総 説

ビ タ ミ ン E

五十 嵐 脩

お茶の水女子大学

Vitamin E — Recent Topics —

Osamu Igarashi

Ochanomizu University

ビタミンEは脂溶性ビタミンの1つで、栄養所要量の面から考えると、成人1人当たり10 mg/日前後とされ、他の脂溶性ビタミンに比べるとその所要量は多い(レチノールは2,000 IUで0.6 mg)。そういう意味では、ビタミンCなどと同じく調節因子として作用している点が大きいと考えられる。

さて、ビタミンEは最初抗不妊因子として、レタスなどの野菜に存在することが見出されてから50年以上が経過した。その間、ビタミンEの同族体としてトコフェロール、トコトリエノール各4種ずつ計8種が自然界に存在することが見出された。その構造式は図1に示すとおりで、いずれもクロマン環の6位に水酸基をもつ一種のフェノールである。また、側鎖については、フィトール由来のトコフェロールと側鎖に二重結合のあるトコトリエノールが存在する。天然のトコフェロールは側鎖についてはいずれもR配位で、トコトリエノールは、2R, 3', 7'-トランス型の結合となっている。

I. ビタミンEの抗酸化活性

食品あるいは生体内で起こる過酸化反応は、①フリーラジカル反応(自動酸化)、②一重項酸素の付加反応に大別される。前者の反応はよく知られているように、中間体としてのペルオキシラジカルの生成と、ペルオキシラジカルによる多価不飽和脂肪酸への攻撃を含むものである。後者の反応では、一重項酸素(1O_2)は

α-トコフェロール* (α-T)

トコトリエノール** (T-3)

	R ₁	R ₂	
α-トコフェロール	CH ₃	CH ₃	α-トコトリエノール
β-トコフェロール	CH ₃	H	β-トコトリエノール
γ-トコフェロール	H	CH ₃	γ-トコトリエノール
δ-トコフェロール	H	H	δ-トコトリエノール

図 1 ビタミンE同族体の構造

- * 天然型はd型(2R, 4'R, 8'R)で、α~δが存在。RRR-Tともいう。合成品はdl型(2RS, 4'RS, 8'RS)で、dl-α-Tのみが市販されている。
- ** 天然型は2R, 3', 7'-all transでα~δが存在するが、生体成分としての含量はトコフェロールに比べて極めて低い。

二重結合への付加性が極めて大きいため、容易に二重結合に付加し、ヒドロペルオキシドを生成する。

この両者の反応の相違点は、前者が連鎖反応であるのに対し、後者が単発反応であるという点である*。したがって、脂質の過酸化反応を防ぐためには、この2つの過酸化反応のいずれをも阻害する抗酸化剤が望ましいことになる。従来、とすれば、食品に用いた際、ビタミンEは抗酸化剤としての持続性に欠け、抗酸化力が弱いとされ、特に α -トコフェロールでこの傾向が著しいとされてきた。そして、合成の抗酸化剤のほうが抗酸化力の点からは強いと指摘されてきた¹⁾。

1. 自動酸化の阻害

近年の研究で、Ingold ら²⁾、二木ら³⁾、Packer ら⁴⁾、Simic⁵⁾はいずれも、フリーラジカル反応中に生成される中間体であるペルオキシラジカルなどの酸素ラジカルと、各種の抗酸化剤、 α -トコフェロールをはじめとするトコフェロール類との反応性に注目して研究を進め、それらと各種抗酸化剤との反応速度定数（実際は自動酸化の阻害をするので、阻害定数ともいわれる）を求めた。

これらの研究によれば、表1に示すように、ペルオキシラジカルとの反応性は α -トコフェロールが最も優れ、次いで γ -トコフェロールであり、BHA、BHTなどの合成抗酸化剤は極めて悪いことがわかる。なお、PMHCは α -トコフェロールの側鎖のないモデル化合物で、 α -トコフェロールと同等の活性を示す。

このことは、食品、あるいは生体系から過酸化反応を開始する酸素ラジカルであるペルオキシラジカルを速やかに除去する能力においては、 α -トコフェロールが極めて優れていることを示すとともに、生体内で最も生理活性が高いビタミンEとして α -トコフェロールがその地位を占めていることは自然界の合目的的淘汰とも考えられる（表2）。

このような結果と従来のトコフェロールについての抗酸化剤としての評価をどのように考えればよいであろうか。

現在までの知見によれば、次のようにまとめることができる。

すなわち、 α -トコフェロールはペルオキシラジカルとの反応性に優れているため、図2に示すように分解性が大きい^{6,7)}。このことを模式的に考えると、 α -トコフェロールは反応性が高いために残存している間はヒドロペルオキシドの集積はもたらさないが、その分解は速やかに進行する。これに対し、 γ -トコフェロール、合

