

脂質代謝における新しい展開

最近、脂質の代謝の分子生物学的研究で多くの重要な発見が相次いでなされている。ここでは、「からだの生化学(第2版)」のなかに取り入れることができなかった研究成果を基礎にして、脂質の存在様式、ABC ATPase および脂質代謝の転写制御の3つの項目に分けて解説し、第2版の第5章 脂質代謝を補充する。

1. 水に不溶性の脂質は生体内に単独では存在できない

-- 脂質の3つの存在様式 --

水に不溶性の脂質は単独では水中には存在できない。生体内に存在するこれらの脂質は、両親媒性物質あるいはタンパク質と特定の複合体を形成して存在する。生体膜は細胞の基本的構造である。この脂質二分子層(バイレイヤー)構造内で脂質とタンパク質が特定の集合体を形成することが明らかになっている。生体膜とは別に、リン脂質とタンパク質から構成される脂質単分子層構造体(モノレイヤー)が生体内に普遍的に存在する。さらに、長鎖脂肪酸のような低分子脂質は、特異的タンパク質と結合して存在する。以上3つの脂質の存在様式について概説する。

(1) 生体膜には特定の脂質分子およびタンパク質が複合した微小領域が形成される

生体膜の古典的“流動モザイク”モデルでは、脂質とタンパク質は液状のバイレイヤーのそれぞれの層の中を側方に自由に流動拡散するので、少なくともリン脂質分子は一つの層内では均質に分布することになる。しかし、これは事実と反する。現在では、生体膜中のタンパク質および脂質は特異的相互作用により、異質の特定構造を形成することが明らかになっている。その一つの典型は、カベオラ(caveolae)と呼ばれる細胞表面膜の微小な陥入構造である。

カベオラはもともと、血管内皮細胞に物質輸送の経路として形成される細胞膜の陥入構造として発見された。現在では、多くのタイプの細胞に存在することが認められている。カベオラは、コレステロールとスフィンゴ糖脂質およびカベオリンと呼ばれる膜タンパク質の複合体である脂質ラフト(lipid raft)から構成される¹⁾。

ラフトは“硬い”構造で、膜を Triton X-100 で処理したとき不溶性の複合体として分離される DIG (detergent-insoluble glycolipid-enriched complexes)として調製される。細胞膜のバイレイヤーの外層はレシチン(PC)およびスフィンゴミエリン(SM)が主成分

であるが、コレステロールは特に SM をはじめ、スフィンゴ脂質と親和力が強く集合体を形成する。この集合体にカベオリンが結合して脂質ラフトが形成される²⁾。

(2) 脂肪やコレステロールエステルはモノレイヤー構造体の内部に含まれる

バイレイヤー以外に血漿中にはカイロミクロンや VLDL などのリポタンパク質が存在する。血漿リポタンパク質はリン脂質、コレステロールおよびタンパク質から構成される単分子層(モノレイヤー)構造体であり、その内部に脂肪あるいはコレステロールの脂肪酸エステルを包含する(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-46)。

一方、細胞の中にも脂肪をはじめ多くの種類の脂質が生体膜構造とは分離して存在する。従来これら細胞内の脂肪は、無構造の脂質の塊として、“脂肪滴 (fat droplet)”あるいは“脂質滴 (lipid droplet)”と呼ばれてきた。滴 (droplet) は、油滴で示されるように、水から分離した塊を意味するので、正しい名称ではない。実際、最近の多くの研究によって、細胞内に存在する“脂質滴”はすべてモノレイヤー構造体であることが示された。これらは各構成要素から、緻密に制御された過程を経て形成される一種の細胞内小器官(オルガネラ)である。このモノレイヤー構造体が適切に形成されないと、いろいろな細胞障害が生じることが示されている^{3,4)}。

