
トピックス

高齢者のビタミン B₆ 栄養：フレイル、及びサルコペニアとの関連性Vitamin B₆ Nutrition in Older People: Associations with Frailty and Sarcopenia

今日、先進国ではビタミン B₆ (VB₆) の顕著な不足は稀であるが、潜在的な不足 (marginal VB₆ deficiency) が広がっている¹⁾⁻³⁾。さらに、VB₆ の不足が心疾患やがんなどの疾病のリスクとなっていることから食生活において注意すべきビタミンとして位置づけられている¹⁾⁻³⁾。一方、社会の高齢化に伴い、健康寿命の延伸を目的とした高齢者のフレイル (frailty: 健康な状態と要介護状態の中間の段階) やサルコペニア (sarcopenia: 加齢に伴う筋肉量や筋力の低下) に関する栄養学的研究がホットな分野となってきた。これまでは、フレイルやサルコペニアとタンパク質、DHA、ビタミン D、ポリフェノールなどの摂取との関係についての研究が報告されてきた⁴⁾⁻⁵⁾。最近、興味あることに VB₆ とフレイルやサルコペニアとの関係についても注目すべき新展開があり、本稿で紹介する。

近年、VB₆ 栄養とフレイルやサルコペニアとの関連性を示す論文が増えており、比較的研究規模 (サンプル数) の大きい疫学的研究を紹介する。2018 年に発表された Jayanama らの研究 (NIH, National Health and Nutrition Examination Survey, USA) では⁶⁾、20 歳以上 (平均 47 歳) の男女 (n=9,030) について、2003～2006 年から 2011 年までフレイル (frailty index: 36 項目 (1) 基礎疾患, (2) 身体活動能力, 生活能力など, (3) 息切れ, 咳, 脈拍などの症状, (4) 血糖などの血中パラメーター, (5) 薬の服用, 診察や入院日数など) と栄養状態の詳細な調査が行われた。その結果、VB₆、葉酸、及びビタミン C の摂取が推奨量に満たない場合に frailty index が有意に高いことが示された。同様に日本やスペイン、米国のグループも健常高齢者と比較してフレイルの高齢者では VB₆ 摂取や血清 pyridoxal 5'-phosphate (PLP) 濃度が低いことを報告している⁷⁾⁻⁹⁾。一方、興味あることに肝障害のマーカーである血中の alanine aminotransferase (ALT, B₆ 酵素) 値が通常値より低い場合にフレイルの進行が早いことが報告されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。2010 年にオーストラリアの Le Couteur らは、高齢者 (70 歳以上の男性, n=1,673) の ALT 値が年齢とともに低下し、低 ALT 値の高齢者では死亡率が高く、

フレイルの進行が早いことを報告した¹⁰⁾。血中の γ -glutamyltransferase (GGT) や bilirubin についてはフレイルとは無関係であった¹⁰⁾。2018 年にイタリアの Vespasiani-Gentilucci らは、低 ALT 値の高齢者 (65 歳以上の男女, n=765, 6～8 年間の追跡調査) では、フレイルやサルコペニアの進行が早いことを報告した¹¹⁾。2021 年には、心不全の高齢患者 (65 歳以上の日本人男女, n=1,327) において血中 ALT や aspartate aminotransferase (AST, B₆ 酵素) の低値がフレイルの症状と有意に関連することが報告された¹²⁾。VB₆ 欠乏により血中の ALT や AST の値が低下するので¹³⁾、ALT や AST の低値の一因として低 VB₆ 状態が考えられる。

VB₆ とサルコペニアとの関連に関しては、2021 年に Behrouzi らが、高齢者の VB₆ 摂取と運動能力、特に筋力との関係についての詳細な研究を報告した。彼らはオランダ在住の健常高齢者 (65 歳以上の男女, n=662) について筋力テスト (椅子の立ち上がり) を行い、VB₆ 摂取と筋力との間に正の部分相関を示した¹⁴⁾。Grootswagers らは、ヨーロッパ 5 カ国の健常高齢者 (65 歳以上の男女, n=1,249) について、筋力 (握力、及び立ち上がりテスト) と VB₆ 摂取状況について調査を行った¹⁵⁾。その結果、VB₆ 摂取が不足しているグループでは筋力が有意に低いことが示された¹⁵⁾。VB₆ 摂取の不足は血中 homocysteine 濃度を増加させ、心臓病や脳卒中などのリスクを高めるとされている¹⁾。Grootswagers らの研究では、血中 homocysteine と筋力との間には関連性はなかった¹⁵⁾。同様に、オランダや韓国の高齢者についても調査が行われ、サルコペニアの高齢者では健常高齢者と比較して VB₆ 摂取が有意に少ないことが報告された^{16) 17)}。