表 1 抗酸化剤のペルオキシラジカルとの反応性²⁾

Antioxidant	$10^{-4}k_5^{**}$
α -tocopherol	235 $\pm$ 50
β -tocopherol	166 $\pm$ 33
γ -tocopherol	159 $\pm$ 42
δ -tocopherol	65 $\pm$ 13
2, 2, 5, 7, 8-pentamethyl-6-hydroxychroman (PMHC)	214 $\pm$ 81
2, 3, 5, 6-tetramethyl-4-methoxyphenol (TMMP)	21 $\pm$ 2 ^{**}
pentamethylphenol	14 $\pm$ 1 ^{**}
2, 3, 5, 6-tetramethylphenol	5.6 $\pm$ 0.01 ^{**}
2, 6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methoxyphenol(BHA)	7.8 $\pm$ 0.2 ^{**}
2, 6-di- <i>tert</i> -butyl-4-methylphenol (BHT)	1.2 $\pm$ 0.02 ^{**}
1-naphthol	24 $\pm$ 3
1-hydroxypyrene	186 $\pm$ 70
<i>N,N'</i> -diphenyl- <i>p</i> -phenylenediamine	117 $\pm$ 42

$k_5 \times 10^{-4}$ はペルオキシラジカルとの反応性を示し、大きいほうが速やかにペルオキシラジカルを消去することを示している。

^{**}、数値は平均 $\pm$ 標準偏差値(単位： $M^{-1}s^{-1}$)。

^{**b}、2者の測定による平均値。

* ただし、生成したヒドロペルオキシドが開裂してラジカルを生成すると、フリーラジカル反応を誘発することになる。

成抗酸化剤ではその反応性が遅いために、分解率は低く、長期間にわたり、残存する。したがって、ヒドロペルオキシドは徐々に蓄積されるが、食品として考えた場合、毒性をもたらすほどの量ではなく、しかも長期間にわたり残存するため効果が長続きすることになる（図2）。

表 2 過酸化脂肪の生成と抗酸化剤による阻害

自動酸化のフリーラジカル連鎖反応	$\begin{cases} \text{ROO} \cdot + \text{RH} \longrightarrow \text{ROOH} + \text{R} \cdot \\ \text{R} \cdot + \text{O}_2 \longrightarrow \text{ROO} \cdot \end{cases}$
抗酸化剤による連鎖阻害反応	$\text{ROO} \cdot + \text{AH}_2 \longrightarrow \text{ROOH} + \text{AH} \cdot$
抗酸化剤の再生機構	$\begin{cases} \text{AH} \cdot + \text{AH} \cdot \longrightarrow \text{AH}_2 + \text{A} \\ \text{AH} \cdot + \text{BH}_2 \longrightarrow \text{AH}_2 + \text{BH} \cdot \\ \text{AH} \cdot + \text{BH} \cdot \longrightarrow \text{AH}_2 + \text{B} \end{cases}$

注) RH, 脂肪酸; ROO・, ペルオキシラジカル; AH₂, 抗酸化剤; BH₂, エネルギスト。

図 2 自動酸化中のトコフェロール同族体の分解率⁷⁾

a, c はミリスチン酸メチル中。b, d はリノール酸メチル中。Mix A = α-T + γ-T, Mix B = α-T + δ-T。

つまり、食品の場合には、反応性が速いことよりは、効果が長続きし、かつ適度の反応性を示すもののほうが抗酸化剤使用の目的に適っているといえよう。

これに対し、生体系にあっては、反応性にポイントがあるために、優れた抗酸化剤である α -トコフェロールが最高の生理活性を有している。

2. 一重項酸素との反応性

一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) は、我々が呼吸している酸素に比べ、エネルギー的に非常に活性化された状態にある酸素である。これに対し通常の酸素は三重項酸素 ($^3\text{O}_2$) といわれ、最も安定である。

このようにエネルギー的に活性化されているので、一重項酸素は二重結合に容易に付加する ($^3\text{O}_2$ は付加できない)。したがって、この $^1\text{O}_2$ を除去するためには、速やかに $^1\text{O}_2$ と反応する抗酸化剤が最も望ましいことになる。

植物も含めて $^1\text{O}_2$ との反応性が最も高いのは、 β -カロチンをはじめとするカロチノイド色素であり、次いでトコフェロール類である。トコフェロールの中でもこの反応性は α -トコフェロールが最も高い。しかし、カロチノイド色素に比べると 1/100 のオーダーになる^{8,9)}。カロチノイド色素の能力が大きいのは、光合成に際し、葉緑体内で $^1\text{O}_2$ が生成するためであろう。