(3) 長鎖脂肪酸などの水に不溶性の低分子脂質は特異的タンパク質と結合する

長鎖脂肪酸のような低分子脂質は、血漿中ではアルブミンと結合して存在する。一方、細胞内には細胞種ごとに特異的な脂肪酸結合タンパク質 (FABP) が存在する。ヒトでは次の 8 つの分子種の発現細胞が明らかになっていて、それぞれそのイニシャルをつけて呼ばれる。肝臓 L-、小腸 I-、心臓 H-、脂肪細胞 A-、皮膚 E-、回腸 IL-、脳 B-、末梢神経 M- FABP。これらはいずれも類似の構造で、一つのファミリーとして分類される⁵⁾。

FABP は、アルブミンと異なり、通常 1 分子の脂肪酸を結合する。L-FABP は例外で、2 分子の脂肪酸を結合する。また、B-FABP は長鎖不飽和脂肪酸を特異的に結合する。これらの特徴と、細胞の生理的役割の関係が推察されている。一般に FABP のリガンドに対する親和力(結合)は非常に強く、遊離の非エステル化脂肪酸 (NEFA) は細胞内にはほとんど存在しないと考えられている。NEFA が細胞内外を移行する時には、数多くの FABP、膜輸送タンパク質あるいは各種酵素と結合・解離を繰り返す。この脂肪酸の移送は、関与するタンパク質および酵素間で密接な相互作用あるいは共役によって達成される⁶⁾。

血漿中にはビタミン A に特異的に結合するレチノール結合タンパク質 (RBP) が存在する。これとは別に、細胞内にも特異的な結合タンパク質、CRBP (細胞内レチノール結合タンパク質)、CRABP (細胞内レチノイン酸結合タンパク質) が存在する。これらは FABP と相同のタンパク質である。

酵母の脂質輸送タンパク質である Sec14 ファミリーも、ヒトのゲノムには 20 以上の分子種の遺伝子が存在する。多くのものはそのリガンドを含め作用は未解明であるが、
-トコフェロールに特異的に結合する -TTP はこのファミリーに属し、ヒトの体内でのビタミン E の輸送と分布の過程が明らかになっている⁵⁾。

2. 脂質の輸送を媒介する ABC トランスポーター (ATPase)

種々の薬物に対する耐性の生化学的実体である MDR 輸送体 (multidrug resistance transporter) は、ATP の加水分解を伴って薬物を細胞外に排出する一種の能動輸送酵素である。この作用をもつ 1 群の輸送酵素は、ABC トランスポーターあるいは ABC ATPase (ATP binding cassette ATPase) と呼ばれ、ファミリーを形成する (『からだの生化学 (第 2 版)』, 16 ページ)。

ABC トランスポーターは輸送基質に対する特異性が低く、MDR は異物だけでなく、広範な内在性基質を輸送する。例えば、MDR1 は系統的には ABCA1 に分類され、細胞膜を構成するリン脂質およびコレステロールの細胞外への輸送を媒介する。ヒトのゲノムには 49 の ABC ATPase の遺伝子が存在する。これらは A, B, C, D および G のサブファミリーに分類され、多くのものについて、その発現細胞および生理機能が解明されている⁷⁾。

(1) 血漿リポタンパク質 HDL の形成は ABCA1 によって触媒される

末梢組織から余剰のコレステロールを除去する HDL の形成は、ApoA1 による LCAT の活性化が主要な過程と考えられていた (『からだの生化学 (第 2 版)』, 図 5-53, 表 5-9)。しかし、培養細胞を用いた実験で、細胞膜に ABCA1 が発現していれば、培地に脂質を結合していない ApoA1 を加えるだけで、HDL が形成される⁸⁾。HDL のモノレイヤー構造を形成する主役は ApoA1 であり、そこに細胞膜から材料のリン脂質とコレステロールが ABCA1 によって輸送供給され、さらにモノレイヤー表層のコレステロールが LCAT の作用でエステルになり、内部に移行して HDL の構造が形成される。細胞内で形成される VLDL やカイロミクロン、さらには種々の細胞内の“脂質滴”モノレ

