

<特集「消化管機能の新たな展開」>

消化管での栄養素輸送体の分布と細胞内局在

岩 永 敏 彦*

北海道大学 大学院医学研究科 組織細胞学分野

Distribution and Subcellular Localization of
Transporters for Nutrients

Toshihiko Iwanaga

Hokkaido University, Graduate School of Medicine, Laboratory of Histology and Cytology

抄 録

マウスの消化管において *in situ hybridization* 法で解析したデータを元に、主要な栄養素輸送体の分布と細胞内局在を概説する。腸内発酵により短鎖脂肪酸が大腸で産生されることに合致して、モノカルボン酸輸送体 (SMCT1 と MCT1) は主に大腸で発現する。SMCT1 は管腔側の刷子縁に、MCT1 は側基底側の細胞膜に局在する。しかし、空腸に発現する低親和性の SMCT2 は、食品由来の乳酸や酢酸のとりこみに関与するのであろう。腸上皮でのグルコース輸送の基本は、SGLT1 と GLUT2 で構築される。ともに小腸での発現が強いが、SGLT1 と GLUT1 のペアが大腸の腸上皮で発現することはここでの六単糖のとりこみ能を示している。脂肪のとりこみには NPC1L1 が最も重要で、小腸後半部での発現が強い。胆汁酸のとりこみは、主に回腸末端部でおこなわれる。腸管を通して特徴的な点は、管腔側の刷子縁には Na⁺ の共輸送体が局在することである。とりこまれた後の全身臓器での栄養素の利用状況も、これらの輸送体の発現を調べることで把握できる。

キーワード：栄養素, トランスポーター, SMCT, SGLT.

Abstract

In this short review, we summarize the distribution and subcellular localization of predominant transporters for nutrients, based on our findings from the *in situ hybridization* analysis of the murine gastrointestinal tract. Monocarboxylate transporters (SMCT1 and MCT1) are expressed abundantly in the large intestine, where SMCT1 and MCT1 are localized in the brush border and basolateral membrane of enterocytes, respectively. SMCT2 expressed in the jejunum may be involved in absorption of food-derived lactate and acetic acid. SGLT1 and GLUT2 regulate the absorption of hexoses in the small intestine. However, another set of SGLT1 and GLUT1 in the large intestine suggests uptake of some hexoses there. NPC1L1 is important for absorption of lipids and cholesterol in the lower half of small intestine, while uptake of bile acids occurs in the terminal ileum. Characteristically, the brush border of enterocytes expresses basically Na⁺-coupled transporters. Information on the organ-specific distribution of the transporters is useful for understanding what organs use the absorbed nutrients.

Key Words: Nutrients, Transporters, SMCT, SGLT.

平成26年12月10日受付

*連絡先 岩永敏彦 〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目
tiwanaga@med.hokudai.ac.jp

はじめに

消化管の上皮には、さまざまな栄養素をとりこむための輸送体 (transporter) が発現している。ひとつの栄養素に対して性質の異なるトランスポーターが、また消化管の部位によって異なるトランスポーターサブタイプが用意されている。複雑で膨大なシステムともいえるが、理にかなった配置がなされていることはいうまでもない。また、食べ物の種類による適応力が高いのも特徴である。

トランスポーターの適応性を理解する格好の例は、脳の血管内皮に発現する輸送体である。脳はグルコースを最大の栄養源にしており、脳の血管内皮には血中のグルコースをとりこむための GLUT1 が強く発現している。ところが、新生児期にはミルクが唯一の栄養源で、糖質の摂取量が少ないため GLUT1 の重要性は低くなる。ミルク中の唯一の糖は乳糖であり、脂肪の割合が高いのに対し、糖の含量は低い。それに合わせるかのように、げっ歯類 (恐らくほ乳類すべて) の新生児では、脳血管での GLUT1 の発現は弱く、乳脂肪に由来するケトン体を輸送する monocarboxylate transporter (MCT)-1 の発現が強くなっている。そして、離乳すると、MCT1 と GLUT1 の発現強度が逆転する。