動物体内でも $^1\text{O}_2$ が生成する反応が知られ、光過敏症の際の皮膚のかぶれ、湿疹は $^1\text{O}_2$ による脂質過酸化反応によるものと考えられていて¹⁰⁾、治療には α -トコフェロールが投与されている。

*

以上述べたように、 α -トコフェロールはビタミン E 同族体中最も有効な抗酸化剤として、フリーラジカル反応の停止、 $^1\text{O}_2$ の除去という 2 つの機能を果たしている。

このような α -トコフェロールの作用部位は、リノール酸、アラキドン酸などの多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の含量の高いリン脂質が主成分である生体膜であり、生体膜での脂質の過酸化反応の抑止に作用している。

II. ビタミン E の組織内濃度と食餌因子

ビタミン E は脂溶性ビタミンであるため、脂肪と同じく、リンパ系を介して吸収される。そして血液中ではリポたん白質で運搬され、各組織に移行していく¹¹⁾。また、細胞内の取り込みには LDL と HDL 中のトコフェロールが移行されると考えられているが、LDL 中のトコフェロールは LDL-コレステロールと同じく、LDL-レセプターを介するものと考えられている¹²⁾。しかし、LDL-レセプター欠損、あるいは量的に少ない線維芽細胞でもその移行量は低下するにしても取り込まれることから、LDL と同時に HDL から移行するものといえる¹²⁾。しかし、LDL と HDL どちらの経路が主体であるかについては異論があり、現時点では不明である。

さて、このように組織に移行される α -トコフェロールの組織内濃度には食餌因子が影響することはよく知られている。ここではこうした食餌因子のいくつかについて述べる。

1. 食餌脂肪の不飽和度

古くからの研究で、食餌中の脂肪の不飽和度を上昇させるとビタミンE欠乏が早期に発現することが知られている¹³⁾。このことは、ビタミンEの栄養所要量を考える際のPUFAとEとの摂取量比(E/PUFA×1,000)をいくつ以上にするべきかという考え方に現れている。

鄭らは食餌脂肪の種類を変えた時の肝臓中の α -トコフェロールの濃度を測定し、油脂中のリノール酸含量の大きい油脂のほうが α -トコフェロールがやや低く、イワシ油などの魚油では低いことを見出している¹⁴⁾。毛利らは魚油とコーン油を混合した際、魚油投与の影響の出方がイワシ油とタラ肝油(CLO)で異なり、イワシ油のほうが影響の出方が大きいことを見出した。そして、魚油投与により、肝臓および赤血球、血清のビタミンE値が著しく低下することを見出し、これはEPA、DHA*などの含量の高い魚油を与えたため、ビタミンEの消費が亢進するとともに、臓器での貯留性が低下したためと推定している¹⁵⁾(表3)。このほか、佐野らは、肝臓以外の臓器でも同様の現象が起こることを推定している¹⁶⁾。

2. たん白質の影響

また、筆者ら^{17,18)}は、ビタミンEの臓器濃度とたん白質摂取レベル、たん白質の種類の違いなどの影響などについて検討し、たん白質レベルを10%、20%、40%カゼインとすると、 α -トコフェロール投与量70 mgの場合、10%カゼイン群で各臓器(肝・腎・脾・心・肺)での α -トコフェロール濃度が低下すること、20%と40%では差が小さいことなどを見出した。また、ビタミンE欠乏食を与えた際には、40%カゼイン群のほうが臓器中の α -トコフェロールの枯渇が低くなること(すなわち、高たん白質食のほうがビタミンEの消費を節約する)、ビタミンE欠乏からの回復でも同様に40%の高たん白質群のほうが回復が速やかなことなどを見出した。この実験においては、カゼインと大豆たん白質を比較すると、大豆たん白質でビタミンEの臓器濃度が低くなることを見出された。

3. ビタミンCとの相互作用

油脂の自動酸化に際しては、トコフェロールの抗酸化作用に対し、アスコルビン酸(AsA)が相乗的に作用することはよく知られており、その際、トコフェロールの酸化で生じたトコフェロールラジカルの還元にはAsAが水素供与体として作用している^{19,20)}。このような反応が生体でも起こり得るか否かについてははっきり

