配布先：京都大学記者クラブ、文部科学省記者会、科学記者会、
石川県文教記者クラブ、日刊工業新聞、化学工業日報社

Press Release

2025 年 9 月 29 日

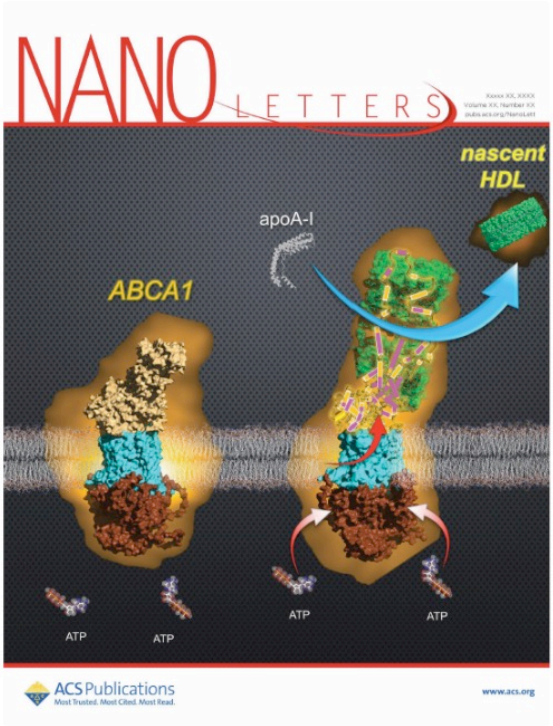
京都大学アイセムス（高等研究院 物質−細胞統合システム拠点）
金沢大学ナノ生命科学研究所

善玉コレステロール（HDL）が産生される過程を可視化することに世界で初めて成功

・HDL※1（いわゆる善玉コレステロール）は私たちの身体にとって重要ですが、どのように産生されるのかは不明でした。
・高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）※2 を用いて新生 HDL※3 産生過程を世界で初めて可視化した結果、これまで見たことのない新しいメカニズムであることがわかりました。

世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の 2 拠点、①京都大学アイセムス（高等研究院 物質—細胞統合システム拠点）の植田和光特定拠点教授、小段篤史特定准教授らの研究グループと、②金沢大学ナノ生命科学研究所の古寺哲幸教授のグループは、高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）を用いて、ABCA1※4 が新生 HDL を形成する過程を可視化することに世界で初めて成功しました。

新生 **HDL** は、数百分子のコレステロールとリン脂質の周りに 2〜4 分子のアポリポタンパク質 A-I（アポ A-I）※5 が巻き付いた構造をした円盤状粒子で、細胞膜上のタンパク質 ABCA1 の働きによって形成されます。次に新生 HDL は血中で別の酵素の働きで球状の粒子となり、肝臓へ運ばれます。ところが、ATP のエネルギーを用いてコレステロールとリン脂質を輸送する ABCA1 が、細胞表面でどのようなメカニズムで新生 HDL を形成するのかは不明でした。



今回、研究グループは、ABCA1 が輸送した数百分子のコレステロールとリン脂質を自身の細胞外ドメインに一時的に蓄積し、それらを血中のアポ A-I に一気に載せることによって新生 HDL を形成することを、高速 AFM を用いた可視化によって明らかにしました。本研究結果は、心血管疾患や脂質異常症の新規治療法の開発に役立つと期待されます。

本結果は、2025 年 8 月 20 日に、*Nano Letters* 誌のオンライン版に発表されました。

1. 背景

HDL（いわゆる善玉コレステロール）には抗動脈硬化作用があり、血中 HDL 濃度は高い方がよいと一般に信じられています。しかし、実際には HDL がどのようなメカニズムで産生されるのかはわかっていませんでした。血中の HDL 濃度が非常に低いタンジール病※6 の原因が、ABCA1 の変異であることが 1999 年に発見され、HDL の産生に ATP 依存トランスポーターである ABCA1 が必須であることはわかりましたが、ABCA1 がどのようなメカニズムで HDL を産生するのかはいまだ不明でした。

