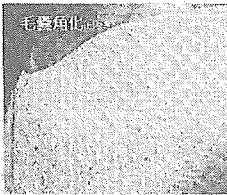


ビタミンA欠乏



Normal vision (left and right) and night blindness (middle)

夜盲症 (とり目)

ビタミンA欠乏

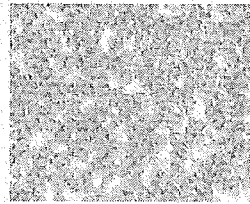


Normal Vision

Slow Adjustment

夜盲症 (とり目)

ビタミンE欠乏



溶血

白血球中の赤血球は赤血球の不規則溶解やシステロールが原因で壊滅して、溶血性貧血の原因となる。赤血球は壊滅する。

ビタミンD欠乏



くる病



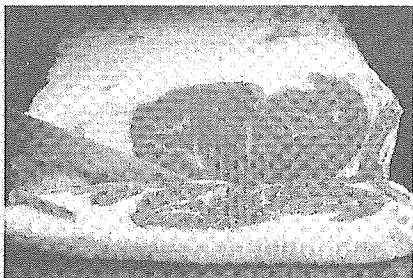
ビタミンK欠乏



骨粗鬆症

突発性頭蓋内出血

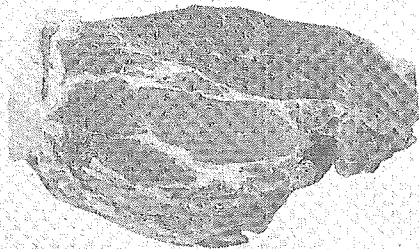
牛肉



サーロイン (赤肉、生) 100g中の
ビタミン含量 (100gあたり)

A	2 µg	B6	0.35 mg
D	0	B12	1.4 µg
E	0.4 mg	ナイアシン	5.3 mg
K	7 µg	パントテン酸	0.93 mg
Bi	0.07 mg	葉酸	8 µg
B2	0.17 mg	C	1 mg

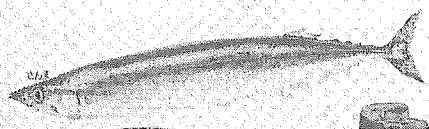
ぶた肩ロース



ぶた肩ロース(赤肉、生100g)のビタミン含量

A	4 μg	B6	0.33 mg
D	Tr	B12	0.4 μg
E	0.3 mg	ナイアシン	4.0 mg
K	1 μg	パントテン酸	1.34 mg
B1	0.72 mg	葉酸	2 μg
B2	0.28 mg	C	2 mg

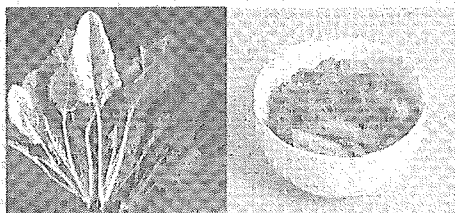
さんま



さんま(生) 100g中のビタミン含量

A	13 μg	B6	0.51 mg
D	19 μg	B12	17.7 μg
E	1.3 mg	ナイアシン	7.0 mg
K	0 μg	パントテン酸	0.31 mg
B1	0.01 mg	葉酸	17 μg
B2	0.26 mg	C	0 mg

ほうれん草



ほうれん草、ゆで100g当たりの栄養成分

エネルギー	25 kcal
水分	91.5 g
たんぱく質	2.6 g
脂質	0.5 g
炭水化物	4.0 g
カリウム	790 mg
カルシウム	69 mg
マグネシウム	40 mg
ビタミンA	900 μg
ビタミンK	320 μg
葉酸	110 μg
ビタミンC	19 mg

微量栄養素摂取に関する考え方

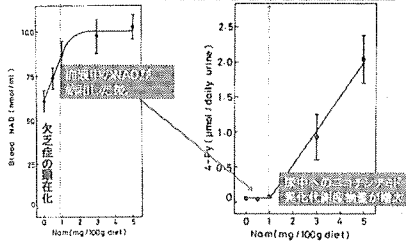
- 微量栄養素は欠乏症を予防するための量を示すだけでなく、有事にそなえて、常時体内を飽和させておくことができる摂取量も示すことも必要。

ビタミンCの必要量

抗酸化作用と疾病予防が期待できる血漿濃度で尿中排泄を最小限にとどめ、かつ白血球濃度を飽和させる量

↓
100 mg/day

食事中的ニコチンアミド含量と血液中のNADおよび尿中へのニコチンアミド異化代謝産物排泄量との関係（ラット）



体内を飽和させるためのビタミン摂取量

ビタミン名	必要量の概数	飽和点	目標
ビタミンB ₁	1.0 mg	2.0 mg	2.0
ビタミンB ₂	1.1 mg	3.9 mg	3.9
ビタミンB ₆	1.1 mg	3.5 mg	3.5
ニコチンアミド	11 mg	50 mg	4.5
パントテン酸	5.5 mg	28 mg	5.1
葉酸	0.2 mg	0.77 mg	3.9
ビオチン	0.045 mg	0.09 mg	2.0
ビタミンC	80 mg	210 mg	2.6

不足しやすいビタミン

- エネルギーを円滑に供給する代謝系を高性能で維持し、生活習慣病を予防するには、自分自身でビタミン剤の摂取タイミングを見極める知識が必要であるが、その判断を助ける家庭用機器類の開発が必要であり、このことが生活習慣病の軽減のブレークスルーとなるものと考える。

食品側の情報のみでは栄養評価をしない、
主体側の情報で栄養評価を行う。

1. はじめに

ビタミン B₂ (B₂) とビタミン B₆ (B₆) はともに水溶性ビタミンであり、それぞれ特徴的な欠乏症を有しています。B₂ では、口角炎や陰部のただれが、また B₆ の場合には痙攣 (乳児) や皮膚炎が欠乏症として知られています。代謝面では、B₂ は脂肪酸の β 酸化系や電子伝達系で機能しエネルギー代謝への関わりが強く、欠乏すると成長抑制が見られたので、成長 (growth) にかかわるビタミンとして当初ビタミン G と呼ばれました。こうした状況により食事摂取基準はエネルギー摂取カロリー当たりで定められています。一方 B₆ は主にアミノ酸代謝にかかわっており、その必要量はタンパク質摂取量が増えると増すことからタンパク質摂取量当たりで定められています。

2. ビタミン B₂ とビタミン B₆ の主な働きと生活習慣病とのかかわり

B₂ は生体内においてはリボフラビンからフラビンモノヌクレオチド (FMN)、フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) として酸化還元酵素の補酵素として働いています。一方、B₆ はピリドキサルリン酸 (PLP)、ピリドキサミンリン酸 (PMP) の形でアミノ基転移反応、脱炭酸反応、ラセミ化反応などのアミノ酸代謝系酵素の補酵素として働いています。また、こうした主要な代謝とは別に両ビタミンは生体内の重要な代謝にもかかわっています。したがって、それぞれのビタミンの不足は代謝の乱れを生み、次に述べるような生活習慣病を招きやすい体の状況を作ると考えられます。

ビタミンは生体内の正常な代謝を維持するのに必須な栄養素であるので不足するといろいろな不具合を生じ、重篤な場合には欠乏症として現れます。また、重篤でない場合でも多かれ少なかれ悪影響を及ぼします。こうした状況の持続は、生活習慣病のリスクを高めると考えられます。逆に、生活習慣病を患った場合にはその病気自体がビタミンの栄養状態に影響を及ぼす場合もあります。ここでは、B₂、B₆ 栄養がいろいろな疾病とどのように係わり合いを持つかについてその根拠とともに情報を提供し、その中で生活習慣病との関わりについて言及したいと思います。

糖尿病は、糖質の利用が極度に制限されるため、肝臓における脂質の利用が増大する一方で糖新生が盛んとなります。その結果、タンパク質の分解が進み、アミノ酸代謝が亢進します。B₆ 栄養状態はタンパク質の摂取量が高いと (代謝されるタンパク質量が増えると) 低下することから、糖尿病状況下においては、B₆ の要求量が高まっていると考えられます。実際、糖尿病誘発ラットにおいては、血漿 PLP は有意な低下が見られます。

