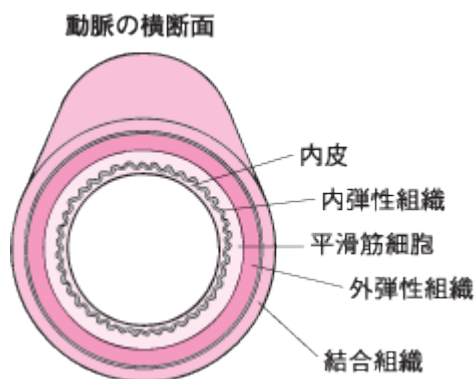
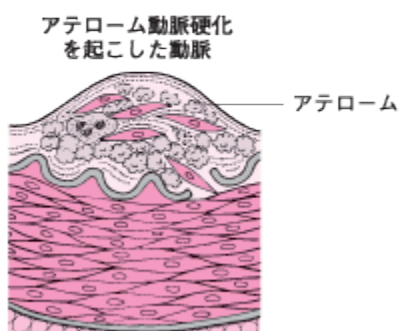
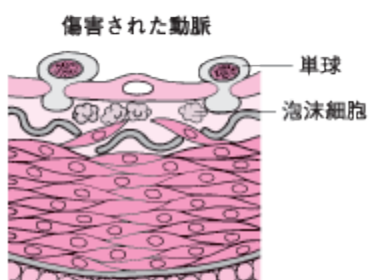
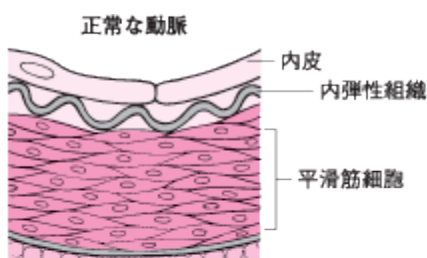


◎動脈硬化

アテローム動脈硬化が起こるしくみ

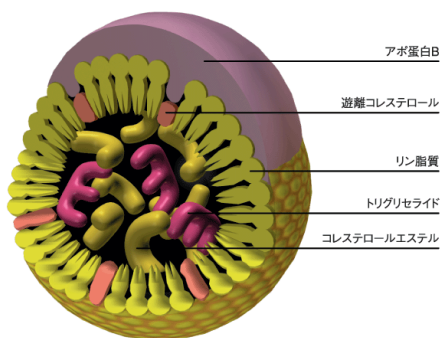
動脈の壁はいくつかの層から成り立っています。正常な内膜はなめらかで無傷です。この内膜が傷害されたり異変が起こると、アテローム動脈硬化が生じます。まず、単球と呼ばれる白血球が活性化し、血流から出てきて動脈の内膜を通り抜け、動脈壁内に侵入します。内膜の中に入った単球は、脂肪性物質（主にコレステロールをためる泡沫細胞）へと変化します。やがて、平滑筋細胞が中間層から動脈壁の内膜の中へ移動し、そこで増殖しはじめます。結合組織および弾性組織を構成する物質も、細胞の断片、コレステロールの結晶、カルシウムとともに、内膜に蓄積します。脂肪分の豊富な細胞、平滑筋細胞、およびその他の物質から成るこの蓄積物は、アテロームあるいはアテローム硬化斑（プラーク）と呼ばれるまだらな沈着物を形成します。アテローム硬化斑が大きくなるにつれて、それは動脈壁を肥厚させ、動脈の内腔へと突き出るようになります。そのため、動脈が狭くなったりふさがったりすると、血流が減少したり途絶えたりします。



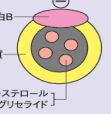
<http://mmh.banyu.co.jp/mmhe2j/sec03/ch032/ch032a.html> からコピー。

・ LDL の構造

■図1 LDLの構造 (模式図)



■表 正常LDLと酸化LDLの性質の比較

	形 状	過酸化脂質・アルデヒド	アポ蛋白Bの変性		受容体による取り込み	
			断裂	荷電	LDL受容体	スカベンジャー受容体
正常LDL  アポ蛋白B リン脂質 コレステロール トリグリセライド	均一な球形	少ない		⊖	○	×
酸化LDL  過酸化脂質・アルデヒド	不均一球形の崩壊	多 い		⊖ ⊖ ⊖ ⊖	×	○

