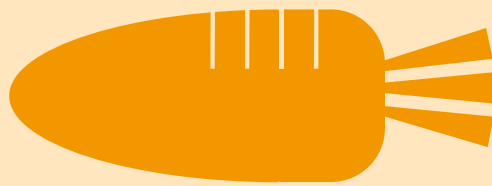


2015

International Collaboration for
Retinoid Research

ビタミンAの

はたらき



GIFU UNIVERSITY

「ビタミン A のはたらき」

岐阜大学 学長 森脇 久隆

ビタミン A とその類縁体であるレチノイドの研究は、核内受容体の発見を契機に急速に進展し、次々と新たな生理作用が明らかとなりました。その中で、関連する様々な核内受容体を分子標的とした創薬研究も活発に行われております。近年、基礎研究の成果をヒトの健康につなげる、いわゆるトランスレーショナル・リサーチが広く社会から要請され、悪性腫瘍や生活習慣病に対する薬剤など、レチノイドおよび核内受容体の研究についても一定の成果が上がってきました。これらの研究を一層加速させるためには、創薬を含む基礎研究の拡大と、分野横断的な臨床研究体制の構築が不可欠であり、さらに研究全体の国際展開・協力が望ましいことも自明です。

このようなレチノイドの研究と臨床応用における課題を見据え、これまで日米欧それぞれの地域で発展してきた、レチノイド研究活動の融合を目的として、国際的な研究会が発足しました。この研究会では、基礎研究のほか、悪性腫瘍、生活習慣病、神経疾患など臨床的な分野も含めて、毎回、広範な話題が取り上げられています。

第 31 回岐阜シンポジウム「ビタミン A のはたらき」は、その会と合同で開催することとなり、国内外からお招きした研究分野の第一人者の先生方に最新の知見をご講演頂きました。

本リーフレットは、第 31 回岐阜シンポジウム「ビタミン A のはたらき」の一環として作成されました。これまでのレチノイド研究の歴史や研究成果、生活との関わりなどをわかりやすく解説しております。本リーフレットを通じて、ビタミン A が担う重要な「はたらき」をご紹介できればと考えております。

ビタミン A

脂溶性ビタミンの 1 つであるビタミン A は、体内では3種類(レチノール、レチナール、レチノイン酸)の活性型で作用しており、皮膚や粘膜の保持、視覚の正常化、生殖機能、免疫システムの調整、成長および細胞分化などに関与しています。

ビタミン A の主な供給源は、植物性食品由来のカロテノイド、および動物性食品由来のレチノール(レチニルエステル)です。赤や黄色の色素であるカロテノイドは、ビタミン A の前駆体「プロビタミン A」として知られており、ベータカロテンがその代表格です。

ビタミン A が不足すると、夜盲症、皮膚や粘膜の乾燥、成長障害、胎児奇形などを引き起こします。その中で、特に問題となっているのが視覚障害です。ビタミン A 不足により眼の粘膜や角膜がダメージを受け、症状が悪化すると視力が低下し、失明する場合があります。発展途上国では、毎年多くの子供達がビタミン A 不足により失明しています。不足しているビタミン A を補うことで、このような状況は改善されると考えられています。

ビタミン A は脂溶性のため、過剰摂取により体内に蓄積されます。様々な健康被害を引き起こす恐れがあり、含有するサプリメントの取り過ぎなどに注意が必要です。



レチノイドとは

ビタミン A とその類縁化合物を総称して「レチノイド」と呼称しますが、現在その定義は、「特異的な受容体に結合することによって、レチノイン酸の有する生物活性を発揮する化合物群」とされています。

様々な代謝酵素により生成されたレチノイン酸は、核内受容体ファミリーである、レチノイン酸受容体 (retinoic acid receptor, RAR) やレチノイド X 受容体 (retinoid X receptor, RXR) に結合することで、細胞の分化や増殖を制御するなど、その生理作用を発揮します。

レチノイド研究の歴史は長く、夜盲症の存在や、その原因が食べ物にあることも古くから考えられてきました。20 世紀に入り、実験動物に生じる各種の異常を、何らかの食物因子の欠乏症状として理解し、その責任因子を解明しようとする研究が盛んとなりました。その中で、脂溶性、水溶性を含めた「ビタミン」の概念が確立されていきました。その後、1950 年にかけて、関連する化合物の結晶化と化学構造の決定という側面から、レチノイドの研究がすすめられました。

