

養・食糧学会 創立 60 周年記念シンポジウム・栄養学研究の最前線予防医学・疫学分野における研究の現状と将来 2006 年 5 月
(発表予定) 京都

H. 引用文献

3 年間の総合報告書にあわせて掲載する。

表1. 対象者の背景因子

項目	対象	N (人)	平均値	標準偏差	中央値	男女差
年齢 (歳)	全体	50	87.6	8.0	88	※1 ns
	男性	15	84.9	7.9	83	
	女性	35	88.7	7.8	90	
要介護度	全体	50	3.6	1.1	4	※2 ns
	男性	15	3.3	1.0	3	
	女性	35	3.7	1.2	4	
身長 (cm)	全体	50	144.0	11.6	142.0	※2 **
	男性	15	157.0	7.8	159.0	
	女性	35	138.8	7.8	139.0	
体重 (kg)	全体	50	43.6	9.3	43.2	※2 **
	男性	15	50.3	7.9	49.9	
	女性	35	40.7	8.3	38.1	
BMI (kg/m ²)	全体	50	21.0	3.8	20.1	※2 ns
	男性	15	20.5	3.4	19.6	
	女性	35	21.3	4.0	20.2	

※1 : unpaired t 検定 ※2 : Mann-Whitney 検定、** : $p < 0.01$

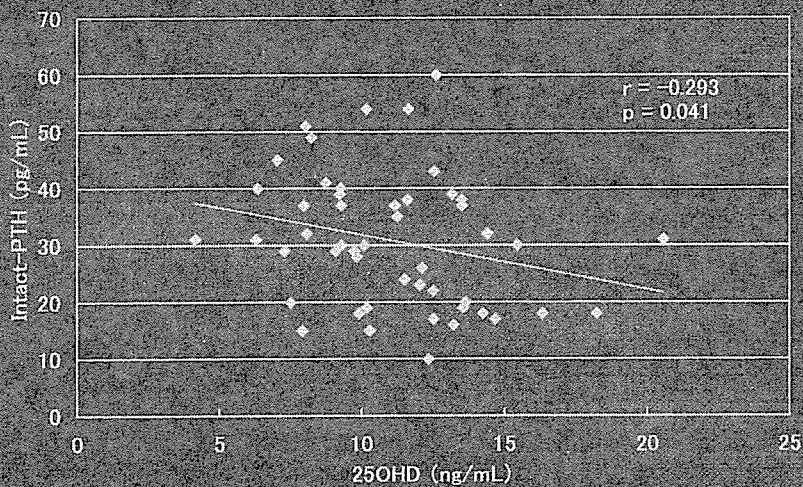
図1 対象者のビタミンD・K・Ca摂取量

摂取量	平均±SD	中央値	摂取基準
ビタミンD (μg)	6.9±1.4	7.7	5μg
ビタミンK (μg)	176.5±112.5	168.8	男性75μg 女性65μg
カルシウム (mg)	493.6±53.5	504.1	目安量 男性750mg 女性650mg 目標量 男性600mg 女性550mg

図2 血清ビタミンD・K・骨代謝マーカー

	平均±SD
25OHD (ng/ml)	11.0±3.1
Intact PTH (pg/ml)	30.8±11.8
PK (ng/mL)	0.62±0.36
MK-7 (ng/mL)	0.52±0.36
参考: 70歳以上の長野県在住高齢者 (Tsugawa N et.al. Am J Clin Nutr 2006;83:380-385)	
	PK: 1.29±1.09ng/mL (median 0.94ng/mL)
	MK-7: 4.21±6.81ng/mL (median 2.14ng/mL)
BAP (U/L)	30.1±11.5
NTx (nmolBCE/L)	22.3±6.9

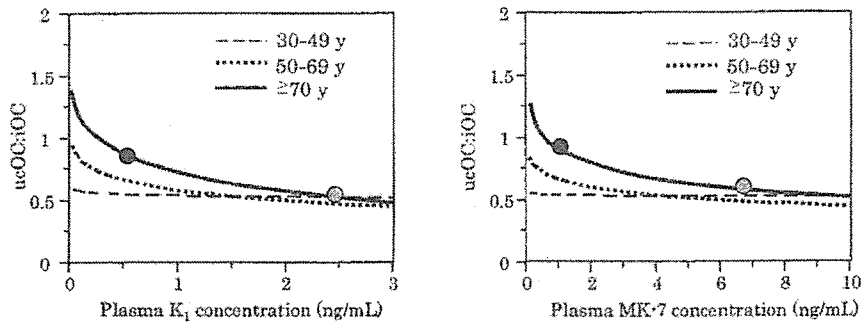
図3 25OHDとIntact PTHの相関



25OHDとIntact PTHは、有意に負の相関を示した。

図4 血液中ビタミンK濃度とucOC/iOC比

(Tsugawa N et.al. Am J Clin Nutr 2006;83:380-386)



今回対象者において、血清PKは85.1%が1ng/mL未満、血清MK-7は89.6%が1ng/mL未満(●は対象の平均、●は70歳以上において、ucOC/iOC比が上昇しない濃度)。

骨において、ビタミンKは充足していないと考えられる。

Ⅲ. 分担研究者の報告書

10. 食物アレルギーの発症・進展に対する α -トコフェロールおよび

γ -トコトリエノール同時投与の影響

—オボアルブミン誘発食物アレルギーモデルマウスを用いての検討—

分担研究者 森口 覚 山口県立大学 教授

研究要旨 ビタミンEは日本人の食事摂取基準2005年版から α -トコフェロールとしての摂取でその栄養摂取状況を考えることとなり、人体への生理作用に対する影響について興味を持たれる。我々はすでに食物アレルギーの発症・進展とビタミンEとの関連について卵白アルブミン誘発食物アレルギーモデルマウスを用いて、 α -トコフェロール (α -Toc) のみならずその同族体の γ -トコトリエノール (γ -T3) の抗アレルギー作用とそのメカニズムについて検討している。その結果、高 α -Toc食摂取により食物アレルギー発症に伴い高値を示す血清総IgEおよびOVA特異的IgE濃度が低下することを認めた。また、それがTh細胞割合の低下およびTh細胞とB細胞幼若化能の低下と関連することを認めている。さらに、高 γ -T3食摂取においてはIgE産生に対する効果はみられなかったものの、血清ヒスタミンおよびLTB₄濃度については高 α -Tocと同様に高 γ -T3食摂取により低下することを認めており、両者がそれぞれ異なるメカニズムで食物アレルギー発症を抑制することを明らかにしている。そこで、本研究では両者を前回の実験の半量 (250 mg/kg) ずつ混和した食餌を作成し、OVA誘発食物アレルギーに対する抑制作用について検討した。実験前においては両者の相加・相乗作用により、さらに強いアレルギー抑制作用の発現が期待されたが、実際には、血清IgE濃度やOVA特異的血清IgE濃度、血清ヒスタミンおよびLTB₄濃度に関してもほとんど抑制作用はみられず、むしろ単独投与よりも抗アレルギー作用が減弱することを認めた。以上、今回の実験から、 α -Tおよび γ -T3が抗アレルギー作用を発揮するためにはある程度の高い摂取 (500 mg/kg) , コントロール食の10倍量, が要求される可能性が示唆され、このレベルでは普段の食事からの摂取は難しく、サプリメントの利用も視野に入れる必要が考えられる。