一方、B₂ および B₆ はトリプトファン代謝にかかわっているため、それらの欠乏はトリプトファン代謝を著しく変化させます。B₆ 欠乏の指標の一つとして尿中キサンツレン酸の増加が見られます。これは、トリプトファン代謝系に PLP の関与する反応があり、その反応が低下したために側路に代謝が向かった結果です。この下流には、ナイアシンの生合成に分岐する経路

があるので、糖尿病では、ナイアシンの合成も低下します。また、さらにその下流には、ピコリン酸というニコチン酸の類似体を産生する経路があります。したがって、B₆ 欠乏においては、ピコリン酸の産生も低下します。

このようにピコリン酸は、正常時に比べて B₆ 欠乏時に産生が低下するトリプトファン代謝物です。この物質は、亜鉛やクロムとキレートを形成する性質があります。クロムは耐糖能に関わる微量ミネラルで、糖尿病の軽減に有効であるという研究報告があります。酵母に含まれるものは、耐糖因子 (GTF) と呼ばれています。ピコリン酸は、クロムとキレートすることにより吸収率を増加させることが報告されています。従って、B₆ 欠乏によるピコリン酸の低下は、クロムの吸収率を低下させることとなります。その結果、耐糖能は低下し、糖尿病を起しやすい状況を作ることが考えられます。また糖尿病においては、血液中のアルカリフォスファターゼ活性が著しく高まり、PLP 分解を促進する状況となり、B₆ 栄養状態を低下させます。つまり、B₆ 栄養の低下は、糖尿病になりやすい環境を提供し、糖尿病はまた B₆ 栄養状態を低下させる状況を生みます。先に述べたように、糖尿病においては、アミノ酸代謝の著しい亢進が起こります。こうした悪循環は生体をさらに消耗させ、糖尿病の進行を早める可能性があります。

タンパク質は糖によって非酵素的に修飾される反応が起こります。これは、糖化 (グリケーション) と呼ばれています。この糖化は糖尿病における問題の一つであることは、糖尿病の診断にヘモグロビン A1c (HbA1c) が用いられるようになってることからもわかります。いろいろなタンパク質は糖と反応 (糖化反応) してアマドリ転移反応によりアマドリ化合物になります。次にこの化合物がさらに酸化などの複雑な過程を経て AGE (advanced glycation end products) を生成します。AGE は血管の組織に作られることにより動脈硬化に直接影響します。また、リポタンパク質の LDL が AGE 化を受ける場合には LDL の酸化も起こり易くなるため AGE 化 LDL の増加は酸化 LDL の産生を高めます。血管壁のコラーゲンは AGE 化を受けると LDL を結合するので、LDL の血管壁への蓄積を促進することとなります。こうした糖化と AGE 化は、いろいろな糖尿病合併症の原因となるので、糖化・AGE 化を阻止する薬剤としてアミノグアニジンがありますが、ピリドキサミン (B₆ の一つの型) が有効であることが示されています。一方、動脈硬化の抑制という観点から B₂ も重要です。B₂ は過酸化脂質の消去に関与しており、血漿過酸化脂質の減少への寄与が報告されています。

B₆ はメチオニン代謝にも関わっており、欠乏時には、血中ホモシステインが増加します。これは動脈硬化を促進する物質であるので、B₆ (および葉酸、ビタミン B₁₂ も重要!) 栄養にはこの点からも注意を払う必要があります。これとは別に B₆ は欠乏すると免疫組織である胸腺の著しい萎縮を来し、血中免疫グロブリンの減少を招くので、正常な免疫系の維持にも重要なビタミンです。一方、大腸がんの発症抑制に B₆ が有効であるという動物実験報告も出てきました。このように B₂・B₆ は、いろいろな観点から生活習慣病の予防にも貢献しているビタミンです。

3. おわりに

最近ではサプリメントとして手軽にビタミンを摂取することが可能となって来ました。B₆ のようにむやみな過剰摂取を継続すると過剰障害が起きる場合があることには注意を払った上で、

適切な摂取を心がけ、健康維持に努めていただければと存じます。

厚生労働省科学研究費・循環器疾患等総合研究推進事業
研究成果発表会
2006/02/18 (土) 山口県総合保健会館 13時～16:30時

「生活習慣病とビタミン」
ビタミンB₂およびビタミンB₆と
生活習慣病

岐阜大学 応用生物科学部
食品科学系 (食品栄養学研究分野)

早川 享志

本日のメニュー

- (1) ビタミンB₂とは？ (その働き、欠乏症)
- (2) 過酸化脂質の除去とビタミンB₂
- (3) ビタミンB₆とは？ (その働き、欠乏症)
- (4) 耐糖能ミネラルCrとトリプトファン代謝との関係
- (5) ピコリン酸とは？
- (6) ヘモグロビンA_{1c}と糖尿病
- (7) グリケーション(糖化)と動脈硬化
- (8) ホモシステインと動脈硬化
- (9) ビタミンB₆と免疫
- (10) ビタミンB₂とビタミンB₆の過剰摂取

ビタミンB₂とは？

ビタミンB群(8種類)

- ビタミンB₁(チアミン)
- ビタミンB₂(リボフラビン)
- ビタミンB₆(ピリドキシン)
- ビタミンB₁₂(シアノコバラミン)
- ナイアシン(ニコチンアミド)
- パントテン酸
- 葉酸
- ビオチン

ビタミンC

ビタミンB₂の供給源:
(mg/100g)

牛肝臓	3.00
鶏卵	0.48
普通牛乳	0.15
アモト	0.92
生しいたげ	0.24
あまのり	3.40

ビタミンB₂ってどんな形をしている？

V. B₂活性があるもの

RF: リボフラビン 4 (96)

FMN: フラビン
モノヌクレオチド 10 (96)

FAD: フラビンアデニン
ジヌクレオチド 86 (96)

ヒト全血中の存在割合 (96)

ビタミンB₂はどこで働いているのか？

- (1) 脂肪酸の代謝(β-酸化) ←脂質
アシルCoAデヒドロゲナーゼ(FAD補酵素)
- (2) 解糖系, TCAサイクル ←糖質, アミノ酸
ピルビン酸脱水素酵素複合体(FAD関与)
α-ケトグルタル酸脱水素酵素(FAD関与)
コハク酸脱水素酵素(FAD補酵素)
- (3) 電子伝達系 ←脂質, 糖質, アミノ酸
NADH+H⁺, FADH₂水素の燃焼によるエネルギー産生系
1 FADH₂ = 2 ATP

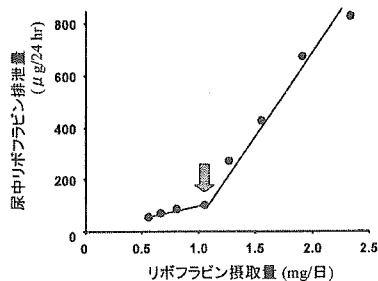
ビタミンB₂はエネルギーの産生と関係している

成長に関わるビタミン
ビタミンG = ビタミンB₂

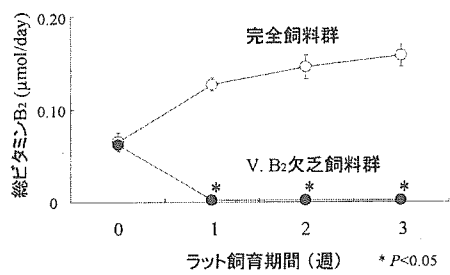
食事摂取基準は、エネルギー当たりで定められている

男性18～29歳(身体活動レベルⅡ)の1日当たりの推奨量
0.60(mg/1000kcal) × 2650(kcal/日) = 1.6(mg/日)

リボフラビン摂取量が増えると尿中排泄が増える



ビタミンB₂欠乏飼料投与後の尿中排泄



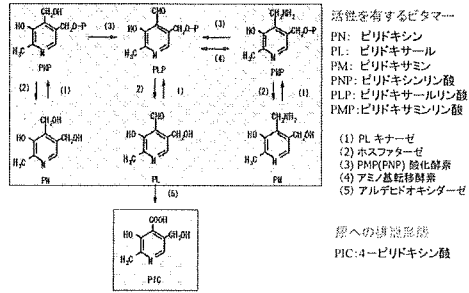
ビタミンB6とは？

- ビタミンB群 (8種類)
 ビタミンB1 (チアミン)
 ビタミンB2 (リボフラビン)
 ビタミンB6 (ピリドキシン)
 ビタミンB12 (シアノコバラミン)
 ナイアシン (ニコチンアミド)
 パントテン酸
 葉酸
 ビオチン
 ビタミンC

