

## トピックス

## 慢性疾患リスクを考慮したビタミンのバイオマーカーの位置づけ

## Evaluation of biomarkers for vitamins considering the chronic diseases risk

## はじめに

エネルギーや栄養素の摂取量に関して、わが国では日本人の食事摂取基準が定められており、5年ごとに改定される。2020年版が現行のものであり、現在2025年版の策定作業が進められている。日本人の食事摂取基準は、以前は日本人の栄養所要量と呼ばれ、栄養素の欠乏症と過剰症回避を目指すものであった。しかし、がん・心疾患・脳血管疾患など、慢性疾患が日本人の死亡原因の上位を占めるようになり、2005年版以降日本人の食事摂取基準に名称が改められ、生活習慣病の予防や重症化予防が考慮されるようになった。さらに高齢化社会の急速な進展に伴い、加齢に伴う疾患が非常に重要なものとなり、2020年版ではフレイル予防が取り入れられた<sup>1)</sup>。

アメリカの Dietary Reference Intakes (DRIs) も、基本的に欠乏・過剰の回避に基づくものであったが、2017年に慢性疾患に基づいた DRIs 策定のガイドライン(以下「慢性疾患の DRIs」と略す)が発表され<sup>2)</sup>、その経緯を詳しく述べた論文も発表されており<sup>3)</sup>、従来の指標に加えて、慢性疾患のリスク低減を目指す Chronic Disease Risk Reduction Intake (CDRR) という指標が提言されている。2019年にはナトリウム・カリウムの DRIs が発表され、その中で、ナトリウム・カリウムの慢性疾患リスク低減摂取量 (CDRR) が示されている。これはおそらく、上記ガイドラインに基づいた策定の各論第1弾という位置づけだと考えられる<sup>4)</sup>。これらの中で、ビタミンのバイオマーカーに関して、重要なコンセプトが示されているので紹介する。

## バイオマーカーについて

NIH (National Institute of Health) はバイオマーカー (biomarkers) を、血液・尿などの試料であり、生理的過程・病的過程・治療介入に対する反応などを表すものとしている<sup>5)</sup>。バイオマーカーという言葉は決して栄養状態を表すものに限らないので、厳密には nutritional

biomarkers と呼ぶべきところだが、海外の文献でもこの点に一言言及した後は、単に biomarkers としているものが多く、本稿でもバイオマーカーという用語を用いる。またバイオマーカーは栄養素全般にわたるものであるが、本稿においてはビタミンのバイオマーカーについて述べる。

## ビタミン欠乏とビタミン不足

慢性疾患におけるビタミンのバイオマーカーを考察するには、ビタミン不足による疾患リスクが密接に関連するので、最初にこの点を述べる。ビタミン欠乏により、くる病・骨軟化症(ビタミンD)や脚気(ビタミンB<sub>1</sub>)のように、特徴的な症状を伴う欠乏症が起こる。これら重症の欠乏症は、日本ではおおむね克服されたと考えられており、そのため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が、決してそうではない。欠乏 (deficiency) 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<sup>6)</sup>。

これら慢性疾患の診断・予防・治療はリスクに基づいて行われる。すなわち血圧や血清LDLコレステロール濃度が基準値を超えた場合、心血管疾患のリスクが高まるが、基準値を超えたら必ず疾患を発症するのではなく、遺伝的素因など他の要因も大きく影響する。またこれら疾患の発症において、栄養・運動などの生活習慣改善は大きな意義を持つ。すなわち現代の栄養学においては疾患リスクを低減させることが重要であり、健康増進・疾患予防におけるビタミンの役割やバイオマーカーの意義も、このような観点から考察する必要がある。不足回避のために必要なビタミン摂取量は、欠乏回避に必要なビタミン量よりはるかに多い。ビタミンの必要量は、欠乏回避・不足回避など何を指標にするのかによって大きく異なる。

## 慢性疾患に基づいた DRIs 策定の必要性

本稿はアメリカの慢性疾患の DRIs の詳細を述べるものではないので、その概略のみ示す。従来の欠乏・過剰の理論だけでは語れないので、新たな理論の構築が必要だが、欠乏・過剰は現在でも重要であり、決して従来のものを置き換えるのではないという、基本的立場がまず述べられている<sup>2)</sup>。

慢性疾患の DRIs は、そもそも基本的な考え方が欠乏・過剰回避の DRIs とは全く異なっている。図1は、日本人の食事摂取基準における指標の概念図であり、図の左半分は栄養素摂取量と欠乏のリスクを表す。なお目標量は生活習慣病の発症予防を目指す指標であるが、生活習慣病の発症には、複数の栄養素が関連し、また非栄養性因子も関与するため、単一の栄養素と不足リスクを示すこの概念図には合致せず、この図には示すことができない。なお目標量と完全には同一ではないが、CDRR は目標量に近い概念である。

横軸は習慣的摂取量、縦軸は不足のリスクであり、0 から 1 の範囲に分布する。すなわち欠乏回避のためには当該栄養素は必須であり、十分量摂取していれば欠乏症は起こらないが、摂取量があるレベルを下回る