A 目的

近年、我が国では食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、花粉症、気管支喘息などのアレルギー疾患を持つ人が増加しており、問題となっている。中でも、食物アレルギーは、本来は健康保持・増進のための3本柱の一つである栄養となる食物が、逆に生体に対して有害な反応を引き起こすという点で強い関心が持たれている。魚中心の食生活が西洋化され、魚油の摂取量が低下したことに伴うロイコトリエン産生量の増加およびアレルギー性の強いたんぱく質摂取量の増加などの栄養摂取レベルの変化がアレルギー疾患を増加させる原因の一つであるとされている¹⁾。平成9年度厚生省食物アレルギー対策検討委員会の報告では、食物アレルギー症状を呈したことのある者の割合は3歳児で8.6%、小学校1年生で7.4%、小学校5年生で6.2%、中学校2年生で6.3%、成人で9.3%と報告されている²⁾。また、平成10・11年度の報告では、食物アレルギーの原因物質としては鶏卵、乳製品、小麦の順に多く、従来多いと言われていた大豆は10番目に後退していることが明らかとなった²⁾。この調査結果をもとに、食品衛生法施行規則を改定して、2001年4月よりアレルギー患者への健康障害を防止する目的で食品の中から小麦、そば、卵、乳、落花生の5品目を含むものについてはそれらの表示を義務づけることになった³⁾。このことから、我が国において食物アレルギーへの関心・対応が高まっていることがうかがえる。

一方、ビタミンE (VE) は、1922年にEvansとBishopにより発見された脂溶性

ビタミンである。VEは、自然界にはクロマン環にイソプレン側鎖が結合した構造を持ち、側鎖に不飽和結合のないトコフェロールと不飽和結合があるトコトリエノールとがある。さらに、クロマン環に結合するメチル基の数と位置により α 体、 β 体、 γ 体および δ 体の4種類があり、合計8種類のVE同族体が存在する(図1)。同族体の中でも α -トコフェロール (α -Toc) が最も活性が強く⁴⁾、生体内では約90%を占めている。その要因は、食事由来のVEが腸管から吸収されキロミクロンにより肝臓に輸送された後、肝臓内で α -Tocのみが α -トコフェロール輸送蛋白質 (α -TTP) によって選択され、VLDLとともに優先的に血液中に放出されるためである⁵⁾。わが国においてVEの栄養所要量は、成人男性で10 mg α -トコフェロール当量 (α -TE)、女性で8 mg α -TEと定められている⁶⁾。また、VEの欠乏症として未熟児の溶血性貧血や脂肪吸収障害に伴う深部感覚障害や小脳失調などの神経症状が知られている。VEの安全性について

てKappusとDiplockは、1日800 mg α -TEの摂取で影響ないと結論づけている⁷⁾。また、健康日本人男性において1日800 mgの α -Toc摂取を28日間続けても、血液凝固能および血小板減少能に影響を与えず、臨床的な副作用および一般血液検査上の異常も認められないことが報告されている⁸⁾。このようにVEは、脂溶性ビタミンでありながら大量に摂取しても副作用はほとんどみられないと考えられているが、安全を考慮して成人のVEの許容上限摂取量は600 mg α -TEと定められている⁶⁾。VEの主要な役割は、その抗

酸化能によりリノール酸、リノレン酸やアラキドン酸などの細胞膜に局在する多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の過酸化を抑制することである^{9,10)}。また、疾病予防の観点から、VE補給により、癌¹¹⁻¹³⁾ および虚血性心疾患¹⁴⁾ の危険率が減少することや、LDLの酸化が抑制される¹⁵⁾ ことなどが知られている。さらに、高VE摂取により実験動物およびヒトにおいて体液性免疫と細胞性免疫の亢進することが多くの研究から明らかとなっている¹⁶⁻¹⁹⁾。

最近、VEの抗アレルギー効果が期待されている。アレルギーとVEに関する最近の報告を表1にまとめた²⁰⁻²⁶⁾。アレルギーモデルマウスおよびアトピー性皮膚炎患者などにおいて高 α -Toc摂取により免疫グロブリンE (IgE) 産生が抑制されることやアレルギー症状が軽減されることが報告されている。しかし、その詳細なメカニズムは未だ明らかになっていない。我々は既に、オボアルブミン (OVA) 誘発食物アレルギーモデルマウスを用いて、食物アレルギー発症に対する高VE食投与の影響について検討しており、VEがアレルギー発症を抑制する可能性を見出している。さらに、VEとして α -トコフェロール以外に γ -トコトリエノール (γ -T3) 投与の影響についても検討したところ、アレルギー症状発症の引き金となるヒスタミンおよびロイコトリエンB₄ (LTB₄) の血中濃度の低下することを見出した。さらに、高 α -Toc摂取により、血清IgE濃度の低下とそれに関与するリンパ球機能の低下を認めた。一方、高 γ -T3摂取では、高親和性IgEレセプター (Fc ϵ R特) とIgEとの結合

能の低下を認め、 α -Tocと γ -T3とが異なるメカニズムにより食物アレルギー発症を抑制する可能性を見出している。そこで、本研究では食物アレルギーの発症・進展に対する α -Tocと γ -T3同時投与ならびにトコリット投与の影響について検討した。

