

「ビタミン C を脳に届ける運び屋を発見—必須栄養素研究における長年の謎を解明」

1. 発表者：

宮田 大資（東京大学 大学院薬学系研究科 博士後期課程 大学院生（研究当時）／
東京大学医学部附属病院 薬剤部 助教（現））
豊田 優（東京大学医学部附属病院 薬剤部 研究員）
高田 龍平（東京大学 医学部 講師／東京大学医学部附属病院 薬剤部 第一副部長）
鈴木 洋史（東京大学 医学部 教授／東京大学医学部附属病院 薬剤部 部長）

2. 発表のポイント：

- ◆ 抗酸化作用をはじめ、様々な生理活性を持つ必須栄養素であるビタミン C を血液中から脳に届ける膜輸送体を発見し、ビタミン C 排出タンパク質：VCEP と命名しました。
- ◆ CRISPR/Cas9 法で作出したマウスなどを用いた詳細な解析により、これまで実体が謎に包まれていた「細胞内から細胞外への輸送を担う排出型のビタミン C 輸送体」を初めて見いだすことに成功した、生物学的にも重要な発見です。
- ◆ 本成果は、長らく未解明であったビタミン C の脳移行（血液中から脳への移動）を司る分子機構に関する重要な報告であり、ビタミン C が脳機能に与える影響のさらなる解明にもつながると期待されます。

3. 発表概要：

ビタミン（注1）の中でもビタミン C（注2）は、誰もがその名を聞いたことのある有名な栄養素の一つです。生存に必須である一方、ヒトは体内でビタミン C を作ることができないため、この物質を食べものから摂取する必要があります。ところが、からだの隅々にビタミン C を行き渡らせる仕組みの全容は明らかになっていません。特に、脳はビタミン C を豊富に含む臓器でありながらバリア組織を形成する細胞によって血液と隔てられているため、血液からその細胞内に取り込んだビタミン C を脳側へと排出する分子機構が存在するはずですが、その分子実体は長年にわたって同定されていませんでした。

研究グループは、培養細胞や遺伝子欠損マウス（注3）を用いた実験などから、膜輸送体（注4）の一つである SLC2A12 トランスポーター（注5）が血液から脳へのビタミン C 供給に重要な役割を果たすことを見だし、「ビタミン C 排出タンパク質：VCEP」（注6）と名付けました（図1）。これまで、ビタミン C 輸送体については取り込み型しか知られていませんでしたが、この発見は、細胞内から細胞外への輸送を担う排出型輸送体を世界で初めて同定したのもでもあり、生理学の発展にも貢献する重要な成果であると考えられます。

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業などの支援によって行われたものであり、日本時間 1 月 14 日に Cell Press が発行する米国科学雑誌 *iScience* にて発表されました。

4. 発表内容：

【研究の背景】

ビタミン C は様々な生理活性を持つ必須栄養素として広く知られており、壊血病予防因子としての役割などが有名です。ところが、これまでの研究はその生理作用や抗酸化物質としての

性質に着目したものがほとんどで、ビタミン C の体内動態（体内に入ってから消費・排泄されるまでの一連の動き）を制御する分子機構についてはあまり研究されていませんでした。

水溶性の物質であるビタミン C は、生理的条件下ではアニオン（注7）として存在するため、細胞膜を受動的に通過することができません。そのため、ビタミン C を基質とする膜輸送体（トランスポーター）タンパク質が、その体内動態制御においてきわめて重要な役割を果たしています。ヒトにおいて生理的に重要なビタミン C 輸送体は、ナトリウム依存性ビタミン C トランスポーター（SVCT トランスポーター）（注8）として SVCT1 と SVCT2 の2種類が同定されているのみであり、いずれも細胞外から細胞内へのビタミン C 輸送を担う取り込み型の輸送体です。そのため、細胞を横断するビタミン C 輸送においては、これらの輸送体と対になって細胞内から細胞外へのビタミン C 輸送を担う排出型の輸送体が必要となりますが、その分子実体は未解明のままです。本研究は、この謎を明らかにすることを目的としたものです。

