

トピックス

ビタミン C と呼吸器疾患

Vitamin C and respiratory diseases

世界保健機関 (WHO) によると、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) や呼吸器系がんは、死亡原因の上位である¹⁾。それに関連して、世界で毎年 800 万人以上が、たばこを原因として亡くなっている²⁾。喫煙は、COPD や肺がんに対し、予防可能な最大のリスク因子である。よって本稿では、主に喫煙を原因とする呼吸器疾患に焦点を当てて、ビタミン C の位置づけを概説する。

これまでに当研究グループでは、ヒトと同様にビタミン C 合成能を欠損した遺伝子改変マウスを用い、たばこ煙曝露実験を行った³⁾。その結果、喫煙は COPD の病理変化である肺気腫 (肺胞の破壊による気腔の拡大) を引き起こすが、予めビタミン C を十分に摂取することでその予防効果がみられた³⁾。また、ビタミン C を不足させてたばこ煙曝露により肺気腫を生じさせた上で、ビタミン C 投与の効果を検討した⁴⁾。その結果、ビタミン C を十分与えた群では、壊れた肺胞の修復がみられた一方、ビタミン C 不足群では肺胞の破壊が進行した⁴⁾。臨床的な効果については、COPD 患者でビタミン C 摂取の効果を検討した試験のメタアナリシスが 2022 年に報告された⁵⁾。結果、COPD 患者でビタミン C を毎日 400 mg 以上摂取した群では、呼吸器機能 [FEV1% (forced expiratory volume in one second) および

FEV1/FVC (forced vital capacity)] に有意な改善がみられた⁵⁾。よって、臨床的にもビタミン C 摂取による COPD への効果が示された。酸化損傷の減少が作用機序の一つと考えられる。COPD 患者では血中ビタミン C 濃度が健常者より低くなりやすいこと⁶⁾からも、ビタミン C の十分な摂取が望まれる。また、日本人の食事摂取基準 (2020 年版) には、喫煙者は非喫煙者よりもビタミン C の必要性が高いことが記載されている⁷⁾。

さらに、血中ビタミン C 濃度と呼吸器疾患の関連について、ヨーロッパでの前向きコホート研究の結果が 2019 年に報告された⁸⁾。呼吸器疾患を罹患していない成人男女約 2 万人を対象に約 20 年追跡調査し、血中ビタミン C 濃度により四分位 [Q1 : 平均 28 μ M (3–41 μ M, N=5068), Q2 : 平均 49 μ M (42–54 μ M, N=4849), Q3 : 平均 60 μ M (54.1–66 μ M, N=4868), Q4 : 平均 79 μ M (66–242 μ M, N=4554)] に区分して呼吸器疾患発症との関連性を調べた。その結果、Q4 の群では、Q1 の群より呼吸器疾患全般 (肺がんを除く) の発症リスクが低かった (HR 0.85; 95%CI: 0.77–0.95) (図 1)。肺がん発症リスクに対しては、Q4 の群では Q1 と比べて 43% 低かった (HR 0.57; 95%CI: 0.41–0.81)。特に、非喫煙者では血中ビタミン C 濃度が高い群では肺がん発症率および死亡率が顕著に低かった。肺炎でも、Q4 の群

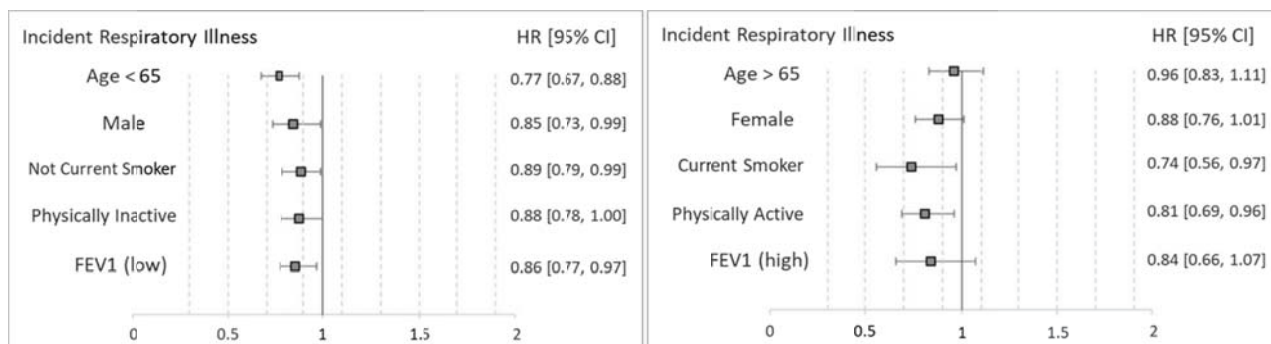


図 1 血中ビタミン C 濃度が、最も低い群 (平均 28 μ M) と最も高い群 (平均 79 μ M) での呼吸器疾患発症リスクの比較。HR : hazard ratio, 95%CI: confidence interval. (文献 8 より引用、一部改変)

