



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www>

平成 30 年 11 月 8 日

学校法人 東北医科薬科大学

高コレステロール血症の新たな治療標的を発見

【発表のポイント】

- 腸管からのコレステロール吸収に GM3 をはじめとするガングリオシドが関与している事を明らかにしました。
- GM3 合成酵素が高コレステロール血症の新規治療標的になりうる可能性を示しました。

【概要】

東北医科薬科大学分子生体膜研究所機能病態分子学教室の井ノ口仁一(いのくち じんいち)教授と大学院生の二瓶渉(にへい わたる)さんらの研究グループは、大阪大学との共同研究により、腸管からのコレステロールの吸収にはガングリオシドと呼ばれる糖脂質が必須であることを明らかにしました(図 1)。本研究の成果により、高コレステロール血症の新たな治療法の開発に役立つことが期待されます。本研究成果は 2018 年 9 月 21 日付けで国際専門誌 Journal of Lipid Research (DOI:<https://doi.org/10.1194/jlr.M089201>)のオンライン版に掲載されました。本研究は、JSPS 科研費(16H04767)、水谷糖質科学財団、武田科学振興財団、医用薬物研究奨励富岳基金、小野医学財団、上原記念生命科学財団、及び私立大学戦略的研究基盤形成事業の助成を受けて行われました。

【研究の背景】

高コレステロール血症は、先進国において主要な死因を占める心疾患、脳血管疾患の危険因子であり、血中のコレステロール濃度を適切に管理する事は、非常に重要な医療上の課題となっています。高脂血症の1つである高コレステロール血症の治療では、生体内でのコレステロールの生合成を阻害するか、食事などからのコレステロールの吸収を阻害することが基本となります。腸管からのコレステロール吸収には Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)^{注1}が輸送タンパク(コレステロールトランスポーター)として中心的な役割を果たしていることが明らかとなっています。しかし、

NPC1L1 の機能に必要とされる因子、コレステロール吸収の機序については未だ多くの不明な点が残されています。

ガングリオシド^{注2)}は、細胞膜を形成する成分の一つであり、ガングリオシド GM3^{注3)}を出発物質として合成されます。このガングリオシドは NPC1L1 の近傍で脂質ラフトと呼ばれる膜マイクロドメイン^{注2)}を形成している事が報告されていましたが、ガングリオシドが NPC1L1 を介した腸管からのコレステロール吸収にどのように関わっているかは、不明でした。

【研究内容】

今回我々は、GM3 合成酵素(GM3S)をノックアウト (KO) したガングリオシドが産生されない細胞(GM3S KO 細胞)を作成し、NPC1L1 を介したコレステロール吸収におけるガングリオシドの生理学的意義について解析しました。外から与えたコレステロールは、細胞膜上にある NPC1L1 に結合すると、コレステロール依存的に NPC1L1・コレステロール複合体の細胞内移行(エンドサイトーシス)が起こり、体内にコレステロールが取り込まれます。ところが、今回 GM3S KO 細胞では、コレステロール依存的な NPC1L1 のエンドサイトーシスが抑制され、細胞内コレステロール含量の増加も有意に抑制されることがわかりました。続いて、マウスにおいても、細胞レベルでの実験結果と一致するように、GM3S KO マウスでは、野生型マウス (WT) に比べて、コレステロール負荷により引き起こされる血中のコレステロール値の上昇が、著しく抑制されていました(図 2)。さらに、高コレステロール血症モデルとして用いられる ApoE 変異マウス^{注4)}において、ApoE 変異 GM3SKO マウスを作製しました。ApoE 変異マウスが示す高コレステロール血症は ApoE 変異 GM3SKO マウスでは顕著に改善され(図 3)、腸管からのコレステロール吸収率および小腸絨毛における NPC1L1 のエンドサイトーシスも抑制されていました(図 4)。

【今後の展望】

今回の研究において、GM3 をはじめとするガングリオシドの発現を抑制することで、NPC1L1 の機能低下を引き起こすことを明らかにしました。本研究結果から、ガングリオシドの発現抑制により、高コレステロール血症の発症が抑制される可能性が見出されました。今後は、ガングリオシドが NPC1L1 の機能に関与する分子メカニズムを詳細に明らかにすることを通して、ガングリオシドの発現制御が高コレステロール血症に対する新規治療標的として創薬につながることを期待されます。

