

脂溶性栄養素の腸管吸収機構に関する研究

高田 龍平

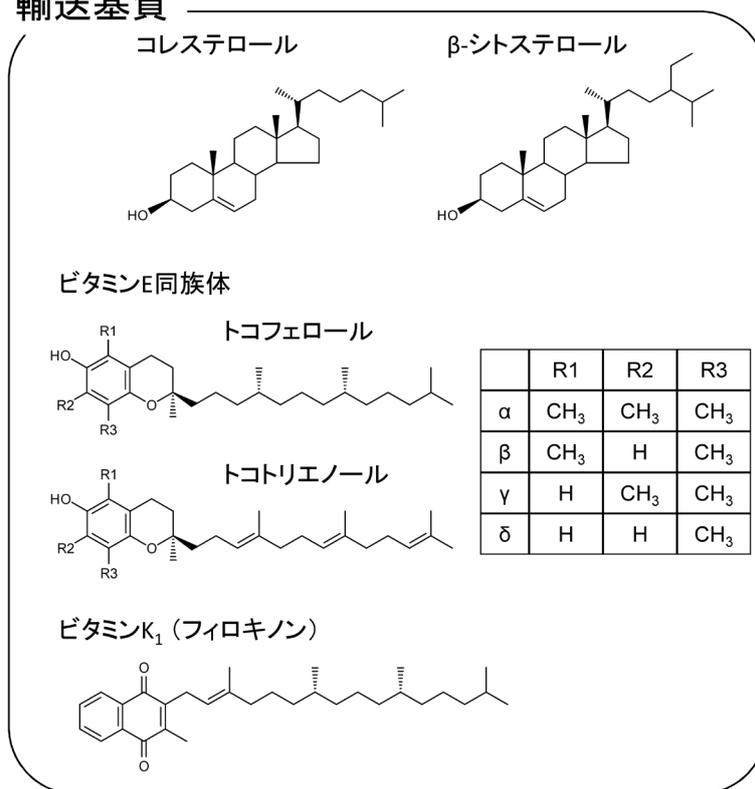
東京大学医学部附属病院薬剤部 講師/第一副部長

はじめに

生体内の脂質や脂溶性栄養素の恒常性維持における腸管吸収の重要性は高く、脂質異常症などの生活習慣病の病態発症・治療との関連に注目が集まっている。近年の研究から、腸管からのコレステロール吸収にはNiemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) というトランスポーターが重要な役割を担うこと、脂質異常症治療薬エゼチ

ミブ（ゼチーア）（図1）はNPC1L1を阻害することで血清コレステロール値の低下をもたらすことなどが次々と明らかになった。しかしながら、コレステロール選択的なトランスポーターであると考えられていたNPC1L1は、実はビタミンE、ビタミンKなどの脂溶性ビタミンも輸送し、それらのビタミンの体内動態制御において重要な役割を果たすことを、種々の *in vitro* 実験、*in vivo*

輸送基質



阻害薬

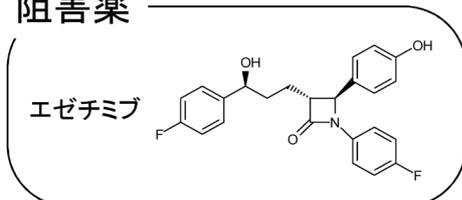


図1 NPC1L1の輸送基質および阻害薬

実験および臨床研究により示すことができた。以下に、栄養学・生理学のみならず、薬物治療学的にも注目されているこれらの一連の研究について紹介する。

1. NPC1L1によるステロール輸送

まず、NPC1L1の詳細な機能解析を目的に、それまで報告例のなかったNPC1L1の機能評価系の構築を試みた¹⁾。腸管由来の培養細胞であるCaco-2細胞にラットNPC1L1 cDNAを安定導入したNPC1L1高発現細胞を作製したところ、生理的局在と一致して、NPC1L1は頂端側膜に高発現していた。一般に、腸管間腔内では脂溶性の高い化合物は胆汁酸ミセルによって可溶化されて存在していることが知られているため、胆汁酸（タウロコール酸）・リン脂質（ホスファチジルコリン）・コレステロールからなる人工胆汁酸ミセルと混合したコレステロールおよび β -シトステロール（植物ステロール）（図1）を用いて、各ステロールの細胞内取り込み実験を行った。その結果、NPC1L1高発現細胞では両ステロールの顕著な取り込み量の上昇が確認され、この上昇はエゼチミブにより濃度依存的に阻害された。すなわち、*in vivo*で観察されていたエゼチミブ感受性・NPC1L1依存性のステロール取り込みを、*in vitro*で再現することに成功した。

