

トピックス

Triage theory とビタミン —ビタミン K を中心に—

Triage theory and vitamins - with a focus on vitamin K

はじめに

トリアージ (triage) という言葉は通常、災害時において医療スタッフや医薬品などの医療資源が限られる場合、重傷度や治療緊急度に応じた傷病者の振り分け、治療や搬送の優先順位を決定するものとして使われるが、本来災害に限定した言葉ではない。英辞郎 web を見ると、災害時の用法に加えて、「少ない資源で最大の効果を挙げるための配分を決定する仕組み」との意味も挙げられている (<https://eow.alc.co.jp/search?q=triage>)。Merriam-Webster においても、“the assigning of priority order to projects on the basis of where funds and other resources can be best used, are most needed, or are most likely to achieve success”, すなわち「複数のプロジェクトについて、どの分野で資金やその他資源が有効活用され、最も必要とされ、成果を上げる可能性が高いのかに基づいて、優先順位を設定すること」と書かれており、資源の配分に関する言葉である。

さてビタミンなど微量栄養素に関しても、triage theory という概念が提唱されている。これは、University of California, Berkley の Ames によって提唱されたものであり¹⁾²⁾、ビタミンと健康・疾患リスクの関係を考える上で、非常に示唆に富むものと思われるが、わが国ではあまり紹介されていない。我々の調べた範囲では、遺伝子多型に関する総説の中で、香川により取り上げられているものしか見いだすことができなかった³⁾、トピックスとして紹介することとした。なおこの説については、ビタミン K を例に挙げて述べている論文が最も多いので、本稿においてもビタミン K を中心に述べる。

Triage theory とは

以下の3点は、triage theory における、基本的な考え方である¹⁾。

- ・ビタミン・ミネラル (V/M) 欠乏・不足によって、すべてのタンパク質・酵素が、同様には影響されない。

- ・短期的な生存のためには、すべての V/M が必要というわけではない。

- ・各ライフステージにおいて、健全な加齢のためには、適切な V/M 栄養状態が必要である。

Triage theory によると、V/M は生体内において、タンパク質の補因子として多くの役割を果たしている。しかし V/M の供給が限られている場合、V/M は短期的な生存や種の維持に必須なタンパク質に優先的に配分され、短期的には生存に必須ではない役割が犠牲となる。これは進化の過程において獲得されたものである。短期的生存に必須ではないタンパク質は、長期的な加齢変化からの防御などの役割を担っており、このことが長期的には、慢性疾患・加齢に伴う疾患などのリスクになる。

Ames は、短期的生存に必須のタンパク質を、survival enzymes/proteins, 加齢変化からの防御に有用なタンパク質を、longevity proteins と呼んでいる。生存に必須かどうかに関しては、そのタンパク質に関して、ノックアウトマウス (KO) マウスが胎生致死であるかどうかや、ヒトでの遺伝子変異による遺伝性疾患に関するデータが、判断基準にされている。

上記のようなタンパク質の分類に基づき、ビタミンが2種類に分類されている。最初のグループは、survival にも longevity にも関わるビタミンであり、上記のように、供給が十分ではない場合、triage による分配を受ける。2つ目のグループは、survival への関与は薄いですが、longevity に関わるビタミンであり、例として抗酸化ビタミンが挙げられる。

ビタミン K と Triage theory

Ames は、鉄や亜鉛は極めて多数の作用に関わり、解析が容易ではないが、ビタミン K 依存性タンパク質は、比較的限られているとして、主にビタミン K を例に挙げて、考察が行われている¹⁾⁴⁾。

ビタミン K の最も基本的な役割は、 γ -carboxylase の補酵素として、血液凝固因子のうち4つのもの(第II・

VII・IX・X因子)において、グルタミン酸残基(Glu)に新たにカルボキシ基を導入して、 γ -カルボキシグルタミン酸(Gla)残基化することであり、この反応の結果、これら血液凝固因子はカルシウムイオン結合能を獲得し、血液凝固因子として作用し得るようになる。したがって、重症のビタミンK欠乏症においては、血液凝固因子の作用不全の結果、出血傾向が起こる。

ビタミンK依存性にGla化されるビタミンK依存性タンパク質は、血液凝固因子の他にも存在する。オステオカルシンは、骨の基質タンパク質としては、コラーゲンに次いで豊富なものであり、ビタミンK依存的にGla化される。ビタミンK不足は骨折のリスクであり⁵⁾、十分Gla化されていないオステオカルシン(undercarboxylated osteocalcin: ucOC)の血液中濃度高値は、骨におけるビタミンK不足を表し、臨床的に骨粗鬆症診療において、臨床検査として用いられている⁵⁾。Matrix Gla protein (MGP)は血管や骨に存在する、血管の石灰化抑制作用を持つタンパク質であり、ビタミンKに依存する γ -carboxylaseによってGla化されて、活性型となる⁶⁾。

これらビタミンK依存性タンパク質に関して、遺伝子欠損マウスが作成されており、彼らはそれらを、胎生致死のものと、そうではないものに分類している。例を挙げると、血液凝固因子のKOマウスは致死性であるが、オステオカルシンKOマウスは骨の異常、MGP KOマウスは血管石灰化をきたしたが、胎生致死ではなかった¹⁾⁴⁾。すなわちビタミンKの供給が十分とはいえなかった場合、血管の石灰化抑制作用などが犠牲になり、生存に必須の肝臓での凝固因子のGla化に供給されるとして、*triage theory*の例証としている。