イヤーなどについても、血漿中で形成される HDL と同様に ABC ATPase の関与が類推されるが、現在までに実験事実は示されていない。

(2) 膜脂質の再配置・輸送は ABC ATPase によって媒介される

小胞体膜に存在するフリッパーゼは、小胞体膜のバイレイヤーのリン脂質を細胞質側の層から内腔側の層へフリップフロップする(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-31)。このフリッパーゼは ABCA1 であることが明らかになった。また、オリゴデンドロサイトのミエリン形成には ABCA2、肺泡 2 型細胞の表面活性脂質層(モノレイヤー)形成には ABCA3、視細胞外接の円板形成のリン脂質やレチナールの輸送には ABCA4 がそれぞれ決定的な役割を演じる。ABC A ファミリーには A1 から A13 まで 12 分子種(A11 は偽遺伝子)の遺伝子があり、それぞれの発現細胞が明らかになっている⁸⁾。

(3) 肝細胞の脂質輸送はすべて ABC トランスポーターに媒介される

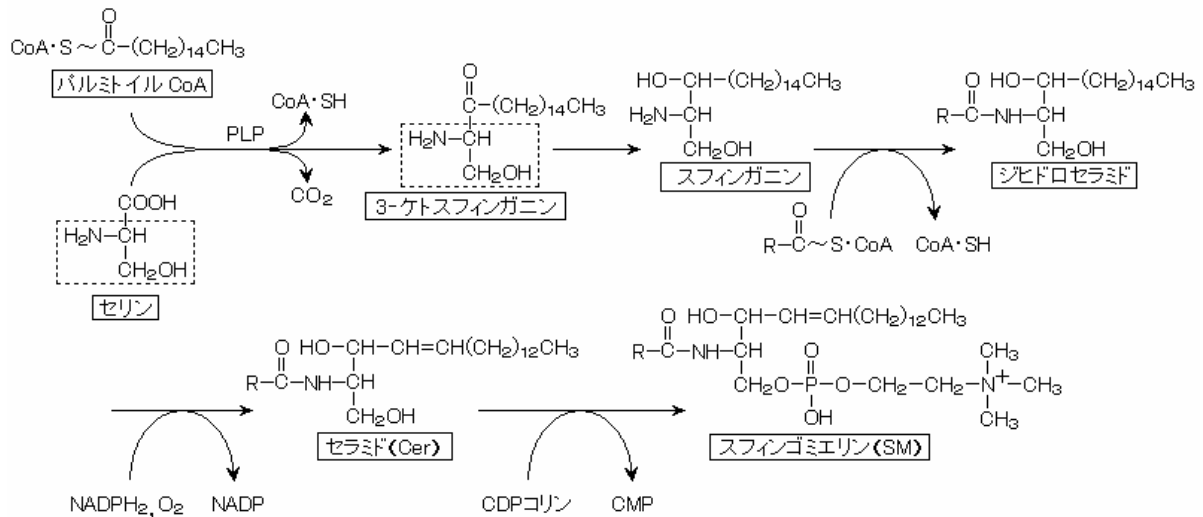
肝臓は 1 日当たり 20~30 g の胆汁酸を胆汁に分泌する(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-43)。また、薬物をはじめ外来異物の脂質はすべて肝臓で CYP 酵素(シトクロム P450)の作用で水酸化された後、さらにグルクロン酸やグルタチオンなどに抱合され、胆汁に分泌される(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-45)。肝臓は実に多くの種類の脂質化合物を分泌する。これらの分泌はすべて ABC トランスポーターによって媒介される⁹⁾。胆汁酸およびその抱合化合物は、それぞれ ABCB11 および ABCC2 が触媒する。リン脂質およびステロール類には ABCB4 および ABCG5, ABCG8 が対応する。さらに血液側への胆汁酸の分泌には ABCC3 および ABCC4 が対応している。