2. NPC1L1はビタミンEを輸送する

コレステロールや植物ステロール以外にも、さまざまな脂質や脂溶性栄養素が胆汁酸ミセルに可溶化されて吸収されることが知られている。しかしながら、その吸収機構に関しては未解明な点が多かった。

脂溶性ビタミンの一つであり、抗酸化物質として知られる α -トコフェロール（ビタミンE）（図1）は、コレステロールと同様に胆汁酸依存的に腸管間腔側膜から取り込まれたのち、細胞内でキロミクロンに組み込まれて体内に吸収されることが知られている。そこで、 α -トコフェロールの腸管吸収にNPC1L1が関わるという仮説を立て、検討を行った^{2,3)}。

まず、上述の*in vitro*機能評価系を用いて α -トコフェロールの輸送について検討を行ったところ、 α -トコフェロールの細胞内取り込み量はラットNPC1L1の高発現細胞で上昇しており、その取り込みはエゼチミブにより阻害された。つづいて、Wistarラットを用いた α -トコフェロールの腸管吸収実験⁴⁾を行った。その結果、エゼチミブの投与により α -トコフェロールの腸管吸収量は有

意に低下することが明らかとなった。

ヒトNPC1L1を高発現させたCaco-2細胞においても、エゼチミブ感受性の α -トコフェロールの細胞内取り込みが見られることから、ヒトにおいてもNPC1L1が α -トコフェロールの腸管吸収に関与している可能性は高い。また、その後の検討で、 α -トコフェロール以外のビタミンE同族体（図1）に関してもNPC1L1の基質となることが明らかとなっている⁵⁾。これらの結果は、NPC1L1が従来考えられていたようなステロール類に選択的なトランスポーターではないことを示す重要な知見であった。

3. NPC1L1はビタミンKを輸送する

ビタミンKは、肝臓においてビタミンKサイクルを循環することで再利用され、その過程において γ -グルタミルカルボキシラーゼ（GGCX）の補酵素としてビタミンK依存性血液凝固因子を活性化することにより、血液凝固作用を示すことが知られている。近年では、ビタミンKによる骨代謝の制御や血管壁の石灰化抑制など、多岐に亘る生理作用が明らかとなり注目を集めている。

ビタミンKの腸管吸収機構については、長い間不明であった。天然のビタミンKには植物体で合成されるフィロキノン（ビタミンK₁）（図1）と細菌などの微生物が合成するメナキノン類（ビタミンK₂）とがあるが、通常ヒトが食事から摂取するビタミンKの90%以上はビタミンK₁であると言われている。そこで、ビタミンK₁の腸管吸収がNPC1L1の生理的基質であるコレステロールやビタミンEと同様に胆汁酸依存的であること、ビタミンK₁の生理的な吸収部位がNPC1L1の発現部位と同様に小腸上部であることに着目し、ビタミンK₁の腸管吸収をNPC1L1が担うと考え、研究を進めた⁶⁾。

NPC1L1の*in vitro*機能評価系を用いてビタミンK₁の取り込み実験を行ったところ、ヒト・ラット・マウスいずれの種のNPC1L1もエゼチミブ感受性のビタミンK₁取り込み活性を示した。そこで、NPC1L1が生理的にビタミンK₁の腸管吸収に関わっているのかを検討するために、NPC1L1の遺伝子欠損マウスを用いた腸管吸収実験を行った。その結果、NPC1L1遺伝子欠損マウスにおけるビタミンK₁吸収量は、野生型マウスの約30%であった。また、野生型マウスではビタミンK₁の吸収量がエゼチミブの投与でNPC1L1遺伝子欠損マウスと同程度にまで低下する一方で、NPC1L1遺伝子欠損マウスではエゼチミブの効果は認められなかった。これらの結果から、ビタミンK₁の腸管吸収の大部分をNPC1L1が

