

トピックス

合成ビタミンE摂取によるビタミンE立体異性体の脳への移行

Transport of vitamin E stereoisomers to brain in mice fed synthetic vitamin E

1. α -トコフェロールの天然型と合成型

トコフェロールは2, 4', 8'位に3つの不斉炭素原子をもち(図1)それぞれにR体とS体が存在しうる。そのため、合成フィトール類を原料として α -トコフェロールを合成すると、 2^3 である8種類の立体異性体(RRR, RRS, RSR, RSS, SRR, SRS, SSR, SSS)をほぼ等量含んだ混合物が生成する。この混合物を*all-rac- α -トコフェロール*という。 α -トコフェロールの立体異性体8種類の中で、私たちが食事から摂取しているのは天然に存在するRRR体であり、ビタミンEとしての生理活性が最も高いのもRRR体である(表1)。 α -トコフェロールは酸化安定性が低いため、6位の水酸基に酢酸やコハク酸がエステル結合したエステル型が、医薬品や栄養補助食品などに広く利用されている。動物実験で一般に使用されるAIN-93飼料のビタミンEも*all-rac- α -トコフェロール酢酸エステル*である¹⁾。エステル型の α -トコフェロールは、消化管内でエステ

ラーゼによって遊離の α -トコフェロールとなり吸収されると考えられる。そのため、新生仔や乳仔のように腭液エステラーゼ活性が低い場合には、 α -トコフェロールの吸収低下の要因となる可能性も指摘されている²⁾。

近年の立体異性体定量技術の向上によって、 α -トコフェロールの立体異性体が脳に移行することがいくつか報告されている。イリノイ大学のRenardらは、 α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)遺伝子の欠損マウスを用いて、*all-rac- α -トコフェロール酢酸エステル*含有飼料を摂取したときの脳の立体異性体分布について

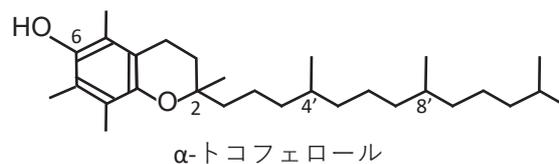
図1 α -トコフェロールの構造

表1 ビタミンE活性の比較

ビタミンEの種類	ビタミンE活性 (IU/mg)	RRR- α -トコフェロールと比較したときの相対値 (%)
RRR- α -トコフェロール	1.49	100
RRS- α -トコフェロール	1.34	90
RSR- α -トコフェロール	0.85	57
RSS- α -トコフェロール	1.09	73
SRR- α -トコフェロール	0.46	31
SRS- α -トコフェロール	0.55	37
SSR- α -トコフェロール	0.31	21
SSS- α -トコフェロール	1.10	60
<i>all-rac-α-トコフェロール</i>	1.10	74
RRR- α -トコフェロール酢酸エステル	1.36	91
<i>all-rac-α-トコフェロール酢酸エステル</i>	1.00	67
RRR- α -トコフェロールコハク酸エステル	1.21	81
<i>all-rac-α-トコフェロールコハク酸エステル</i>	0.89	60

出典 文献7

て報告した^{3,4)}。本稿では、その内容を紹介する。

2. 合成 α -トコフェロールの脳への移行

3週齢のオスの α -TTPノックアウトマウス($Ttpa^{-/-}$)を、ビタミンE無添加飼料(VED), *RRR*- α -トコフェロール酢酸エステル(600 mg/kg 飼料, NAT), または *all-rac*- α -トコフェロール酢酸エステル(816 mg/kg 飼料 (SYN) または 1200 mg/kg 飼料 (HSYN)) で4週間飼育した(屠殺時7週齢)³⁾。また、対照として $Ttpa^{+/+}$ をAIN-93G 飼料(*all-rac*- α -トコフェロール酢酸エステルを75 mg/kg 含む)で飼育した(CON)。 $Ttpa^{-/-}$ の脳の総 α -トコフェロール濃度は、NATで約1 nmol/g, SYNで約2.5 nmol/g, HSYNで約3 nmol/gといずれも低濃度であったが、 α -トコフェロールの摂取量の違いを少し反映していた(図2A)。また、 $Ttpa^{-/-}$ の異性体の分布割合は、各異性体の摂取割合をよく反映していた。すなわち、NATでは*RRR*体のみであり、SYNとHSYNでは*RRR*体、*RRS*体、*RSR*体、*RSS*体(α -トコフェロー

ルの2位の炭素が*R*であるため、この4種類を2*R*体という)がそれぞれ約8分の1ずつを占め、それぞれの残りを*SSS*体、*SSR*体、*SRS*体、*SRR*体の合計($\Sigma 2S$)が占めていた。一方、 $Ttpa^{+/+}$ の総 α -トコフェロール濃度は約3 nmol/gであった。このうち、2*R*体が約85% (約2.6 nmol/g)を占め、残りが2*S*体の合計($\Sigma 2S$)であった。*RRR*体は総 α -トコフェロールの40%程度(約1.2 nmol/g)を占めていたことから、2*R*体の中では*RRR*体がより優先的に取り込まれていることが推測された。

