

Title	Localization of CD36 and scavenger receptor class A in human coronary arteries : a possible difference in the contribution of both receptors to plaque formation
Author(s)	外山, 裕美子
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44574">https://hdl.handle.net/11094/44574</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"&gt;大阪大学の博士論文について&lt;/a&gt;</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	外山 裕美子
博士の専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	第 18147 号
学位授与年月日	平成 15 年 9 月 30 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	Localization of CD36 and scavenger receptor class A in human coronary arteries—a possible difference in the contribution of both receptors to plaque formation— (ヒト冠動脈における CD36 とスカベンジャー受容体クラス A の発現—プラーク形成過程において両受容体の関与は異なる—)
論文審査委員	(主査) 教授 金倉 譲  (副査) 教授 荻原 俊男 教授 下村伊一郎

### 論文内容の要旨

#### [ 目 的 ]

スカベンジャー受容体を介した修飾 LDL の取り込みは泡沫細胞を形成し、動脈硬化の進展に重要な働きを担っている。スカベンジャー受容体クラス A (SRA) とスカベンジャー受容体クラス B ファミリーの一つである CD36 は主要なスカベンジャー受容体であると考えられている。我々は CD36 欠損症例の単球マクロファージを用いて、酸化 LDL の取り込み量及び分解量が低下していること、酸化 LDL とマクロファージを培養した際コレステロールエステルの蓄積がコントロールに比べ低下していることを報告し、CD36 がヒトにおける有力な酸化 LDL に対するスカベンジャー受容体である可能性を示した。そこで、虚血性心疾患発症における意義を直接的に明らかにする目的で、ヒト粥状動脈硬化巣における CD36 および SRA の発現を免疫組織化学的に比較検討した。

#### [ 方法ならびに成績 ]

剖検 43 例より得られた冠動脈 49 標本を用いて 6  $\mu$ m の連続凍結切片を作製しアセトン固定後、以下の抗体により免疫組織化学染色を施行した。

CD36 ; mouse monoclonal anti-CD36 antibody (IgG1 fraction) (FA6-152)

SRA ; mouse polyclonal anti-SRA antibody (東大児玉博士より供与)

マクロファージ ; mouse monoclonal anti-macrophage antibody (IgM fraction) (HAM56)

平滑筋細胞 ; mouse monoclonal anti smooth muscle  $\alpha$ -actin antibody (IgG2a fraction) (1A4)

剖検例の年齢は 6 歳から 91 歳で、この標本中 21 例にびまん性内膜肥厚を認め、28 例に動脈硬化巣を認めた。管腔の狭窄度は 0% から 99% まで種々におよび、石灰化の強い病変もあれば、大きな lipid core を有する例もあった。従って、ヒト冠動脈のさまざまな段階での動脈硬化巣を観察することができた。

#### 1) ヒト冠動脈びまん性内膜肥厚における SRA と CD36 の発現

びまん性内膜肥厚の lumen 側に SRA の免疫活性を認めるのに対し、CD36 の免疫活性は内膜にも中膜にも認められなかった。

#### 2) ヒト冠動脈動脈硬化巣における SRA と CD36 の発現

SRA も CD36 も動脈硬化の進展に伴い肥厚した内膜に強い免疫活性を認めた。CD36 はプラークのコアに近い泡沫化の進んだマクロファージに強く発現していた。一方 SRA は動脈硬化巣内膜直下やプラークのコアの周囲の泡沫化の少ないマクロファージに強く発現していた。

### 3) SRA と CD36 を発現している細胞の同定

SRA も CD36 もマクロファージに強い免疫活性を認めた。CD36 の免疫活性を有さないマクロファージも存在した。

### 4) 冠動脈硬化の進展と SRA、CD36 の免疫活性の関係

びまん性内膜肥厚 21 例中全例に CD36 の免疫活性は認めず、軽度動脈硬化の進展した 16 例中 3 例に CD36 の免疫活性を認め、高度に動脈硬化の進展した 12 例中 8 例に、CD36 の比較的強い免疫活性を認めた。一方、SRA の免疫活性はびまん性内膜肥厚で 21 例中 11 例、動脈硬化巣で 28 例中 21 例と一貫して認め、その免疫活性は、動脈硬化の進展に伴って強くなる傾向があった。

### [ 総 括 ]

2 種類のスカベンジャー受容体、SRA と CD36 のヒト冠動脈における局在を明らかにした。SRA の発現は各年齢層の冠動脈内膜に認められ、動脈硬化の進展に伴ってその免疫活性は強くなる傾向があった。SRA 陽性マクロファージは小型で脂質の蓄積が少ないように見え、内膜の表面に近い場所や、lipid core の周囲に存在していた。これと異なり、CD36 の発現は中年以降の冠動脈に認められるものの、びまん性内膜肥厚には認めなかった。CD36 陽性マクロファージは動脈硬化巣の lipid core に主に存在し、より多くの脂質を蓄積しているように見えた。これらのスカベンジャー受容体の発現分布が異なることより動脈硬化巣形成における両受容体の関与が異なることが推察された。

## 論文審査の結果の要旨

スカベンジャー受容体を介した修飾 LDL の取り込みは、泡沫細胞を形成し、動脈硬化の進展に重要な働きを担っている。中でも、スカベンジャー受容体クラス A (SRA) とスカベンジャー受容体クラス B ファミリーの 1 つである CD36 は主要なスカベンジャー受容体であると考えられている。本論文は 2 種類のスカベンジャー受容体 CD36 と SRA の動脈硬化巣における意義を明らかにするために、ヒト冠動脈での CD36 と SRA の発現を免疫組織化学的に比較検討したものである。SRA の発現はびまん性内膜肥厚でも、動脈硬化巣でも一貫して認めた。SRA 陽性マクロファージは、小型で脂質の蓄積が少ないように見え、内膜の表面に近い場所や、lipid core の周囲に主に存在していた。これと異なり、CD36 の発現は、びまん性内膜肥厚には認めず、高度に進展した動脈硬化巣に強い免疫活性があった。CD36 陽性マクロファージは、より多くの脂質を蓄積しているように見え、動脈硬化巣の lipid core に主に存在していた。これらのスカベンジャー受容体の発現分布が時間的、空間的に異なることより動脈硬化巣形成における両受容体の関与が異なることが推察される。これまで 2 種類のスカベンジャー受容体のヒト冠動脈硬化巣形成における関与の違いを検討した報告はなく、動脈硬化の進展に新しい洞察を与える研究で、極めて意義深く、学位授与に値すると考えられる。