ビタミン E 類およびビタミン K の健康栄養機能

Health and Nutritional Effects of Vitamin E Homologues and Vitamin K

佐藤俊郎

株式会社 J-オイルミルズ ファイン研究所
〒437-1111
静岡県袋井市中新田 1746

Toshio SATO

Fine Chemical Laboratory, J-OIL MILLS, INC.
1746 Nakashinden, Fukuroi-city, Shizuoka 437-1111,
JAPAN

論文要旨：ビタミン E は生物界で最も重要な脂溶性の天然抗酸化剤である。心疾患死亡率とビタミン E 摂取の間に負の相関があることから、ビタミン E サプリメントが広がってきた。従来ビタミン E としては最も生理活性の高い α -トコフェロールが使用されてきたが、食品由来ビタミン E 類の重要な成分である γ -トコフェロールとトコトリエノールに、 α -トコフェロールにみられない固有の機能が証明されてきた。これらのビタミン E 類の単独摂取や組み合わせ摂取の必要性も推奨されるようになってきているが、今後、大規模な臨床試験で効果を確かめることが望まれる。一方、従来血液凝固の必須因子として知られていたビタミン K が、骨粗鬆症と動脈硬化を予防することが多くの研究により明らかとなった。ビタミン K はオステオカルシンとマトリックス Gla タンパク質と呼ばれるカルシウム結合性タンパクの活性化に必須である。オステオカルシンは、骨代謝に必須の働きを示し、マトリックス Gla タンパク質は、動脈の石灰化を抑制する。ビタミン K のうち、納豆の主要なビタミン K であるメナキノ-7 が最も高い栄養価を有している。

Abstract: Vitamin E is the most important and fat-soluble natural anti-oxidant. Since negative correlations between cardiovascular mortality rate and vitamin E intake have been reported, vitamin E supplement continues to be advocated. Although α -tocopherol has been used as vitamin E, recent studies have demonstrated that γ -tocopherol and tocotrienols, the major homologues of vitamin E of the food origin, have unique health benefits. Thus, usage of γ -tocopherol, tocotrienols, or a combination of natural vitamin E homologue is emphasized, although the effects should be confirmed by large scale clinical tests. Accumulated evidence implicates vitamin K, which was originally recognized as cofactor for blood coagulation, protects against osteoporosis and atherosclerosis. Vitamin K is essential for the optimal action of the calcium-binding-proteins called osteocalcin and matrix Gla protein (MGP). Osteocalcin is essential for bone metabolism, and MGP is known to inhibit calcification in the arteries. Menaquinone-7, a major vitamin K homologue in natto, has the highest nutritional effect.

Key words: vitamin E, tocopherol, γ -tocopherol, tocotrienol, vitamin K, menaquinone

1 はじめに

脂溶性ビタミン類のうち、ビタミン E とビタミン K の健康・栄養機能について解説する。ビタミン E には、トコフェロール (Toc) とトコトリエノール (Toc 3) があり、それぞれ 4 つの同族体 α , β , γ , δ があるため合計

8 種類が自然界に存在する。2005 年度に策定された日本人の食事摂取基準では、ビタミン E として α -トコフェロール (α -Toc) のみを指標にするようになった。そこで、本稿では、ビタミン E については、 α -Toc の機能を中心に概説し、一方、 α -Toc と異なる生理機能を有することが知られてきた γ -Toc と Toc 3 については別途紹介する。また、その特殊な健康栄養機能が明らかにされ、注目されつつあるビタミン K についても紹介する。

連絡者：佐藤俊郎
E-mail : toshio.sato@j-oil.com

2 ビタミンE

ビタミンEは、1922年にEvansとBishopにより抗不妊因子として報告された脂溶性ビタミンである。ビタミンEは高等生物における最も重要な脂溶性の抗酸化物質であり、細胞膜やオイルボディーなどに含まれる脂質の酸化を防いでいる。植物では、油糧種子など油分の多い植物に比較的多く含まれている。

2.1 ビタミンEの構造

ビタミンEは、クロマノール環に側鎖としてイソプレノイド側鎖が結合している化合物のグループである (Fig. 1)。このビタミンEのグループには、側鎖が飽和しているToc類と3つの2重結合を有するToc3類がある。Toc類とToc3類いずれも、クロマノール環上のメチル基の数と位置によって α , β , γ , δ の同族体に分類されている (Fig. 1)。また、Tocには構造内に3つのキラル中心を持つため8つの異性体があるが、自然界にはRRR-Toc (日本では通常*d*体と呼ばれる) 異性体のみが存在している。食品添加物として8種類の異性体を含む合成の*dl*- α -Tocが販売されているが、この添加物は日本では酸化防止剤としてのみ利用が認められており、栄養強化目的には使用できない。

2.2 トコフェロール (Toc) 類の生物活性

ビタミンEの活性としては、ラット胎児吸収試験や溶血試験などのデータを基に、国際単位 (IU) や α -Toc

Fig. 1 Structure of Vitamin E.