では Q1 と比べて発症率が低かった (HR 0.70; 95%CI: 0.59–0.83)。この論文の著者らは、血中ビタミン C 濃度は、呼吸器疾患のリスクを判定するのに利用できるのではないかと述べている⁸⁾。一方で、米国で 50 歳以上の男性医師を対象にビタミン C 500 mg/day またはプラセボを摂取した群でがん発症率を平均 8 年追跡調査した試験では、ビタミン C 摂取は肺がん発症率に影響しなかった⁹⁾。2023 年現在、非小細胞肺癌患者を対象に高濃度ビタミン C 投与と化学療法および放射線療法の併用による治療効果について臨床試験が進行中であり、今後さらなる研究成果が期待される。

さらに、妊娠中の喫煙に対して、出生児の気道機能に対する母体のビタミン C 摂取の効果が報告されている¹⁰⁾。妊娠中の喫煙は、胎盤の血流低下、未熟児や子宮内胎児発育遅延、出生時死亡のリスク増加、生まれた子供の喘息や喘鳴、他さまざまな疾患への罹患リスク増加につながる。しかしながら、50%以上の喫煙者は妊娠中でも喫煙を続けてしまう。そのような喫煙をやめられない妊婦を対象とした研究が米国から報告されている。喫煙をやめられない妊婦を対象にビタミン C 500 mg/day 摂取群またはプラセボ摂取群に分け、出生児の呼吸機能の検査を行った。出生後 3 か月¹¹⁾、12 か月¹²⁾、5 年¹⁰⁾時点での評価がそれぞれ報告された。結果、出生児の努力呼気流量はプラセボ群と比べてビタミン C 摂取群で有意に高値を示した。また、評価を行った全ての時点で同様に差がみられた^{10)–12)}。さらに、出生児の喘鳴の発症率は、ビタミン C 摂取群の方が低かった¹⁰⁾。よって、妊娠中のビタミン C 摂取は、喫煙による出生児の有害事象を軽減する可能性がある。そのメカニズムとして、同じ研究グループから、妊娠中の喫煙による胎盤の DNA メチル化変化に対するビタミン C 摂取の作用が報告されている¹³⁾。妊婦を対象に、プラセボ摂取の喫煙者、ビタミン C 摂取の喫煙者、および非喫煙者の群に分け、それぞれ胎盤組織の DNA メチル化を比較した。その結果、喫煙により、胎盤機能や出生児の呼吸機能に関連するシグナル系において DNA メチル化や遺伝子発現に変化がみられたが、ビタミン C 摂取により軽減されることが示された¹³⁾。つまり、ビタミン C 摂取による胎盤の DNA メチル化調節作用が出生児の呼吸器機能に作用するメカニズムの一つと考えられる。

近年は、従来の紙巻きたばこに代わり、加熱式たばこが普及している。しかし、加熱式たばこの健康への影響は未だ分かっていないことが多い。我々は、加熱式たばこエアロゾル抽出液を用いて肺上皮細胞に曝露した時の DNA メチル化変化を *in vitro* 実験により検証

した¹⁴⁾。そして、加熱式たばこも DNA メチル化を変化させるリスクがあることを明らかにした。DNA メチル化変化は、紙巻きたばこの喫煙が原因となる疾患の発症メカニズムの一つとして知られる¹⁵⁾。加えて、PM2.5 などによる大気汚染も呼吸器系組織の DNA メチル化へ影響することが分かっている¹⁶⁾。今後、加熱式たばこや電子たばこのような新たなリスク因子や地球規模で進行する大気汚染などによる生体への影響に対して、エビデネティックな作用を含むビタミン・バイオフィクターの関わりを注視していきたい。

Key words : vitamin C, smoking, COPD, lung cancer, DNA methylation

Research Team for Functional Biogerontology, Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo 173-0015, Japan

