

## 加齢に伴う血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度の変動

高木 康治・鈴木 和彦\*・林 真愉美・笹川 貴代\*  
有田 美知子\*・沖田 美佐子\*

**要旨** 加齢に伴い血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度が上昇するかどうか、男子23名（年齢16～63才）、女子13名（年齢24～61才）の血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度をHPLC法で測定した。その結果、男子では加齢に伴い $\alpha$ -トコフェロール濃度が上昇するという正の相関が得られた（ $y=0.179x+4.684$ ,  $r=0.626$ ）。女子では加齢に伴い $\alpha$ -トコフェロール濃度が変化するという明確な結論は得られなかった。岡山県S村住民（男子309名、女子361名）のビタミンEの摂取量を年齢別にみたが、E摂取量は年齢が70才より高くなるに従い男女とも低下する傾向が認められた。血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度の上昇が、肝臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の減少により生じた可能性を検討するために、24ヶ月齢の老齢ラットと3ヶ月齢の若齢ラット（Wistar系雄）の血漿および肝臓中の $\alpha$ -トコフェロール濃度を比較した。ラットもヒト男性と同様、加齢に伴い血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度は有意に上昇し、肝臓や脾臓も有意な $\alpha$ -トコフェロール濃度の増加が認められた。これらの結果、加齢に伴う男子の血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の上昇は肝臓などの臓器中濃度の低下により生じた可能性は少ないものと考えられる。

キーワード：老化 ビタミンE摂取量  $\alpha$ -トコフェロール

### 緒言

ビタミンE（VE）の所要量は、米国の成人男子で10mgが最初に示され、わが国においては、平成6年の第五次改訂において男子8mg、女子7mgの目標摂取量が示された。しかしVEはフリーラジカルを捕らえ老化を抑制すると考えられており<sup>1)</sup>、VEの目標量をさらに増加させる必要があるものとする。ところが、VEには目立った過剰症がみられないため、大量に栄養補助剤などで摂取される場合も多くみうけられるが、VEの過剰の害が起こる可能性も否定できない<sup>2,3)</sup>。抗酸化ビタミンの一つであるビタミンC（VC）の過剰摂取（500mg/day）によりDNAの酸化的損傷の指標となるリンパ球DNA中の8-オキソアデニンが増加する事が報告されている<sup>4)</sup>。またラットにメチオニン制限食を与えると寿命は延長するが、血漿中グルタチオンが上昇し、肝臓グルタチオン濃度は低下したという報告<sup>17)</sup>があ

る。そのため、本報告では、老化により血漿中と臓器中VEがどのような関連をもって変動するかについて検討し、VEの大量摂取が老化抑制のために必要かどうかを明らかにすることを目的としている。

### 対象と方法

(1) 加齢に伴うVEの摂取状態の変化：一般住民の健康調査とVEの摂取状態を知る目的で、岡山県北部のS村で頻度調査法による栄養調査を行った。対象者は、S村の成人全員で男子268人、女子340人であった。なお年齢構成はTable 1に示した。

(2) 加齢に伴う血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の変化：血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度の測定は、エタノールとヘキサンの抽出<sup>5)</sup>の後に、HPLC法により測定を行った。カラムはTosohのTSK-gel ODS-80Tsで4.6 x 250mmを使用し、溶離液はメタノール/ブタノール80/20（10mM酢酸ナトリウム緩衝液 pH3.6, 0.1%）をもちいた<sup>6)</sup>。検出器は日

本分光社のUV750型インテリジェントUV/VIS検出器を用い、一定時間に波長を変化させ測定した。対象者は男子23名と女子13名で年齢は男子16~63才、女子は24~61才であった。

(3) 加齢に伴う血漿および臓器中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の変化：Wistar系雄白ネズミ各群6匹を用い、市販固形飼料（日本クレア）で24ヵ月または3ヵ月飼育し $\alpha$ -トコフェロールの分析に用いた。 $\alpha$ -トコフェロール濃度は血漿、肝臓、脾臓、腎臓について測定を行った。二群間の差の検定はt検定あるいはWelch-corrected t検定によりその有意性を判定した。

