

脂肪のかたまりについての研究がニーマンピック病 C 型の新たな異常の発見に結びついた話

名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞学 教授 藤本 豊士

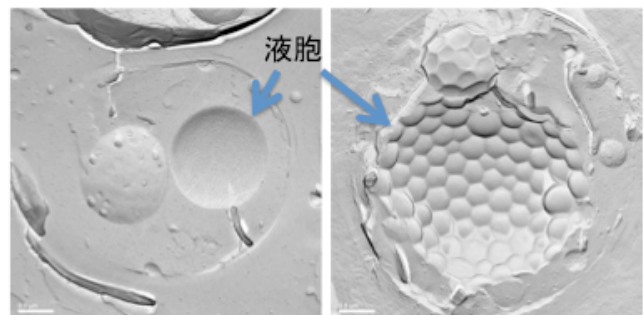
ヒトの身体のほとんどの細胞には、脂肪滴という脂肪のかたまりがあります。私たちは脂肪滴が壊されるメカニズムを明らかにすることを目的として研究を行い、結果的にニーマンピック病 C 型という遺伝性の難病に関係する成果を得ることになりました。瓢箪から駒という感じですが、基礎研究の面白さはそのような展開の意外性にこそあるのだと思います。ここではその研究の経緯をご紹介します。

脂肪滴にはさし当たって必要がない脂肪がエステルという形で蓄えられています。私たちはこれまで 10 数年にわたって、脂肪滴がどのようにして作られ、壊され、はたまた細胞にとってどんな意味を持つのかということテーマにして研究してきました。

今回の研究では酵母を使って、脂肪滴が壊されるメカニズムを調べました。酵母はヒトの細胞とよく似た構造を持ち、簡単に遺伝子进行操作することができるので、このような研究の材料として大変便利です。酵母を栄養分を含んだ液の中に入れると、分裂を繰り返して増殖しますが、数日後には液中の栄養が枯渇してしまい、分裂をやめて『静止期』という状態に入ります。この状態の酵母は、分裂を行わないヒトの中枢神経細胞のモデルにもなります。

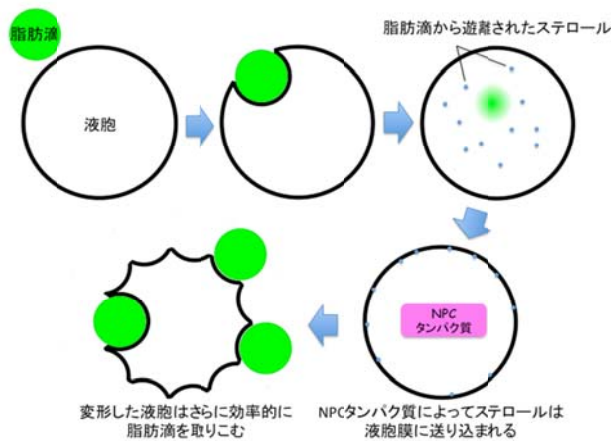
静止期の酵母では脂肪滴が一重の膜でできた液胞という袋状の構造に取りこまれ、その中にある消化酵素で壊されます。その結果、脂肪滴の中に含まれていた脂肪エステルから脂肪酸が遊離し、酵母のエネルギー源として使われます。脂肪滴からはステロール（ヒトの細胞ではコレステロールにあたる）という脂質も遊離しますが、このステロールは液胞の膜に入り込みます。今回、電子顕微鏡で観察したところ、このようにして液胞膜のステロールの含量が増加すると、もともとはきれいな丸い形をしていた液胞がサッカーボールのように多角形で被われた形に変化し、その多角形の膜から効率的に脂肪滴が取りこまれることが分かりました。

電子顕微鏡が捉えた液胞の変化



増殖中の酵母

静止期の酵母



ここまでは従来の研究からある程度推測されていたことなのですが、面白いのはその後です。先ほどステロールが液胞の膜に入り込むと書きましたが、実はこの現象は自然に起こるのではなく、ニーマンピック病C型の患者さんで変異しているタンパク質（NPCタンパク質）が必要だったのです。NPCタンパク質の働きが不完全だと脂肪滴の取り込みは次第に減少し、エネルギー供給が不十分になった酵母は次第に死んで行きます。

つまり NPC タンパク質は脂肪滴から遊離したステロールを液胞膜に送り込むことによって液胞膜の性質を変え、さらに多くの脂肪滴を取りこめるようにする、その結果、酵母はエネルギー源である脂肪酸を効率的に得ることができるので、さらに生き続けることができるという訳です。

これまでも NPC タンパク質がステロール輸送に関与することは分かっていましたが、輸送されたステロールはすぐに細胞のほかの部分に運ばれると考えられてきました。今回の結果により、NPC タンパク質で運ばれたステロールが液胞（ヒト細胞ではリソソームに相当）の膜自体の機能（つまり脂肪滴の取り込み）に必要であることが初めて明らかになりました。

ニーマンピック病C型の患者さんで見られる肝臓や脾臓の腫大は、NPC タンパク質の働きが十分でないために、リソソームにコレステロールが溜まってしまうことが原因で起こると考えられています。一方、同じ患者さんの中枢神経に見られる異常がなぜ起こるのかについてはあまりよく分かっていません。今後ヒトの細胞で確かめる必要がありますが、私たちは今回の研究で分かった脂肪滴の取り込みの低下が中枢神経の異常の原因となっている可能性があると考えています。

今回の研究成果は国際学術誌*イーライフ*に掲載され (Tsuji et al, *eLife* 6, e25960, 2017; <https://elifesciences.org/articles/25960>)、一般向けに内容を紹介する *eLife digest* のコーナーにも取り上げられました。購読料不要で自由にアクセスできる学術誌ですので、ご興味のある方はぜひご覧下さい。