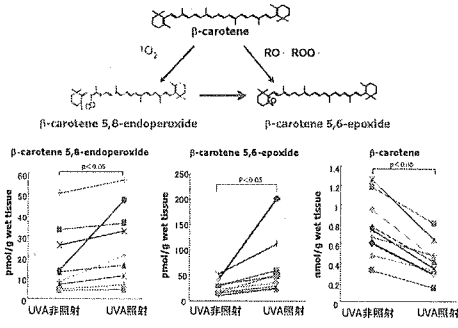
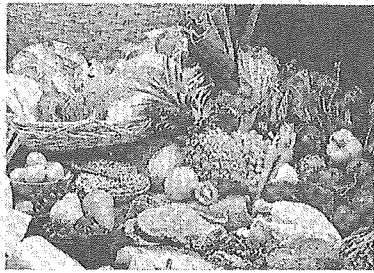
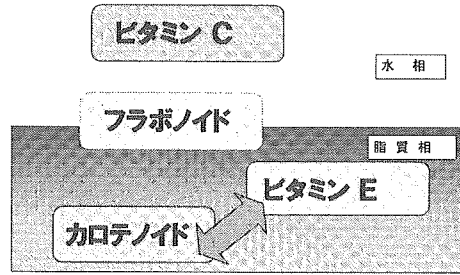


UVA1日照射における皮膚中のβ-カロテン酸化物生成物の蓄積量



食品由来抗酸化物質の分布



毎日食べる食べ物を豊かにすることを基本に

ビタミンEには、4種のコフェロールと4種のコトリエノールの合計8種類の同族体があり、クロマノール環のメチル基の数により、 α -、 β -、 γ -および δ -体に区別される。

摂取されたビタミンE同族体は、胆汁酸などによってミセル化された後、腸管からリンパ管を経由して吸収される。ビタミンEの吸収率は、51~86%と推定されているが、21%あるいは29%という報告もあり、現在のところビタミンEのヒトにおける正確な吸収率は不明である。

吸収されたビタミンE同族体は、カイロミクロンに取り込まれ、リポプロテインリパーゼによりカイロミクロンレムナントに変換された後、肝臓に取り込まれる。肝臓では、ビタミンE同族体のうち α -コフェロールが優先的に α -コフェロール輸送蛋白質(以下、 α -TTPと略す)と結合し、他の同族体は胆汁中へ移行する。肝細胞内を α -TTPにより輸送された α -コフェロールは、VLDL(very low density lipoprotein)に取り込まれ、再度、血流中へ移行する。このように、他の同族体に比べて α -コフェロールが優先的にVLDLからLDL(low density lipoprotein)への変換を経て、各組織に分布される。このため、血液および組織中に存在するビタミンE同族体の大部分が α -コフェロールである。第6次改定日本人の栄養所要量では、 α -コフェロール100、 β -コフェロール40、 γ -コフェロール10、 δ -コフェロール1の効力比から α -コフェロール当量(α -TE)が換算されたが、この換算比はラット胎児吸収試験を用いて求められたもので、ヒトにおいてのものではない。また、 β -カロテンやトリプトファンは体内でレチノールやナイアシンに転換することよりレチノール当量やナイアシン当量への換算が可能であるが、ビタミンEについては α -コフェロール以外の同族体が α -コフェロールへ転換することはない。さらに、今回の摂取基準策定のために引用した疫学ならびに実験データのほとんどが α -コフェロールを用いて得られたものであることから、今回の「日本人の食事摂取基準 2005年版」では α -コフェロール当量の使用を止め、 α -コフェロール濃度が採用された。

ビタミンEと生活習慣病との関連については、心疾患、脳卒中、糖尿病、高血圧、高脂血症、肥満および癌などについて実験的ならびに疫学的研究成果が多数報告されている。その中でも、ビタミンEの抗酸化作用を介した心疾患をはじめとする動脈硬化症に対する予防効果を*in vitro*および動物実験で証明した研究結果がこれまで多数報告されている。しかし、ヒトを対象とした臨床研究は何れも少ない。

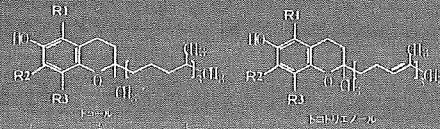
2005年3月の時点では心疾患に対するビタミンEの予防効果を見出したものは10件である。今回、これらの研究結果を紹介することにより、ビタミンEの生活習慣予防に対する可能性について述べる。

2006年2月16日(木)

ビタミンEと生活習慣病

森口 寛
山口県立大学生生活科学部栄養学科

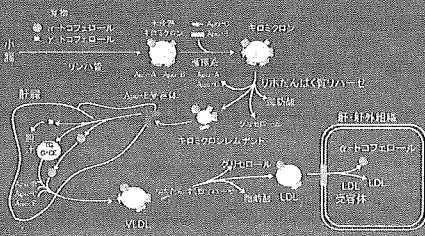
ビタミンE



| トコフェール | | トコトリエール | |
|----------------------|---|-----------------------|---|
| 特徴 | 生体作用 | 特徴 | 生体作用 |
| トコフェールは、天然のビタミンEである。 | 抗酸化作用、抗血栓作用、抗がん作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗老化作用、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用、抗高血圧作用、抗高血糖作用、抗高尿酸作用、抗高コレステロール作用、抗高トリグリセロール作用、抗高尿酸作用、抗高コレステロール作用、抗高トリグリセロール作用 | トコトリエールは、天然のビタミンEである。 | 抗酸化作用、抗血栓作用、抗がん作用、抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗老化作用、抗動脈硬化作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用、抗高血圧作用、抗高血糖作用、抗高尿酸作用、抗高コレステロール作用、抗高トリグリセロール作用 |

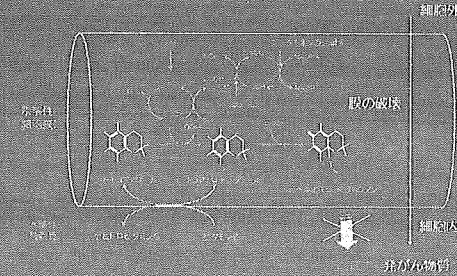
α-トコトリエールのほうがα-トコフェールよりも抗酸化作用が強い。

リポたんぱく質を介するトコフェロールの体内輸送



α-トコトリエールは、β-トコフェールよりも抗酸化作用が強い。β-トコフェールは、β-トコフェールの体内輸送に介する。

α-トコフェロールによるラジカル捕獲作用



ビタミンE (その1)

健康な日本人を対象としてα-トコフェロールの血中濃度と摂取量(平均±標準偏差)を測定した報告

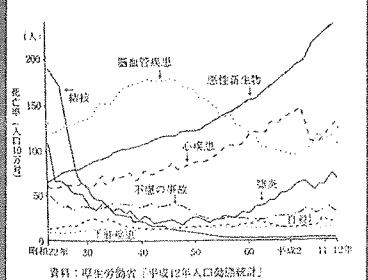
| 性別 | 人数 (人) | 年齢 (歳) | 血中濃度 (μmol/L) | 摂取量 (mg/日) | 国民栄養調査 | |
|----|--------|----------|---------------|------------|----------|------------|
| | | | | | 年齢階級 (歳) | 摂取量 (mg/日) |
| 男性 | 42 | 31~58 | 25.4±6.6 | 11.1±4.0 | 30~49 | 9.1±4.3 |
| 女性 | 44 | 24~67 | 31.8±10.5 | 9.5±3.0 | 30~49 | 8.2±3.7 |
| 女性 | 150 | 21~22 | 32.0±10.5 | 7.0±2.7 | 18~29 | 8.2±4.0 |
| 女性 | 10 | 21.6±0.6 | 22.2±2.2 | 7.1±2.0 | | |
| | 11 | 21.2±1.0 | 26.3±4.2 | 6.2±2.4 | | |
| | 10 | 21.0±0.7 | 28.9±3.6 | 5.6±2.0 | | |