続く時代のレチノイド研究は、その結合蛋白の発見によって大きく方向転換がなされ、様々な疾患・病態におけるレチノイドの代謝異常が、結合蛋白のレベルで理解できるようになりました。さらに、核内のレチノイド受容体が発見されたことで、レチノイドは遺伝子の発現そのものを制御する物質であることが明らかとなり、受容体との親和性を指標として、特異性の高い合成レチノイドの開発がはじまります。

今日では、多くの基礎研究に基づいて、悪性腫瘍や生活習慣病、神経疾患など様々な疾患に対して、レチノイドを用いた治療の試みがなされており、また、既に臨床応用もされています。

<参考文献>

「レチノイド・カロテノイドー体内代謝と発癌予防ー」南山堂

レチノイドと肝臓

肝臓は、摂取したレチノイドを取り込み、貯蔵する働きを持つ重要な臓器です。その中で、肝(実質)細胞と肝星細胞が主要な役割を担っています。なお、肝星細胞は 1956 年に群馬大学の伊東俊夫教授によって発見・報告されたため、伊東細胞とも呼ばれています。

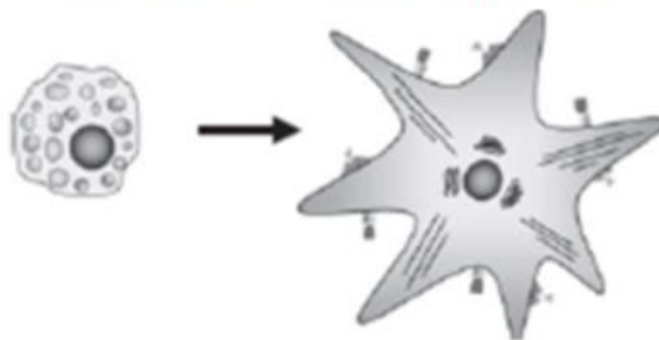
食事等により摂取されたレチノイドは、小腸で吸収され、レチニルエステルという形で肝臓まで運ばれ、肝細胞に取り込まれます。そして、レチノールへと代謝された後に、肝細胞が合成・分泌しているレチノール結合タンパク(retinol-binding protein, RBP あるいは RBP4)と複合体を形成し、標的臓器まで運ばれます。

一方、肝星細胞はレチノイド貯蔵の担い手として知られており、その細胞内にある脂肪滴の中に、体内の約 60%、肝臓内の約 80%のレチノイドを、レチニルエステルの形で貯蔵しています。この貯蔵レチノイドは、必要に応じてレチノールへと変換され、標的臓器で利用されます。

肝星細胞は肝臓の線維化にも関わっています。慢性的な肝臓の炎症により、肝星細胞は「活性化」され肝線維化を引き起こす因子を産生します。また、活性化に伴い肝星細胞の脂肪滴が消失するため、肝臓に貯蔵されたレチノイドが徐々に失われます。慢性肝炎や肝硬変において肝レチノイド貯蔵量が少なくなっているのは、このためと考えられています。

静止期肝星細胞

活性化肝星細胞



レチノイドと神経疾患

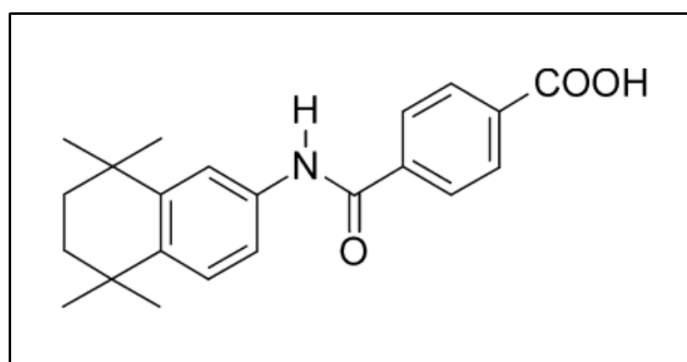
これまで、様々な神経疾患に対して、レチノイドが治療効果を発揮する可能性について報告がなされています。

多発性硬化症の病態モデルである、実験的自己免疫性脳脊髄炎を発症したマウスに対して、合成レチノイド「タミバロテン(Am80)」(図)の経口投与は、急性期および亜急性期の症状の改善に有効であることが明らかとなりました。

また、同化合物は、老化モデルのマウスにおいて、睡眠障害の症状を抑制することや、アセチルコリン系を活性化するなど、興味深い結果が得られています。

アルツハイマー病が起こる原因として、アミロイドベータ(A β)蛋白が神経細胞周囲に沈着することが知られています。Am80は、アルツハイマー病モデルマウスにおいて、A β 蓄積を抑える効果を示しました。Am80は、既にある種の白血病の治療薬として承認され、臨床で用いられており、重篤な副作用が見られない実績から、長期の服用を必要とする神経疾患の治療に適したレチノイドであると考えられています。