B 研究方法

1. 食物アレルギーモデルマウスの作成および食餌へのVE添加

BALB/cマウス、雌、8週齢(体重20~24 g, 日本クレア株式会社)を実験動物として用いた。食物アレルギーモデルマウスは、Halterenら²⁷⁾の方法により作成した。マウスは、1週間予備飼育後、実験開始時にリン酸緩衝液(PBS, pH 7.2, 和光純薬工業株式会社)に溶解したオボアルブミン (OVA, 和光純薬工業株式会社) とOVAの抗原性を増強させるアジュバントである水酸化アルミニウムゲル (ALUM, 和光純薬工業株式会社) を腹腔内投与 (2 μ g OVA + 25 μ l ALUM/0.5 ml/匹) することにより感作した。さらに、14日目にOVAを腹腔内投与 (1 μ g/0.5 ml/匹) して再感作後、18日目にOVAを経口投与 (1 mg/0.2 ml/匹) することにより、食物アレルギーを誘発した (図1)。

実験期間中AIN-76標準食 (株式会社船橋農場) を与える群をコントロール群とし、VE添加食群は2回目の感作までは標準食を与え、その後から標準食に α -Toc(和光純薬工業株式会社)または γ -T3 (タマ生化学株式会社) を250 mg/kgあるいは各々を250 mg/kgずつ混和した食餌を与えた計4群にて実験を行った。また、水は水道水を自由摂

取させた。飼育環境条件としては、温度 22 ± 2 °C、湿度 60 ± 10 %に保ち、照明は午前8時より12時間の明暗サイクルとした。飼育期間中、体重および摂食量を毎週1回測定した。

OVA経口投与の4日後の22日目にネプタール(大日本製薬株式会社)麻酔下(0.1 ml/100 g B.W.)にて開腹し、下大静脈より採血した。さらに、十分に脱血後、脾臓を摘出し、重量を測定した。採取した血液を30分静置後、3,000 rpm、20分間遠心することにより血清を分離し、 -80°C で保存した。

2. 血清総IgEおよびOVA特異的IgE濃度

-80°C で保存しておいた血清を解凍し、Mouse IgE ELISA Quantitation Kit (BETHYL)を用い、以下の方法で測定した。イムノプレート(Nunc)に、総IgEはGoat anti-Mouse IgE-affinity purified (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.05 M Na_2CO_3 , pH9.6), OVA特異的IgE濃度はOVA (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 0.05 M Na_2CO_3 , pH 9.6)を100 $\mu\text{l}/\text{well}$ 入れ、室温で60分間反応させ、固相化した。洗浄液(50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH8.0)で洗浄後、ブロッキング液(50 mM Tris, 0.1 M NaCl, 1% BSA, pH8.0)を200 $\mu\text{l}/\text{well}$ 入れ、室温で30分間反応させた。洗浄後、20倍希釈した血清サンプルまたはスタンダード(0-250 ng/ml Mouse IgE Calibrator)を100 $\mu\text{l}/\text{well}$ 入れ、室温で60分間反応させた。洗浄後、Goat anti-Mouse IgE-HRP conjugate (0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 50 mM Tris, 0.14 M NaCl, 1% BSA, 0.05% Tween 20, pH8.0)を100 $\mu\text{l}/\text{well}$ 入れ、室温で60分間反応させた。洗浄後、TMB

Peroxidase Substrate (KPL, Inc.)を100 $\mu\text{l}/\text{well}$ 入れ、室温で正確に20分間反応させ、2N 硫酸(H_2SO_4)を100 $\mu\text{l}/\text{well}$ 加えて反応を停止した。30分以内にMicroplate Fluorescenceにて吸光度(450 nm)を測定し、検量線から血清総IgEおよびOVA特異的IgE濃度を換算した。

3. 血清ヒスタミンおよびロイコトリエンB4 (LTB4) 濃度

-80°C で保存しておいた血清を解凍し、ヒスタミンELISAキット(Neogen Corporation)により吸光度(450-650 nm)を測定し、検量線よりヒスタミン濃度を換算した。また、LTB₄ ELISAキット(Oxford Biomedical Research)により吸光度(450 nm)を測定し、検量線よりLTB₄濃度を換算した。

4. 統計学的処理

得られたデータは、平均値 \pm 標準誤差(SEM)で表した。また、検定はt検定を用い、有意差水準5% ($p < 0.05$)で統計学的に有意とした。また、相関係数は、ピアソンの方法にて検討を行った。

C 結果

1. 摂食量および体重

摂食量の変化を図2に示した。各週において標準食群とVE添加食群との間に差違を認めず、アレルギー発症による影響もみられなかった。

体重の変化を図3に示した。体重についても、各週において標準食群とVE添加食群との間に有意な差違を認めず、アレルギー発

症による影響もみられなかった。

2. 血清総IgEおよびOVA特 的IgE濃度

血清総IgE濃度を図4に示した。

標準食群と比較して250 mg/kg α -Toc添加食群および250 mg/kg γ -T3添加食群ともに、大きな差はみられなかった。しかし、 α -Tocと γ -T3の両者を添加した群では統計学的には有意ではないが、血清IgE濃度が標準群に比し低い傾向を認めた。血清OVA特異的IgE濃度を図5に示した。

対象群と比較して、 α -Tocおよび γ -T3群では抑制作用はみられないが、 α -Tocと γ -T3の両者を併用した群では統計学的に有意ではないが、OVA特異的血清IgE濃度が対象群に比し低い傾向を認めた。

3. 血清ロイコトリエンB₄濃度

血清LTB₄濃度を図6に示した。対象群(感作なし)と比較して対象群(感作あり)では有意ではないが、血清LTB₄濃度の上昇を認めた。しかし、 α -Toc、 γ -T3および両者の添加食群では血清LTB₄濃度の上昇はほとんどみられず、対照群(感作なし)とほぼ同程度であった。

マウス血清添加と比較して差違を認めなかった。

Dまとめ

本研究では、 α -Tocと γ -T3の同時投与およびトコリット投与による食物アレルギー発症抑制効果を見出すことはできなかった。この理由として考えられることを以下にまとめた。

1. 投与量について・・・今回、 α -Tocと γ -T3

を同時投与する場合の投与量は、昨年度それぞれの単独投与において効果の得られた量である500 mg/kgに全体量を設定した。つまり、 α -Tocと γ -T3を250 mg/kgずつを併せて投与したが、250 mg/kgでは α -Tocと γ -T3がそれぞれ効果を示す量には足らなかったため、期待していた相加・相乗効果が得られなかったと推測される。

2. 投与開始時期について・・・これまでは、食物アレルギーを発症する過程の中で2回の感作および1回の経口投与のタイミングに合わせて、高ビタミンE食の投与開始時期を設定してきた。より明確な食物アレルギー抑制効果を得るためには、3~4週間高ビタミンE食を摂取し、体内が十分に高ビタミンE状態になった後に、OVA感作を行い、食物アレルギーを発症させ、その効果を検討することも必要であると考えられる。

