

平成21年6月29日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18700616

研究課題名（和文）脳におけるビタミンE代謝の機構解明

研究課題名（英文）Mechanism elucidation of the vitamin E metabolism in the brain

研究代表者

阿部 稚里（ABE CHISATO）

三重短期大学・生活科学科・准教授

研究者番号：10351214

研究成果の概要：本研究では、脳におけるビタミンE代謝の機構解明を目的とし、ビタミンE代謝に関わる3つの酵素に関する実験を行った。その結果、 α -トコフェロール輸送タンパク質との親和性が、脳のビタミンE同族体濃度に関与している可能性が示された。ビタミンE同族体の脳への取り込みに、リポタンパク質リパーゼが大きく影響する可能性は低いことが示された。シトクロームP450による異化が、脳のビタミンE同族体濃度に関与している可能性が示された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	900,000	0	900,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	270,000	3,570,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：ビタミンE、ラット、脳

1. 研究開始当初の背景

生体の主要な抗酸化物質であるビタミンE同族体の体内分布は、肝臓に存在する α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)との親和性によって決定されていると考えられている。しかし、我々は、ゴマが小腸からのビタ

ミンEの吸収率や α -TTPのタンパク発現を変動させないにも関わらず、体内の α -トコフェロール濃度を著しく上昇させることを明らかにした。特に脳では、通常の10倍量を摂取しても α -トコフェロール濃度は変動しないが、ゴマを摂取することで著しく上昇するこ

とを認めている。さらに我々は、核内受容体の1種であるペルオキシソーム活性化受容体(PPAR) α が、ビタミンE異化の律速酵素であるCYP分子種の発現を変動させるという報告に着目し、PPAR α のリガンドをラットに摂取させてPPAR α を活性化させたところ、脳中の α -トコフェロール濃度が低下することも見出した。これらのことから、脳のビタミンE濃度は、 α -TTP以外の要因によって変動する可能性が考えられた。

認知症などの脳の機能障害は、酸化ストレスが一因であると推測されており、高濃度のビタミンE投与によって、アルツハイマー病の進行が抑制されたという報告がある。しかし、脳は血管脳関門に保護され、物質の変動が少ないことが知られている。さらに、高濃度のビタミンEを摂取させても、脳中のビタミンE濃度の上昇には限界があることが示唆されている。しかし、我々は、食品であるゴマや、抗高脂血症薬であるフィブラート系薬剤(PPAR α のリガンド)の摂取によって、脳中の α -トコフェロール濃度が明らかに変動することを見出した。このことから日常生活において、比較的簡単に脳中のビタミンE濃度が変動する可能性を示唆した。そこで、脳におけるビタミンE代謝の機構を本研究で解明することによって、脳中のビタミンE濃度を上昇させ、その結果、酸化ストレスを低下させる方法を明らかにすることができると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、脳におけるビタミンE代謝の機構解明を目的とした。さらに、脳の代謝に関する報告は、ビタミンE同族体の中でも α -トコフェロールのみが研究対象になっており、他の同族体についてはほとんど明らかになっていない。そこで、各実験において α -トコフェロール以外のビタミンE同族体も研究対象

とした。

(1) α -TTP との親和性が高い α -トコフェロールと他のビタミン E 同族体を投与し、 α -TTP との結合に競争阻害を起こした場合に、脳内のビタミン E 同族体濃度が異なる可能性を検討した。

(2) 脳のビタミンE同族体の取り込みに、リポタンパク質リパーゼ (LPL) が関与している可能性をラット個体レベルで調べるとともに、その取り込みがビタミンE同族体の立体構造の違いによって異なる可能性を検討した。

(3) 脳のビタミン E 濃度に及ぼすビタミン E 異化の律速酵素であるシトクローム P450 (CYP) の影響について検討した。

3. 研究の方法

(1) ビタミン E 無添加飼料を4週間摂取させたビタミン E 欠乏ラットに、 γ -トコフェロール 10 mg または α -トコトリエノール 10 mg および γ -トコトリエノール 14 mg を胃内に投与した。また、 α -TTP との親和性が最も高い α -トコフェロールを 1 mg または 10 mg 同時投与した。投与後 8 時間または 24 時間で屠殺し、脳を摘出してビタミン E 同族体濃度を測定した。

(2) ビタミン E 無添加飼料を4週間摂取させたビタミン E 欠乏ラットに、LPL 阻害剤として知られているチロキサポールを尾静脈から投与した。投与 10 分後、 α -トコフェロール 10 mg、 γ -トコフェロール 10 mg または α -トコトリエノール 10 mg および γ -トコトリエノール 14 mg を経口投与した。投与後 6 時間で屠殺し、脳を摘出してビタミン E 同

