

## アポE含有リポ蛋白に対する受容体 (VLDLレセプター)

東北大学遺伝子実験施設 山本徳男

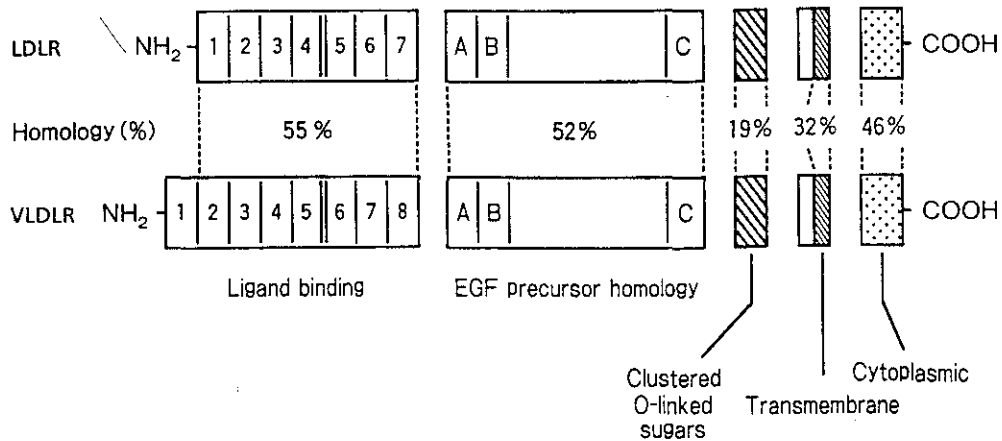
### 【目的】

血中リポ蛋白に対する受容体は血中コレステロールと脂質の取込みと細胞内における代謝に重要な役割を果たしている。いままで、低密度リポ蛋白 (LDL) に対する受容体は非常によく解析されてきて、LDLレセプターが体内のコレステロールホメオスタシスに不可欠の受容体でその異常は動脈硬化の主要な原因であることが明らかにされている。しかしながら、LDL以外のリポ蛋白に対する受容体の存在はいままで不明で、その代謝メカニズムも明確ではなかった。本研究では私達によって新たにその存在が明らかにされたアポEを有するリポ蛋白に対する受容体 (VLDLレセプター) の機能を明らかにすることを目的としている。

### 【結果】

VLDLレセプター (ヒトとウサギ) cDNAを単離して、LDLレセプター欠損細胞にレセプターを発現させた。VLDLレセプター発現細胞はリガンドプロットティングβ-VLDLを結合し、LDLは結合しないことが明らかにされた。このcDNAの単離により、ヒトでアポEを有するリポ蛋白に対する特異的受容体の存在が初めて明らかにされた。VLDLレセプターはLDLレセプターと類似した構造を有し、2つのレセプターは共に1) リガンド結合ドメイン、2) EGF全駆体相同ドメイン、3) O-結合糖ドメイン、4) 細胞膜ドメイン、5) 細胞質ドメインの5つのドメイン有することが明らかとなったLDLレセプターのリガンド結合ドメインはシスチンリッチな40アミノ酸残基が7回繰り返しているが、驚くべきことに、VLDLレセプターは8回の繰り返し配列有していた (図1)。私達はさらにヒトの遺伝子を単離し、その構造と染色体上の位置を明らかにした。その結果、VLDLレセプターはLDLレセプターより極めて種をこえて保持された遺伝子であることが明らかにされた。また、遺伝子の構造もLDLレセプターを類似した構造を有し、2つのレセプターは共通の先祖から遺伝子重複により進化し