### 結果

(1) 加齢に伴うVEの摂取状態の変化：岡山県S村に於けるVE摂取量は男子で $6.5 \pm 1.9$ mg、女子では $6.5 \pm 2.1$ mgであった。男子のVE摂取量は男子目標摂取量である（8mg/日）にくらべやや低く、女子ではほぼ女子目標量（7mg/日）に近い量を摂取していた。またビタミンEの摂取量はTable 1にみられるように、年齢が70才以上になると男女とも低下する傾向がうかがわれた（Table 1）。

Table 1. 年齢別にみたビタミンE摂取量

年齢(y)	女性(340)	男性(268)
20才代	$6.2 \pm 0.6$ (16)	$7.0 \pm 0.5$ (17)
30才代	$7.0 \pm 0.2$ (42)	$7.1 \pm 0.4$ (33)
40才代	$7.2 \pm 0.3$ (46)	$6.7 \pm 0.3$ (44)
50才代	$6.7 \pm 0.3$ (57)	$6.7 \pm 0.2$ (42)
60才代	$6.9 \pm 0.3$ (84)	$6.6 \pm 0.3$ (68)
70才代	$6.0 \pm 0.2$ (58)	$6.0 \pm 0.2$ (42)
80才代	$5.5 \pm 0.4$ (37)	$5.9 \pm 0.4$ (22)

Mean  $\pm$  SD, mg/day/person, (number)

(2) 加齢に伴う血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度変化：加齢に伴いビタミンEの摂取量が低下するにもかかわらず、BehrensとMadere<sup>13)</sup>は、血液中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は老化に伴い増加すると報告している。そのため、著者らは多くの年齢層を対象として血液中の $\alpha$ -トコフェロール濃度の測定を行った。Fig.1の散布図は男性23名の血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度と年齢との相関を示した。男性では年齢が高くなるに従い、 $\alpha$ -トコフェロールは高い濃度を示した。

Fig.2は女性での年齢と血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度との関係をみた。女性では年齢が高くなっても大

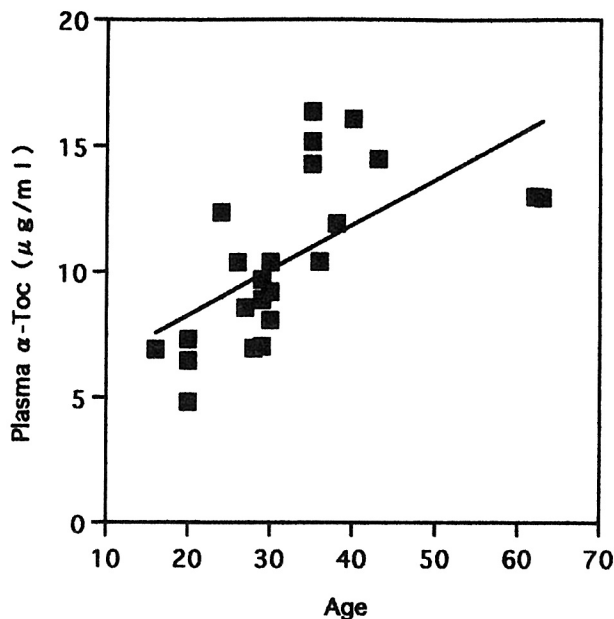


Fig. 1. 血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度と年齢との相関（男性）  
 $y = 0.179x + 4.684$   $r = 0.626$   
 (n = 23)

