

## リポタンパク質受容体が担う生体機能

金 東浩 (キム ドンホ)

所属：生活科学研究科 食・健康科学専攻

専門分野：栄養生命科学（生体機能学）

趣味：サイクリング



リポタンパク質受容体は、血液中のコレステロールの運搬体であるリポタンパク質を結合し細胞内への取り込み、生体内のコレステロールの恒常性を担っています。低密度リポタンパク質受容体（LDLR）の遺伝子異常は、家族性高コレステロール血症の発症原因であることが明らかになっています。近年、LDLR と類似した構造のリポタンパク質受容体が発見され、リポタンパク質受容体遺伝子ファミリーを形成し、リポタンパク質受容体がコレステロール代謝のみならず様々な生体機能に関与することが示されています。例えば、ApoER2 は脳神経発達に、LRP5 と LRP6 は糖代謝、骨代謝に機能しています。本稿では、リポタンパク質受容体遺伝子ファミリーが担う生体内での機能について紹介します。

### 1. コレステロールの恒常性を担うリポタンパク質受容体

コレステロールは、胆石の構成成分として最初に発見され、ギリシア語の chole-（胆汁）、steros（固体）と、-ol（アルコール基）にちなんで名付けられました。コレステロールは動物の細胞膜の構成分子であることと、食事由来は一部（約 20%）であり、大半は生体内で合成（約 80%）されることが分かっています。食事により摂取したコレステロールなどの脂質は小腸から吸収され、カイロミクロンの形になって全身の組織に運ばれます。脂質はそのままの状態では血液中を輸送されることが出来ないため、図 1 に示すようにアポリポタンパク質の中に脂質が閉じこまれたリポタンパク質の形で血液中を輸送され肝臓に運ばれます。



図 1. リポタンパク質の構造

肝臓で作られたコレステロールと中性脂肪は、VLDL の形で血液中に分泌され、中性脂肪が分離した LDL となり、この LDL が末梢組織へ取込まれ、末梢組織へのコレステロールの供給が行われます。末梢組織でコレステロールが過剰になると HDL の形で再び肝臓に戻ります（図 2）。血液中の LDL が増加するとコレステロールが血管の壁に蓄積されて動脈硬化を引き起こします。また、血液中の HDL の量が減少するとコレステロールが末梢組織に溜まったままになり、動脈硬化の原因となります。このことから、LDL は悪玉コレステロール、HDL は善玉コレステロールと呼ばれています。