Renardらは、40週齢の成熟マウスを用いて、同様の研究を行った⁴⁾。3週齢のオスの $Ttpa^{-/-}$ をVED, NAT, SYN, HSYNの4群に分け、 $Ttpa^{+/+}$ のCONと一緒に37週間飼育した。各群の飼料は前述の通りである。NAT, SYN, HSYNの脳の総 α -トコフェロール濃度はいずれも1.5 nmol/g未満であり、この数値はCONの約12 nmol/gと比べると著しく低かった(図2B)。飼料の α -トコフェロール含有量(HSYNは1200 mg/kg 飼料, CONは75 mg/kg 飼料)の違いを考慮する

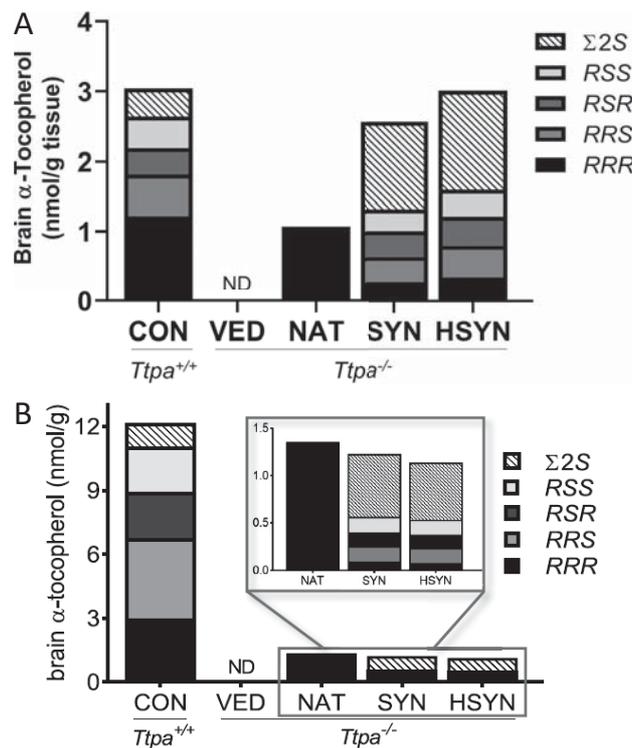


図2 幼若マウス(7週齢, A)と成熟マウス(40週齢, B)の脳中 α -トコフェロール濃度
CON, *all-rac*- α -トコフェロール酢酸エステル添加飼料(75 mg/kg); VED, ビタミンE無添加飼料; NAT, *RRR*- α -トコフェロール酢酸エステル添加飼料(600 mg/kg); SYN, *all-rac*- α -トコフェロール酢酸エステル添加飼料(816 mg/kg); HSYN, *all-rac*- α -トコフェロール酢酸エステル添加飼料(1200 mg/kg); $\Sigma 2S$, *SSS*体, *SSR*体, *SRS*体, *SRR*体の合計
(文献3,4の図を改変)

と、この差は極めて大きい。この結果は、脳の α -トコフェロール濃度を維持するためには α -TTPがいかに重要であるかということを示している。さらに、 $Ttpa^{-/-}$ の異性体の分布割合は、各異性体の摂取割合をよく反映していた。一方、 $Ttpa^{+/+}$ では、存在する α -トコフェロール(約12 nmol/g)の約90%を2R体が占めており、2S体の合計($\Sigma 2S$)は10%程度に留まった。また、RRR体は総 α -トコフェロールの25%程度(約3 nmol/g)であったことから、天然型であるRRR体が特異的に脳に移行するというよりは、2R体が優先的に移行する様子が見えられた。

以上の結果から、 α -TTPは脳の α -トコフェロール濃度の維持に必要であるだけでなく、 α -トコフェロールの2R体を優先的に脳に保持する役割を担っていることが推測された。

3. 筆者らが注目した点

今回紹介した結果の中で、注目すべき点が2点ある。まず1点目は、 $Ttpa^{-/-}$ の脳の異性体分布である。幼若マウスと成熟マウスの両方において、 $Ttpa^{-/-}$ では*all-rac- α -トコフェロール*を摂取したSYNとHSYNの脳に2R体と2S体がほぼ等量存在し、さらに2R体ではRRR体、RRS体、RSR体、RSS体の4種類がほぼ等量存在することが示された(図2)。2S体の内訳は不明であるが、おそらく2S体もそれぞれ等量存在すると推測される。すなわち、 α -TTPが存在しない場合には、摂取した α -トコフェロールの異性体そのままの割合で脳に移行することが示唆され、 α -トコフェロールの立体異性体の識別における α -TTPの重要性が明確に示された。