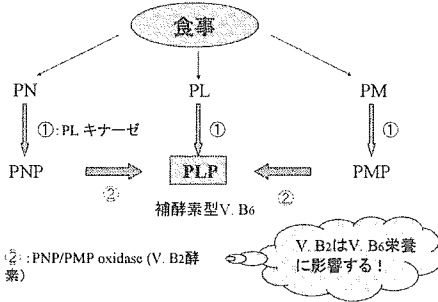
ビタミンB6の供給源
(mg/100g)

豚もも肉	0.39
牛レバー	0.89
本まぐろ	0.85
さんま	0.57
にんにく	1.68
ビスケイブ	1.22

ビタミンB6ってどんな形をしている？

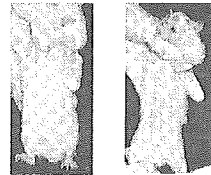


ビタミンB2はビタミンB6代謝に関わっている



ビタミンB6欠乏症(ラットでの臨床症状)

- 脂漏性皮膚炎
- 過興奮
- 癩癧
- 浮腫の増加
- 歩行困難
- 脱毛
- 体重増加抑制など



ビタミンB6の働き

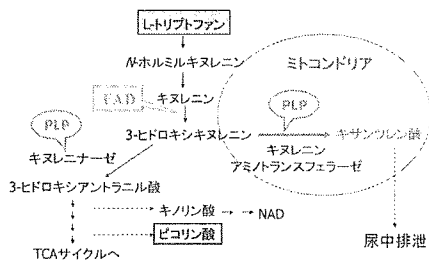
各種の栄養素の代謝に関わる(補酵素: PLP)

- たんぱく質(アミノ酸)の代謝
 アミノ基転移反応 (GOT, GPTなど)
 脱炭酸反応 (GABAなどの生合成)
- 炭水化物の代謝
 グリコーゲンホスホリラーゼ
 (グリコーゲンの加リン酸分解)
- 脂質
 Δ^6 -不飽和化反応(脂質の代謝)に関与
 (リノール酸からのアラキドン酸合成反応に関与)

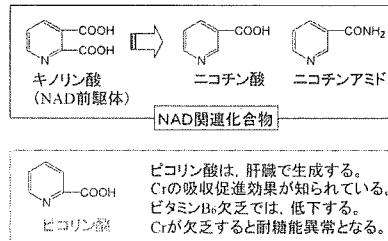
ビタミンB6の健康への関わり

- トリプトファン代謝の健全性維持(→糖尿病?)
 ビタミンB6欠乏⇒尿中キサンチン酸を高める
 ⇒ピコリン酸の産生を低下させる
- グリケーションの抑制
 ビタミンB6欠乏⇒たんぱく質の糖化が促進される
- 動脈硬化の予防
 ビタミンB6欠乏⇒血中ホモシステインを高める
- 免疫機能の保全
 ビタミンB6欠乏は胸腺を萎縮させる

ビタミンB2, B6はトリプトファン代謝に影響する



ピコリン酸とは？



日本人の食事摂取基準(2005年版)では

微量元素 1 Cr クロム

クロムを活性中心元素とする酵素は発見されていないが、クロムがラットの耐糖能を改善すること、無作為化比較試験15研究のうち12研究が、クロムサプリメント*の投与により、インスリンの効率性や、血清脂質が改善するとしていること、耐糖能障害者や2型糖尿病患者で、クロムサプリメントは耐糖能障害を改善すること、糖尿病妊婦にクロムサプリメントを投与すると、100gブドウ糖負荷1時間後の血糖値、血中インスリン、血中C-ペプチドが低下することなどが観察されている。

*インターネット上では、ピコリン酸クロムが知られる。

厚生労働省 日本人の食事摂取基準 [2005年版] 第一出版, pp147, 2005.

グリケーションとは？

たんぱく質の糖(グルコース)による非酵素的修飾
糖尿病において知られる「グリコシル化」の例:

グリコヘモグロビン(ヘモグロビンA1c:HbA1c)

- α鎖2本とβ鎖2本の計4本のペプチド鎖(サブユニット)から成る(α2β2と表記する)
- β鎖のN末端のバリンにグルコースが結合して形成される
- この現象は過去1~2ヶ月の血糖を反映する

グリコアルブミン

- アルブミンは4ヶ所のリジンがグリコシル化を受ける
- この反応は、過去1~2週間の血糖を反映する

グリケーションと動脈硬化

LDLのグリコシル化=LDLレセプターへの親和性低下

↓
血中にグリコシル化LDLが長く留まる

↓
グリコシル化LDLがさらにAGE-LDLとなる
(AGE: advanced glycation end products)

↓
スカベンジャー 受容体を介して
マクロファージに取り込まれる

↓
マクロファージが泡沫化

↓
動脈硬化の進展 ← コラーゲンのグリコシル化

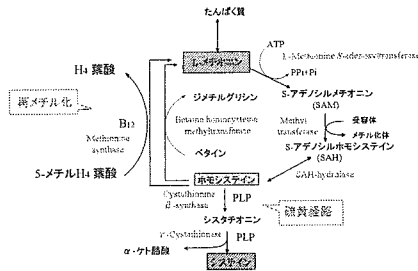
グリケーションの防止:
フラボノイド
ビタミンB6化合物
など

糖尿ラットにおけるビタミンB6濃度

	Control	Diabetic
Plasma		
PLP(nM)	192 ± 56	55 ± 13
PL(nM)	199 ± 18	139 ± 52
Total(nM)	391 ± 58	195 ± 61
Liver		
PLP(nmol/g)	38 ± 13	53 ± 12
PMP(nmol/g)	18 ± 1	38 ± 2
Total(nmol/g)	63 ± 12	91 ± 14

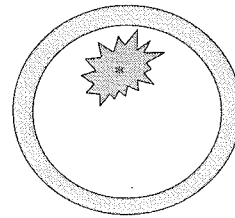
7週齢のWistar系雄ラットにゾレブトシンを投与し、1週間後に血糖の上昇が見られたものを糖尿ラットとして用いた。
16日間ADN-76飼料で飼育後、一晩絶食しエーテル麻酔下で採血および肝臓摘出を行った。

メチオニン代謝とビタミンB6



ビタミンB6、ホモシステインと動脈硬化

ビタミンB6欠乏などによるホモシステイン* 濃度の上昇



注: ビタミンB12、葉酸も重要なビタミンです

ビタミンB6欠乏と免疫

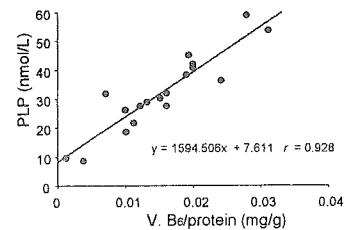
ビタミンB6欠乏で観察されること

胸腺の萎縮

細胞性免疫の低下
リンパ球減少症

体液性免疫の低下
免疫グロブリンの低下

ビタミンB6摂取量と血漿PLP濃度



男性18~29歳の場合の1日当たりの推奨量
 $0.023 \text{ (mg/g たんぱく質)} \times 60 \text{ (g/日)} = 1.4 \text{ (mg/日)}$

ビタミンB₆栄養状態の判定法

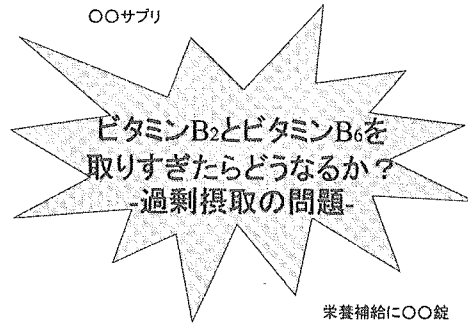
血液サンプル

- 血漿PLP: >30 nmol/L
- 血漿総ビタミンB₆: >40 nmol/L
- 赤血球アラニンアミトランスフェラーゼ活性
の活性化率(PLPを添加した場合の効果): <1.25
- 赤血球アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ活性
の活性化率(PLPを添加した場合の効果): <1.80

