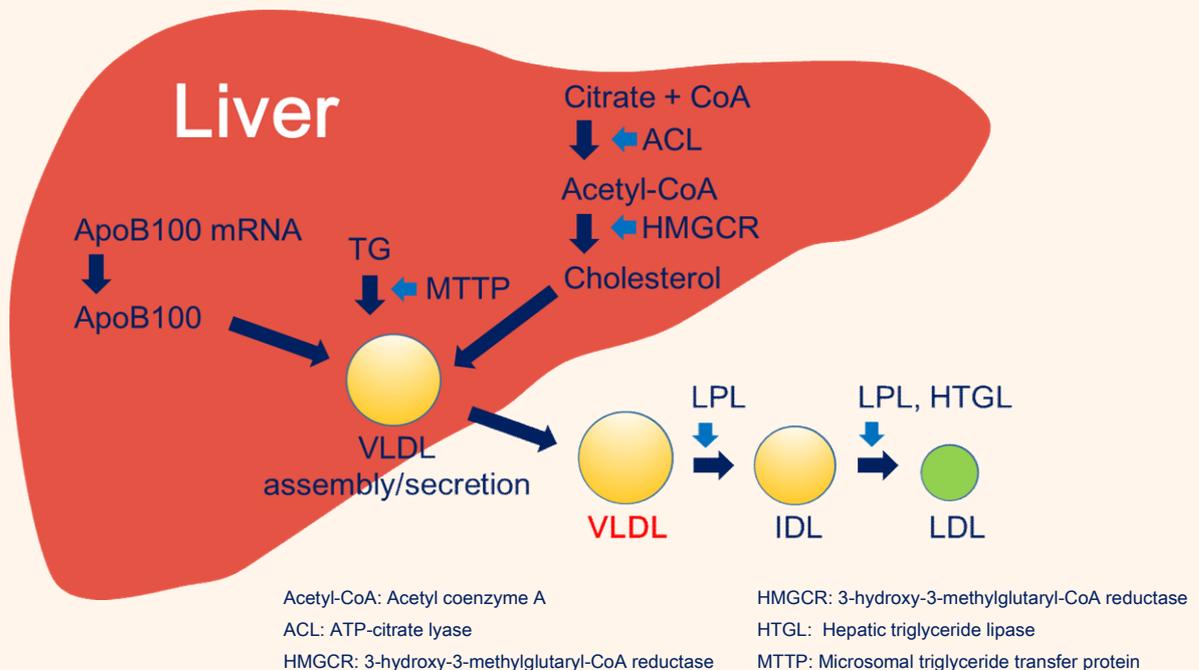


VLDL(超低密度リポタンパク質)は肝臓内で合成または再合成された脂質を運搬する内因性のリポタンパク質です。VLDLの構造アポ蛋白はApoB100であり、1粒子のVLDLに1分子のApoB100が含まれています。肝臓にてMTTP(ミクロソームトリグリセリド輸送蛋白)によりApoB100が安定化されるとともにTGが付与され、TGに富むVLDLが合成されて血中に放出されます。VLDLはLPL(リポ蛋白リパーゼ)による加水分解を受けてFFA(遊離脂肪酸)を生じます。FFAは脂肪・筋組織などの末梢組織に取り込まれ、エネルギー源として利用されます。この過程で生じるのがIDL(中間密度リポタンパク質)です。IDLはLPLやHTGL(肝性リパーゼ)によって、さらにその内部のTGが分解されて粒子が小さくなり、同時にコレステロール含量とタンパク含量が増して、比重の大きいLDL(低密度リポタンパク質)へと変換されていきます。

LipoSEARCH®の550報を超える学術論文への掲載実績の中から、この資料ではVLDLを標的とした研究論文をご紹介します。

- Hepatic VLDL assembly/secretion and conversion of VLDL to LDL -



Hepatic phosphatidylcholine catabolism driven by PNPLA7 and PNPLA8 supplies endogenous choline to replenish the methionine cycle with methyl groups

Tetsuya Hirabayashi et al

Cell Rep. 2023 Jan 30;42(2):111940.

- PNPLA7とPNPLA8による肝臓ホスファチジルコリンの異化作用 -

肝臓の細胞膜から重要な栄養素であるコリンを取り出すメカニズムについて報告した論文です。ホスホリパーゼA2ファミリーのPNPLA7やPNPLA8が肝臓の細胞膜に蓄えられたコリンを取り出す役割を担うことが初めて明らかとなりました。

候補酵素群の遺伝子を欠損する様々なマウスを網羅的に解析し、両酵素による反応経路がメチル基の供給や、肝臓でのVLDL合成および分泌のみならず、成長、体脂肪量、血糖値などにも関与することが示唆されました。この発見は、ホスホリパーゼA2ファミリーを中心とした脂質代謝研究の新たな展開であり、肥満、肝脂肪症、筋萎縮、神経変性、癌など、コリンやメチル基の代謝異常を伴う代謝異常や老化に伴う疾患に対する治療法の発見につながることを期待されると結語されています。



Critical Role of SREBP-1c Large-VLDL Pathway in Environment-Induced Hypertriglyceridemia of Apo AV Deficiency

Mikio Takanashi et al

Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 Mar;39(3):373-386.