※ 報告は、健康な日本人を対象とした報告である。α-トコフェロールの血中濃度は、α-トコフェールの摂取量と正相関を示した。α-トコフェロールの血中濃度は、α-トコフェールの摂取量と正相関を示した。

ビタミンEの食事摂取量 (mg/日)

| 性別 | 平均 | | | | 女性 | | | |
|--------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|
| | 年齢 (歳) | 摂取量 (mg/日) | 年齢 (歳) | 摂取量 (mg/日) | 年齢 (歳) | 摂取量 (mg/日) | 年齢 (歳) | 摂取量 (mg/日) |
| 65歳未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 65歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10歳未満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 20歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 30歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 35歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 40歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 45歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 50歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 55歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 60歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 65歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 70歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 75歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 80歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 85歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 90歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 95歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 100歳以上 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

主要死因死亡率の年次推移



“Potential Health Economic Benefits of Vitamin Supplementation”
 by Bendich A, Maluck R. and Leader S., The Western J. Med., 166(5),
 306-312, 1997.

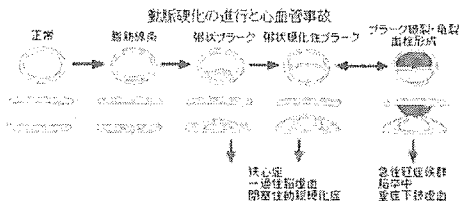
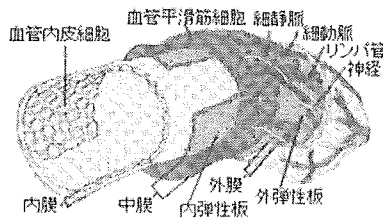
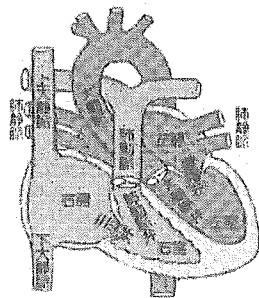
ビタミンEの補給による医療経済上の利益

—ビタミンEの摂取量を増やせば疾患を抑制でき、医療費を削減できるか?—

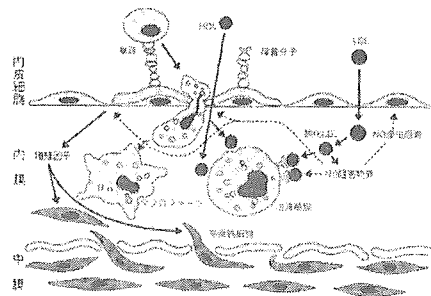
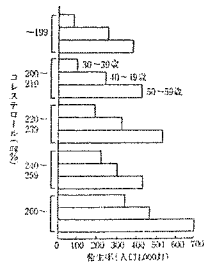
本研究では、米国における年間の入院費用をどの程度減少させることができるかを推定するために、ビタミンの摂取と関連を有する先天性欠損症、早産、冠動脈疾患に関する相対危険度の評価を伴っている疫学的研究ならびに介入研究報告から検討した。



51歳以上の人々で毎日ビタミンEを補給することにより、入院費用のうち、およそ520億ドルが節約できるという結論が得られた。



冠動脈疾患とコレステロール(男子)



ビタミンE摂取で冠動脈性心疾患死亡率が低下

—ヨーロッパ・パラドックス—

“Vitamin E and Coronary Heart Disease: the European Paradox”
by Bellizzi MC, Franchin MF, Duthie GG and James WPT, Eur J Clin Nutr, 48, 822-831, 1994.

脂肪を多く摂取していても心疾患が少ない→フレンチパラドックスと呼ばれる。この理由として赤ワインに含まれるポリフェノールの抗酸化作用が関連すると言われている。本研究は、西欧諸国における冠動脈性心疾患 (CHD) による早期死亡と各国の食料供給との関連を記述的相関研究によって検討したものである。



ビタミンE供給量や血漿ビタミンE濃度と冠動脈性心疾患の発症率や虚血性心疾患による死亡率との間に有意な負の相関を認めた。

表1. ビタミンE摂取症候群における冠動脈性心疾患の相対リスク (39,810名の男性医療従事者)

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | P値 |
|--------------------|-----|-----------|-----------|-----------|-----------|-------|
| ビタミンE摂取の中央値 (IU/d) | 0.4 | 0.5 | 11.2 | 75.2 | 410 | |
| 冠動脈性心疾患発症数 | 155 | 140 | 150 | 127 | 119 | |
| 相対リスク | | | | | | |
| 年齢調整 | 1.0 | 0.88 | 0.77 | 0.74 | 0.56 | 0.001 |
| BMI 調整 | 1.0 | 0.70-1.10 | 0.69-0.89 | 0.60-0.91 | 0.47-0.76 | |
| 多変量 | 1.0 | 0.60 | 0.62 | 0.77 | 0.64 | 0.002 |
| 95% CI | | 0.71-1.14 | 0.64-1.07 | 0.69-0.96 | 0.49-0.93 | |
| 危険性率による多変量 | 1.0 | 0.59 | 0.61 | 0.71 | 0.60 | 0.01 |
| 95% CI | | 0.70-1.14 | 0.60-1.05 | 0.54-0.82 | 0.44-0.81 | |

New Eng J Med, Vol. 378, No. 20, 1454 (Table 1). より作成

ビタミンEは多核白血球が内皮細胞に接着することを防ぎ、炎症や動脈硬化を抑える。

“Vitamin E protects against polymorphonuclear leukocyte-dependent adhesion to endothelial cells” by Yoshida N, Yoshikawa T, Manabe H, Terasawa, Y, Kondo M, Noguchi N and Niki E, J Leukocyte Biol, 65, 3757-763, 1999.

fMLP と酸化LDLにより刺激した多核白血球 (PMN) の表面におけるCD11b/CD18 (細胞外マトリックスへ細胞が接着する際に機能する細胞表面上の受容体分子) の発現に対するα-トコフェロール (α-Toc) の作用について検討した。

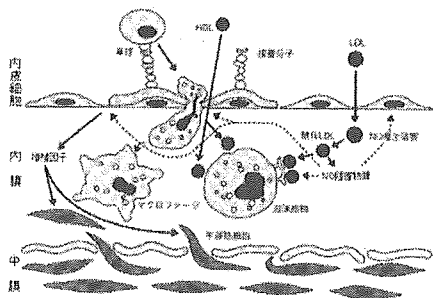


α-Toc はCD11b/CD18の発現を抑制し、PMNの内皮細胞への接着を阻害し、炎症を鎮静化する。

図1 fMLPまたは酸化LDL刺激による白血球の血管内皮細胞への接着に関するα-トコフェロールの効果 (本報告 Table 1より)

| | fMLP | oxLDL |
|--------------|---------------|---------------|
| Control | 230.2 ± 20.6 | 195.5 ± 34.1 |
| α-Toc 50 μM | 115.2 ± 22.2* | 53.0 ± 10.1** |
| α-Toc 100 μM | 101.9 ± 18.8* | 73.3 ± 6.3** |
| α-Toc 200 μM | 54.7 ± 11.5* | 18.2 ± 7.3** |

PMN pretreated with or without α-Toc (50, 100, or 200 μM) were incubated with fMLP (1 μM) or oxLDL (100 μg/ml) on nonadherent HUVEC in 96-well culture plates. After a 30-min incubation, the number of adherent leukocytes was assessed by ELISA. Results are expressed as a percentage of increased adherence. Data are mean ± SD of three experiments performed in triplicate. * P < 0.05 vs. control stimulated by fMLP without α-Toc treatment. ** P < 0.01 vs. control stimulated by oxLDL without α-Toc treatment.

