

〈総説〉

## ビタミンAの吸収と体内輸送ならびに輸送蛋白質

<sup>1)</sup>千葉科学大学危機管理学部<sup>2)</sup>東邦大学医療センター大橋病院臨床検査部<sup>3)</sup>城西国際大学薬学部渭原 博<sup>1)</sup>、木内幸子<sup>1)</sup>、谷あすか<sup>2)</sup>、西口慶一<sup>3)</sup>

### はじめに

ビタミン学 (Vitaminology) は90分1コマから2コマで講義されるが、脂溶性ビタミン4種類、水溶性ビタミン9種類を限られた時間内で教育・受講するのは極めて難しい。例えば、学生に「ビタミンAについて知っていること」を問うと、「夜盲症」、「ニンジン」の回答がある。上級の学生では「妊婦では過剰症に注意」の回答もあるが、栄養と健康を理解するには乏しい知識である。夜盲症は病態、ニンジンは食事からの供給源、妊婦の過剰症に注意は耐用上限量に関わる知識であり、体系的な学習が求められる。本稿では、ビタミンAの吸収と体内輸送ならびに輸送蛋白質について最新の科学的知見を解説する。

### ビタミンAの供給源

ビタミンAの前駆体 (プロビタミンA) であるβ-カロテンが柑橘類 (ミカン) や緑黄色野菜 (ニンジン、トマト、ほうれん草、カボチャ) に多く含まれることはよく知られている。ヒトはビタミンAの供給源として、植物性食品からはβ-カロテンなどのカロテノイドから摂取している。温州ミカンにはβ-クリプトキサンチンが多く含まれるが、これらカロテノイドも体内でβ-カロテンとなって利用される。米国では一日に必要なビタミンAの40%を植物性食品から摂取しているが、わが国では60% (令和元年国民健康・栄養調査) である。その他の供給源は動物性食品 (豚レバー、鶏レバー、ウナギ、バター、鶏卵) からレチニルエステルとして摂取される。すなわち、食品中の

ビタミンAの形態は植物性食品では「カロテノイド」、動物性食品では「レチニルエステル」である。

### A ビタマーの生理的機能と過剰症

ビタミンの誘導体をビタマー (vitamer) という。Aビタマーにはレチノール (アルコール性水酸基をもつ:  $-\text{CH}_2\text{OH}$ )、レチナール (アルデヒド基をもつ:  $-\text{CHO}$ )、レチノイン酸 (カルボキシル基をもつ:  $-\text{COOH}$ ) があり、レチノールに脂肪酸が結合したのがレチニルエステルである。生理的機能を有するAビタマーはレチナールとレチノイン酸である。レチノールとレチニルエステルは体内を輸送される時の形態であり、レチノールは需要細胞に輸送されると、レチナールさらにレチノイン酸となり生理的機能を発揮する。レチナールは光の明暗を感知する視覚に働き、レチノイン酸はモルフォゲン分子として細胞分化、増殖、発生、免疫などの生命機能を制御している。皮膚および粘膜の構造維持にもレチノイン酸が必要である (皮膚の健康を保つ効果)。

昭和初期 (1994年4月) のニュース (YouTube) に、潜水艦の乗組員が食後に薬瓶の錠剤を服用している映像がある。ビタミンB (脚気予防のB<sub>1</sub>だと思われる) と肝油 (ビタミンA) と解説されている。肝油にはレチニルエステルが豊富に含まれ夜間視力を助ける。一方、エピジェニック研究 (DNAの塩基配列を変えずに細胞が遺伝子の働きを制御する仕組みを研究する学問) では、母体栄養は胎児の健康に影響を与えることが明らかにされている。低出生体重児では血漿レチノール濃度が低く胎児

腎形成不良（ネフロン数が少ない）があり、将来の高血圧症との関わりが示唆されている。日本人の食事摂取基準では、妊娠後期には胎児の発育を考えビタミンAを多く含む食品を食べよう奨めている。ネフロン数は胎齢5~6ヵ月で片腎100万に達し、胎齢9ヵ月まで生成が続く。ネフロン前駆細胞の分化にレチノールから代謝されたレチノイン酸が必要であるが、過剰症は胎児に催奇形を起こすので耐容上限量を意識しながらビタミンAを摂らなければならない。

