

Press Release

2022 年 12 月 8 日

京都大学アイセムス（高等研究院 物質－細胞統合システム拠点）

過剰なコレステロールを感知し コレステロールの恒常性を維持するメカニズムの解明

- ・ ABCA1 タンパク質により、細胞膜内層のコレステロールは低濃度に維持される
- ・ Aster-A タンパク質は、細胞膜内層で過剰となったコレステロールを小胞体に輸送する
- ・ 小胞体の SCAP/SREBP タンパク質は、Aster-A によって輸送された過剰なコレステロールを感知する
- ・ ABCA1、Aster-A、SCAP/SREBP の協調的な作用によりコレステロール恒常性が維持される

京都大学アイセムス（高等研究院 物質－細胞統合システム拠点）の植田和光特定教授、小笠原史彦特定研究員らの研究グループは細胞膜中のコレステロール濃度を感知し恒常性を保つメカニズムの一端を明らかにしました。

コレステロールは、私たちの身体のすべての細胞の細胞膜の主成分であり、細胞内コレステロールの 60～90%が細胞膜中に存在します。一方、細胞内のコレステロール量は、小胞体という細胞小器官に存在するセンサー（SCAP/SREBP）により維持されていると考えられています。しかし、小胞体上の SCAP/SREBP が、細胞膜のコレステロール濃度の変化をどのようにして感知しているのか不明でした。

今回、研究グループは、細胞膜内層のコレステロールは、細胞膜に埋まっている ABCA1 タンパク質によって外層へ輸送されることによって低濃度に維持されており、細胞膜内層のコレステロールが過剰になった場合は小胞体膜上の Aster-A タンパク質によって小胞体に輸送されること、それによって SCAP/SREBP が細胞膜コレステロールの濃度変化を感知し、細胞のコレステロール恒常性が維持されていることを明らかにしました。

本結果は、2022 年 12 月 9 日に、*Journal of Biological Chemistry* 誌に発表されます。

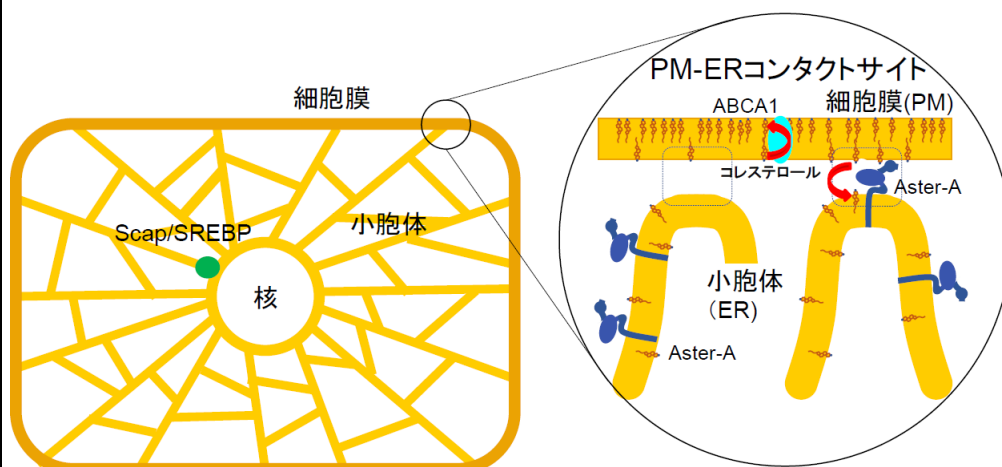


図 1. 本研究で明らかになったコレステロール恒常性維持メカニズムの模式図

1. 背景

コレステロールは、私たちの身体のすべての細胞において細胞膜の脂質の 30~50%（脂質の 2~3 個に 1 個）を占めており、細胞にとって重要な役割を果たしています。一方、細胞内でコレステロールを合成する場である小胞体では、コレステロール濃度は 5mol%（脂質 20 個に 1 つ）に厳密に制御されています。これは私たちの身体の中で最も厳密なレベルの制御です。どうやって 5 mol% に制御されているかは、米国のノーベル賞学者である Goldstein 博士と Brown 博士が綿密に明らかにしました。しかし、なぜ 5 mol%なのかは不明なままでした。