当量などが用いられ、それぞれ α , β , γ , δ -Tocの生物活性が決められてきた。日本においても、各同族体の比活性をもとに、 α -Toc当量が利用されてきた。しかし、2005年版日本人の食事摂取基準において、 α -Tocのみを指標にビタミンEの基準値が決められた。このため、栄養表示においても α -Toc量のみがビタミンEとして表示されている。他のビタミンE類にビタミンE活性がないというわけではないが、 α -Tocが α -トコフェロール輸送タンパク質 (α -TPP) によって、選択的に人体に利用されることから、このような取り扱いになったものと考えられる。

2.3 ビタミンEの吸収と代謝

ビタミンEの吸収と代謝の概略をFig. 2に示した¹⁾。ビタミンE同族体は小腸の中間部位でよく吸収され、大腸では吸収されない。Tocは、脂肪酸、モノアシルグリセロールや他の脂溶性物質とともに脂質-胆汁ミセルとして吸収され小腸を通過した後、トリアシルグリセロールやコレステロールと共にキロミクロンに取り込まれリンパ管へ移行する。キロミクロンは血中でリポプロテインリパーゼにより、キロミクロンレムナントとなり肝臓に取り込まれる。肝臓において、 α -Tocは α -TPPに優先的に結合し、低密度リポタンパク質 (VLDL) に取り込まれ血中へ移行する。血中へ移行した α -TocはVLDL, LDLを介してさまざまな組織に供給される。血液中には α -Tocが γ -Tocの5~15倍程度検出される。 α 以外のTocは、 α -TPPとの親和性が低いため、肝臓に残り、薬物代謝酵素により側鎖が ω 酸化および β 酸化されて、2, 7, 8-トリメチル-2-(2'-カルボキシエチル)-6-ヒドロキシクロマン (CEHC) となり、最終的に尿中に排泄される。臓器へ運ばれた α -Tocも最終的には、HDLによって肝臓に戻り α -CEHCとなって排泄される。なお、各Toc同族体の生物活性の比は、各同族体と α -TPPとの親和性の比とほぼ一致している。

α TPP以外にも α -Tocと特異的に結合するタンパク質として、Afamin, Scavenger receptor class B type I, ATP-binding cassette transporter AI, Tocopherol associated protein, Pregnane X receptor (PXR) など重要なタンパク質が見つかり、生体内での α -Tocの重要性が認識されている^{2,3)}。

2.4 ビタミンE欠乏症

ビタミンEの欠乏症としては、生殖障害、筋萎縮症、脳軟化症などがあるが、健康な人でこれらの症状が現れることはほとんどない。脂質を多く摂取する食生活の変化や、化学物質にさらされる機会の多い現代において、ビタミンEを積極的に摂取することにより、脂質酸化や酸化ストレスによって引き起こされる疾病を予防するこ

Fig. 2 Absorption and Metabolism of Vitamin E.

とが期待されている。

2.5 抗酸化機能

ビタミンEの最も重要な機能は脂質の酸化防止である。ビタミンEは、フリーラジカルによる酸化を防ぐ効果が高く、一重項酸素の消去や酵素による酸化にはあまり効果を示さない。細胞膜に含まれる多価不飽和脂肪酸は酸化されやすく、体内で発生するラジカルにさらされると、自動酸化によって連鎖的に酸化が起こる。ビタミンEは自身が酸化されることによりラジカルを補足した後、非ラジカル化合物に変わることによって酸化を防ぐ。

2.6 動脈硬化の予防

低密度リポタンパク質 (LDL) の酸化が、アテローム性動脈硬化の発症メカニズムで重要な役割を果たしていると考えられている⁴⁻⁶⁾。酸化LDLは、血管内膜で単球由来のマクロファージに貪食される。多量の酸化LDLを貪食したマクロファージは泡沫化し、生じた泡沫細胞は血管内膜に蓄積し、脂肪線条を形成する。一方、酸化されたLDLは、血管壁のなかで炎症促進物質として働き、マクロファージの活性化や平滑筋細胞の増殖を促進する。酸化LDLにより増殖した平滑筋細胞は、内膜へ移動し、泡沫細胞とともに組織を肥厚させ、動脈硬化の原因の1つとなる。さらに、酸化LDLはプロテアーゼ分泌の促進、皮膜の破裂などを引き起こすと考えられている。このように酸化LDLが動脈硬化発症過程で重要な因子となっている。そこで、LDLの酸化を防ぐことができれば動脈硬化や心疾患の予防につながると考えられ、ビタミンEなどの抗酸化物質の利用が推められている。さらに、ビタミンEはLDLの酸化を防ぐこと以外にも、酸化されたLDLによる酸化ストレスに対しても防御的に作用すると考えられている³⁾。

実際に多くの動物実験により、ビタミンEを補給するとLDLの酸化と動脈硬化の進行を抑えることが示されている⁷⁻¹¹⁾。疫学研究からも、ビタミンE摂取量と心疾患発症に負の相関があることが示されている^{12,13)}。また、約2000人の心疾患患者に対してビタミンEあるいはプラセボを投与した介入研究では、1年半後に心筋梗塞や心疾患死亡率を約50%低下させるという結果が報告され^{14,15)}、ビタミンEをサプリメントとして摂取することが急速に普及してきた。