表3 タラ肝油の摂取レベルと肝臓ビタミンE

	Serum α -tocopherol (μ g/dl)	Liver	
		α -tocopherol (μ g/g)	TBA value (MDA nmol/g)
100% Corn	274.6±35.2 (100%)	16.4±1.6 (100%)	73.3±19.2 (100%)
25% CLO	223.5±50.9 (81.4)	15.1±1.2 (92.1)	65.4±13.3 (—)
50% CLO	154.1±17.5 (56.1)**	11.0±1.3 (67.1)**	216.2±53.1 (295)**
70% CLO	144.9±12.2 (52.7)**	10.5±1.0 (64.0)**	379.8±64.4 (518)**
100% CLO+V.E	143.6±14.0 (52.3)**	8.6±1.0 (52.4)**	390.2±92.4 (532)**
100% CLO-V.E	26.7±8.9 (9.7)**	1.9±0.4 (11.5)**	436.7±96.6 (596)**

数値は6～8検体による平均±標準偏差値。()内の数値は100% Corn群に対する割合。

*a, b 100% Corn群に対して、各々 $p < 0.01$, $p < 0.001$ で有意差のあることを示す。

* EPA, エイコサペンタエン酸; DHA, ドコサヘキサエン酸。

した実験的証明は得られていない。しかし、AsA を大量投与するとラットでは脂質の過酸化反応が促進され、溶血率が促進されること²¹⁾、酵素活性への関連性^{22,23)}などから何らかの相互作用をもつものと考えられている。筆者らはこの点について実験を行い、 α -トコフェロールのある投与レベルにおいては、AsA の投与量との間に一定の関係があり、AsA の投与量を増やすと臓器中の α -トコフェロール量が低下していく現象をモルモットで観察している²²⁾。しかし、このような α -トコフェロールと AsA の生体内での相互作用については今後の説明が必要であろう。

Ⅲ. 健康とビタミン E 摂取

最近、発表された Gey らのデータは 6 年間の抗酸化作用を有する栄養素（ビタミン A, C, E, β -カロチン, セレン）の摂取レベル、血中濃度と、虚血性心疾患、腸ガンの罹患率との相互関係を調べている²³⁾。この関係を虚血性心疾患について示したのが図 3 である。腸ガンについても同様な関係が見出されており、表 4 に示すようなビタミンの摂取レベルがこうした疾患の予防に望ましいとされている²³⁾。

こうした疾病の予防とビタミン E の摂取量との関係については、薬理量的レベルでのビタミン E 摂取の効果については数多くの報告があるが、疾病の予防という視点ではっきりとした有意義な報告は数少ない。ガンについても、従来の血清のビタミン E 濃度との関係では有意義な報告はほとんどない。したがって、このようにはっきりしたデータが公表されたことは意義深いといえよう。

Ⅳ. ビタミン E はエステル型と遊離型でどちらの効果が大きいのか

ビタミン E はエステル型のものも吸収時に小腸壁で加水分解されるため、遊離型のものと同様な効果をも

図 3 コレステロール、ビタミン E 値からみた国別の虚血性心疾患(IHD)の危険性(40~49歳の健康な男性)

表 4 疾患予防のためのビタミン E と、血漿値の関係と非喫煙中年男性におけるその摂取レベル

Antioxidant	Health hazard	Desirable plasma level (μ M)	Prudent daily intake for optimum health (male nonsmokers)
β -Carotene	Lung cancer	>0.4	15 mg (minimum in NCI-sponsored intervention trials)
	Lung diseases		
	Stomach cancer		
Vitamin A	Stomach cancer	>2.1	1 mg (RDA USA, Canada, etc)
Vitamin C	Ischemic heart disease	>23	60 mg (RDA USA, Canada, etc)
	Intestinal cancer		100~150 mg
	Other hazards*		
Standardized vitamin E	Ischemic heart disease	>25	30~50 IU
	Intestinal cancer	>30	60~100 IU

* 労働能力、歯周コラーゲン、精子凝集に関するもの。

つとされ、生理効果についても遊離型とエステル型については同効力で分子量だけの換算で生理効果が示されてきた（米国の栄養所要量）。しかし、遊離型がエステル型に比べ、かなり生理効果が少ないとするデータは、1977年に Leth and Sndergaard により発表されているが²⁴⁾、最近、Weiser らは胎仔吸収試験、筋ジストロフィー試験（ビルビン酸キナーゼ測定）、肝貯蔵試験で、少量の RRR- α -Toc (d- α -Toc), all-rac- α -Toc (dl- α -Toc) を遊離型および酢酸エステルで投与し、生理効果を検討している²⁵⁾。その結果、欠乏からの回復といった少量の投与試験では、酢酸エステルの生理効果が遊離型に比べ、はるかに大きいことを見出し、全体として酢酸エステル1.00とすると、遊離型0.7位のデータを、RRR- α -Toc と all-rac- α -Toc について得ている。一方、ヒトの場合、大量に投与すると、遊離型のほうが血清のビタミン E 値の上昇効果が高いとするデータもある²⁶⁾。このことは、ビタミン E においては、栄養所要量程度の少量摂取の場合、遊離型よりはエステル型のほうが消化・吸収時の分解が小さく、効果が大きくなることを意味し、大量投与の場合はエステル型よりは遊離型のほうが吸収率が若干上昇するため、血清中の α -トコフェロール値の上昇をもたらすものといえよう。