消化管から吸収されたビタミンKは、まず肝臓に運ばれ、その後血管や骨に送られる。従ってビタミンKの供給が限られている状況では、生存に必須の、肝臓における血液凝固因子のGla化に優先的に使われることになる。

セレンに関しても、*triage theory*の例として取り上げられている⁷⁾。生体内のセレンは、selenocysteineとしてタンパク質に取り込まれ、selenoproteinとして作用する。ビタミンKの項で述べた基準に基づき、selenoproteinが分類され、5つのものが生存に必須、7つのものがそれ以外とされた。セレンを末梢組織に輸送するselenoprotein Pは前者、glutathione peroxidase 3(血漿中グルタチオンペルオキシダーゼ)は、後者の例として挙げられている。

ビタミン不足と Triage theory

ビタミン欠乏(deficiency)は、脚気(ビタミンB₁)や、

くる病・骨軟化症(ビタミンD)など、特徴的な症状を伴う欠乏症をもたらす。各ビタミンに特徴的な、欠乏症を起こすが、これらは現在の日本ではおおむね克服されたものとして、健康増進におけるビタミンの重要性が軽視されがちである。

欠乏より軽度の不足(insufficiency)においては、これら欠乏症は起こらないが、種々の疾患への潜在的リスクが増大する。しかし不足におけるリスク増大は、あくまで集団の調査から明らかとなるものであり、欠乏のように、各個人において外見上の異常は伴わないので、その意義が十分認識されにくい⁸⁾⁹⁾。

ビタミンの欠乏者は少ないとしても、ビタミン不足者は極めて多いと考えられ、ビタミン不足回避に必要なビタミン量は、ビタミン欠乏予防に必要な量より、はるかに大きい。すなわち、生活習慣病や加齢に伴う疾患の予防におけるビタミンの役割は、今後益々大きくなるものと考えられる。本稿において紹介した*triage theory*は、ビタミン不足と慢性疾患リスクの関係を考える上での背景として、興味あるものと思われる。*Triage theory*は興味深い考え方ではあるが、すべてのビタミンに該当するものではない。重症の欠乏と、より軽度の不足の疾患リスクの両面が問題になるビタミンに関しては、妥当なものと思われる。

ビタミンの必要量を論じる場合、短期的生存に必要な量に基づくのか、慢性疾患のリスク上昇回避に基づくのかによって、結果は大きく異なる。例えばビタミンCの場合、壊血病予防であれば1日10 mg/日程度で足りるが、日本人の食事摂取基準(2020年版)においては、抗酸化作用に基づいて、12歳以上の推奨量は100 mg/日とされている¹⁰⁾。

おわりに

*Triage theory*は、ビタミン欠乏よりも軽度のビタミン不足において、種々の疾患リスクが増加することを説明するのに、非常に興味深い仮説であると考えられるが、ビタミンの分野ではあまり知られていないように思われたので、トピックスとして紹介した。

Key words :*triage theory, vitamin K, survival proteins, longevity proteins, vitamin insufficiency*

¹Faculty of Nutrition, Kobe Gakuin University

²Research Support Center, Shizuoka General Hospital

³Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

⁴Department of Nutrition, Graduate School of Human Life

and Ecology, Osaka Metropolitan University

Kiyoshi Tanaka^{1,2}, Misora Ao³, Akiko Kuwabara⁴

¹ 神戸学院大学 栄養学部

² 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

³ 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部

⁴ 大阪公立大学大学院 生活科学研究科 食栄養学分野

田中 清^{1,2}, 青 未空³, 榎原 晶子⁴

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2022.10.11 受付)

文 献

- 1) Ames BN (2018) Prolonging healthy aging: Longevity vitamins and proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* **115**, 10836–10844
- 2) Ames BN (2022) Musings in the twilight of my career. *Free Radic Biol Med* **178**, 219–225
- 3) 香川靖雄 (2021) 遺伝子多型によるビタミンの不足と対策. 生化学 **93**, 109–116
- 4) McCann JC, Ames BN. Vitamin K (2009) an example of triage theory: is micronutrient inadequacy linked to diseases of aging? *Am J Clin Nutr* **90**, 889–907
- 5) Kuwabara A, Uenishi K, Tanaka K (2021) Vitamin K intake and health, consideration from the epidemiological studies. *J Clin Biochem Nutr* **69**, 111–121
- 6) Shioi A, Morioka T, Shoji T, Emoto M(2020) The inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification. *Nutrients* **23**, 583. doi: 10.3390/nu12020583.
- 7) McCann JC, Ames BN (2011) Adaptive dysfunction of selenoproteins from the perspective of the triage theory: why modest selenium deficiency may increase risk of diseases of aging. *FASEB J* **25**, 1793–814
- 8) Tanaka K, Ao M, Kuwabara A (2020) Insufficiency of B vitamins with its possible clinical implications. *J Clin Biochem Nutr* **67**, 19–25
- 9) 田中清 (2019) ビタミン不足の臨床的・社会的意義に関する研究. ビタミン **93**, 325–333
- 10) 厚生労働省 日本人の食事摂取基準(2020年版) <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>