骨格筋の glycogen phosphorylase は B₆ 酵素である。そのため VB₆ 摂取がこの酵素の活性を増大させグリコーゲン (エネルギー源) の利用を促進し、身体活動高めると考えられている¹⁸⁾。一方、興味あることに Suidassari らは¹⁹⁾、ラットを用いた実験で低 VB₆ 食 (1 mg pyridoxine HCl/kg 食: marginal VB₆ deficiency) と比べて推奨量の VB₆ 食 (7 mg pyridoxine HCl/kg 食) では、骨格筋や心臓

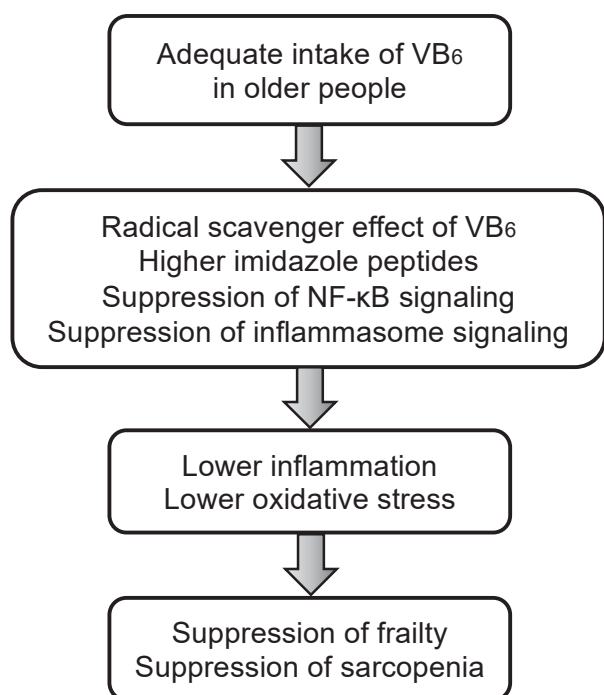


図1 高齢者におけるVB₆摂取とフレイル、及びサルコペニアとの関係

高齢者におけるVB₆摂取がフレイルやサルコペニアの予防につながり、そのメカニズムとして、VB₆のラジカルスキヤベンジャー作用とともにimidazole peptides, NF-κB signaling, 及びinflammasome signalingの変動の関与が示唆されている。

においてimidazole peptidesであるエルゴジェニック因子(ergogenic factor: 身体活動増強因子)のcarnosine (β-alanyl-L-histidine) とanserine (β-alanyl-N-methyl-L-histidine)が著しく増加することを見いだした¹⁹⁾²⁰⁾(図1)。さらに、carnosineの前駆体のβ-alanineも著しく増加し、反対にornithineは激減していた¹⁹⁾。ornithineはornithine decarboxylase (B₆酵素)によりpolyamine類に代謝され、ついでβ-alanineへと変換される。そのためVB₆摂取によりornithineからcarnosineへの経路が亢進している可能性がある。carnosine自身のフレイルやサルコペニアに対する効果については未だ報告はないが、抗酸化作用、抗炎症作用、抗グリケーション作用、抗老化作用、pH緩衝作用、glycogen phosphorylase活性化作用などを有し、エルゴジェニック効果を示すと考えられている¹⁾⁻³⁾。VB₆自身のラジカルスキヤベンジャー活性も以前から報告されている¹⁾。そのため、VB₆摂取の増加により抗酸化や抗炎症のメカニズムが亢進し、フレイルやサルコペニアに対して防御的に働くと考えられる。興味あることに最近、高齢者のサルコペニア(握力低下)の進行と関

連する血中因子としてcarnosineが見いだされた²¹⁾。また、VB₆の食餌への添加により、ラット骨格筋の成長や修復、抗酸化系酵素(特にNrf2依存性の酵素群)関連の遺伝子群の発現増加も報告されており、骨格筋におけるVB₆摂取の重要性が示唆されている²²⁾。

