

消化・吸収の分子機構

- 栄養素による消化・吸収関連遺伝子の発現調節をめぐって -

合田 敏尚

静岡県立大学食品栄養科学部

TEL: 054-264-5533

e-mail: gouda@u-shizuoka-ken.ac.jp

小腸における消化・吸収の分子機構を理解するためには、吸収細胞が発現している消化酵素、膜輸送体、細胞内結合タンパク質などの機能性タンパク質のはたらきとその制御機構を明らかにすることが必要である。これらの機能性タンパク質の多くは小腸吸収細胞に特異的に発現しているものであり、栄養素の摂取に伴ってその発現量が大きく変動するものが多くみられる。この栄養素に対する腸管の適応の現象は、つきつめてみると、管腔からの栄養素の情報を吸収細胞が受容し、それに対して遺伝子の発現量を変えることによって応答したものとみなすことができる。しかしながら、栄養素の情報がどのような形で核に伝わり、どの転写調節因子を介して遺伝子に作用するかという遺伝子発現調節の分子機構の研究は端緒についたばかりである。

そこで、小腸に発現している消化・吸収に関連するタンパク質の働きについての今日的な概念¹⁾を整理して提示するとともに、摂取する栄養素や個体の栄養条件によってこれら消化・吸収に関連するタンパク質をコードする遺伝子の発現がダイナミックな変動を示すメカニズムについて、特に核内受容体群によるビタミンAの吸収やコレステロールの吸収の調節を例にあげて述べることにしたい。

核内受容体スーパーファミリー

1980年代半ばからステロイドホルモン受容体が相次いでクローニングされたことと相対照して、ステロイドホルモン核内受容体群と構造のきわめて類似した1群の核内受容体の存在が遺伝子工学的な手法を用いて次々と明らかにされた。当初はリガンドが同定されなかったため、これらの転写因子型核内受容体は「オーファン受容体」と呼ばれたが、そのリガンドが同定されるにつれて、「核内受容体スーパーファミリー」を介して転写調節をもたらす脂溶性シグナル小分子は、ステロイドホルモンや甲状腺ホルモンのように古典的に「ホルモン」とよばれていたものだけでなく、ビタミンA、ビタミンDなど、これまで「栄養素」あるいはその「代謝産物」とみなされてきた分子をも包括するものであることが判明してきた²⁾。例えば、活性型のビタミンAであるall-transレチノイン酸あるいは9-cisレチノイン酸は、それぞれの核内受容体であるRAR(α, β, γ)およびRXR(α, β, γ)に結合して標的遺伝子の転写を制御する。活性型ビタミンDである1,25(OH)₂D₃は核内受容体VDRと結合して転写調節をおこなう。また、生体内の脂溶性低分子として、脂肪酸やコレステロール前駆体あるいはそれらの代謝産物が数多く存在する。これらの代謝中間体の中にも、転写因子型核内受容体のリガンドとなるものが過去数年のうちに次々と見いだされており、これからの研究が大いに期待される分野なので、このトピックスを取り上げる。

ビタミンA/脂肪酸の腸管吸収と脂肪酸核内受容体PPAR

脂質ならびに脂溶性の栄養素はその吸収の過程で吸収細胞内の細胞質に存在する特異的な結合タンパク質による輸送を受ける。小腸には、肝臓型(L-)と小腸型(I-)の脂肪酸結合タンパク質(FABP)が大量に発現しており、脂肪酸の細胞内転送に関わっている。また、細胞性レチノール結合タンパク質タイプII(CRBP II)は吸収細胞内に取り込まれたレチノールを結合することによってビタミンAの吸収に携わるタンパク質であり、小腸に特異的に発現している。これまでの演者らの研究によると、小腸におけるCRBP IIの発現量は、興味深

いことに、食事中のビタミン A 含量には大きな影響を受けず、むしろ食事中の脂肪含量に反応して著しく変動する³⁾⁴⁾。さらに、これらの脂溶性栄養素吸収関連タンパク質の発現は、いずれも高脂肪食摂取、特に長鎖不飽和脂肪酸の摂取により転写レベルで正に調節されていることが明らかにされている⁵⁾⁶⁾。