3. モデルマウスの血清中のヒスタミンについて・・・これまでの研究において用いている食物アレルギーモデルマウスにおいては、感作によって血清IgE濃度は著しく上昇するものの、血清ヒスタミン濃度は大きく変化しないという結果が一定して得られている。従って、血清ヒスタミン濃度は、このモデルにおいては効果の指標として用いることができない。このモデルを用いてヒスタミンを指標とするならば、マウス腹腔内や小腸から肥満細胞を採取し、試験管内でヒスタミンを遊離させる等の方法で検討する必要があると考えられる。

4. ロイコトリエンについて・・・これまで血清中のロイコトリエンB₄濃度について検討してきたが、ロイコトリエンには他に

もC₄, D₄およびE₄が存在する。ロイコトリエンB₄は、好中球に対する遊走活性、脱顆粒作用、血管内皮細胞への付着増強作用などを示すことが知られている。一方、ロイコトリエンC₄, D₄およびE₄は、気管支収縮や血管透過性亢進作用を有することから、これらの方がアレルギー症状発症に対してより直接的に作用すると考えられる。従って、ロイコトリエンB₄だけでなくC₄, D₄およびE₄についても測定してみる必要があると考えられる。

E 研究発表

1. 発表論文

- 森口 覚, 加齢と免疫力, 横越英彦編, 免疫と栄養, 幸書房, 2006, p.19 - 36.
森口 覚, 免疫不全, HIV感染症, 武田英二, 長谷部正晴編, よくわかって役に立つ栄養予防・治療学, 永井書店, 2007, p.368-371.

2. 学会発表

- 1) 兼安真弓, 森口 覚 : オボアルブミン誘発食物アレルギー発症に対するビタミンEの抑制作用とそのメカニズム, 徳島, 2006.

F 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許予定

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G 引用文献

1. 斎藤博久 : 食物アレルギー増加の原因, 最新 食物アレルギー. 中村晋, 飯倉洋治 編, 永井書店, pp445-449, 2002.
2. 今井孝成 : 食物アレルギーの疫学. アレルギー・免疫, 10, 699-705, 2003.
3. 厚生労働省令第23号 : 食品衛生法施行規則及び乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令. 官報3075, 2-4, 2001-3-15日付.
4. Burton, GW., and Ingold, KU.: Autoxidation of biological molecules. 1. The antioxidant activity of vitamin E and related chain-breaking phenolic antioxidants in vitro. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6472-6477, 1981.
5. Arita, M., Sato, Y., Miyata, A., Tanabe, T., Takahashi, E., Kayden, HJ., Arai, H., and Inoue K.: Human alpha - tocopherol transfer protein: cDNA cloning, expression and chromosomal localization. *Biochem. J.*, 306, 473-443, 1995.
6. 健康・栄養情報研究会 編 : 第六次改定 日本人の栄養所要量 —食事摂取基準—. 第一出版, pp88-91, 1999.
7. Kappus, H., and Diplock, AT.: Tolerance and safety of vitamin E: a toxicological position report. *Free Radic. Biol. Med.*, 13, 55-74, 1992.
8. Morinobu, T., Ban, R., Yoshikawa, S.,

- Murata, T.,
and Tamai, H.: The safety of high –
dose vitamin E supplementation
in healthy Japanese male adults. *J.*
Nutr. Sci. Vitaminol., 48, 6-9, 2002.
9. Tappel, AL.: Vitamin E
and free radical peroxidation
of lipids. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 203,
12-28, 1972.
10. Oski, FA.:
Metabolism and physiologic roles of vita
min E. *Hosp. Pract.*, 12, 79-85, 1977.
11. Heinonen, OP., Albanes, D.,
Virtamo, J., Taylor,
PR., Huttunen, JK., Hartman, AM., Haapa
koski, J., Malila, N., Rautalahti,
M., Ripatti, S., Maenpaa, H., Teerenhovi,
L., Koss, L., Virolainen, M.,
and Edwards, BK.: Prostate cancer and
supplementation with alpha – tocopherol
and beta – carotene: incidence and
mortality in controlled trial. *J.*
Natl. Cancer. Inst., 90, 440-446, 1998.
12. Bostick, RM., Potter, JD.,
McKenzie, DR., Sellers, TA., Kushi,
LH., Steinmetz, KA.,
and Folsom, AR.: Reduced risk of colon
cancer with high
intake of vitamin E: the Iowa
Women's Health Study. *Cancer. Res.*,
53, 4230-4237, 1993.
13. Gridley, G.,
McLanughlin, JK., Block, G., Blot,
WJ., Gluch, M., and Fraumeni, JF.:
Vitamin supplement
use and reduced risk of oral
and pharyngeal
cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 135,
1083-1092, 1992.
14. Stampfer, MJ.,
and Rimm, EB.: Epidemiologic
evidence for vitamin E in prevention of
cardiovascular disease. *Am. J. Clin. Nutr.*,
62, 1365S-1369S, 1995.
15. Jialal, I., Fuller, CJ.,
and Huet, BA.: The effect of alpha
– tocopherol supplementation on LDL
oxidation. A
dose – response study. *Arterioscler. Thro
mb. Vasc. Biol.*, 15, 190-198, 1995.
16. Moriguchi, S., Kobayashi, N.,
and Kishino, Y.: High dietary
17. intakes of vitamin E and cellular
immune function in rats. *J. Nutr.*, 120,
1096-1102, 1990.
18. Meydani, SN., and Beharka, AA.: Recent
developments in vitamin E and
immune response. *Nutr. Rev.*, 56, S49-58,
1998.
19. Tanaka, J., Fujiwara, H., and Torisu, M.:
Vitamin E and
immune response.(1). Enhancement
of helper T cell
activity by dietary supplementation
of vitamin E in mice. *Immunology.*, 38,
727-734, 1979.
20. Franchini, A., Bertuzzi, S., Tosarelli, C.,
and Manfreda, G.: Vitamin E in viral

