

トピックス

血液脳関門におけるリン脂質転送タンパク質の役割

The role of phospholipid transfer protein in blood-brain barrier

はじめに

脂溶性であるビタミンEは、リポタンパク質によって血中を輸送されているため、リポタンパク質代謝異常はビタミンE輸送に影響を与える。筆者は、市販のC3H/HeNSlcマウスが高トリグリセリド血症および低high density lipoprotein (HDL) コレステロール血症を示すことを発見し、リン脂質転送タンパク質 (phospholipid transfer protein, PLTP) の低発現が脂質異常症の発症に関連していることを報告した¹⁾。PLTPはリポタンパク質間のビタミンE輸送に関与することから、我々はPLTP低発現マウスのリポタンパク質のビタミンE分布を解析してビタミン学会で報告した²⁾。本稿では、リポタンパク質代謝におけるPLTPの働きについて紹介するとともに、2014年以降に明らかとなってきた脳の血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) におけるPLTPの役割について、Manavalanら³⁾の論文を中心に紹介する。

リン脂質転送タンパク質 (PLTP) の末梢循環における役割

PLTPは、cholesterol ester transfer protein (CETP)と同じBPI/LBPファミリー [bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), lipopolysaccharide-binding protein (LBP)] に属しており、脂質転送タンパク質の1つである。PLTPの遺伝子発現は、liver X receptor (LXR), farnesoid X receptor, peroxisome proliferator-activated receptor α などの核内受容体ファミリーによって制御されている。PLTPはubiquitousに発現しているが、ヒトでは卵巣、胸腺、胎盤、肺において特に強い発現を認め、組織の大きさを考慮すると肝臓や脂肪組織も重要なPLTPの発現部位である⁴⁾。肝臓で発現するPLTPは、細胞内においてvery low density lipoprotein (VLDL)の生合成に関与することも知られているが⁵⁾、主に分泌タンパク質として血中に存在し、リポタンパク質間やリポタンパク質から細胞への両親媒性分子の非特異的輸送を担う⁴⁾。

血中PLTPは、トリグリセライドリッチなリポタンパク質であるカイロミクロンやVLDLの粒子表面から、リン脂質、遊離コレステロール、 α -トコフェロール (α T)、ジアシルグリセロールなどをHDLへ転送する活性を持つ⁶⁾(図1)。また、HDL粒子同士の融合を促進し、大きなHDL粒子を形成すると同時に、細胞からコレステロールを最も効率よく受け取ると考えられる小さなpre β -HDLを形成することで、PLTPはコレステロール逆輸送系において重要なHDLのリモデリングに関わっている。そのため、PLTP欠損マウスでは、HDLコレステロール濃度が著しく低下し、リポタンパク質代謝障害を生じる⁷⁾。このように、PLTPは、末梢循環における脂質異常症やアテローム性動脈硬化症との関連で注目されてきたが⁸⁾、脳の神経細胞、グリア細胞、BBBでも発現しており、脳組織や脳脊髄液で検出される。アルツハイマー病患者の脳組織ではPLTP発現レベルが変化することや、PLTP欠損のマウスではアミロイド β 誘導性の記憶障害が増加することが報告されていることから⁹⁾、PLTPの脳での生理的あるいは病理的な重要性が示唆されるが、脳におけるPLTPの役割は明らかではない。

脳への脂質の輸送

脳はその乾燥重量の約50%が脂質であり、リン脂質やコレステロールがその主要な成分である。脳には、全身の非エステル型コレステロール量の約25%の量が存在する。しかし、末梢循環と脳組織との間でBBBを形成する脳毛細血管内皮細胞 (brain capillary endothelial cell, BCEC)のタイトジャンクションが、リポタンパク質による脳への脂質輸送を制限している。脂肪酸は、BCECにおける受動拡散、トランスポーターやトランスサイトシスによって脳への輸送が可能である¹⁰⁾。ところが、コレステロールは脂肪酸とは異なり、BBBを通過して脳に輸送されることはない。そのため、脳に必要なコレステロールは、主にグリア細胞によって新規合成されてHDL様粒子によって神経細胞に供給され