- ApoAV欠損における環境誘発性高TG血症の分子機構 -

ヒトApoAV欠損の環境誘発性高TG血症をApoAV欠損マウスで再現し、発症の分子機構を検討した論文です。

このマウスのSREBP-1cを欠失させると、環境刺激(糖質や加齢)によって引き起こされる重度高TG血症がほぼ完全に回復することが示されました。環境刺激に応答してSREBP-1cが活性化すると、TGをより多く含む大型VLDL(Large VLDL)を生成します。これを効率的にクリアランスするためにはApoAVを必要としますが、ApoAV欠損では血中にLarge VLDLが大量に蓄積されていると考察しました。

ApoAV欠損における高TG血症がSREBP-1cを介したLarge VLDLの産生・蓄積に起因するという分子機構を説明した初めての報告であり、SREBP-1cを標的とした新規治療法の可能性が示唆されました。

Hepatic MDM2 Causes Metabolic Associated Fatty Liver Disease by Blocking Triglyceride-VLDL Secretion via ApoB Degradation

Huige Lin et al

Adv Sci (Weinh). 2022 Jul;9(20):e2200742.



- 肝MDM2はApoBの分解を介してVLDLの分泌を遮断し、MAFLDを引き起こす -

MAFLD (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease)は脂肪肝に肥満、2型糖尿病、2種類以上の代謝異常のいずれかが併存している新しい疾患概念です。この論文では肝細胞癌を含む各種癌で一般的に増幅するMDM2 (murine double minute 2)のMAFLDへの関与について検討しています。

肝MDM2はVLDL分泌を調節し、血中TGのクリアランスを調節しないことが示されました。また、肝MDM2の欠損は、VLDLの分泌を誘導してMAFLDを軽減することが示唆され、MDM2がApoBを標的とする新規E3ユビキチンリガーゼとして作用することが明らかとなりました。

MDM2の阻害はMAFLD治療の潜在的な治療アプローチとなる可能性があるかと結語されています。

Steatotic Hepatocytes Release Mature VLDL Through Methionine and Tyrosine Metabolism in a Keap1-Nrf2-Dependent Manner

Akitoshi Sano et al

Hepatology. 2021 Sep;74(3):1271-1286.



- 脂肪肝細胞はKeap1-Nrf2依存的にMetおよびTyr代謝を経て成熟VLDLを放出する -

肝細胞脂肪変性における遊離アミノ酸の酸化ストレス応答機構について報告した論文です。

脂肪肝の動物モデルであるob/obマウスの門脈血中のアミノ酸濃度を測定したところ、過栄養状態にも関わらず7種類の遊離アミノ酸が低下していることが分かりました。そのうちMet(メチオニン)とTyr(チロシン)の低下は、肝内フマル酸と核内Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)レベルの低下を介してVLDLの成熟化を抑制し、NAFLDの進展を促進しました。また、Nrf2の働きが肝臓で活性化される遺伝子改変マウス(Keap1変異マウス)を用いて検討したところ、VLDLの成熟は抑制されず、肝細胞脂肪変性が軽減されることが示されました。さらに、NAS(NAFLD activity score)が2~7のNAFLD患者61名を対象に、遊離アミノ酸と肝性脂肪症の関連を調べたところ、MetとTyrは、NAFLD患者の末梢血中のVLDL比率と有意かつ正の相関があることが示されました。この研究により、脂肪毒性肝細胞における遊離アミノ酸、遊離脂肪酸、Keap1-Nrf2システムの関連性が示されました。

Enterohepatic Transcription Factor CREB3L3 Protects Atherosclerosis via SREBP Competitive Inhibition

Yoshimi Nakagawa et al

Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2021;11(4):949-971.



- 肝内転写因子CREB3L3はSREBPの競合阻害を介して動脈硬化を予防する -

この論文ではCREB3L3欠損/動脈硬化モデルマウスを用い、CREB3L3の有無が動脈硬化発症に影響することを明らかにしました。

CREB3L3を欠損すると血中VLDLが有意に増加し、著しい動脈硬化の悪化が見られました。これは肝臓での脂質合成の促進、FGF21の低下、アポタンパクの発現変化によるLPLの不活性化、小腸での脂質吸収の促進などによることが分かりました。さらに脂質合成を促進する転写因子SREBPの働きをCREB3L3が抑制するメカニズムを新たに同定し、CREB3L3が肝臓においては多面的な働きによって脂質代謝を改善するとともに、小腸からの脂質吸収を抑制することが示されました。

LipoSEARCH® について詳細はこちら →

ご案内資料

動画

本サービスは研究用です。
診断目的にはご利用いただけません。

