

令和元年6月15日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00864

研究課題名(和文) 食事性植物ステロールによる腸管コレステロール吸収抑制機序の解明

研究課題名(英文) A Newly Integrated Model for Intestinal Cholesterol Absorption and Efflux Reappraises How Plant Sterol Intake Reduces Circulating Cholesterol Levels

研究代表者

中野 貴成 (NAKANO, TAKANARI)

埼玉医科大学・医学部・講師

研究者番号：20406474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：植物ステロールはコレステロール吸収を抑制し、結果として高コレステロール血症の改善に寄与する。しかしその機序は不明であった。本研究の成果から植物ステロールが小腸からのコレステロール排出を促進することにより、その抑制効果を発現することが明らかとなった。植物ステロールは微絨毛に取り込まれた後、コレステロールの細胞内への輸送阻害、細胞外への排出を物性的に競合していると考えられた。これらの成果・発見は栄養学を基盤とする動脈硬化の予防を考える上で有用な知見を与える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

欧米の学会では植物ステロール摂取についての提言がなされ、動脈硬化抑制の機能性食品として有効に活用することが模索されている。また植物ステロールのサプリメントも本邦でも近年小売店で見かけられる様になった。しかしながらその有用性の理解や作用機序の説明には曖昧な点が多くあった。本研究はその作用機序を明らかにし、その有用性を理解した上で適切な摂取を行う上での学術的基盤を提供した。

研究成果の概要(英文)：Intake of plant sterols/stanols (PSs) inhibits intestinal cholesterol absorption, thereby ameliorates hypercholesterolemia. However, the underlying mechanisms have not been clarified. In the present study, we show that PSs promote intestinal cholesterol efflux, which resulting in limited cholesterol absorption.

PSs are taken up into the brush border membranes of the enterocytes similar to cholesterol. PSs inhibit cholesterol endocytosis into the cell interior for further metabolic/trafficking processes. This inhibition stimulates the opposite flux to the lumen to eliminate cholesterol in the brush border membranes together with PSs.

研究分野：病態代謝学

キーワード：植物ステロール コレステロール 高コレステロール血症 小腸 Niemann-Pick C1-like 1 ABCG5/G8

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

日々の食習慣は動脈硬化進展に深く関わる。植物性食品に含まれる植物ステロールは動脈硬化の主要因子であるコレステロールの吸収を抑制する。しかし本邦での植物ステロールの機能性に関する理解は進んでいない。その吸収抑制機序の解明は、栄養学的、また予防医学的評価に科学的基盤を与え、さらなる発展を促すことが期待できる。

2. 研究の目的

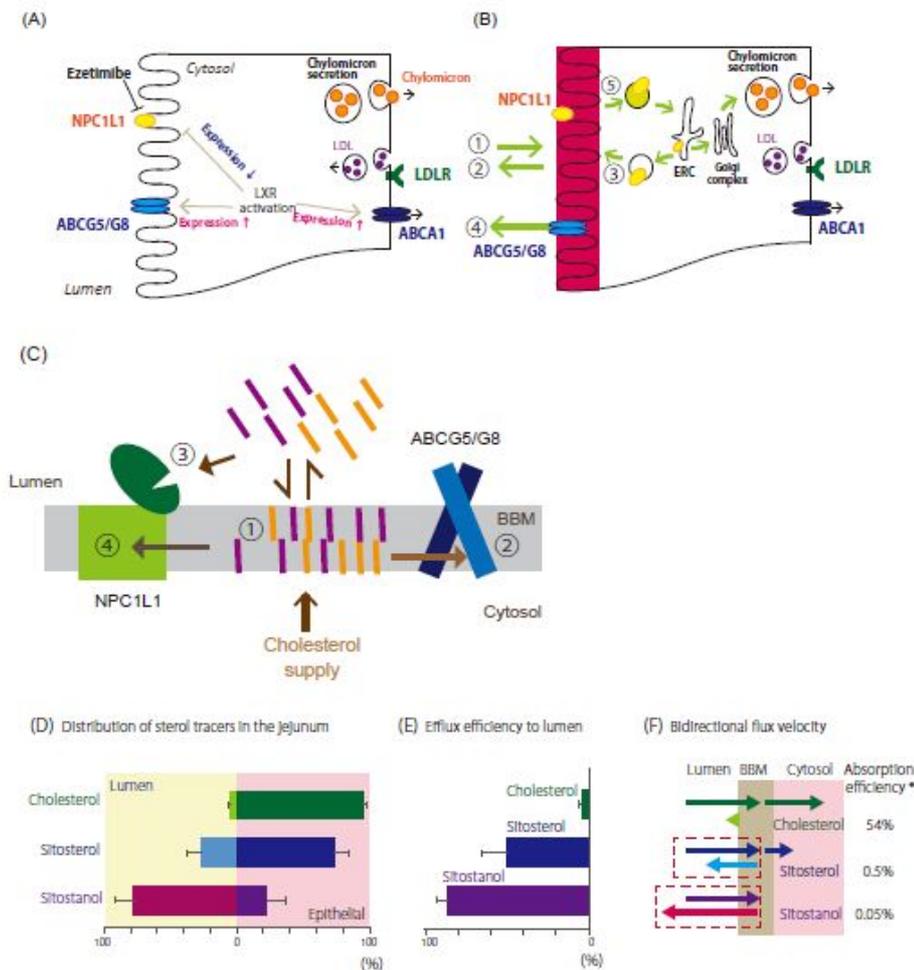
本研究はその抑制機序の解明を目的とする。申請者はこれまでに腸管からのコレステロール排出がその吸収効率と反比例の関係にあることを示した (Nakano, T., et al. (2016). "Ezetimibe Promotes Brush Border Membrane-to-Lumen Cholesterol Efflux in the Small Intestine." PLoS ONE 11(3): e0152207)。植物ステロール存在下でこの排出動態の変化を捉えつつ、抑制にかかわる作用部位と分子機序を同定する。

