

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19369

研究課題名（和文）新規輸送体の発見に基づく、ビタミンCの体内動態制御機構と生理学的インパクトの追究

研究課題名（英文）Vitamin C research based on vitamin C transporters

研究代表者

高田 龍平（Takada, Tappei）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90376468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）： ビタミンCトランスポーターに関する一連の研究の結果、次の2つの点を明らかにすることができた。

- 1) 尿からのビタミンCの再吸収において重要な役割を果たすSVCT1/SLC23A1が、尿酸輸送体としての生理機能を有する可能性を示すことができた。具体的には、Svct1ノックアウトマウスを用いたin vivo実験による尿からの尿酸の再吸収における寄与の算出、SVCT1によるビタミンC輸送・尿酸輸送への、尿酸・ビタミンCの阻害強度や尿からの再吸収の競合の可能性の推定などに成功した。
- 2) 全身に発現するビタミンC輸送体であるSVCT2/SLC23A2が、尿酸輸送活性も有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ビタミンCは生理的に重要な栄養素であるにもかかわらず、その輸送実体の多くは不明なままであり、ビタミンCの体内動態制御機構に関する理解は乏しい。本研究で得られた成果は、未だ全容が明らかになっていないビタミンCの体内動態制御機構とその生理学的重要性の一端を明らかにしたものであり、栄養学分野のみならず、医学・薬学分野における今後の発展が期待される。

研究成果の概要（英文）： As a result of a series of studies on vitamin C transporters, we clarified the following two points:

- 1) We showed that SVCT1/SLC23A1, which plays an important role in the reabsorption of vitamin C from urine, may have a physiological function as a urate transporter. Importantly, we successfully calculated the contribution of Svct1 in the reabsorption of urate from urine by in vivo experiments using Svct1 knockout mice, and estimated the inhibitory effects of urate and vitamin C on Svct1-mediated transport and the possibility of competitive inhibition to each other.
- 2) We found that SVCT2/SLC23A2, a ubiquitously-expressed vitamin C transporter, also has urate transport activity.

研究分野：トランスポーター研究

キーワード：ビタミン トランスポーター 栄養学 生理学

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは、尿酸の体内動態制御因子の探索・同定・生理的重要性の解明に精力的に取り組んできた (*PNAS*, 2020; *Nat Commun*, 2012; *Sci Transl Med*, 2009 など)。その過程で、新規尿酸輸送体として同定した膜輸送体 GLUT12/SLC2A12 が、両方向性の新規ビタミン C 輸送体でもあることを偶然発見した。培養細胞を用いた *in vitro* ビタミン C 輸送実験、作出した *Glut12* 遺伝子欠損 (KO) マウスの解析を通じて、「GLUT12 がこれまで未同定であった排出型ビタミン C 輸送体として機能すること、および、GLUT12 が脈絡叢を介した血液から脳脊髄液中へのビタミン C 供給を担っており、その KO マウスでは脳内のビタミン C レベルが野生型マウスの約半分にまで激減していること」を見出すことに成功していた (*iScience*, 2022)。

ビタミン C は一般的にもよく知られる必須栄養素であり、様々な分野で注目を集めている。しかし、ビタミン C の生理作用や摂取の必要性に関する理解が進む一方で、ビタミン C の体内動態制御機構については不明な点が多い。生体内でアニオンとして存在するビタミン C は、その物性上、受動的に細胞膜を通過できないため、体内動態制御にはビタミン C 輸送体の関与が必須となるが、GLUT12 以前に報告されたビタミン C 輸送体はわずかに 2 種類のみ (Na^+ イオンの濃度勾配を利用して、細胞外から細胞内へのビタミン C 吸収を担う取り込み型輸送体として知られる SVCT1 と SVCT2) であり、ビタミン C を全身に分布させるための、生理的に重要な多くの経路でビタミン C 輸送を担う分子の実体は不明のままである。特に、からだの中でビタミン C を合成できない種であるヒトは、食事からビタミン C を摂取する必要があるため、その吸収や分布を司る未知のビタミン C 輸送体を同定することは、栄養学的視点からきわめて重要である。

2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究は、未だ全容が明らかになっていないビタミン C の体内動態制御機構とその生理的重要性を明らかにすることを目指して進められた。

3. 研究の方法

トランスポーターによる輸送およびその輸送の担う生体内での役割について、培養細胞等を用いた *in vitro* 実験、遺伝子改変マウスを用いた *in vivo* 実験を組み合わせた解析を進めた。

4. 研究成果

得られた研究成果のうち、代表的なものを以下に示す：

(1) ビタミン C トランスポーター-SVCT1 は生理的な尿酸取り込み型輸送体である

尿酸はヒトにおけるプリン体代謝の最終産物であり、その抗酸化活性と高尿酸血症や痛風との因果関係から、ヒト体内での重要性が注目されている。尿酸動態は主に尿酸トランスポーターにより制御されていると考えられているが、既知の見解で説明できる生体内輸送は限られており、未知のトランスポーターの存在が考えられている。本研究において、研究代表者らは核酸塩基-アスコルビン酸トランスポーター (NAT) ファミリーのメンバーである大腸菌の尿酸トランスポーター YgfU に注目した。YgfU とのアミノ酸配列の類似性から、sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1/SLC23A1) が尿酸トランスポーターであるという仮説を立てた。

