

Title	Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypocholesterolemia - a possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma
Author(s)	松浦, 文彦
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/43199">https://hdl.handle.net/11094/43199</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	まつ 浦 文 彦
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 16642 号
学位授与年月日	平成14年1月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Activation of monocytes in vivo causes intracellular accumulation of lipoprotein-derived lipids and marked hypocholesterolemia—a possible pathogenesis of necrobiotic xanthogranuloma (単球の活性化がリポ蛋白由来脂質の細胞内蓄積と著明な低コレステロール血症を引き起こす—necrobiotic xanthogranuloma の発症機序の解明)
論文審査委員	(主査) 教授 松澤 佑次  (副査) 教授 荻原 俊男 教授 吉川 邦彦

### 論文内容の要旨

#### 【目的】

近年の生活習慣の欧米化に伴い、粥状動脈硬化を基盤とする虚血性心疾患や脳血管障害を有する患者が増加している。粥状動脈硬化発症には、単球由来マクロファージの泡沫化現象が密接に関わっていることは言うまでもなく、重症な動脈硬化病変を呈する家族性高コレステロール血症では、アキレス腱などの腱黄色腫や結節性黄色腫を来すことから、泡沫細胞の集積している黄色腫の発症のメカニズムを解明していくことは動脈硬化性疾患の新しい治療法の開発に役立つものと考えられる。低比重リポ蛋白 (LDL) が血管壁で酸化変性を受け、単球由来マクロファージに多量に取り込まれ泡沫細胞が形成されることが、粥状動脈硬化や黄色腫形成に関与していると想定されている。一方、高脂血症を伴わない非遺伝性の全身性皮膚黄色腫症として Necrobiotic Xanthogranuloma (NXG) が知られているが、本疾患の黄色腫発症のメカニズムについては不明であった。私共は本邦で初めての NXG の症例を見出した。本研究は、患者由来末梢血単球を用いて生理学的機能分析を行い、これまで原因不明であった NXG の黄色腫発症のメカニズムについて検討することを目的とした。

#### 【方法ならびに成績】

##### 1) NXG 患者における臨床検査所見

NXG の患者は76才の男性で、67才頃より全身性に多数の皮膚黄色腫が出現し、それに伴い血清総コレステロール値が180mg/dl から76mg/dl へと著明に低下した。黄色腫の一部には潰瘍形成を認め、組織学的に膠原線維の変性、巨細胞の出現、多数のマクロファージの浸潤と泡沫化細胞を認め、NXG と診断された。本症例における末梢血リンパ球の LDL 受容体活性は正常で、著明な補体反応亢進を認め、血清 Macrophage colony stimulating factor (M-CSF) 値が正常の約3倍に増加していた。

##### 2) 患者 LDL の受容体への結合能

超遠心法により健常人の血清から分離し得た LDL を  $^{125}\text{I}$  にてラベルし、患者および健常人由来 LDL を培養正常ヒト皮膚線維芽細胞に添加することにより、 $^{125}\text{I}$ -LDL の受容体への結合阻害実験を行った。 $^{125}\text{I}$ -LDL の受容体への結合能は、患者および健常人由来 LDL はともに  $^{125}\text{I}$ -LDL 受容体への結合を濃度依存性に阻害し、両者に有意な差は認められず、患者 LDL の受容体への結合能は正常と考えられた。

### 3) ヒト単球由来マクロファージにおける細胞内脂質蓄積に及ぼす患者 LDL の影響

患者および健常人由来 LDL をヒト単球由来マクロファージ培養液に添加した後、細胞内コレステロールエステル含量を Heider 法にて測定した。細胞内コレステロールエステル含量への影響は、患者および健常人由来 LDL の間に有意な差は認められなかった。

### 4) 患者由来単球の細胞内脂質含量

Oil-Red-O 染色により、患者末梢静脈血より分離した直後の単球は多くの脂肪滴を有していることが示され、血中で既に多くの脂質を取り込んでいることが示唆された。患者単球細胞内のコレステロールエステル含量を Heider 法にて検討した。患者単球の細胞内コレステロールエステル含量は健常人由来細胞と比較し約 3 倍と増加していた。

### 5) 患者由来単球の変性 LDL の取り込み能および変性 LDL 受容体の発現量

変性 LDL としての DiI-acetyl LDL を培養単球細胞に添加した後、細胞への結合と細胞内へ取り込まれた DiI-acetyl LDL の総量を FACSscan にて検討した。患者単球の DiI-acetyl LDL の結合・取り込み量は健常人由来細胞と比較し約 3 倍と亢進していた。

そこで、患者単球における変性 LDL 受容体としての Scavenger receptor class A (SRA) と CD36 の mRNA 量を RNase protection assay にて検討したが、SRA と CD36 の発現量は、患者単球と健常人由来細胞との間に有意な差は認められなかったことより、それ以外の経路で変性 LDL が過剰に細胞内へ取り込まれていることが示唆された。

### 6) 患者由来単球の貪食能

単球の活性化の指標としての貪食能を、培養単球細胞に蛍光ビーズを貪食させることで検討した。患者単球の貪食能は健常人由来細胞と比較し約 1.5 倍と亢進しており、血中で既に活性化されている可能性が考えられた。

#### 【総括】

NXG は、高脂血症を伴わず全身性に著明な皮膚黄色腫を呈する特異な脂質代謝異常症である。その黄色腫の形成には、貪食能が亢進した単球細胞が既知の変性 LDL 受容体を介さず、変性 LDL を細胞内に過剰に取り込み蓄積することが関与するものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

本論文はこれまで原因不明であった全身性皮膚黄色腫症である necrobiotic xanthogranuloma の黄色腫発症のメカニズムを明らかにしたものである。従来想定されていた黄色腫発症のメカニズムとして、血中にうっ滞した低比重リポ蛋白 (LDL) が血管壁などで酸化変性を受け血管外へと浸潤し、変性 LDL 受容体を発現する単球由来マクロファージにより取り込まれ泡沫細胞が形成されることが関与していると考えられていた。しかしながら、本研究により高脂血症を伴わない necrobiotic xanthogranuloma における黄色腫発症には、活性化の指標でもある貪食能が亢進した単球細胞が変性 LDL などのリポ蛋白を受容体を介さずに細胞内へと過剰に取り込み、流血中で既に泡沫化を来していることが関与していることを世界で初めて解明した。従って、本論文は新しい泡沫化機構を見出したものであり、泡沫細胞が集簇する動脈硬化性疾患の新しい治療法に役立つものと考えられ、極めて意義深く学位に十分値するものである。