脂肪酸のシグナル伝達系としては、従来からアラキドン酸から産生されるプロスタノイドによる細胞膜受容体への結合を介するものが知られていた。近年、脂肪酸もやはり核内受容体スーパーファミリーの一員である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) のリガンドとして転写調節に与ることが明らかになってきた。PPAR には α 、 δ 、 γ という3つのサブタイプがある。PPAR は血清脂質降下剤であるフィブレート剤によって活性化される核内レセプターとして発見されたが、その後の研究から、アラキドン酸の代謝産物であるプロスタノイドが強力なリガンドとなり、また、長鎖不飽和脂肪酸もリガンドとなりうることが判明したので、生理的な意義としては、PPAR は脂肪酸あるいはその活性型の代謝産物をリガンドとして結合することによって標的遺伝子の転写調節をするものと考えられている⁷⁾。

PPAR は RXR とヘテロダイマーを形成して初めて遺伝子プロモータ上の DR-1 型の応答領域 (PPRE) に結合することができるが、CRBP II、L-FABP および I-FABP の遺伝子の 5' 上流には、この PPRE のコンセンサス配列ときわめて類似した領域が、CRBP II には二つ (RXRE, RE3)、L-FABP と I-FABP にはそれぞれ一つずつ存在する。PPAR の3つのサブタイプのうち、 α および δ のサブタイプは小腸にも多く発現している。この中でも PPAR α は、離乳期のように、FABP や CRBP II 遺伝子の発現量が急激に高まる時期に対応して発現量が増大する⁸⁾。in vitro で転写・翻訳した PPAR α と PPAR δ を用いたゲルシフト解析により、CRBP II の PPRE 様の領域に対する PPAR α -RXR ヘテロダイマーの結合特性を検討したところ、PPAR α と PPAR δ は互いに RXR に対してパートナーとして競合し、エレメントに対しても競合することが示された⁹⁾。また、リノール酸、アラキドン酸のような長鎖不飽和脂肪酸は、PPAR α のリガンドとして、この領域への PPAR α -RXR の結合を強く促進することが明らかになった⁵⁾。さらに、高脂肪食の摂取によって、小腸における PPAR α の mRNA 量は増大し、PPAR 結合領域に結合する核内タンパク質の量も増大するが、PPAR δ の mRNA 量は逆に減少するという知見も得られている⁹⁾。さらに、PPAR α の脂肪酸結合ドメインと GAL4 の DNA 結合ドメインのキメラタンパク質の発現ベクターを用いた解析により、PPAR α とリガンドの結合は著しい転写の活性化をもたらすが、PPAR δ の場合には、活性化の程度は PPAR α に比べて低いことも明らかにされている⁸⁾。

すなわち、食事として供給された脂肪酸は吸収細胞内で PPAR のリガンドとしてはたらき、PPAR 応答領域をもつビタミン A/脂肪酸吸収関連遺伝子の転写を平行して増大させるはたらきを示すとともに、PPAR δ に対する PPAR α の発現量を相対的に高めることによって、脂肪酸によるこれらの遺伝子の転写の増大をさらに増幅するようにはたらくものと考えられる。

コレステロール、胆汁酸の腸管吸収と核内受容体 LXR と FXR

細胞内のコレステロール濃度を一定に保つための調節機構としては、従来から、膜結合性の転写因子 sterol response element-binding protein (SREBP) が知られてきた¹⁰⁾。このものは、小胞体膜のコレステロール濃度のセンサーとしてはたらき、その濃度の低下に反応して膜から離れ核に移行することによって HMG CoA 還元酵素、HMG CoA 合成酵素、LDL 受容体の発現を正に調節する。最近、これとは全く別のコレステロール・胆汁酸の代謝調節機構が明らかにされつつある。その中心的な役割を果たすと期待される核内受容体が2つ発見された。liver X 受容体 (LXR α 、LXR β) は肝臓、小腸、腎臓、脂肪組織に局在して発現している核内受容体であり、リガンドとして 22(R)-hydroxycholesterol などのオキシステロールを結合する。LXR は RXR とのヘテロダイマーをとして cholesterol 7 α -hydroxylase (Cyp 7A) 遺伝子の転写制御領域 (LXRE) に結合し、この遺伝子の転写を正に調節することにより、コレステロールから胆汁酸への代謝を促進する作用を持つ¹¹⁾。さらに、一群の ATP-binding cassette transporter (ABCA1, ABCG5/G8) も LXR の標的遺伝子として発現調節を受けることが明らかにされてきた。これらの膜結合性の脂質輸送体は肝臓だけでなく小腸にも発現しており、コレステロールの管腔内への排出によりコレステロールおよび植物性ステロールの腸管吸収速度を調節する機能を持つ