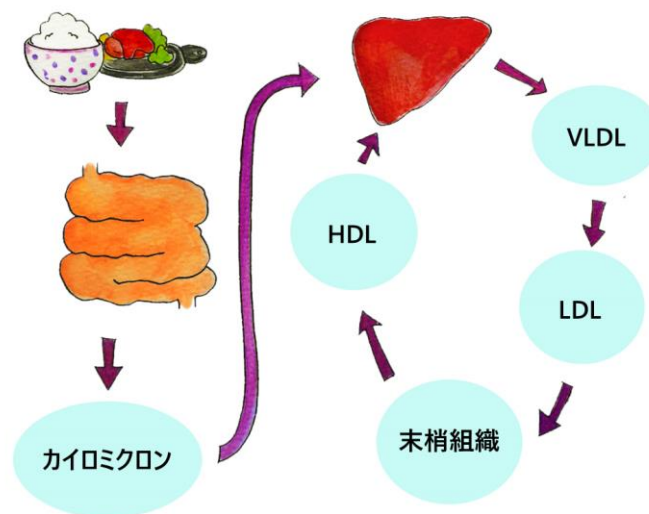


図 2. コレステロール代謝

一方、生体内でのコレステロールの合成は、アセチル CoA (acetyl coenzyme A) を原料として 20 種類以上の酵素蛋白質の反応を経て生合成され、合成されたコレステロールやその前駆体分子からホルモンやビタミン、胆汁酸が合成されます。コレステロール合成の律速酵素は HMG-CoA 還元酵素があり、HMG-CoA 還元酵素の量は細胞内のコレステロール量により負の制御を受けます。すなわち、コレステロールの合成は細胞内のコレステロール量に応じて調節され、生体内のコレステロールの恒常性が維持されます。以上のように、生体内のコレステロール量は、コレステロール自身の量で厳密に調節されますが、その破断は脂質代謝異常症を発症します。脂質代謝異常症の一つである家族性高コレステロール血症は、1938 年にノルウェーの Muller により高コレステロール、黄色腫、冠動脈疾患を伴う遺伝病として初めて報告されました。1974 年、アメリカの Goldstein と Brown は、家族性高コレステロール血症の発症に低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) が関与することを明らかにし、1984 年にはその遺伝子を発見しています (Yamamoto et al. 1984)。LDLR は細胞膜表面に存在し、血液を輸送される LDL を結合します。結合された LDL は LDLR とともに細胞内に取込まれ、リソゾームで分解され、細胞内にコレステロールが供給されることとなります。

LDLR タンパク質は肝臓をはじめとする殆どの組織で多く発現しており，前述の HMG-CoA 還元酵素と同じく細胞内のコレステロール量により負の制御を受け，細胞内のコレステロール量に応じて発現が調節されます。LDLR タンパク質の一次構造は，図 3 に示すように N 末端から，リガンド結合ドメイン，EGF 前駆体相同ドメイン，O-結合糖ドメイン，細胞膜貫通ドメイン，細胞質ドメインの 5 つの機能ドメインを有しています。家族性高コレステロール血症の患者では各ドメインにおいて遺伝子変異が見つかり，各ドメインは細胞内への LDL の取り込みに必須であることが示されました。これらの研究により，リポタンパク質受容体が生体内のコレステロールの恒常性の維持において，重要な役割を担うことが明らかになっています (Russell et al., 1986)。