尿サンプル

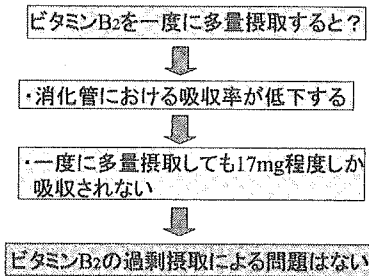
- 4-ピリドキシン酸(4-PIC): >3.0 μmol/day
- 総ビタミンB₆: >0.5 μmol/day
- 2gトリプトファン負荷キソソニル酸排泄量: <65 μmol/day
- 3gチオニン負荷シスチオニン排泄量: <350 μmol/day

〇〇サプリ

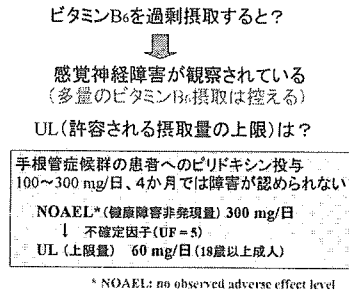


栄養補給に〇〇錠

ビタミンB₂を取りすぎたらどうなる?



ビタミンB₆を取りすぎたらどうなる?



生活習慣病の予防の極意はみな同じ



ビオチンは糖尿病の予防に有効か？

兵庫県立大学環境人間学部 渡邊 敏明

ビオチンは、カルボキシラーゼの補酵素として、糖新生、脂肪酸合成やアミノ酸代謝などに関与している。このためビオチンが欠乏すると、脂漏性湿疹、脱毛および易感染性などが知られている。また、ビオチン欠乏状態で糖代謝障害が起こることは、30年以上前から確認されているが、その機序については十分に解明されていない。

これまでに、糖尿病患者では血清ビオチン濃度の低下が観察されている。また、I型、II型糖尿病モデル動物にビオチンを投与すると、血糖値が低下し、糖尿病態が改善する。このほか、ビオチン欠乏では、グルコースの利用障害が認められ、糖負荷試験では、耐糖能異常とインスリン分泌の低下が観察されている。さらにビオチン欠乏によってインスリン分泌の障害も報告されている。これらの結果から、ビオチンは、1) グルコースの消費とインスリンの分泌を増大させること、2) 肝臓からのグルコースの放出を抑制させること、あるいは3) 末梢組織でのグルコースの利用を増加させること、などにより血中グルコース濃度を低下させ、糖尿病態を改善しているものと考えられる。最近、ビオチンが、糖代謝系に関与している酵素の活性に影響していることや遺伝子の発現を調節していることが明らかにされている。

ビオチンは安全性の高い食品であり、多量に摂取しても生体影響は報告されていない。このため糖尿病の予防には、ビオチンの大量摂取が、食事療法や運動療法などとともに、有効な方法となり得るかもしれない。

生活習慣病とビタミン
-ビオチンは糖尿病の予防に有効?-

平成17年度日本人の食事摂取基準の策定に関する研究班
健康栄養公開講座
「健康の維持・増進と食事-生活習慣病の治療と予防対策-」

平成18年2月18日
山口県総合保健会館(山口市)

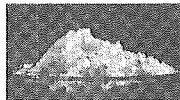
兵庫県立大学環境人間学部
渡邊 敏明



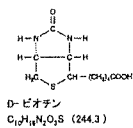
ビタミンとは

1. 不可欠である。
2. 微量で効果がある。
3. 有機物である。
4. 生体内で合成がほとんどできない。
5. エネルギーや体構成成分にはならない。
6. 余分に摂取しても排泄される。
7. 過剰に摂取すると副作用を示すことがある。

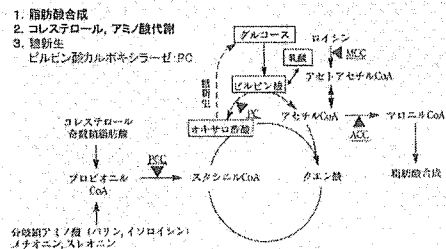
ビオチンとは



水溶性ビタミン
ビタミンH
卵黄に多量に存在
卵白障害
カルボキシラーゼの補酵素
(PC, ACC, PCC, MCC)
皮膚疾患の治療薬



ビオチンが関与している代謝経路



ビオチンと糖代謝

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症と糖代謝

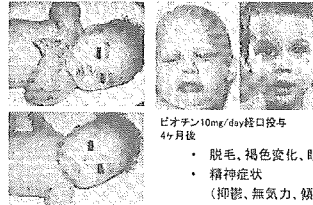
糖尿病における糖代謝

ビオチン欠乏動物における糖代謝

ビオチンと遺伝子発現

先天性代謝異常症

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症



ビオチン10mg/day経口投与
4ヶ月後

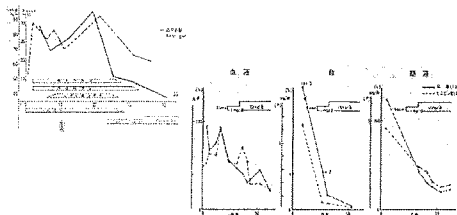
- ・ 脱毛、褐色変化、眼瞼炎(頭髪など)
- ・ 精神症状
(抑鬱、無気力、頻眠、妄想、易怒)
- ・ 皮疹、皮膚炎(口鼻腔、陰部、臀部など)
- ・ 神経症状(知覚異常)

ビオチン10mg/day
経口投与1ヶ月後

・ 糖代謝異常?

マルチプルカルボキシラーゼ

ビオチン投与による乳酸・ピルビン酸の変化



血液中の乳酸が増加、ビオチン投与によって改善。
マルチプルカルボキシラーゼ欠損症では、糖代謝異常が認められる。
カルボキシラーゼPC活性の低下による。

富田美知子他, 1999

まとめ

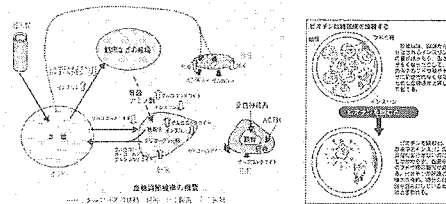
カルボキシラーゼ(PC)が欠損していると乳酸、ピルビン酸の増加が認められ、ビオチンを投与すると改善が見られる。

ビオチンは糖代謝と関わっている。



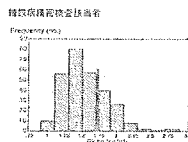
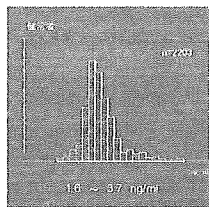
糖尿病の人モビオチン不足が
多く一カ月補充したら
全員の血糖値が正常化した

ビオチンは糖尿病に有効か?



糖尿病患者の血中ビオチン量

糖尿病患者 1.49 ng/ml
健常者 2.28
糖尿病患者ではビオチン不足が多い

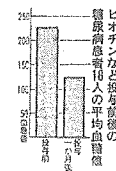


糖尿病では血清ビオチンレベルが低値

掌蹠膿疱症性骨関節炎患者



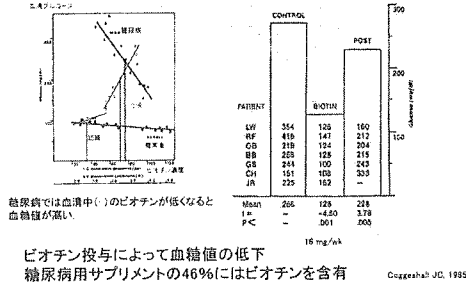
掌や蹠に水疱や膿疱が多発し、皮膚の赤色の腫脹、劇癢
痒みや関節痛、とくに胸の中央の胸鎖関節痛を合併
増悪、寛解を繰り返す
糖尿病を合併
発症の原因、機序不明:ビオチン欠乏による免疫異常?