近年、骨格筋のsatellite cells(衛星細胞: 骨格筋細胞の前駆細胞)が骨格筋の恒常性や修復において重要な役割を担っており、炎症や酸化ストレスによるダメージを受けることが報告されている²³⁾²⁴⁾。最近興味あることに、Komaruらは、マウスの骨格筋のsatellite cellsが低VB₆食により減少し、筋形成時のsatellite cellsの増殖や自己複製も低下していることを報告した²⁵⁾。さらに、ヒト筋芽細胞の分化にともなって増加する因子としてpyridoxalが見いだされている²⁶⁾。これらの研究から、筋形成においてVB₆が重要な役割を担っていることが考えられる。

一方、近年、筋萎縮症(muscle dystrophy)の治療のターゲットとしてP2X7 receptor (P2X7R)-NLRP3 inflammasome signalingが注目されている²⁷⁾。P2X7Rは細胞傷害により放出されたATPに応答するプリン受容体のファミリーに属しており、免疫細胞等を含む多くの細胞で発現している。その下流に位置しているのがNLRP3 inflammasomeであり、サイトカイン(interleukin-1β: IL-1β)の発現や酸化ストレスの引き金となり骨格筋障害など様々な疾病の進行を促進する²⁸⁾。以前の研究では、NF-κB signalingを介するメカニズムによる骨格筋炎症が報告され²⁹⁾、VB₆がそのsignalingを阻害することが報告されていた¹⁾(図1)。興味あることに、Zhangらは、LPS刺激マクロファージやLPS投与マウスを用いた実験でPLPがNLRP3-dependent caspase-1 processingとIL-1β発現を阻害し、NLRP3 inflammasomeを抑制することを見いだした(図1)³⁰⁾。さらに、PLPがP2X7Rのantagonistであることも報告されている³¹⁾。そのため、VB₆が骨格筋のsatellite cellsのNF-κB signalingやP2X7R-NLRP3 inflammasome signalingを抑制することにより筋萎縮を防ぐことが考えられ、この可能性について検討が必要である。

本稿で紹介したようにVB₆摂取がフレイルやサルコペニアの発症を抑制する可能性を示唆する疫学的研究が増えている。その可能性を支持する実験的証拠として、VB₆自身のラジカルスキヤベンジャー作用とともに、VB₆の摂取によって酸化ストレスや炎症と関連するimidazole peptidesやNF-κB signaling, P2X7R-NLRP3 inflammasome signalingの変動が報告されている。今後はVB₆摂取のフレイルやサルコペニアに対する効果について病態モデル動物やヒトでの介入試験が必要であ

る。従来から、心疾患やがんなどの生活習慣病に対するVB₆の予防効果に関する論文が数多く発表され、それらメカニズムに関しても多くの研究がある¹⁾⁻³⁾。さらに最近の研究では、心疾患やがんの発症がフレイルのリスクを高めることが示唆されている^{32) 33)}。そのため、VB₆摂取が心疾患やがんの発症を抑制することでフレイルに影響する可能性も視野に入れておく必要がある。PLPが補酵素として関与している代謝経路としてkynurenine代謝、C1代謝、及び硫化水素(H₂S)代謝があり、様々な疾病と密接に関係している。そのため、VB₆摂取がこれらの代謝系を介してフレイルやサルコペニアの発症に影響する可能性についても検討が必要である。

Key words :vitamin B₆, frailty, sarcopenia, imidazole peptides, inflammasome

Graduate School of Integrated Sciences for Life, Hiroshima University, Kagamiyama 1-4-4, Higashi-Hiroshima 739-8528, Japan

Norihisa Kato*, Thanutchaporn Kumrungsee

*Corresponding author

加藤 範久*, タナッチャポーン カムランシー

広島大学大学院統合生命科学研究科, 東広島市鏡山1丁目4-4, 〒739-8528, 日本

* 責任著者

利益相反自己申告: 申請すべきものなし

(2022.4.19 受付)