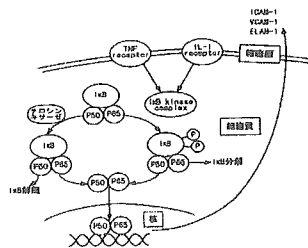


コハク酸α-トコフェロールは、NF-κBの核内移行を抑制して内皮細胞に対する単球の細胞接着を阻害する

—アテローム性動脈硬化症の初期事象を抑える可能性を示唆する—

" α -tocopheryl Succinate Inhibits Monocytic Cell Adhesion to Endothelial Cells by Suppressing NF- κ B mobilization"
 by Erl W, Weber C, Wardemann C and Weber PC, Am J Physiol, 237(2), H634-640, 1997.

ビタミンEがサイトカイン、接着因子、NO合成酵素などの炎症や免疫応答に関わる遺伝子の発現を制御する転写因子であるNF- κ Bの活性を抑制することが株化T細胞等を用いて明らかになっている。今回、内皮細胞に対する単球の接着をビタミンEが抑制する機序としてNF- κ B活性の抑制の関与を見出した。



(手塚俊文、岡本尚：医学のあゆみ、161、659、1997を一部改定)

"Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Supplemental Vitamin E on Attenuation of the Development of Nitrate Tolerance"
 by Watanabe H, Kakhana M, Ohtsuka S and Sugishita Y, Circulation, 96(8), 2545-2550, 1997.

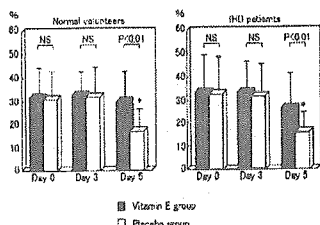
ビタミンE投与により、ニトロ剤の耐性が抑制できる。

—無作為二重盲検のプラセボ対照試験において—

心疾患の患者に用いられるニトロ剤は、連続投与すると耐性ができることが知られている。その原因として血管内でのスーパーオキシドのようなラジカルがニトログリセリンからのNOを遊離する酵素を不活性化し、cGMPの産生が損なわれ、耐性が生じると考えられている。



ビタミンEはラジカルの攻撃からグアニル酸シクラーゼを護りGMP量を増加させ、血流量を増加させる。



ニトログリセリンを皮下投与したときの前腕血流量の増加率。
 (本報告Fig3より抜粋)
 * : day5 vs day0 と day3 (p<0.05)

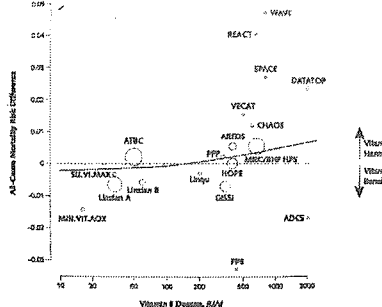
Meta-Analysis: High-Dosage Vitamin E Supplementation May Increase All-Case Mortality

Miller III, ER, et al, Ann. Intern. Med., 2005, 142, 37-46.

研究内容

- 無作為コントロール試験のデータより、ビタミンE投与量と総死亡率との関係をメタアナリシスした。
- 2, 170の報告から信頼性がおける19報告を抽出し、メタアナリシスを実施した。
- 対照群と比較して10, 000人中の総死亡率は、高用量投与群(400IU/日以上)では39人増え、低用量投与群(400IU/日未満)では16人減った。150IU/日以上では、用量依存性であった
- ビタミンE高投与(400IU/日以上)により総死亡率が上昇する可能性があり、高投与は避けるべきである。

Dose-response relationship between vitamin E supplementation and all-cause mortality in randomized, controlled trials.



研究の問題点

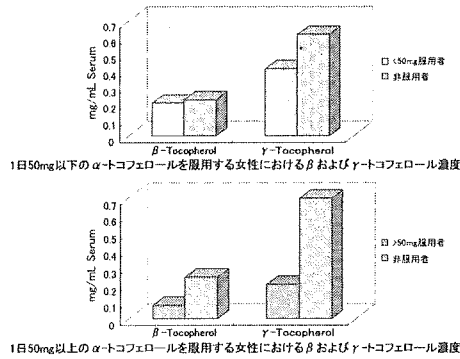
- 対象となった研究がビタミンE単独投与のものではなく、様々なビタミン(β-カロテン、ビタミンC等)を投与した試験であった。中にはホルモンと併用した試験もあった。
- 本来36文献が対象であったが、死亡例の少ない19試験に絞ってメタアナリシスを行なっている。
- 解析方法が患者数のみの解析で投与期間などのファクターが考慮されていない。
- 健康人を対象としたものでなく、老人、疾患を患っている者がほとんどであり、しかも高用量群に重篤な疾患を有する患者が多い。
- Mortalityを目的としている文献は19報中3報であり、統計学的有意差はなかった。
- その他……。

"The tocopherol pattern in human serum is markedly influenced by intake of vitamin E drugs - Results of the German National Health Surveys" by Melchert H-U and Pabel E, JAOCS, 75 (2), 213-216, 1998.

ドイツにおいて1984~1995年にかけて全国的に実施された18,000名を対象とした健康調査の中で、α-トコフェロール含有薬剤の服用が調査された。その結果、25~69歳の男女の約20%がビタミン剤を服用しており、α-トコフェロール服用者は女性で5%、男性で3%であった。



毎日50mg以上のα-トコフェロールを摂取した女性では血清β-およびγ-トコフェロール濃度が有意に減少していた。非α-トコフェロール摂取の重要性を確立が必要。



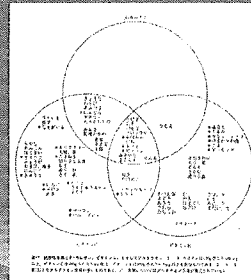
ビタミンEによる動脈硬化防止作用のメカニズム

- 抗酸化作用による酸化LDL産生の阻害
- 内皮細胞との接着を阻害
- 内皮細胞膜上の接着分子の発現を抑制

ビタミンEの生活習慣病予防を図るには？

- 普段の食事だけでは、生活習慣病の発症予防を図ることは難しい ⇒ サプリメント
- 天然型α-トコフェロールの方が、高い血中濃度を保持する点で合成のものより優れている ⇒ 天然型 > 合成型
- 狭心症の治療薬ニトログリセリンの効果を持続
- しかし、高いα-トコフェロール摂取に関しては問題が残されており、今後の検討が必要

