

## トピックス

## 抗酸化ビタミンが血中ホモシステイン濃度に及ぼす影響に関する考察

## A consideration on the effect of antioxidant vitamins on blood homocysteine levels

ホモシステイン (Hcy : Homocysteine) は、チオール基を有するメチオニン代謝の中間代謝物であり、ヒト血漿中の基準値は 3 ~ 15  $\mu\text{M}$  である<sup>1)2)</sup>。血中 Hcy 濃度を上昇させる要因としては、メチレンテトラヒドロキシ葉酸還元酵素の遺伝的変異や、Hcy 代謝に関与する補因子である葉酸、VB<sub>6</sub>、VB<sub>12</sub> の不足、加齢、性差 (女性より男性が高値になりやすい)、喫煙、閉経などが報告されている<sup>1)3)</sup>。血中 Hcy 濃度の上昇が長期化すると、骨質劣化に伴う骨粗鬆症<sup>4)5)</sup>、心血管疾患<sup>6)7)</sup>、アルツハイマー病<sup>8)9)</sup>などのリスク因子となる。

血中 Hcy 濃度の上昇は、栄養学的または薬理学的な方法で一時的に低下させることは可能であるが、血中 Hcy 濃度の高値が長期間となると、血中 Hcy 濃度が低下した後も持続する proatherogenic epigenetic alterations が誘発されるという研究もある<sup>10)</sup>。それゆえ、血中 Hcy 濃度は正常値を維持することが生活習慣病の予防の面からも重要であると考えられる。そこで、本トピックスでは、栄養学的観点から、抗酸化作用を有するビタミンと血中 Hcy 濃度との関係について、最近の研究をまとめ、紹介する。

2020 年に発表された Armando ら<sup>11)</sup>の研究は、VC による Hcy 低下作用を *in vivo* で報告している。マウス骨格筋由来の C2C12 筋芽細胞を用いたメタボローム解析で、葉酸を介した Hcy 代謝とその関連経路に対する VC 処理効果の影響をみている。C2C12 細胞を 100  $\mu\text{M}$  の VC で処理すると、未処理の細胞と比較して、10-ホルミルテトラヒドロ葉酸が減少 ( $P \leq 0.001$ ) し、5-メチルテトラヒドロ葉酸が細胞レベルで上昇 ( $P \leq 0.001$ ) していた。5-メチルテトラヒドロ葉酸が上昇することにより、Hcy からメチオニンへの変換が促進される。同時に VC の処理により、葉酸レベルは上昇 ( $P \leq 0.05$ ) したことを報告している。10-ホルミルテトラヒドロ葉酸が 5、10-メチレンテトラヒドロ葉酸を経由して 5-メチルテトラヒドロ葉酸に変換される過程は、NAD (P) H 依存性酵素であるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素及びメチレンテトラヒドロ葉酸デヒドロゲナーゼによ

り触媒されるため、VC が NAD (P) H を節約する役割を果たしていることが考えられる。つまり、本研究をヒトの生体内代謝に応用すると、抗酸化作用のある VC を補給することによって、葉酸の利用効率を高め、Hcy のメチオニンへの変換を促進し、細胞内酸化ストレスを軽減し、血中 Hcy 濃度が低下することが示唆されている<sup>11)</sup>。図 1 で、VC を処理した時と未処理の時の Hcy 代謝関連物質の変化を示した。濃色の矢印は、VC を処理した時、薄色の矢印は、未処理の時の物質の変化を表している。

Meng ら<sup>12)</sup>の研究では、食事やサプリメント由来による総抗酸化能と血中 Hcy 濃度には逆相関があることが報告されている。被験者の摂取している食事やサプリメント由来の総抗酸化能で四分位 (低い方から Q1, Q2, Q3, Q4 とネーミング) に分けた際の血中 Hcy 濃度は、食事+サプリメント由来の総抗酸化能: Q1 =  $8.76 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ , Q2 =  $8.33 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ , Q3 =  $8.08 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ , Q4 =  $8.08 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.01$ )、サプリメント由来の総抗酸化能: Q1 =  $8.67 \pm 0.01 \mu\text{mol/L}$ , Q2 =  $7.92 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ , Q3 =  $7.77 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$ , Q4 =  $7.77 \pm 0.02 \mu\text{mol/L}$  ( $P < 0.01$ ) であり、総抗酸化能が高いグループは有意に血中 Hcy 濃度が低かった。この研究における食事やサプリメントからの抗酸化物には VC、VE、カロテノイドなどが含まれている。Xiaolin ら<sup>13)</sup>の横断研究では、食事による抗酸化ビタミンの摂取量と血中 Hcy 濃度の間に有意な逆相関が認められ、95% CI は  $-0.050$  ( $-0.084 \sim -0.016$ ) であった。さらに、潜在的交絡因子を調整すると、VC 摂取量と高ホモシステイン血症有病率では、直線的な逆相関 ( $P$  for overall association = 0.016,  $P$  for nonlinearity = 0.055) を、レチノール摂取量と高ホモシステイン血症有病率においても L 字型の関係 ( $P$  for overall association = 0.011,  $P$  for nonlinearity = 0.020) があることが報告されている。レチノール摂取量が少ない場合、レチノール摂取量が増えるにつれて高ホモシステイン血症のリスクは低下するが、レチノール摂取量が一定レベルに達するとリス