Ayami Sato, Akihito Ishigami

東京都健康長寿医療センター研究所 老化制御研究チーム
佐藤 綾美, 石神 昭人

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2023.9.29 受付)

文 献

- 1) WHO, The top 10 causes of death, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (2023-09-27)
- 2) WHO, Tobacco, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco> (2023-09-27)
- 3) Koike K, Kondo Y, Sekiya M, Sato Y, Tobino K, Iwakami S, Goto S, Takahashi K, Maruyama N, Seyama K, Ishigami A (2010) Complete lack of vitamin C intake generates pulmonary emphysema in senescence marker protein-30 knockout mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **298**(6), L784–792
- 4) Koike K, Ishigami A, Sato Y, Hirai T, Yuan Y, Kobayashi E, Tobino K, Sato T, Sekiya M, Takahashi K, Fukuchi Y, Maruyama N, Seyama K (2014) Vitamin C prevents cigarette smoke-induced pulmonary emphysema in mice and provides pulmonary restoration. *Am J Respir Cell Mol Biol* **50**(2), 347–357
- 5) Lei T, Lu T, Yu H, Su X, Zhang C, Zhu L, Yang K, Liu J (2022) Efficacy of vitamin C supplementation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **17**, 2201–2216
- 6) Kodama Y, Kishimoto Y, Muramatsu Y, Tatebe J, Yamamoto Y, Hirota N, Itoigawa Y, Atsuta R, Koike K, Sato T, Aizawa K,

- Takahashi K, Morita T, Homma S, Seyama K, Ishigami A (2017) Antioxidant nutrients in plasma of Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma-COPD overlap syndrome and bronchial asthma. *Clin Respir J* **11**(6), 915–924
- 7) 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>
- 8) Myint PK, Wilson AM, Clark AB, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT (2019) Plasma vitamin C concentrations and risk of incident respiratory diseases and mortality in the European Prospective Investigation into Cancer-Norfolk population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* **73**(11), 1492–1500
- 9) Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, Bubes V, Manson JE, Sesso HD, Buring JE (2009) Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* **301**(1), 52–62
- 10) McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, Harris J, Vuylsteke B, Cunningham M, Tiller C, Stewart J, Schilling D, Brownsberger J, Titus H, MacDonald KD, Gonzales D, Vu A, Park BS, Spindel ER, Morris CD, Tepper RS (2023) Effect of vitamin C supplementation for pregnant smokers on offspring airway function and wheeze at age 5 years: follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* **177**, 16–24
- 11) McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, Schilling D, Tiller C, Vuylsteke B, Scherman A, Jackson K, Haas DM, Harris J, Schuff R, Park BS, Vu A, Kraemer DF, Mitchell J, Metz J, Gonzales D, Bunten C, Spindel ER, Tepper RS, Morris CD (2019) Oral vitamin C (500 mg/d) to pregnant smokers improves infant airway function at 3 months (VCSIP). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* **199**(9), 1139–1147
- 12) McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, Schilling D, Tiller C, Vuylsteke B, Scherman A, Jackson K, Haas DM, Harris J, Park BS, Vu A, Kraemer DF, Gonzales D, Bunten C, Spindel ER, Morris CD, Tepper RS (2020) Vitamin C to pregnant smokers persistently improves infant airway function to 12 months of age: a randomised trial. *Eur Respir J* **56**, 1902208
- 13) Shorey-Kendrick LE, McEvoy CT, O'Sullivan SM, Milner K, Vuylsteke B, Tepper RS, Haas DM, Park B, Gao L, Vu A, Morris CD, Spindel ER (2021) Impact of vitamin C supplementation on placental DNA methylation changes related to maternal smoking: association with gene expression and respiratory outcomes. *Clin Epigenetics* **13**, 177
- 14) Sato A, Ishigami A (2023) Effects of heated tobacco product aerosol extracts on DNA methylation and gene transcription in lung epithelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol* **475**, 116637
- 15) Gao X, Jia M, Zhang Y, Breitling LP, Brenner H (2015) DNA methylation changes of whole blood cells in response to active smoking exposure in adults: a systematic review of DNA methylation studies. *Clin Epigenetics* **7**, 113
- 16) Rider CF, Carlsten C (2019) Air pollution and DNA methylation: effects of exposure in humans. *Clin Epigenetics* **11**, 131