- inactivated vaccines. *Poult. Sci.*, 74, 666-671, 1995.
21. Zheng, K., Adjei, AA., Shinjo, M., Shinjo, S., Todoriki, H., and Ariizumi, M.: Effect of dietary vitamin E supplementation on murine nasal allergy. *Am. J. Med. Sci.*, 318, 49-54, 1999.
 22. Fogarty, A., Lewis, S., Weiss, S., and Britton, J.: Dietary vitamin E, IgE concentrations, and atopy. *Lancet*, 356, 1573-1574, 2000.
 23. Tsourelis – Nikita, E., Hercogova, J., Lotti, T., and Menchini, G.: Evaluation of dietary intake of vitamin E in the treatment of atopic dermatitis: a study of the clinical course and evaluation of the immunoglobulin E serum levels. *Int. J. Dermatol.*, 41, 146-150, 2002.
 24. Li – Weber, M., Giaisi, M., Treiber, MK., and Krammer, PH.: Vitamin E inhibits IL-4 gene expression in peripheral blood T cells. *Eur. J. Immunol.*, 2401-2408, 2002.
 25. Gueck, T., Aschenbach, JR., and Fuhrmann, H.: Influence of vitamin E on mast cell mediator release. *Vet. Dermatol.*, 13, 301-305, 2002.
 26. Bando, N., Yamanishi, R., Terao, J.: Inhibition of immunoglobulin E production in allergic model mice by supplementation with vitamin E and beta – carotene. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 67, 2176-2182, 2003.
 27. Shahar, E., Hassoun, G., and Pollack, S.: Effect of vitamin E supplementation on the regular treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy. Asthma. Immunol.*, 92, 654-658, 2004.
 28. van Halteren, AG, van der Cammen, MJ., Biewenga, J., Savelkoul, HF., and Kraal, G.: IgE and mast cell response on intestinal allergen exposure: a murine model to study the onset of food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 99, 94-99, 1997.

