

25V-am06S

GM3 合成酵素ノックアウトマウスは腸管からのコレステロール吸収抑制を介して高コレステロール血症に抵抗性を示す

○二瓶 渉¹, 永福 正和¹, 田村 友美¹, 稲森 啓一郎¹, 新井 健太², 樺山 一哉², 深瀬 浩一², 井ノ口 仁一¹ (¹東北医薬大・分子生体膜研・機能病態分子学, ²阪大院・理)

【目的】我々はこれまでに、自然発症 apoE 変異マウス (apoE^{sh1}) が示す高コレステロール血症が GM3 合成酵素 (GM3S) 欠損により劇的に改善する事、GM3S 欠損マウス (GM3S^{-/-}) が食餌誘導性の高コレステロール血症に対して抵抗性を示す事を見出した。今回、GM3S が新たな治療ターゲットとなりうる事を示すため、GM3S 欠損による高コレステロール血症改善機構について検討を行った。

【方法】¹⁴C-コレステロールおよび ³H-シトスタノールを ApoE^{sh1} と apoE 変異 GM3S 欠損マウス (ApoE^{sh1}/GM3S^{-/-}) に経口投与後、3 日間分の糞を回収した。回収した糞中の ¹⁴C-コレステロールおよび ³H-シトスタノールを液体シンチレーションカウンタで測定を行い、腸管におけるコレステロール吸収率を算出した。また、ApoE^{sh1}、ApoE^{sh1}/GM3S^{-/-} に対するコレステロール経口投与時、非投与時の腸管におけるコレステロール輸送タンパク NPC1L1 の局在を免疫染色により検討した。

【結果】ApoE^{sh1} と比べて ApoE^{sh1}/GM3S^{-/-} では腸管からのコレステロール吸収率が約 20% 低下していた。また、ApoE^{sh1} ではコレステロールの経口投与によって NPC1L1 が小腸上皮細胞の apical 側から細胞内へと取り込まれていた、一方 ApoE^{sh1}/GM3S^{-/-} では NPC1L1 の細胞内への取り込みが抑制されていた。

【考察】GM3S 欠損マウスが示した高コレステロール血症に対する抵抗性は、腸管からの NPC1L1 依存的なコレステロール吸収の抑制に起因することが示唆され、GM3 をはじめとする ganglioside が NPC1L1 を介したコレステロール吸収において重要な役割を果たす事が示唆された。現在ヒト培養細胞を用いて、NPC1L1 の機能における ganglioside の役割について検討を行っている。これらの結果は GM3S が新たな高コレステロール血症治療ターゲットとなる可能性を示唆している。