レチナールは，脂肪細胞分化を抑制する調節因子である

Retinal is a Modulator Repressing Adipogenesis.

ビタミンA（レチノール）は，成長，視覚，形態形成，細胞分化，免疫および生殖さらには抗がん作用など多彩な生理活性を有する．このような生理作用は，ビタミンA欠乏によって生じる症状（成長抑制，発育不良，生殖障害，免疫機能の低下，皮膚・上皮組織の障害，夜盲症など）で明らかにされてきた[1]．

レチノールの代謝は，複数の酵素により調節されている．レチノールはalcohol dehydrogenase（ADH）により酸化され，レチナール（レチンアルデヒド）になり，さらにretinaldehyde dehydrogenase（RALDH）により，レチノイン酸になる．以上の代謝過程は，厳密に制御され，代謝物の組織内濃度は規定されている．レチノールの活性体であるレチノイン酸は，核内受容体であるRAR（retinoic acid receptor）あるいはRXR（retinoid X receptor）のリガンドであり，転写因子として標的遺伝子群の発現を転写レベルで制御する．すなわちビタミンAの多彩な生理作用は，RARおよびRXRを介した情報伝達により発揮される．

レチナールの重要な機能して，視覚をつかさどる視物質情報伝達物質の役割がある．網膜に取り込まれたレチナールは，異性化酵素により11-*cis*レチナールに転換される．そこで11-*cis*レチナールはオプシンと結合し，視物質ロドプシンを形成する[2]．ロドプシンは，光化学・熱化学反応によって各種の中間体を経て，メタロドプシンIIと生成となり，視神経興奮の引き金となる．しかし，眼組織以外でのレチナールの機能については不明であり，レチノールからレチノイン酸へ代謝される過程での中間代謝物として認識されていた．

肥満とは，脂肪が過剰に蓄積された状態である．特に過食・運動不足により内臓脂肪が蓄積すると糖尿病，高血圧，高脂血症などを合併し，生活習慣病あるいは動脈硬化疾患の発症する危険性が増加する．このような状態をメタボリックシンドロームと呼ぶ[3]．メタボリックシンドロームでは，内臓脂肪の蓄積に加えて脂肪組織における脂肪酸代謝異常，アディポサイトカインの分泌異常が密接に関連している．すなわち，肥満においては，脂肪組織の病態を解析することが重要である．最近，Ziouzankovaらは，脂肪代謝の調節因子として，脂肪組織のレチノールそのものが機能していることを報告した[4]．すなわち脂肪組織のレチナールは，食餌誘導性の肥満およびインスリン抵抗性を抑制するという報告である．以下にその内容を示す．

まず，ob/ob肥満モデルマウスでは，ADHの発現低下を認めた．さらに高脂肪食を負荷したマウスでは，脂肪組織中レチノールおよびレチナール濃度が低下した．3T3-L1マウス前駆脂肪細胞での分化誘導実験では，レチナール濃度依存的に脂肪細胞分化に関係する標的遺伝子発現（CD36，adiponectin，fatty acid-binding protein 4）およびadiponectinの分泌を抑制した．しかし，脂肪細胞分化の後期過程では，レチノイン酸（all-*trans* retinoic acidおよび9-*cis* retinoic acid）はadiponectinの発現を抑制できなかった．脂質代謝に関係する核内受容体PPARγ（peroxisome proliferator-activated receptor）はadipogenesisに重要な転写因子である．レチナールはPPARγと弱いながらも結合し，PPARγ/RXRの転写活性を抑制した．脂肪細胞においてレチナールはPPARγのアンタゴニストとして作用する．RNA干渉実験では，レチナールの作用はRXR依存性，RXR非依存性のいずれもみられるので，レチナールの効果はPPARγ/RXRを介した経路のみではないと述べている．

レチナールの生理濃度は，その代謝酵素（ADHおよびRALDH）により調節されている．RALDH遺伝子欠損マウスは，レチナール量が増加したモデルとして知られている．このモデルマウスにビタミンAを投与すると，レチノイン酸濃度は減少し，レチナール濃度は上昇する[5]．RALDH欠損マウスの胎児線維芽細胞を用いた脂肪分化実験では，有意に脂肪細胞への分化が抑制された．またRALDH欠損における分化した脂肪細胞では，adionectin産生も，抑制された．RALDH欠損マウスにビタミンA過剰食を投与した場合，その脂肪サイズは，脂肪組織中のレチナール濃度と負の相関を呈した．すなわち，脂肪組織のレチナール濃度が高いと，脂肪組織量は減少したのである．RALDH欠損マウスの高脂肪食負荷では，体重増加，皮下および内臓脂肪の増加も抑制されている．対象群と比較して，RALDH欠損マウスでは，代謝率，呼吸商，体温が上昇している．RALDH欠損マウスの糖負荷試験では，インスリン抵抗性が抑制されていた．これらの変化はレチナールが他の組織（神経系，褐色脂肪組織，免疫系）にも影響を与えているためではないかと，著者らは考察している．Ob/obマウスに対する添加食実験では，レチノイン酸あるいはレチノール投与群と比較し，レチナール投与群あるいはシトラール（RALDH抑制物質）投与群において，皮下脂肪量の抑制を認めた．また耐糖能試験では，レチナール投与群あるいはシトラール投与群において改善した．レチナールは脂肪合成に対して，抑制的に働いているのである．