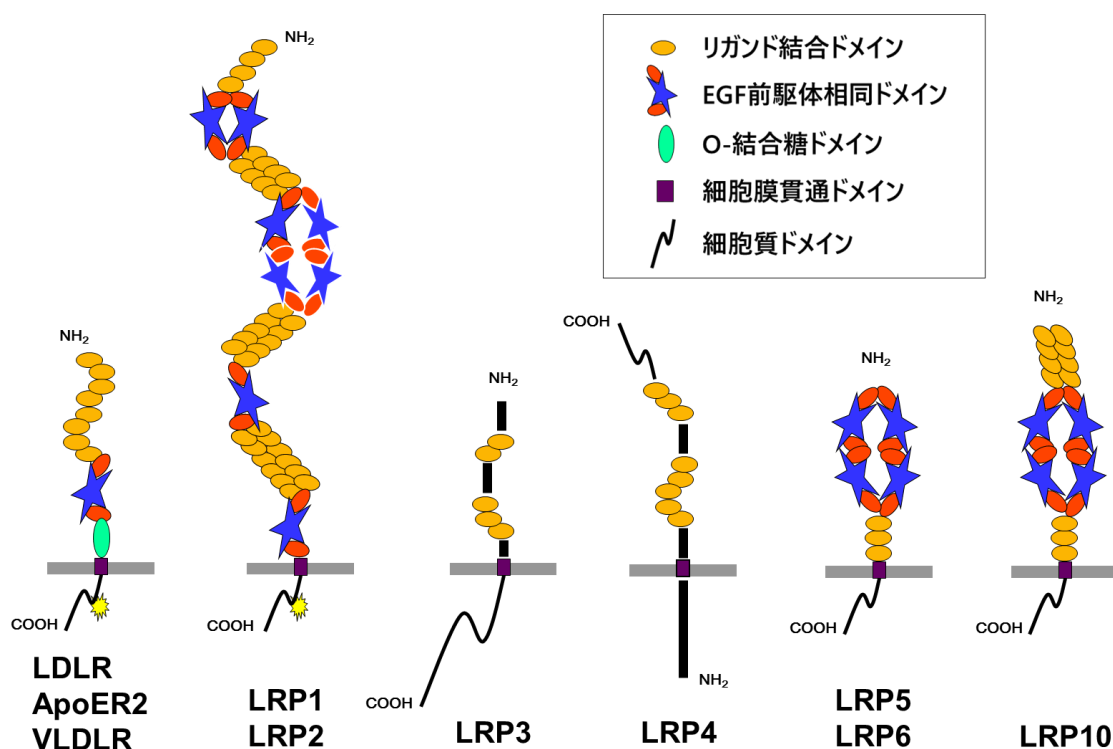


図 3. リポタンパク質受容体遺伝子ファミリー

## 2. 多様な生体機能を担うリポタンパク質受容体

Goldstein と Brown による LDLR の発見以来，図 3 に示しますように LDLR と構造が類似した複数の受容体が発見され，現在，リポタンパク質受容体遺伝子ファミリーは，コレステロールのみならず 30 種類以上の生体内の分子を結合する多機能性受容体であることが明らかになっています。私たちは，ApoER2, VLDLR, LRP3, LRP4, LRP5, LRP6, LRP10 を発見し，生体内での機能を解析をしています。本章では ApoER2, VLDLR, LRP5, LRP6 の生体内での機能について紹介します。

## 2-1. 脳神経系における ApoER2 と VLDLR の機能

ApoER2 と VLDLR は他のリポタンパク質受容体に比べて最も LDLR と類似した構造を示していますが、その発現組織は LDLR とは異なり、脳で多く発現します (Kim et al., 1996)。また、LDLR がリポタンパク質中の LDL を結合するのに対して、ApoER2 と VLDLR は VLDL を結合することが示されています。しかし、二つの受容体を遺伝子工学的に欠損させたマウスの解析結果、リポタンパク質代謝に異常は見られませんでした。二つの受容体が脳で多く発現することから、二つの受容体とともに欠損するマウスを作製し脳における機能を調べたところ、*Reeler* というマウスと同じ表現型であることが分かりました (Trommsdorff et al., 1999)。*Reeler* マウスとは *Reelin* というタンパク質を欠損するマウスで、小脳の発達に異常を示すマウスであります。*Reelin* は脳で分泌される分泌タンパク質であり、胎生期では神経細胞の移動や形態形成を、成体期では記憶の形成やシナプス可塑性の制御に関与する分子であります。胎生期の神経系の形成時に ApoER2 と VLDLR は分泌された *Reelin* を結合し、細胞内タンパク質 *Dab1* のリン酸化を誘導することにより、*Reelin* シグナルを経路を活性化し、脳神経系の形成を担うことが明らかになっています (図 4)。

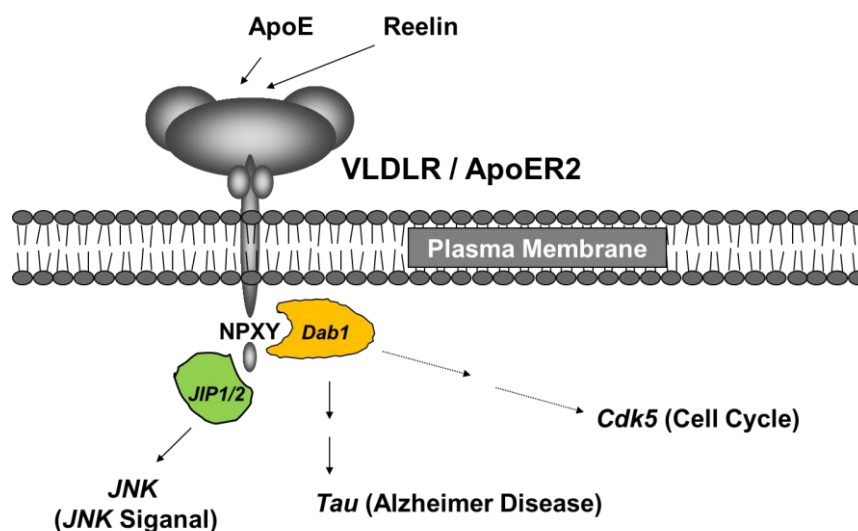


図 4. 脳神経系における ApoER2 と VLDLR の機能

*Reelin* シグナル伝達異常が、アルツハイマー病、統合失調症、自閉症、気分障害などにも関連することを考えると、胎生期のみならず成体期における ApoER2 と VLDLR の機能解析が今後の重要な課題であると考えられます。