北極圏の生態系の頂点捕食者であるホッキョクグマは肝臓に多量のビタミンA（レチニルエステル）を貯蔵している（ビタミンAの流れは、魚やイカ→アザラシ→ホッキョクグマとなる）。肝臓を食べた北極探検隊に急性ビタミンA中毒の報告がある。一方、 $\beta$ -カロテンには抗酸化機能が知られている（有用効果）。果物や野菜からの $\beta$ -カロテンは多量に摂取しても体内でのレチナールへの変換が制限されるので安全とされているが、サプリメント（添付文書の5倍量の連日摂取）による肝機能障害と皮膚の黄染を呈した症例がある（未公開事例）。皮膚の黄染は「黄疸」あるいは「柑皮症」が考えられる。柑皮症は拒食症(Low T3症候群)

の患者にも散見される。甲状腺ホルモンは $\beta$ -カロテンのレチナールへの変換を遺伝子レベルで調節している（T3が低いと $\beta$ -カロテンは代謝されずに血中に停留・蓄積して皮膚を黄色に染める）。さらに $\beta$ -カロテンの多量摂取は肺がんリスクを増大させる。視機能を改善する効果のあるブルーベリーサプリメントにも、 $\beta$ -カロテンを添加している商品があるので服用には注意が必要である。

### 小腸でのビタミンAの吸収

動物性食品中のレチニルエステルは隣酵素（retinyl ester hydrolases）により消化されてレチノールとなって小腸絨毛から吸収される<sup>1)</sup>。小腸絨毛上皮細胞におけるレチノールの受容体やトランスポータは良く分かっていないが、細胞内レチノール結合蛋白タイプ2（cellular retinol-binding protein type 2 : CRBP2）に結合したレチノールが腸細胞（enterocyte）の中を輸送され、エステル化酵素LRAT（lecithin-retinol acyltransferase）によりレシチンの $\beta$ 位のパルミチン酸を用いて再エステル化される（図1）。リン脂質であるレシチンは、パルミチン酸を多く含み、再構築されるレチニルエステルは

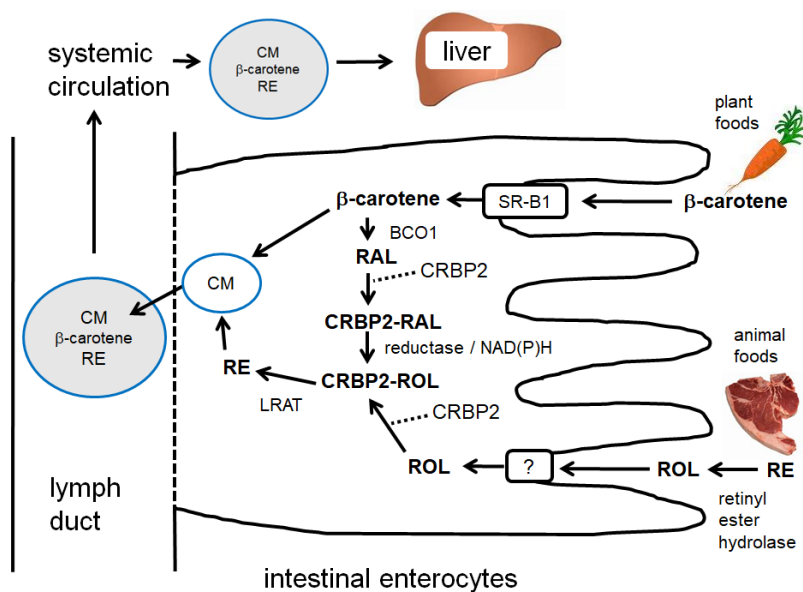


図1 小腸微絨毛におけるビタミンAの吸収

ROL（レチノール）、RAL（レチナール）、RE（レチニルエステル）、CM（カイロミクロン）、SR-B1（SR-B1受容体）、CRBP2（細胞内レチノール結合蛋白タイプ2）、BCO1（ $\beta$ -カロテン開裂酵素）、LRAT（エステル化酵素）