培養細胞を用いた輸送実験により、ヒト SVCT1 とマウス *Svct1* がナトリウム依存性の尿酸輸送活性を持つことが明らかになった。次に、CRISPR-Cas9 システムを用いて、尿酸代謝酵素ウリカーゼ (Uox) と *Svct1* の両方を欠損したマウスを作製した。Uox のみを欠損したマウスと比べ、*Svct1*・Uox の両欠損マウスにおいて血清尿酸値が低値を示したことから、*Svct1* が腎臓において尿からのビタミン C の再吸収を担うことから、*Svct1* は尿酸の尿からの再吸収を担うことが示唆された。また、SVCT1 によるビタミン C 輸送・尿酸輸送への尿酸・ビタミン C の阻害強度を求め、生理的な尿中濃度との対比から、尿からの再吸収時における両化合物の競合の可能性を推定した。これらの成果は、生体内に豊富に存在する抗酸化物質という共通点を持つビタミン C と尿酸が、体内動態においても共通した制御機構を有することを示す重要な知見であった (参考文献 1: *Pflugers Arch*, 2023)。

(2) ビタミン C トランスポーター-SVCT2 はナトリウム依存性尿酸トランスポーターである

尿酸トランスポーターは生理的な尿酸動態制御に重要な役割を果たすが、未だ分子実体が不明な尿酸輸送経路が数多く存在する。最近、研究代表者らは、尿酸トランスポーター GLUT12/SLC2A12 が、生理的に重要なビタミン C の排出トランスポーターでもあり、ビタミン C の取り込みを担う SVCT2 と協調的に働いていることを明らかにした。そこで、GLUT12 の輸送特性を考慮し、SVCT2 も尿酸を輸送する可能性に注目して検討を進めた。

SVCT2 を発現させた培養細胞を用いて輸送実験を行った結果、SVCT2 が新規の尿酸トランスポーターであることが示された。また、ビタミン C は SVCT2 による尿酸輸送を阻害し、その IC₅₀ 値は 36.59 μM であったことから、SVCT2 による尿酸輸送は生理的なビタミン C 濃度で阻害されることが示唆された。

さらに、SVCT2 の持つナトリウム依存性の尿酸輸送活性を活用し、培養細胞を用いた尿酸排出活性評価系を確立した。この方法は、新規尿酸排出トランスポーターの同定や、ABCG2 などの尿酸排出トランスポーターの SNPs の機能評価等に有用であると考えている。

全身に発現する SVCT2 の尿酸動態における生理的役割は現時点では不明であり、今後の重要な研究課題であろう (参考文献 2: *J Biol Chem*, 2023)。

上述の成果に加え、現在、新規ビタミン C トランスポーターの同定を目指し、さらなる検討を進めている。

【参考文献】

- 1) [Toyoda Y](#), Miyata H, Uchida N, Morimoto K, Shigesawa R, Kassai H, Nakao K, Tomioka NH, Matsuo H, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H, [Takada T](#)[#].
(#: Corresponding Author)
Vitamin C transporter SVCT1 serves a physiological role as a urate importer: functional analyses and in vivo investigations.
Pflugers Arch. 2023 Apr;475(4):489-504.
doi: 10.1007/s00424-023-02792-1.
PMID: 36749388
- 2) [Toyoda Y](#), Miyata H, Shigesawa R, Matsuo H, Suzuki H, [Takada T](#)[#].
(#: Corresponding Author)
SVCT2/SLC23A2 is a sodium-dependent urate transporter: functional properties and practical application.
J Biol Chem. 2023 Aug;299(8):104976.
doi: 10.1016/j.jbc.2023.104976.
PMID: 37390985

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Toyoda Y, Miyata H, Shigesawa R, Matsuo H, Suzuki H, Takada T.	4. 巻 299
2. 論文標題 SVCT2/SLC23A2 is a sodium-dependent urate transporter: functional properties and practical application.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Biol Chem	6. 最初と最後の頁 104976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2023.104976.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Toyoda Y, Miyata H, Uchida N, Morimoto K, Shigesawa R, Kassai H, Nakao K, Tomioka NH, Matsuo H, Ichida K, Hosoyamada M, Aiba A, Suzuki H, Takada T.	4. 巻 475
2. 論文標題 Vitamin C transporter SVCT1 serves a physiological role as a urate importer: functional analyses and in vivo investigations.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pflugers Arch	6. 最初と最後の頁 489-504
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00424-023-02792-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高田龍平、豊田優、宮田大資
2. 発表標題 細胞膜トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御
3. 学会等名 日本膜学会「第45年会」・「膜シンポジウム2023」合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平、豊田優、宮田大資
2. 発表標題 トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御
3. 学会等名 第2回生命金属科学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高田龍平、宮田大資、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 ビタミンC排出型輸送体の発見
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高田龍平
2. 発表標題 アスコルビン酸排出型輸送体の発見
3. 学会等名 第2回ビタミンC研究委員会シンポジウム - やさしいビタミンCの知識 - (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 宮田大資、豊田優、高田龍平	4. 発行年 2024年
2. 出版社 日本膜学会	5. 総ページ数 7
3. 書名 膜(細胞膜トランスポーターによる尿酸・ビタミンCの体内動態制御)	

1. 著者名 豊田優、宮田大資、高田龍平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本栄養・食糧学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 日本栄養・食糧学会誌(ビタミンCの体内動態制御機構の温故知新 ついに見出された哺乳類の排出型輸送体VCEP)	

1. 著者名 高田龍平、宮田大資、豊田優、鈴木洋史	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 4
3. 書名 実験医学（ビタミンCの脳移行経路の発見～哺乳類ではじめて見出されたビタミンC排出型輸送体VCEP）	

1. 著者名 豊田優、宮田大資、高田龍平	4. 発行年 2022年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 生化学（GLUT12の生理的重要性 尿酸の体内動態制御および脳へのビタミンC供給の観点から）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>自己紹介（研究室ホームページ内） https://plaza.umin.ac.jp/~todayak/t_takada.php</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	豊田 優 (Toyoda Yu) (80650340)	防衛医科大学校（医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・分子生体制御学・講師） (82406)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------