

**第2回 核内脂肪滴の形成機序と機能の解明**

名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞学分野 准教授

**大崎 雄樹**

順天堂大学老人性疾患病態・治療研究センター 特任教授

**藤本 豊士****はじめに**

脂肪滴(Lipid droplet; LD)は中性脂質を貯えるオルガネラであり、脂質代謝だけでなく、蛋白質分解などの多様な現象にかかわり、中性脂質蓄積症、リポジストロフィーのような脂質代謝異常だけでなく、遺伝性形成対麻痺、もやもや病などの疾患との関連が示されている。興味深いことに肝細胞や肝由来の培養細胞などでは、細胞質だけでなく、核内にも脂肪滴がみられる。筆者らは最近、肝細胞の核内脂肪滴がユニークな機序で形成されることを見出し、新たな生理機能の場として働くことを明らかにした。

**核内脂肪滴は内核膜陥入構造および PML 小体と近接する**

脂肪滴はトリアシルグリセロール(TAG)、ステロールエステル(SE)などの脂質エステルをコアとし、リン脂質一重膜が表面を被う構造であり、ほとんどの細胞にみられる。小胞体にあるTAG合成酵素(DGAT1, DGAT2)とSE合成酵素(ACAT1, ACAT2)で産生された脂質エステルがリン脂質二重層の中間にレンズ状に蓄積し、やがて細胞質側へと出芽することによって細胞質の脂肪滴が形成される(図①A)。

核内脂肪滴の存在は動物肝細胞やヒトC型肝炎ウイルス罹患患者肝細胞などにみられる。われわれは肝細胞の核内脂肪滴が、内核膜が陥入してできた構造であるNucleoplasmic reticulum (NR)(図②C)および核内構造の一つであるPML小体(転写因子の翻訳後修飾や遺伝子発現調節の場として機能する)に近接して存在することを明らかにした<sup>1)</sup>。この結果より、核内脂肪滴は細胞質脂肪滴がたまたま迷入したものではなく、何らかの特異的な機構で形成された可能性が示唆された。

**肝細胞の核内脂肪滴はリポプロテイン前駆体に由来する<sup>2)</sup>**

肝細胞の超低密度リポプロテイン(VLDL)合成過程では、細胞質脂肪滴に蓄えられた脂質が小胞体内腔に供給され、2種類のリポプロテイン前駆体が形成される(図①B)。一つは翻訳中のアポリポ蛋白質B-100(ApoB)に脂質が付加されることによってできるpreVLDL、もう一つはApoBをもたない内腔脂肪滴(luminal LD)である。両者をもとにゴルジ装置などで成熟したVLDLが形成され、やがて細胞外へ分泌される。preVLDL, luminal LDの形成にはMicrosomal triglyceride transfer protein (MTP)が必要である。MTPを阻害すると、核内脂肪滴形成が顕著に抑制され、核内脂肪滴とリポプロテイン前駆体の関連が示唆された(図②A)。