(4) セラミドは小胞体(ER)からゴルジ体に ATP に依存して輸送される

カベオラを形成する脂質ラフトは、スフィンゴ脂質とコレステロールが主成分である。スフィンゴ脂質の新規合成は、他のリン脂質と同様に ER で進行し、まずセラミドが合成される^{註)}。細胞内にはセラミドを ER からゴルジ体に輸送する CERT (ceramide trafficking) と呼ばれる特異的タンパク質が存在する¹⁰⁾。この輸送過程は ATP を必要とする。しかし、関与する ATPase は未解明である。セラミドからスフィンゴミエリンや各種スフィンゴ糖脂質の合成、さらにラフトの形成はゴルジ体で進行する。

(註) スフィンゴ脂質の新規合成は 80 年代までは、… 3-ケトスフィンガニン → スフィンゴシン → セラミド → スフィンゴミエリンの経路(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-28)が考えら

れていたが、これは正しくない。90年代半ばに、ERでセラミドが・・・ 3-ケトスフィンガニン
 スフィンガニン ジヒドロスフィンゴシン セラミドの経路で合成され、これがゴルジ
 体に輸送され、そこでスフィンゴミエリンあるいはスフィンゴ糖脂質が合成されることが確認さ
 れている(訂正図 5-28)¹¹⁾。



訂正図 5-28 スフィンゴミエリンの生合成経路

3. 脂質代謝の転写段階での制御

脂肪およびコレステロールの生合成系の鍵酵素およびその制御のしくみは、80年代までに詳細に解明されてきた。最近、これらの酵素系の転写因子が次々に解明され、その転写段階での制御のしくみが明らかになってきた。

(1) コレステロールの合成系は転写段階でも制御される -- SREBP と SCAP --

コレステロール合成系の鍵酵素である HMG-CoA 還元酵素はコレステロールによって強く阻害される(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-33)。一方、この合成系の諸酵素の転写因子である SREBP(sterol regulatory element-binding protein)も、コレステロールが存在しなくなると活性化される。SREBP は、ER 膜を2回貫通する膜タンパク質として合成される。このタンパク質は2種の特異的プロテアーゼの作用で、ER 膜から遊離し、核に移行して DNA 上の特異エレメント(SRE)に結合して関連諸酵素の転写を促進する。最初に作用するプロテアーゼは、SCAP(SREBP cleavage-activating protein)によって活性化される。SCAP は分子内に HMG-CoA 還元酵素と類似の構造をもっていて、

「著作権法」によって、著作権などの権利が保護されている著作物です。

禁 無断複写・転載 Copyright © 2004 田川 邦夫

コレステロールと強く結合して不活性になる。コレステロールが存在しなくなると活性化され、第1のプロテアーゼを活性化し、これがSREBP前駆体の管腔側のループを切断する。これに続いて、第2のプロテアーゼが膜貫通部を切断する。その結果、成熟SREBPがER膜からサイトゾルに遊離し、核に移行する¹²⁾。

(2) 肝細胞の脂肪合成系の転写はインスリン依存性および非依存性の2つの異なる系で活性化される

SREBPには1a, 1cおよび2の3分子種が存在する。このうちSREBP-1cは、アセチル CoA カルボキシラーゼをはじめ脂肪合成系の諸酵素の転写を促進する。肝臓のSREBP-1cの発現はインスリンで増強される¹³⁾。このことは、肝臓の脂肪合成がインスリンによって増強する分子生物学的根拠になっている。

一方、肝臓の解糖系(脂肪合成系)は、グルコースから生成するキシルロース 5-リン酸(Xu5P)によるプロテインホスファターゼ(PP2A)の活性化を介するホスホフルクトキナーゼ(PFK)の翻訳後の調節で活性化される。PP2Aは同時に、ChREBPを脱リン酸化してピルビン酸キナーゼ、アセチル CoA カルボキシラーゼをはじめ脂肪合成系の諸酵素の転写を促進する(「からだの生化学(第2版)」, p107)。ChREBPの系は、血糖が上昇すれば、インスリンの存在に無関係に脂肪合成が活性されることを示している¹⁴⁾。