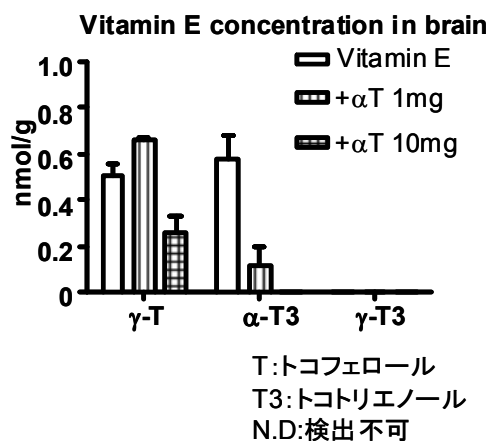
族体濃度を測定した。

(3) ビタミン E 無添加飼料を 4 週間摂取させたビタミン E 欠乏ラットに、 α -トコフェロール 10 mg、 γ -トコフェロール 10 mg またはトコトリエノール混合油 (α -トコトリエノール 10 mg+ γ -トコトリエノール 14 mg) 29.5 mg とタウロコール酸ナトリウム 200 mg およびトリオレイン 200 mg を含んだエマルジョン 1 mL を胃内投与した。CYP の阻害剤であるケトコナゾール (KCZ) を投与する群には、同様のエマルジョンに体重 1 kg あたり KCZ 50 mg を加えたものを胃内投与した。エマルジョン投与 24 時間後、脳を摘出してビタミン E 同族体濃度を測定した。

4. 研究成果

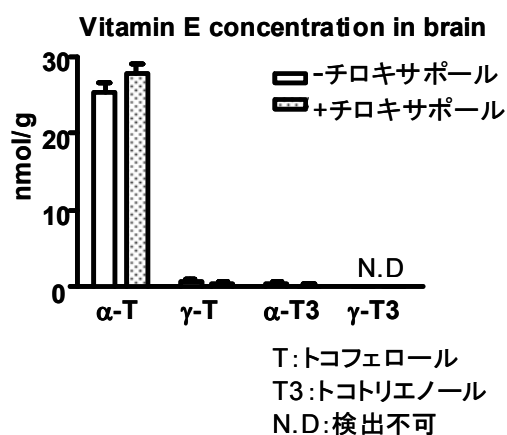
(1) 投与後 8 時間において、脳中の γ -トコフェロール濃度は、 α -トコフェロール 1 mg 同時投与した場合には有意な低下は見られず、 α -トコフェロール 10 mg 同時投与した場合には有意に低下した。 α -トコトリエノール濃度は、 α -トコフェロール 1 mg 同時投与した場合に著しく低下し、 α -トコフェロール 10 mg 同時投与した場合には検出されなかった。また、 γ -トコトリエノールは 14 mg 投与したにも関わらず、検出されなかった。投与後 24 時間において、どのビタミン E 同族体投与においても、 α -トコフェロール投与による有意な変動は見られなかった。

以上の結果より、 γ -トコフェロール濃度もトコトリエノール濃度も α -トコフェロールの同時投与によって低下することが明らかになった。しかし、その低下の度合いはビタミン E 同族体間で異なり、脳のビタミン E 同族体濃度に及ぼす α -TTP の影響が、ビタミン E 同族体の立体構造の違いによって異なる可能性が示唆された。



(2) 脳中のビタミン E 同族体濃度は、 α -トコフェロールが最も高く 25 nmol/g 以上であり、 γ -トコフェロール濃度および α -トコトリエノール濃度は 1 nmol/g 以下であった。 γ -トコトリエノールは検出されなかった。LPL 阻害剤であるチロキサポール投与の影響は、どのビタミン E 同族体を投与した場合にも見られなかった。

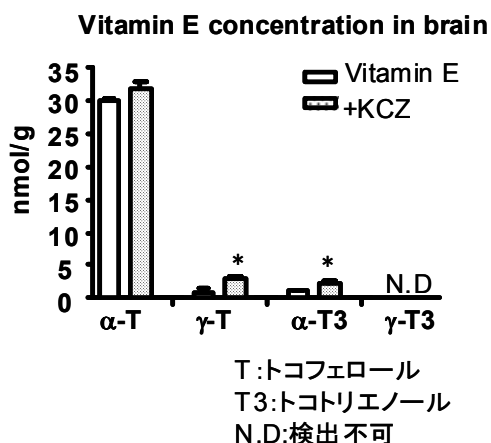
近年、細胞レベルにおいて、ビタミン E 同族体の細胞への取り込みに、LPL が関与していることが示唆されている。しかし、本研究の結果により、個体レベルにおいては、ビタミン E 同族体の脳への取り込みに LPL が大きく影響する可能性は低いことが示唆された。



(3) 脳中 α -トコフェロール濃度は KCZ 投与による変動はみられなかったが、 γ -トコフ

エロールおよび α -トコトリエノール濃度は KCZ 投与によって上昇した。 γ -トコトリエノールは α -トコトリエノールに比べて多く摂取させたにも関わらず検出されなかった。

脳は元々物質の変動が少なく、ビタミン E 欠乏状態においても、他の組織に比べて α -トコフェロール濃度は比較的高く保たれることを我々は報告している。そのため、ビタミン E 異化の律速酵素である CYP を阻害しても、 α -トコフェロール濃度に変動が見られなかったのではないかと推察した。一方、CYP を阻害することによって、通常脳にほとんど存在しない γ -トコフェロールおよび α -トコフェロール濃度が上昇したことから、脳においても CYP による異化が、ビタミン E 同族体濃度に関与している可能性が示された。



以上の本研究の結果により、脳のビタミン E 同族体濃度は、 α -TTP や CYP による調節を受けている可能性が示唆された。また、ビタミン E 同族体の種類による違いがみられたのは、ビタミン E 同族体の立体構造の違いに由来するものと推察された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 稚里 (ABE CHISATO)

研究者番号: 10351214