現在、アルツハイマー病など神経疾患に対するレチノイドの効果に関して、臨床応用に向けた準備がすすめられています。



タミバロテン(Am80)

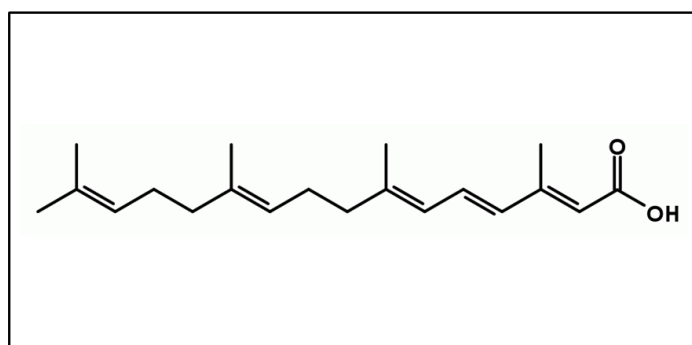
レチノイドと生活習慣病

生活習慣の変化などにともない、本邦においても肥満、糖尿病が急増しています。また、高血圧や脂質異常症などを併発した「メタボリックシンドローム」の増加も重大な健康問題となっています。近年、これらのいわゆる生活習慣病とレチノイドの関連性が明らかとなってきました。

メタボリックシンドロームに高率に合併する脂肪肝は、その一部が慢性肝炎・肝硬変(非アルコール性脂肪肝炎)を経て、肝臓がんを発症することが知られています。実験動物の肝臓において、受容体RARが機能不全に陥ると、脂肪肝炎類似の病態をきたすことが報告されています。

受容体RXRは、RARと共に二量体RXR-RARを形成するだけでなく、糖・脂質代謝に関わる核内受容体(peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR), liver X receptor(LXR)など)とも二量体を形成し、これらの機能に関与しています。例えば、RXRに結合して機能する物質(RXRアゴニスト)のいくつかは、PPARに結合して作用する、ある種の糖尿病治療薬と同様に、動物モデルにおいて抗糖尿病作用を示します。また、合成レチノイド「非環式レチノイド」(図)も、糖尿病を改善することが動物実験で確認されました。

現在、より高い効果と少ない副作用を目指した化合物の開発・探索が続けられています。



非環式レチノイド

レチノイドによる肝臓がんの再発抑制

肝臓に蓄えられたレチノイドはレチノイン酸に姿を変え、核内のレチノイド受容体を介して、細胞増殖・分化・アポトーシスに関する重要な遺伝子の発現を制御しています。その中で、レチノイド受容体の発現低下や機能異常は、細胞の癌化に関与すると考えられています。

事実、肝硬変・肝癌組織ではレチノイド貯蔵量が著明に減少しており、また、肝癌細胞株では受容体 **RXR α** がリン酸化修飾を受けて機能不全状態にあることが、岐阜大学第一内科学教室による研究で明らかとなりました。これらの結果は、“異常なレチノイド”が肝臓がんを含めた様々な悪性腫瘍の予防や治療の標的となる可能性を示していると考えられます。

岐阜大学第一内科学教室では、肝臓がんを **RXR α** の機能異常による“核内受容体病”と捉え、この“異常なレチノイド”を標的とした合成レチノイド「非環式レチノイド」(前頁図)を開発しました。この合成レチノイドは、**RXR α** のリン酸化を抑制し、かつ、自らが **RXR α** のリガンドとして作用することで、肝癌細胞株にアポトーシスを誘導し、癌細胞の増殖を抑制します。

さらに、非環式レチノイドは、肝発癌抑制効果を有することが臨床試験において明らかとなりました。具体的には、肝臓がん治療後の患者さんを対象に、非環式レチノイドを1年間服用して頂いた結果、投与終了後約4年にわたり、肝臓がんの再発が抑制されました。この事実は、レチノイドが肝臓がんの再発抑制に重要であることを示しています。現在、非環式レチノイドの実用化に向けたさらなる臨床研究がすすめられています。

<参考文献>

Muto Y, Moriwaki H, et al. *N Engl J Med*, 334:1561-7,1996

Muto Y, Moriwaki H, et al. *N Engl J Med*, 340:1046-7,1999