

ビタミン E の相反する効果 —呼吸器疾患を悪化させる γ -tocopherol と緩和する α -tocopherol—

東京理科大学大学院薬学研究科 修士課程 2 年 小野田淳人

The vitamin E isoforms α -tocopherol and γ -tocopherol have opposite associations with spirometric parameters: the CARDIA study.

Marchese ME, Kumar R, Colangelo LA, et al.

Respir Res. 15:31. (2014)

抗酸化剤として有名なビタミン E の摂取に関する臨床研究には、一見すると相反する結果が示されているものが存在する。イタリアやフィンランドなどでの研究は、ビタミン E の摂取が呼吸器の炎症や喘息、アテローム性動脈硬化症の症状を軽減させたと報告している (Tabak C. et al., 1999, Smit H. A. et al., 1999)。それに対して、アメリカやオランダでの研究は、ビタミン E の摂取は呼吸器や循環器関連の疾患に効果が見られないことを示している (Smit H. A. et al., 1999, Wesis S. T. et al., 1997, Troisi R. J. et al., 1995)。筆者らは、これらの矛盾が生じる原因として、ビタミン E の構造類似体の違いに着目した。

ビタミン E には様々な構造類似体が存在する。なかでも α -tocopherol (α -T)、 γ -tocopherol (γ -T) の 2 種類は食材や生体組織に多量に含まれているため、生体作用を検証する必要性が高い構造類似体である。 α -T、 γ -T の構造上の違いはメチル基の有無だけであり、物理化学的特性の差異はほとんどないため、生体に与える影響も酷似していると考えられている (図 1)。

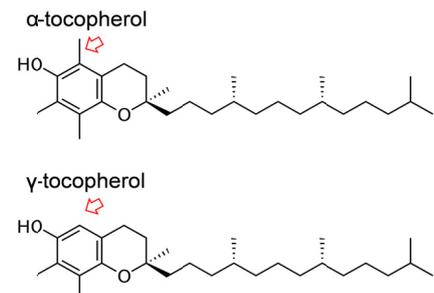


図1. α -tocopherol と γ -tocopherol の構造の違い

性質が酷似しているにも関わらず、筆者らが構造類似体に着目した理由は、摂取する油の地域差にある。ビタミン E の有効な効果が確認されたイタリアなどではオリーブオイルを中心に消費し、ビタミン E の効果が確認できなかったアメリカなどでは大豆油を主に消費している。そして、オリーブオイルは α -T の含有比が高く、大豆油には γ -T が多量に含まれているのである (図 2: Cook-Mills et al., 2013)。

以上から、筆者らは α -T と γ -T は、呼吸器の炎症や疾患に対して異なる影響を及ぼすと仮説を立てた。筆者らは、マウスを用いた *in vivo* 実験系で上記仮説を検証し (Berdnikovs S et al., 2009)、その後、ヒト血漿サンプルとコホート研究の結果を用いて α -T と γ -T がヒトの呼吸器機能に引き起こす影響を評価した (Marchese ME et al., 2014)。

BALB/c 成獣マウスにオボアルブミンとミョウバンを腹腔内投与した後、 α -T、 γ -T、 α -T \cdot γ -T の両方、溶媒のみ (対照群) を 8 日間皮下投与 (2 mg/day) した。その後、オボアルブミンを点鼻投与 (150 μ g/回) することで喘息様の呼吸器炎症を誘発させた。最後のオボアルブミン投与から 24 時間後、気管支肺胞洗浄液 (BALF) を採取し、各リンパ球数を定量評価した。その結果、対照群と比較して α -T の投与により好中球数と単球数の

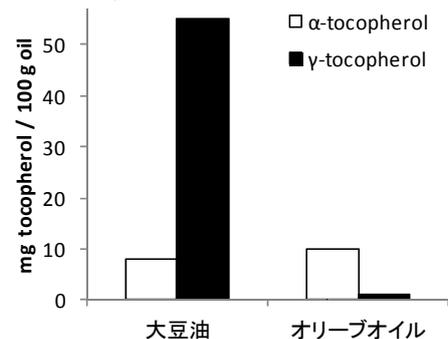


図2. 各油中のtocopherol量

減少、一方の γ -T の投与により好中球数、好酸球数、単球数、総リンパ球数の増加が確認された。好酸球をはじめとした BALF 中の各リンパ球数は、慢性気道炎症や気道過敏性などの呼吸器炎症の指標である。つまり、 α -T は呼吸器の炎症応答を抑制し、 γ -T は増悪させる可能性が示された。さらに、免疫組織化学法を用いた組織学的解析などの結果から、 γ -T 投与による BALF 中の好酸球数増大は、肺の血管から肺組織内への浸潤および肺組織から細気管支周辺への遊走の促進に起因していることが示された。

