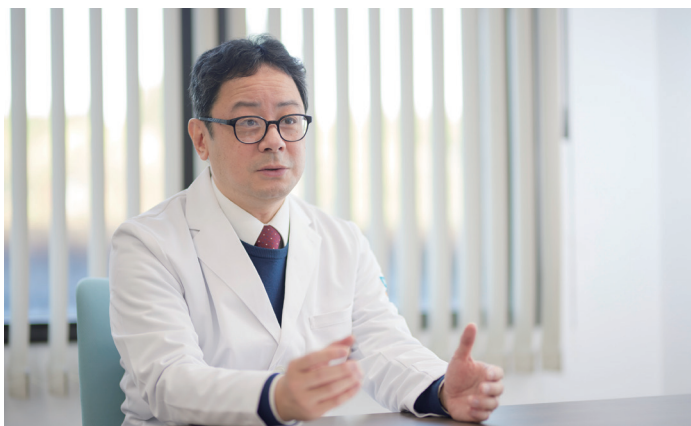




脂溶性ビタミンの腸管吸収メカニズムを解明し、 生理学・薬学両領域の基礎科学を前進



第7回・2018年度受賞 自然科学部門

高田龍平

Takada Tappei

東京大学医学部附属病院薬剤部 教授／薬剤部長

《受賞研究》

脂溶性栄養素の腸管吸収機構に関する研究

コレステロール輸送体である NPC1L1 が 脂溶性ビタミンも運んでいることを立証

腸管は、脂質や脂溶性栄養素を吸収する役割を果たしており、脂質異常症などの生活習慣病との関連に注目が集まっています。近年の研究により、腸管からのコレステロール吸収に NPC1L1 という輸送体が重要な役割を担っていること、また、脂質異常症治療薬エゼチミブが NPC1L1 を阻害することでコレステロール値の低下をもたらすことも分かっています。

一方、エゼチミブには抗血液凝固薬ワルファリンとの相互作用があり、併用するとワルファリンの作用増強が生じるものの、そのメカニズムは解明されていませんでした。ワルファリンはビタミン K の血液凝固作用を阻害することから、私は、NPC1L1 がコレステロールだけでなくビタミン K などの脂溶性ビタミンも運んでいるのではないかと、仮説を立てました。

研究ではまず、NPC1L1 のメカニズムを解析するため、NPC1L1 の高発現細胞によるコレステロールの取り込み実験を行いました。その結果、NPC1L1 高発現細胞では、コレステロールの取り込み量が顕著に上昇し、エゼチミブにより阻害されることが分かりました。

次に、腸管から吸収される脂溶性ビタミンの一つであるビタミン E に着目しました。そこで、ビタミン E の腸管吸収に NPC1L1 が関わっているという仮説を立て実験を行ったところ、やはり NPC1L1 高発現細胞でビタミン E の取り込み量が顕著に上昇し、エゼチミブにより阻害されることが分かりました。

そして、ビタミン K についても同様の実験を行ったところ、取り込み量の顕著な上昇とエゼチミブによる阻害が見られました。NPC1L1 遺伝子欠損マウスを用いた腸管吸収実験においても、これらの細胞実験を裏付ける結果が得られました。

これらの研究から、NPC1L1 がビタミン E やビタミン K など脂溶性ビタミンの吸収にも関与していることが分かったのです。

ワルファリン作用増強の原因解明は 血栓塞栓症治療における重要な知見

また、エゼチミブによるワルファリンの作用増強について、NPC1L1 がビタミン K 吸収の大部分を担うという結果から説明できると考えました。ラットへの薬物投与実験を行ったところ、エゼチミブとワルファリンの併用群において、ビタミン K 濃度が低下し血液凝固作用が抑制されることを確認しました。

東京大学医学部附属病院の電子カルテ情報による調査においても、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が裏付けられ、細やかな薬用量調整が必要な血栓塞栓症のワルファリン療法において重要な知見となりました。

旧知の物質に最新技術でアプローチ。 受賞を契機に他の研究者との交流が拡大

私は、病院薬剤部に勤務しながら、薬物動態を基盤とする医療薬科学研究を進めています。一方で栄養にも関心があり、現在は臨床と研究を往復しながら、薬学と栄養学の知見を医療現場に役立てることを目指しています。

人体における輸送体と栄養素の関係には様々な謎が残されています。しかし、研究の歴史が長いビタミンのような物質に最新技術が応用されることは少なく、私は逆にその温故知新的なアプローチを重視しています。このような研究の進め方には多様な分野の研究者との連携も大切で、三島海雲学術賞の受賞により様々な研究者と交流する機会をいただいたことに感謝しています。