【研究内容】

研究グループは、脳へのビタミン C 供給経路に着目しました。脳（中枢）は、関門組織（血液脳関門や血液脳脊髄液関門）と呼ばれるバリア組織によって循環血液から隔離されており、ビタミン C の血液から脳への移行については、血液脳脊髄液関門を形成する脈絡叢（注9）を経由する経路が重要であることが報告されていました。そこで、「脈絡叢を構成する上皮細胞では、血液側の細胞膜上におけるビタミン C の入口として SVCT が機能しており、その反対側（脳脊髄液側）の細胞膜上には、出口として機能する未知の排出型ビタミン C 輸送体が存在するはず」との考えのもと、研究を進めました。そして、既知の情報などを注意深く精査・分析した結果、脈絡叢に発現する遺伝子のなかから、目的の候補因子として *SLC2A12* 遺伝子を見いだしました。

まず *SLC2A12* タンパク質がビタミン C を輸送するかどうかを、培養細胞を用いた実験で調べました。（放射線を出す特殊な）ビタミン C をあらかじめ取り込ませた細胞を用いて、細胞内から細胞外への輸送を評価する独自の輸送活性測定法を開発し、*SLC2A12* タンパク質がビタミン C の排出を担うことを突き止めました（図2）。次に、この遺伝子を欠損したマウスを解析したところ、血液中のビタミン C 濃度には違いがなかったものの、脳におけるビタミン C 濃度が通常のマウスと比べて半分程度にまで大きく低下していました（図3A）。さらに、この遺伝子欠損マウスでは、脳脊髄液（注10）におけるビタミン C 濃度が大幅に低下していた一方で（図3B）、脈絡叢中のビタミン C 濃度は大きく上昇（図3C）していました。これは、ビタミン C が脈絡叢→脳脊髄液間をうまく移動できなくなっていることを示す結果であり、脈絡叢からのビタミン C の出口が失われていることが分かりました。つまり、*SLC2A12* タンパク質が脈絡叢から脳脊髄液（脳側）へのビタミン C 排出を担っており、この輸送が血液から脳へのビタミン C 供給にとって生理的に重要な経路であることが明らかになったのです（図1）。これらの一連の結果により、細胞外へのビタミン C 排出を担う輸送体を世界で初めて同定できたことから、「ビタミン C 排出タンパク質：VCEP」と名付けました。

【社会的意義・今後の予定】

脳はからだのなかでもビタミン C 濃度が特に高く維持されている臓器であり、抗酸化作用や補酵素としての多彩な生理活性などを踏まえ、ビタミン C が脳機能の維持に重要な役割を果たしている可能性は高いと信じられてきました。しかし、脳特異的にビタミン C 濃度を低下させる適切な動物モデルがなかったこともあり、ビタミン C が脳機能（ひいては神経疾患）にどのような影響を与えるのかについては、意外にも知見が少ないのが現状です。今回研究グループ

が作出した *Slc2a12* (*Vcep*) 遺伝子欠損マウスは、脳のビタミン C 濃度が大きく低下するはじめての動物モデルでもあり、驚くべきことに通常の成体マウスと比べて脳が軽い (図 3D) という特徴を示しました。本成果を糸口として、脳におけるビタミン C の重要性の包括的な理解が進むことで、生理学のみならず、栄養学や神経科学分野のさらなる発展にもつながることが期待されます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*iScience*」 (オンライン版：1月13日 (米国東部標準時))

論文タイトル：Identification of an exporter that regulates vitamin C supply from blood to the brain

著者：宮田大資^{1†}、豊田 優^{1†}、高田龍平^{1*}、平木俊光²、窪田 優¹、重澤龍一郎¹、
小山隆太²、池谷裕二²、鈴木洋史^{1*} (†共同筆頭著者、*共同責任著者)

¹ 東京大学医学部附属病院 薬剤部 ² 東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

DOI 番号：10.1016/j.isci.2021.103642

アブストラクト URL：https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103642

6. 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

高田 龍平 (たかだ たっぺい) 講師

豊田 優 (とよだ ゆう) 研究員

<広報担当者連絡先>

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：渡部、小岩井

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

7. 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のうち、必要量は微量ながらも、体内で合成できないために外部から取り込まなければならない必須栄養素のこと。