## 2-2. 糖代謝と骨代謝における LRP5 と LRP6 の機能

LRP5 と 6 の構造は、LDLR, ApoER2, VLDLR とは違い、リガンド結合ドメインが EGF ドメインより C 末端側に位置しており、結合するリポタンパク質は ApoER2 や VLDLR と同じく VLDL のみを結合します。LRP5 の欠損マウスは、高脂肪食を与えると血中コレステロ

ールが正常マウスより高く、キロミクロンのクリアランスが悪く、肝臓でのキロミクロンの取り込みも低下していました。さらに、LRP5 欠損マウスは、インシュリンの分泌能の低下と血中グルコース値の上昇を示し、2 型糖尿病発症において LRP5 が何らかの影響を与える可能性が示唆されました (Fujino et al. 2003)。また、LRP5 欠損マウスは、正常マウスに比べ骨量が著しく低下しており、骨密度も低下しており、LRP5 が骨粗しょう症の発症に関与する可能性が示されました (Holmen et al. 2004)。実際、人の骨粗しょう症の患者において LRP5 遺伝子の変異が見つかっております (図 5)。

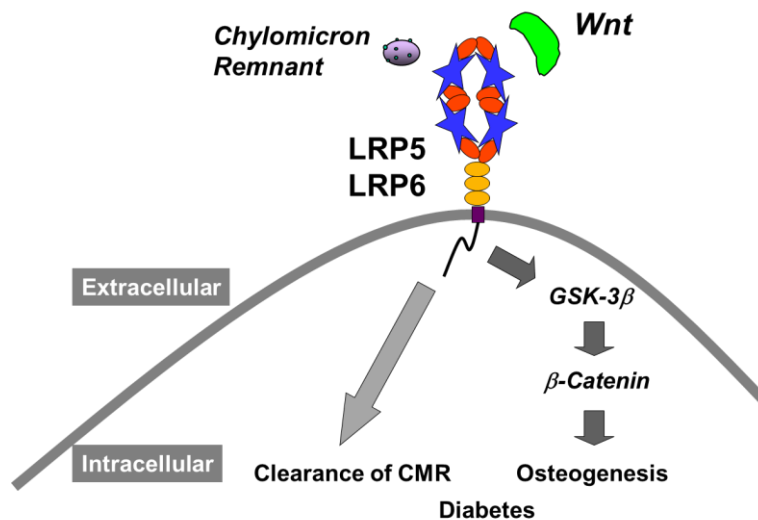


図 5. 糖代謝と骨代謝における LRP5 と LRP6 の機能

LRP5 がどのような分子機構で骨代謝に影響を与えるかを調べた結果、LRP5 が Wnt シグナルの受容体であることが分かりました。Wnt 非存在下では、細胞質内の $\beta$ -catenin がリン酸化され分解されますが、Wnt 存在下では、細胞質内の $\beta$ -catenin が安定化され、核内に移動し、転写因子である TCF と結合し、様々な TCF のターゲット遺伝子が転写されます。TCF ターゲット遺伝子には、骨形成に関わる遺伝子も複数報告されており、LRP が Wnt シグナルを伝達を介して骨代謝に機能することが明らかとなりました。以上の結果から、LRP5 と 6 は、肝臓でキロミクロンの取り込みを担い、食事由来のコレステロールのクリアランスに寄与すると考えられます。また、Wnt の受容体として機能し、骨代謝や糖代謝において重要な役割を担うことが示されました。

### 3. 新たなリポタンパク質受容体 LRP10 の生体内での機能

LRP10 の構造は EGF ドメインと細胞質ドメインが LDLR より大きい構造的な特徴を持っていますが、現在のところ、リポタンパク質との結合能力は認められていません (Jeong et al. 2010)。LRP10 の mRNA は、心臓、脳、筋肉での発現が高く、特に脳で発現が最も高いことから、LRP10 は脳で重要な機能をしていると予想されます (図 6)。

