

## ビタミンEの新しい機能と安全性

### The new functions and safety of vitamin E

ビタミンE (E) は Evans と Bishop により 1922 年に「生殖に關与する必須な食事性新規因子」として発表された science 誌の論文<sup>1)</sup>により、その歴史が始まる。1924 年に Sure により「生殖に關与する必須な食事性新規因子」は E と命名され、1938 年に Fenholtz によりその構造が決定され、1956 年には Green により 8 つの E 同族体が発見されている。E は、少なくとも 4 種の  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ - および  $\delta$ -トコフェロール (Toc) と 4 種の  $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ - および  $\delta$ -トコトリエノール (Toc-3) からなる 8 種類の同族体の総称である。生物活性や体内動態より、医薬品、健康食品などでは、 $\alpha$ -Toc とその誘導体が一般に用いられている。 $\alpha$ -Toc には合成体 (dl- $\alpha$ -Toc または all-*rac*- $\alpha$ -Toc) と天然体 (d- $\alpha$ -Toc または *RRR*- $\alpha$ -Toc) がある。 $\alpha$ -Toc の作用としては、主として抗酸化作用が知られているが、ほかに生体膜安定化作用、細胞情報伝達調整作用、抗炎症作用、免疫賦活作用なども明らかになっており、健康維持や種々の疾患予防に使われている。本トピックスでは、E として  $\alpha$ -Toc を取り上げて、期待される新機能と安全性のトピックスを中心にまとめてみる。(なお、E の投与量を示すときに mg と IU が混用されているが、その換算式は d- $\alpha$ -Toc 1.00 mg = 1.49 IU, dl- $\alpha$ -Toc 1.00 mg = 1.10 IU, d- $\alpha$ -Tocopheryl acetate (d- $\alpha$ -Toc ace) 1.00 mg = 1.36 IU, dl- $\alpha$ -Tocopheryl acetate (dl- $\alpha$ -Toc ace) 1.00 mg = 1.00 IU である。なお、論文により E の種類、つまり、d- $\alpha$ -Toc または dl- $\alpha$ -Toc か、フリー体かエステル体かを記載していない場合があるが、その際は原文の表記をそのまま採用することとした。)

#### 1. 認められている E の作用・機能

医療用医薬品としては、トコフェロール酢酸エステル (dl- $\alpha$ -Toc ace) が 100 ~ 300 mg の用量で、(1) E 欠乏症の予防および治療、(2) 末梢循環障害 (間歇性跛行症、動脈硬化症、静脈血栓症、血栓性静脈炎、糖尿病性網膜症、凍瘡、四肢冷感症)、(3) 過酸化脂質の増加防止の効能効果が認められている。

一般用医薬品としては、d- $\alpha$ -Toc または d- $\alpha$ -Toc ace が 300 mg の用量で (1) 末梢血行障害による次の諸症状の緩和：肩・首すじのこり、手足のしびれ・冷え、しもやけ、(2) 更年期における次の諸症状の緩和：肩・首

すじのこり、冷え、手足のしびれ、のぼせ、(3) 月経不順の効能・効果が認められている。

一方、栄養機能性食品としては、1 日当たりの摂取量目安量に含まれる E 量が  $\alpha$ -Toc として 2.4 ~ 150 mg であるとき、「E は、抗酸化作用により、体内の脂質を酸化から守り、細胞の健康維持を助ける栄養です」という栄養機能性表示が認められている。

なお、日本人の食事摂取基準 2015 では、E の目安量が成人 (18 ~ 29 歳) で d- $\alpha$ -Toc として男性 6.5 mg、女性 6.0 mg となっている。

#### 2. E の新機能

最近、注目されている E の新機能としては、(1) 血管循環の正常維持、(2) 肝臓の機能維持、(3) 認知機能の維持、(4) 歯の健康維持、(5) 筋肉の正常化などある。

##### 2-1) 血管循環の正常維持機能

Ashor AW ら<sup>2)</sup> は Medline, Embase, Cochrane Library, Scopus より該当する文献 (2172 報) を選択し E とビタミン C (C) の血管機能 (血流依存性血管弛緩) に関してシステマティック・レビュー (46 報、非病者 14 報) を行った。その結果、E と C で血管機能の改善効果を確認された。E 単独 (27 試験、被験者 742 名) では (300 ~ 1800 IU) で血管機能 (内皮依存性血管弛緩の改善) がみられた ( $p=0.0001$ )。しかしながら、有意な異質性が検出され、血漿中 E 濃度が 20  $\mu$ M 以下の群では顕著な効果がみられたが、21  $\mu$ M 以上の群では効果が観察されなかった。血漿中 E 濃度と E の血管機能改善効果との間に負の相関関係があり、サプリメント摂取での対象グループの選定が重要であることが述べられている。