短鎖脂肪酸の輸送体

食物繊維や未消化の炭水化物が大腸に到達すると腸内細菌により分解されて (発酵)、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸を生じる。短鎖脂肪酸は腸の粘膜上皮を介して、腸管運動を刺激したり分泌を促したりするが、その多くは栄養素として吸収される。栄養素としての重要度は雑食や肉食性の動物ではそれほど高くないが、草食動物 (反芻類やウマ) では高く、短鎖脂肪酸のエネルギー寄与率は 70% 以上を占めるようになる。非草食性の動物でも、飢餓状態や糖尿病状態 (グルコースを利用できない) では、短鎖脂肪酸の重要性は増すであろう。

短鎖脂肪酸を選択的にとりこむ輸送体は sodium-dependent monocarboxylate transporter

(SMCT) で、 Na^+ との共輸送体である。SMCT (Slc5a8) は短鎖脂肪酸以外にも、炭素数が少ない (2~5 個の C をもつ) モノカルボン酸に共通の輸送体であり、乳酸、ピルビン酸、ケトン体を基質にする。SMCT の消化管での分布は、発酵の主要な部位である大腸と回腸末端である (図 1)。細胞レベルでは、上皮の管腔側をおおう刷子縁に局限している (図 2)。SMCT は短鎖脂肪酸の 1 分子に対し 2 分子以上の Na^+ を共輸送するので、同時に水が移動する。大腸での SMCT の発現は均一ではなく、大腸の後半部でより強くなる。そして、強くなる部位は糞塊が形成される部位に一致しており、SMCT は水分の吸収にも役立っている。

SMCT (SMCT1) に続いて、2 番目の SMCT サブタイプが同定された (こちらは SMCT2 = Slc5a12 という)。SMCT2 は、SMCT1 に対してアミノ酸レベルで 60% の相同性を示す。輸送基質は SMCT1 と共通しており、 Na^+ との共輸送を行う点もおなじである。ただし、基質に対する親和性が SMCT1 よりも低い。SMCT2 の発現は大腸では低く、空腸でもっとも高くなる¹⁾。では、SMCT2 は腸内発酵がおこらない空腸で何をとりこむのか。恐らく、食餌性の乳酸や酢酸であろう。発酵食品 (チーズや漬け物など) 由来の乳酸、また調味料や果物由来の酢酸が口から大量に小腸に到達する。大量であるからこそ、低親和性の輸送体が向いているといえる。これと類似の配置がなされているのが尿細管である。尿細管の上流つまり糸球体近くには SMCT2 が、モノカルボン酸の濃度が低くなる下流には SMCT1 が配置されている (図 3)。

とりこまれた後の モノカルボン酸の輸送

上皮内にとりこまれた短鎖脂肪酸は酪酸のように上皮細胞そのものの栄養源になると同時に、MCT1 (monocarboxylate transporter, Slc16) により固有層さらに血管内に移動する (図 2)。MCT1 は SMCT1 よりも早くに同定されたモノカルボン酸輸送体で、プロトン H^+ との共輸送体である (1994 年)。輸送基質も SMCT と同様であ