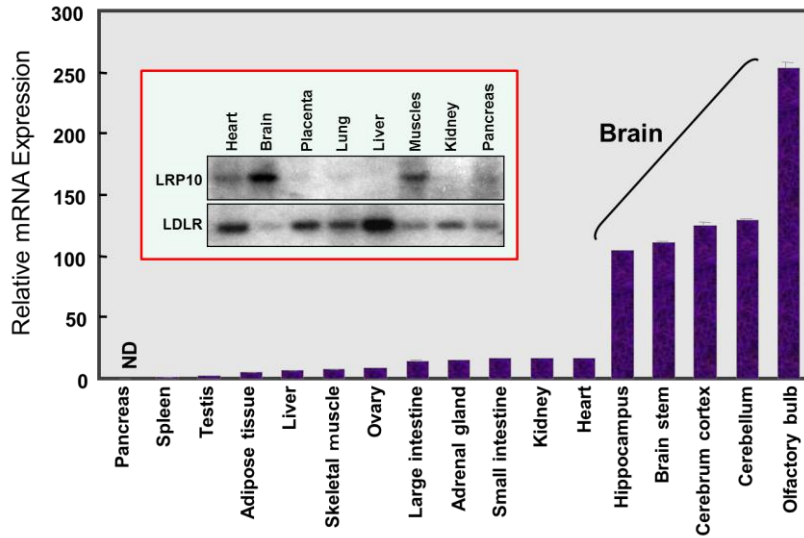


図 6. 各種組織での LRP10 の発現パターン

脳での LRP10 の局在部位を免疫染色により解析した結果、図 7 に示すように LRP10 は大脳の脳室帯 (ventricular zone) に局在していることが分かりました。このような局在パターンは VLDLR や ApoER2 の局在部位とは異なり一番基底部での局在を示しており、LRP10 が脳神経系の形成の初期に機能することが予想されます。脳神経系形成における LRP10 の機能を解析するために、ラットの舌下神経切除後、神経形成時の LRP10 の発現を調べました。ラットの舌下神経切除後の発現解析は、神経系の形成を解析する上で最適なモデルであります。LRP10 はラットの舌下神経を切除後、舌下神経核で急激に発現が増加しました。このことは、LRP10 は、神経形成時に機能していることを示します。