2.7 ビタミンEの臨床効果

上記のようなことから、ビタミンEを必要量 (8~10 mg) の数十倍~数百倍摂取するようなサプリメントの臨床試験が数多く報告されている。

太田と福田は、ビタミンEのサプリメント効果を調べた96もの研究を整理して体系的にまとめ報告している¹⁶⁾。ビタミンEサプリメントの有効性が認められたものや一部有効であったという報告がある一方で、無効であったという結果などさまざまな報告がなされている。このなかで、動脈硬化症については、すでに発症してしまった患者に対しては、ビタミンE (とくに α -Toc) は無効であるという報告もある。一方、2004年にMillerらが、ビタミンE投与に関する複数の論文をメタアナリシスにより解析評価した結果、ビタミンEを多量に摂取するサプリメントは逆効果であると発表¹⁷⁾し大きな波紋を広げた。しかしながら、この報告には多くの問題点も指摘されている¹⁸⁾。ビタミンEに最も期待されていたアテローム性動脈硬化症に対するサプリメント効果は必ずしも明確になっていない^{19,20)}。ビタミンEは動脈硬化発症の初期段階に働くものであることから、治療効果は望まず、予防的な効果を期待すべきと考えられる。

また、ビタミン E には動脈硬化以外に、血行促進作用、ホルモン分泌調整作用、認知症予防、免疫賦活などが知られており、栄養素として予防的に積極的に食品から摂取すべきと考えられる。

3 γ -トコフェロール (γ -Toc)

Toc には、 α , β , γ , δ の 4 種類あり、生理活性の高い α -Toc はビタミン E として栄養強化剤として、また、食品の酸化防止機能の高い γ , δ は酸化防止剤として利用されてきた。近年、 γ -Toc に独自の生理機能があることがわかり注目されている。以下に、 γ -Toc 固有の健康機能について概説する。

3.1 ナトリウム利尿ホルモン作用

γ -Toc が肝臓で代謝されて作られる 2,7,8-トリメチル-2-(β -カルボキシエチル)-6-ヒドロキシクロマン (γ -CEHC) が、内因性のナトリウム排泄増加ホルモンであることがわかり、にわかに注目されるようになった^{21,22)}。この γ -CEHC は、 γ -Toc 3 から作られる²³⁾。一方、 α -Toc の代謝物である α -CEHC には利尿作用はない。 γ -CEHC は、腎臓内に存在するカリウム濃度を一定に保ち、ナトリウムを選択的に排泄するチャネルに対して可逆的に作用することで、緩やかなナトリウム排泄促進作用を示す。塩化ナトリウムを多く摂取させたラットに γ -Toc を投与すると尿量および Na 排泄量が増加することが報告されている²⁴⁾。

3.2 心疾患予防作用

疫学調査の結果から、 α -Toc ではなく、 γ -Toc の血中濃度が心筋梗塞や冠動脈疾患の予防と相関することが知られている²⁵⁻²⁷⁾。またラットを用いた α -Toc と γ -Toc の活性比較研究の結果、 γ -Toc の方が LDL の酸化防止効果など動脈硬化を抑制する効果が高いことが示されている²⁸⁾。

3.3 抗炎症作用

γ -Toc や γ -CEHC は、血管内皮細胞内のシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 活性を阻害してプロスタグランジン E_2 (PGE₂) 合成を抑制する²⁹⁾ ことから、炎症反応を抑制すると考えられる。この抗炎症作用は、 α -Toc にはみられないことから、動脈硬化予防に対して γ -Toc の方が高活性である観察は、この抗炎症作用によるものとも考えられる。

さらに、 γ -Toc 固有の作用として、脂質酸化や強い炎症作用をもつ NO_x を捕捉することができるとが挙げられる³⁰⁾。 γ -Toc は、NO_x を補足し、自身はニトロ化 γ -Toc となる。好中球やマクロファージが活性化された際には、一酸化窒素 (NO)、パーオキシナイトライトアニオン、二酸化窒素ラジカルなどさまざまな活性窒素酸

化物を生じるが、これらを γ -Toc は消去することができ、炎症反応を抑制するが可能である。心疾患患者において、血中ニトロ化 γ -Toc 濃度が、健常者と比べて 3 倍近く高いことが明らかとなっており³¹⁾、 γ -Toc が実際に体内で NO_x を補足していることが確かめられた。

現在多くのサプリメントでは、 α -Toc のみを強化したものが多く、 α -Toc のみを多く摂取すると体内の γ トコフェロールを追い出すことにつながるため³²⁾、 α , γ 双方の Toc をバランスよく摂取することが重要と考えられる^{30,33)}。

3.4 その他の機能

疫学調査の結果、血中 γ -Toc 量と前立腺がんの間に負の相関が認められている³⁴⁾。また、培養前立腺がん細胞に対して、 γ -Toc は α よりも強いアポトーシス誘導作用を示す³⁵⁾。

また、アルツハイマー病患者の脳において、ニトロ化 γ -Toc が多く検出されており、 γ -Toc 特異な抗酸化機能が脳内で発揮されているものと考えられる³⁶⁾。

