

ふりがな 申請者氏名	あべ ちさと 阿部 稚里
学位(専攻分野)	博士(人間生活科学)
学位記番号	論博第 1 号
学位授与の日付	平成19年10月11日
学位授与の要件	大学院学則第13条第2項
研究科・専攻	生活科学研究科・人間生活科学専攻
(学位論文題目)	
ラット体内ビタミンE濃度の調節因子に関する研究	
論文調査委員	主査 山下 かなへ 教授 副査 加藤 昌彦 教授 副査 中村 好志 教授

ビタミン E の代謝はまだ十分に解明されていない。自然界には、ビタミン E 活性をもった物質が α -、 β -、 γ -、 δ -トコフェロールと α -、 β -、 γ -、 δ -トコトリエノールの合計 8 種類存在する。人は、ビタミン E を幅広い食品から摂取しているが、体内に存在するビタミン E のほとんどは、 α -トコフェロールである。これは、肝臓に存在する α -トコフェロール輸送たんぱく質 (α -TTP) との親和性に起因すると考えられている。一方で、 α -TTP による親和性だけでは、体内のビタミン E 同族体の濃度が説明できない現象も報告されており、ビタミン E 同族体の体内動態は、未だ明らかになっていない部分も多い。阿部稚里の研究は、ビタミン E 同族体の体内動態をより明らかにするために、ビタミン E 同族体の体内濃度調節に関与している可能性のある因子を解明する目的で、つぎの 5 つの研究を行った。

1) ビタミン E 同族体の体内分布の検討

ビタミン E 同族体の体内濃度は、90% 以上が α -トコフェロールであるが、 α -トコフェロール濃度は組織間で大きく異なる。また、取り込みの少ない γ -トコフェロールやトコトリエノールの濃度について調べた研究は少ない。 α -トコフェロールは体内に多く貯留し、他の同族体の取り込みに影響する。そこで、本研究では、ビタミン E 欠乏飼料で 4 週間飼育し、体内の α -トコフェロール濃度を低くしたラットの胃内にビタミン E 同族体を強制投与して、体内動態を調べるという実験条件を設定して、短期間の動態を調べた。その結果、ビタミン E 同族体は、 α -トコフェロール、 γ -トコトリエノール何れもまず肝臓、心臓、肺および副腎のような主要な組織に輸送され、その後、末梢組織へと輸送されることが推察された。取り込み量は、 α -トコフェロール、 γ -トコトリエノール、 β -トコフェロール、 δ -トコトリエノールの順に多く、 α -TTP の影響が大きいことが分かった。

2) ビタミン E 同族体の体内動態に対するリポたんぱく質リパーゼ (LPL) の役割の検討

α -トコフェロールとトコトリエノールを同時に投与すると血漿・肝臓ではトコトリエノールはほとんど検出されなくなるのに、皮膚・脂肪組織ではかなりの量のトコトリエノールが取り込まれる。キロミクロン・肝臓経由でない LPL の作用による取り込みが考えられた。そこで、本研究は、LPL の阻害剤として知られる Triton WR1339 をラット尾静脈より投与して LPL を阻害した場合の体内のビタミン E 濃度を調べた。その結果、ビタミン E の肝臓への取り込みは顕著に減少し、肝臓へのビタミン E の取り込みは、LPL によるキロミクロンからキロミクロンレムナントへの生成が不可欠であることが推察されたが、皮膚・脂肪組織への取り込みが LPL によると断定できる結果は得られなかった。

3) ビタミン E 同族体の体内濃度に及ぼすシトクローム P450(CYP) 4F の影響の検討

ビタミン E の代謝は急速に進展し、1995 年頃から主要な代謝経路は、ビタミン E のフィチール側鎖が CYP とそれに続く酸化により生じたカルボキシエチルヒドロキシクロマン (CEHC) への代謝であることが明らかにされた。本研究は CYP 4F の阻害剤であるケトコナゾールを投与して、ビタミン E 同族体の体内濃度に及ぼす影響を調べた。体内の α -トコフェロール濃度には影響が少なかったが、 γ -トコフェロール、 α -トコトリエノールおよび γ -トコトリエノール濃度は、CYP4F の阻害によって体内濃度は顕著に上昇した。

4) 小腸においてビタミン E 同族体濃度の調節の検討

これまでのビタミン E 研究では吸収の段階では同族体間で差はないといわれてきたが、小腸細胞に CYP の存在が報告されている。本研究は CYP4F 阻害剤でビタミン E 同族体の吸収に及ぼす影響を CYP4F 阻害剤投与後 3 時間という短期間の体内濃度を調べることにより小腸での CYP による代謝およびビタミン E 同族体の吸収に及ぼす影響を検討した。その結果、 γ -トコフェロールや γ -トコトリエノールは CYP4F 阻害剤投与により上昇した。このことはこれら γ -同族体のビタミン E は小腸から吸収される前に CYP による代謝を受けて吸収量が抑制されている可能性が示唆された。

5) ゴマによるビタミン E 濃度上昇作用における脳の特異性の検討

脳はビタミン E 濃度の変動が少なく、ビタミン E 欠乏飼料で 4 週間飼育してもかなりの量の α -トコフェロールが脳内に残存する。一方、脳の老化抑制の目的で、高

濃度のビタミン E が投与されている。ゴマリグナンは先のケトコナゾールと同じように CYP を抑制することにより生体内ビタミン E 濃度を上昇させることが明らかにされている。本研究では脳へのビタミン E の取り込みに及ぼすゴマ摂取の影響を高濃度のビタミン E 投与と比較検討した。

肝臓とは異なり、脳では α -トコフェロールを過剰に摂取するよりも α -トコフェロールを含まないゴマを摂取した方が、脳中の α -トコフェロールのとりこみは顕著に高いことを明らかにした。しかし、その機構は現在のところ不明である。

以上の結果より、ビタミン E 同族体の体内濃度は、 α -TTP との親和性のみで決定されるのではなく、LPL や CYP4F のようなビタミン E の体内動態に関わる酵素によっても調節を受けることを明らかにした。また、ゴマのような食品によって生体内濃度が影響を受け、ゴマによる生体内ビタミン E 濃度上昇効果が組織により異なることを明らかにした。