α -T と γ -T は、呼吸器の炎症応答に対して異なる影響を示すことが確認されたため、呼吸器機能に関しても同様の違いが生じることが予想された。筆者らは、副交感神経刺激薬のメタコリンを投与し、喘息様マウスの気管支狭窄の度合いを測定した。その結果、 γ -T 群の喘息様マウスでは深刻な気管支狭窄が引き起こされたのに対し、 α -T 群では、非喘息マウスと同程度の気管支狭窄しか確認されなかった。この結果から、 α -T は喘息発作時の気管支狭窄を緩和し、対照的に γ -T は喘息発作を悪化させる可能性を示した。

動物実験の結果を受けて、筆者らはヒトでも同様の効果が見られるのか検証を行った。健常人の血液サンプル (n = 4526) を用いて、血中 tocopherol 含有量と呼吸器機能 (努力肺活量、一秒量) の相関性を算出した。その結果、血中 α -T 量が 10 μ M 高くなるごとに、努力肺活量が 31.3 mL (P < 0.01) 上昇し、血中 γ -T 量が 10 μ M 高くなるごとに、努力肺活量が 97.0 mL (P < 0.005) 低下、一秒量が 73.7 mL (P < 0.01) 低下することが認められた。この結果は、血中 α -T 量と呼吸器機能は正の相関関係にあり、血中 γ -T 量は負の相関関係にあることを示している。したがって、ヒトにおいても α -T と γ -T は呼吸器機能に対して相反する効果を発揮することが明らかとなり、 α -T は喘息等の呼吸器疾患を改善させ、 γ -T は著しく悪化させる可能性が示唆された。

表1. α -tocopherol (α -T) または γ -tocopherol (γ -T) が呼吸器に及ぼす影響

	肺リンパ球数	気管支狭窄*3	努力肺活量	1秒量
α -tocopherol (α -T)	↓*1	↓↓	↑↑	—
γ -tocopherol (γ -T)	↑↑*2	↑	↓↓	↓↓

*1: 気管支肺胞洗浄液中の好酸球、単球が減少。

*2: 気管支肺胞洗浄液中総リンパ球、好中球、好酸球、単球が上昇。肺動脈から細気管支への好酸球浸潤を確認。

*3: 副交感神経が亢進した時の気管支狭窄の度合い。

以上、マウスでの *in vivo* 実験及びヒトコホート研究の結果から、ビタミン E の構造類似体、 α -T と γ -T は呼吸器機能に関して相反する効果を持つことが明らかになり、 γ -T は呼吸器疾患の症状を悪化させ、 α -T は呼吸器疾患の症状を緩和する可能性が示された。また、これまでのビタミン E の臨床研究で矛盾した結果が得られた理由として、地域差による血中 γ -T 量の違いによることが分かった。アメリカやオランダで行われたビタミン E 投与の研究で、呼吸器や循環器関連の疾患に改善する効果が見られなかったのは、この地域の人々の血中 γ -T が高く (図 3)、投与した α -T が血中の γ -T と競合して、十分な改善効果が発揮されなかったためではないかと考えられる。これらの知見は、ビタミン等の栄養に関する研究を行う際における、構造類似体の作用の違いを考慮することの重要性を示唆している。

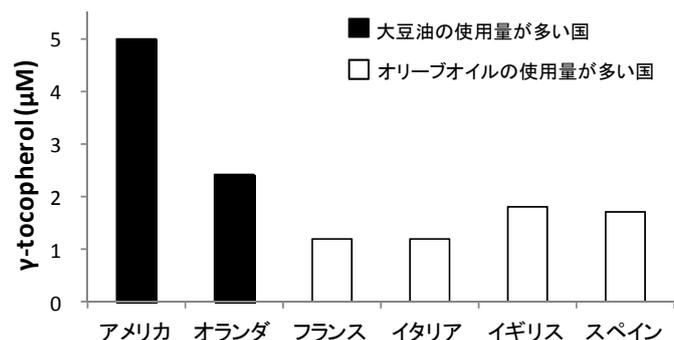


図3. 各国の血中 γ -tocopherol量 (μ M)