ビオチンを投与すると、皮膚炎の改善とともに、血糖値が正常範囲内(9mg/日)

石橋 聡, 1999

糖尿病患者でのビオチンの血糖値へ及ぼす影響



ビオチン投与によって血糖値の低下
糖尿病用サプリメントの46%にはビオチンを含有

まとめ

糖尿病患者では、血清ビオチンが低い傾向にある。

糖尿病患者では血清ビオチンレベルが低下すると血糖値が高くなる。

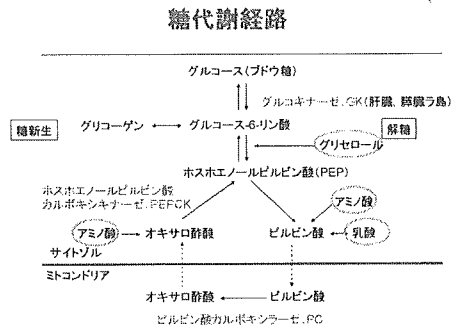
ビオチンを大量投与すると血糖値が低下する。

ビオチンは、カルボキシラーゼの補酵素としてのみでなく、インスリンと同じような働きを持っている？

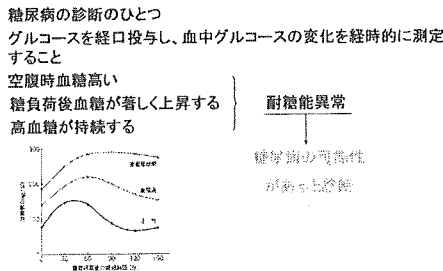
ビオチン欠乏と糖尿病

実験1
ビオチン欠乏の耐糖能への影響

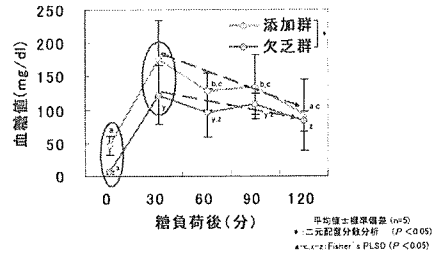
実験2
ビオチン欠乏が糖代謝系酵素に及ぼす影響



糖負荷試験とは



糖負荷試験

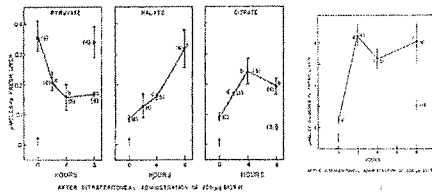


まとめ

ビオチン欠乏

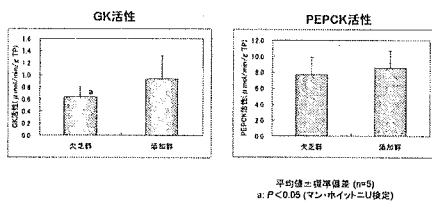
- ⊗ 空腹時血糖値が低い
 - PC活性の低下に起因する糖新生の抑制
- ⊗ 血糖値のピークが低い
 - 肝臓グリコーゲンの減
 - ...グルコースがグリコーゲンへ
- ⊗ 耐糖能の異常を示す血糖値の変化はなし
 - ビオチンが欠乏しても糖尿病様症状を示さない

ビオチンの糖新生に及ぼす影響



Deegher AD. 1959

ビオチン欠乏における酵素活性への影響



ビオチンのGK活性への影響

Effect of biotin deficiency on glucose tolerance and course of pancreatic islet cell hyperplasia in rats

Biological status	No. of rats	Weight (g)	Glucose (mg/100 g fresh liver)	Glucose (mg/100 g dry weight)	Insulin (μg/100 g fresh liver)	Insulin (μg/100 g dry weight)
Biological control	10	146±8	1.12±0.23*	2.01±0.43*	10.1±1.41	19.1±1.41
Biological control	5	144±10	1.48±0.18*	2.72±0.42*	12.5±1.7	23.5±1.7
Pathological control	10	155±9	1.30±0.29	2.44±0.51	7.4±1.1	14.5±1.1

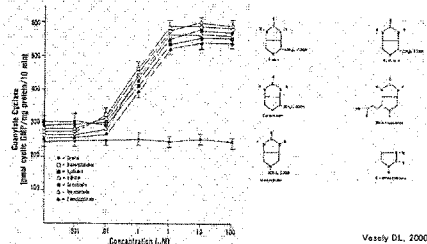
Effect of biotin deficiency on pancreatic islet cell hyperplasia in rats

Islet cell hyperplasia	No. of rats	Islet cell area (μm²)	Islet cell volume (μm³)	Islet cell number (10³)
Normal	10	1.2±0.1	1.2±0.1	1.2±0.1
Hyperplasia	10	1.8±0.2	1.8±0.2	1.8±0.2

ビオチン欠乏によってグルコキナーゼ活性が40%低下。
グルコキナーゼ活性が、ビオチンやインスリンによって上昇

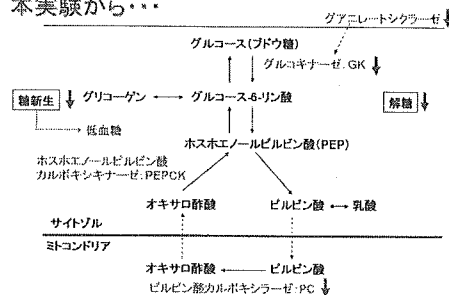
ビオチンによるGK活性の上昇は、欠乏および対照動物でも起こる。

ビオチンのグアニレートシクラーゼ活性への影響



ビオチンおよびビオチン類似物質でグアニレートシクラーゼ活性が上昇する

本実験から・・・



糖代謝系酵素とビオチン

先行研究				
	ビオチン	GK活性	PEPCK活性	cGMP濃度
①ラット	欠乏	↓	↗	↓
②ラット肝細胞	添加	↑	↘	↑
③絶食ラット、糖尿病ラット	添加	↗	↓	↗
本研究				
	ビオチン	GK活性	PEPCK活性	cGMP濃度
マウス	欠乏	↓	↗	↓

まとめ

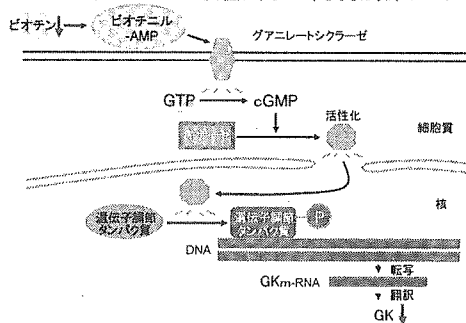
ビオチン欠乏

- GK活性→低下・・・解糖系を抑制
- PEPCK活性→影響を与えず
- PC活性→低下・・・糖新生を抑制
- ビオチン欠乏は解糖系と糖新生を抑制

→糖代謝に影響を与える

ビオチン欠乏による糖代謝異常が糖尿病の原因のひとつとなる可能性がある

ビオチンによる遺伝子の発現調節(GK)



最後に

ご清聴有難うございました。

連絡先
渡邊 敏明
Tel/Fax: 0792-92-9325
watanabe@shse.u-hyogo.ac.jp



ビタミンC等の抗酸化物質の役割と食生活への利用法

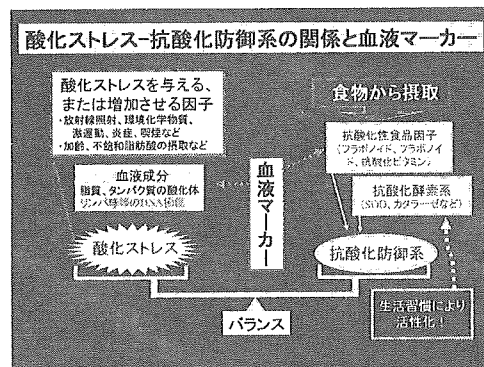
(独) 国立健康・栄養研究所 梅垣敬三

生活習慣病や老化には生体成分（脂質，核酸，タンパク質）の酸化的損傷が関連していると考えられています。例えば，脂質の酸化は動脈硬化，DNAの酸化損傷は老化に関連することが知られています。また糖尿病の人では血液中のビタミンC濃度が低いことが報告されています。生体成分が酸化損傷を受けるかどうかは，酸化 vs 抗酸化のバランスによって決まると考えられ，抗酸化に關与する因子として，日常の食事から摂取している抗酸化物質が注目されています。このようなことから，最近抗酸化物質として，特定成分を濃縮したサプリメントの利用も行われています。抗酸化物質の中ではフラボノイドやカロテノイドなどが注目されていますが，それらの血液中の濃度を調べてみるとビタミンC濃度の数十分の一であり，生体内の抗酸化にはビタミンCがより重要であることが示唆されます。ところで私達はある成分が食品中に多く含まれていれば，その成分を摂取することにより全て同等に吸収され，期待する効果が得られると思いがちですが，必ずしもそうではありません。ある成分を摂取しても，実際は消化管から吸収され，血液を介して必要な部位に存在しなければ，その成分の作用は期待できません。摂取すれば摂取するだけ体内に取り込まれることはありません。そのためビタミンCでも必要以上に摂取することは無駄です。必要な人が必要な量を適切に摂取してはじめて効果的に利用できます。そこで，特にビタミンCを取り上げ，生活習慣病との関連，体内動態，食品からの吸収等，適切な利用方法についてお話しします。