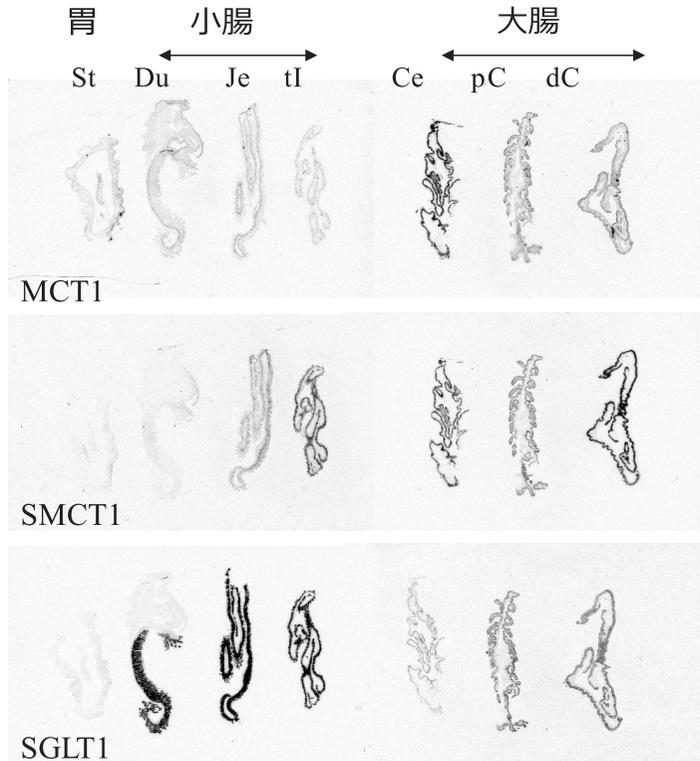


図1 マウス消化管でのMCT1, SMCT1およびSGLT1の遺伝子発現 (in situ hybridization法のX線フィルム像). MCT1とSMCT1の発現は盲腸 (Ce), 近位結腸 (pC), 遠位結腸 (dC) により強いが, SGLT1はおもに小腸で発現する.

腸上皮細胞における
モノカルボン酸とグルコースの輸送機構

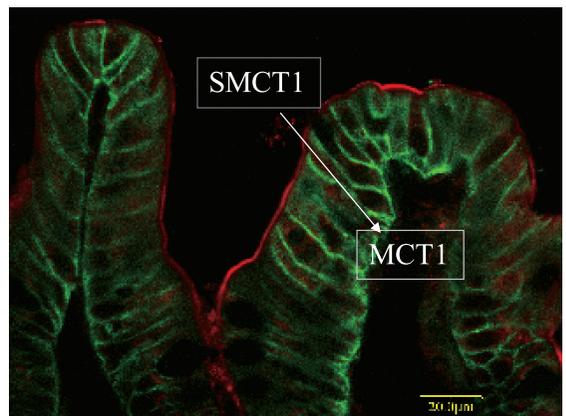
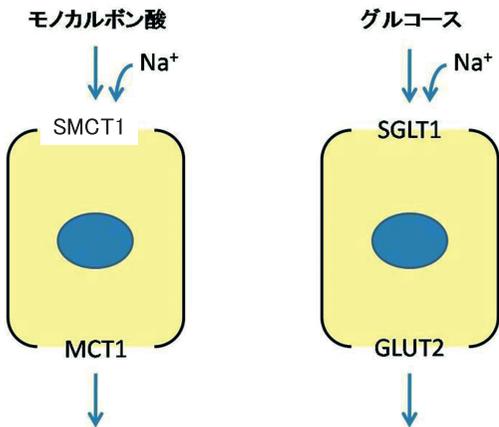


図2 腸上皮におけるモノカルボン酸とグルコースの輸送機構. 右図はSMCT1 (赤) とMCT1 (緑) の二重染色像 (マウスの盲腸)