*

以上、ビタミン E について栄養的見地からトピックスになることを述べた。このほか、ビタミン E については年間数100の論文が公表されているほか、臨床的な応用例の論文も多い。これらについては割愛した。以下の成書を参考にされたい。

- ① ビタミン E—基礎と臨床—（五十嵐脩編），1985，医歯薬出版，東京
- ② Vitamin E—comprehensive treatise (Machlin, L. ed.), 1980, Dekker, N. Y.
- ③ ビタミン学（I）（日本ビタミン学会編），ビタミン E, pp. 177~235, 1980, 東京化学同人，東京
- ④ Biology of vitamin E (Chiba Foundation symp. 101), 1983, Pitman, London
- ⑤ Clinical and nutritional aspects of vitamin E (Hayaishi, O. and Mino, M. eds.), 1987, Elsevier, Amsterdam

文 献

- 1) 五十嵐脩：ビタミン E/五十嵐脩編，p.537（1985）医歯薬出版

- 2) Burton, G. W. and Ingold, K. U. : *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6472 (1981)
- 3) Niki, E., Saito, T., Kawakami, A. et al. : *J. Biol. Chem.*, **259**, 4177 (1984)
- 4) Packer, J. E., Slater, T. F. and Wilson, R. L. : *Nature*, **278**, 737 (1979)
- 5) Simic, M. G. : Autoxidation — Food and Biological System /Simic, M. G. and Karel, M. eds., p. 17 (1980) Plenum Press, N. Y.
- 6) 小沢順子, 他 : 栄養と食糧, **33**, 393 (1980)
- 7) Lehman, J. and Slover, H. T. : *Lipids*, **11**, 853 (1976)
- 8) 早石 修 : 虚血と細胞障害/早石 修, 八木国夫, 五島雄一郎編, p.16 (1980) 医歯薬出版
- 9) Matsushita, S. et al : Tocopherol, oxygen and biomembranes, p.23 (1978) Elsevier, Amsterdam
- 10) 木村修一 : 栄養と食糧, **34**, 241 (1982)
- 11) 五十嵐脩, 毛利佳世 : ビタミン, **58**, 1 (1984)
- 12) Traber, M. G. and Kayden, H. J. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **40**, 747 (1984)
- 13) Horwitt, M. K. : 栄養と食糧, **35**, 253 (1982)
- 14) 鄭 承鏞, 小畠義樹, 黒田圭一, 西出英一, 印南 敏 : 栄養学雑誌, **42**, 31 (1984)
- 15) Mouri, K., Ikesu, H., Esaka, T. and Igarashi, O. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **30**, 307 (1984)
- 16) 佐野優子, 五十嵐脩 : 昭和62年度日本栄養・食糧学会講演要旨, p.64, 坂戸
- 17) 毛利佳世, 江坂知美, 五十嵐脩 : 日本栄養・食糧学会誌, **37**, 441 (1984)
- 18) Mouri, K., Hayafune, Y., Igarashi, O. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **32**, 147 (1986)
- 19) Niki, E., Saito, T., Kawakami, A. et al. : *J. Biol. Chem.*, **259**, 4177 (1984)
- 20) Yamauchi, R., Kato, K. and Ueno, Y. : *Agric. Biol. Chem.*, **25**, 2855~2861 (1981)
- 21) Chen, L. H. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **34**, 1036 (1981)
- 22) Igarashi, O., Mouri, K. and Chen, L. : Clinical and Nutritional aspects of vitamin E/Hayaishi, O. and Mino, M. eds., p. 63 (1987) Elsevier, Amsterdam
- 23) Gey, K. F., Brubacker, G. B. and Stähelin, H. B. : *Am. J. Clin. Nutr.*, **45**, 1368 (1987)
- 24) Leth, T. and Søndergaard, H. : *J. Nutr.*, **107**, 2236 (1977)
- 25) Weiser, H., Vecchi, M. and Schlachter, M. : *Intnat. J. Vit. Nutr. Sci.*, **56**, 45 (1986)
- 26) Week, E. F., Sevigne, F. J. and Ellis, M. E. : *J. Nutr.*, **46**, 353 (1952)