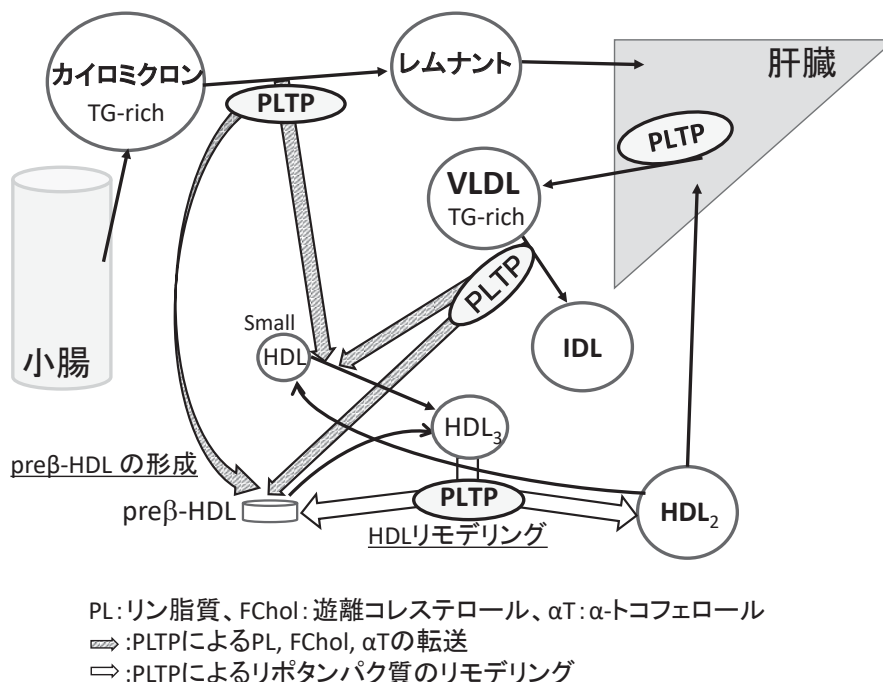


図1 PLTPのリポタンパク質代謝における役割

ており、脳でのコレステロール代謝は他の臓器と完全に独立している。BCECはリポタンパク質の脳への輸送を制限しているにも関わらず、HDLのターンオーバーや代謝において重要なアポリポタンパク質などを発現している。以前に、Manavalanらはブタの初代培養脳毛細血管内皮細胞 (porcine brain capillary endothelial cell, pBCEC) に発現している ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) が, apoA-I のコレステロール引き抜きによる脳HDL様粒子 (preβ-HDL) の新生に関与すると報告している^{11) 12)}。このことは、BBBを形成するBCECが、脳内コレステロール輸送を担うHDL新生に重要な役割を果たす細胞であることを示している。

PLTPの脳における役割

Manavalanらは、脳の脂質輸送におけるPLTPの役割を明らかにするため、BBBを形成する脳血管のPLTP遺伝子発現レベルを測定した。脳血管のPLTP発現レベルは、肝臓に比べて1.8倍、脳全体に比べて6.8倍高く、PLTPがBBBのBCECで高発現していることが初めて明らかとなった³⁾。そこで、ブタから単離したpBCECをトランスウェルで培養することより、頂端側(末梢循環側)と基底膜側(脳側)の細胞極性を維持したBBBの*in vitro*モデル系で実験を行った。この系において、pBCECで合成されたPLTPタンパク質が

末梢循環側よりも脳側へ多く分泌されていることが分かった(図2)。さらに、脳における主要なコレステロール代謝産物である24(S)OH-コレステロール(脳のLXRの内因性リガンド)を生理学的濃度(10 μM)で添加すると、pBCECのPLTP遺伝子発現レベルは1.8倍に上昇し、脳側へのPLTPタンパク質の分泌量は1.5倍、PLTPのリン脂質転送活性は1.7倍に増加した。次に、PLTPが発現しているpBCECをヒトHDL₃と共培養すると、HDL₃はlargerとsmaller(preβ-HDLに相当)の2つの粒子サイズにリモデリングし、リモデリング後のHDLが、pBCECから脳側へのコレステロールの引き抜きを増加させた。また、LXRアゴニストも、pBCECにおけるPLTPの発現量・活性の促進を介して、HDL₃からpreβ-HDLの産生量を増加させた(図2)。BCECでは、コレステロール輸送に関わるABCA1とapoA-Iが発現しており、脳側に存在する。24(S)OH-コレステロールによるBBBでのLXRの活性化は、BCECでのPLTP発現量・活性を上昇させることで、脳側でABCA1やapoA-IによるHDLの新生、リモデリングを促進し、細胞からのコレステロールの引き抜きを増加させると考えられる(図2)。

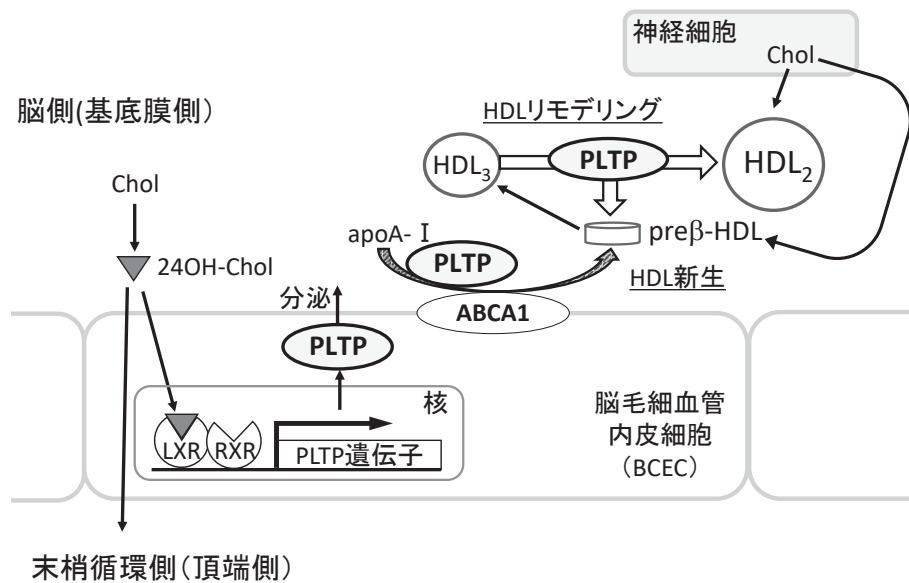


図2 PLTPの血液脳関門における役割(参考文献3を改変)