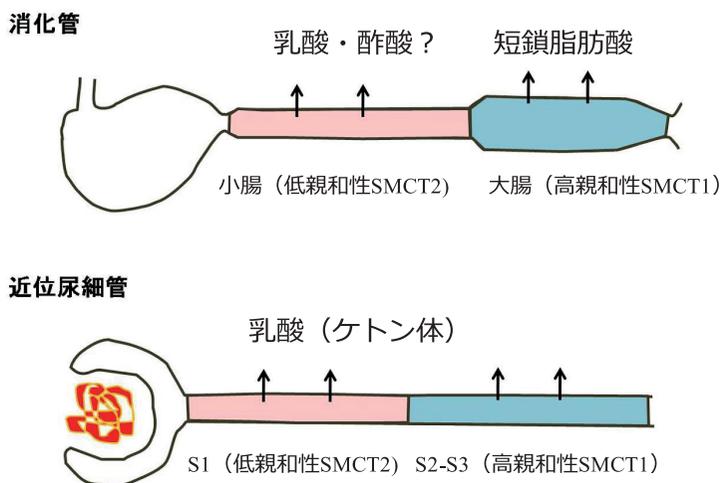


図3 消化管と尿細管での親和性の異なる SMCT サブタイプの配置

る。MCT1は腸上皮では、basolateral membraneに局限して存在する(図2)²⁾。MCT1の分布は消化管全体にみられるが、とくに大腸で強い発現を示す(図1)。ここで短鎖脂肪酸が生じることと、ペアをなすSMCT1が豊富なことに合致する。MCTには15種を越えるサブタイプがあるが、機能が明らかなのはMCT1～MCT4であろう。興味深いのは、MCT1とMCT4の関係であり、両者でモノカルボン酸の出入れを分担している。骨格筋では低親和性のMCT4が白筋線維の細胞膜に発現し、筋線維内で生じた乳酸を排出する機能を発揮し、コリ回路の一翼を担っている。ところが、近傍にある赤筋線維には乳酸をとりこむためのMCT1が発現する(図4)。白筋線維が排出した乳酸を、今度は赤筋線維が取りこんでTCA回路により利用しているわけである。局所で成立している乳酸シャトル lactate shuttleの1例とみなされる。

大腸で吸収された短鎖脂肪酸の利用組織として、MCT1を発現する腸の平滑筋があげられる。短鎖脂肪酸が血流にのれば、全身にまわり、肝臓、骨格筋、末梢神経系、乳腺、脂腺、ステロイド性内分泌系、脂肪組織、などにより利用される。これらの組織では、MCT1が強く発現しているからである。

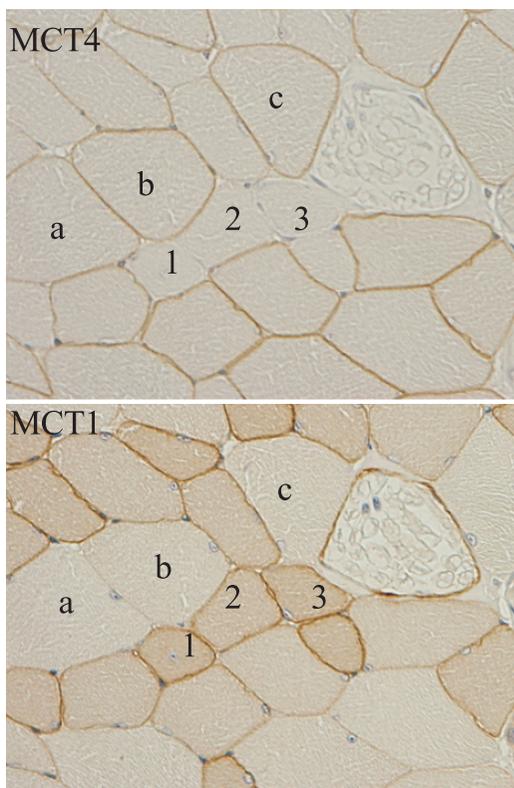


図4 骨格筋におけるMCT1とMCT4の発現。連続切片でMCT4(上)とMCT1(下)を染めると、a～cの白筋線維にはMCT4が、1～3の細い赤筋線維にはMCT1が発現していることがわかる。

短鎖脂肪酸、乳酸、ケトン体は飢餓時などで重要な栄養源になっており、グルコースが利用できないときの代替エネルギーになる。MCT1のノックアウトにより、マウスは胎性致死に至る。また、ケトン体の産生が消費を上回るとケトアシドーシスになるが、ヒトの遺伝的ケトアシドーシスの一因にMCT1の遺伝子変異が報告されている³⁾。このように、モノカルボン酸を利用できるか否かは、全身の代謝に深く関わっている。

注目すべき場所として、分裂中の細胞があげられる。小腸の上皮細胞はMCT1を弱く発現するが、とくに強く発現する細胞が陰窩にあり、それらは分裂細胞に相当する。ここ以外でも、毛の成長点(毛隆起)、皮膚の基底層、骨髄、再生肝などではMCT1の発現が強く(GLUT1は弱い)、分裂・増殖細胞はグルコースよりもモノカルボン酸を利用しているという傾向がある⁴⁾。このことは、受精卵や初期胚がグルコースよりもピルビン酸や乳酸を利用していることにも通じる⁵⁾。