γ -Toc は、血中濃度は α と比べて 5 分の 1~15 分の 1 しかないが、皮膚ではビタミン E 同族体の 30~50% を占めており³⁷⁾、皮膚の老化防止やメラニン合成抑制作用などに役立つと考えられる³⁸⁾。

4 トコトリエノール (Toc 3)

Toc 3 は、米、大麦、小麦、パームなどに特異的に含まれるビタミン E 同族体である (Fig. 1)。近年高濃度の Toc 3 が開発され、その栄養機能に関する研究が進められている。Toc 3 の機能としては、コレステロール低下作用、動脈硬化改善効果、抗がん作用、血管新生阻害作用、抗酸化作用などがある。

4.1 動脈硬化の予防・改善

Qureshi^{39,40)}らは、高コレステロール血症患者に、Toc 3 を投与すると総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪濃度が低下することを示している。また、ヒトにおける心疾患予防効果も報告されている⁴¹⁾。

血管内皮細胞の接着因子発現抑制活性や血管内皮細胞への単球接着抑制も知られている⁴²⁾。単球の血管内皮細胞の接着抑制は、アテローム性動脈硬化発症で重要な役割をしており、Toc 3 が動脈硬化症を改善できる理由と考えられる。

Toc 3 と Toc は同じクロマン骨格を持つことから、ラジカル補足能には差がないと考えられる。しかしながら、抗酸化作用については、細胞膜上で Toc よりも Toc 3 の活性が高く⁴³⁾、経口投与においても同様の結果が示されている⁴⁴⁾。2 重結合を持つ側鎖が細胞膜中での

分子の移動に適しているのではないかと考えられている。

4.2 その他の作用

ヒト乳がん細胞に対する抑制作用^{(45), (46)}, セレン欠乏による細胞のアポトーシス抑制⁽⁴⁷⁾, 神経細胞の毒性の抑制⁽⁴⁸⁾ や神経保護作用⁽⁴⁹⁾ などが *in vitro* の系で明らかにされている。次項で述べるビタミン K の場合も、側鎖がフィチル基であるビタミン K₁ よりも側鎖が不飽和のイソプレニル基構造を有しているビタミン K₂ の方が細胞に対する効果が高い。Toc 3 の機能の一部は、不飽和のイソプレニル基構造が有する共通の機能といえるかもしれない。株化細胞に対するアポトーシスの誘導などは、イソプレニル側鎖だけでも効果があることが知られている⁽⁵⁰⁾。

Toc 3 は、Toc と同様のラジカル補足能に加え、側鎖構造に由来する機能を有し、さらに γ -Toc 3 は γ -Toc 同様に γ -CEHC を形成するなどユニークな特徴を有する。Toc 3 の有効性に関する研究、とくにヒトへの介入試験の数はまだ多くなく、今後の研究が期待される。

5 ビタミン K

1929 年に Dam が、無脂肪食を与えたニワトリで出血を見出したところからビタミン K の研究が始まる。1935 年に Dam は、血液凝固を維持する物質が肝臓や植物抽出物中に含まれることを見出し、この物質をドイツ語の血液凝固 (Koagulation) の頭文字をとって、ビタミン K と名づけた。その後長い間ビタミン K は、血液凝固に関わるビタミンと考えられていた。1970 年代以降、

血液凝固因子以外にも γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) を含むビタミン K 依存性タンパク質が発見され、ビタミン K の生理機能研究が進められてきた。現在では、骨粗鬆症の予防、治療、動脈硬化の予防などの研究のほか、新たな生理機能に関する研究が進められている。

5.1 ビタミン K の構造

ビタミン K 活性のある化合物は 2-メチル-1, 4-ナフトキノン環を持ち、3 位の炭素についている構造が異なる同族体がある。自然界に存在するビタミン K には、緑黄色野菜など植物に含まれるビタミン K₁ と発酵食品や動物性食品に含まれるビタミン K₂ (メナキノン-n, MK-n) がある。ビタミン K₁ が単独の化合物であるのに対し、ビタミン K₂ は、側鎖の長さの違いにより MK-4 から MK-15 に分類される (Fig. 3)。

5.2 ビタミン K の吸収と代謝

ビタミン K は、ビタミン E と同様、小腸から吸収されキロミクロンにとりこまれ、リンパを介して肝臓に移行する。肝臓では、アポリポタンパク E リセプターを介してキロミクロンレムナントから外れる。肝臓に運ばれたビタミン K は、血液凝固に関わる因子を活性化されるのに利用されるほか、LDL を介して血中を移動し臓器へ運ばれる。ビタミン K も最終的には、側鎖が ω 酸化ならびに β 酸化され、グルクロン酸抱合体となって尿から排泄される。

野菜類のビタミン K は吸収されにくく、サプリメントや植物油脂に含まれるビタミン K はよく吸収される^(51, 52)。ビタミン K の代謝は、K₁, MK-4 および側鎖の

Fig. 3 Structure and Function of Vitamin K.