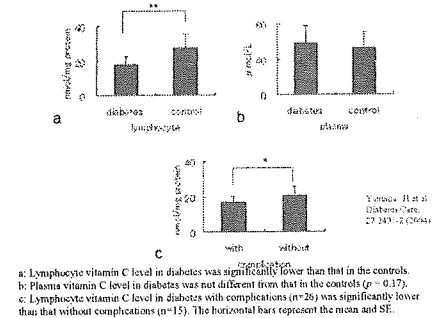
ビタミンC等の抗酸化物質の役割と食生活への利用法



(独) 国立健康・栄養研究所
梅垣敬三



Lymphocyte and plasma vitamin C levels in type 2 diabetes and controls



ビタミンC-アスコルビン酸

アスコルビン酸 $C_6H_8O_6$ (176.12)

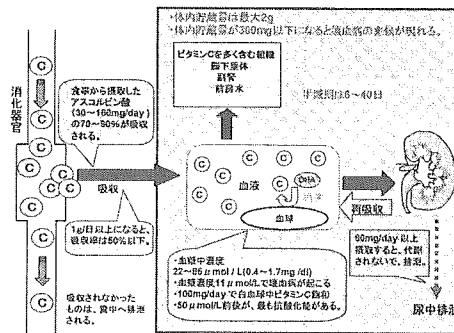
50%の人が余剰分が尿中へ排泄される摂取量: 約 80mg/日

ビタミンCの吸収効率は、酸化した状態が吸収効率を低下させる。腸管の吸収効率は、血漿濃度50 μmol/L程度で飽和する。血漿濃度50 μmol/L程度で飽和する。in vitro試験: 50 μmol/L程度のCは細胞膜によるLDLの酸化を抑制するといわれる。

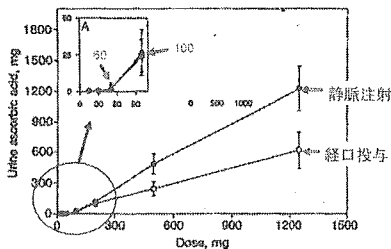
80%の人が50 μMの濃度を維持する摂取量: 85mg/日

EAR=85mg/日、RDA=EAR×1.2=100mg/日

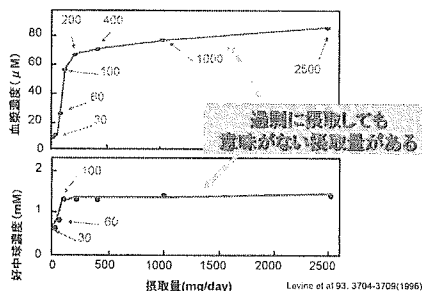
- ・ビタミンCはアスコルビン酸と同じ生物学的効力を有する化合物(アスコルビン酸とデヒドロアスコルビン酸が該当)。
- ・デヒドロアスコルビン酸は、細胞内で速やかに還元される(ほとんど還元型のアスコルビン酸として存在)。
- ・食事から摂取したアスコルビン酸もサプリメントから摂取したアスコルビン酸も生体利用性に差異はなし。
- ・体内貯蔵量は最大2g。血漿濃度が $11 \mu\text{mol/L}$ 以下、300mg以下になると壊血病の兆候が現れる。10mg/日程度の摂取で壊血病は発症しない。また継続して60mg/日摂取していればビタミンC摂取を30~45日間中断しても壊血病にはならないと考えられる。
- ・過剰に摂取すると吸収率が低下し、吸収されても尿中への排泄が高まる。



ビタミンC単回投与後の ビタミンCの尿中排泄



ビタミンCの摂取量と血漿、好中球の濃度の関係



栄養機能食品

目的: 身体の健全な成長、発達、健康の維持に必要な栄養成分の補給・補完

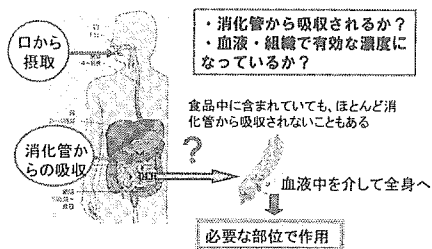
栄養成分機能表示と注意喚起の表示ができる

上限値と下限値が設定されている。
注: 「日本人の食事摂取基準(2005年版)」によって基準値の変更。新し(栄養素等表示基準値)が設定され上限値と下限値が変更された(厚生労働省07010005平成17年7月1日)。

ビタミン 12種類: A, B1, B2, B6, B12, C, E, D, ナイアシン、パントテン酸、葉酸、ビオチン
ミネラル5種類: 鉄、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、銅

注: 許可成分は、ヒトにおける有効性・安全性の科学的根拠(科学的情報)が多い。

食品成分の有効性を評価する上での 一般的なポイントは...

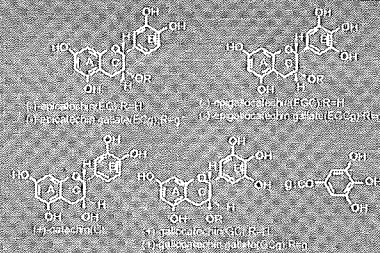


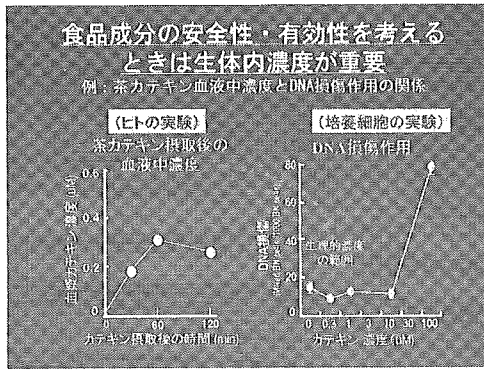
現実的な摂取量と生体内濃度の重要性 (試験管内実験データの問題点)

例: ヒト血漿中の抗酸化物質濃度

	抗酸化物質	血漿濃度(μM)
水溶性	アスコルビン酸	30 ~ 150
	グルタチオン	< 2
	各フラボノイド(例 カテキン)	< 1
脂溶性	ビタミンE	15 ~ 40
	リコペン	0.5 ~ 1
	β-カロテン	0.3 ~ 0.6
	ルテイン	0.1 ~ 0.3

現実的な摂取量と体内濃度が重要 —カテキンの例—





Vitamin Cについて
http://hfnet.nih.go.jp/の人での評価(免疫・がん・炎症)より引用

・風邪の治療に対して有効性が示唆されている(64)。この効果に対しては多くの矛盾した相関が存在する。大多数の結果は、ビタミンCの大量摂取が風邪の症状の期間を1~1.5日ほど短くするようだという効果を支持している。但し一日1~3gの摂取は副作用の出るリスクも上昇する。

・複数の無作為対照臨床試験(RCT)を統合したシステマティックレビューから、ビタミンCが上気道感染症患者の症状発現期間を短縮するというエビデンスが見つかった(25)が、有益な効果は小さく、出版バイアス(bias, 偏見、偏り)がかかっていると思われる(25)。

・がんの治療に対して、おそらく効果がないと思われる(64)。化学療法が効果を示さなかった患者に対し、一日10gのビタミンCを投与しても生存率や、病気の進行を遅らせることはなかった。

