

## ビタミンの入りがわかった！

### 1. 発表者：

- 高田 龍平（東京大学医学部附属病院 薬剤部 講師）  
山梨 義英（東京大学医学部附属病院 薬剤部 助教）  
小西 健太郎（東京大学大学院 薬学系研究科 修士課程2年；当時）  
鈴木 洋史（東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆血液凝固に関わるビタミンKという必須栄養素の消化管での吸収を、コレステロールを輸送するタンパク質として知られるNPC1L1が主に担っていることを発見しました。
- ◆脂質異常症治療薬として使用されているNPC1L1阻害剤はビタミンKの吸収不全を引き起こし、ほぼ全ての患者で抗血液凝固薬の作用を増強することを見出しました。
- ◆本成果は、これまで未解明であったビタミンKの吸収機構に関する初めての報告であるとともに、ビタミンの吸収阻害を介した新たな薬物相互作用メカニズムを提唱するものです。

### 3. 発表概要：

血液の凝固を活性化する作用を示すビタミン（注1）として古くから知られているビタミンK（VK）（注2）は、近年、骨粗鬆症や動脈硬化症の予防・治療に効果があることが報告されるなど、その多様な生理機能に注目が集まっています。VKは私たちの体内では作ることができないため、主に食物から摂取しています。しかし、その消化管での吸収のメカニズムについては未解明のままでした。

東京大学医学部附属病院薬剤部の高田龍平講師、山梨義英助教、小西健太郎大学院生（当時）、鈴木洋史教授らのグループは、コレステロールの吸収を担うトランスポーター（注3）であるNPC1L1が、VKの消化管での吸収も担うことを世界で初めて見出しました。血液中のコレステロールなどが増えすぎてしまう脂質異常症の治療薬として使用されているNPC1L1阻害剤のエゼチミブ（注4）は、抗血液凝固薬のワルファリン（注5）と併用されると、ワルファリンの作用を増強することが報告されていましたが、その機序は不明でした。今回の発見をもとに、この薬物相互作用（注6）について検討を行ったところ、エゼチミブによるVKの吸収阻害が原因であることが明らかとなりました（図）。

本研究の成果は、VKの消化管吸収や体内レベルの制御メカニズムのさらなる解明につながるとともに、ビタミンの吸収変動を考慮した適切な薬物治療・薬用量設定に貢献するものと期待されます。

### 4. 発表内容：

#### 【研究の背景】

ビタミンK（VK）は肝臓においてビタミンKサイクル（注7）を循環することで、血液凝固因子を活性化し、血液凝固活性化作用を示すことが知られています（図）。近年になり、VKが骨形成や動脈壁の石灰化抑制にも関わっていることが示されるなど、多様な生理的重要性が見出されています。臨床的側面からもVKの生理作用は注目されており、新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防にはVKのシロップ剤が投与されています。また、抗血液凝固薬ワルファリンは、肝臓におけるビタミンKサイクルを阻害することで血液凝固因子の活性化を抑制し、血

が固まりにくくする作用があるため、血栓塞栓症の予防に広く用いられています（図）。このように、きわめて重要な栄養素である VK ですが、私たちは VK を体内で産生することができないため、食物からの摂取が必須です。しかしながら、消化管における VK の吸収メカニズムについては未解明のままです。現在までに、（１）VK の消化管吸収にはコレステロールと同様に胆汁（注 8）が必要であること、（２）VK の吸収部位がコレステロールトランスポーターである NPC1L1 の発現部位と一致して小腸上部であること、（３）NPC1L1 阻害剤である脂質異常症治療薬エゼチミブとワルファリンに関する薬物相互作用が報告されていることから、本研究グループは、VK の消化管吸収を NPC1L1 が担うという仮説のもと、研究を進めました。