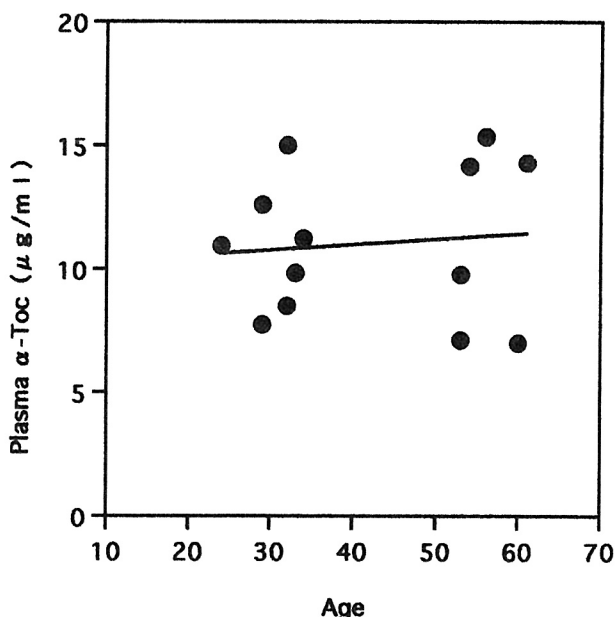


Fig. 2. 血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度と年齢との相関（女性）  
 $y = 0.021x + 10.135$   $r = 0.098$   
 (n = 13)

きな変動は見られず、ほぼ一定な値を示した。これはまだ例数が少ないためはっきりとした結論ではないが、女性では加齢に伴い血漿 $\alpha$ -トコフェロールは大きな変化がない可能性が考えられる。

(3) 加齢に伴う血漿および臓器中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の変化：加齢に伴う血中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の上昇が、肝臓での $\alpha$ -トコフェロール濃度低下の結果から、生じた可能性を検討するために、24

カ月齢の老化ラットと3カ月の若齢ラットで比較した。この結果、老化ラットの血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度は3カ月齢ラットに比べ有意に高かった。老化ラットの肝臓や脾臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度も3カ月齢ラットに比べ有意に高かった (Fig 3)。

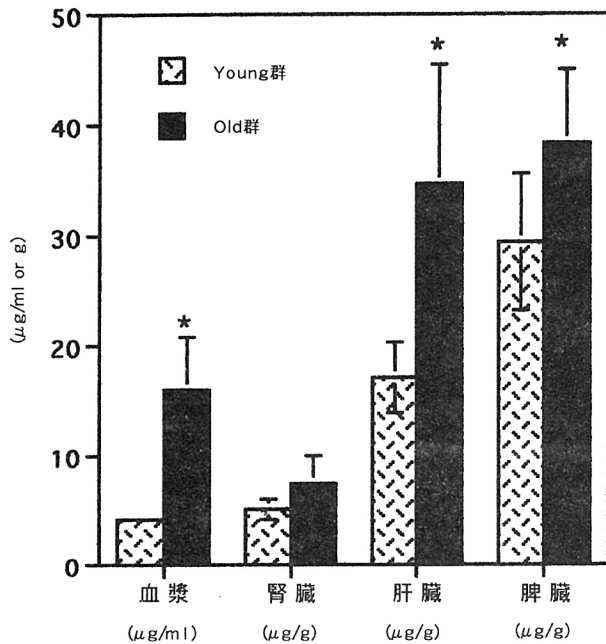


Fig. 3. 老化の $\alpha$ -トコフェロール濃度への影響 (Mean  $\pm$  SD) \* < 0.05

これらのデータより、老化ラットの血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の増加は、ラットもヒト男性も肝臓中の $\alpha$ -トコフェロール濃度の低下のために生じたものではないと考えられる。

#### 考察

老化は一説では酸化ストレスにより起こると考えられている<sup>7)</sup>。しかし生体内には酸化ストレスを防御する機構を備えており、老化の速度はこの抗酸化能の強さにより差が生ずると考えられる。生体内の抗酸化能を大きく分けると、2つに分類される。1つは生体内で合成されるスーパーオキシドジスムターゼやカタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなどの生体高分子物質でそのほかにグルタチオンやビリルビンなどの小分子物質があげられる。もう一方は生体内で合成できない物質であり、食物より摂取するビタミンA (VA)、VC、VEなどの抗酸化ビタミン、プロビタミンAである $\beta$ -カロテンがあげられる。最近ではお茶のカテキン<sup>8,9)</sup>やワインや大豆のフラボノイド化合物<sup>10,11)</sup>など多くの