<http://www.lochol.jp/News/news05.html> より

LDL と HDL の違いはアポタンパクの違いである。

受容体もこのアポタンパクにより LDL か HDL かを認識しているらしい。

組成の違いにより、LDL や HDL の大きさが変わる。LDL,HDL は自己組織化することが in vitro で証明されている。

LDL は小さいほど酸化されやすい。(おそらく、小さいほど内皮の傷から入りやすいためと考えられる。)

・ LDL が細胞に取り込まれる仕組み

- ①LDL 受容体に LDL が付く。
- ②LDL 受容体が細胞膜の流動によりクラスリンとアダプチンのある位置まで移動。
- ③受容体の細胞内にある、被覆ピットと呼ばれる部分がアダプチンにくっつき、膜がへこみ、小胞として取り込まれる。
- ④クラスリン、アダプチンが外れる。
- ⑤エステル化されたコレステロールのみの小胞と、受容体のみの小胞に分かれる。
- ⑥エステル化されたコレステロール入りのものは初期エンドソームとしてリソソームに運ばれ、加水分解され、コレステロールとなり、細胞膜成分になる。
- ⑦受容体が入った小胞はさらに分かれて、小胞ひとつにつき受容体一つとなり、細胞膜へ輸送され、再利用される。

・ コレステロールの吸収のメカニズム

脂肪はすい臓の消化酵素のリパーゼによって分解され脂肪酸になり小腸から吸収される。吸収されたトリグリセライドにコレステロール、リン脂質が加わりカイロミクロンになる、カイロミクロンはリンパ管を通過して静脈内に入る。水にとけない脂質は血液中でどうやって運ばれるかというとリポタンパク質がトラックの役割を担って脂質運ぶ。肝臓で合成された脂質は超低密度リポタンパク質 (VLDL) として血液中にでる。途中VLDLの分解で中間密度リポタンパク質 (IDL) や低密度リポタンパク質 (LDL) になる。LDLはコレステロールの運搬に関与してい

る。肝臓や他の組織で作られた高密度リポタンパク質（HDL）はタンパクの密度が高くカイロミクロン、やVLDLとの間でアポタンパク質をやりとりする目的で使われる。

・アプローチ

- 1、透析
- 2、細菌を血液に入れて、動脈硬化を防ぐような物質を発現させる。
- 3、コレステロールの吸収を抑える。

1、透析

細胞や LDL などの大きさ

物質	大きさ (μm)	物質	大きさ (μm)
白血球	7 ～ 25	マイコプラズマ	1
赤血球	7 ～ 8	毛細血管	8 ～ 20
血小板	上より小さいくらい	LDL	0.02
大腸菌	3	HDL	0.01

血液に大腸菌を流しても大丈夫そう。

- 2、細菌を血液に入れて、動脈硬化を防ぐような物質を発現させる。

LDL に対する抗体（LDL 受容体の利用）を作り、その抗体に HDL のアポタンパクをくっつけて HDL と認識させる。受容体と HDL を大腸菌に発現させるという案も出たが、大腸菌が肝臓の細胞に比べて大きすぎる。

＊問題点

肝臓で吸収されないかもしれない。（大きさ的には大丈夫だけど）

細菌が白血球により殺されるおそれ。UC バークレーやタイペイの過去の研究参照。

- 3、コレステロールの吸収を抑える。

乳酸菌のプロピオン酸がコレステロールの吸収を抑える。

乳酸菌の周りにコレステロールが吸着し、排泄される。

・現在使われている薬

スタチン（HMG-CoA 還元酵素阻害剤：HMG-CoA 還元酵素＝コレステロール合成の律速酵素。AcetylCoA→HMG-CoA→[HMG-CoA 還元酵素]→Mevalonate→→→・・・→cholesterol。Mevalonate からほかのさまざまな物質も合成されているので副作用が出るの当たり前だと思う）

陰イオン交換樹脂

フィブラート薬

などなど。