レチニルパルミテートである。レチニルパルミテートはカイロミクロンのコアに取り込まれる。カイロミクロンはリンパに吸収され左鎖骨下静脈より体循環に入り肝臓へ輸送される。菜種油などのオレイン酸を多く含む脂質を摂っても、血中濃度はレチニルパルミテート≫レチニルステアレート>レチニルオレートの順になる

一方、植物性食品中のβ-カロテンは小腸絨毛上皮細胞のSR-B1 (scavenger receptor class B member 1) 受容体から吸収される<sup>1)</sup>。SR-B1は肝臓におけるHDL (高比重リポ蛋白質) の受容体でもある。腸細胞に吸収されたβ-カロテンは、β-carotene 15-15'-oxygenase (BCO1)により2分子のレチナールに開裂する。次いで、CRBP2に結合してCRBP2-レチナールとなる。CRBP2はレチノールとレチナールの、どちらも結合・輸送できる。CRBP2-レチナールは、酵素的 (retinaldehyde reductase) にNAD(P)Hエネルギーで還元されてCRBP2-レチノールとなり、次いで、LRATによりエステル化されカイロミクロンに取り込まれる。なお、腸細胞に吸収されたβ-カロテンの30%は、レチナールにならずにカイロミクロンに取り込まれる。これが血中β-カロテンの由来である。近年の

研究では、小腸におけるβ-カロテンの吸収に関わる蛋白質 (受容体) の発現に遺伝的個人差があり、取り込みの低いもの (low responder) では、多量のβ-カロテンを摂取しても血中濃度は上昇しない<sup>2)</sup>。また、BCO1にも遺伝子多型 (一塩基多型: SNPs) が知られている。欧米人ではβ-カロテンをレチナールに変換するBCO1に活性が抑制される遺伝子 (コード領域) 型が多い<sup>3)</sup>。日本人では活性の高いワイルドタイプの遺伝子型頻度が高く、植物性食品からのビタミンAの摂取が多い食生活に適している。肉食系のネコなどはBCO1遺伝子を発現していないので、レチニルエステルを含む動物性食品がビタミンAの供給源となる。

### 肝臓でのビタミンAの輸送

体循環に入ったカイロミクロンはトリグリセリドが分解されカイロミクロンレムナントとなり、肝臓のアポE受容体に取り込まれる。エンドソームにおいて、レチニルエステルは肝性リパーゼにより水解されてレチノールとなり細胞内レチノール結合蛋白タイプ1 (CRBP1) に結合する (図2)。CRBP1はレチノールを肝実質細胞 (parenchymal cell) 内で

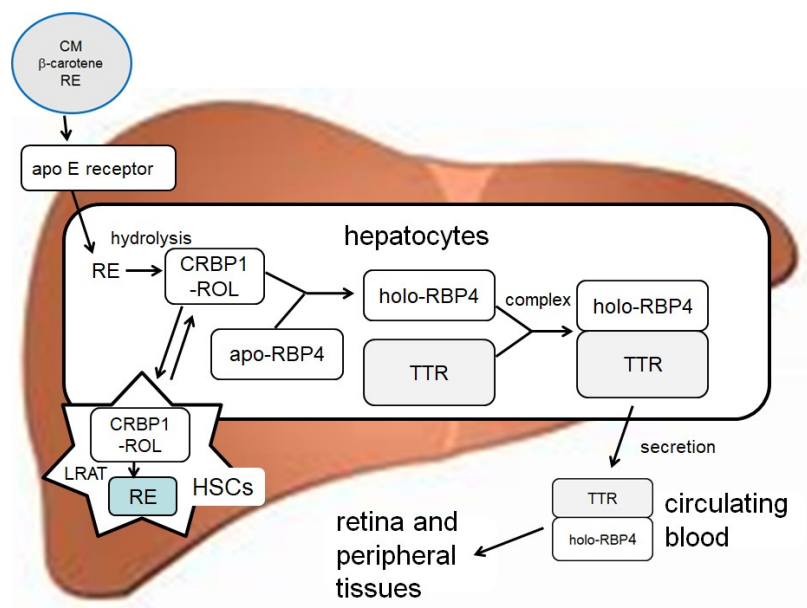


図2 肝臓でのビタミンAの輸送

ROL (レチノール)、RE (レチニルエステル)、CM (カイロミクロン)、CRBP1 (細胞内レチノール結合蛋白タイプ1)、LRAT (エステル化酵素)、PBP4 (レチノール結合蛋白4)、TTR (トランスサイレチン)、HSCs (肝星細胞)