長い MK で非常に異なっていることがわかってきている⁵³⁾。

腸内細菌は、長鎖 MK (MK-8~MK-13) を多く作る。従来、腸内細菌の作る MK を利用できるので成人ではビタミン K 欠乏は起こらないと考えられてきた。しかしながら、腸内細菌由来の MK を遠位消化管から吸収することは難しく⁵⁴⁾、実験的にも腸内細菌由来の MK の利用だけでは、ビタミン K を十分に得ることができない^{55,56)}。

5.3 ビタミン K 依存性タンパク質の活性化

ビタミン K は、ビタミン K 依存性タンパク質にある特異的なグルタミン酸残基を γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) に転換し、活性化するのに必要なビタミンである (Fig. 3)。Gla タンパク質を含むビタミン K 依存性タンパク質を Table 1 にまとめた。

肝臓では、血液凝固を促進するタンパク質と抑制するタンパク質の多くにビタミン K 依存性タンパク質があり、ビタミン K は正常な血液凝固に必須である。現在、ビタミン K の機能として注目されているのは、オステオカルシンを介した骨粗鬆症予防効果とマトリックス Gla タンパク質を介した動脈硬化予防効果である。

5.4 骨粗鬆症の予防

ビタミン K のうちビタミン K₂ は骨粗鬆症の治療薬として利用されており、栄養素として食品から摂取した場合にも骨粗鬆症予防効果がある。

骨形成マーカーの1つであるオステオカルシンは、ビタミン K によって活性化され、骨代謝を調節する。このオステオカルシンを十分に活性化するためには、血液凝固を維持するために必要なビタミン K 量よりも多くのビタミン K を摂取しなければならない⁵⁷⁾。

納豆を多く食べる習慣のある地方では、納豆をあまり食べない地方よりも骨折が少ないことが知られており、納豆に含まれるビタミン K₂ (MK-7) が骨折を予防する因子として重視されている⁵⁸⁾。ビタミン K のうち、MK-4 や MK-7 などのビタミン K₂ はオステオカルシン

を活性化するだけでなく、骨組織に対して直接的に骨形成を促進し、骨の破壊を抑える効果がある^{59,60)}。また、骨細胞のコラーゲン生産も促進する⁶¹⁾ ことから、骨を質的に改善するものと考えられる。多くの臨床試験をメタアナリシスによって解析した報告において、ビタミン K の骨粗鬆症改善効果が確認されている⁶²⁾。

5.5 動脈硬化の予防

動脈にカルシウムが沈着する動脈石灰化が動脈硬化症の重要な症状の1つとして認識されるようになってきた。動脈石灰化は、骨形成とほぼ同じメカニズムで生じると考えられ、心臓病などの原因となる。

マトリックス Gla タンパク質を欠損したノックアウトマウスは、全身の動脈にカルシウムが沈着し死亡することがわかり、ビタミン K と動脈石灰化との関係がクローズアップされることになった⁶³⁾。ビタミン K 阻害剤をラットに投与すると、マトリックス Gla タンパク欠損マウスと同様、動脈の石灰化が生じる⁶⁴⁾ ことから、ビタミン K 依存性の Gla 化が動脈石灰化防止に必須であることがわかった。

心臓病とビタミン K 摂取量を調べた疫学研究では、ビタミン K₂ の摂取量が高い群では低い群と比べて心臓病による死亡率が半分程度であることが報告された⁶⁵⁾。一方で、ビタミン K₁ の摂取量は心臓病との発症率とは差が認められなかった。このとき、ビタミン K₂ 摂取量が多い群ではカルシウム沈着量が低かったことから、ビタミン K₂ 摂取によって動脈石灰化が抑制され、その結果として、心臓病による死亡が減少したものと考えられる。さらに、臨床試験において、ビタミン K を3年間投与すると血管の弾力性が維持されることがわかっている⁶⁶⁾。

動脈硬化を予防するとされる多くの機能素材は、ビタミン E 類など抗酸化作用によって働くことが期待されているものが多いが、ビタミン K の作用メカニズムは、ビタミン K 依存性タンパク質を介したビタミン K に特異的な作用である点で他の素材と異なる。

Table 1 Vitamin K-dependent Proteins.

臓器	名称	機能
肝臓	プロトロンビン, X 因子, IX 因子, VII 因子 プロテイン C, プロテイン S, (プロテイン Z)	血液凝固促進 血液凝固抑制
骨	オステオカルシン マトリックス Gla タンパク質	骨代謝調節 異常な石灰化抑制
動脈	マトリックス Gla タンパク質	血管への石灰化抑制
他	Gas 6	細胞増殖

5.6 その他の機能

ビタミン K₂ が脳、精巣に多く蓄積することが知られている。脳では、脳に多く含まれるスフィンゴ糖脂質の酸化を防ぐ機能が知られている⁶⁷⁾。また、精巣では、K 不足によりテストステロン (男性ホルモン) が低下することがわかっている⁶⁸⁾。

ビタミン K₂ はがん細胞に作用してアポトーシスを引き起こすことが知られてきた⁶⁹⁾。実際に肝がん患者に投与した場合の有効性も確認されている⁷⁰⁾。

5.7 食品由来ビタミン K 類の活性比較

食品に多く含まれるビタミン K としては、緑黄色野菜に含まれるビタミン K₁ と卵や鶏肉など動物食品に含まれる MK-4 および発酵食品に含まれる MK-7~MK-9 など側鎖の長いビタミン K₂ がある。とくに納豆は MK-7 を非常に多く含んでいる⁷¹⁾。ビタミン K 活性は、MK-7 や MK-9 などの側鎖の長いビタミン K₂ の活性が高いことが動物実験^{72, 73)} ならびにヒト試験⁷⁴⁾ で明らかにされている。