以上のように、肝臓には脂肪合成系に対する2つの異なる転写制御系が存在する。このことは、血糖の上昇が持続したとき、それを降下させるために動員される肝臓の脂肪合成系の包容力の大きさを示すものと思われる。

(3) 脂肪は脂肪細胞にモノレイヤー構造体を形成して貯蔵される

肝臓で合成された脂肪はVLDLを形成し、血液を介して脂肪組織に移送される。そこでリポタンパク質リパーゼの作用で分解され、遊離した脂肪酸が細胞内に吸収され、脂肪に再合成される。小腸で形成されるカイロミクロンの脂肪も同じ過程を経る。この脂肪細胞における脂肪酸吸収および脂肪の再合成過程は、血糖およびインスリンに依存する(「からだの生化学(第2版)」, 図5-50)。合成された脂肪は、モノレイヤー構造体を形成して脂肪細胞に貯蔵される。このモノレイヤー構造体の形成に、ペリリピンが決定的に重要な役割を演じる³⁾。

ペリリピンは脂肪細胞とステロイド合成細胞に発現する。この遺伝子をノックアウトしたマウスでは脂肪細胞に脂肪が蓄積しない。したがって、肥満ならない。しかし、この“痩せマウス”は、耐糖能が著しく低い¹⁵⁾。

血糖値が低下すると、脂肪細胞ではグルカゴンの信号で PKA によってホルモン感受性リパーゼがリン酸化を受けて活性化され、脂肪が分解される(「からだの生化学(第2版)」, 図5-50)。この際、ペリリピンも同時にリン酸化される。ペリリピンが存在しないと、リパーゼは作用しない¹⁶⁾。これらの事実は、脂肪細胞における脂肪の貯蔵およびその分解による脂肪酸の動員には、ペリリピンが主役を演じて形成されるモノレイヤー構造体が、生理的に非常に重要であることを示している。さらに、脂肪細胞に正常な“脂肪滴”が形成されないと、インスリンが存在しても血糖値が下がらない。このことは、脂肪代謝の異常によるインスリン抵抗性の増大が2型糖尿病の一つの要因であることを示している。

(4) 脂肪代謝は核内受容体 PPAR ファミリーによって転写段階で制御される

脂肪酸の酸化はペルオキシソームでも進行する。そこにはミトコンドリアのものとは全く異なる酵素群からなる系が存在する。ペルオキシソームは、プラスチック可塑剤などの外来脂質化合物によって誘導形成される。この脂質化合物は、核内受容体 PPAR

と結合して活性化し、ペルオキシソームを形成する諸酵素の転写を促進する(「からだの生化学(第2版)」, p117)。PPAR には のほかに、 (は と同一)同族体が存在する。ペルオキシソームの形成には が関与し、肝細胞で最も強く発現する。

は脂肪細胞に発現し、ペリリピン遺伝子はその標的である¹⁷⁾。 は特に筋肉で発現し、脂肪酸の細胞内取り込み、ミトコンドリアへの輸送および脂肪の燃焼系を標的にする。そのなかには、脱共役タンパク質 UCP3(「からだの生化学(第2版)」, 図3-25)が含まれる¹⁸⁾。以上を要約すると、脂肪の正常な生理的貯蔵、燃料としての動員、およびその酸化分解は PPAR , , によって転写段階で制御される。PPAR の活性化は、肥満およびそれと併発する疾患の予防・治療の鍵を握っている。