輸送し、レチノールはレチノール結合蛋白4 (RBP4: 血漿RBP4とも言われる) に取り込まれる<sup>4,5)</sup>。次いで、ホロRBP4はトランスサイレチン (transthyretin, TTR: transporter of thyroxin and retinol) と複合体を形成して血液中に分泌され、需要組織にレチノールが輸送される。TTRはin vitroで2分子のRBP4を結合できるが、血漿中では1分子のRBP4との結合である。RBP4とTTRは肝細胞で産生される蛋白質である。それぞれの分子量はレチノール0.286 kDa、RBP4 21 kDa、TTR 55 kDaにあり、複合体を形成すると高分子となり糸球体濾過を受けることなく血液中を需要組織にレチノールを輸送できる。

一方、需要量を越えて摂取したビタミンAは、CRBP1-レチノールとなってDisse腔に移動し肝星細胞 (hepatic stellate cells: 伊東細胞) においてLRATによりエステル化されレチニルエステルとなる (脂質滴中に貯蔵される)。著者らの研究では、体重 77 kg の日本人男性は、肝臓に224日分のビタミンAをレチニルエステルとして貯蔵できる<sup>6)</sup>。ビタミンAの摂取量が不足すると貯蔵されたレチニルエステルはレチ

ノールに水解され、ホロRBP4-TTR複合体となって需要組織にレチノールを輸送する。

### 需要組織におけるビタミンAの利用

血液中を循環したホロRBP4-TTR複合体は需要細胞のSTRA6 (stimulated by retinoic acid 6) 受容体 (但し、肝臓はSTRA6受容体を発現していない) にホロRBP4 が結合する (図3)。需要細胞にレチノールを転送するとホロRBP4 はアポRBP4となりTTRから遊離する。アポRBP4は低分子なので糸球体濾過を受け尿中に排泄される。レチノールは需要細胞内をCRBP1に結合して輸送され、レチナール、レチノイン酸として利用される。ここでレチナールを結合するのがレチナール輸送蛋白、レチノイン酸と結合するのがレチノイン酸輸送蛋白と考えられている。眼の網膜視細胞ではレチナールは光受容体蛋白質であるロドプシンを形成する。シス型のレチナールがオプシンに親和性が高い。光吸収によりトランス型となるが異性化酵素によりシス型に戻り再利用される。一方、レチノイン酸は細胞の核内

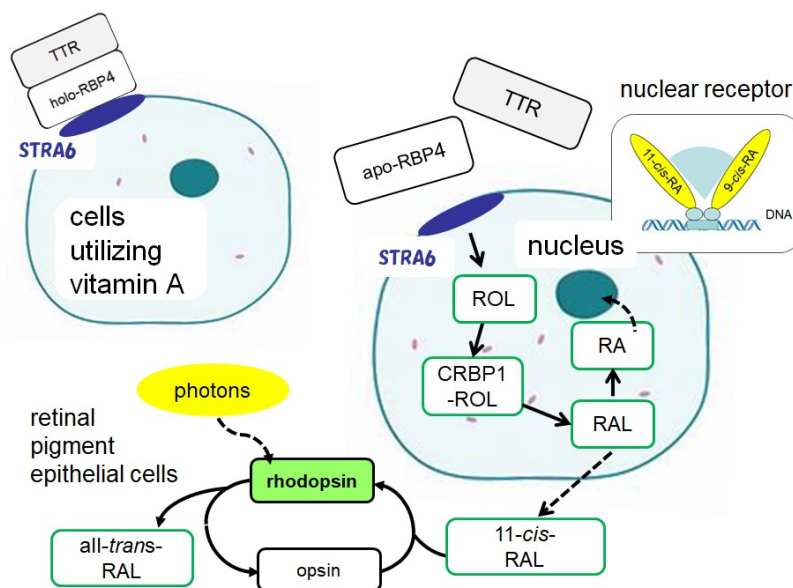


図3 需要組織におけるビタミンAの利用

PBP4 (レチノール結合蛋白4)、TTR (トランスサイレチン)、ROL (レチノール)、RAL (レチナール)、RA (レチノイン酸)、STRA6 (STRA6受容体)