##### 2-2) 肝臓の正常維持機能

Sato ら<sup>3)</sup> は PubMed, Medline, Cochrane Library Full Text Database, 医学中央雑誌から関連文献 (293 報) を抽出し、採用した 5 試験のメタアナリシスを行った。その結果、E 投与 (100 mg/日または 800 IU/日) により非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) 患者を含めた非アルコール性脂肪肝炎疾患 (NAFLD) 患者で肝機能 (AST, ALT および ALP) と脂肪変性、炎症、肝細胞の風船状

腫大などが改善することを報告した。Xu R ら<sup>4)</sup>は PubMed, Embase および Cochrane Library で関連文献を抽出して、メタアナリシスを行うと E 投与(800 ~ 1000 IU)により NASH 患者で肝臓の組織学的パラメータ(脂肪変性, 風船状肥大および小葉炎症, 線維化)が改善したことを発表した。また, 日本消化器病理学会の NAFLD/NASH 診療ガイドラインでは「NASH 患者において E の投与が血液生化学検査と肝組織を改善させるために投与することを提案する」ことがエビデンスレベル A, 合意率 100%, 推奨の強さ 2 で記載されている<sup>5)</sup>。さらに, ナチュラルメディスン・データベースでは有効性レベル 3 で NASH において 400 ~ 1200 IU の E を 4 ~ 24 カ月間継続して摂取することで成人および小児の症状が改善することが記載されている<sup>6)</sup>。NAFLD 小児患者では, E 100 mg の 1 カ月間投与で 47.37% の患者の肝機能が正常になったという報告もある<sup>7)</sup>。

### 2-3) 認知機能の維持機能

2 重盲検試験で, 軽度から中等度のアルツハイマー(AD)患者 613 名に E (2000 IU/日)を投与した際に, プラセボに比較して認知機能低下が遅延したことが Dysken ら<sup>8)</sup>により報告されている。また Mangialasche F ら<sup>9)</sup>は, 高齢者を対象にして血清中 E 濃度が低いほど認知機能の低下が大きいことを報告している。

### 2-4) 歯の健康維持機能

抗酸化物質の歯の健康を調べたところ, 抗酸化作用とは関連せず, E (d- $\alpha$ -Toc 200 mg)を 1 日 2 回投与するにより歯肉炎のインデックスが改善されたことを Muniz ら<sup>10)</sup>は報告している。この作用は抗酸化作用とは関連していない作用としている。

### 2-5) 筋肉の正常化

2 つの 2 重盲検試験<sup>11)12)</sup>が行われており, E (800 IU)投与により, 尿中の過酸化脂質が低減し, E (1000 IU)投与により運動後の酸化ストレスを軽減したことが報告されている。

## 3. 安全性

耐容上限量 (UL) は過剰摂取の予防のために設けられた値であり, 日本人の食事摂取基準 2015 では E の UL は d- $\alpha$ -Toc として, 成人男性では 800 mg, 成人女性では 650 mg と定められている。同様に米国ではサプリメントとして耐容上限量を 1000 mg, イギリスでは 540 mg とされている。抗酸化機能による栄養機能

性食品の上限值は 150 mg とされている。しかしながら, 上述のように, いろいろな機能性を実証するための試験では様々な投与量の E でいろいろな機能性が認められている。その際, 副作用の報告はされていない。

なお, Miller ら<sup>13)</sup>は 400 IU 以上で全死亡率が上昇することをメタアナリシスで発表しているが, その後にいくつかのメタアナリシスが追加され, 賛否両論の結果が発表されている。Miller ら<sup>13)</sup>, Bjelakovic ら<sup>14)</sup>および Gee<sup>15)</sup>は E の高用量摂取で, わずかであるが, 有意な全死亡率の増加を認めているが, Fotmann ら<sup>16)</sup>と Albert ら<sup>17)</sup>は E の摂取による死亡率の増加はないと発表している。Curtis ら<sup>18)</sup>は, 健康成人を対象にしたメタアナリシスでは E 23 ~ 800 IU では全死亡率に影響がないことが報告している。したがって, 健康な成人では E 800 IU までは死亡率の上昇はなく, 十分に安全性は保たれると発表されている。

結論として, E は抗酸化作用以外でも血管循環の正常維持, 肝臓の正常維持, 認知の維持, 歯の健康維持などのいくつかの重要な新機能を有しており, 医薬品, 栄養機能食品に加えて, サプリメント, 食品などからも適切に摂取することは望ましいと考えられる。その際の一日摂取量は抗酸化機能による栄養機能性食品の上限 (150 mg) に縛られることなく, それぞれの機能ごとに耐容上限量以内において設定されることがより良いと考えられる。

(平成 28.3.9 受付)

**Key Words:** vitamin E, safety, new functions

<sup>1</sup>SSCI Laboratories, Faculty of Pharmacy, Musashino University

<sup>2</sup>Eisai Food & Chemical Co., Ltd.