【用語説明】

注 1. Niemann-Pick C1-like 1: 腸管および肝臓でコレステロールの体内への取り込み再吸収を担うタンパク質です

注 2. ガングリオシド: シアル酸を有するスフィンゴ糖脂質を総称してガングリオシドと呼びます。ガングリオシドとコレステロールが細胞膜上で形成する微小領域は膜マイクロドメイン (脂質ラフト) と呼ばれ、様々な細胞膜タンパク質の機能の調節に関与しています。

注 3. GM3: ガングリオシドの 1 分子種で、種々のガングリオシド分子種生合成の出発物質です。

注 4. ApoE 変異マウス: 血中で脂質の運搬を担うリポタンパク質を構成するアポリポタンパク質 Apolipoprotein E を自然欠損し、脂質異常症モデルとして用いられる。

【論文名】

NPC1L1-dependent intestinal cholesterol absorption requires ganglioside GM3 in membrane microdomains.

「NPC1L1 依存的な腸管からのコレステロール吸収は膜マイクロドメインのガングリオシド GM3 を必要とする」

掲載誌: *J. Lipid Res.* Doi: 10.1194/jlr.M089201

【著者名】

Wataru Nihei, Masakazu Nagafuku, Hirotaka Hayamizu, Yuta Odagiri, Yumi Tamura,
Yui Kikuchi, Lucas Veillon, Hirotaka Kanoh, Kei-ichiro inamori, Kenta Arai, Kazuya kabayama,
Koichi Fukase and *Jin-ichi Inokuchi *責任著者

