

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
吉川 聡介	主査 教授 玉 井 浩 副査 教授 林 秀 行 副査 教授 清 水 章 副査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 古 谷 榮 助
主論文題名 The effect of γ -tocopherol administration on α -tocopherol levels and metabolism in humans (ヒトにおいて γ -トコフェロール投与が α -トコフェロールの血中濃度および代謝に与える影響)	
学位論文内容の要旨	
<p>《緒言》</p> <p>ビタミン E には 4 種類のトコフェロール同族体($\alpha, \beta, \gamma, \delta$-tocopherol)および 4 種類のトコトリエノール同族体($\alpha, \beta, \gamma, \delta$-tocotrienol)が存在する。生理活性が最も強いとされているのはα-トコフェロールであり、抗酸化作用を有することが知られている。γ-トコフェロールはヒトにおいてα-トコフェロールに次いで体内に多く存在するビタミン E であり、血液中ではビタミン E の約 10-20%を占めている。近年γ-トコフェロールに関する研究が進み、α-トコフェロールとは異なる新たな作用(発ガン抑制効果、冠動脈疾患の発症率とγ-トコフェロールの血中濃度には負の相関がある、シクロオキシゲナーゼ阻害など)を有することが解明され、サプリメントとしても注目されつつある。近年、γ-トコフェロールの代謝物である γ-carboxyethylhydroxychroman (γ-CEHC)が発見されたが、γ-CEHC はγ-トコフェロールの主要な代謝物であるだけでなく、尿毒症の患者尿中より発見されたナトリウム利尿因子 LLU-α (Loma Linda University-α)と同一であったという点からも注目を集めている。γ-トコフェロールがサプリメントとして広く使用されつつあるなかで、服用時のトコフェロールの動態についてはあまり解明されていない。また γ-CEHC はナトリウム利尿因子として知られているにも関わらず、ヒトにおける利尿効果に関する報告は見当たらない。今回γ-トコフェロール服用時におけるビタミン E の代謝動態を解明し、γ-CEHC のナトリウム利尿効果を検討するために、ヒトにγ-トコフェロールを連日投与し、ビタミン E およびその代謝物ならびに尿中 Na 排泄を測定し検討した。</p> <p>《方法》</p> <p>健常成人男性(基礎疾患を有さず、ビタミンの服用をしていないもの)13 名を対象とし、γ-トコフェロール投与群(n = 7)およびコントロール群(n = 6)のに群に分けて検討した。γ-トコフェロールはカプセルに封入して投与した。このカプセルはトコフェロールを$\alpha:\beta:\gamma:\delta=2.5:1.4:93.2:2.3$の割合で含有する製剤である。投与群には$\gamma$カプセル 200 mg を 1 日 2 回に分けて(γ-トコフェロールとして 186.4 mg/日)28 日間連日経口投与した。コントロール群には、投与群と同量のα-トコフェロール(5 mg/日)を 28 日間連日経口投与した。食事は自由摂取としたが、食事調査を行い摂取 Na 量・摂取ビタミン E 量を測定した。Day 0, 14, 28, 35, 42, 56 に早朝空腹時血液ならびに 24 時間尿を採取し、血中トコフェロール、血中・尿中 CEHC、尿量、尿中 Na 排泄量を測定した。トコフェロールおよび CEHC は HPLC-ECD を用いて測</p>	

定した。

《結果》

血漿中 γ -トコフェロール濃度は投与群において28日目まで増加し、投与終了後1週間で前値まで減少した。血漿中 α -トコフェロール濃度は投与群において、投与期間中減少し、投与終了後1週間で前値まで上昇した。血漿中 γ -CEHCは投与群において28日目まで増加し、投与終了後1週間で前値まで減少した。血漿中 α -CEHCは投与群において、投与期間中減少し、投与終了後2週間で前値まで上昇した。尿中 γ -CEHCは投与群において28日目まで増加し、投与終了後1週間でまだ前値に復していなかった。一方、尿中 α -CEHCは投与群において、コントロール群と比べて投与期間中高値をとる傾向を示した。尿中Na排泄量は投与群において投与期間中高値をとる傾向を示し、投与終了後1週間で有意に増加した。尿量は投与群とコントロール群で差は認められなかったが、 γ -トコフェロール投与中止後1週間で投与群において尿量の増加する傾向が認められた。

《考察》

これまでの報告では γ -トコフェロールの生体への投与では、 α -トコフェロールの代謝に影響を与えないとするものが多かった。我々の研究で、投与群において血漿中 α -トコフェロール濃度が減少した理由として、大量の γ -トコフェロール投与により通常よりも多くの γ -トコフェロールが α TTP(α -Tocopherol Transfer Protein)と結合し、それにより α TTPに結合し輸送される α -トコフェロールが減少したことによると考えられた。また血漿中 α -CEHCが減少した理由として大量の γ -CEHCによってグルクロン酸抱合が惹起されたことにより、 α -CEHCもグルクロン酸抱合を受け、その排泄が促進されたことによると考えられた。

Na利尿効果に関しては、 γ -トコリエノールと γ -CEHCがラットでのNa利尿を促進するという報告はあるが、高Na食を与えたという条件でのみその結果が得られたものであった。しかし、我々の研究では通常の塩分摂取でNa排泄の有意な増加が得られた。また γ -トコフェロール投与中止後1週間で投与群において尿量の増加する傾向が認められた。投与群において γ -トコフェロール投与終了後1週間(35日目)までは尿中 γ -CEHC排泄は増加する傾向にあったため、そのNa利尿効果が残存し、投与終了後1週間で尿中Na排泄量は投与群において有意に増加、それに伴い尿量も増加する傾向を示したと考えられた。

以上より、ヒトに γ -トコフェロールを投与した際には α -トコフェロールの代謝が促進され、その血中濃度が低下し、加えて尿中Na排泄量が増加するということが確認された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	吉川 聡介
論文審査担当者		主査 教授 玉 井 浩 副査 教授 林 秀 行 副査 教授 清 水 章 副査 教授 宮 崎 瑞 夫 副査 教授 古 谷 榮 助	
主論文題名 The effect of γ -tocopherol administration on α -tocopherol levels and metabolism in humans (ヒトにおいて γ -トコフェロール投与が α -トコフェロールの血中濃度および代謝に与える影響)			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者はこれまでに報告のなかったヒトに対するγ-トコフェロール大量投与時におけるα-トコフェロール及びこれらの代謝物の生体内動態を研究している。健常成人男性ボランティア 13 名を対象とし、γ-トコフェロール投与群(n = 7)およびコントロール群(n = 6)の 2 群に分けて検討し、投与群には高濃度γ-トコフェロール含有製剤 200 mg を 1 日 2 回に分けて(γ-トコフェロールとして 186.4 mg/日)28 日間連日経口投与した。その結果、投与群において血中γ-トコフェロールの著増、血中α-トコフェロール濃度の低下、尿中 Na 排泄の増加、尿量の増加傾向が認められた。過去の報告ではγ-トコフェロールの投与ではα-トコフェロールの代謝に影響を与えないとするものが多くみられたが、本研究ではγ-トコフェロールの投与によりα-トコフェロールの代謝が促進されたとの結果が得られている。またγ-トコフェロール投与群において尿中への Na 排泄の増加、尿量の増加傾向が認められたことより、γ-CEHC(γ-トコフェロールの代謝物)のヒトにおける Na 利尿効果が示唆されている。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌) European Journal of Clinical Nutrition 59(8): 900-905, 2005</p>			