

コレステロールによるマクロファージの機能制御：ACAT1 陽性特異オルガネラの発見から細胞内コレステロール代謝制御、異物処理障害、C 型ニーマンピック病治療戦略まで

坂下直実

熊本大学大学院医学薬学研究部 細胞病理学分野

はじめに：マクロファージ(M ϕ)は旺盛な異物貪食と種々の生理活性物質産生により生体防御の要と位置づけられるが、その一方、活発なコレステロール代謝を行う細胞でもある。事実、粥状動脈硬化病巣では大量のコレステロールエステルを蓄積した泡沫化 M ϕ が様々な機能分子を産生して粥腫形成を制御している。われわれはコレステロールによる M ϕ の細胞機能制御機構を明らかにするため、コレステロールのエステル化を触媒する酵素である acyl coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT)に着目して解析を行った。

ACAT1 陽性小胞と ACAT1-LE：生化学的検討の結果、M ϕ は2つの ACAT アイソザイム (ACAT1、ACAT2) を共に発現する特異な細胞であり、その酵素活性の95%は ACAT1 に由来していることが判明した。粥状動脈硬化病巣における ACAT 陽性細胞の大部分は ACAT1/2 を共発現する M ϕ であり、その数は粥腫の大きさに比例していた。ヒト M ϕ を用いた電顕的検討の結果、ACAT1 は管状の小胞体膜に存在し、泡沫化に伴って小胞体に由来する ACAT1 陽性小胞が出現することが明らかになった。各種オルガネラマーカーと細胞亜分画法を用いた検討では、泡沫化 M ϕ には小胞体マーカーと強い ACAT 活性を有する低比重 ACAT1 陽性小胞分画が出現し、その精製分画にはトランスゴルジネットワーク (TGN) や後期エンドゾーム/ライソゾーム (LE) マーカーが含まれていた。共焦点レーザー顕微鏡を用いた検討では、非泡沫化 M ϕ にて ACAT1 と TGN/LE のシグナルは一致せず、泡沫化 M ϕ では20-25%のシグナルが一致していた。すなわち、泡沫化ヒト M ϕ には ACAT1 陽性小胞のみならず ACAT1 と TGN/LE マーカーを共有する特異なオルガネラ (ACAT1-LE) が出現することが示された。

ACAT1-LE の機能解析：ACAT1-LE の機能を調べるために変性低比重リポ蛋白 (LDL) コレステロールのエステル化能を検討した。通常のヒト M ϕ はトリチウムラベル凝集 LDL コレステロールのエステル化に2時間を要したが、ACAT1-LE 陽性 M ϕ は30分

でこれをエステル化した。また、薬剤(U18666A)を用いてLEから小胞体への遊離コレステロール転送を阻害すると、通常のMφではコレステロールのエステル化が完全に阻害されたが、ACAT1-LEを誘導したMφでは約40%の遊離コレステロールがエステル化されていた。一方、ACAT1-LE陽性Mφではファゴゾームの成熟遅延により異物貪食能の低下と異物処理障害が認められたが、ACAT酵素活性阻害によりこれらの異常は改善した。すなわちACAT1-LEは変性LDL由来の遊離コレステロールを効率的にエステル化するのみならず、コレステロールのエステル化を介して異物貪食能をも制御していることが示された。

C型 Niemann-Pick 病(NPC)治療戦略の可能性: NPCでは細胞内コレステロール輸送蛋白の欠損により大量の遊離コレステロールがLEに蓄積して細胞傷害を来すが、NPCモデルマウスMφにACAT1-LEを誘導すると、遊離コレステロールのエステル化が野生型マウスと同じレベルまで回復した。現在、ACAT1-LE誘導によるNPC治療戦略の可能性について検討中である。

まとめ: 泡沫化Mφに出現するACAT1-LEは細胞内コレステロール代謝と異物処理能を制御しており、大量の細胞内遊離コレステロールをエステル化して細胞傷害を軽減するNPCの治療法開発にも繋がる重要な知見である。