一方で、食品から摂取されたビタミン K 類は、生体内で MK-4 に変換される^{75, 76)}。このため、MK-4 は、ビタミン K 依存性タンパク質の Gla 化とは別の作用があると考えられ、活性型ビタミン K と呼ばれることもある。しかしながら、栄養レベルの MK-4 を摂取しても血中や臓器中の MK-4 濃度は上がり、むしろ前駆体である MK-7 を摂取すると骨、脳、精巣の MK-4 が顕著に増加することがわかった⁷⁷⁾。MK-7 は最も栄養価の高い食品由来のビタミン K であることがわかってきており、今後疾病予防に有効な MK-7 必要量について臨床研究が進むものと期待される。

6 おわりに

本稿では、ビタミン E 類、 γ -Toc, Toc 3, ビタミン K について健康機能についてまとめたつもりであるが、多くの研究報告をすべて網羅したものではない。ビタミン E、とくに α -Toc については膨大な数の優れた研究がなされている。 γ -Toc や Toc については今後さらに研究が進むことが期待される。ビタミン K については日本の研究者が多く活躍している分野である一方で、納豆を食べる習慣のない欧米で MK-7 の機能が注目されている。これら栄養成分や機能性成分は、疾病を治療するのではなく予防目的で利用されるものであり、予防効果をみるための臨床研究が望まれる。

文 献

- 1) Q. Jiang, S. Christen, M.K. Shigenaga & B.N. Ames, *Am. J. Clin. Nutr.*, 74, 714-722.

- 2) D.E. Kaempf-Rotzoll, M.G. Trabe & H. Arai, *Curr. Opin. Lipidol.*, 14, 249-54 (2003).
- 3) 福澤健治, ビタミン, 79, 431-43 (2005).
- 4) U.P. Steinbrecher, S. Parthasarathy, D.S. Leake, J.L. Witztum & D. Steinberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 3883-7 (1984).
- 5) M.K. Cathcart, D.W. More & G.M. Chisolm, *J. Leukoc. Biol.*, 38, 341-50 (1985).
- 6) C.P. Sparrow, S. Parthasarathy & D. Steinberg, *J. Biol. Chem.*, 264, 2599-604 (1989).
- 7) W.A. Pryor, *Free Radic. Biol. Med.*, 28, 141-64 (2000).
- 8) M.R. McCall & B. Frei, *Free Radic. Biol. Med.*, 26, 1034-53 (1999).
- 9) A.J. Verlangieri & M.J. Bush, *J. Am. Coll. Nutr.*, 11, 131-8 (1992).
- 10) T.E. Carew, D.C. Schwenk & D. Steinberg, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 7725-9 (1987).
- 11) J.F. Keanery Jr, J.M. Gaziano, A.I. Xu, B. Frei, J. Curran-Celentano, G.T. Shwaery, J. Loscalzo & J.A. Vita, *J. Clin. Invest.*, 93, 844-51 (1994).
- 12) J.E. Buring & C.H. Hennekens, *Nutr. Rev.*, 55, S 53-S 60 (1997).
- 13) M.J. Stampfer, C.H. Hennekens, J.E. Manson, G.A. Colditz, B. Rosner & W.C. Willett, *N. Eng. J. Med.*, 328, 1444-9 (1993).
- 14) N.G. Stephens, A. Parsons, P.M. Schofield, F. Kelly, K. Cheeseman & M.J. Mitchinson, *Lancet*, 347, 781-6 (1996).
- 15) M.J. Mitchinson, N.G. Stephens, A. Parsons, E. Bligh, P.M. Schofield & M.J. Brown, *Lancet*, 353, 381-2 (1999).
- 16) 太田好次, 福澤健治, ビタミン, 78, 495-512 (2004).
- 17) E.R. Miller III & L.J. Appel, *Ann. Intern. Med.*, 142, 37-46 (2005).
- 18) 二木鋭雄, ビタミン, 79, 27-9 (2005).
- 19) I.M. Lee, N.R. Cook, J.M. Gaziano, D. Gordon, P.M. Ridker, J.E. Manson, C.H. Hennekens & J.E. Buring, *JAMA*, 294, 56-65 (2005).
- 20) E. Lonn, J. Bosch, P. Scheridan, J. Pogue, J.M. Arnold, C. Ross, A. Arnold, P. Sleight, J. Probstfield & G.R. Dagenais, *JAMA*, 293, 1338-47 (2005).
- 21) E.J. Wechter, D. Kantorci, E.D. Murray Jr, D.C. D'Amico, M.E. Jung & W.H. Wang WH, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 6002-7 (1996).
- 22) E.D. Murray Jr, E.J. Wechter, D. Kantorci, W.H. Wang, T. Pharm, D.D. Quiggle, K.M. Gibson, D. Leipold & B.M. Anner, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 282, 657-62 (1997).
- 23) A. Hattori, T. Fukushima, H. Yoshimura, K. Abe & K. Imai, *Biol. Pharm. Bull.*, 23, 1395-7 (2000).
- 24) H. Uto, C. Kiyose, H. Saito, T. Ueda, T. Nakamura, O. Igarashi & K. Kondo, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 50, 277-82 (2004).
- 25) M. Kristenson, B. Zieden, Z. Kucinskiene, L.S. Elinder, B. Bergdahl, B. Elwing, A. Abaravi-cous, L. Razinkoviene, H. Calkauska & A. Olsson, *BMJ*, 314, 629-33 (1997).
- 26) A. Kontush, T. Spranger, A. Reich, K. Baum & U.