・疫学では果物・野菜からの高ビタミンC食では口腔、食道、胃、結腸、肺がんの低リスクと相関していたが、ビタミンC剤でビタミンCを投与した場合は、結腸直腸の癌種及び胃がんの進行には何の効果も持たなかった(1)との記載がある。

It's Your Health

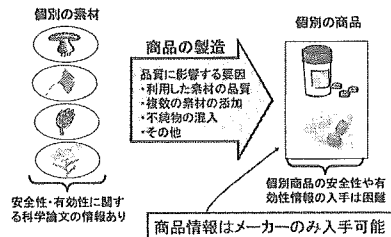
THE SAFETY OF VITAMIN E SUPPLEMENTS

食品由来ビタミンEは健康の維持に必要であるため、病気の予防に良いと信じてサプリメントを摂る人が多い。しかし最近の研究では高用量のビタミンEの摂取は心疾患やがんのリスクを増加することが示唆されている。現在カナダでは病気の予防目的でのビタミンEの販売は認められていない。ヘルスカナダは55歳以上の心疾患や糖尿病患者向けに予防的ビタミンEガイドラインを作成した。これらの人々に対し、400 IU以上のビタミンEを摂取する前に医師に相談することを薦めている。

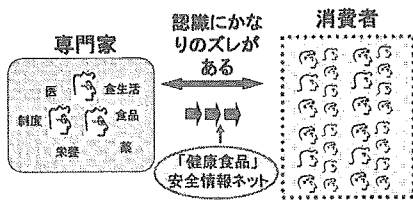
ヘルスカナダはビタミンEサプリメントが健康に良い影響があるという科学的研究はないとしている。ミネラル、ビタミン、ハーブなどを使用する場合には医師に相談し、認可された製品のみを使用するよう求めている。

エビデンスが存在するのは通常は素材情報

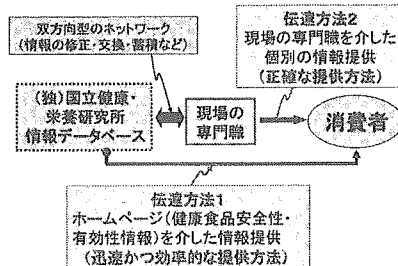
素材情報と商品情報は必ずしも一致しない



基本的な知識・情報の伝達の必要 性と「健康食品」安全情報ネット



データベースを介した2つの情報提供システム



情報提供ページ

http://hfnet.nih.go.jp/main.php

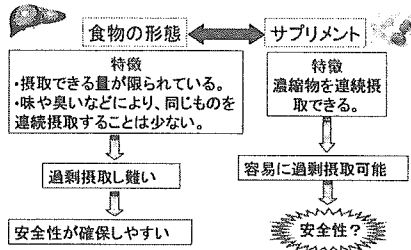
健康食品の安全性・有効性情報

- 健康食品の基礎知識
- 安全性情報・被害関連情報
- 話題の食品成分の科学情報
- 「健康食品」の素材情報データベース

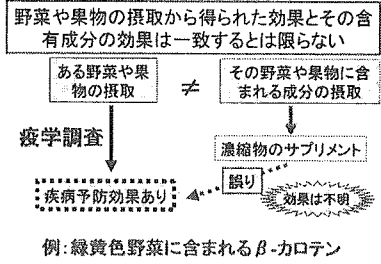
健康食品等の安全性情報ネットHP で提供している情報

- 健康食品の基礎知識
保健機能食品の制度、健康食品のQ&A、誤解されている事例など
- 安全情報・被害情報
国内外における過去ならびに最新の健康障害の事例
- 話題の成分に関する情報
特定保健用食品、ビタミン・ミネラルなどに関する情報
- 健康食品素材情報データベース
有効性情報: ヒトにおけるデータが中心で、動物実験結果は参考資料、査読者の付いた科学論文情報を取り入れ、PubMedに掲載してある論文にはリンクあり。
安全性情報: ヒトならびに動物のデータを採用、医薬品との相互作用、摂取に注意する対象者の情報等。

食物の形態と安全性の関連



野菜等が関連した健康情報の誤った解釈 (有用性のエビデンスの由来が重要)



食品因子としてのカロテノイドの機能性と安全性

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学分野 寺尾純二

カロテノイドとは、長鎖の共役二重結合を特徴とする天然色素類であり、酸素を含むキサントフィル類（ルテインやアスタキサンチンなど）と酸素を含まない炭化水素カロテノイド（ β -カロテンやリコペンなど）に分類される。

天然には 600 種類以上のカロテノイドが存在するが、このうちプロビタミンAとなるのは僅かであり、多くのカロテノイドは血中や組織にそのまま吸収・蓄積される。1980 年代に β -カロテンの抗ガン作用が注目され、大規模なヒト介入試験が行われた。しかし、 β -カロテン摂取は高リスク者においてはむしろ発ガンを促進することが示された。近年では、 β -カロテンによる皮膚の紫外線傷害予防や、非プロビタミンAであるリコペンによる前立腺がん予防、ルテインによる加齢性黄斑変性症（AMD）予防などが注目されている。そこで、本講演では抗酸化活性を中心に、食事由来のカロテノイドが有する生理機能を安全に利用するための条件について考察する。

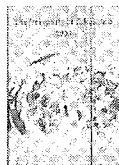


食品因子としての
カロテノイドの機能性と安全性

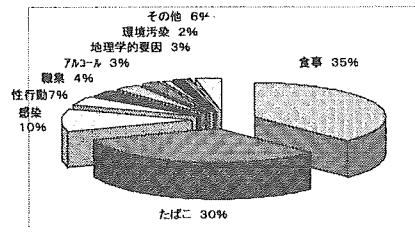
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
食品機能学分野

寺尾純二

Department of Food Science

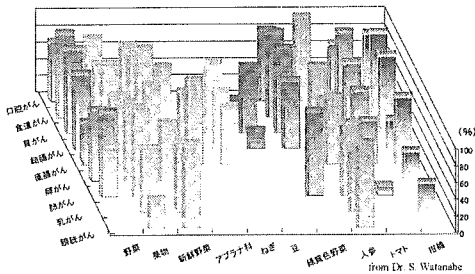


Doll & Peto によるがんの原因



from Dr. S. Watanabe

がん予防効果を示した論文数



from Dr. S. Watanabe

がん予防の戦略

- 発ガン物質を避ける



- がん予防物質を摂る
Chemoprevention
ビタミン・ミネラル
フィトケミカルズ

ベータカロテン β-carotene



経口摂取で適切に使用する場合は、おそらく安全と思われる。
βカロテンは一日最大300mgまで、ほとんどの人で安全である。
ただしそれ以上の濃度では柑皮症（肌が黄色くなる）などの原因になる可能性がある。

がん予防効果はない？

βカロテンは、がん予防に効果的か？

βカロテンは、がん予防に効果的か？

Beta-Carotene: Helpful or Harmful?

The graph shows a positive correlation between beta-carotene intake and cancer risk, with a shaded area representing the 95% confidence interval.