抗酸化物質が酸化ストレスを軽減するということが注目されている。

しかし摂取する抗酸化物質を単に増加させる事が生体の抗酸化能増加につながるかどうかについては疑問が多い。特に不飽和脂肪酸の抗酸化の目的でVEの大量摂取は日常の生活においてよくみられるが、著者らはVEの単独の大量摂取が老化を抑制するために必要かどうかを検討している。まず最初に加齢に伴うVEの摂取量の変化をみたが、VE摂取量は年齢が高くなるに従い低下の傾向がみられた。ここで使用した方法は、簡易頻度調査法のため、国民栄養調査法より求めた結果<sup>12)</sup>と比較した。しかし男子 $6.6 \pm 2.2 \text{ mg/日/人}$ 、女子 $6.1 \pm 1.8 \text{ mg/日/人}$ と本報告と大差はなくこの調査で得られた結果もやや目標摂取量より低い、信頼できる値と考えられる。加齢に伴う血漿中のVE濃度の変化に関する報告は過去にも多くみられる。BehrensとMadereらは70歳代までは $\alpha$ -トコフェロール量は増加すると報告している<sup>13)</sup>。またCampbellら<sup>14)</sup>や玉井ら<sup>15)</sup>は変化ないと報告している。Barnesらは65歳を過ぎると $\alpha$ -トコフェロール濃度は低下すると報告している<sup>16)</sup>。著者らは男子では血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度は年齢が高くなるに従い、ほぼ40才まで高くなり60才代でも若年者より高いことを確認した。しかし女子では加齢に伴う顕著な変化はみられなかった。なぜ男性で年齢が40才まで、血漿中の $\alpha$ -トコフェロール濃度が高くなり、60才代でも若年者よりも高い理由は明らかではない。第1の可能性としては若年者ではVE摂取量が少ないことが考えられる。しかし、Table 1.で示されたように20、30才代のVE摂取量は低くないため、第一の可能性は少ないものと考えられる。第2の可能性としては若年者の方が多く $\alpha$ -トコフェロールを消費するためかもしれない。第3は $\alpha$ -トコフェロールは脂溶性ビタミンであるので脂肪組織に貯えられ、加齢とともに高くなる。第4は肝臓中 $\alpha$ -トコフェロール濃度の減少により血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度が上昇するという可能性である。これはメチオニン制限食を与えた時血漿中グルタチオンの上昇がみられ、肝臓グルタチオン濃度は低下したという報告<sup>17)</sup>があるためである。これらの可能性のうち第4の可能性を確かめるため、若齢ラット (3ヶ月齢) と老齢ラット (24ヶ月齢) の肝臓中と血漿中 $\alpha$ -トコフェロール濃度を測定し

た。この結果、老齡ラットの肝臓も血漿と同様 $\alpha$ -トコフェロール濃度は、若齡ラットより有意に上昇していた。このことより、ヒトでの加齢に伴う血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度の増加は肝臓などの臓器中 $\alpha$ -トコフェロール濃度低下を伴う可能性は少ないものと考えられる。最近ビタミンCの大量摂取はDNAの酸化損傷をもたせると報告されている<sup>2)</sup>。また沖縄のセンチュリアンの血漿 $\alpha$ -トコフェロール濃度は予想に反し低いと報告されている<sup>18)</sup>。最近報告されたフィンランド男性喫煙者29,133人への $\alpha$ -トコフェロール (50mg/day) と $\beta$ -カロテン (20mg/day) を投与した5~8年間にわたる介入研究<sup>19)</sup>においては、 $\beta$ -カロテン投与群の方が肺癌の累積罹患率が対照群より高くなり $\alpha$ -トコフェロール投与群でも肺癌の累積罹患率の低下がみられないことから研究が中止された。これらの結果は種々の抗酸化物質の生体内の比率がサプリメントにより乱されたためと考えられ、老化抑制のためにVEだけを単独に大量にとることは、不必要であると考えられる。今後、これを結論づけるためには、若年者と老年者の $\alpha$ -トコフェロールの代謝回転の違い、リポ蛋白質中の存在場所の違い、種々の抗酸化物質の比率の違いなど、まだ多くの要因を精査しなければならない。

