

平成 31 年 1 月 29 日

肝細胞の中の脂肪滴はストレスに対抗する 機能を持つことが明らかに！

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長 門松 健治）分子細胞学分野の Soltysik Kamil（ソウティシク カミル）大学院生、大崎 雄樹（おおさき ゆうき）准教授、藤本 豊士（ふじもと とよし）教授らの研究グループは、細胞の核内で脂肪滴（中性脂肪のかたまり）が形成されるメカニズムを解明し、さらに核内脂肪滴が持つ機能を初めて明らかにしました。

脂肪滴は細胞が中性脂肪を蓄える構造で、エネルギー産生やタンパク質分解など、細胞が生存するために重要な機能を担っています。ある種の疾患では脂肪滴が大きく増減することが知られており、肝臓に脂肪が蓄積する脂肪肝では、肝細胞の中の脂肪滴が異常に増加します。近年、肝細胞では細胞の中の核にも脂肪滴が存在することが分かり、その形成機構と機能の解明について注目されていました。

今回の研究では、肝細胞の中で作られるリポプロテイン^{*1}の前駆体が、核に運ばれて脂肪滴に変換されることが明らかになりました。このようにして作られた核内脂肪滴では、細胞を作る膜の主成分となる脂質（ホスファチジルコリン）を合成する酵素 CCT アルファが活性化されることも判明しました。この現象は小胞体ストレス^{*2}にさらされた細胞が、ストレスを緩和しようとする働きのひとつと考えられます。タンパク質や脂肪の合成・代謝、薬物代謝など多くの働きを担っている肝細胞は、絶えず様々なストレスにさらされていますが、核内脂肪滴は肝細胞がストレスに対抗し、本来の生理機能を維持するうえで重要な役割を担っていることが明らかになりました。

本研究成果は国際総合学術誌である Nature Communications（英国時間 2019 年 1 月 28 日付の電子版）に公開されました。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業科研費基盤研究（A）（課題番号：18H04023）、基盤研究（C）（課題番号：18K06829）、新学術領域研究（課題番号：15H05902）、先端バイオイメージング支援プラットフォーム（課題番号：JP16H06280）の助成を受けました。

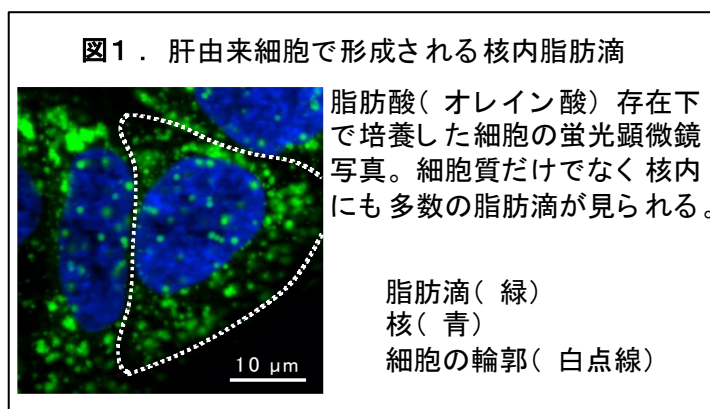
肝細胞の中の脂肪滴はストレスに対抗する機能を持つことが明らかに！

ポイント

- 肝細胞では核の中に多くの脂肪滴が存在するが、その形成機構や生理的機能は不明であった。
- 核内脂肪滴はリポプロテインの前駆体から作られる。
- 核内脂肪滴は生体膜の主成分である脂質の合成を活性化し、小胞体ストレスを緩和する。
- 核内脂肪滴は様々なストレスにさらされる肝臓が生理機能を維持する上で重要な役割を果たしていると考えられる。

1. 背景

脂肪滴は中性脂肪を細胞内に蓄える構造で、脂肪細胞だけでなく、全身の細胞に存在し、エネルギーの産生、脂質代謝、タンパク質分解などが行われる場となることが分かっています。脂肪滴は、ミトコンドリアなどと同じく、細胞質にある小器官と考えられてきましたが、近年、肝細胞や肝癌由来細胞では核の内部にも脂肪滴が豊富に存在することが判明し、その形成機構や機能が細胞質の脂肪滴とどのように異なるのかが注目されていました(図1)