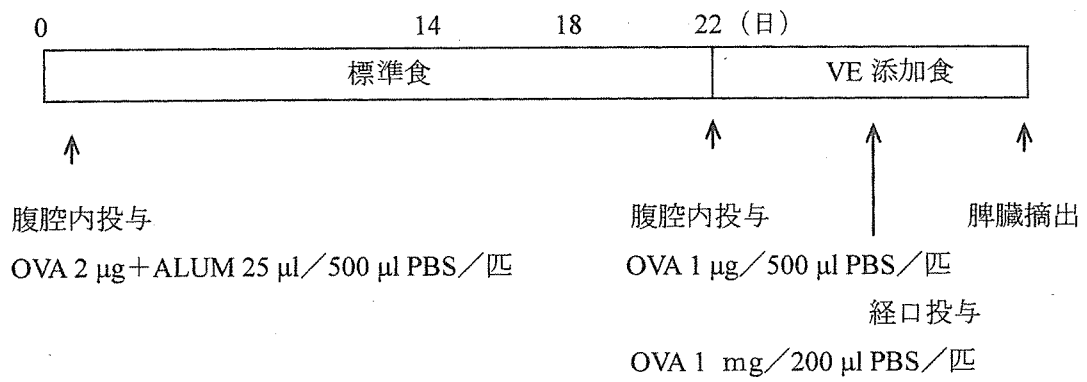


図1. 食物アレルギーモデルマウスの作成

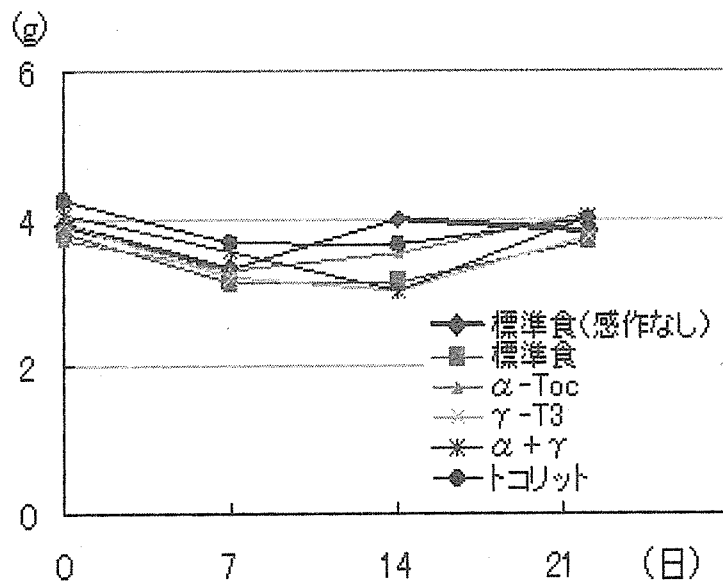


図2. 摂食量の変化

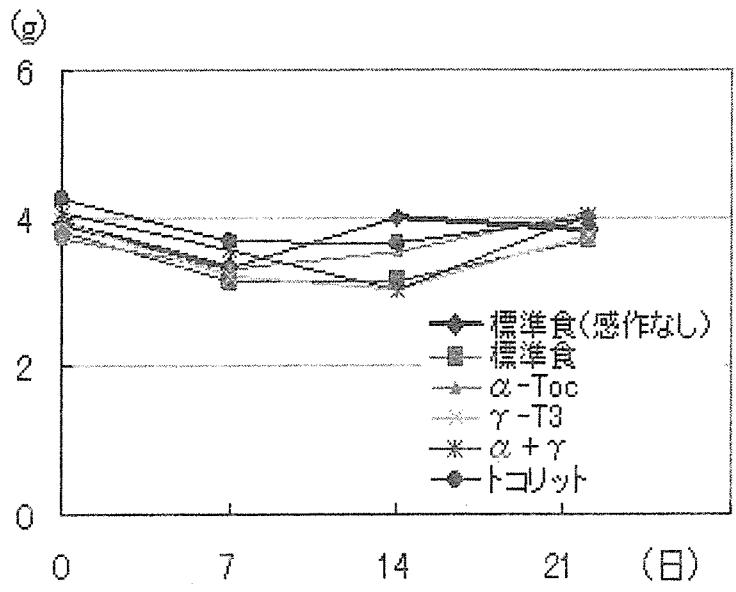


図3. 体重の変化

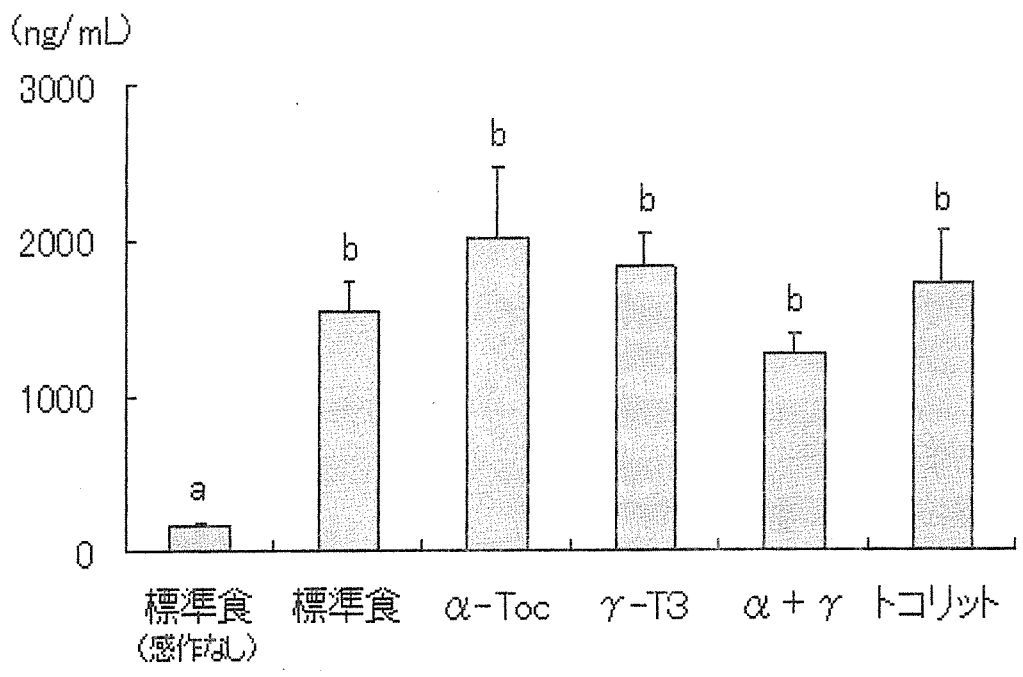


図4. 血清 IgE 濃度

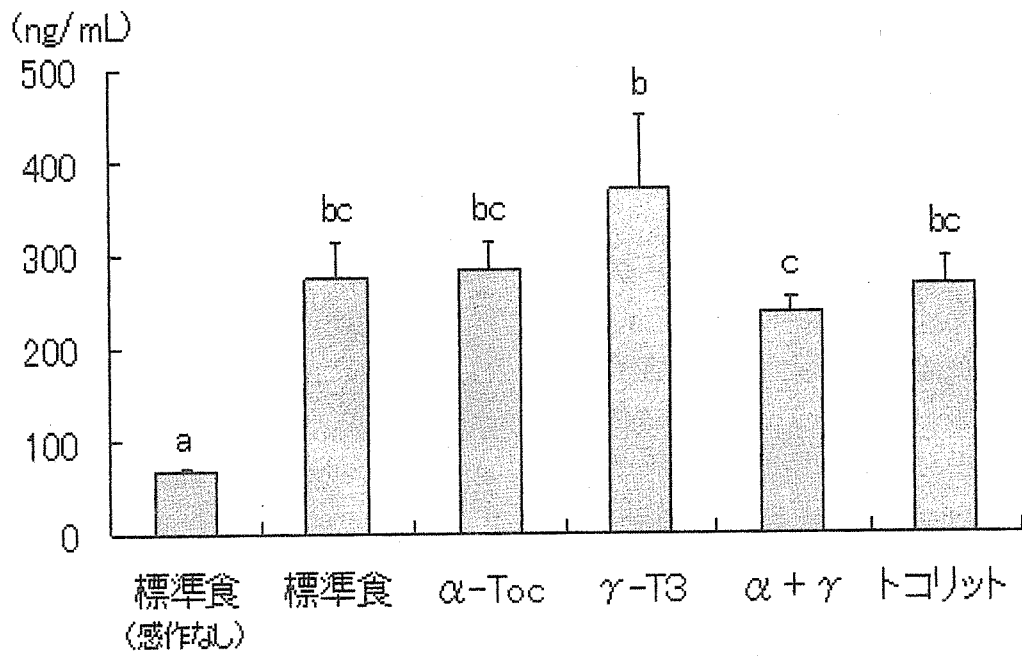


図 5. 血清 OVA 特異的 IgE 濃度

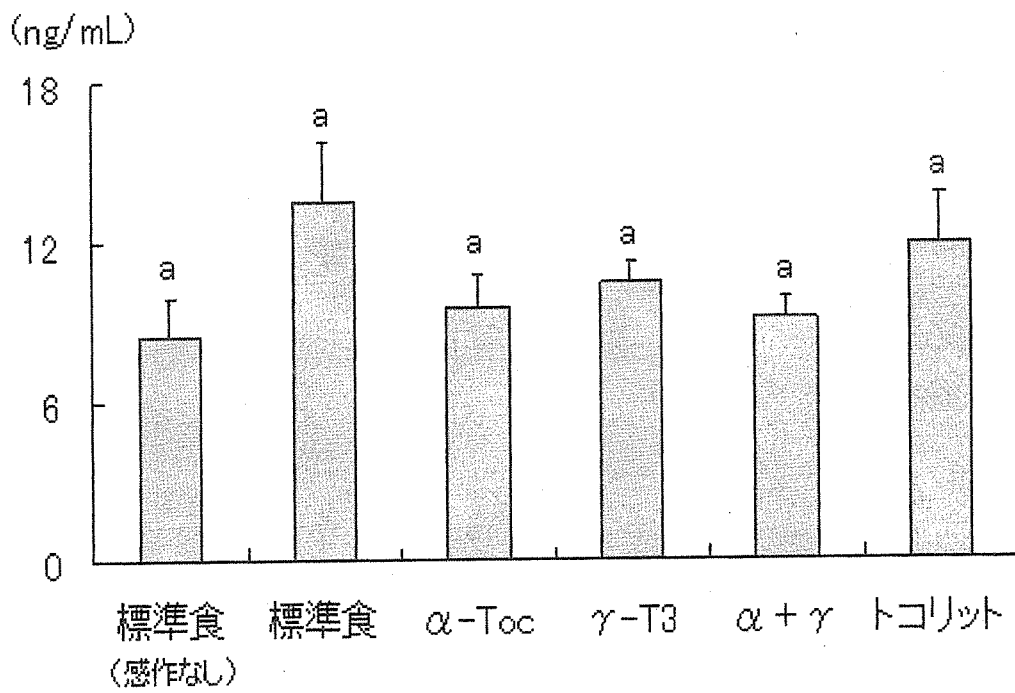


図 6. 血清 LTB4 濃度

Ⅲ. 分担研究者の報告書

11. 高 α -トコフェロールあるいは高 γ -トコフェロール摂取に伴うビタミン E の 血中濃度変化と運動トレーニングの影響

分担研究者 森口 覚 山口県立大学 教授

研究要旨

ビタミン E は日本人の食事摂取基準 2005 年版から α -トコフェロール (α -T) としての摂取でその栄養摂取状況を考えることとなり、人体への生理作用に対する影響について興味を持たれる。我々はすでに食物アレルギーの発症・進展とビタミン E との関連や高齢者の細胞性免疫能の低下とビタミン E に関する研究を実施し、何れも高いビタミン E 摂取がアレルギー発症を抑制したり、高齢者の低下した免疫能を改善することを見出し、報告している。その際、必要なビタミン E 摂取量は通常の約 10~20 倍であり、この量を毎日の食事から取ることはまず無理であることからサプリメントの使用が考えられる。また、米国などでは摂取エネルギーの約 40%を脂質から摂取しており、その結果として γ -トコフェロール (γ -T) の摂取が高いことが知られている。そこで、本研究では、 α -T や γ -T の高い摂取がビタミン E の血中濃度にどのように影響するのかを検討した。さらに、運動トレーニング（6 km/時で 30 分/日、5 日/週、4 週間）に伴う血中ビタミン E 濃度の変化について若年女性を被験者として検討した。

A. 目的

抗酸化作用を有するビタミン E の高い摂取が動脈硬化をはじめと種々の疾患の発症・進展を予防することが知られている。また、高齢者や食事の脂質エネルギー比の高い欧米諸国では、体内の酸化状態が高く、血中ビタミン E 栄養状態にも影響することが懸念される。さらに、一般に油脂中には α タイプよりも γ タイプのビタミン E が大量に含まれていることから、油脂の高い摂取が血中ビタミン E (α および γ -トコフェロール) 濃度にどのように影響するか興味を持たれる。また、有酸素運動によっても血中過酸化脂質の上昇することが知られており、その際にはビタミン E が抗酸化作用を示すことも明かとなっている。

そこで、本研究では女子大学生を対象として、高 α -トコフェロール (α -Toc) および高 γ -トコフェロール (γ -Toc) 摂取ならびに運動トレーニングに伴う各々の血中濃度変化について検討した。

B. 方法

(1) 対象者とビタミン E の服用

本研究は、健康な女子大学生 19 名 (年齢; 19-21 歳) を対象として実施された。対象者を placebo 群 (5 名)、 α -Toc 群 (7 名) および γ -Toc 群 (7 名) に分類し、 α -Toc 群には 100 mg/日の α -Toc、 γ -Toc 群には 100 mg/日の γ -Toc を毎日服用してもらった。3 週間後の早朝空腹時に採血し、血漿を得た。また、placebo 群にはビタミン E を可溶化した油脂 (ビタミン E 除去) のみを服用させた。尚、本研究は、山口県立大学倫理委員会において審査され、承認後、二重盲検法によって実施された。

(2) 運動トレーニング

各ビタミン E を服用後 4 週目から 4 週間、ルームランナーを用いて運動トレーニングを開始した。運動ト