#### 参考文献

- 1) Niki E. (1993), Function of vitamin E as antioxidant in the membranes., in Vitamin E-Its usefulness in health and in curing diseases (Mino M. et al., eds), pp23-30, Japan Sci. Soc. Press, Tokyo/S. Karger, Basel.
- 2) Brown K. M., Morrice P. C., Duthie G. G., (1997), Erythrocyte vitamin E and plasma ascorbate concentrations in relation to erythrocyte peroxidation in smokers and nonsmokers: dose response to vitamin E supplementation., *Am. J. Clin. Nutr.*, 65, 496-502.
- 3) Handelman G. J., (1997), High-Dose vitamin supplements for cigarette smokers: Caution is indicated., *Nutr. Rev.*, 55, 369-378.
- 4) Podmore I. D., Griffiths H. R., Herbert K. E., Mistry N., Mistry P., and Lunec J., (1998), Vitamin C exhibits pro-oxidant properties., *Nature*, 392, 559.
- 5) 日本ビタミン学会編. (1990), “ビタミンハンドブック③” ビタミン分析法, pp 27-35, 化学同人.
- 6) 日本ビタミン学会編. (1990), “ビタミンハンドブック③” ビタミン分析法, pp 1-13, 化学同人.
- 7) Harman D. (1956), Aging: a theory based on free radical and radication chemistry., *J. Gerontol.*, 11, 298-300.
- 8) Bushman J. L. (1998), Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr. Cancer*, 31, 151-159.
- 9) Jankun J., Selman S. H., and Swiercz R. (1997), Why drinking green tea could prevent cancer. *Nature*, 387, 561.
- 10) Schramm D. D. and German J. B. (1998), Potential effects of flavonoids on the etiology of vascular disease. *J. Nutr. Biochem.*, 9, 560-566.
- 11) Hertog M.G.L., Sweetman P. M., Fehily A. M., Elwood P. C., and Kromhout D. (1997), Antioxidant flavonols and ischemic heart disease in a Welsh population of men: the Caerphilly study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 65, 1489-1494.
- 12) 平原文子、小池佳子、武田直子、鈴江緑衣郎、岡山和代、梶本雅俊、大谷八峯 (1994), 健康な高齢者におけるビタミンE摂取状況, ビタミンE研究の進歩 I V, ビタミンE研究会編, 共立出版, pp 7-13.
- 13) Behrens W. A. and Madere R. (1986), Alpha and gamma tocopherol concentrations in human serum., *J. Am. Clin. Nutr.*, 5, 91-96.
- 14) Campbell D., Bunker V. W., Thomas A. J. and Claton B. E (1989), Selenium and vitamin E status of healthy and institutionalized elderly subjects: analysis of plasma, erythrocytes and platelets., *Br. J. Nutr.*, 62, 221-227.
- 15) 玉井浩、田辺卓也、荻原享、美濃真、高松順太、大澤仲昭 (1993), 高齢者における血漿、血球、頬粘膜細胞中の $\alpha$ -トコフェロール濃度の検討, ビタミン, 67, 17-21.
- 16) Barnes K. J. and Chen L. H. (1981), Vita-

min E status of the elderly in central Kentucky., J. Nutr. Elderly., 1, 41-49.

17) Richie Jr., J. P., Leutzinger Y., Parthasarathy S., Malloy V., Orentreich N., and Zimmerman J. A. (1994), Methionine restriction increases blood glutathione and longevity in F344 rats., FASEB J, 8, 1302-1307.

18) 鈴木信 (1992), 百歳の科学. p 138-139 : 新潮社.

19) The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group (1994), The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med., 330, 1029-1035.

## Change in Alpha-Tocopherol Concentration in Plasma with Aging

KOUJI TAKAGI, KAZUHIKO SUZUKI\*, MAYUMI HAYASHI,  
TAKAYO SASAGAWA\*, MICHIKO ARITA\* and MISAKO OKITA\*

*Graduate School Student, Department of Nutritional Science,  
Faculty of Health and Welfare Science,*

*Okayama Prefectural University, 111 Kuboki, Soja-shi, Okayama 719-1197, Japan*

*\*Department of Nutritional Science, Faculty of Health and Welfare Science,*

*Okayama Prefectural University, 111 Kuboki, Soja-shi, Okayama 719-1197, Japan*

**Key words:** Aging, Vitamin E Intake, Alpha-tocopherol.