以上の結果から，著者らは，ビタミンA代謝に関係する酵素の誘導が，今後肥満治療の標的になる可能性があ

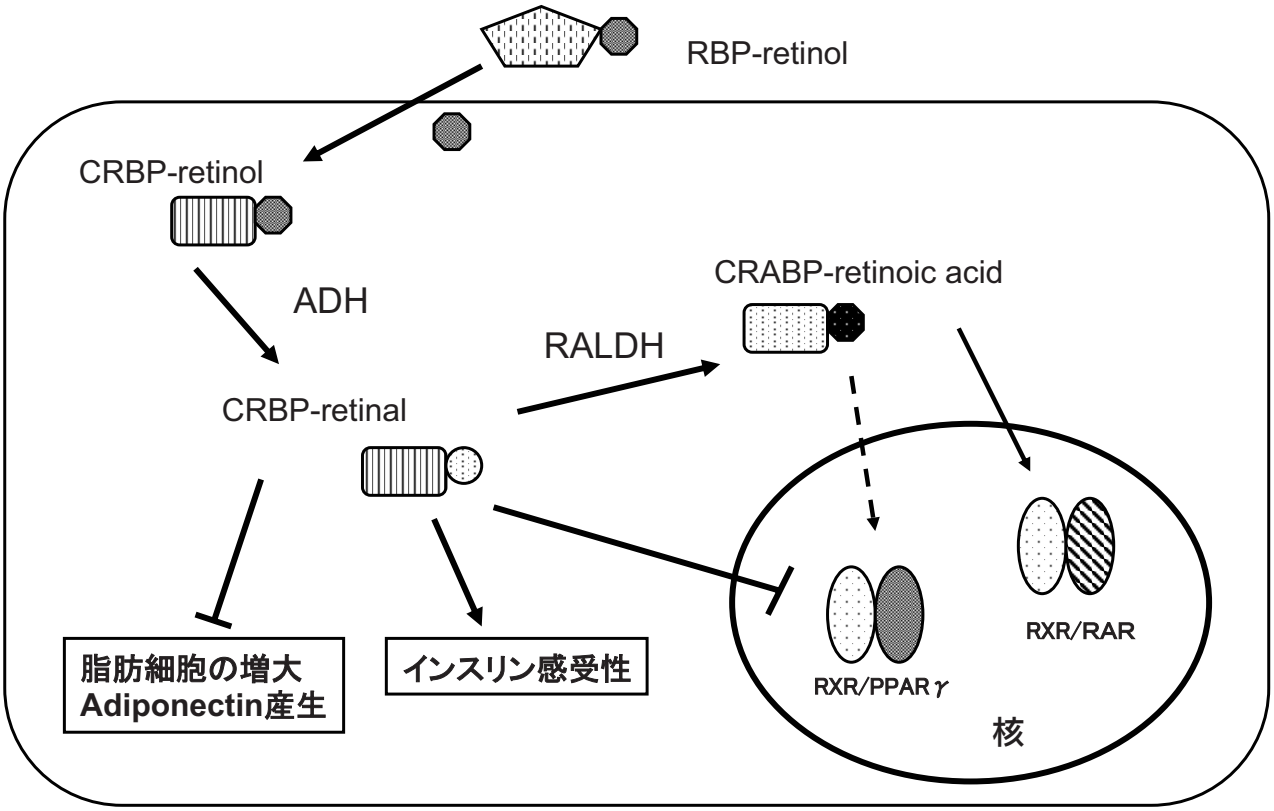

図　脂肪組織におけるレチナール代謝と機能

ることを述べている．

肥満とレチノールの関係は種々報告されている．小学校入学前の小児および小学生において，肥満児の血液中レチノール濃度は，対照群と比較し，有意差を認めない[6)7)]．しかし肥満児の血液中β-カロテン濃度は減少している．若年成人あるいは壮年期を含んだ成人を対象とした検討でも，同様の結果であった[8)9)]．ヒトの肥満においては，年齢を問わず，血液中レチノール濃度は，対照群と有意差を認めず，β-カロテン濃度は減少していた．β-カロテン濃度の減少については，酸化ストレスの関与が考察されている．肥満における末梢血レチノール濃度は，脂肪組織におけるレチノールの動態を反映していない可能性も考えられる．ヒトにおける肥満とレチノールの動態との関連は，今後の重要な検討課題である．