分子として注目を浴びている¹²⁾¹³⁾。

また、ファルネソイド X 受容体 (FXR) は昆虫の蛹化を促進するステロイドホルモンであるファルネシル誘導体エクジソンの受容体と類似していることから命名されたものであるが、その後、本来のリガンドは胆汁酸であることが明らかになった。FXR は肝臓、小腸、腎臓、副腎に限局して発現しており、回腸においては、胆汁酸結合タンパク質 (IBABP) の転写制御領域に存在する AGGTCA のパルンドローム1型のエレメントに RXR とヘテロダイマーを形成して結合し、胆汁酸結合タンパク質の発現を正に調節している¹¹⁾。さらに、肝臓では FXR は胆汁酸のセンサー分子として働き、Cyp 7A 遺伝子の転写を抑制することにより、胆汁酸産生のフィードバック調節を行っていると考えられている¹¹⁾。LXR および FXR の転写活性化能は RXR のリガンドによっても亢進するので、コレステロール・胆汁酸の代謝にはビタミン A によるシグナル伝達の影響を受けることも想定される。

これまで見てきたように、脂肪酸、ビタミンA、コレステロールなどの脂溶性栄養素の腸管吸収に関与する機能性タンパク質群は、脂溶性分子そのもののシグナルによって核内受容体を介して調節されていることが推定される。核内受容体を介した転写の調節という原理は、これまでホルモンの作用機構の研究から明らかにされ、最近ではビタミンの作用機構にも拡大されつつある。これが、脂質を含めた栄養素一般にまであてはまる概念になりうるか、実験的な知見をさらに積み重ねることによって明らかにしていく必要がある。

[参考文献]

- 1) 武藤泰敏(ほか):消化・吸収 -基礎と臨床-, 第一出版 (2002)
- 2) 梅園和彦:最新医学, **53**, 350 (1998)
- 3) Goda, T., Yasutake, H. and Takase, S.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1200**, 34 (1994)
- 4) Takase, S., Tanaka, K., Suruga, K., Kitagawa, M., Igarashi, M. and Goda, T.: *Am. J. Physiol.*, **274**, G626 (1998)
- 5) Suruga, K., Mochizuki, K., Kitagawa, M., Goda, T., Horie, N., Takeishi, K., and Takase, S.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **362**, 159 (1999)
- 6) Suruga, K., Mochizuki, K., Suzuki, R., Goda, T. and Takase, S.: *Eur. J. Biochem.*, **15**, 70 (1999)
- 7) Kersten, S., Desvergne, B. and Wahli, W.: *Nature*, **405**, 421 (2000)
- 8) Mochizuki, K., Suruga, K., Yagi, E., Takase, S. and Goda, T.: *Biochim. Biophys. Acta*, **1531**, 68 (2001)
- 9) Mochizuki, K., Suruga, K., Kitagawa, M., Takase, S., and Goda, T.: *Arch. Biochem. Biophys.*, **398**, 41 (2001)
- 10) Brown, M. S. and Goldstein, J. L.: *Cell*, **89**, 331 (1997)
- 11) Repa, J. J. and Mangelsdorf, D. J.: *Curr. Opin. Biotech.*, **10**, 557 (1999)
- 12) Lu, K., Lee, M.-H. and Patel S. B.: *TRENDS Endocr. Metab.*, **12**, 314 (2001)
- 13) Lu, T. T., Repa, J. J. and Mangelsdorf, D. J.: *J. Biol. Chem.* **276**, 37735 (2001)