タンパク質の作用メカニズムの解明には、X 線結晶解析や極低温電子顕微鏡を用いた構造解析がよく用いられます。しかし、これらの方法は、反応中のタンパク質の一瞬の構造（スナップショット）の観察には有効ですが、反応を連続的に観察することはできません。本研究で用いた高速 AFM は、ナノスケールの空間分解能と 0.5-1 秒スケールの時間分解能で、タンパク質の働きをリアルタイムに可視化することができます。今回の研究は、金沢大学ナノ生命科学研究所で開発された高速 AFM を用いることによって、世界で初めて成功しました。

2. 研究内容と成果

ヒト培養細胞中に発現させたヒト ABCA1 を、活性を保ったまま精製し、まずナノディスクに再構成しました。次に、ABCA1 を含むナノディスクを高速 AFM の測定基板の上に横向き（垂直）に固定する方法を開発しました。ABCA1 は、細胞内の ATP 結合ドメインと細胞外ドメインがナノディスクの両側に突き出た構造をしています（図 1）。

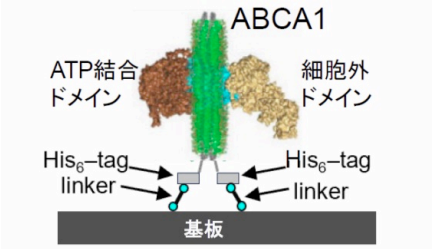


図1．ABCA1を埋め込んだナノディスクを基板上に横向きに固定した

これまでにも、ABCA1 をナノディスクに再構成し ABCA1 の動きを解析した研究は行われてきました。たとえば、ATP 添加後の構造変化を極低温電子顕微鏡を用いて解析した 2022 年の論文(Sun, and Li, Nat. Cardiovasc. Res 1 (3), 2022)では直径 10 nm のナノディスクを用いています。しかし、ABCA1 を 10 nm ディスクに埋め込むと、ABCA1 が輸送できる脂質は図 2 左のように 100 分子以下しか存在しません。本研究では、脂質分子をたくさん含む直径 17 nm のナノディスクに ABCA1 を埋め込みました（図 2 右）。高速 AFM を用いて、ABCA1 の構造が ATP 依存的な脂質輸送に伴ってどのように変化するかを直接観察しました。

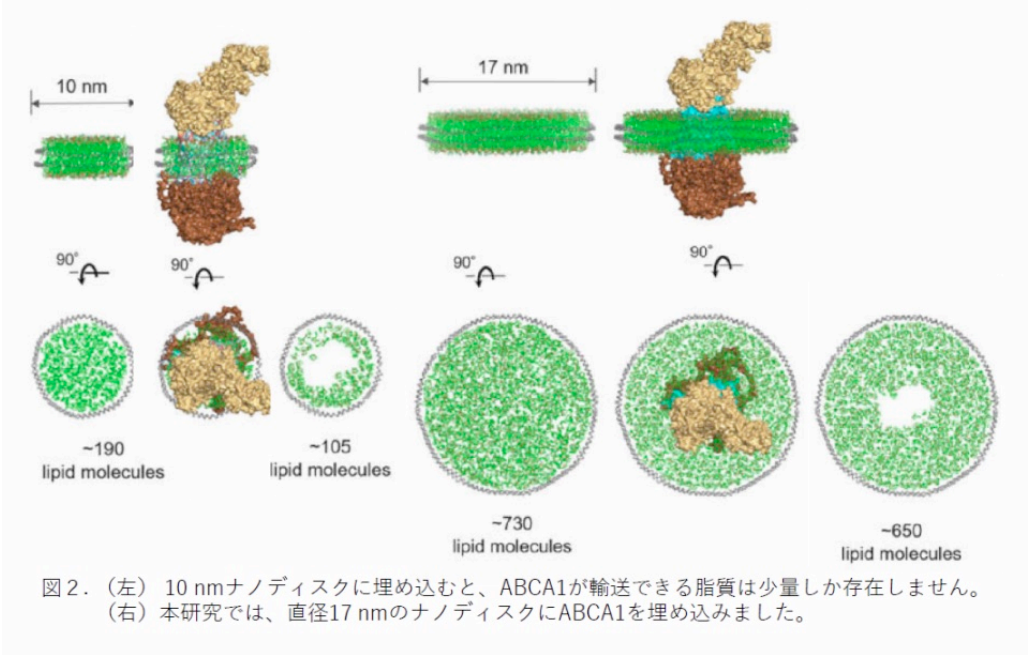


図2．（左） 10 nmナノディスクに埋め込むと、ABCA1が輸送できる脂質は少量しか存在しません。
（右）本研究では、直径17 nmのナノディスクにABCA1を埋め込みました。