受容体に結合して、前述したレチノイン酸の生理作用に関わる蛋白質や酵素の遺伝子発現を調節する。

その他、細胞内レチノール結合蛋白タイプ3 (CRBP3) が知られている。乳腺細胞においてCRBP3に結合したレチノールがLRATの作用を受けてレチニルエステルとなり母乳に含まれるとの報告(動物実験)<sup>7)</sup>、また、核内受容体PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ) との関わり(脂質代謝)を示唆する報告がある。

### 脂肪細胞で産生される RBP4

RBP4の一次構造は201のアミノ酸からなるが、N末端の1-18はシグナル配列である。血中には1-183アミノ酸 (full length) として分泌され、レチノール結合に必要なC-末端は-Asn-Leu-Leuである<sup>8)</sup>。アポRBP4は1-182アミノ酸 (C-末端は-Asn-Leu) である。尿細管障害患者の尿には1-182アミノ酸のアポRBP4、慢性腎臓病患者(糸球体障害)の血中には1-181アミノ酸のアポRBP4 (C-末端は-Asn) が増加する<sup>9)</sup> (1-182アミノ酸の報告もある<sup>9)</sup>)。ラット、ウサギ、イヌ、ウシ、チンパンジーのRBP4は、ヒトRBP4に80-99%の相同性にある(ニワトリは75%)。動物のRBP4もレチノール結合部位、血中輸送のためのトランスサイレチンと複合体を形成する部位、需要細胞のSTRA6受容体に結合する部位が必要なので相同性が高いと考えられている。

近年、脂肪細胞で産生されるRBP4が研究されている。RBP4は肝臓で70%、脂肪細胞(特に、内臓脂肪)で20%、腎臓で10%が産生される。いずれも10番染色体(10q23-24)にローカスがあり一次構造は同じである。しかし、内臓脂肪で産生されるRBP4にはアディポサイトカイン(アディポカイン)としての作用があり、その遺伝子にSNPsをもつ患者に肥満や2型糖尿病、インスリン抵抗性が散見される<sup>10,11)</sup>。血液中にはアポRBP4の型で分泌される。肝臓は十分量のビタミンAがあるのでホロRBP4を分泌するが、脂肪細胞へのビタミンAの供給は少ないのでアポRBP4が分泌される。

内臓脂肪で産生されるRBP4は、脂肪細胞で

のGLUT4 (glucose transporter 4) 遺伝子の発現をダウンレギュレーションする。このアポRBP4が血液中を流れ筋肉に到達すると筋肉でもGLUT4の発現が低下する。肝臓に流れると糖新生酵素(ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ)を活性化する。その結果、グルコースの細胞内への取り込みが低下して高血糖(耐糖能の低下)、インスリン抵抗性、肥満、2型糖尿病が惹起される<sup>12)</sup>。これら病態は腎機能(糸球体濾過)の低下に繋がり、その結果、血液中に内臓脂肪で産生されるアポRBP4が増加すると考えられている(仮説)。

### 結語

ビタミンAの吸収と体内輸送ならびに輸送蛋白質について解説した。副回路もあるが主たる輸送経路を記述した。細胞内でレチノールを輸送するのが細胞内RBP(タイプ1、2、3)、血漿中でレチノールを輸送するのがRBP4、リンパまた血漿中でレチニルエステルを輸送するのがカイロミクロンである。生理活性をもつAビタミンはレチノールとレチノイン酸である。内臓脂肪で産生されるアポRBP4についても言及した。