PPAR を活性化するリガンドとして、多くの合成脂質化合物が研究で用いられている。PPAR のリガンドになるプラスチック可塑剤のなかには、抗高脂血症薬として用いられているものがある。また、血糖改善薬として2型糖尿病の治療薬として用いられているチアゾリジン誘導体は、PPAR のリガンドであることが明らかになっている。しかし、これらの合成脂質化合物はいずれも肝障害の副作用が強く、治療薬としては大きな問題を残している。内在性あるいは食品に含まれる自然のリガンドとしては、超長鎖不飽和脂肪酸である EPA あるいは DHA が , , すべての良いリガンドであることがクリスタログラフで明示されている¹⁹⁾。しかし、遊離の脂肪酸は細胞内には存在しない。これらの脂肪酸が核に移行して PPAR と結合する過程は全く不明である。特異

的 FABP が存在するのか,あるいは核に特別の PLA2 が存在して作用するのか,解決されなければならない重要な問題として残されている.

(5) ステロール化合物および脂質異物の代謝は核内受容体(オーファン受容体)によって転写段階で制御される

核内受容体はもともとステロイドホルモンの受容体として解明されたものである(「からだの生化学(第2版)」,p160).この受容体は分子内に脂溶性リガンドおよび DNA に結合する共通の配列をもっている.ヒトのゲノムにはこのファミリーに属す遺伝子が 48 存在する.ステロイドなどのホルモン受容体以外はそのリガンドや生理作用などが不明で,オーファン(orphan, 孤児)受容体と呼ばれてきた.現在では,その半数以上の受容体のリガンドおよび標的遺伝子が明らかになっている.興味深いことに,標的遺伝子に CYP 酵素(P450)および ABC 輸送酵素が共通して含まれている(表 1)²⁰⁾. CYP はシトクロム P450 と呼ばれる脂質の水酸化酵素である(「からだの生化学(第2版)」,156 ページおよび 163 ページ).内在性基質としてのステロール化合物をはじめ,膨大な数に上る外来異物を含む脂質化合物を水酸化する酵素ファミリーである.ヒトのゲノムには,このファミリーに属す遺伝子は 56 存在する.これと核内受容体ファミリー(48)および ABC ATPase (49)の三者の数がほぼ一致するのは単なる偶然ではないと思われる.

表 1 種々のオーファン受容体の標的酵素

受容体	CYP 酵素	トランスポーター
PPAR	CYP4A1, CYP4A3	ABCD2, ABCD3, ABCB4
PPAR	CYPB1	?
PPAR	?	?
LXR	CYP7A1	ABCA1, ABCG1, ABCG4, ABCG5, ABCG8
FXR	CYP7A1() ^{*1} , CYP8A1() ^{*1}	ABCB11, BSEP
SXR/PXR	CYP3A, CYP2C	ABCB1, ABCC2
CAR	CYP2B, CYP2C	ABCC3
LRH ^{*2}	CYP7A1, CYP8A1	ABCC3, ASBT

文献 20 より抜粋

*1: はダウンレギュレーションを示す.

*2: 追加

「著作権法」によって,著作権などの権利が保護されている著作物です.

禁 無断複写・転載 Copyright © 2004 田川 邦夫

(6) 体内の脂質化合物は肝臓に移送され水溶性に転換されて排出される

脂質化合物は肝臓に移行し、そこで水酸化された後、極性物質で抱合水溶化されて ABC ATPase の作用で排出される(「からだの生化学(第2版)」, 図 5-44)。この過程を推進する主要なタンパク質は ABC ATPase と CYP 酵素であり、これらは脂質化合物をリガンドとする核内受容体によって転写段階で制御され、適応的に発現する。末梢の細胞で発現する ABC ATPase は、細胞内の脂質化合物を血管側に排出する。脂質化合物は、血液中ではアルブミンまたはリポタンパク質複合体を形成して肝臓に移送される。肝細胞の血管側にはそれらを取り込む受容体および ABC ATPase が存在する。肝細胞に取り込まれた脂質化合物は、各種の CYP 酵素の作用で水溶性の化合物に転換され、最終的に毛細胆管側に存在する ABC ATPase によって胆汁に排出される。

