

〔別紙 2〕

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 増 尾 友 佑

脂溶性ビタミン（ビタミン A、D、E、K）は生体の恒常性維持に必須な脂溶性化合物であり、栄養物としての必要摂取量や過剰症・欠乏症に関する研究は多数行われてきたが、生体内における体内動態制御機構に関しては不明な点が多い。吸収後の血液中での生体内輸送においては、その水への難溶性から何らかのキャリアー分子が必要となると考えられるが、系統立った解析はなされていないのが現状である。

そこで、申請者は、脂溶性ビタミン同様に親水性の低いコレステロールやトリグリセリドの血液中での生体内輸送を担うリポタンパク質に着目し、脂溶性ビタミンの体内動態がリポタンパク質依存的に制御されているという仮説をまず検証した。脂溶性ビタミンのうち、ビタミン E 及びビタミン K はリポタンパク質へ分布しうることが過去に報告されていたが、他の脂溶性ビタミンのリポタンパク質への分布及びリポタンパク質を介した体内動態制御の重要性は明らかでなく、脂溶性ビタミン全般についてリポタンパク質分布の検討を行った。その結果、ビタミン E 及びビタミン K は、リポタンパク質への分布を確認した一方で、ビタミン A 及びビタミン D は主に各特異的結合タンパク質である RBP 及び DBP への分布を確認した。この定常状態での脂溶性ビタミンのリポタンパク質への分布が、実際に脂溶性ビタミンの末梢移行に寄与しているかを検討するために、リポタンパク質挙動変化を誘発してさらなる検討を行った。Triton WR-1339 投与による血液中への VLDL 蓄積条件下、LDLR 変異型マウスにおける血漿中への LDL 蓄積条件下での脂溶性ビタミンの血漿中分布に関して検討したところ、いずれの脂溶性ビタミンも VLDL 分画または LDL 分画に顕著に蓄積することを見出した。さらに、LDLR 発現アデノウィルス感染時には、いずれの脂溶性ビタミンも細胞内への取り込みが増大したことから、脂溶性ビタミンは LDLR を介して細胞内に取り込まれうることを示した。以上の申請者の結果より、脂溶性ビタミンの末梢組織への分配経路には、RBP や DBP との結合を介した経路に加え、リポタンパク質を介する経路も存在することが示された。以上の知見より、LDLR 欠損等のリポタンパク質挙動の異常を伴う脂質代謝異常時には、脂溶性ビタミンの動態変化が生じることが予想される。

つづいて、実際にリポタンパク質挙動の変化を伴う脂質代謝異常によって脂溶性ビタミンの動態が変化し、病態を誘発する例として、ビタミン K に関してさらなる研究を進めた。慢性腎障害時には、脂質代謝異常、

末梢組織由来のビタミン K 欠乏マーカーの上昇、血管壁石灰化が合併していることが知られるが、これらの合併症の原因及び相互の関係性は不明であった。そこで、ビタミン K は血管壁石灰化抑制作用を有することが示唆されていることから、脂質代謝異常に伴うビタミン K の血管壁への移行不全が慢性腎障害時に生じる血管壁石灰化を誘発するという仮説のもと、申請者は以下の検討を行った。作出した慢性腎障害時モデル動物では、脂質代謝異常に伴い、ビタミン K は VLDL に蓄積することを見出した。また、慢性腎障害時には末梢組織由来のビタミン K 欠乏マーカーが上昇することが知られているが、実際の末梢組織でのビタミン K 欠乏状態の有無及びその欠乏の原因は不明であった。そこで、慢性腎障害時の末梢組織におけるビタミン K の濃度変動について検討するため、胸部大動脈壁中濃度を測定したところ、慢性腎障害モデルにおいては胸部大動脈壁中のビタミン K 濃度が著しく低下していることを見出し、慢性腎障害時にはビタミン K の末梢組織への移行不全が生じていることを示した。以上より、慢性腎障害時には、リポタンパク質の血液中への蓄積に伴い、リポタンパク質に分布するビタミン K も血液中に蓄積しているにも関わらず、血管壁への移行不全の結果として血管壁中ビタミン K 濃度の低下が生じていることを示した。ビタミン K は血管壁石灰化抑制作用を有したことから、慢性腎障害時の大動脈壁中ビタミン K 濃度低下が血管壁石灰化の増悪を誘発することを示唆した。以上の申請者の結果より、ビタミン K のリポタンパク質を介した移行不全が、慢性腎障害時の血管壁石灰化の増悪の原因となることをはじめて提唱することができた。

申請者の研究は、これまで不明点の多かった脂溶性ビタミンの体内動態制御機構におけるリポタンパク質の寄与の重要性を示しており、今後の発展が期待される重要な知見である。また、この知見に基づいて検討した慢性腎障害に伴う脂質代謝異常時の病態発症メカニズムは、他の脂質代謝異常時にも当てはまる可能性がある。一方、血管壁石灰化は、致命的な心疾患イベントの発症リスクを高めるため、適切な対処が求められる。本研究の結果より、慢性腎障害時における血管壁石灰化増悪を抑制する対処法として、脂質代謝異常改善による血管壁へのビタミン K 移行の回復が提唱可能であり、今後の臨床応用が期待される。以上の研究成果により、申請者の業績は博士（薬学）の授与に相応しいものと判断した。