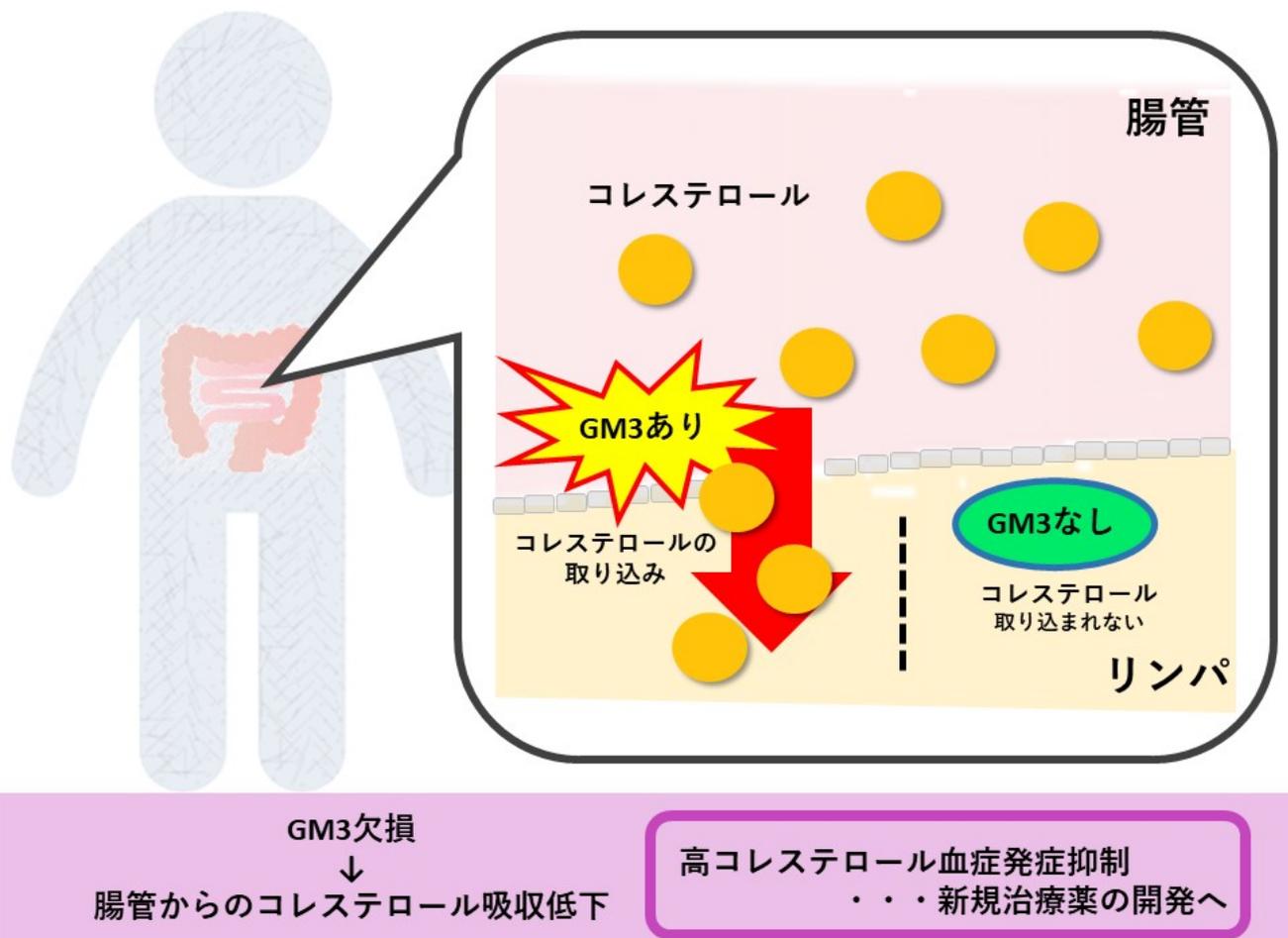


図 1. 糖脂質ガングリオシドを無くすことで高コレステロール血症発症を抑制

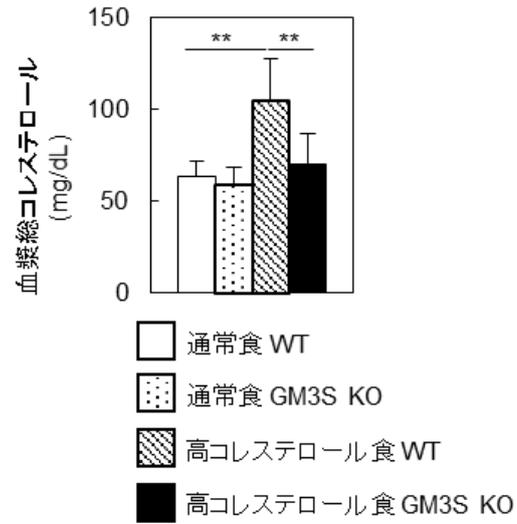


図 2. GM3S KO マウスは高コレステロール食誘導性の高コレステロール血症に抵抗性を示す

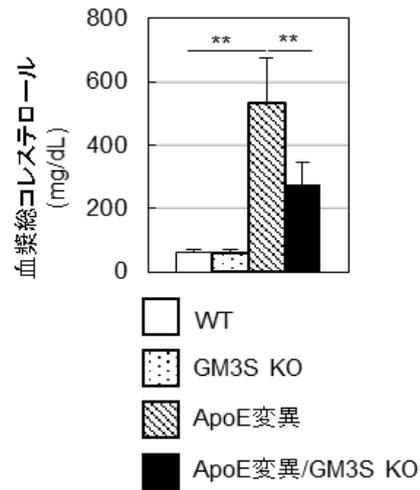


図 3. ApoE 変異マウスが示す高コレステロール血症は GM3S KO により改善する

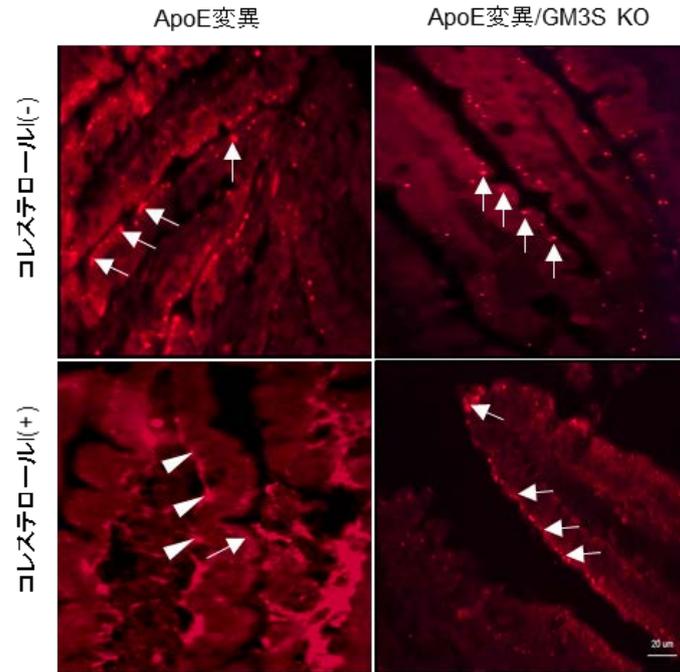


図4. 小腸におけるコレステロール依存的なNPC1L1の局在変化(エンドサイトーシス)はGM3S KOにより抑制される

<p>【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 機能病態分子学教室 教授 井ノ口 仁一 TEL:022-234-4181(小松島) E-mail: jn@tohoku-mpu.ac.jp</p>	<p>〈機関窓口〉 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当:皆原(みなはら)、関根(せきね) TEL:022-727-0186(直通) FAX:022-727-2383</p>
--	--