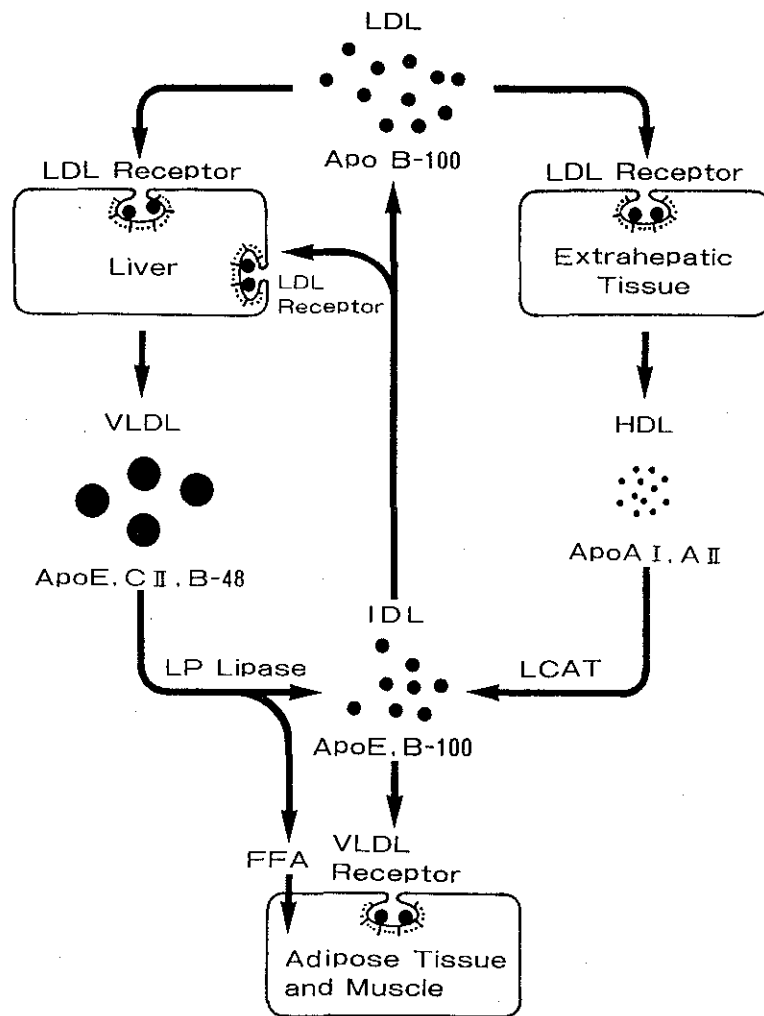
図1 Sequence Homology between LDL and VLDL Receptors from Rabbit



てきたものと考えられた。また、VLDLレセプター遺伝子は第9染色体上に存在することが明らかになり、第19染色体上に存在するLDLレセプターとは異なる染色体上に存在することが明らかになった。

VLDLレセプターはアポEを認識して、VLDL、 $\beta$ -VLDL、IDLを特異的に結合し、これらのリガンドを細胞内に取り込む。VLDLレセプターmRNAは心臓、筋肉、脂肪組織に高く発現するが、肝臓では僅かしか検出されない。心臓、筋肉、脂肪組織などの脂肪酸代謝の活発な組織に高く発現することから、VLDLレセプターはトリグリセリドを含むリポ蛋白の細胞内への取り込みを仲介しているものと考えられる(図2)。LDLレセプターは高コレステロールにより負の制御を受けるが、このコレステロールにより負の制御をVLDLレセプターは受けないことが明らかになった。このことは体内のリポ蛋白質代謝に重要である。すなわち、高コレステロール食によりLDLレセプターは細胞表面からなくなるが、この状態は遺伝子にLDLレセプターを欠損した状態と同様な状態で、動脈硬化の主要な成因となっている。今までLDLレセプター以外のレセプターの存在が知られていなかったので、LDLレセプターを中心に体内のリポ蛋白代謝が考えられてきたが、VLDLレセプターの出現により新たな代謝経路が存在する可能性を示している。即ち、LDLレセプターは高コレステロールにより負の制御

図2 Model for Plasma Lipoprotein Metabolism



を受けても、VLDLレセプターは負の制御を受けないのでこのレセプター活性を高められることができれば、高コレステロール血症を予防できる可能性を示している。

本研究により、VLDLレセプターは中性脂肪の輸送に重要なアポEを有するリポ蛋白を結合し、脂肪酸代謝の活発な心臓、筋肉、脂肪組織に高く発現し、高コレステロールにより負の制御を受けないことが明らかになった。