### 文献

- 1) Gerald F Combs, Jr. Vitamin A. In: The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health, 4th ed., p 93-138. Academic Press, New York (2012).
- 2) Isobe K, Kawano T, Ukawa Y, et al. Effects of continuous vegetable juice intake on blood  $\beta$ -carotene levels. *Int J Anal Bio-Sci* 2021; 9: 23-29.
- 3) 木内幸子, 渭原博, 西口慶一, 他.  $\beta$ -カロテン代謝のニュートリゲノミクス研究. *生物試料分析* 2018; 41: 168-173.
- 4) Grumet L, Taschler U, Lass A. Hepatic retinyl ester hydrolases and the mobilization of retinyl ester stores. *Nutrients* 2017; 9: 13.
- 5) Haaker MW, Vaandrager AB, Helms JB. Retinoids in health and disease: A role for hepatic stellate cells in affecting retinoid levels. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2020; 1865: 158674.
- 6) Ihara H, Shino Y, Hashizume N, et al. Decline in plasma retinol in unconjugated hyperbilirubinemia treated with bilirubin adsorption using an anion-exchange

- resin. *J Nutr Sci Vitaminol* 1998, 44: 329–336.
- 7) Piantedosi R, Ghyselinck N, Blaner WS, et al. Cellular retinol-binding protein type III is needed for retinoid incorporation into milk. *J Biol Chem* 2005; 280: 24286–24292.
  - 8) Jaconi S, Rose K, Hughes GJ, et al. Characterization of two post-translationally processed forms of human serum retinol-binding protein: altered ratios in chronic renal failure. *J Lipid Res* 1995; 36: 1247–1253.
  - 9) Frey SK, Nagl B, Henze A, Raila J, et al. Isoforms of retinol binding protein 4 (RBP4) are increased in chronic diseases of the kidney but not of the liver. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 29.
  - 10) Kovacs P, Geyer M, Berndt J, et al. Effects of genetic variation in the human retinol binding protein-4 gene (RBP4) on insulin resistance and fat depot-specific mRNA expression. *Diabetes* 2007; 56: 3095–3100.
  - 11) Kotnik P, Fischer-Posovszky P, Wabitsch M. RBP4: a controversial adipokine. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 703–711.
  - 12) Flores-Cortez YA, Barragán-Bonilla MI, Mendoza-Bello JM, et al. Interplay of retinol binding protein 4 with obesity and associated chronic alterations (Review). *Mol Med Rep* 2022; 26: 244.

## Vitamin A absorption and transport in the human body and its transporter proteins

<sup>1)</sup> Department of Health and Medical Sciences, Faculty of Risk and Crisis Management, Chiba Institute of Science

<sup>2)</sup> Department of Laboratory Medicine, Toho University Ohashi Medical Center

<sup>3)</sup> Faculty of Pharmaceutical Sciences, Josai International University

Hiroshi Ihara <sup>1)</sup>, Sachiko Kiuchi <sup>1)</sup>, Asuka Tani <sup>2)</sup>, and Yoshikazu Nishiguchi <sup>3)</sup>

**Summary** This review describes the current knowledge of absorption and transport of vitamin A (retinol) and its transporter proteins in the human body. Humans derive vitamin A from plant and animal foods as carotenoids, such as  $\beta$ -carotene, and retinyl esters, respectively. In enterocytes, retinol is transported by cellular retinol-binding protein type 2 (CRBP2) and esterified by lecithin-retinol acyltransferase (LRAT) to retinyl esters, which are incorporated into the core of chylomicrons. Chylomicrons transport retinyl esters to hepatocytes through lymph and blood. In hepatocytes, retinol, derived from retinyl esters, is transported by CRBP1. Retinol then binds with retinol-binding protein 4 (RBP4) and transthyretin. Excess vitamin A is esterified by LRAT and stored as retinyl esters in lipid droplets in hepatic stellate cells. Holo-RBP4, complexed with transthyretin, transports retinol via blood to the peripheral tissues, such as the retina and several body cells. Here, retinol binds to CRBP1 and is enzymatically converted to retinal and retinoic acid. Retinal plays a role in vision, while retinoic acid binds to the nuclear retinoic acid receptor and regulates the expression of functional proteins. Further, RBP4, secreted from the adipocytes, has also been described. Visceral RBP4 is an adipokine, and is measured as an index of insulin resistance.

**Key words:** vitamin A, retinol, retinyl ester, retinal, retinoic acid, enterocyte, hepatocyte, retinol-binding protein.