高速 AFM の反応槽に ATP を添加したところ、ABCA1 の細胞外ドメイン（図 3、黄色矢頭）がダイナミックに動きながら、600 秒後に長さが約２倍に、体積が約 1.6 倍に増加しました。それと同時に、ABCA1 が埋め込まれたナノディスクの直径（緑色矢頭、破線）が約 17 nm から 13 nm に縮小しました。ナノディスクの直径は含まれている脂質の量に依存しており、17 から 13 nm への縮小は、300 分子以上の脂質がナノディスクから ABCA1 の細胞外ドメインに、ABCA1 の働きによって移動したことを示しています。

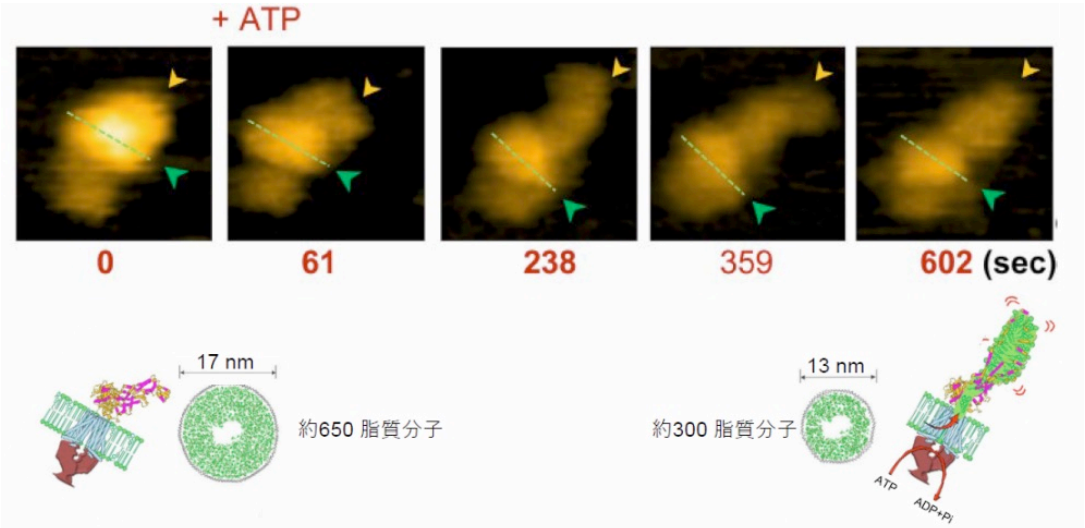


図3. ATPを添加すると、ABCA1の細胞外ドメイン（黄色矢頭）が徐々に膨張し、それと同時に、ABCA1が埋め込まれたナノディスクの直径(緑色矢頭、破線)が約17 nmから13 nmに縮小しました。

次に、ATP との反応（10 分間）後、反応槽にアポ A-I を添加しました。その結果、直径が約 6-11 nm、厚さ約 3.5 nm の小さなナノディスク（緑色矢頭）が多数形成されたことが観察できました（図 4 左：白矢印は、ナノディスクに埋め込んだ ABCA1）。さらに、ABCA1 から新生 HDL が形成される瞬間の撮影にも成功しました（図 4 右）。