### 【研究内容】

まず、NPC1L1 によりビタミン K (VK) が細胞内に取り込まれるか否かを検討するため、NPC1L1 を発現させた培養細胞を用いて VK の輸送実験を行いました。その結果、NPC1L1 を発現させた細胞は、対照群の細胞と比べて約 4 倍の VK 取り込み活性を示しました。また、この VK 輸送がエゼチミブにより阻害されたことから、NPC1L1 がエゼチミブ感受性の VK 取り込みを担うことが示されました。

そこで、マウスを用いて VK の消化管吸収に対する NPC1L1 の生理的役割を検討しました。その結果、NPC1L1 遺伝子を欠損したマウス（NPC1L1 遺伝子欠損マウス）の VK 吸収量は、対照群である野生型マウスと比較して約 75%も減少していました。また、野生型マウスにエゼチミブを投与すると、NPC1L1 遺伝子欠損マウスと同程度にまで VK 吸収量が低下しました。これらの結果から、生体における VK 吸収の大部分が NPC1L1 依存性・エゼチミブ感受性経路によるものであることが明らかとなりました。

これらの発見から、エゼチミブの VK 吸収阻害による肝臓中 VK 濃度の低下が、これまで機序不明であったエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用（血液凝固時間の延長）を説明しうると考え、ラットへの薬物投与実験を行いました。その結果、ワルファリン単独投与群（以下、単独投与群）に比べて、エゼチミブとワルファリンの併用群（以下、併用群）においてより顕著な血液凝固時間の延長が観察されると同時に、肝臓中 VK 濃度は併用群において単独投与群よりも低下していました。ここで、VK の投与により併用群の肝臓中 VK 濃度を単独投与群と同程度まで回復させると、併用群における血液凝固時間は単独投与群と同程度まで短縮しました。これらの結果から、エゼチミブとワルファリンの薬物相互作用は、エゼチミブによる VK 吸収阻害に起因する肝臓中 VK 濃度の低下によることが示されました。

さらに、個別の報告例のみであったエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用について、その発生頻度および程度を東京大学医学部附属病院の電子カルテ情報を用いて調査しました。なお、本調査は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認のもと、病院受診時の包括同意に基づいて実施されました。その結果、ワルファリンを服用していた解析対象者 42 名中 37 名において、エゼチミブの服用の前後で血液凝固時間が延長していました。この結果は、両薬物間の相互作用がほぼ全ての患者に起こり得ることを示しており、特異体質的なものではなく、VK の吸収阻害により誰にでも生じるものと考えられました。また、治療域が狭く細かな薬用量調整が必要なワルファリン療法にも重要な知見となりました。

### 【社会的意義・考察】

本研究は、ビタミン K (VK) の消化管吸収を担うトランスポーターを明らかにした初めての報告として、生理学的・栄養学的に重要な発見であるとともに、ビタミンの吸収阻害を介した新たな薬物相互作用メカニズムを提唱する、薬理的・薬物治療学的観点からも重要な成果で

す。基礎研究の発見をもとに、臨床現場で問題となっている薬物相互作用のメカニズムを解明した本研究は、基礎と臨床を橋渡しするトランスレーショナルリサーチの側面からも意義が大きいといえます。本研究の成果は、VKの体内動態制御メカニズムのさらなる解明や、ビタミンの吸収変動を考慮した適切な薬物治療・薬用量設定に貢献するものと期待されます。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：*Science Translational Medicine*

論文タイトル：NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy

著者：高田龍平\*<sup>†</sup>、山梨義英\*、小西健太郎\*、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、鈴木洋史<sup>†</sup>（\*共同筆頭著者、<sup>†</sup>共同責任著者）

DOI 番号：10.1126/scitranslmed.3010329

## 6. 注意事項：

日本時間 2月19日（木）午前4時（米国東部時間 2月18日（水）午後2時）以前の公表は禁じられています。

新聞掲載は 19日（木）朝刊以降解禁となりますのでご注意ください。

## 7. 問い合わせ先：

<研究内容に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 薬剤部

講師 高田 龍平（たかだ たっぺい）

電話：03-3815-5411（内線 37514） E-mail：tappei-tky@umin.ac.jp

助教 山梨 義英（やまなし よしひで）

電話：03-3815-5411（内線 34805） E-mail：yoshihide-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問い合わせ先>