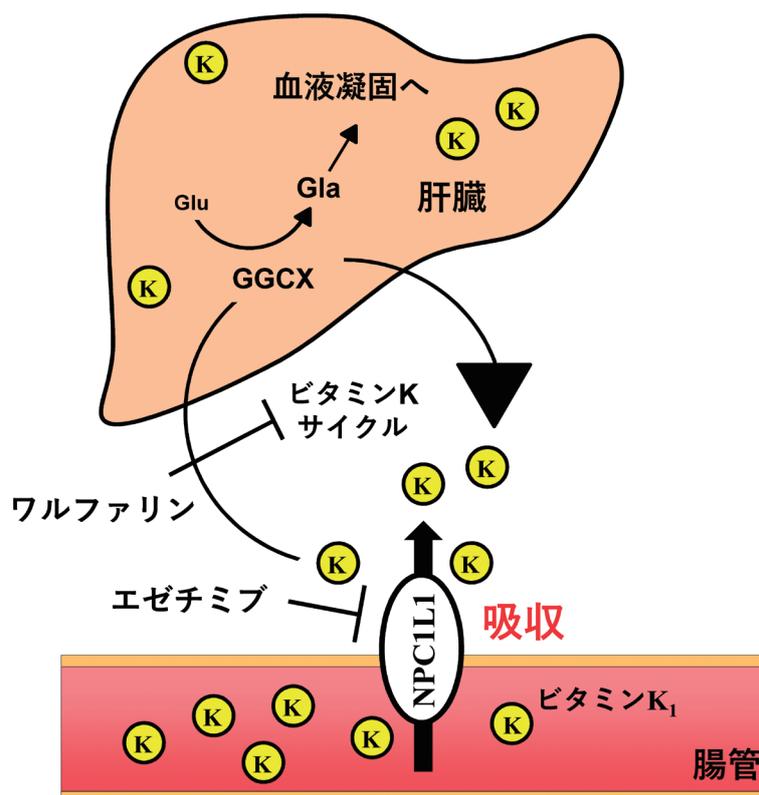


図2 NPC1L1によるビタミンKの吸収阻害を介したエゼチミブとワルファリンの薬物間相互作用

担っていること、エゼチミブが生理的状況下においてもNPC1L1依存性のビタミンK₁吸収を阻害することが明らかとなった⁶⁾。

4. エゼチミブとワルファリンの薬物間相互作用

エゼチミブは、ビタミンKアンタゴニストである抗血液凝固薬ワルファリンと併用されると、ワルファリンの作用増強（血液凝固時間の指標であるプロトロンビン時間（PT）の延長）をもたらすことが報告されている。しかしながら、この薬物間相互作用の機序は不明であった。そこで、NPC1L1がビタミンK₁吸収の大部分を担うという上述の結果から、エゼチミブのビタミンK吸収阻害による肝臓中ビタミンK濃度の低下が、エゼチミブによるワルファリンの作用増強を説明しうると考え、Wistarラットへの薬物投与実験を行った。その結果、ワルファリン単独投与群に比べ、エゼチミブとワルファリンの併用群においてより顕著なPT延長が観察され、肝臓中ビタミンK濃度は併用群において有意に低下していた。ビタミンKの経口投与により併用群の肝臓中ビタミンK濃度を回復させるとPT延長が消失したことから、エゼチミブとワルファリンの薬物間相互作用

は、エゼチミブによるビタミンK吸収阻害に起因した肝臓中ビタミンK濃度の低下によることが示された（図2）⁶⁾。

さらに、ケースレポートの報告例のみであったエゼチミブとワルファリンの薬物間相互作用について、東京大学医学部附属病院の電子カルテ情報をもとに発生頻度を調査した。その結果、ワルファリンを以前から服用していた解析対象者42名中37名において、エゼチミブの服用開始後にPT-INR値（PTの国際標準比）の延長が認められた。この結果は、両薬物間の相互作用がほぼ全ての患者で起こり得ることを示しており、ラットを用いた薬物投与実験の結果を支持するとともに、治療域が狭く細かな薬用量調整が必要なワルファリン療法において重要な知見であった⁶⁾。