- Beisiegel, *Atherosclerosis*, **144**, 117-22 (1999).
- 27) A. El-Sohemy, A. Baylin, D. Spiegelman, A. Ascherio & H. Campos, *Epidemiol.*, **3**, 216-23 (2002).
 - 28) D. Li, T. Saldeen, F. Romeo & J.L. Mehta, *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*, **4**, 219-26 (1999).
 - 29) Q. Jiang, I. Elson-Schwab, C. Courtemanche & B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 11494-9 (2000).
 - 30) S. Christen, A.A. Woodall, M.K. Shingenaga, P.T. Southwell-Kelly, M.W. Duncan & B.N. Ames, *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, **94**, 3217-22 (1997).
 - 31) L.W. Morton, N.C. Ward, K.D. Croft & I.B. Puddy, *Biochem. J.*, **364**, 625-8 (2002).
 - 32) H-Y. Huang & L.J. Appel, *J. Nutr.*, **133**, 3137-40 (2003).
 - 33) K. Saldeen & T. Saldeen, *Nutr. Res.*, **25**, 877-89 (2005).
 - 34) H.Y. Huang, A.J. Alberg, E.P. Norkus, S.C. Hoffman, G.W. Comstock & K.L. Helzlsouer, *Am. J. Epidemiol.*, **157**, 335-44 (2003).
 - 35) Q. Jiang, J. Wong, H. Fvrst, J.D. Saba JD & B.N. Ames, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 17825-30 (2004).
 - 36) K.S. Williamson, S.P. Vabbitsa, S. Mou, M. West, Q.N. Pye, W.R. Markesbery, R.V. Cooney, P. Grammas, U. Reimann-Philip, R.A. Floyd & K. Hensley, *Nitric Oxide Biol. Chem.*, **6**, 221-7 (2002).
 - 37) G.W. Burton, M.G. Traber, P.V. Acuff, D.N. Walters, H. Kayden, L. Hughes & K.U. Ingold, *Am. J. Clin. Nutr.*, **67**, 669-84 (1998).
 - 38) 阿部 皓一, ビタミン, **76**, 293-7 (2002).
 - 39) A.A. Qureshi, N. Qureshi, J.J.K. Wright, Z. Shen, G. Kramer, A. Gapor, Y.H. Chong, G. DeWitt, A.S.H. Ong, D.M. Peterson & B.A. Bradlow, *Am. J. Clin. Nutr.*, **53**, 1021 S-6 S (1991).
 - 40) A.A. Qureshi, B.A. Bradlow, L. Brace, J. Manganello, D.M. Peterson, B.C. Pearce, J.J.K. Wright, A. Capor & C.E. Elso, *Lipids*, **30**, 1171-7 (1995).
 - 41) A.C. Tomeo, M. Geller, T.R. Watkins, A. Gapor & M.L. Bierenbaum, *Lipids*, **30**, 1179-83 (1995).
 - 42) J.T. Chao, A. Gapor & A. Theriault, *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **48**, 332-7 (2002).
 - 43) Y.J. Suzuki, M. Tsuchiya, S.R. Wassal, Y.M. Choo, G. Govil, V.E. Kagan & L. Packer, *Biochemistry*, **32**, 10692-9 (1993).
 - 44) A. Thenault, J.T. Chao, Q.I. Wang, A. Gepor & K. Adeli, *Clin Biochem.*, **32**, 309-19 (1999).
 - 45) K. Nesaretham, R. Stephan, R. Dils & P. Darbre, *Lipids*, **33**, 461-9 (1998).
 - 46) B.S. McIntyre, K.P. Briski, M.A. Tirmenstein, M.W. Fariss, A. Gapor & P.W. Sylvester, *Lipids*, **35**, 71-80 (2000).
 - 47) Y. Saito, Y. Yoshida, T. Akazawa, K. Takahashi & E. Niki, *J. Biol. Chem.*, **278**, 39428-34 (2003).
 - 48) C.K. Sen, S. Khanna, S. Roy & L. Packer, *J. Biol. Chem.*, **275**, 13049-55 (2000).
 - 49) F. Osakada, A. Hashino, T. Kume, H. Katsuki, S. Kaneko & A. Akaike, *Neuropharmacol.*, **47**, 940-15 (2004).
 - 50) H. Ohizumi, Y. Masuda, S. Nakajo, I. Sakai, S. Ohsawa & K. Nakaya, *J. Biochem. (Tokyo)*, **117**, 11-3 (1995).
 - 51) B.L.M.G. Gijsbers, K.S. Jie & C. Vermeer, *Br. J. Nutr.*, **76**, 223-9 (1996).