抗酸化物質を含む食品の利用



脂溶性ビタミンと骨粗鬆症

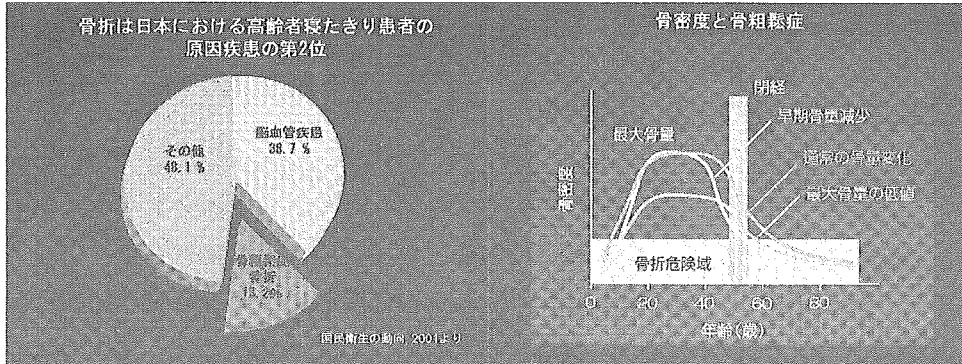
神戸薬科大学衛生化学研究室 津川尚子

骨粗鬆症による骨折は寝たきり原因の第2位にあげられ、高齢化社会を迎えたわが国において深刻な社会問題となっている。骨粗鬆症は加齢に伴って発症・進展するため「生活習慣病」に分類することは困難であるが、ビタミン・カルシウム摂取量などの食習慣や運動習慣が発症に大きく影響することは間違いない。脂溶性ビタミンには骨の健康に関わるビタミンD (D) やビタミンK (K) が含まれ、骨粗鬆症治療薬としての研究が進められている。一方、骨粗鬆症予防における栄養素としての必要量や維持すべき血中濃度に関しては不明な点が多く残されているが、最近の栄養疫学調査研究からこれらのビタミンの潜在的な「不足状態」が骨粗鬆症に深く関与することが明らかになってきた。

D 欠乏は低 Ca 血症と副甲状腺機能亢進を招く。一方、血中 25-ヒドロキシビタミンD (25-D) 濃度が 20 ng/mL 未満に低下すると、血中 Ca 濃度は正常範囲であるが軽度の副甲状腺機能亢進がみられる「D 不足状態」になる。20 ng/mL を D 不足のカットオフ値と考えると、この濃度以下では PTH 濃度や骨吸収マーカーの上昇、骨密度低下が認められることにより、20 ng/mL 以上の 25-D の血中濃度維持が骨粗鬆症予防に重要であることが明らかになってきた。一方、K は血液凝固因子や骨基質タンパク質であるオステオカルシン (OC) を gla 化することにより作用を示す。OC の gla 化は骨強度維持に必要であり、最近の我々の研究では OC の gla 化に必要な K 量は加齢とともに増加することが示唆されている。また、K 摂取不足や血中 K 濃度の低下が骨折リスクを高めることが介入試験や横断的研究から明らかになってきた。血液凝固因子に比べて OC の gla 化に必要な K 摂取量が高いことも報告され、今後は血液凝固を指標とするのみならず骨折予防に必要な K 摂取量を検討していくことが重要と考えられる。

| 脂溶性ビタミンと骨粗鬆症 | 脂溶性ビタミンの働き | | | |
|--------------|----------------|--------------------------------|-----------------------|---------------|
| | ビタミン | 生理作用 | 欠乏症 | 供給源 |
| | ビタミンA | 視覚調節 細胞の増殖分化 成長促進 | 夜盲症 皮膚炎 | レバー、 魚肉 |
| | ビタミンD | カルシウム吸収 骨成長、免疫調節 | クル病、 骨軟化症、 骨粗鬆症 | 乳製品 椎茸 |
| | ビタミンE | 生体膜の安定化、 活性酸素、脂質過 酸化物の消去 | 溶血貧血、 不妊など | 小麦胚芽 豆類、卵黄 |
| ビタミンK | 血液凝固、 骨基質合成 | 血液凝固異常、 出血 | 野菜、トマト | |

神戸薬科大学 衛生化学研究室
講師 津川 尚子



骨粗鬆症治療薬

| | |
|--|--|
| <p>【骨の吸収を抑える薬】 女性ホルモン カルシトニン ビスフォスフォネート イソラファボリン</p> <p>【骨の形成を助ける薬】 ビタミンD₃</p> <p>【吸収と形成を調節する】 活性型ビタミンD₃製剤 カルシウム剤</p> | <p>女性ホルモンの分泌が減る閉経期の女性を対象 骨質の減少を抑え、骨中の痛みをやわらげる 骨量の減少を効率的に抑える 骨量の減少を抑える</p> <p>骨量の減少を抑え、骨の形成を助ける。</p> <p>腸からのカルシウムの吸収と骨の形成を助ける 食事からカルシウムが充分とれない場合、長期に服用すれば骨量減少の防止になる</p> |
|--|--|

生理的レベル / 病理性レベル

予防 / 治療

栄養素 (ビタミンD) / 医薬品 (1-α,25(OH)₂D₃, 1-α(OH)D₃)

骨粗鬆症

監修 京都府立医科大学 医学部 医学博士 藤田 隆

ビタミンD栄養と骨

ビタミンDの同族体

ビタミンD₂

(植物性ビタミンD)

きのこ類にエリトビタミンDとして存在する。日照によりビタミンD₂となる。

ビタミンD₃

(動物性ビタミンD)

魚肝油、乳、乳精、肉類にビタミンD₃の形で存在する。

皮膚での紫外線照射によるビタミンDの生合成

紫外線(UV)

7-デヒドロコレステロール (7-DH₇)

コレステロール

UV, OH

プレビタミンD₃

UV

ビタミンD₃

DBP-ビタミンD₃: DBP (ビタミンD₃結合蛋白)

腎臓

1-α,25(OH)₂D₃ 活性型

1位水酸化酵素

肝臓

25(OH)D₃ 中間生成物

3位水酸化酵素

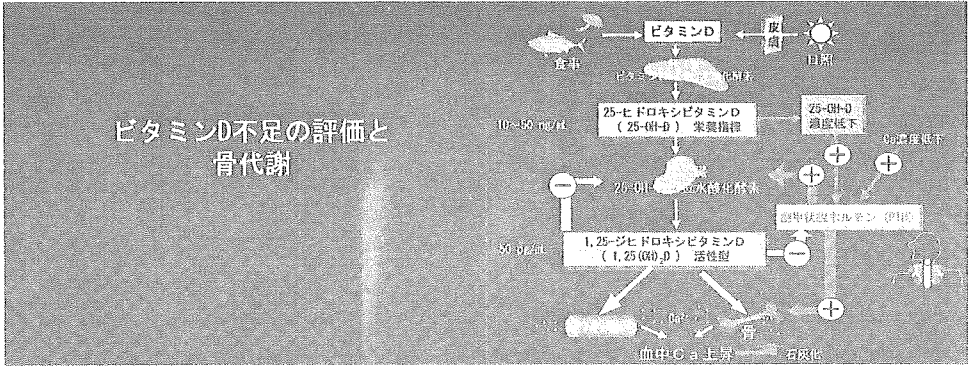
ビタミンD不足の諸段階

健康
軽微な欠乏症
欠乏症
回復可能
恒久的障害

正常範囲 / 代替性調節 / 濃縮不足

保健量 / 最小必要量

—ビタミンD充足度の程度—



ビタミンD欠乏

- 低Ca血症
- 副甲状腺機能亢進 (PTH濃度異常高値)
- 骨疾患
- 小児・ケル病、成人・骨軟化症

ビタミンD不足

- 正常血中Ca濃度
- 副甲状腺機能亢進
- 明確な症状は現れないが現れにくい

↓

長期的な健康への悪影響、特に骨に対する影響が危惧される

日本人高齢健康女性の血中脂溶性ビタミン濃度と骨代謝マーカーに関する調査検討事業

【対象集団】
健康高齢女性464人
(年齢65±11.2歳: min. 30-max. 95)