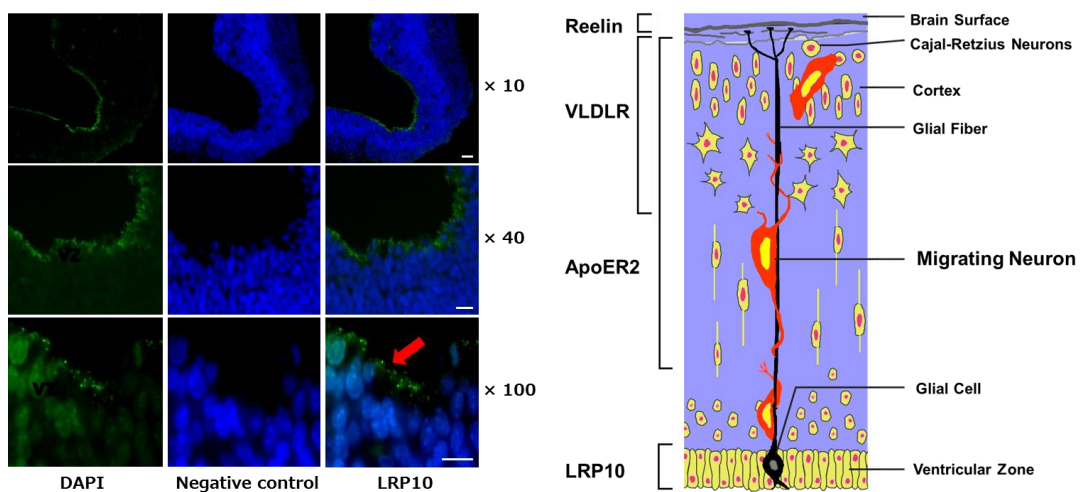


図 7. LRP10 の脳での局在パターン

現在、私たちは LRP10 の生体内での機能解明を目的に、Wnt シグナルを含む様々なシグナル伝達系における LRP10 の役割を調べています。Wnt シグナルは、生体内の様々な生命現象に関わっています。Wnt タンパク質は分泌性シグナル分子であり、人では 19 個の Wnt 遺伝子が見つっています。Wnt タンパク質は、細胞増殖、細胞死、細胞極性に機能し、組織の形態形成、神経の移動や分化にまで関与しており、Wnt シグナルに異常があると、癌、アルツハイマー病、骨粗しょう症、肥満などの疾病が発症することも明らかになっています。前述のように LRP5 と 6 は Wnt の受容体として機能しています。私たちは、LRP5 と 6 以外のリポタンパク質受容体の Wnt シグナルとの関連性を解析し、LRP5 と 6 は Wnt シグナルを上昇するが、LRP10 は Wnt シグナルを抑制する結果を得ています (Jeong et al. 2010)。これらの結果より、私たちは、リポタンパク質受容体遺伝子ファミリーが、Wnt シグナルを正にあるいは負に制御し、生体内の様々な生命現象を調節すると予想しています。

## 6. 謝辞

本研究は多数の実験動物を行っており、動物を飼育するために動物飼育用の棚を確保する必要があり、棚の制作に工作技術センターの協力を頂きました。センターの方々に心より感謝申し上げます。

## 7. 参考文献

Yamamoto T, Davis CG, Brown MS, Schneider WJ, Casey ML, Goldstein JL, Russell DW. The human LDL receptor: a cysteine-rich protein with multiple Alu sequences in its mRNA. *Cell*. 1984 Nov;39(1):27-38.

Russell DW, Lehrman MA, Südhof TC, Yamamoto T, Davis CG, Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor in familial hypercholesterolemia: use of human mutations to dissect a membrane protein. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1986;51 Pt 2:811-9.

Kim DH, Iijima H, Goto K, Sakai J, Ishii H, Kim HJ, Suzuki H, Kondo H, Saeki S, Yamamoto T. Human apolipoprotein E receptor 2. A novel lipoprotein receptor of the low density lipoprotein receptor family predominantly expressed in brain. *J Biol Chem*. 1996 Apr 5;271(14):8373-80.

Trommsdorff M, Gotthardt M, Hiesberger T, Shelton J, Stockinger W, Nimpf J, Hammer RE, Richardson JA, Herz J. Reeler/Disabled-like disruption of neuronal migration in knockout mice lacking the VLDL receptor and ApoE receptor 2. *Cell*. 1999 Jun 11;97(6):689-701.

Fujino T, Asaba H, Kang MJ, Ikeda Y, Sone H, Takada S, Kim DH, Ioka RX, Ono M, Tomoyori H, Okubo M, Murase T, Kamataki A, Yamamoto J, Magoori K, Takahashi S, Miyamoto Y, Oishi H, Nose M, Okazaki M, Usui S, Imaizumi K, Yanagisawa M, Sakai J, Yamamoto TT. Low-density lipoprotein

receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jan 7;100(1):229-34.

Holmen SL, Giambernardi TA, Zylstra CR, Buckner-Berghuis BD, Resau JH, Hess JF, Glatt V, Bouxsein ML, Ai M, Warman ML, Williams BO. Decreased BMD and limb deformities in mice carrying mutations in both *Lrp5* and *Lrp6*. *J Bone Miner Res*. 2004 Dec;19(12):2033-40.

Jeong YH, Ishikawa K, Someya Y, Hosoda A, Yoshimi T, Yokoyama C, Kiryu-Seo S, Kang MJ, Tachibana T, Kiyama H, Fukumura T, Kim DH, Saeki S. Molecular characterization and expression of the low-density lipoprotein receptor-related protein-10, a new member of the LDLR gene family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Jan 1;391(1):1110-5.

Jeong YH, Sekiya M, Hirata M, Ye M, Yamagishi A, Lee SM, Kang MJ, Hosoda A, Fukumura T, Kim DH, Saeki S. The low-density lipoprotein receptor-related protein 10 is a negative regulator of the canonical Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Feb 19;392(4):495-9.