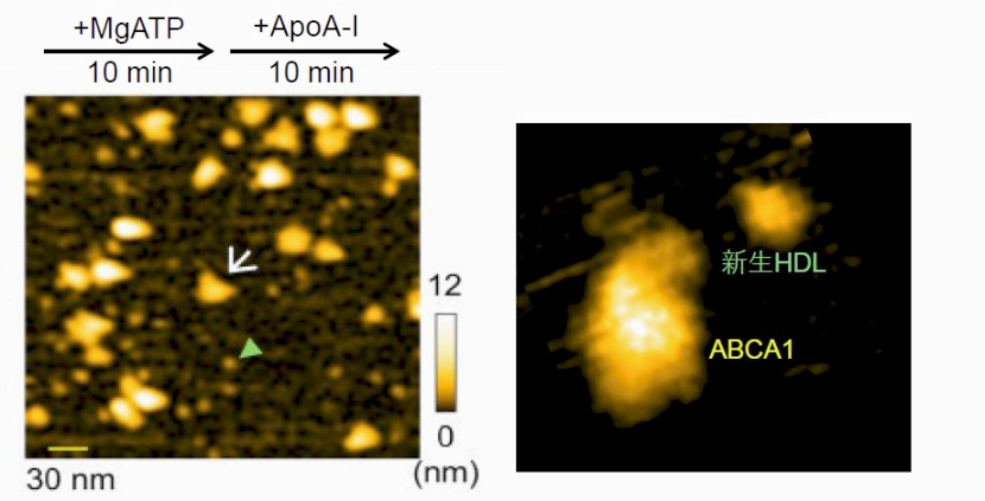


図4. (左) ATPと反応後アポA-Iとの反応で、新生HDLが産生されました。
(右) ABCA1の細胞外ドメインから新生HDLが産生される瞬間。

今回の研究から明らかになった新生 HDL 産生メカニズムは以下のとおりです。
(1)ABCA1 は、ATP 加水分解に伴う構造変化によって、細胞膜中のコレステロールとリン脂質を外向きに移動させます。(2)ABCA1 は、輸送したコレステロールとリン脂質を ABCA1 の細胞外ドメ

インに徐々に蓄積します。(3) ABCA1 の細胞外ドメインには多数の両親媒性ヘリックスが存在し、それらの間の相互作用によって安定な構造を保っています。細胞外ドメインに脂質が蓄積するにつれて、両親媒性ヘリックスが脂質を包み込んだ構造への大きな再構築が起こります。
(4)ATP 加水分解に伴ってダイナミックに動く細胞外ドメインと血中のアポ A-I が相互作用し、数百分子の脂質が一度にアポ A-I へ移動します。その結果、二重層を形成した脂質の周りにアポ A-I が巻き付いた円盤状の新生 HDL が産生されます。

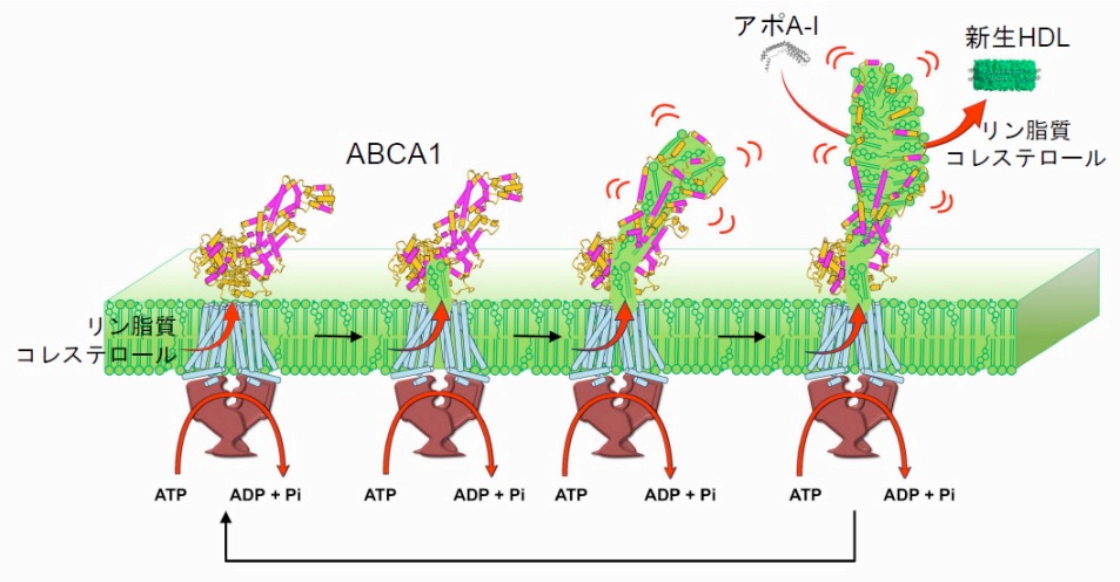


図 5. 本研究で明らかになった ABCA1 による新生 HDL 産生機構

3. 今後の展開

抗動脈硬化作用があることから、血中 HDL 濃度は高い方がよいと一般には信じられていますが、産生や調節のメカニズムは十分には理解されていません。ABCA1 による HDL 産生と調節メカニズムを理解することは、HDL の生理的役割を知るうえでとても重要です。今回の高速 AFM を用いた可視化の研究は、HDL 産生メカニズムの一端を明らかにしました。