おわりに

これらの一連の研究により、ステロールトランスポーターとして知られていたNPC1L1は、実はビタミンEやビタミンKなどの脂溶性ビタミンの輸送も担っていることが明らかとなった。また、これまでステロール選択的に腸管吸収を阻害すると考えられてきたNPC1L1阻害

薬エゼチミブは、これらの脂溶性ビタミンの腸管吸収も阻害することが明らかとなった。今回の発見は、ビタミンKの腸管吸収を担うトランスポーターの実体を明らかにした報告として生理学的・栄養学的に重要であるのみならず、ビタミンの体内動態変動を介した新たな薬物間相互作用メカニズムを提唱する、薬物動態学的・薬物治療学的観点からも重要な成果であった。

謝 辞

この度は、大変栄誉ある三島海雲学術賞を授与していただき、理事長をはじめ三島海雲記念財団関係者の方々、学術委員の先生方、また本賞にご推薦いただいた日本薬学会会頭の奥直人先生に厚く御礼申し上げます。また、本研究は東京大学医学部附属病院薬剤部の鈴木洋史教授/薬剤部長、山梨義英助教をはじめとする教職員、大学院生および学部生のみなさんとともに行われたものです。この場をお借りして改めて感謝申し上げます。

文 献

- 1) Y. Yamanashi, et al.: *J Pharmacol Exp Ther.*, **320**, 559–564, 2007.
- 2) K. Narushima, et al.: *Mol Pharmacol.*, **74**, 42–49, 2008.
- 3) Y. Yamanashi, et al.: *Pharmacogenet Genomics.*, **19**, 884–892, 2009.
- 4) T. Yamamoto, et al.: *Drug Metab Dispos.*, **35**, 1455–1458, 2007.
- 5) T. Takada, H. Suzuki: *Mol Nutr Food Res.*, **54**, 616–622, 2010.
- 6) T. Takada, et al.: *Science Translational Medicine.*, **7**, 275ra23, 2015.
- 7) Y. Yamanashi, et al.: *J Atheroscler Thromb.*, **24**, 347–359, 2017.
- 8) Y. Yamanashi, et al.: *Biol Pharm Bull.*, **41**, 1–10, 2018.
- 9) 高田龍平, 鈴木洋史: ビタミン, **84**, 376–383, 2010.
- 10) 高田龍平: 栄養・食品機能とトランスポーター, 167–182, 2011.
- 11) 山梨義英ほか: 機能性食品と薬理栄養, **9**, 54–60, 2015.
- 12) 高田龍平ほか: 医薬品相互作用研究, **39**, 1–6, 2016.
- 13) 高田龍平ほか: ビタミン, **90**, 348–349, 2016.

著者紹介



高田 龍平 (タカダ タツペイ)

1995年3月 静岡県立静岡高校 卒業
 1995年4月 東京大学 理科II類 入学
 1999年3月 東京大学 薬学部 卒業
 2001年3月 東京大学大学院 薬学系研究科 修士課程 修了
 2001年4月 日本学術振興会 特別研究員DC1 (東京大学)
 2004年3月 東京大学大学院 薬学系研究科 博士後期課程 修了
 2004年3月 博士 (薬学) の学位取得 (東京大学)
 2004年4月 東京大学 医学部附属病院 薬剤部 助手
 2007年4月 東京大学 医学部附属病院 薬剤部 助教
 2012年7月 東京大学 医学部附属病院 薬剤部 講師
 2013年1月 東京大学 医学部附属病院 薬剤部 第一副部長 (併任)

〈出身地〉

1976年 生まれ・東京都生まれ静岡県育ち

〈研究テーマと抱負等〉

トランスポーターによる栄養素の体内動態制御に関する研究を進めています。一般の方々にもわかりやすい研究成果を目指し、日々邁進中です。

〈趣味など〉

若い子と遊ぶ (自分の娘と息子)、野球観戦、旅行