

Roles and Disorder of Lipoprotein Receptors

リポタンパクレセプターとその異常に 関する細胞および個体生物学的研究

プロジェクトリーダー 山 本 徳 男

東北大学 遺伝子実験施設 教授



1. 研究の目的

コレステロールと中性脂肪は血液中をリポタンパクで輸送されます。リポタンパクの代謝に異常があると、多くの場合、高脂血症を引き起こし、動脈硬化の原因となっています。一般的にリポタンパクはレセプターに結合して、細胞内に供給され、代謝されます。代表的なコレステロールの輸送体であります低密度リポタンパク (LDL) を結合するレセプターは人類で最も頻度の高い遺伝病の一つである家族性高コレステロール血症を引き起こし、動脈硬化の原因となっています。しかしながら、LDLレセプター以外のリポタンパクレセプターはあまりよくわかっていません。

本プロジェクトはリポタンパクがレセプターによってどのように代謝され、もし異常があると、どのような病態になるか明らかにしようとするものです。このような研究により、動脈硬化のような血管病の遺伝的な背景とライフスタイルや栄養などの環境要因との関連を明らかにし、血管病などの成人病を防ぐ手段や治療する基礎を築くことをめざしています。



2. 研究の内容

コレステロールや中性脂肪は血中をリポタンパクとして輸送され、特異的なレセプターに結合して細胞内に供給され、代謝されます。リポタンパクはコレステロールや中性脂肪を輸送するための巨大な分子で、アポリポタンパクというタンパクによって作られます。アポリポタンパクはコレステロールや中性脂肪と一緒にリポタンパクを作ると共に、レセプターとの結合に必要な成分であります。体内にはアポEとアポA、アポBと呼ばれるアポリポタンパクが存在します。いままで、アポBを結合するLDLレセプターがよく研究されてきましたが、残りのレセプターは不明で、これらを明らかにする必要があります。

私たちはいままでに複数のレセプターとそれに似たレセプター類似タンパクを見つけてきました。そのうちの1つであります超低密度リポタンパク (VLDL) レセプターとなつけたレセプターはニワトリの卵をつくるのに必要なレセプターであることがわかりました。このレセプターのないミュータントのニワトリは卵ができないために繁殖できなくなってしまうますが、同時に重い高脂血症と動脈硬化を引き起こすことも明らかになりました。このレセプターはヒトやマウスにも存在しますが、ニワトリとは違った役割をもっています。マウスを使った研究ではVLDLレセプターは脂肪細胞へ中性脂肪を供給していることが示され、肥満に関係することが次第に明らかにされています。

また、脳だけに存在するアポEのレセプターや、肝臓やステロイドホルモンをつくる臓器に大量に存在する新しいレセプターも見つかってきましたが、これらのレセプターがどのような役割を担い、その異常はどのような病態になるかはわかっていません。そこで、これらのレセプターをなくした細胞やマウスを用いて役割を明らかにするプロジェクトを進めています。

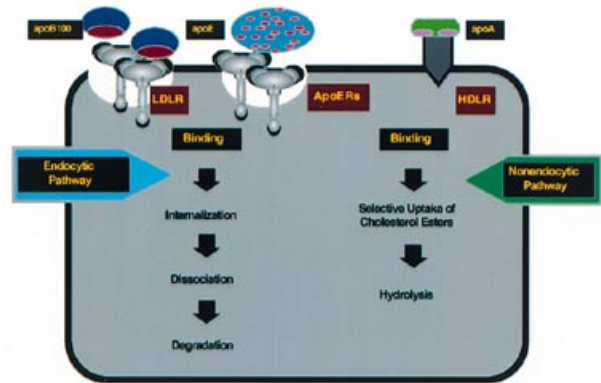
高密度リポタンパク (HDL) は一般的には善玉コレステロールとも言われ、末梢組織から肝臓へコレステロールを逆輸送すると信じられます。しかしながら、HDLの主成分でありますアポAを認識・結合するレセプターについてもいまだところ全く不明です。私たちはこのレセプターの役割を同様に明らかにすることにより、体内のリポタンパク代謝を担うレセプターの全容を明らかにすることをめざしています。

LDLレセプターの研究により、高コレステロール血症がどのように起こるのかということが明らかになり、高コレステロール血症の治療薬が開発されました。しかしながら、LDLレセプター以外のレセプターは明らかではありません。もし、LDLレセプターと同じようにこれらのレセプターの役割や異常を明らかにすることができれば、動脈硬化のような血管病を防ぐ手段や治療の方法が明らかにされます。

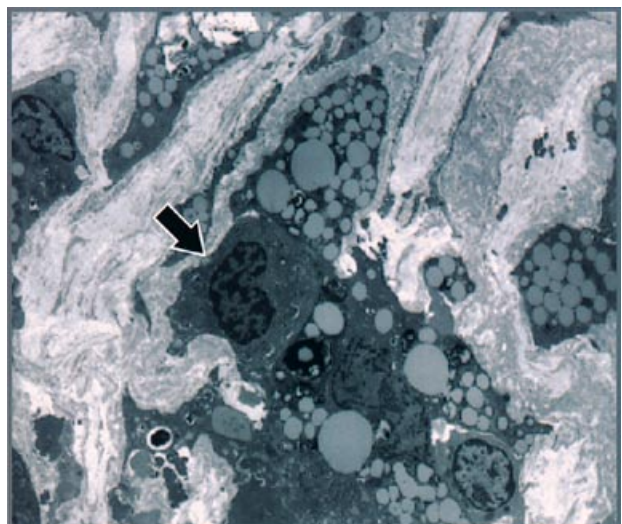
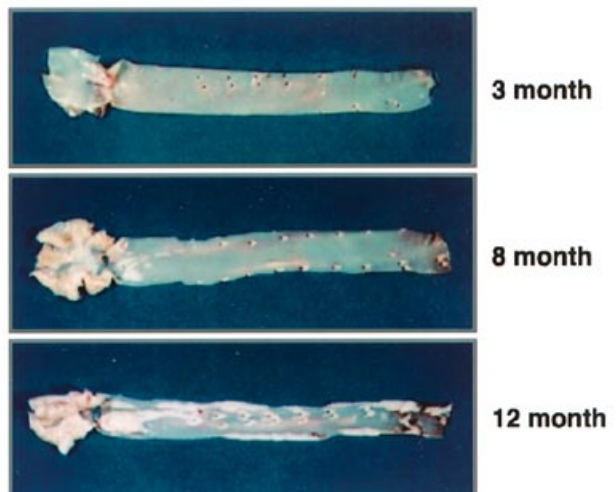
3. 研究の体制等

期 間：1997年8月～2002年3月

構 成：遺伝子実験施設 助手の藤野貴広博士とリサーチアシエント3名が中心となり、協力して研究を推進しています。
実施場所：東北大学遺伝子実験施設（写真）で研究を行っています。



コレステロールや中性脂肪は血液中をリポタンパクとして輸送され、レセプターに結合して細胞内にとりこまれ、代謝利用される。もし、レセプターに異常があると高コレステロール血症や高脂血症が起こり、動脈硬化の原因となっている。



LDLレセプターを欠損する渡辺ウサギでは加齢と共に動脈硬化が進行する（上）。渡辺ウサギの動脈硬化病巣を電子顕微鏡で観察するとコレステロールを蓄積したマクロファージや血管平滑筋細胞と共に免疫グロブリンをつくるプラズマ細胞が観察され（下）、動脈硬化の進行に免疫系が関与することが示された。