【測定項目】
血中25-OH-D
血中骨代謝マーカー: PTH, ALP
尿中骨代謝マーカー:
デオキシピリジリン (DPD),
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx)
その他: 骨密度 (Bone Mineral Density, BMD)
骨折

(中央内科学会老人学研究協議会調査事業)

日本人高齢女性における血中25(OH)D濃度と副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度の関係

(中央内科学会老人学研究協議会調査事業)

血中25-OH-D濃度区別の PTH 濃度

*: 有意差あり (Tukey-KSD) p<0.05

(中央内科学会老人学研究協議会調査事業)

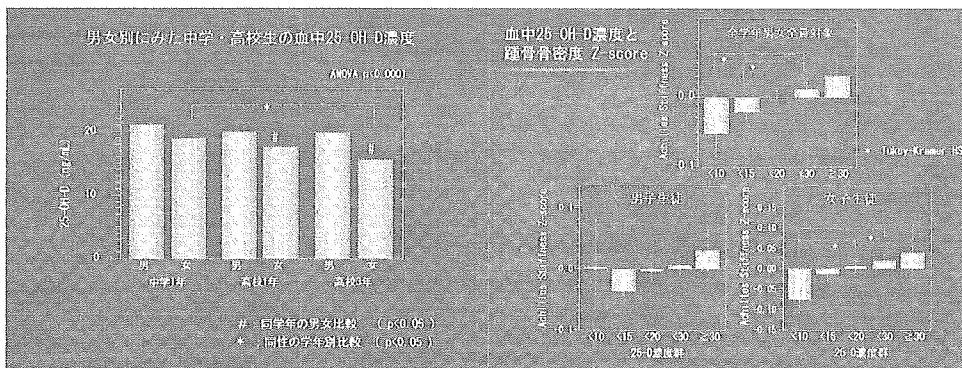
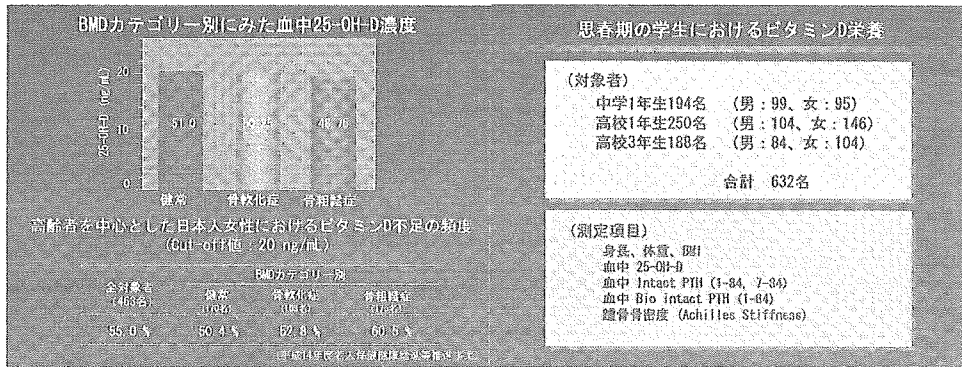
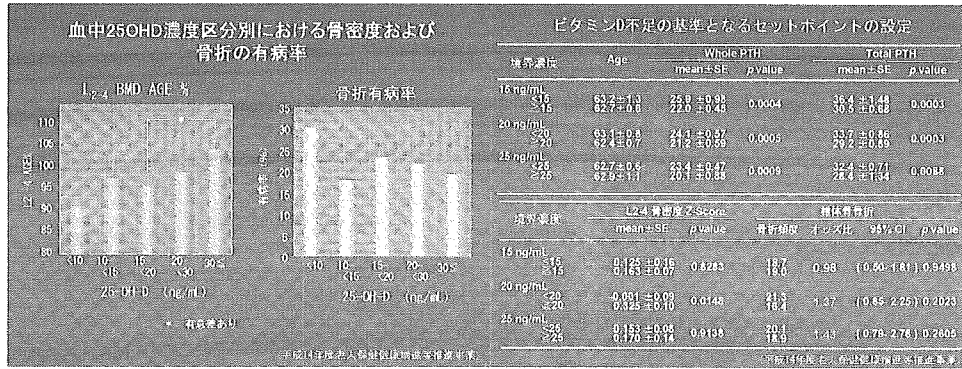
血中25-OH-D濃度別における尿中DPD、NTx排泄量

尿中DPD

尿中NTx

*: 有意差あり

(中央内科学会老人学研究協議会調査事業)



血中25-OH濃度で2分割した群の骨代謝関連因子差異比較 (中学・高校生)

| 2分割基準 (ng/mL) | Intact PTH p value | Achilles Z-score p value |
|---------------|--------------------|--------------------------|
| 中学1年生 | | |
| 15 ng/mL | 0.3946 | 0.7987 |
| 20 ng/mL | 0.7434 | 0.4261 |
| 25 ng/mL | 0.2761 | 0.9962 |
| 高校1年生 | | |
| 15 ng/mL | 0.1452 | 0.1081 |
| 20 ng/mL | 0.0011* | 0.3564 |
| 25 ng/mL | 0.0946 | 0.0377* |
| 高校3年生 | | |
| 15 ng/mL | 0.2277 | 0.0289* |
| 20 ng/mL | 0.0254* | 0.0164* |
| 25 ng/mL | 0.6952 | 0.0070* |

各年齢区分における血中25-OH濃度の分布

| | 12-18歳 | | 30-49歳 | | 50-69歳 | | 70歳以上 | |
|------|--------|------|--------|------|--------|------|-------|----|
| | 男子 | 女子 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 | 男性 | 女性 |
| N | 283 | 349 | 64 | 64 | 231 | 146 | | |
| 平均値 | 20.2 | 17.4 | 20.3 | 20.7 | 20.7 | 20.9 | | |
| 標準偏差 | 5.5 | 5.1 | 5.9 | 6.9 | 6.9 | 6.9 | | |

| パーセンタイル | 12-18歳 | 30-49歳 | 50-69歳 | 70歳以上 |
|---------|--------|--------|--------|-------|
| 100.0% | 34.5 | 31.8 | 36.6 | 46.4 |
| 97.5% | 32.4 | 28.6 | 34.7 | 38.9 |
| 90.0% | 27.3 | 24.6 | 29.3 | 30.1 |
| 75.0% | 23.3 | 20.3 | 24.1 | 24.7 |
| 50.0% | 19.3 | 16.9 | 19.8 | 19.7 |
| 25.0% | 16.6 | 13.8 | 16.8 | 16.2 |
| 10.0% | 13.7 | 11.0 | 13.1 | 12.0 |
| 2.5% | 9.7 | 8.9 | 9.0 | 10.4 |
| 0.0% | 3.4 | 5.7 | 8.2 | 7.3 |