(注2) ビタミンC：水溶性ビタミンの一種。抗酸化物質として体内の酸化還元反応に関わる以外にも多様な生理作用を持っており、コラーゲンの合成に欠かせない補酵素としての役割なども知られています。欠乏状態は壊血病として有名であり、その予防因子として発見されたことから、アスコルビン酸：抗 (anti-) 壊血病 (scorbutic) の酸 (acid) とも呼ばれています。

(注3) 遺伝子欠損 (ノックアウト) マウス：目的とする遺伝子機能を人為的に破壊し失わせたマウスのこと。本研究では、ノーベル賞の受賞対象となった技術である CRISPR/Cas9 法を用いて作出した *Slc2a12* (*Vcep*) 遺伝子欠損マウス (2種類：#1 と #2) を解析に使用しました。

(注4) 膜輸送体 (トランスポーター)：細胞膜などの生体膜に存在し、膜の外と内の物質 (栄養素、生体内物質や薬物、およびそれらの代謝物など) の輸送を担うタンパク質の総称。

(注5) SLC2A12 トランスポーター：SLC2A12 は「Solute carrier family 2 member 12」の略称。GLUT12 とも呼ばれ、細胞内から細胞外方向あるいは細胞外から細胞内方向に働く、双方向性の物質輸送を担う輸送体であることが知られています。発表者らによるこれまでの研究から、生理的に重要な尿酸輸送体でもあることが見いだされていました。

関連文献：Toyoda, Takada, Miyata *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 117(31):18175-7.

(注6) VCEP：「Vitamin C efflux protein (ビタミンC 排出タンパク質)」の略称。

(注7) アニオン：負電荷を帯びたイオンのこと。

(注8) SVCT トランスポーター：SVCT は「Sodium-dependent vitamin C transporter」の略称。ナトリウムイオンの細胞内の濃度差を駆動力に、細胞外から細胞内へのビタミンC 輸送 (取り込み) を担うことが知られています。ビタミンC の組織移行制御に関わる輸送体は SVCT1 と SVCT2 の2種類が知られるのみであり、細胞を横断するビタミンC 輸送に必要な排出型の輸送体の分子実体は不明でした。脈絡叢における SVCT2 の発現、*Svct2* 遺伝子欠損マウスにおいて脳内ビタミンC 濃度が著しく低下するといった過去の文献情報を踏まえ、脈絡叢を構成する上皮細胞では、血液側の細胞膜上におけるビタミンC の入口として SVCT2 が機能していると考えられています。

(注9) 脈絡叢：脳内を満たす体液である脳脊髄液を産生し、脳室に分泌する器官のこと。脈絡叢上皮細胞は、毛細血管の血管内皮細胞とともに血液脳脊髄液関門 (血液から脳脊髄液へ移行する物質を選択・制限するバリアのこと) を形成しています。

(注10) 脳脊髄液：脳や脊髄の周囲に存在する体液であり、脈絡叢から産生されます。CSF (Cerebrospinal fluid の略) とも呼ばれ、血液とは厳密に隔てられています。