3. 研究の方法

植物ステロールによるコレステロールの排出増加を介した吸収抑制の確認：申請者が構築した腸管灌流法 luminal perfusion assay を活用し、吸収阻害の指標である小腸絨毛に事前にラベルされたコレステロール ³H-コレステロールの排出を測定した。また培養細胞を用い、腸上皮細胞レベルでの植物ステロールとコレステロールの動態を追跡した。

4. 研究成果

植物ステロールによる食事性コレステロール吸収抑制機序の解明を目的として、腸上皮培養細胞 Caco-2 ならびにマウスを実験モデルとして検討を行った。Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) 阻害薬エゼチミブが植物ステロールと類似した吸収阻止活性を示す事から、我々は事前にこの薬物の阻害機序について検討したところ、NPC1L1 阻害は形質膜内のコレステロール排出を促進



することを見出した。植物ステロールに同様の活性があることを、マウス腸管灌流法により確認した。このことから植物ステロールのコレステロール吸収阻害効果は、この排出促進に起因することを示した。またこの排出促進効果は疎水性の高い植物ステロール種ほど強くなり、機能性食品として利用されてる植物スタノールの有用な効果を示唆した。腸管からのコレステロール排出がその吸収抑制につながることを我々は体系的に論述し、総説として報告した。またその中で植物ステロールがどのようにコレステロール吸収を阻害するかを論理的に説明した。上記内容を原著論文2報（うち1報は2016年）、総説1報にまとめ報告した。

図の説明

(A) 腸上皮細胞におけるコレステロール輸送に関与する分子群。NPC1L1, Niemann-Pick C1-like 1; ABCG5/G8, ATP-binding cassette G5/G8 transporter; LDL, low-density lipoprotein; LDLR, LDL receptor; ABCA1, ATP-binding cassette A1.

(B) 我々が提示する新たなコレステロール吸収動態。 、 はコレステロールが管腔と微絨毛の間を拡散的に往來することを示す。 コレステロールは腸管側だけではなく、細胞質ゾル川からも供給される。 ABCG5/G8 はコレステロール、またその他のステロールを管腔側に排出する。 NPC1L1 はコレステロールを含む膜を細胞質ゾル側にエンドサイトーシスする。

(C) 植物ステロールによるコレステロール吸収との競合機序の概要。 膜内における植物ステロールとコレステロールの競合。膜内に存在可能なステロール量限界による。 ABCG5/G8 活性化によるコレステロール排出。 NPC1L1 のコレステロール結合部位との競合。

(D-F)ステロール動態による排出速度解析。(D) 植物ステロールの取り込みは抑制されている。(E) Dの抑制はステロール排出速度による。(F) ステロールは一定の速度で取り込まれると仮定すると、植物ステロールは同時に起こる排出によってその管腔内局在が維持されている。ここに管腔内 - 細胞膜間のステロールシャトリングが起こる。このシャトリングがコレステロール排出を促進する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

- 1) Takanari Nakano, Ikuo Inoue, Yasuhiro Takenaka, Hiraku Ono, Shigehiro Katayama, Takuya Awata, Takayuki Murakoshi, (2016). "Ezetimibe Promotes Brush Border Membrane-to-Lumen Cholesterol Efflux in the Small Intestine." PLoS ONE 11(3): e0152207.
- 2) Takanari Nakano, Ikuo Inoue, Yasuhiro Takenaka, Yuichi Ikegami, Norihiro Kotani, Akira Shimada, Mitsuhiro Noda, Takayuki Murakoshi, (2018). "Luminal plant sterol promotes brush border membrane-to-lumen cholesterol efflux in the small intestine." Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 63(2): 102-105.
- 3) Takanari Nakano, Ikuo Inoue, Takayuki Murakoshi, (2019). "A Newly Integrated Model for Intestinal Cholesterol Absorption and Efflux Reappraises How Plant Sterol Intake Reduces Circulating Cholesterol Levels." Nutrients 11(2): 310.

〔学会発表〕(計 3 件)

- 1) 生命科学系学会合同年次大会(2017年)
NPC1L1 阻害による腸管経由のコレステロール逆輸送機序の解明
(Takanari Nakano), Ikuo Inoue, Yasuhiro Takenaka, Hiraku Ono, Shigehiro Katayama, Takuya Awata, Takayuki Murakoshi
- 2) 第3回トランスポーター研究会関東部会(2018年)
腸上皮微絨毛におけるコレステロール両極性フラックスとトランスポーター
(中野 貴成), 井上 郁夫, 竹中 康浩, 小谷 典弘, 島田 朗, 野田 光彦, 村越 隆之
- 3) 第61回糖尿病学会(2018年)
植物ステロールは腸管経由コレステロール逆輸送を促進する
(中野 貴成), 井上 郁夫, 竹中 康浩, 池上 裕一, 小谷 典弘, 島田 朗, 野田 光彦, 村越 隆之

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：井上 郁夫

ローマ字氏名：INOUE Ikuo

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 60232526

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。