今回の私たちの研究は、小胞体に存在するセンサータンパク質 SCAP/SREBP が細胞膜のコレステロール濃度をどのようにして感知しているのかを明らかにするとともに、哺乳類の細胞の小胞体でコレステロール濃度がなぜ厳密に 5 mol% に維持されているのかを解き明かしました。本研究は、脊椎動物において、コレステロールがこれまで予想されてきた以上に重要な生理的役割を果たしていることを示唆しています。

2. 研究内容と成果

Aster-A タンパク質を培養細胞に発現させると、図 2（左）に示すように細胞内の小胞体全体に広がって存在しますが、培地中にコレステロールを添加すると、図 2（右）のように Aster-A はすぐに細胞膜の近くに移動します。

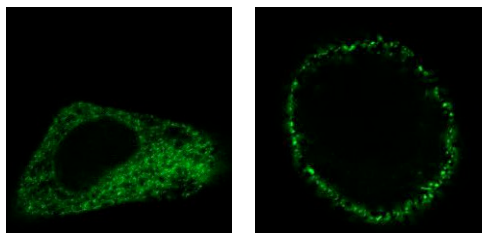


図 2. Aster-A に蛍光分子 GFP を結合させた AsterA-GFP の、細胞内局在の共焦点顕微鏡観察

（左）AsterA-GFP は小胞体全体に存在する。

（右）培地中にコレステロールを添加し、細胞膜中のコレステロール濃度が上昇すると、AsterA-GFP は細胞膜近傍に移動する。緑, AsterA-GFP

次に、高解像度顕微鏡を用いて細胞膜近傍を観察すると（図 3）、コレステロールを添加して 2~3 分後に（図 3 右）、細胞膜近傍に Aster-A のパッチ状構造がたくさん形成されることがわかりました。これは、細胞膜中のコレステロール濃度が上昇すると、Aster-A が細胞膜と小胞体が接触している「コンタクトサイト^{※1}」に集まることを示しています。

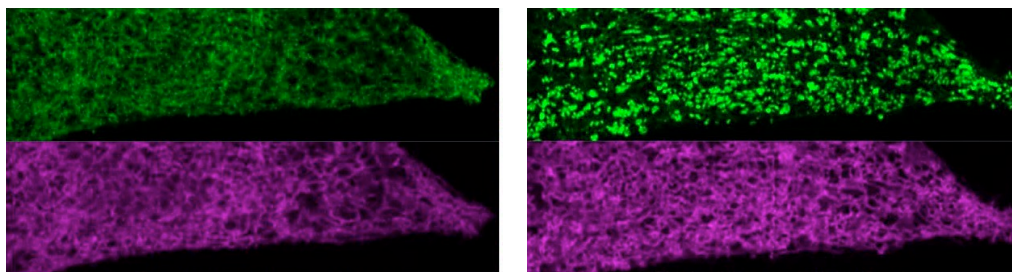


図 3. AsterA-GFP の細胞内局在の高解像度顕微鏡観察（緑は AsterA-GFP、紫は小胞体）

（左）コレステロール添加前

（右）コレステロール（0.4 mM）添加後

さらに、低濃度（0.1 mM）のコレステロールを添加した条件では、Aster-A がダイナミックに動き、コンタクトサイトに短時間留まった後、拡散する様子が観察されました（図 4）。