2. 研究成果

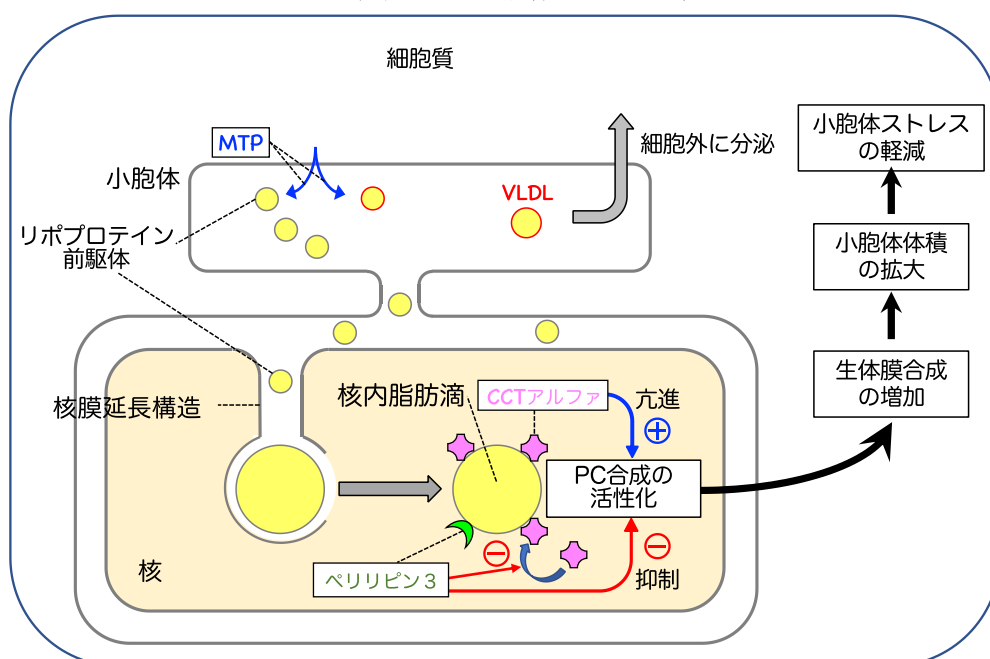
肝細胞では、小胞体の中にあるMTP^{※3}の働きによって小さな脂肪球(リポプロテイン前駆体)^{※3}が作られ、VLDL(超低密度リポプロテイン)として細胞外に分泌されます。核内脂肪滴が肝細胞に多いことに注目した研究グループは、リポプロテイン合成と核内脂肪滴形成が関係するのではないかと考えました。そこでMTPを薬剤で阻害したところ、VLDL分泌が減少するだけでなく、核内脂肪滴の形成も顕著に減少することが分かりました。

肝細胞に由来する培養細胞では、核膜の一部が核の中に向かって伸びた核膜延長構造^{※4}が豊富に存在します。研究チームは生きている細胞の中の分子の動きを観察する顕微鏡法や電子顕微鏡技術を用いて、小胞体ストレスにさらされた細胞では、この核膜延長構造の中にリポプロテイン前駆体が蓄積すること、さらに核膜延長構造の一部が破れることによって、蓄積したリポプロテイン前駆体が核の中に侵入し、核内脂肪滴となることを明らかにしました(図2)。

ついで、研究チームは、細胞を作る膜の主成分であるホスファチジルコリン(PC)合成する際に決定的な役割を担う酵素CCTアルファ^{※5}が核内脂肪滴に分布することを見出しました。さらに、小胞体ストレス下の細胞では、核内脂肪滴の形成、CCTアルファの核内脂肪滴分布、PC合成が顕著に増加することも

分かりました。また、CCT アルファの核内脂肪滴分布を阻害し、ペリリピン3というタンパク質が PC 合成を減少させるスイッチとして働くことが明らかになりました。小胞体ストレス下の細胞は、小胞体の膜の主成分である PC 合成を活性化し、小胞体の体積を拡大することによって機能を維持しようとしていることが分かっています。今回の結果は、核内脂肪滴が小胞体ストレスを軽減させるメカニズムの一端を担っていることを示したものとと言えます(図2)。

図2. 核内脂肪滴はリポプロテイン前駆体から形成され、PC合成を活性化させて小胞体ストレスを軽減する



3. 今後の展開

肝臓はリポプロテイン分泌のほか、タンパク質や脂肪の合成・代謝、薬物代謝など多くの働きを担う臓器であり、常に小胞体ストレスの危機にさらされていると言えます。正常な肝細胞には、小胞体ストレスに対抗して正常な機能を維持するための仕組みが備わっていますが、そのような仕組みの破綻は脂肪肝などを引き起こします。今回の結果をもとにして、核内脂肪滴の形成や PC 合成を調節することができれば、脂肪肝などの発症の予防や治療に応用することが可能になると考えられます。

4. 用語説明

- ※1 リポプロテイン: 血液中で脂質を輸送する粒子。肝細胞で合成された VLDL(超低密度リポプロテイン)は血液中に分泌されたあと、LDL(低密度リポプロテイン)に変換され、全身の細胞に脂質(特にコレステロール)を送り届ける。
- ※2 小胞体ストレス: 本来の構造を取ることができないタンパク質が小胞体の中に蓄積する状態。細胞に様々な外的、内的な環境要因が作用することによって起こる。細胞は小胞体ストレス応答という一連の反応でストレスを緩和し、正常な機能を維持しようとする。
- ※3 MTP(マイクロソームトリグリセリド輸送タンパク質): 肝細胞などの小胞体でリポプロテインの前駆体を合成するために必須の酵素。

- ※4 核膜延長構造:核の外周は外核膜と内核膜の二枚の膜で被われている。このうち内核膜だけ、または内・外の両核膜が核内に向かって伸び出した構造を言う。ER ストレスにさらされた肝細胞では内核膜だけが伸び出した核膜延長構造の中にリポプロテイン前駆体の蓄積が見られた。
- ※5 CCT アルファ:ホスファチジルコリンを合成する経路の律速段階の反応を触媒する酵素。不活性な状態では核内に浮遊して存在し、何らかの構造(今回の場合には核内脂肪滴)に結合することによって活性化される。

5. 発表雑誌

雑誌名 : Nature Communications (英国時間 2019 年 1 月 28 日付の電子版に掲載)

論文タイトル : “Nuclear lipid droplets derived from a lipoprotein precursor and regulate phosphatidylcholine synthesis”

著者 : Solytsik Kamil, Yuki Ohsaki, Tsuyako Tatematsu, Jinglei Cheng, Toyoshi Fujimoto.

DOI : [10.1038/s41467-019-08411-x](https://doi.org/10.1038/s41467-019-08411-x)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Nature_C_20190129en.pdf