8. 添付資料：

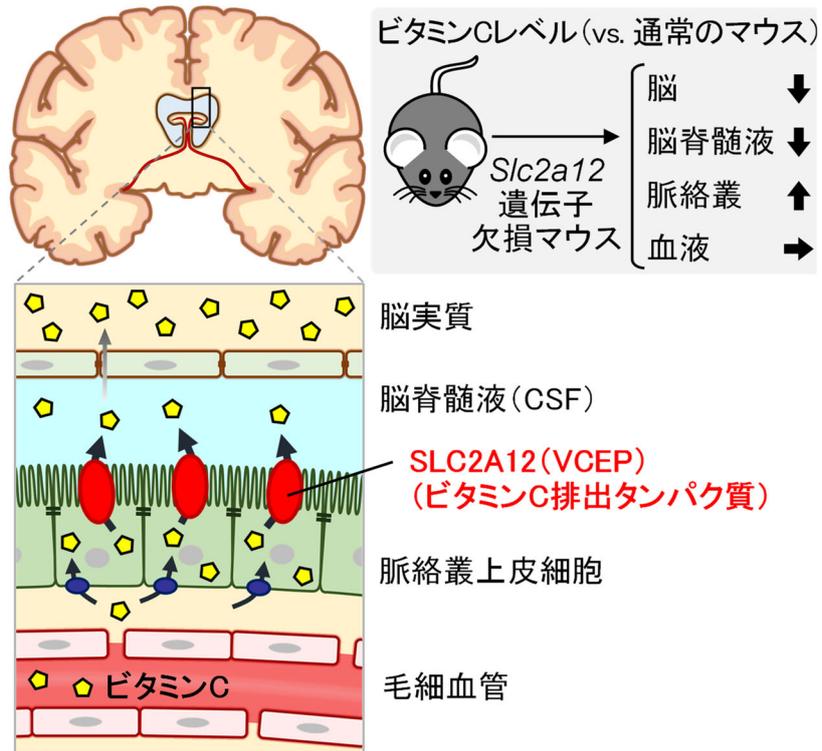


図1 本研究の概要：脳へのビタミンC供給を担う生理的に重要なビタミンC輸送体の発見

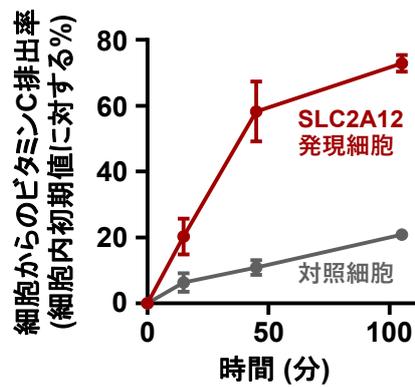


図2 SLC2A12によるビタミンC排出活性

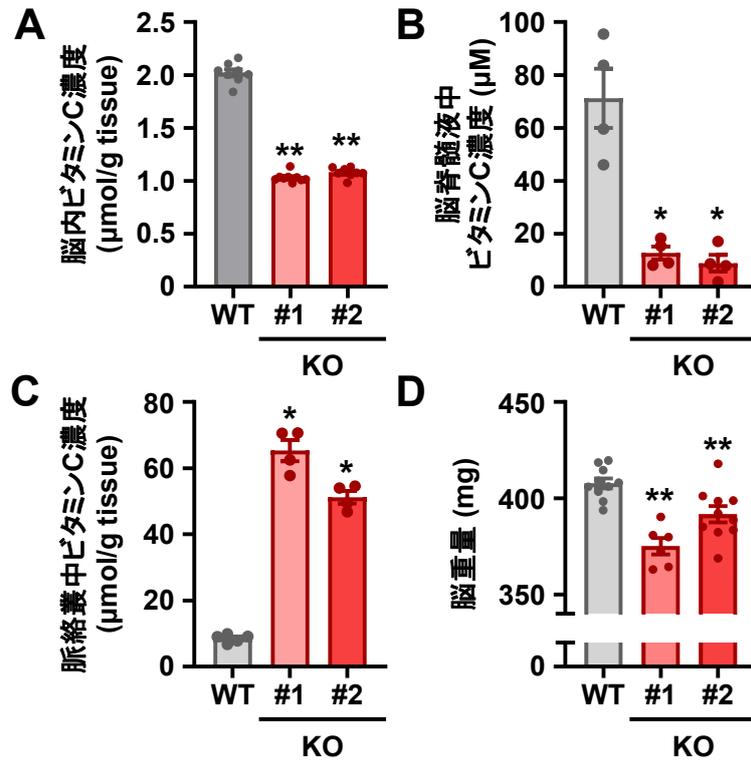


図3 2種類 (#1、#2) の *Slc2a12* 遺伝子欠損マウス (KO) の解析結果：脳 (A)、脳脊髄液 (B)、脈絡叢 (C) におけるビタミン C 濃度、および、脳重量 (D) を通常のマウス (WT) と比較した