がん細胞に発現するMCTも注目されている。がん組織では解糖系が亢進していることは、古くからワールブルグ効果として知られている。また、がんの悪液質では、やせが顕著になる。これは、がん組織が体内に貯蔵している脂肪を分解し、ケトン体を利用するためであろう。がん組織では酸素不足のため解糖系が亢進し、細胞内で生じる乳酸をがん細胞が排出するが、血管近傍のがん細胞はMCT1により乳酸をとりこみ利用する。MCTの阻害剤を使って、がん細胞間の乳酸シャトルを遮断する試みも行われている⁶⁾。

グルコースの輸送体

最大の栄養素であるグルコースのトランスポーターは、SGLTとGLUTで構築される(図2)⁷⁾。SGLT1が小腸の全体に強く発現しており、大腸での発現は弱い(図1, 5)。SGLT1は管腔側細胞膜つまり刷子縁に局在し、Na⁺との共輸送を行う。SGLT1とペアをなすGLUT2は、十二指腸から回腸の前半部に発現し(図5)、basolateral membraneに存在する。SGLT1とGLUT2が協力し上皮を通過させるのであり、SMCT1とMCT1

の関係に似ている(図2)。GLUT5も小腸に比較的強く発現するが、GLUT5はフコースのとりこみを行い、上皮ではGLUT2と異なり管腔側に発現している。いずれにせよ、グルコースの吸収は小腸前半で行われることがわかる。しかし、マウスの大腸(ヒトやブタでも)ではSGLT1とGLUT1のペアが発現しているため、大腸でのグルコースおよび他の六単糖のとりこみも無視できない(図5)。

脂質やコレステロールの輸送体

Scarb 1 (scavenger receptor class B, type I = SR-BI)とScarb 3 (CD36)が脂肪(モノグリセリド、リン脂質)やコレステロールのとりこみに関係して研究されてきたが、これら輸送体の腸管での発現は低レベルである(少なくともマウスでは)。発現量からすると、FATP4 (fatty acid transport protein-4, Slc27a4)が十二指腸を除いて、小腸に豊富に存在している。脂質の吸収に関してのFATP4の意義については、矛盾した結果がでている。われわれがマウスの消化管で調べた限りでは、FATP4についてNiemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)が強く発現していた。NPC1L1は、小腸におけるコレステロールの吸収のおよそ50%をまかなっているとの報告がある。さらに、その特異的阻害剤が高コレステロール血症の治療に臨床応用されている。NPC1L1はマウスでは、空腸の中央部から回腸末端部にかけて比較的強く発現しており、NPC1L1の蛋白質は小腸の刷子縁に存在する⁸⁾。NPC1L1とは逆に、コレステロールを管腔側に排出するトランスポーターとして、ATPを必要とするトランスポーターであるABCG5/G8が重要である⁹⁾。ヒトの腸管で脂肪酸とコレステロールに關した分子の発現を調べた結果では、CD36, NPC1L1, ABCG5は回腸での発現が最も高かったようだ¹⁰⁾。脂質のトランスポーターについては、AbumradとDavidsonの総説に詳しい¹¹⁾。

興味深いことに、長鎖脂肪酸に親和性のあるCD36が舌の味細胞に発現しており、脂肪酸(というよりあぶら)の味覚に関係しているらしい¹²⁾。あぶらは、味の基本味にはない要素であるが、

