を亢進してマクロファージのコレステロール代謝に関与します。つまり、LXR $\alpha$  はマクロファージからコレステロールを引き抜いて泡沫細胞になることを阻止し、動脈硬化を抑制します。炎症の刺激はマクロファージの LXR $\alpha$  と ABCA1 の発現を低下させて脂質を蓄積させるので、動脈硬化を促進します。MSR や LXR $\alpha$  の発現をコントロールできれば、動脈硬化を防ぐことができるでしょう。

動脈硬化はヒトにだけ見られますが、動物の進化を考えると、動脈硬化を起こすための受容体が存在するのはおかしなことです。MSR ノックアウトマウスを使ったりステリア菌感染実験では、菌のほとんどは正常マウスのマクロファージ内で殺菌されますが、ノックアウトマウスのマクロファージでは菌はマクロファージから脱出してしまいます。つまり、スカベンジャー受容体はもともと生体防御に働く受容体だったと思われます。マクロファージの MSR を調節する方法の開発は動脈硬化だけでなく、感染症の治療にも有効と考えられます。

## ●おわりに

マクロファージはこれからの治療戦略の柱となる細胞です。病変組織中のマクロファージの病理学的観察を基盤に分子生物学的手法を駆使してマクロファージの機能とその調節機構を探ることは、多くの疾患において新しい診断法と治療薬の開発につながるものと考えています。

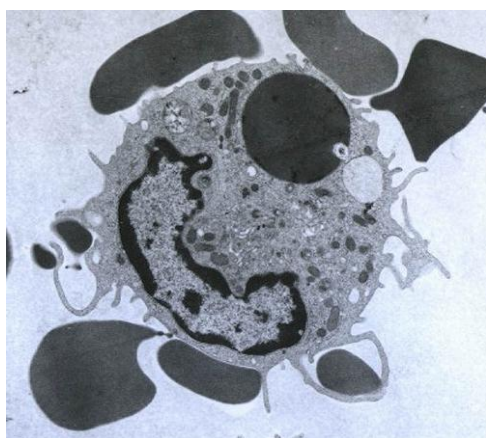


図1. マクロファージの電顕像。細胞表面に多数の微絨毛を有し、赤血球を捕捉し、とりこんで細胞内に取り込む。

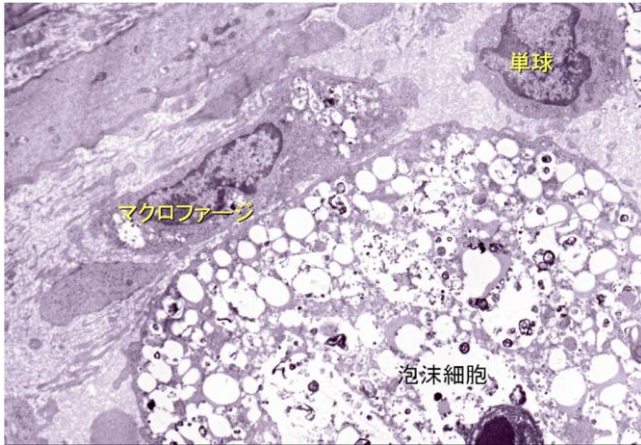


図2. 動脈硬化病変には泡沫細胞(F)が集積している。単球(Mo)、マクロファージ(M)も見られる。

第96回日本病理学会 宿題報告(平成19年日本病理学賞)  
「マクロファージの分化・機能制御機構と疾患」