文 献

- 1) Zhang P, Suda T, Suidasari S, Kumrungsee T, Yanaka N, Kato N (2020) Novel preventive mechanisms of vitamin B₆ against inflammation, inflammasome, and chronic diseases. In 'Molecular Nutrition', ed by Vinood BP. pp. 283-299, Academic Press, NY, USA
- 2) Kumrungsee T, Zhang P, Chartkul M, Yanaka N and Kato N (2020) Potential Role of Vitamin B₆ in Ameliorating the Severity of COVID-19 and Its Complications. *Front Nutr* **7**, 562051
- 3) Kumrungsee T, Zhang P, Yanaka N, Suda T, Kato N (2022) Emerging cardioprotective mechanisms of vitamin B₆: a narrative review. *Eur J Nutr* **61**, 605-613
- 4) Ni Lochlainn M, Cox NJ, Wilson T, Hayhoe RPG, Ramsay SE, Granic A, Isanejad M, Roberts HC, Wilson D, Welch C, Hurst C, Atkins JL, Mendonça N, Horner K, Tuttiett ER, Morgan Y, Heslop P, Williams EA, Steves CJ, Greig C, Draper J, Corish CA, Welch A, Witham MD, Sayer AA, Robinson S (2021) Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment. *Nutrients* **13**, 2349
- 5) Gana W, DeLuca A, Debaq C, Poitau F, Poupin P, Aidoud A, Fougère B (2021) Analysis of the Impact of Selected Vitamins Deficiencies on the Risk of Disability in Older People. *Nutrients* **13**, 3163
- 6) Jayanama K, Theou O, Blodgett JM, Cahill L, Rockwood K (2018) Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum. *BMC Med* **16**, 188
- 7) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, Sasaki S, Three-generation Study of Women on Diets and Health Study Groups (2014) Inverse association between dietary habits with high total antioxidant capacity and prevalence of frailty among elderly Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *J Nutr Health Aging* **18**, 827-839
- 8) Balboa-Castillo T, Struijk EA, Lopez-Garcia E, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P (2018) Low vitamin intake is associated with risk of frailty in older adults. *Age Ageing* **47**, 872-879
- 9) Michelon E, Blaum C, Semba RD, Xue Q-L, Ricks MO, Fried LP (2006) Vitamin and Carotenoid Status in Older Women: Associations With the Frailty Syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **61A**, 600-607
- 10) Le Couteur DG, Blyth FM, Creasey HM, Handelsman DJ, Naganathan V, Sambrook PN, Seibel MJ, Waite LM, Cumming RG (2010) The association of alanine transaminase with aging, frailty, and mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **65**, 712-717
- 11) Vespasiani-Gentilucci U, De Vincentis A, Ferrucci L, Bandinelli S, Incalzi RA, Picardi A (2018) Low Alanine Aminotransferase Levels in the Elderly Population: Frailty, Disability, Sarcopenia, and Reduced Survival. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **73**, 925-930
- 12) Maeda D, Kagiya N, Jujo K, Saito K, Kamiya K, Saito H, Ogasahara Y, Maekawa E, Konishi M, Kitai T, Iwata K, Wada H, Hiki M, Dotare T, Sunayama T, Kasai T, Nagamatsu H, Ozawa T, Izawa K, Yamamoto S, Aizawa N, Yonezawa R, Oka K, Momomura S, Matsue Y (2021) Aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio is associated with frailty and mortality in older patients with heart failure. *Sci Rep* **11**, 11957
- 13) Ono K, Ono T, Matsumata T (1995) The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: the role of vitamin B₆ deficiency. *Clin Nephrol* **4**, 405-408
- 14) Behrouzi P, Grootswagers P, Keizer PLC, Smeets ETHC, Feskens EJM, de Groot LCPGM, van Eeuwijk FA (2020) Dietary Intakes of Vegetable Protein, Folate, and Vitamins B-6 and B-12 Are Partially Correlated with Physical Functioning of Dutch Older Adults Using Copula Graphical Models. *J Nutr* **150**, 634-643
- 15) Grootswagers P, Mensink M, Berendsen AAM, Deen CPJ, Kema