2点目は、 α -TTPが機能している正常マウスの脳の異性体分布である。幼若マウスと成熟マウスの両方において、AIN-93G飼料で飼育した $Ttpa^{+/+}$ の脳では、天然型であるRRR体よりも、他の7種類の合計の方が多かった(図2)。特に成熟マウスでは、RRR体以外の2R体(RRS体、RSR体、RSS体)それぞれが、RRR体と同程度のレベルで存在していた(図2B)。AIN-93G飼料は、American Institute of Nutritionが公表しているげっ歯類用飼料組成であり、栄養学分野の動物実験用飼料の基準として広く利用されている。前述の通り、AIN-93G飼料に含まれるビタミンEは、*all-rac- α -トコフェロール酢酸エステル*(75 mg/kg飼料)である。一方、筆者らのビタミンEに関する動物実験では、食事からのビタミンEを想定して、ビタミンEフリーのAIN-93G飼料にRRR- α -トコフェロールを添加する機会が多い。 α -トコフェロールの不斉炭素原子はいずれも側鎖部分に位置するため(図1)、8種類の異性体の違いは

側鎖の立体配置の違いである。6位の水酸基を含むクロマン環の構造は共通であるため、合成型の α -トコフェロールが組織中に一定濃度存在すれば抗酸化活性が期待できる。一方、側鎖の立体配置の違いによって、生体膜の安定性や(α -トコフェロールの側鎖は膜内でリン脂質の脂肪酸と相互作用することによって膜の安定化に寄与していると考えられる)、代謝産物への変換(α -トコフェロールは側鎖の水酸化、 β 酸化によって代謝産物に変換される)などに差が生じる可能性も考えられる。研究によっては、飼料に含まれるビタミンEがどの化合物かという点に今まで以上に注意する必要があるかもしれない。

4. おわりに

Kuchanらはアカゲザルを用いて、乳児用粉ミルクに含まれる α -トコフェロールが天然型のRRR- α -トコフェロールか合成型の*all-rac- α -トコフェロール*かという違いが、子ザルの脳の異性体分布に影響を与えることを報告した⁵⁾。この結果は、同じ霊長類であるヒトでも、摂取する α -トコフェロールの種類の違いが脳の α -トコフェロール分布に影響を与える可能性を示している。Renardらは今回紹介した論文の中で、飼料に含まれる α -トコフェロールが天然型か合成型かの違いが、 $Ttpa^{-/-}$ マウスの脳の遺伝子発現を変動させることを示した³⁾。さらに、Rhodesらは、両親のマウスが摂取した α -トコフェロールが天然型か合成型かという違いが、離乳した子マウスの脳の遺伝子発現に影響を与えることを示した⁶⁾。*all-rac- α -トコフェロール酢酸エステル*は、主に栄養強化の目的で多くの加工食品やサプリメント等に利用されているため、生体内における α -トコフェロールの立体異性体の動態や作用の詳細について、今後さらに明らかになることが望まれる。

Key words :*all-rac- α -tocopherol*, brain, *RRR- α -tocopherol*, stereoisomer, vitamin E

¹Nagoya University of Arts and Sciences

²College of Nagoya Women's University

Saiko Ikeda¹, Misato Kobayashi¹, Tomoko Banno²

¹名古屋学芸大学

²名古屋女子大学短期大学部

池田 彩子¹, 小林 美里¹, 阪野 朋子²

開示すべき利益相反なし

(2021.8.2 受付)

文 献

- 1) Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC Jr. (1993) AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J Nutr* **123**, 1939-1951
- 2) Lashkari S, Clausen TN, Foldager L, Jensen SK. (2021) Absorption of alpha-tocopheryl acetate is limited in mink kits (*Mustela vison*) during weaning. *Sci Rep* **11**, 2686
- 3) Ranard KM, Kuchan MJ, Bruno RS, Juraska JM, Erdman JW. (2020) Synthetic α -tocopherol, compared with natural α -tocopherol, downregulates myelin genes in cerebella of adolescent *Ttpa*-null mice. *J Nutr* **150**, 1031-1040
- 4) Ranard KM, Kuchan MJ, Juraska JM, Erdman JW Jr. (2021) Natural and synthetic α -tocopherol modulate the neuroinflammatory response in the spinal cord of adult *Ttpa*-null mice. *Curr Dev Nutr* **5**, nzab008
- 5) Kuchan MJ, Ranard KM, Dey P, Jeon S, Sasaki GY, Schimpf KJ, Bruno RS, Neuringer M, Erdman JW. (2020) Infant rhesus macaque brain α -tocopherol stereoisomer profile is differentially impacted by the source of α -tocopherol in infant formula. *J Nutr* **150**, 2305-2313
- 6) Rhodes JS, Rendeiro C, Mun JG, Du K, Thaman P, Snyder A, Pinnardo H, Drnevich J, Chandrasekaran S, Lai CS, Schimpf KJ, Kuchan MJ. (2020) Brain α -tocopherol concentration and stereoisomer profile alter hippocampal gene expression in weanling mice. *J Nutr* **150**, 3075-3085
- 7) Eitenmiller R, Lee J (2004) Vitamin E, food chemistry, composition, and analysis, pp. 43, Marcel Dekker Inc, NY.