レーニングとして毎日、時速 6 km で 30 分間の歩行運動を行った。運動トレーニング終了日の翌日、早朝空腹時に採血し、血漿を得た。

(3) 血漿 α -Toc および γ -Toc 濃度の測定

血漿 α -Toc および γ -Toc 濃度の測定は HPLC 法により測定 (Ueda et al, 1987) を行った。

C. 結果

(1) 高 α -Toc および γ -Toc 摂取に伴う血中濃度変化

3 週間、100mg の α -Toc または γ -Toc 摂取後の血中 α -Toc および γ -Toc 濃度をそれぞれ図 1 に示した。 α -Toc 群では血中 α -Toc 濃度が有意に上昇した ($p < 0.001$) が、 γ -Toc 群では逆に有意な低下 ($p < 0.01$) を認めた。一方、 γ -Toc 濃度については、 γ -Toc 群において有意な上昇 ($p < 0.001$) を認めたが、 α -Toc 群では逆に有意な低下 ($p < 0.001$) がみられた (図 2)。

(2) 運動トレーニングに伴う α -Toc および γ -Toc の血中濃度変化

4 週間、毎週 5 日間の歩行運動によっても、血中 α -Toc 濃度にはほとんど変化はみられなかった (図 3)。また、血中 γ -Toc 濃度は運動前に比べ運動後に有意な低下 ($p < 0.05$) を認めた (図 4)。

D. 考察

本研究結果から、 α -Toc および γ -Toc の高い摂取は、各々の血中濃度の有意な上昇を

誘導する一方で、もう一方の血中濃度を有意に抑制する可能性が示唆された。Wu ら (2007) も α -Toc のサプリメントにより好中球中の γ -Toc 濃度の低下することを見出している。また、Reboul らは、 γ -Toc が α -Toc の吸収を阻害することを見出し、報告していることから、高 γ -Toc 摂取に伴う血中 α -Toc 濃度の低下は、 γ -Toc による α -Toc の吸収阻害によるのかもしれない。

欧米諸国のように食事からの脂質摂取が高い場合、血中ビタミン E 濃度の動態にも影響があること

ことが考えられ、特に、 α -Toc 濃度の低下と γ -Toc 濃度の上昇が考えられ、これが健康状態にどのように影響するかさらに検討が必要である。

また、4 週間の運動トレーニングに伴い、血中 α -Toc 濃度にはほとんど変化はみられなかったが、 γ -Toc 濃度は有意な低下を認めた。この結果から、運動トレーニングに伴う過酸化脂質産生の抑制に働くビタミン E としては α -Toc よりも γ -Toc の方が優れている可能性が考えられるが、今後、さらに検討が必要である。

E. 文献

1. Ueda, T. and Igarashi, O. : New solvent system for extraction of tocopherols from biological specimens for HPLC determination and the evaluation of 2,2,3,7,8-pentamethyl-6-ehromanol as an internal standard. *J. Micronutr. Anat.*, 3, 185-198, 1987.
2. Wu, J.H.Y., et al. : Effects of α -tocopherol and mixed tocopherol supplementation on

markers of oxidative stress and inflammation in type 2 disbetes. *Clin. Chem,m* 2007. Feb 1, 2007.

3. Reboul, E., et al. : Effect of the main dietary antioxidants (carotenoids, gamma-tocopherol, polyphenols, and vitamin C) on alpha-tocopherol absorption. *Eur. J. Clin. Nutr.*, Jan 31, 2007.