肝臓のペルオキシソームで酸化される超長鎖脂肪酸や分枝脂肪酸は例外のように見える。しかし、そこでの最終生成物は酢酸およびオクタノイン酸(C8)である(「からだの生化学(第2版)」, 表 5-2)。C8より炭素鎖の短い脂肪酸は水溶性であり、生体膜を自由に拡散する。ペルオキシソームの酸化で C 8 が最終産物になるのは、非常に合目的な作用であると言える。

参考文献

- 1) Alberts, B. *et al*: Molecular Biology of the Cell (4 th ed.) ,p748 (2002)
- 2) Simons, K. & Ikonenn, E. "Functional rafts in cell membrane", *Nature*, **387**, 569-572 (1997)
- 3) Londos, C. *et al* "Perilipins, ADRF, and other proteins that associate with intracellular neutral lipid droplets in animal cells", *Cell and Develop. Biol.* **10**, 51-58 (1999)
- 4) 藤本豊土 "独立したオルガネラとしての脂質滴", *生化学* **76**, 578-584 (2004)
- 5) 井上貴雄, 新井洋由 "細胞内脂質輸送タンパク質", *生化学* **76**, 553-561 (2004)
- 6) Stahl, A. "A Current review of fatty acid transport proteins", *Pflugers Arch*, **447**, 722-727 (2004)
- 7) 植田和光 "脂質ホメオスタシスにかかわる ABC タンパク質", *生化学* **76**, 525-531 (2004)
- 8) 稲垣暢也 "組織特異的に発現する脂質輸送関連 ABC トランスポーター", *生化学* **76**, 539-545 (2004)
- 9) 高田竜平, 鈴木洋史 "トランスポーターによる胆汁脂質輸送", *生化学* **76**, 546-552 (2004)

「著作権法」によって、著作権などの権利が保護されている著作物です。

禁 無断複写・転載 Copyright © 2004 田川 邦夫

- 10) Hanada , K. *et al* "Molecular machinery for non-vesicular trafficking of ceramide" , *Nature* **426** , 803-809 (2003)
- 11) Ohvo-Rekila , H. *et al* "Cholesterol interactions with phospholipids in membrane" , *Prog. Lipid Res.* **41** , 66-97 (2002)
- 12) Brown , M. S. & Goldstein , J. L. "The SREBP pathway: Regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane-bound transcription factor" , *Cell* **89** , 331-340 (1997) .
- 13) Shimomura , I. *et al* "Insulin selectively increases SREBP-1c mRNA in the livers of rats with streptozotocin-induced diabetes" , *PNAS* **96** , 13656-13661 (1999)
- 14) Kabashima , T. *et al* "Xylulose 5-phosphate mediates glucose-induced lipogenesis by xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase in rat liver" , *PNAS* **100** , 5107-5112 (2003)
- 15) Tansey , J.T. *et al* "Perilipin aberration results in a lean mouse with aberrant adipocyte lipolysis , enhanced leptin production , and resistance to diet-induced obesity" , *PNAS* **98** , 6494-6499 (2001)
- 16) Sztalryd , C. *et al* "Perilipin A is essential for the translocation of hormone-sensitive lipase during lipolytic activation" , *J. Cell Biol.* **161** , 1-11 (2003)
- 17) Shimizu , M. *et al* "Tissue-selective , bidirectional regulation of PEX11 and perilipin genes through a common peroxisome proliferator response element" , *Mol. Cell. Biol.* **24** , 1313-1323 (2004)
- 18) 酒井寿郎 "核内受容体 PPAR の脂肪燃焼による抗肥満作用" , *生化学* **76** , 517-524 (2004)
- 19) Hamilton , J.A. "Fatty acid interactions with proteins: What X-ray crystal and NMR solution structures tell us" , *Prog. Lipid Res.* **43** , 177-199 (2004)
- 20) Chawla , A. *et al* "Nuclear receptors and lipid physiology: Opening the X-files" , *Science* , 294 , 1866-1870 (2001)