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター

担当：小岩井、渡部

電話：03-5800-9188（直通） E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

## 8. 用語解説：

（注1）**ビタミン**：生物が正常な生理機能を営むために必要な有機化合物。必要量は微量だが、体内で作られず、外部から取り込まなければならない必須栄養素である。水および脂（油）への溶けやすさに応じて、「水溶性ビタミン」と「脂溶性ビタミン」に大きく分けられる。

（注2）**ビタミンK**：脂溶性ビタミンの1つ。緑黄色野菜や豆類に含まれるほか、一部、腸内細菌（納豆菌など）により産生され、体内に供給される。

（注3）**トランスポーター**：細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と中の物質（栄養素、薬物、毒物など）の輸送を担うタンパク質の総称。近年、尿酸やグルコース、コレステロールな

どのトランスポーターの阻害剤が、高尿酸血症・痛風や糖尿病、脂質異常症の治療薬として使われるなど、薬効標的分子としても注目されている。

(注4) エゼチミブ： 消化管において NPC1L1 によるコレステロールの吸収を選択的に阻害するという新規作用機序で、脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）に効果を示す薬物。現在、日本を含めて世界 90 カ国以上で臨床使用されている。

(注5) ワルファリン： 肝臓においてビタミンK 依存性の血液凝固因子の活性化を抑制し、血が固まりにくくする作用を持つため、血栓塞栓症の治療および予防に繁用されている薬物。ワルファリンの治療域は非常に狭く、臨床においては細かな薬用量調節が必要である。

(注6) 薬物相互作用： いわゆる薬と薬の飲み合わせのことで、飲み合わせが悪いと、薬が効きすぎて副作用が出やすくなったり、逆に薬が効かなくなったりすることがある。

(注7) ビタミンK サイクル： ビタミンK が細胞内の酵素により、還元型（活性型）→酸化型（不活性型）→還元型（活性型）というように循環・再利用されるシステム。肝臓において還元型ビタミンK は血液凝固因子を活性化する。

(注8) 胆汁： 肝臓から消化管に分泌される液体。コレステロールや脂溶性ビタミンなどの吸収を助ける働きがある。

## 9. 添付資料：

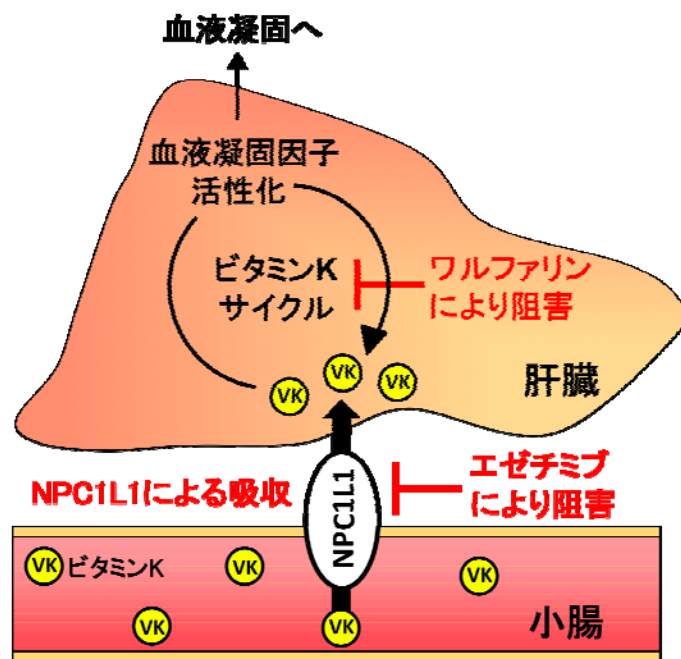


図. ビタミンKの消化管吸収とビタミンKサイクル