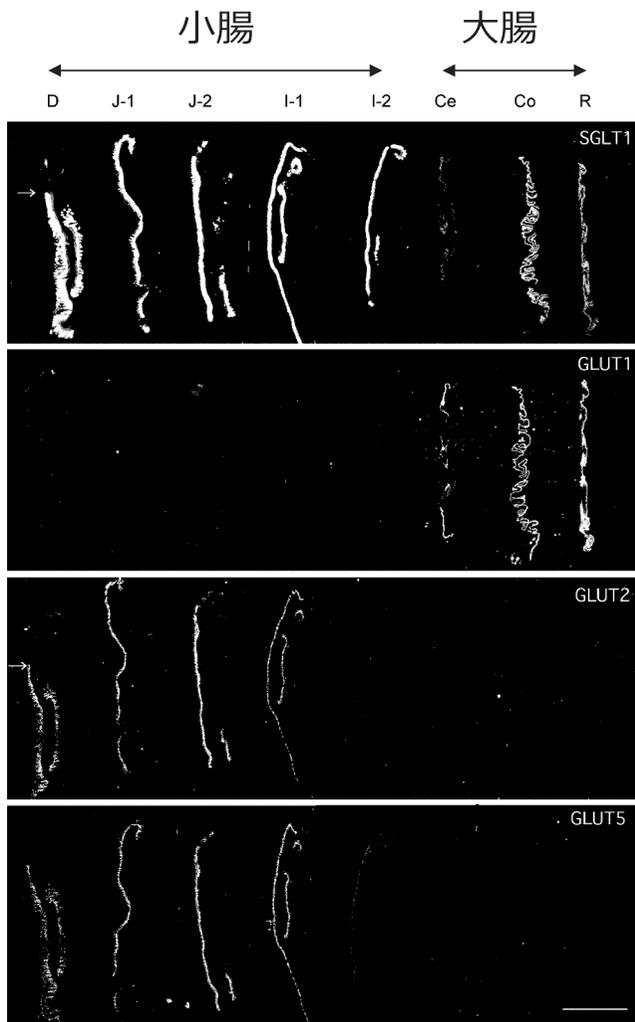


図5 消化管での GLUT サブタイプの遺伝子発現 (in situ hybridization 法). 十二指腸 (D) から直腸 (R) までの各部位で SGLT1, GLUT1, GLUT2, GLUT5 の発現を比較したもの. 大腸にも SGLT1 と GLUT1 が発現していることに注目.

霜降りの牛肉や大トロのおいしさが示すように、味覚には重要な要素である。

その他の輸送体

栄養素ではないが、胆汁酸の取りこみをになう輸送体として、ASBT (apical sodium dependent bile acid transporter) (ISBT, IBAT ともいう) が重要で、これは回腸を中心に強く発現している。ASBT は Slc10a2 とよばれ、回腸絨毛の

刷子縁に局在している。ASBT に加えて陰イオン交換機構が働くことで、胆汁酸の効率の良い吸収を行っているらしい¹³⁾。細胞内から胆汁酸を血管側に輸送する分子として、organic solute transporter (OST α /OST β) が機能している。I-BABP (ileal bile acid-binding protein) も胆汁酸の動きに関係する。I-BABP には ASBT との相互作用があり、マウスでは ASBT と同様の分布を示す。こちらは細胞質に存在するようだ。

アミノ酸のとりこみに関するトランスポーターは多種多様である。アミノ酸トランスポーターで刷子縁に発現するもの多くは、やはりNa⁺依存性である。ペプチドトランスポーターの代表であるPEPT1は、小腸の後半部に強い発現をみる(PEPT2の発現は弱い)。PEPT1によるペプチド輸送は、H⁺で駆動されている。

おわりに

栄養素のとりこみに重要なトランスポーターは、種類が多く、また種差も少なくない¹⁴⁾。分布や細胞内局在を知るための形態学的解析には、特異的な抗体が必要であるが、すべてのサブタイプについて揃えるのは難しい。従って、われわれは主に *in situ hybridization* 法を用いて