まとめ

ビタミンK栄養と骨

血中25-OH-D濃度が20 ng/mL以下になると、ビタミンDは不足状態となり、骨密度低下、骨折の危険性が増加する。骨粗鬆症予防のためにも25-OH-D濃度を知ることは重要である。

天然に存在するビタミンK同族体

ビタミンK₁ (フィロキノン)

深緑、野菜類、茶類に広く分布する。

ビタミンK₂ (メナキノン)

納豆、チーズなどの発酵食品や腸菌などに多く存在する。MK-4、MK-7が中心。

ビタミンKによる血液凝固因子の活性化

骨代謝

ucOC (尿中骨代謝マーカー)

骨に溶着 → 骨から放出 → 血中へ放出

骨に溶着: Ca^{2+} 結合

骨から放出: Ca^{2+} 結合

骨代謝: Ca^{2+} 結合

骨代謝: Ca^{2+} 結合

glaOC (尿中骨代謝マーカー)

骨に溶着 → 骨から放出 → 血中へ放出

骨に溶着: Ca^{2+} 結合

骨から放出: Ca^{2+} 結合

骨代謝: Ca^{2+} 結合

骨代謝: Ca^{2+} 結合

ucOC: 1-α,25-ジヒドロビタミンD₃カルシウム結合ステロイド
glaOC: 1-α,25-ジヒドロビタミンD₃カルシウム結合ステロイド

日本人高齢健康女性の血中脂溶性ビタミン濃度と骨代謝マーカーに関する調査検討事業

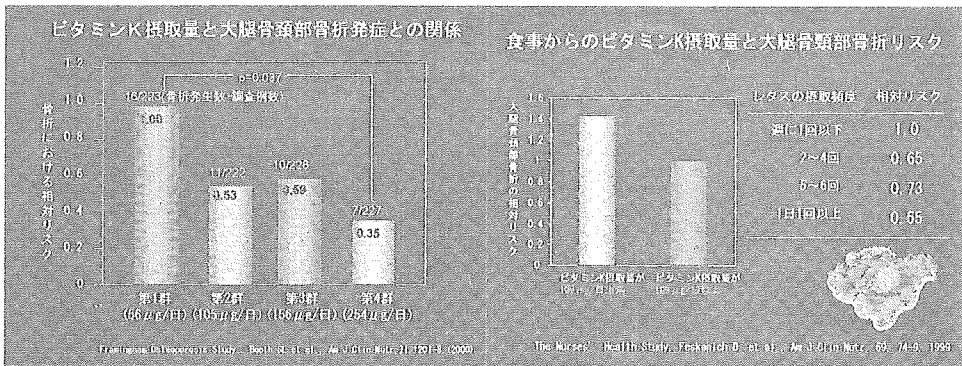
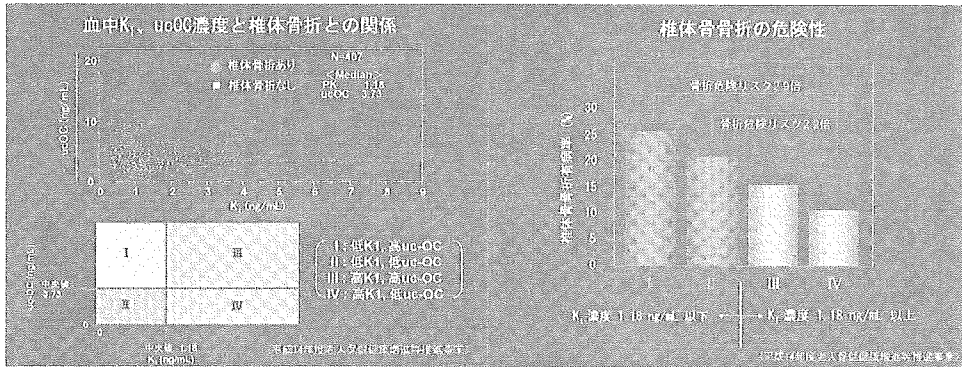
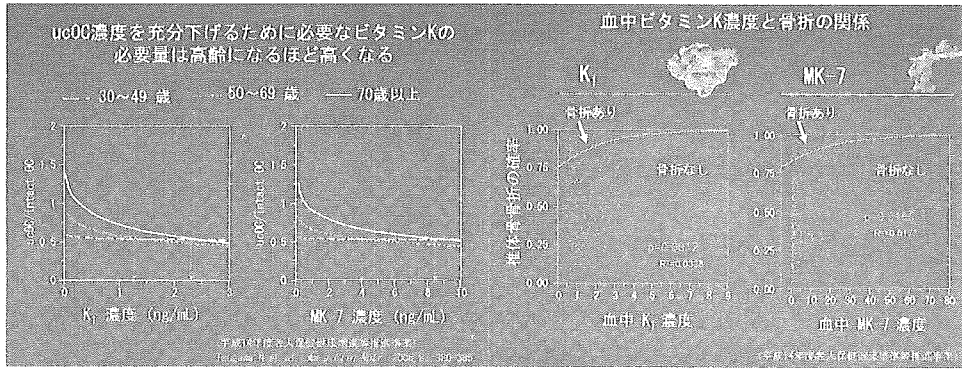
【対象集団】
健康高齢女性407名
(年齢62.7±10.9歳: min. 30-max. 88)

【測定項目】
血中ビタミンK濃度
血中骨代謝マーカー: ucOC
尿中骨代謝マーカー:
デオキシピリジノリン (DPD)
I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTx)
その他: 骨密度 (Bone Mineral Density, BMD)
骨折

血中ビタミンK濃度と ucOC 濃度の相関

K₁

MK-7



日本人成人のビタミンD摂取目安量と摂取量

まとめ

高齢化社会における骨粗鬆症の増大は、「寝たきり状態」の増加につながる深刻な社会問題であり、骨の健康増進を目的としたビタミンD及びKの不足状態の見極めと摂取量の見直しは今後取り組むべき重要な課題であると考えられる。

| 年齢(歳) | 食事摂取基準 | | 食事からの摂取量 | |
|-------|---------------|-------------------|---------------|----------------|
| | 目安量 (μg/日) | 許容上限摂取量 (μg/日) | 平均値 (μg/日) | 標準偏差 (μg/日) |
| 女性 | | | | |
| 30~49 | 5 | 50 | 7.0 | 7.9 |
| 50~69 | 5 | 50 | 9.1 | 9.4 |
| 70以上 | 5 | 50 | 9.3 | 11.2 |
| 妊婦 | 7.5 | 50 | 4.1 | 4.4 |
| 授乳婦 | 7.5 | 50 | 5.5 | 4.8 |
| 男性 | | | | |
| 30~49 | 5 | 50 | 8.0 | 8.9 |
| 50~69 | 5 | 50 | 11.3 | 11.3 |
| 70以上 | 5 | 50 | 10.5 | 10.4 |