Koichi Abe<sup>1,2</sup>, Toshiteru Matsuo<sup>2</sup>, Yoshinori Aoki<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 武蔵野大学薬学部 SSCI 研究所,

<sup>2</sup> エーザイフード・ケミカル株式会社

阿部 皓一<sup>1,2</sup>, 松尾 俊輝<sup>2</sup>, 青木 由典<sup>2</sup>

## 文 献

- 1) Evans, HM, Bishop KS (1922) On the Existence of a hitherto unrecognized dietary factor essential for reproduction. *Science* **56**, 650-651
- 2) Ashor AW, Siervo M, Lara J, Oggioni C, Afshar S, Mathers JC (2015) Effect of vitamin C and vitamin E supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of ran-

- domised controlled trials. *Brit J Nutr* **113**, 1182-1194
- 3) Sato K, Goshio M, Yamamoto T, Kobayashi Y, Ishii N, Ohashi T, Nakade Y, Ito K, Fukuzawa Y, Yoneda M (2015) Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition* **31**, 923-930
  - 4) Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G (2015) Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* **8**, 3924-3934
  - 5) NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014 (日本消化器病学会), pp.105, 南江堂, 東京
  - 6) 健康食品・サプリメント〔成分〕のすべて (2015) ナチュラルメデイシン・データベース (日本医師会, 日本薬剤師会, 日本歯科医師会総監修; 田中平三ほか監訳), pp.694-698, 同文書院, 東京
  - 7) Wang CL, Liang L, Fu JF, Zou CC, Hong F, Xue JZ, Lu JR, Wu X (2008) Effect of lifestyle intervention on non-alcoholic fatty liver disease in Chinese obese children. *World J Gastroenterol* **14**, 1598-1602
  - 8) Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, McCarten JR, Malphurs J, Prieto S, Chen P, Loreck DJ, Trapp G, Bakshi RS, Mintzer JE, Heidebrink JL, Vidal-Cardona A, Arroyo LM, Cruz AR, Zachariah S, Kowall NW, Chopra MP, Craft S, Thielke S, Turvey CL, Woodman C, Monnell KA, Gordon K, Tomaska J, Segal Y, Peduzzi PN, Guarino PD (2014) Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* **311**, 33-44
  - 9) Mangialasche F, Solomon A, Kåreholt I, Hooshmand B, Cecchetti R, Fratiglioni L, Soininen H, Laatikainen T, Mecocci P, Kivipelto M (2013) Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. *Exp Gerontol* **48**, 1428-1435
  - 10) Muniz FW, Nogueira SB, Mendes FL, Rösing CK, Moreira MM, de Andrade GM, Carvalho Rde S (2015) The impact of antioxidant agents complimentary to periodontal therapy on oxidative stress and periodontal outcomes: A systematic review. *Arch Oral Biol* **60**, 1203-1214
  - 11) Meydani M1, Evans WJ, Handelman G, Biddle L, Fielding RA, Meydani SN, Burrill J, Fiatarone MA, Blumberg JB, Cannon JG (1993) Protective effect of vitamin E on exercise-induced oxidative damage in young and older adults. *Am J Physiol* **264**, R992-R998
  - 12) Sackeck JM, Milbury PE, Cannon JG, Roubenoff R, Blumberg JB (2003) Effect of vitamin E and eccentric exercise on selected biomarkers of oxidative stress in young and elderly men. *Free Radic Biol Med* **34**, 1575-1588
  - 13) Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E (2005) Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* **142**, 37-46
  - 14) Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C (2012) Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* **3**:CD007176, doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2.
  - 15) Gee PT (2011): Unleashing the untold and misunderstood observations on vitamin E. *Genes Nutr* **6**, 5-16
  - 16) Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Whitlock EP (2013) Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* **159**, 824-834
  - 17) Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum JL, Kryscio RJ (2011) Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci* **4**, 158-170
  - 18) Curtis AJ, Bullen M, Piccenna L, McNeil JJ (2014) Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drug Ther* **28**, 563-573