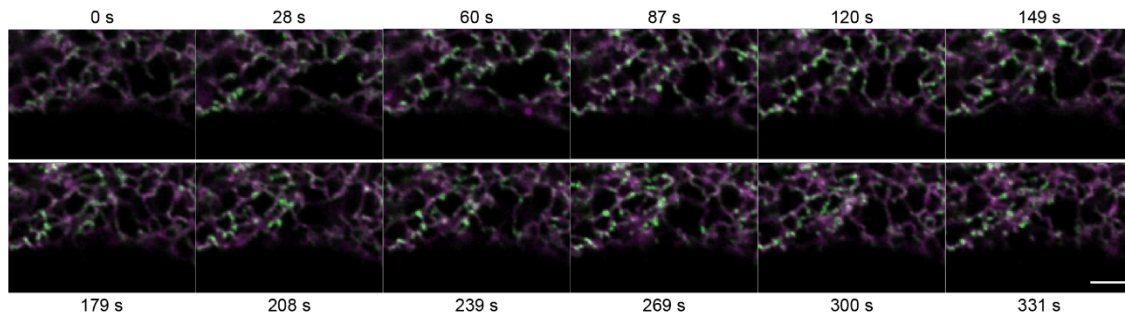


図 4. AsterA-GFP の細胞内局在の高解像度顕微鏡観察

コレステロール（0.1 mM）添加後 0-331 秒の AsterA-GFP（緑）の動き。紫は小胞体

この結果は、Aster-A は小胞体全体を自由に拡散しており、通常時はコンタクトサイトをただ通過するだけですが、細胞膜中のコレステロール濃度が上昇すると、Aster-A は、細胞膜中のコレステロールに結合することによってコンタクトサイトに一時的に停止し、コレステロールを濃度勾配に従って移動させ、細胞膜と小胞体膜の間でコレステロールの平衡を保っていることを示しています（図 1 丸内）。

このようなコレステロール濃度上昇による Aster-A のコンタクトサイトへの移動は、細胞に ABCA1 を発現させると起こりにくくなり（図 5 左）、細胞膜上の ABCA1 発現量と Aster-A のコンタクトサイトへの移動量が反比例することが分かりました（図 5 右）。

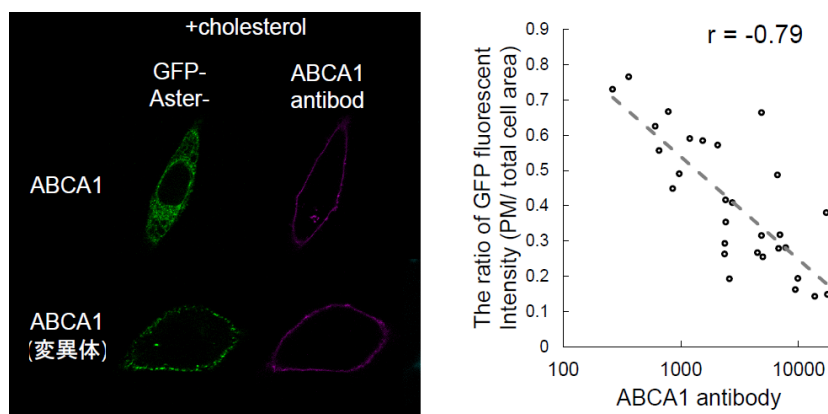


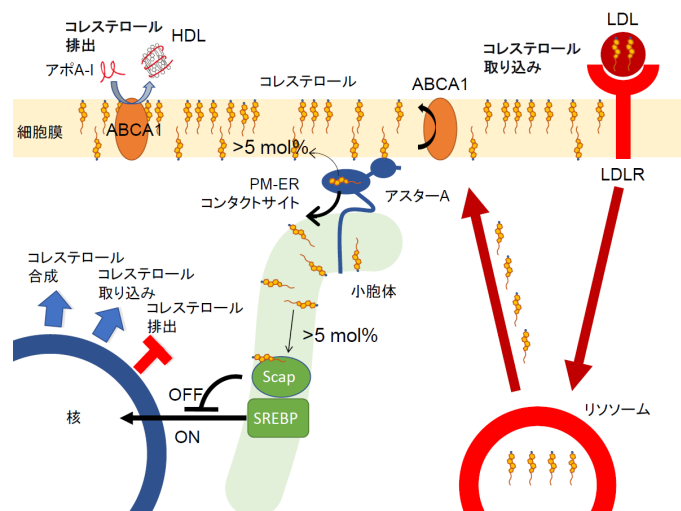
図 5. ABCA1 は Aster-A のコンタクトサイトへの移動を抑制する

（左）共焦点顕微鏡観察（コレステロール添加後）。緑は AsterA-GFP、紫は ABCA1

（右）ABCA1 発現量と Aster-A のコンタクトサイトへの移動量は反比例する

ABCA1 は細胞膜中の過剰なコレステロールを血中のアポ A-I タンパク質に渡して HDL として排出することが知られていますが、その活性とは別に、細胞膜内層のコレステロールを外層へ動かし細胞膜内層のコレステロール濃度を低下させる働きを持つことが最近わかりました。Aster-A がコンタクトサイトに移動しないのは、ABCA1 によって細胞膜内層のコレステロール濃度が低く抑えられているためと考えられます。