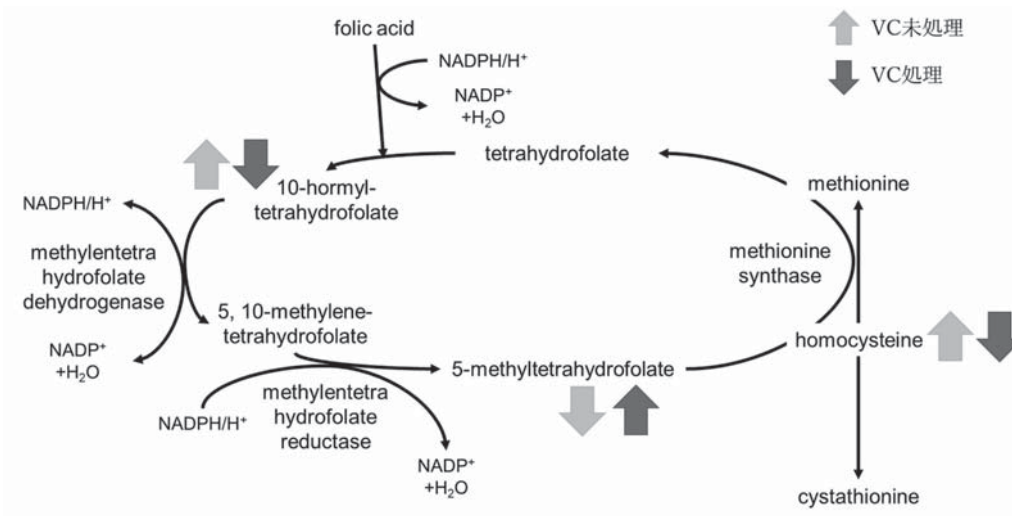


図1 100 μMのVCで処理したときと未処理の場合のHcy代謝に関連する物質の変化

表1 抗酸化ビタミンと血漿Hcy濃度に関する先行研究

Reference	Methods	Participants	Results
Meng et al. <sup>12)</sup>	横断研究	n=4391 (19歳以上)	血漿Hcy濃度は男性が女性よりも高かった (P<0.001)。血漿Hcy濃度は、男女ともに高齢者、喫煙者、低い身体活動レベルの人において高かった (P<0.05)。食事及びサプリメント由来の総抗酸化能が高いほど血漿Hcy濃度が低かった (P<0.01)。
Xiaolin et al. <sup>13)</sup>	横断研究	n=1465 (62.0±10.7歳)	高ホモシステイン血症の被験者は、男性で多かった (P<0.05)。食事によるVC摂取量及びレチノール摂取量と血漿Hcy濃度の間には逆相関が認められた (それぞれ95%CI: 0.050, -0.021)。VE、カロテン、ルテインの摂取量と高ホモシステイン血症の有病率との間に有意な関連はみられなかった。
Ahmand et al. <sup>14)</sup>	横断研究	n=116 (56~81歳)	身体活動レベルが高い人は、中程度または低い人に比べて血中VE (α-トコフェロールとγ-トコフェロール) 濃度、酸化ストレス指標の血中濃度が高く、血漿Hcy濃度が低かった (P<0.05)。認知能力が高いまたは中程度の人は、低い人に比べて血中VE濃度、総抗酸化能レベルが高く、血漿Hcy濃度が低かった (P<0.05)。
Rajesh et al. <sup>15)</sup>	無作為化比較試験	n=96	抗酸化ビタミンと一緒にビタミンB群を摂取した群は、抗酸化ビタミンを単独で摂取した群に比べて血漿Hcy濃度が低下した。

クは変化しなかった。レチノールとHcyの関連メカニズムは明らかにされていないが、レチノールは、免疫機能や抗酸化機能の維持に不可欠であることから、Hcyレベルにも影響を及ぼしていることが考えられる。一方、その他の栄養素として、カロテン、ルテイン、VEと高ホモシステイン血症有病率の関連性は認められなかった。

Ahmadら<sup>14)</sup>の研究では、では、身体活動レベルが高い人は、身体活動レベルが中程度・低い人に比べ、血中VE (α-トコフェロールとγ-トコフェロール) 濃度、総抗酸化能が高く、血中Hcy濃度が有意に低い結果が得

られている (P<0.05)。また、Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment スコアで判定された認知機能により良好 (高い)、中程度、不良 (低い) の3グループに被験者を分類した場合、認知能力が高い・中程度の人は、認知能力が低い人に比べて、血中VE (α-トコフェロールとγ-トコフェロール) 濃度、総抗酸化能のレベルが高く、血中Hcy濃度が有意に低かった (P<0.05)。このことから総抗酸化能とHcyには関連があることが推察される。