最近，レチノールに関係する新たな機能として，糖代謝との関連が報告された[10)]．脂肪組織に発現する RBP4（retinol binding protein）が糖代謝に関係し，組織における糖吸収を阻害しているのである．骨格筋，心筋，脂肪細胞に発現している GLUT4 は，インスリン刺激により細胞内へのグルコース取り込みを担うトランスポーターである．一般に肥満や 2 型糖尿病患者においては，グルコース輸送体である GLUT4 の発現が脂肪細胞特異的に減少している[11)]．脂肪特異的に GLUT4 が欠損しているマウスではインスリン抵抗性を呈する[12)]．このマウスにおいて，脂肪組織特異的に発現が増加する RBP4 が，インスリン抵抗性の病態を引き起こすことが判明した[10)]．またインスリン抵抗性を呈する患者群においては，有意に血液中 RBP 濃度が上昇していることが報告された[13)]．さらに RBP 濃度とインスリン抵抗性と相関している報告も見られたが[14)]，否定的な報告もある[15)]．インスリン抵抗性を誘導するアディポカインである RBP が，どのような情報伝達を介して糖代謝に関与するかはさらなる検討が必要である．

内臓蓄積型の肥満は，インスリン抵抗性の原因となり，2 型糖尿病発症の危険性が増大する．レチノールの動態からみると，肥満においては，脂肪細胞中のレチナールが食餌誘導性の adipogenesis を抑制する方向に作用する．2 型糖尿病では，脂肪組織の RBP は，インスリン抵抗性の誘導する因子である．脂肪組織のレチノール代謝がこれらの病態にいかに関与しているかは未だ不明であり，さらなる検討が必要である．また糖尿病あるいは肥満などの糖代謝・脂質代謝に関連する病態において，RBP を含めたレチノールの体内動態を論じる場合，血液レチノー

ル濃度のみでなく，各組織分布を考慮する必要があるかもしれない．ビタミンAが，糖代謝・脂質代謝に積極的に関与していることから，今後新しいビタミンA研究の展開が期待される．

Key Words：retinal, adipigenesis

（Department of Pediatrics,Osaka Medical College
Kimitaka TAKITANI, Hiroshi TAMAI）
（大阪医科大学小児科　瀧谷　公隆，玉井　　浩）

文　献

1）舛重正一（1998）ビタミンAの発見および代謝研究小史．*ビタミン* **72**, 273-277
2）和田昭盛、伊藤允好（1998）ビタミンAの化学と視覚作用．*ビタミン* **72**, 279-284
3）西澤均、古川重忠、下村伊一郎（2007）脂肪組織の酸化ストレス・炎症とインスリン抵抗性．*Adiposciece* **3**,386-393
4）Ziouzenkova O, Orasanu G, Sharlach M, Akiyama TE, Berger JP, Viereck J, Hamilton JA, Tang G, Dolnikowski GG, Vogel S, Duester G, Plutzky J (2007) Retinaldehyde represses adipogenesis and diet-induced obesity. *Nat Med* **13**, 695-702
5）Molotkov A, Duester G (2003) Genetic evidence that retinaldehyde dehydrogenase Raldh1 (Aldh1a1) functions downstream of alcohol dehydrogenase Adh1 in metabolism of retinol to retinoic acid. *J Biol Chem* **278**, 36085-36090
6）Morinobu T, Murata T, Takaya R, Tamai H (2002) Nutritional status of beta-carotene, alpha-tocopherol and retinol in obese children. *Int J Vitam Nutr Res* **72**, 119-123
7）Sarni RO, Suano de Souza FI, Ramalho RA, Schoeps Dde O, Kochi C, Catherino P, Dias MC, Pessotti CF, Mattoso LC, Colugnat FA (2005) Serum retinol and total carotene concentrations in obese pre-school children. *Med Sci Monit* **11**, CR510-14
8）Rock CL, Thornquist MD, Kristal AR, Patterson RE, Cooper DA, Neuhouser ML, Neumark-Sztainer D, Cheskin LJ (1999) Demographic, dietary and lifestyle factors differentially explain variability in serum carotenoids and fat-soluble vitamins: baseline results from the sentinel site of the Olestra Post-Marketing Surveillance Study. *J Nutr* **129**, 855-864
9）Neuhouser ML, Rock CL, Eldridge AL, Kristal AR, Patterson RE, Cooper DA, Neumark-Sztainer D, Cheskin LJ, Thornquist MD (2001) Serum concentrations of retinol, alpha-tocopherol and the carotenoids are influenced by diet, race and obesity in a sample of healthy adolescents. *J Nutr* **131**, 2184-2191.
10）Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, Kotani K, Quadro L, Kahn BB (2005) Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature* **436**, 356-362
11）Shepherd PR, Kahn BB (1999) Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* **341**, 248-257
12）Abel ED, Peroni O, Kim JK, Kim YB, Boss O, Hadro E, Minnemann T, Shulman GI, Kahn BB (2001) Adipose-selective targeting of the GLUT4 gene impairs insulin action in muscle and liver. *Nature* **409**, 729-733
13）Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, Wason CJ, Oberbach A, Jansson PA, Smith U, Kahn BB (2006) Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* **354**, 2552-2563
14）Cho YM, Youn BS, Lee H, Lee N, Min SS, Kwak SH, Lee HK, Park KS (2006) Plasma retinol-binding protein-4 concentrations are elevated in human subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29**, 2457-2461.
15）Takashima N, Tomoike H, Iwai N (2006) Retinol-binding protein 4 and insulin resistance. *N Engl J Med* **355**, 1392