 - 52) A.K. Garber, N.C. Binkly, D.C. Krueger & J.W. Suttie, *J. Nutr.*, **129**, 1201-3 (1999).
 - 53) L.J. Schurgers & C. Vermeer, *Biochim. Biophys. Acta*, **1570**, 27-32 (2002).
 - 54) B.H. Will & J.W. Suttie, *J. Nutr.*, **122**, 953-8 (1992).
 - 55) J.W. Suttie, L.L. Mummah-Schendel, D.V. Shah, B.J. Lyle & J.L. Greger, *Am. J. Clin. Nutr.*, **47**, 475-80 (1988).
 - 56) G. Ferland, J.A. Sadowski & M.E. O'Brien, *J. Clin. Invest.*, **91**, 1761-8 (1993).
 - 57) S.L. Booth, L. Martini, J.W. Peterson, E. Saltzman, G.E. Dallal & R.J. Wood, *J. Nutr.*, **133**, 2565-9 (2003).
 - 58) M. Kaneki, S.J. Hodges, T. Hosoi, S. Fujiwara, A. Lyons, S.J. Crean, N. Ishida, M. Nakagawa, M. Takeuchi, Y. Sano, Y. Mizuno, S. Hoshino, M. Miyao, S. Inoue, K. Horiki, M. Shiraki, Y. Ouchi & H. Oximo, *Nutrition*, **17**, 315-21 (2001).
 - 59) M. Yamaguchi, E. Sugimoto & S. Hachiya, *Mol. Cell. Biochem.*, **223**, 131-7 (2001).
 - 60) M. Yamaguchi & Z.J. Ma, *Mol. Cell. Biochem.*, **228**, 39-47 (2001).
 - 61) T. Ichikawa, K. Horie-Inoue, Ikeda K, B. Blumberg & S. Inoue, *J. Biol. Chem.*, **281**, 16927-34 (2006).
 - 62) S. Cockayne, J. Adamson, S. Lanham-New, M.J. Shearer, S. Gilbody & D.J. Torgerson, *Arch. Intern. Med.*, **166**, 1256-61 (2006).
 - 63) G. Luo, P. Ducey, M.D. McKee, G.J. Pinero, E. Loyer, R.R. Behringer & G. Karsenty, *Nature*, **386**, 78-81 (1997).
 - 64) P.A. Price, S.A. Faus & M.K. Williamson, *Arterioscler. Thromb. Vac. Biol.*, **18**, 1400-7 (1998).
 - 65) J.M. Geleijnse, C. Vermeer, D.E. Grobbee, L.J. Schurgers, M.H. Knapen, I.M. van der Meer, A. Hofman & J.C. Witteman, *J. Nutr.*, **131**, 3100-5 (2004).
 - 66) L.A. Braam, A.P. Hoeks, F. Brouns, K. Hamulyak, M.J. Gerichhausen & C. Vermeer, *Thromb. Haemost.*, **91**, 373-80 (2004).
 - 67) N.A. Denisova & S.L. Booth, *Nutr. Rev.*, **63**, 111-21 (2005).
 - 68) H. Shirakawa, Y. Ohsaki, Y. Minegishi, N. Takumi, K. Ohinata, Y. Furukawa, T. Mizutani & M. Komai, *Biochim. Biophys. Acta*, **1760**, 1482-8 (2006).
 - 69) J. Nishimaki, K. Miyazawa, M. Yaguchi, T. Katagiri, Y. Kawanishi, K. Toyama, K. Ohyashiki, S. Hashimoto, K. Nakaya & T. Takiguchi, *Leukemia*, **13**, 1399-1405 (1999).
 - 70) T. Mizuta, I. Ozaki, Y. Eguchi, T. Yasutake, S. Kawazoe, K. Fujimoto & K. Yamamoto, *Cancer*, **106**, 867-72 (2006).
 - 71) L.J. Schurgers & C. Vermeer, *Haemostasis*, **30**, 298-307 (2000).
 - 72) M.M.C.L. Groenen-van Dooren, J.E. Ronden, B.A.M. Soute & C. Vermeer, *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 797-801 (1995).
 - 73) T. Sato, Y. Ohtani, Y. Yamada, S. Saitoh & H. Harada, *Br. J. Nutr.*, **87**, 307-14 (2002).
 - 74) L.J. Schurgers, K.J.F. Teunissen, K. Hamulyak, M.H.J. Knapen, H. Vik & C. Vermeer, *Blood*, **109**, 3279-83

- (2007).
- 75) H.H.W. Thijssen & M.J. Drittij-Reijnders, *Br. J. Nutr.*, **72**, 415-425 (1994)
- 76) R. Yamamoto, M. Komai, K. Kojima, Y. Furukawa & S. Kimura, *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, **42**, 133-43 (1997).
- 77) 佐藤俊郎, 河原瑠美, 加茂修一, 齋藤三四郎, ビタミン, **81**, 369-73 (2007).
-