



プレスリリース

Press Release

Date : 2018. 4.11

表題 :

リポタンパク質が分泌される仕組みの一端を解明

～悪玉コレステロールの量を調節する仕組み～

コレステロールは私たちの体に必要な生体膜やホルモンなどを作り出すうえでとても重要な脂質ですが、過剰に存在すると生活習慣病などを引き起こすことが知られています。体内のコレステロール濃度は『リポタンパク質』によって巧みに調節されています。リポタンパク質は脂質（コレステロールや中性脂質）とタンパク質が結びついたもので、血中を循環し脂質を運搬する役割を担っています。リポタンパク質は肝臓または小腸で超低密度リポタンパク質（VLDL）またはカイロミクロン（CM）として作られ、血中へ分泌されます。さらに VLDL は一般に悪玉コレステロールと呼ばれる低密度リポタンパク質（LDL）へと変換されます。リポタンパク質の分泌が低下すると脂肪肝や小腸からの脂肪吸収低下が起きるカイロミクロン停滞症（アンダーソン病等）の原因となります。また逆に、リポタンパク質の血中量が増えすぎると血管内部に沈着し、高コレステロール血症や動脈硬化などの深刻な疾患の原因ともなります。このようにリポタンパク質の分泌量を適切に調節することが重要ですが、リポタンパク質の分泌がどのように制御されているのか、その詳細な仕組みにはよくわかりませんでした。

この度、群馬大学生体調節研究所細胞構造分野の佐藤健教授、三枝慶子研究員と生体膜機能分野の佐藤美由紀准教授らの研究グループは、リポタンパク質が細胞内で合成された後どのようにして分泌されていくのか、その仕組みの一端を解明しました。分泌タンパク質はまず細胞の中の小胞体という場所で合成され、その後、ゴルジ体を経由して細胞外に分泌されることが知られています。私達は線虫 *C. elegans* を動物モデルとして用いることにより、線虫の腸細胞から分泌されるリポタンパク質が小胞体から輸出される際に **SFT-4** という分子が働くことを見出しました。この SFT-4 は小胞体輸出部位と呼ばれる場所に多く存在し、リポタンパク質をかき集めることによって次の目的地であるゴルジ体への輸送を促進していることがわかりました。また、ヒトにも SFT-4 とよく似たタンパク質・**Surf4** が存在するため、ヒトの肝細胞において詳しく解析をしたところ、ヒトの肝細胞においてもリポタンパク質の分泌において

同様の働きを担っていることが明らかとなりました。

本研究により、これまで不明であったリポタンパク質の分泌における新たな仕組みが明らかになるとともに、カイロミクロン停滞症のような脂質異常症の病因の解明にもつながることが期待されます。また、ヒトの Surf4 は体内のコレステロール量を調節する新規薬剤のターゲットになる可能性があります。さらに、本研究により線虫がリポタンパク質の生合成及び分泌のメカニズムの解明やこれらを調節する薬剤探索をするのに有効なツールとして活用できることが明らかとなりました。

本研究成果は米国科学誌「**Journal of Cell Biology**」に掲載されます。

公開期日等

論文名：**SFT-4/Surf4 control ER export of soluble cargo proteins and participate in ER exit site organization.**

論文著者：三枝慶子（細胞構造分野）、佐藤美由紀（生体膜機能分野）、諸岡信克（細胞構造分野）、原太一（細胞構造分野、早稲田大学に異動）、佐藤健（細胞構造分野）

Keiko Saegusa, Miyuki Sato, Nobukatsu Morooka, Taichi Hara, and Ken Sato.

公開日：日本時間 4 月 11 日 午後 10 時 （米国時間 4 月 11 日 Eastern time, 午前 9 時）

本研究は公益財団法人 小野医学研究財団，日本学術振興会 科研費 挑戦的研究（萌芽）のご支援のもとに行いました。また，三枝慶子研究員は日本学術振興会 特別研究員（DC2）のご支援を受けておりました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

◆ SFT-4/Surf4 はリポタンパク質の小胞体からの輸送を制御する