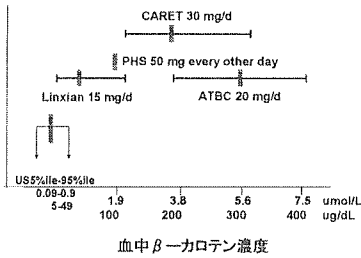
β-カロテンの大規模介入試験

介入試験	対象	栄養剤の量	主な結果	文献
Y	Linxian 中国・河南産林林 住民(約3万人) 1985-91	2-3種類のβカロテンを 組み合わせて4割に かけ、毎日投与	β-カロテン(15mg)+ビタミン E(30mg)+セレン(30mg)の 投与群の死亡率が全体的に 13% 下がった	L.-X. Zhang et al. Carcinogenesis 12, 2109, 1991
N	AIBC trial フィンランドの男性 1985-93 喫煙者(約3万人)	β-カロテン20mg+ ビタミンE50 mgを 毎日	β-カロテン投与群の肺がん になる率が18%上昇	M. Rauti et al. Lancet, 349, 1715, 1997
N	Physicians 米国の男性医師 1982-95 (約2万人)	β-カロテン50mgと アスピリンを1日おき に	β-カロテンにがんの予防効 果は認められず	C.H. Hennekens et al. New Engl. J. Med. 31, 183, 1999
N	CARET 米国の喫煙者・アス ベストを吸った人達 1986-98 (約17万人)	β-カロテン30mgと ビタミンA25,000 IU を毎日	投与群の肺がんになる率が 28%上昇、投与中止	G.S. Omenn et al. New Engl. J. Med. 334, 1150, 1996

ヒト血漿中の低分子抗酸化物質

抗酸化物質	血漿濃度 (μM)
尿酸	160 ~ 450
ビタミンC	30 ~ 150
ビリルビン	5 ~ 20
グルタチオン	< 2
ビタミンE	15 ~ 40
ユビキノール (CoQ10)	0.4 ~ 1.0
カロテノイド (β-カロテン、リコペンなど)	1.0 ~ 2.0

各種βカロテンによる介入研究の血中濃度



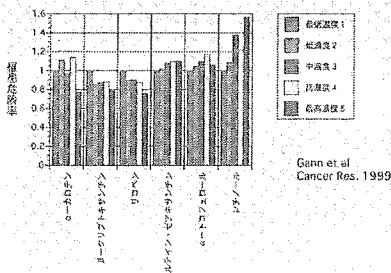
From Dr. S. Wainman

野菜・果物およびその加工品中の各カロテノイドの濃度

野菜、果物 加工品名	カロテノイド (μg/100g 新鮮部)					
	α-カロテン	β-カロテン	γ-カロテン	クリプト キサンチン	ルテイン	リコペン
ニンジン	530	7600	nd*	nd*	300	—
パセリ	—	5600	—	—	10200	—
トマト	—	5000	nd	nd	210	9900
ホウレンソウ	—	3500	—	—	4400	—
セロリ	—	2900	nd	nd	7200	—
ブロッコリー	—	1050	nd	24	1800	—
レタス	11	980	—	—	1400	—
トマト	—	250	nd	170	100	3100
アンス(赤)	—	580	nd	4	3.5	nd
スイカ	11	250	nd	nd	14	4500
キュウリ	11	30	—	—	470	—
白菜	11	85	nd	—	150	—
オレンジ	19	38	nd	nd	27	nd
リンゴ	—	12	—	—	48	—
イチゴ	—	0.5	—	—	31	—
グレープフルーツ	11	2.5	nd	3.3	9.5	—

*1: ルテイン・ゼアキサンチン, *2: 測定せず, *3: 0.5 μg/100g 以下, *4: 腐敗

Physicians' study の血漿抗酸化剤濃度と前立腺がん罹患危険率の関係



リコペン摂取と前立腺がん

研究名	対象	主な結果	文献
オランダコホート研究	N 642名	リコペンの摂取量と前立腺がんの罹患率に負の相関がある	Shibata A. et al. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94:1319
MD. ウォンタン研究	N 1013名	β-カロテン、リコペンと食がらみ及びに相関がある	Hung H. et al. J. Natl. Cancer Inst. 1992, 82:941
Health Professional follow-up study	N 9812名	リコペンの摂取量と前立腺がんの罹患率に負の相関がある	Geavretski E. et al. J. Natl. Cancer Inst. 1995, 87:1787
Health Professional follow-up study	N 92481名	高濃度のリコペンを摂取する人は前立腺がんの罹患率が低い	Geavretski E. et al. J. Natl. Cancer Inst. 2002, 94:1319
Health Professional follow-up study	N 4506名	前立腺がんの罹患率とリコペンの摂取量に負の相関がある	Wu K. et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2004, 13: 250
Health Professional follow-up study	N 578名	リコペンの摂取量と前立腺がんの罹患率に負の相関がある	Gann P. H. et al. Cancer Res. 1999, 59:1225
介入試験	N 276名	リコペンの摂取量と前立腺がんの罹患率に負の相関がある	Kucuk O. et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2001, 10: 861
介入試験	N 332名	前立腺がんの罹患率とリコペンの摂取量に負の相関がある	Bowen P. et al. Etop Med. 2002, 227:866

W. S. Barlow et al. Nutrition Journal 2004, 3:11

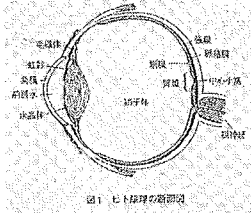
加齢黄斑変性症：AMD Age-related Macular Degeneration

黄斑は太陽光線を直接受ける小斑点である。

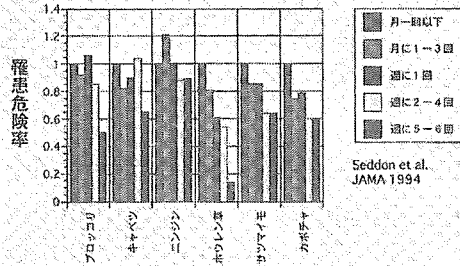
黄斑変性には脂質の過酸化が関係する。

黄斑にはルテインとゼアキサンチンが関与する。

これらカロテノイドに富む野菜の摂取はAMDの予防に効果があるらしい。



野菜摂取頻度と老人性網膜黄斑変性症 (AMD) 罹患危険率の関係

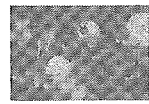


ルテインの介入試験

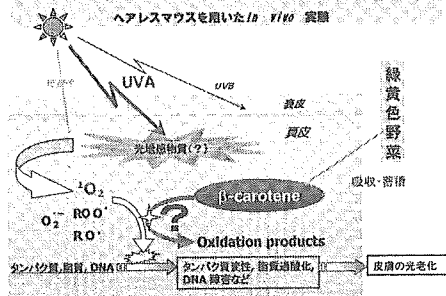
介入試験	対象	投与方法	結果
✓ Riber (1999a)	退屈性網膜黄斑変性 (AMD) 患者 男性 14人	水ウレンソウ140g (ルテイン14mg食) または同等ルテイン14mgを毎日1年間	個人間に差はあるが視力回復の改善
✓ Danella (2000)	食餌性網膜黄斑変性 16人	ルテイン40mg/日×9週間、続いて20mg/日×17週間	視力の改善
✓ Mascarelli (2001)	AMD 50人	ルテイン15mg/日×18ヶ月	プラセボ群に比べ視力が2倍回復
✓ Richer (2002)	AMD患者 90人	ルテイン10mg/日または (ルテイン10mg+混合カロテノイド) /日×12ヶ月	MPD、眩暈、コントラスト感度低下、および視力の改善
✓ Omedria (2003)	白内障患者 5人	ルテイン15mg/日×2年間	視力、夜視の改善

カロテノイドの生理機能

- プロビタミンA
- 免疫賦活 ヘルパーT細胞増加 NK細胞活性化
- がん細胞増殖抑制
- がん細胞分化誘導
- 細胞間ギャップ結合の誘導
- コレステロール生合成調節
- 抗酸化作用：フリーラジカル捕捉 一重項酸素消去



β-カロテン摂取はUVA照射による皮膚障害を抑制する



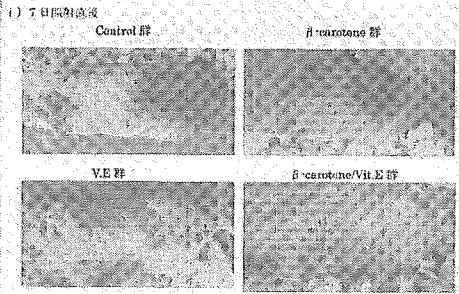
ヘアレスマウスを用いた in vivo 実験

Hos: HR-1オスヘアレスマウス 8週令
3週間試験食摂取
1週間UVA照射(6.48 J/day)

Control 群: 2% sodium cholate含む20% Casein Diet
β-carotene 群: β-carotene 50mg / 100g Control Diet
vitamin E 群: vitamin E 5mg / 100g Control Diet
β-carotene / vitamin E 群: β-carotene 50mg + vitamin E 5mg / 100g Control Diet



結果



実験方法 (Exp.2)

ヘアレスマウス (Hos.HR-1) ♂ 8週令

飼料: C; control飼料

BC/AT; β-carotene + α-tocopherol飼料

試験期間:

