



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	コレステロールトランスポーターNPC1L1を介した脂溶性抗酸化物質の消化管吸収動態の解析〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	梨本, 俊亮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13969号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77991
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Shunsuke_NASHIMOTO_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（臨床薬学）

氏 名 梨 本 俊 亮

審査担当者 主査 教 授 菅原 満
副査 教 授 井関 健
副査 准教授 武隈 洋
副査 准教授 小林正紀

学位論文題名

コレステロールトランスポーターNPC1L1 を介した
脂溶性抗酸化物質の消化管吸収動態の解析

博士学位論文審査等の結果について（報告）

コレステロールの消化管吸収に関与する輸送担体として Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) が報告されている。近年ステロール骨格を持たないいくつかの脂溶性抗酸化物質が NPC1L1 の基質になることが報告されている。そこで、本研究では、NPC1L1 の *in vitro* 機能評価系を構築し、脂溶性抗酸化物質の消化管からの吸収機構を解明することを目的とした。また、NPC1L1 基質の消化管吸収にコレステロール吸収阻害薬であるエゼチミブが及ぼす影響を明らかにすることを併せて目的とした。

申請者はまず、NPC1L1 による輸送を評価する系として、従来の培養細胞系に加え、アフリカツメガエル卵母細胞を用いる発現系を確立した。本実験系は過去に報告がなく、申請者が初めて用いたものである。その系を用いて、NPC1L1 がビタミンEの細胞内取り込みに関与することが示した。また、その輸送にはコレステロールと同様に NPC1L1 の 216 番目のロイシン残基が重要であることが示唆された。

*In vitro*系においてビタミンEおよびCoQ10がNPC1L1により輸送される可能性が示されたため、Wistar系雄性ラットにおいてこれらの消化管吸収にNPC1L1が関与するか否か検討した。その結果、いずれにおいても同様に単独投与時に認められた血漿中濃度の増大がエゼチミブ併用時に抑制された。これらの結果は、エゼチミブ服用患者においてこれら脂溶性抗酸化物質の吸収過程における相互作用が起こる可能性のあることを示しており、申請者はその回避策についてもデータをもとに考察した。本研究の結果は、薬物治療中の脂質異常症患者が抗酸化物質を含むサプリメント等を服用するときの相互作用にも注意を要することを示す有用な知見である。

4人の審査担当者による審査の結果、本論文は学位論文の水準に達しており、申請者は博士（臨床薬学）を受けるに十分な知識と能力を有しているものと認めた。