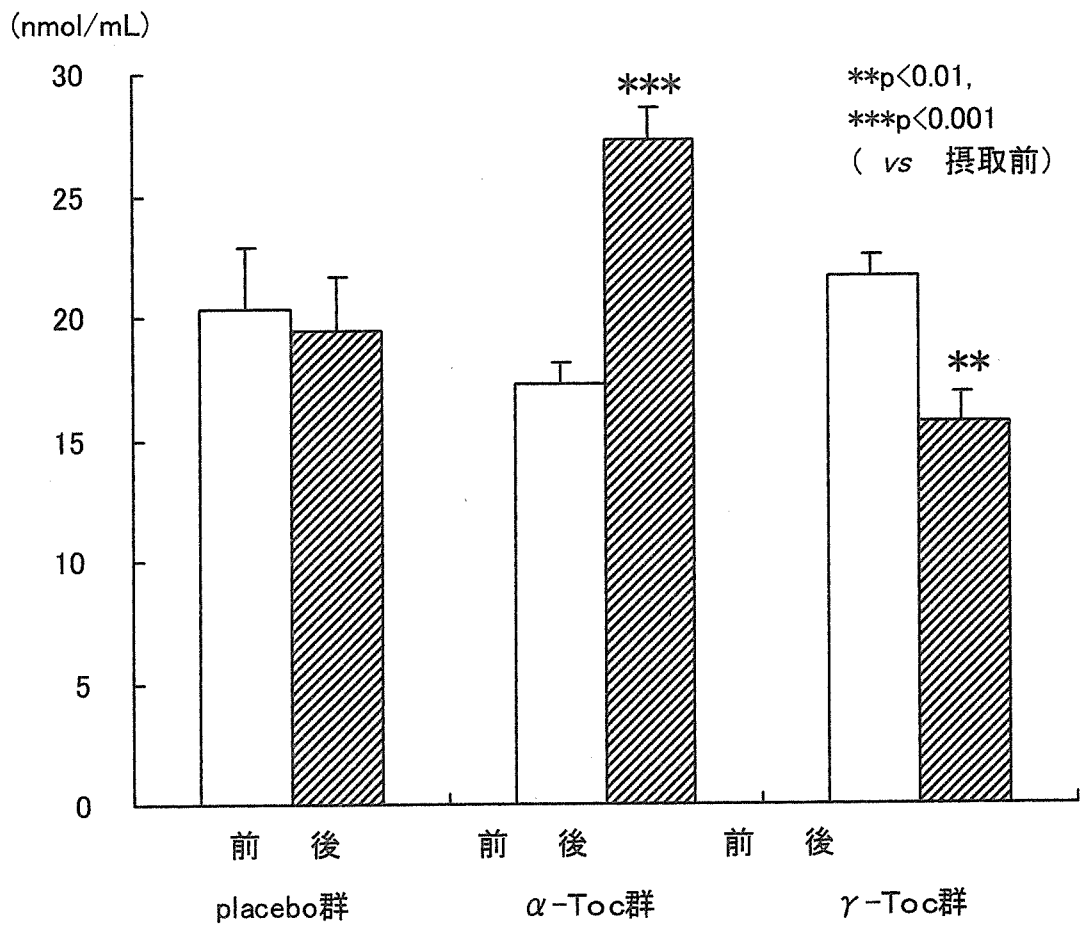


図1 3週間の高α-Tocおよびγ-Toc摂取後の血漿α-Toc濃度の変化

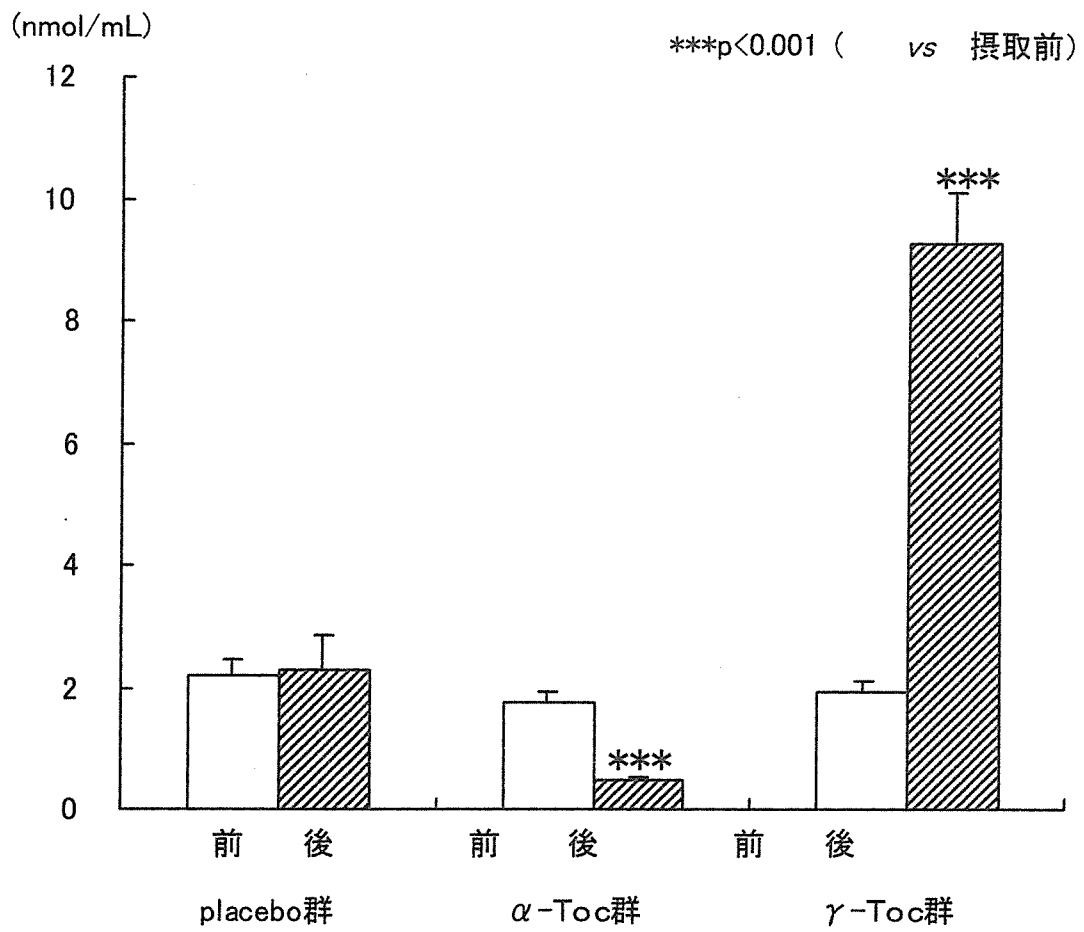


図2 3週間の高 α -Tocおよび γ -Toc摂取後の血漿 γ -Toc濃度の変化