

# コレステロールトランスポーターNPC1L1 の N末端ドメインは $\alpha$ -トコフェロールの輸送に必須である

上敷領淳、原口美咲、中島俊輔、田坂友佳、  
檜原広恵、杉原成美、中村徹也、森田哲生

*Biochemical and Biophysical Research Communications*, **486**, 476-480 (2017)

## **N-terminal domain of the cholesterol transporter Niemann-Pick C1-like1(NPC1L1) is essential for $\alpha$ -tocopherol transport**

Jun Kamishikiryo, Misaki Haraguchi, Shunsuke Nakashima, Yuka Tasaka,  
Hiroe Narahara, Narumi Sugihara, Tetsuya Nakamura, and Tetsuo Morita

**ABSTRACT:** Both cholesterol and  $\alpha$ -tocopherol are essential lipophilic nutrients for humans and animals. Although cholesterol in excess causes severe problems such as coronary heart disease, it is a necessary component of cell membranes and is the precursor for the biosynthesis of steroid hormones and bile acids. Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) is a cholesterol transporter that is highly expressed in the small intestine and liver in humans and plays an important role in cholesterol homeostasis. Cholesterol promotes NPC1L1 endocytosis, which is an early step in cholesterol uptake. Furthermore,  $\alpha$ -tocopherol is the most active form of vitamin E, and sufficient amounts of vitamin E are critical for health. It has been reported that NPC1L1 mediates  $\alpha$ -tocopherol absorption; however, the mechanisms underlying this process are unknown. In this study, we found that treatment of cells that stably express NPC1L1-GFP with  $\alpha$ -tocopherol promotes NPC1L1 endocytosis, and the NPC1L1 inhibitor, ezetimibe, efficiently prevents the  $\alpha$ -tocopherol-induced endocytosis of NPC1L1. Cholesterol binding to the N-terminal domain (NTD) of NPC1L1 (NPC1L1-NTD) is essential for NPC1L1-mediated cholesterol absorption. We found that  $\alpha$ -tocopherol competitively binds NPC1L1-NTD with cholesterol. Furthermore, when cells stably expressed NPC1L1 $\Delta$ NTD-GFP,  $\alpha$ -tocopherol could not induce the endocytosis of NPC1L1 $\Delta$ NTD. Taken together, these results demonstrate that NPC1L1 recognizes  $\alpha$ -tocopherol via its NTD and mediates  $\alpha$ -tocopherol uptake through the same mechanism as cholesterol absorption.

抄録 NPC1L1 はヒトにおいて小腸と肝臓に多く発現しているコレステロールトランスポーターである。コレステロール吸収の初期段階においてコレステロールは NPC1L1 のエンドサイトーシスを促進する。 $\alpha$ -トコフェロールはビタミン E として知られる化合物であるが、 $\alpha$ -トコフェロールも NPC1L1 によって吸収されるという報告がある。しかし、

NPC1L1による $\alpha$ -トコフェロールの吸収メカニズムに関しては全く明らかになっていない。今回、我々は $\alpha$ -トコフェロールによってNPC1L1のエンドサイトーシスが促進されることを明らかにし、この作用はNPC1L1阻害薬として知られるエゼチミブによって阻害されることを明らかにした。また、NPC1L1 N末端ドメインに対して $\alpha$ -トコフェロールはコレステロールと競合的に結合し、N末端ドメインを欠損したNPC1L1は $\alpha$ -トコフェロールによるエンドサイトーシスの促進が起こらないことが明らかになった。以上のことから、NPC1L1はN末端ドメインを用いて $\alpha$ -トコフェロールを認識しており、コレステロールと同様のメカニズムによって $\alpha$ -トコフェロールの吸収に関与していることが示された。