※歳別標準偏差は国民栄養調査結果より

ビタミンD摂取量の分布(女性・年齢階級別)

| 年齢(歳) | AT | UL | 平均 | SD | ビタミンD(μg) | | | | | | | | | | |
|-------|-----|----|-----|-----|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|
| | | | | | 1 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 99 | | |
| 30~49 | 5 | 50 | 7.1 | 8.9 | 0.0 | 0.0 | 2.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 9.0 | 10.0 |
| 50~69 | 5 | 50 | 9.1 | 7.8 | 0.0 | 0.0 | 3.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 9.0 | 10.0 | 11.0 |
| 70以上 | 5 | 50 | 9.7 | 9.9 | 0.0 | 0.0 | 4.0 | 5.0 | 6.0 | 7.0 | 8.0 | 9.0 | 10.0 | 11.0 | 12.0 |
| 妊婦 | 7.5 | 50 | 4.4 | 4.6 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 | 5.0 |
| 授乳婦 | 7.5 | 50 | 5.4 | 4.8 | 0.0 | 0.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 3.0 | 3.0 | 4.0 | 4.0 | 5.0 |

※中の数字はμgを表す
平成14年厚生労働省国民栄養調査結果より(補完剤は除く)
AT: 目安量, UL: 許容上限摂取量, SD: 標準偏差

日本人成人のビタミンK摂取目安量と摂取量

| 年齢(歳) | 食事摂取基準 | | 食事からの摂取量 | |
|-------|---------------|-------------------|---------------|----------------|
| | 目安量 (μg/日) | 許容上限摂取量 (μg/日) | 平均値 (μg/日) | 標準偏差 (μg/日) |
| 女性 | | | | |
| 30~49 | 65 | --- | 242.8 | 201.9 |
| 50~69 | 65 | --- | 309.8 | 282.6 |
| 70以上 | 65 | --- | 279.2 | 218.8 |
| 男性 | | | | |
| 30~49 | 75 | --- | 249.1 | 196.2 |
| 50~69 | 75 | --- | 313.6 | 239.9 |
| 70以上 | 75 | --- | 259.3 | 230.9 |

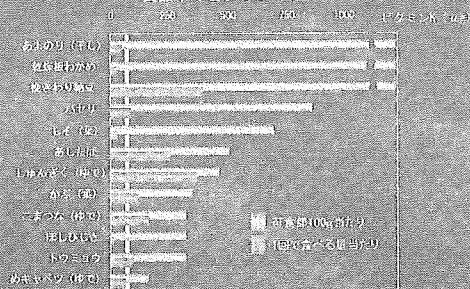
※歳別標準偏差は国民栄養調査結果より

ビタミンK摂取量の分布(性・年齢階級別)

| 年齢(歳) | 食事摂取基準 (μg/日) | UL (μg/日) | 平均 | 標準偏差 | ビタミンK(μg) | | | | | | | | | | |
|-------|------------------|--------------|-------|-------|-----------|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 1 | 5 | 10 | 25 | 50 | 75 | 90 | 95 | 99 | | |
| 30~49 | 65 | --- | 242.8 | 201.9 | 0 | 0 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 |
| 50~69 | 65 | --- | 309.8 | 282.6 | 0 | 0 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 | 550 |
| 70以上 | 65 | --- | 279.2 | 218.8 | 0 | 0 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 |
| 妊婦 | 75 | --- | 249.1 | 196.2 | 0 | 0 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 |
| 授乳婦 | 75 | --- | 249.1 | 196.2 | 0 | 0 | 100 | 150 | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 | 450 | 500 |

※中の数字はμgを表す
平成14年厚生労働省国民栄養調査結果より(補完剤は除く)
AT: 目安量, UL: 許容上限摂取量, SD: 標準偏差

食品中のビタミンK含量



100g以上のビタミンK摂取目安量(65~75μg/日)

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻 | 頁 | 出版年 |
|--|---|--|----|---------|------|
| Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, & Shibata K | The necessity of niacin in rats fed on a high protein diet. | <i>Biosci.</i> <i>Biotechnol.</i> <i>Biochem.,</i> | 69 | 273-279 | 2005 |
| 福渡努, 江畑 恵, 佐々木隆 造, 保苺義則, 紅林毅久, 橋 詰昌幸, 柴田 克己 | カツオ由来ナイアシン高濃度 含有パウダーのナイアシンと しての生物有効性 | 日本家政学会 誌 | 56 | 265-272 | 2005 |
| 和田英子, 福 渡努, 木村尚 子, 北村潤子, 佐々木隆造, 柴田克己 | トリプトファン-ナイアシン 代謝に関与する酵素活性から 推定したラット乳仔のトリプ トファン-ナイアシン転換率 | ビタミン | 79 | 391-393 | 2005 |
| Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, Okamoto H, Watanabe T, Fukui T, Nishimuta M, Totani M, Kimura M, Ohishi N, Nakashima M, Watanabe F, Miyamoto E, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, & Hashizume N | Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. | <i>J. Nutr. Sci.</i> <i>Vitaminol.</i> | 51 | 319-328 | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻 | 頁 | 出版年 |
|---|--|---------------------------------|-----|---------|------|
| Shibata K, Takahashi C, Fukuwatari T, & Sasaki R | Effects of excess pantothenic acid administration on the other water-soluble vitamin metabolisms in rats. | <i>J. Nutr. Sci. Vitaminol.</i> | 51 | 385-391 | 2005 |
| 柴田克己 | 高齢者と B 群ビタミン; 寿命とニコチンアミド | ビタミン | 79 | 531-538 | 2005 |
| 柴田克己 | パントテン酸—発見とその栄養特性— | ビタミン | 79 | 539-542 | 2005 |
| 福渡努, 柴田克己 | ニコチンアミド代謝による寿命延長の可能性 | ビタミン | 79 | 169-170 | 2005 |
| 柴田克己 | ビタミン摂取基準の考え方 | 体育の科学 | 55 | 288-292 | 2005 |
| 柴田克己 | 日本人の食事摂取基準 (2005年版) ビタミン | 日本食生活学会誌 | 15 | 293-296 | 2005 |
| 柴田克己 | 日本人の食事摂取基準の策定方法と理論 | 食の科学 | 328 | 44-53 | 2005 |
| 柴田克己 | 食品の安定供給と安全性との戦い—食の教育の大切さ | 地域づくり | 193 | 34-36 | 2005 |
| 柴田克己 | ビタミンの食事摂取基準 | 食べもの通信 | 413 | 12-13 | 2005 |
| 柴田克己, 岡野登志夫 | 新しい食事摂取基準「日本人の食事摂取基準 (2005 年版)」が策定された | ビタミン | 79 | 461-462 | 2005 |
| Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, Kamao M, Tanaka K, & Okano T | Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for γ -carboxylation of osteocalcin | <i>Am. J. Clin. Nutr</i> | 83 | 380-386 | 2006 |
| 栗原晶子, 木戸詔子 | 尿中の遊離 γ -カルボキシングルタミン酸定量のための HPLC による改良法 | 食物学会誌 | 60 | 23-29 | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻 | 頁 | 出版年 |
|--|---|-------------------------------------|----|-----------|------|
| 田中清 | 骨粗鬆症の予防・治療—食事療法 | 第15回腰痛シンポジウム 骨粗鬆症と腰痛—予防から手術まで— | — | 35-41 | 2005 |
| 田中清 | 疾病における栄養管理—骨粗鬆症 | 診断と治療 | 93 | 1819-1822 | 2005 |
| 田中清, 中西祐子, 木戸詔子 | 栄養についての評価 | CLINICAL CALCIUM | 15 | 120-126 | 2005 |
| 森口覚, 兼安真弓 | ビタミンEと免疫 | ビタミンEの臨床—最近の知見と臨床応用への展望— 医薬ジャーナル | — | 85-104 | 2005 |
| Moriguchi S, & Kaneyasu M | Role of Vitamin E in Immune System | J.Clin.Biochem. Nutr., | 34 | 97-109 | 2003 |
| Ogawa K, Nakada K, Yamashita S, Hasegawa T,& Moriguchi S | Beneficial effects of the vegetable juice Aojiru on cellular immunity in Japanese young women | Nutrition Research | 24 | 613-620 | 2004 |
| 手尾純二 | 機能性食品—キサントファイル, カロテノイド | サプリメント データブック | — | 359-374 | 2005 |
| 渡邊敏明, 甘庶志帆乃, 榎原周平, 福井徹 | 微生物学的定量法および化学発光酵素免疫測定法による血清葉酸量の比較検討 | 生物試料分析 | 28 | 253-258 | 2005 |
| 谷口歩美, 大串美沙, 武智隆祐, 渡邊敏明 | わが国の食品に含まれるビオチン量の分析 | 日本栄養・食糧学会誌 | 58 | 185-198 | 2005 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル | 発表誌名 | 巻 | 頁 | 出版年 |
|--|--|--|----|-----------|------|
| 渡邊敏明, 谷口歩美 | トータルダイエツト調査によるビオチン摂取量の推定についての検討 | 日本臨床栄養学会雑誌 | 27 | 304-312 | 2006 |
| 渭原博, 橋詰直孝, 渡邊敏明 | EBM の手法を用いたビタミン欠乏症の判定 | 臨床栄養に検査をどう生かすか | — | 36-43 | 2005 |
| 渡邊敏明, 谷口歩美, 庄子佳文子, 稲熊隆博, 福井徹, 渡邊文雄, 宮本恵美, 橋詰直孝, 佐々木晶子, 戸谷誠之, 西牟田守, 柴田克己 | 日本人の母乳中の水溶性ビタミン含量についての検討 | ビタミン | 79 | 573-581 | 2005 |
| 宮本恵美, 橋高(桂)博美, 足達理子, 渡辺文雄 | たけのこのビタミン B ₁₂ の分析 | ビタミン | 79 | 329-332 | 2005 |
| Adachi S, Miyamoto E, Watanabe F, Enomoto T, Kuda T, Hayashi M, & Nakano Y | Purification and Characterization of a Corrinoid Compound from a Japanese Salted and Fermented Salmon Kidney “Mefun” | <i>Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies</i> | 28 | 2561-2569 | 2005 |