私たちは、別の研究によって、ABCA1 による新生 HDL 産生速度が、細胞膜内のコレステロール濃度によって厳密に制御されていることを明らかにしています(Ogasawara and Ueda, J Lipid Res 66, 100762, 2025)。つまり、ABCA1 は細胞膜中のコレステロール濃度を適正に保つために HDL を産生していると考えられます。また、私たちは、ABCA1 が細胞膜の脂質二重層間にコレステロール濃度勾配を形成していることも報告しています(Ogasawara and Ueda, J Biol Chem 298, 102702, 2022)。現在までに、コレステロールと HDL の生理的役割は、未だ十分に解明されているとはいえません。コレステロールと HDL の役割を正しく理解することは、さまざまな病気の予防や治療に役立つと期待されます。

私たちは、ABCA1 の作用と調節メカニズムをさらに詳細に解明することによって、コレステロールと HDL の役割を正しく理解したいと考えています。

4. 用語解説

※1　HDL（高比重リポ蛋白質）
コレステロール、リン脂質、アポA-Iからなる血中の複合体球形粒子。
全身の細胞で過剰となったコレステロールを肝臓へ運ぶ。善玉コレステロールとも呼ばれる。

※2　高速原子間力顕微鏡（高速AFM）
試料表面の微細な凹凸や物性をナノメートルレベルで観察できる顕微鏡の一種。探針と試料の間に働く原子間力を検出し、その情報を基に表面の形状や特性を画像化する。金沢大学ナノ生命科学研究所の安藤敏夫特任教授によって開発された。

※3　新生HDL
数百分子のコレステロールとリン脂質の周りに2～4分子のアポA-Iが巻き付いた円盤状粒子で、ABCA1の働きによって細胞膜上で形成され、次に血中で別の酵素の働きで球状の粒子となり、肝臓へ運ばれる。

※4　ABCA1
ABC タンパク質ファミリーの一つ。コレステロールとリン脂質を ATP 加水分解に伴って輸送するトランスポーター。2261 アミノ酸からなる大きな膜タンパク質。

※5　アポリポタンパク質A-I（アポA-I）
HDLの主要構成成分。243アミノ酸からなるひも状のタンパク質

※6　タンジール病
ABCA1の異常によって引き起こされる遺伝病。血中のHDL濃度が非常に低い。米国の首都ワシントンDCが面するチェサピーク湾に浮かぶタンジール島で1960年に発見された。

5. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会(JSPS)科学研究費補助金（課題番号18H05269,23H00326,20H00327,20H02912,22KF0153,22H02258,20K15449）と科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（課題番号JPMJCR1762）、文部科学省・世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）の支援を受けて行われました。

6. 論文タイトル・著者

“Direct Visualization of ATP-Binding Cassette Protein A1 Mediated Nascent High-Density Lipoprotein Biogenesis by High-Speed Atomic Force Microscopy”
（参考訳：ABCA1による新生HDL産生の高速原子間力顕微鏡による可視化）
著者：Atsushi Kodan, Romain Amyot, Kenichi Umeda, Fumihiko Ogasawara, Yasuhisa Kimura, Noriyuki Kodera and Kazumitsu Ueda
Nano Letters | DOI: 10.1021/acs.nanolett.5c03116

問い合わせ先

＜研究内容について＞
植田 和光（ウエダ・カズミツ）
京都大学アイセムス 特定教授
電話：075-753-9750　Fax：075-753-9742　E メール：ueda.kazumitsu.7w@kyoto-u.ac.jp

＜京都大学アイセムスについて＞
遠山 真理（トオヤマ・マリ）　髙宮 泉水（タカミヤ・イズミ）
京都大学アイセムス コミュニケーションデザインユニット

電話：075-753-9749｜E メール：cd@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

＜金沢大学ナノ生命科学研究所について＞
中﨑 喜美子（ナカザキ・キミコ）
金沢大学ナノ生命科学研究所事務室
電話：076-234-4555｜E メール：nanolsi-office@adm.kanazawa-u.ac.jp