- IP, Bakker SJL, Santoro A, Franceschi C, Meunier N, Malpuech-Brugère C, Bialecka-Debek A, Rolf K, Fairweather-Tait S, Jennings A, Feskens EJM, de Groot LCPGM (2021) Vitamin B-6 intake is related to physical performance in European older adults: results of the New Dietary Strategies Addressing the Specific Needs of the Elderly Population for Healthy Aging in Europe (NU-AGE) study. *Am J Clin Nutr* **113**, 781-789
- 16) Borg ST, de Groot LCPGM, Mijnders DM, de Vries JHM, Verlaan S, Meijboom S, Luiking YC, Schols JMGA (2016) Differences in Nutrient Intake and Biochemical Nutrient Status Between Sarcopenic and Nonsarcopenic Older Adults-Results From the Maastricht Sarcopenia Study. *JAMDA* **17**, 393e401
- 17) Park S-J, Park J, Won CW, Lee HJ (2022) The Inverse Association of Sarcopenia and Protein-Source Food and Vegetable Intakes in the Korean Elderly: The Korean Frailty and Aging Cohort Study. *Nutrients* **14**, 1375
- 18) Migocka-Patrzała M, Elias M (2021) Muscle Glycogen Phosphorylase and Its Functional Partners in Health and Disease. *Cells* **10**, 883
- 19) Suidasari S, Stautemas J, Uragami S, Yanaka N, Derave W, Kato N (2016) Carnosine Content in Skeletal Muscle Is Dependent on Vitamin B₆ Status in Rats. *Front Nutr* **2**, 39
- 20) Suidasari S, Hasegawa T, Yanaka N, Kato N (2015) Dietary supplemental vitamin B₆ increases carnosine and anserine concentrations in the heart of rats. *SpringerPlus* **4**, 280
- 21) Zhao Q, Shen H, Liu J, Chiu C-Y, Su K-J, Tian Q, Kakhniashvili D, Qiu C, Zhao L-J, Luo Z, Deng H-W (2022) Pathway-based metabolomics study of sarcopenia-related traits in two US cohorts. *Aging* **14**, 2101-2112
- 22) Suidasari S, Uragami S, Yanaka N, Kato N (2017) Dietary vitamin B₆ modulates the gene expression of myokines, Nrf2-related factors, myogenin and HSP60 in the skeletal muscle of rats. *Exp Ther Med* **14**, 3239-3246
- 23) Cai Z, Liu D, Yang Y, Xie W, He M, Yu D, Wu Y, Wang X, Xiao W, Li Y. (2022) The role and therapeutic potential of stem cells in skeletal muscle in sarcopenia. *Stem Cell Res Ther* **13**, 28
- 24) Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS (2014) Regulation of satellite cell function in sarcopenia. *Front Aging Neurosci* **6**, 246
- 25) Komaru T, Yanaka N, Kumrungsee, T (2021) Satellite Cells Exhibit Decreased Numbers and Impaired Functions on Single Myofibers Isolated from Vitamin B₆-Deficient Mice. *Nutrients* **13**, 4531
- 26) Kumar A, Kumar Y, Sevak JK, Kumar S, Kumar N, Gopinath SD (2020) Metabolomic analysis of primary human skeletal muscle cells during myogenic progression. *Sci Rep* **10**, 11824
- 27) Panicucci C, Raffaghello L, Bruzzone S, Baratto S, Principi E, Minetti C, Gazzero E, Bruno C (2020) eATP/P2X7R Axis: An Orchestrated Pathway Triggering Inflammasome Activation in Muscle Diseases. *Int J Mol Sci* **21**, 5963
- 28) Dubuisson N, Versele R, Davis-López de Carrizosa MA, Selvais CM, Brichard SM, Abou-Samra M (2021) Walking down Skeletal Muscle Lane: From Inflammasome to Disease. *Cells* **10**, 3023
- 29) Peterson JM, Bakkar N, Guttridge DC (2011) Chapter four - NF-κB Signaling in Skeletal Muscle Health and Disease. *Curr Top Dev Biol* **96**, 85-119
- 30) Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, Kushiya H, Suidasari S, Hatakeyama M, Imura H, Kato N, Suda T (2016) Vitamin B₆ prevents IL-1 beta protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem* **291**, 24517-24527
- 31) Thériault O, Poulin H, Thomas GR, Friesen AD, Al-Shaqha WA, Chahine M (2014) Pyridoxal-5'-phosphate (MC-1), a vitamin B₆ derivative, inhibits expressed P2X receptors. *Can J Physiol Pharm* **92**, 189-196
- 32) Fernandes J, Gomes CDS, Guerra RO, Pirkle CM, Vafaei A, Curcio CL, de Andrade AD (2021) Frailty syndrome and risk of cardiovascular disease: Analysis from the International Mobility in Aging Study. *Arch Gerontol Geriatr* **92**, 104279
- 33) Chen X, Mao G, Leng SX (2014) Frailty syndrome: an overview. Clinical interventions in aging. *Clin Interv Aging* **9**, 433-441