Rajeshら<sup>15)</sup>は、抗酸化ビタミン (VC, VE) とビタミンB群 (葉酸, VB<sub>2</sub>, VB<sub>6</sub>, VB<sub>12</sub>) を併用摂取した群では、

ビタミン B 群のみ摂取した群と比べて、有意に血中 Hcy 濃度が低下したことを報告している。このことから、抗酸化ビタミンの Hcy 代謝に対する重要性が支持されている。上述した先行研究を表 1 にまとめた。

VC は、細胞内の酸化還元サイクルにおいて、VE と相互作用することで、酸化ストレスを抑制し、タンパク質や DNA の酸化ストレスによる損傷を防ぐことが知られている<sup>16)</sup>。そのため、血中 Hcy 濃度の上昇抑制を目的とした場合、抗酸化ビタミンとして知られている VC と VE、さらには VA (レチノール) の積極的な摂取により予防できるかもしれない。血中 Hcy 濃度上昇予防は、心血管疾患をはじめとする生活習慣病の予防にも繋がる。今後、疫学的手法であるメタアナリシス等で抗酸化作用を有するビタミンと血中 Hcy 濃度の関連が証明され、信頼性の高い科学的根拠が構築されることに期待したい。

**Key words** :antioxidant vitamins, vitamin C, vitamin E, vitamin A, homocysteine

Graduate School of Food and Nutritional Sciences, Toyo University

Akiho Shinagawa, Tomohiro Yano

東洋大学大学院 食環境科学研究科

品川 明穂, 矢野 友啓

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2021.11.26 受付)

## 文 献

- 1) Hashimoto T, Shinohara Y, Hasegawa H (2007) Homocysteine Metabolism. *Yakugaku Zasshi* **127**, 1579-1592
- 2) Jacobsen DW, Gatautis VJ, Green R, Robinson K, Savon SR, Secic M, Ji J, Otto JM, Taylor LM Jr (1994) Rapid HPLC determination of total homocysteine and other thiols in serum and plasma: sex differences and correlation with cobalamin and folate concentrations in healthy subjects. *Clin Chem* **40**, 873-881
- 3) Gjesdal CG, Vollset SE, Ueland PM, Refsum H, Meyer HE, Tell GS (2007) Plasma homocysteine, folate, and vitamin B<sub>12</sub> and the risk of hip fracture: the hordaland homocysteine study. *J Bone Miner Res* **22**, 747-756
- 4) van Meurs JBJ, Rosalie AM, Dhonukshe-Rutten, Sakia M F Pluijm, Marjolein van der Klift, Robert de Jonge, Jan Lindemans, Lisette C P G M de Groot, Albert Hofman, Jacqueline C M Witteman, Johannes P T M van Leerwen, Monique M B Breteler, Paul Lips, Huibert A P Pols, Andre G Uitterlinden (2004) Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* **350**, 2033-2041
- 5) Sato Y, Honda Y, Iwamoto J, Kaneko T, Satoh K (2005) Effect of folate and mecobalamin on hip fractures in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Jama* **293**, 1082-1088
- 6) Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG (1995) A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease: Probable Benefits of Increasing Folic Acid Intakes. *Jama* **274**, 1049-1057
- 7) Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstorm LE, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GH, Sheahan RG, Israelsson B, Uiterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witteman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk HW, Sales Luis AC, Parrot-Rouland FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Andria G (1997) Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Jama* **277**, 1775-1781
- 8) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PWF, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **346**, 476-483
- 9) Konstantinova SV, Vollset SE, Berstad P, Ueland PM, Drevon CA, Refsum H, Tell GS (2007) Dietary predictors of plasma total homocysteine in the Hordaland Homocysteine Study. *Br J Nutr* **98**, 201-210
- 10) Krishna SM, Dear A, Craig JM, Norman PE, Golledge J (2013) The potential role of homocysteine mediated DNA methylation and associated epigenetic changes in abdominal aortic aneurysm formation. *Atherosclerosis* **228**, 295-305
- 11) Magana AA, Reed RL, Koluda R, Miranda CL, Maier CS, Stevens JF (2020) Vitamin C Activates the Folate-Mediated One-Carbon Cycle in C2C12 Myoblasts. *Antioxidants (Basel)* **9**, 127
- 12) Yang M, Chung SJ, Floegel A, Song WO, Koo SI, Chun OK (2013) Dietary antioxidant capacity is associated with improved serum antioxidant status and decreased serum C-reactive protein and plasma homocysteine concentrations. *Eur J Nutr* **52**, 1901-1911
- 13) Peng X, Gao Q, Zhou J, Ma J, Zhao D, Hao L (2021) Association between dietary antioxidant vitamins intake and homocysteine levels in middle-aged and older adults with hypertension: a cross-sectional study. *BMJ Open* **11**, e045732
- 14) Alghadir AH, Gabr SA, Anwer S, Li H (2021) Associations between vitamin E, oxidative stress markers, total homocysteine levels, and physical activity or cognitive capacity in older adults. *Sci Rep* **11**, 12867
- 15) Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE (2006) Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **30**, 108-114
- 16) Traber MG, Stevens JF (2011) Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med* **51**, 1000-1013