解析してきたが、これまでに達成できたのは、モノカルボン酸輸送体とグルコース輸送体だけである。このような解析は多大な労力を要するが、これからも地道に続けるほかない。栄養素の輸送体を概観してみると、Na⁺とH⁺との共輸送が主体をなしていることは当然かもしれない。とくに主要な栄養素はNa⁺の濃度勾配を利用した共輸送にたよっている。味覚には甘味、酸味、塩味、苦味、うま味の5つの種類があり、この中で我々の舌は塩の濃度に一番敏感である。また、塩味が不足するのをわれわれのからだは最重要視する。栄養素のとりこみには、Na⁺(との共輸送)が重要だからであろう。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Teramae H, Yoshikawa T, Inoue R, Ushida K, Takebe K, Nio-Kobayashi J, Iwanaga T. The cellular expression of SMCT2 and its comparison with other transporters for monocarboxylates in the mouse digestive tract. *Biomed Res* 2010; 31: 239-249.
- 2) Iwanaga T, Takebe K, Kato I, Karaki S-I, Kuwahara A. Cellular expression of monocarboxylate transporters (MCT) in the digestive tract of the mouse, rat, and humans, with special reference to slc5a8. *Biomed Res* 2006; 27: 243-254.
- 3) Van Hasselt PM, Ferdinandusse S, Monroe GR, et al. Monocarboxylate transporter 1 deficiency and ketone utilization. *N Eng J Med* 2014; 371: 1900-1907.
- 4) Takebe K, Takahashi-Iwanaga H, Iwanaga T. Intensified expressions of a monocarboxylate transporter in consistently renewing tissues of the mouse. *Biomed Res* 2011; 32: 293-301.
- 5) Kuchiiwa T, Nio-Kobayashi J, Takahashi-Iwanaga H, Yajima T, Iwanaga T. Cellular expression of monocarboxylate transporters in the female reproductive organ of mice: implications for the genital lactate shuttle. *Histochem Cell Biol* 2011; 135: 351-360.
- 6) Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009; 92: 329-333.
- 7) Yoshikawa T, Inoue R, Matsumoto M, Yajima T, Ushida K, Iwanaga T. Comparative expression of hexose transporters (SGLT1, GLUT1, GLUT2 and GLUT5) throughout the mouse gastrointestinal tract. *Histochem Cell Biol* 2011; 135: 183-194.
- 8) Sané AT, Sinnott D, Delvin E, Bendayan M, Marciel V, Ménard D, Beaulieu J-F, Levy E. Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res* 2006; 47: 2112-2120.
- 9) Sudhop T, Lütjohann D, von Bergmann K. Sterol transporters: targets of natural sterols and new lipid lowering drugs. *Pharmacol Ther* 2005; 105: 333-341.
- 10) Masson CJ, Plat J, Mensink RP, Namiot A, Kisielewski W, Namiot Z, Füllekrug J, Ehehalt R, Glatz JF, Pelsers MM. Fatty acid- and cholesterol transporter protein expression along the human intestinal tract. *PLoS One* 2010; 5: e10380.
- 11) Abumrad NA, Davidson NO. Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 2012; 92: 1061-1085.
- 12) Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, Niot I, Febbraio M, Montmayeur JP, Besnard P. CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005; 115: 3177-3184.
- 13) Balakrishnan A, Polli JE. Apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT, SLC10A2): a potential prodrug target. *Mol Pharmacol* 2006; 3: 223-230, 2006.
- 14) 特集・消化管の輸送体. *GI Research* 2011; 19: 409-479.

著者プロフィール



岩永 敏彦 Toshihiko Iwanaga

所属・職：北海道大学大学院医学研究科組織細胞学分野・教授

略 歴：1977年3月 帯広畜産大学獣医学科卒業

1979年3月 同大学院畜産学研究科修士課程修了

1983年3月 新潟大学大学院医学研究科博士課程修了

1983年4月 新潟大学医学部（解剖学第三講座）助手

1991年1月 同 助教授

1994年9月 北海道大学獣医学部教授

1995年4月 北海道大学大学院獣医学研究科教授

2003年2月 北海道大学大学院医学研究科教授，現在に至る

専門分野：消化管の形態学（内分泌，神経系，免疫系）で，最近は栄養素のトランスポーターの組織発現を網羅的に行っている。

2003年より英文誌 Biomedical Research 誌の編集長