Chol: コレステロール

おわりに

Manavalan ら³⁾によって、PLTPがBBBにおけるHDLの新生とリモデリングに重要な役割を果たしていることが明らかとなった。脳のHDLは、神経細胞に蓄積した過剰なコレステロールを除去することにより、神経保護作用を示す。また、HDLはアミロイドβと直接結合して、神経細胞やBCECからの過剰なアミロイドβの除去にも関与していると考えられる¹³⁾。これらの報告から、BBBにおけるHDL生合成に重要な役割を果たすPLTPは、HDL粒子による細胞からのアミロイドβのクリアランスを仲介することで、アミロイドβホメオスタシスの制御にも関与しているかもしれない。

Key words: brain, lipoprotein, PLTP, vitamin E, α-tocopherol

Nagoya University of Arts and Sciences

Misato Kobayashi, Saiko Ikeda

名古屋学芸大学 管理栄養学部

小林 美里, 池田 彩子

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

(2024.5.20 受付)

文 献

- 1) Kobayashi M, Kanbe F, Ishii R, Tsubouchi H, Hirai K, Miyasaka Y, Ohno T, Oda H, Ikeda S, Katoh H, Ichyanagi K, Ishikawa A, Murai A, Horio F (2023) C3H/HeNS1c mouse with low phospholipid transfer protein expression showed dyslipidemia. *Sci Rep* **13**, 13813
- 2) 小林美里, 神戸美美, 村井篤嗣, 堀尾文彦, 池田彩子 (2023) 高トリグリセライド血症マウスにおけるビタミンEの血中動態と組織への輸送の解析. *ビタミン* **97**, 221
- 3) Desrumaux C, Pisoni A, Meunier J, Deckert V, Athias A, Perrier V, Villard V, Lagrost L, Verdier JM, Maurice T (2013) Increased amyloid-β peptide-induced memory deficits in phospholipid transfer protein (PLTP) gene knockout mice. *Neuropsychopharmacology* **38**, 817–825
- 4) Jiang XC (2018) Phospholipid transfer protein: its impact on lipoprotein homeostasis and atherosclerosis. *J Lipid Res* **59**, 764–771
- 5) Jiang XC, Qin S, Qiao C, Kawano K, Lin M, Skold A, Xiao X, Tall AR (2001) Apolipoprotein B secretion and atherosclerosis are decreased in mice with phospholipid-transfer protein deficiency. *Nat Med* **7**, 847–852
- 6) 山下静也 (2015) コレステロールエステル転送タンパク質 (CETP), リン脂質転送タンパク質 (PLTP). 疾患モデルの作製と利用—脂質代謝異常と関連疾患 上巻 (尾池雄一, 佐々木雄彦, 村上誠, 矢作直也編). pp.416–428, エル・アイ・シー, 東京
- 7) Jiang XC, Bruce C, Mar J, Lin M, Ji Y, Francone OL, Tall AR (1999) Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein

- gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* **103**, 907–914
- 8) Jiang XC, Yu Y (2021) The role of phospholipid transfer protein in the development of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* **23**, 9
- 9) Wang H, Chen MH, Chen W, Zhang JG, Qin SC (2021) Roles and mechanisms of phospholipid transfer protein in the development of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* **21**, 659–667
- 10) Pifferi F, Laurent B, Plourde M (2021) Lipid Transport and Metabolism at the Blood-Brain Interface: Implications in Health and Disease. *In Frontiers in Physiology* **12**, 645646
- 11) Panzenboeck U, Balazs Z, Sovic A, Hrzenjak A, Levak-Frank S, Wintersperger A, Malle E, Sattler W (2002) ABCA1 and scavenger receptor class B, type I, are modulators of reverse sterol transport at an in vitro blood-brain barrier constituted of porcine brain capillary endothelial cells. *J Biol Chem* **277**, 42781–42789
- 12) Panzenboeck U, Kratzer I, Sovic A, Wintersperger A, Bernhart E, Hammer A, Malle E, Sattler W (2006) Regulatory effects of synthetic liver X receptor- and peroxisome-proliferator activated receptor agonists on sterol transport pathways in polarized cerebrovascular endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol* **38**, 1314–1329
- 13) Olesen OF, Dagø L (2000) High density lipoprotein inhibits assembly of amyloid beta-peptides into fibrils. *Biochem Biophys Res Commun* **270**, 62–66