図6は、研究グループが提唱しているコレステロール恒常性維持メカニズムです。LDLは細胞膜上の受容体とともに細胞内に取り込まれてリソソームで分解され、遊離したコレステロールはまず細胞膜へ運ばれた後、Aster-Aによって小胞体へと運ばれます。細胞膜では、ABCA1がコレステロールを内層から外層へ移動させることによって、内層のコレステロール濃度を小胞体の濃度である5 mol%以下に維持しており、5 mol%以下の場合Aster-Aはコンタクトサイトで



留まらないため、コレステロールの小胞体への輸送は起きません。5 mol%を超えると、過剰なコレステロールはAster-Aによって小胞体へ輸送されます。小胞体のコレステロール濃度が5 mol%を超えると、SCAP/SREBP複合体は核へ運ばれなくなり、コレステロール合成に関わる遺伝子とLDL受容体遺伝子の発現誘導が止まります。さらに、ABCA1の発現誘導が始まり、細胞膜中の過剰なコレステロールはHDLとして細胞外へ排出されます。

図6. ABCA1、Aster-A、SCAP/SREBPの協調的な作用によるコレステロール恒常性維持

3. 今後の展開

研究グループは、これまでに、哺乳類の細胞の細胞膜のコレステロール濃度は、外層が30～50 mol%で内層が3～4 mol%であり、外層と内層で10倍の濃度勾配が形成されていることを提唱してきましたが、多くの反論があり、議論が分かれていました。本研究は、細胞膜内層のコレステロール濃度が5 mol%以下であることを示しており、議論に決着をつけると期待されています。では、なぜ細胞膜外層と内層のコレステロール濃度の間に10倍の濃度差をつける必要があるのでしょうか。それは、コレステロールが、細胞膜内でシグナル分子として重要な働きをしているためであると考えています。

細胞が用いているシグナル分子としては、細胞内外で1万倍の濃度差があるカルシウムイオン、膜の局所で一時的に合成されるホスホイノシタイドやcAMPがよく知られていますが、コレステロールも細胞膜内層濃度の局所的な変化がシグナルとして働いていると考えられます。ABCA1、Aster-A、Scapのアミノ酸配列は、哺乳類、鳥、魚で高度に保存されており、膜脂質としてコレステロールをもつ脊椎動物において、このシステムが進化してきたことがわかります。脊椎動物は、コレステロールを発生や組織形成を調節する細胞膜内シグナル分子として利用することによって、さまざまなボーディープランを進化させることに成功し、最終的にヒトが地球上に現れることを可能にしたのではないのでしょうか。

そのように考えると、私たちの身体で働いているABCA1の第一の生理的役割は、HDLを産生することではなく、細胞膜内でコレステロールの非対称的な分布を作り出すことであり、HDLは細胞膜内層に存在する過剰なコレステロールを取り除くために働いた結果とも考えられます。過剰なコレステロールによってさまざまな病理的な悪影響が生じるのは、シグナル制御の破綻が原因である可能性があります。今後、コレステロール恒常性やHDLの役割を別の角度から見るのが、さまざまな病気の予防や治療に役立つと考えています。

4. 用語解説

※1 コンタクトサイト

小胞体と細胞膜、ミトコンドリア、ゴルジ体、リソソームなどは、蛋白質複合体によって互いの膜が極近傍に近づいた膜間コンタクトサイトが形成され、リン脂質輸送などが行われている。

※2 HDL（高密度リポ蛋白質）

全身の細胞で過剰となったコレステロールを肝臓へ戻す。善玉コレステロールとも呼ばれる。

※3 LDL（低密度リポ蛋白質）

肝臓で形成されたのち血中を運ばれて全身の細胞にコレステロールを届ける。

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金（課題番号18H05269、20K15449）、小野医学研究財団の支援を受けて行われました。

6. 論文タイトル・著者

“ATP-binding cassette A1 and cholesterol transfer protein Aster-A promote an asymmetric cholesterol distribution in the plasma membrane”

（参考訳：ABCA1 とコレステロールトランスファー蛋白質Aster-Aは細胞膜のコレステロールの非対称的な分布を形成している）

著者：Fumihiko Ogasawara and Kazumitsu Ueda

Journal of Biological Chemistry | DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102702