VI. 研究成果の刊行物・別刷

The Necessity of Niacin in Rats Fed on a High Protein Diet

Naoko KIMURA, Tsutomu FUKUWATARI, Ryuzo SASAKI, and Katsumi SHIBATA[†]

Laboratories of Food Science and Nutrition, Department of Life Style Studies, School of Human Cultures,
The University of Shiga Prefecture, 2500 Hassakacho, Hikone, Shiga 522-8533, Japan

Received June 29, 2004; Accepted November 4, 2004

It is known that niacin itself is not necessary in rats when tryptophan is given in adequate amounts, because rats can biosynthesize niacin from tryptophan. In our experiment, young rats were fed on a 20%, 40%, 60%, or 70% casein diet with or without niacin. The rats fed on the 20%, 40%, and 60% casein diets did not require niacin for growth, but the rats fed on the 70% casein diet needed it. This phenomenon was attributed to the supposition that liver aminocarboxymuconate–semi-aldehyde decarboxylase activities increased according with the dietary casein levels. The conversion ratio of tryptophan–niacin in rats fed on the 70% casein diet became extremely low, and then the rats needed niacin.

Key words: tryptophan; necessity of niacin; high protein diet; conversion ratio of tryptophan–niacin

Because more than 500 enzymes need niacin coenzymes, it is important to determine the control mechanisms of the coenzyme supply *in vivo*. Mammals including humans can biosynthesize niacin from an indispensable amino acid Trp. Therefore, many nutritionists including our group claim that niacin itself is not necessary when Trp is taken suitably. In fact, it lacks any influence on the growth of young rats even if they are given niacin-free diets containing a suitable amount of protein, such as 20% casein diets.¹⁾ However, we found that rats needed niacin for maximum growth when they are fed a 70% casein diet. Our paper explains our methods and results.¹⁾

Materials and Methods

Chemicals. Vitamin-free milk casein, sucrose, L-methionine, Nam, and L-Trp were purchased from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan). Kynurenine sulfate, KA, and MNA chloride were purchased from Tokyo Kasei Kogyo (Tokyo, Japan). 2-Py and 4-Py were synthesized by the methods of Pullman and Colowick²⁾ and Shibata *et al.*³⁾ respectively. Corn oil was purchased from Ajinomoto (Tokyo, Japan). The mineral (AIN-

93M-MX) and vitamin (AIN-93-VX) mixtures were obtained from Oriental Yeast Kogyo (Tokyo, Japan), all the other chemicals used being of the highest purity available from commercial sources.

Animals. The care and treatment of the experimental animals conformed to The University of Shiga Prefecture guidelines for the ethical treatment of laboratory animals.

Experiment 1 (70% casein diets with or without NiA in the presence of vitamin B₆). Male rats of the Wistar strain (4 weeks old with a body weight of around 60 g) were obtained from CLEA Japan (Tokyo, Japan) and immediately placed in individual metabolic cages (CT-10; CLEA Japan). To acclimatize the rats to these conditions, they were initially fed *ad libitum* for 7 d with a complete 20% casein diet¹⁾ and water. They were then divided into the two groups and fed *ad libitum* for 19 d, with a 70% casein diet with or without NiA in the presence of vitamin B₆ (Table 1).

The room temperature was kept at 22 ± 2 °C at about 60% humidity, and a 12-h light/12-h dark cycle was maintained. Body weight and food intake were measured periodically, usually every other day at 9:00–10:00 a.m. Urine samples (24-h; 9:00 a.m.–9:00 a.m.) were collected for the last day of the experiment in amber bottles containing 1 ml of 1 M HCl, and were stored at –25 °C until needed. The rats were killed by decapitation after the collection of urine samples. The liver of each animal was removed, and a portion of it (approximately 1 g) was treated as described in the literature^{4,5)} to measure the enzyme activities involved in the metabolism of Trp to niacin.

Experiment 2 (70% casein diets with or without NiA in the absence of vitamin B₆). The same procedure was performed as with Experiment 1 except for the diet, from which was removed only vitamin B₆, as shown in Table 1.

[†] To whom correspondence should be addressed. Tel: +81-749-28-8439; Fax: +81-749-28-8601; E-mail: kshibata@shc.usp.ac.jp

Abbreviations: Trp, L-tryptophan; XA, xanthurenic acid; KA, kynurenine acid; 3-HK, 3-hydroxyanthranilic acid; Nam, nicotinamide; MNA, N¹-methylnicotinamide; 2-Py, N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide; 4-Py, N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide; ACMSDase, aminocarboxymuconate-semialdehyde decarboxylase