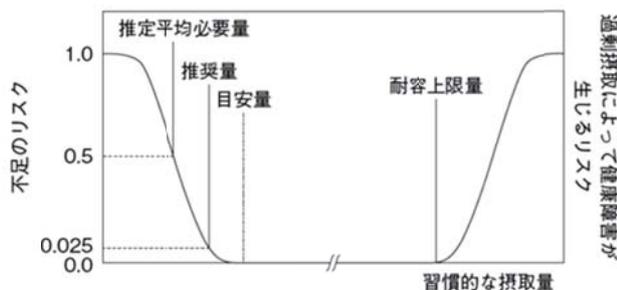


図1 日本人の食事摂取基準 2020 年版における指標  
文献1より改変引用。

と欠乏症は誰にでも起こる。

これに対し、慢性疾患においては、適切な栄養素レベルであることは、望ましいが必須ではない(表1)。慢性疾患は、遺伝的背景や栄養以外の環境要因の関与など、多くの要因が複合的に関連して発症するので、当該栄養素の摂取量が不適切であっても、慢性疾患は誰にでも起こるわけではない。したがって縦軸は0から1の分布ではなく、疾患発症のリスクは低リスクから高リスクまで連続的に分布し、欠乏回避におけるような閾値はない。

## 慢性疾患の DRIs におけるバイオマーカーの位置づけ

慢性疾患の DRIs においてまず、「慢性疾患に基づいた DRIs の確立のために最も理想的なアウトカムは、当該慢性疾患そのものである」という基本原則が述べられている<sup>2)</sup>。アウトカムは、ヒト対象研究における介入効果を示し、真のアウトカムと代替(surrogate)アウトカムに分けられる。例えば心血管疾患を真のアウトカムとすれば、血圧やLDL コレステロールが代替アウトカムである。慢性疾患の DRIs では、慢性疾患そのものが最も望ましいアウトカムであるという基本原則を示したうえで、「当該慢性疾患を目標とした surrogate marker (代替マーカー) を考慮することもできる」と述べられている。ただし代替マーカーは「目的に合致した必要条件を満たす必要がある」とも記されている<sup>2)4)</sup>。

慢性疾患の代替アウトカムとしてバイオマーカーを用いるための、具体的な必要条件として、(1)分析方法がきちんと検証されている、(2) surrogate marker の疾患の発症に対する因果関係が示されている、(3) surrogate marker は対象集団において疾患と有意な関連を示す、(4) 栄養介入に対し、再現性をもってアウトカムと並行して変動する、(5) 栄養介入が疾患に及ぼす影響のか

表1 欠乏・充足の DRIs と慢性疾患の DRIs の相違点

	欠乏・過剰のDRIs	慢性疾患のDRIs
栄養素は必須か?	○	× 望ましいが必須ではない
誰にでも起こるか?	○	×
縦軸は0~1か?	○	×
閾値はあるか?	○	× リスクゼロはない
栄養以外の関与はあるか?	×	○ 遺伝的背景・環境など

なりの部分が, surrogate marker の変動で説明できるなどが挙げられている.

バイオマーカーは, exposure · status · function の3つに分類され, 図2にバイオマーカーの分類, 位置づけを示す. exposure としては例えば栄養素摂取量, status としては血液・尿中の栄養素濃度などが該当し, function は, その栄養素の機能状態を表すものである. function のバイオマーカーのうち, 健康状態や臨床的(真の)アウトカムとの関連に関して十分なエビデンスのあるものを surrogate biomarker とし(実線), エビデンスが強いとは言えないものを intermediate biomarkers としている(破線)<sup>2)4)</sup>.

### ビタミンのバイオマーカー

このようなコンセプトの応用例として, ビタミンDとビタミンB<sub>1</sub>を挙げ, 最後に特殊例としてビタミンCを取り上げる. なお慢性疾患のDRIsにこれらビタミンが取り上げられているのではなく, あくまで筆者の私見として例示するものである.

### ビタミンD

ビタミンDの場合, 食品からのビタミンD摂取量や日照量が exposure と考えられる(図3). ビタミンD栄養状態の最も良い指標は, 血清 25-hydroxy vitamin D [25(OH)D] 濃度であり, これが status となる. 近年ビタミンDは, カルシウム・骨代謝作用だけではなく, 細胞分化促進作用, 免疫系への作用など種々の作用を有することが知られており, ビタミンD不足は, 大腸がん, 自己免疫疾患など, 多くの疾患リスクとなることが報告されている<sup>7)</sup>. しかし日本人の食事摂取基準やアメリカのDRIsにおいて, 策定の根拠となっているのはカルシウム・骨代謝作用であり, 骨折リスクが考慮されている<sup>1)</sup>.

ビタミンD不足においては, 血清カルシウム濃度維持のため, 血清副甲状腺ホルモン(PTH)分泌が亢進するので, 血清PTH濃度は, ビタミンD栄養状態のfunctionのマーカーとなり得る. ビタミンD不足による骨折リスクは, かなりの部分が二次性副甲状腺機能

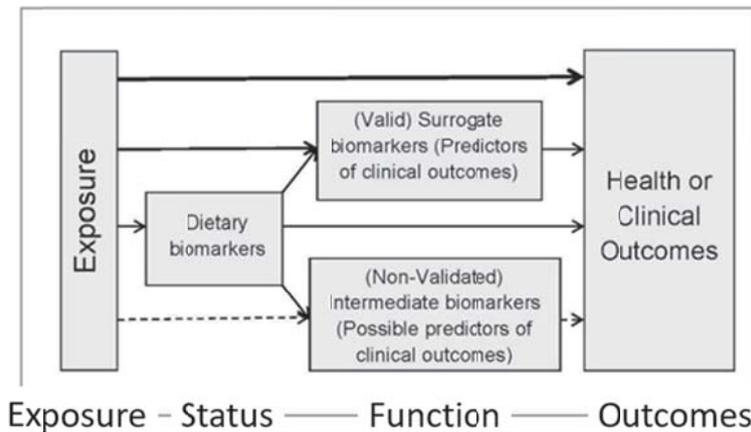


図2 バイオマーカーの分類・位置付け  
文献より一部改変引用 (CC-BY-SA-4.0 のライセンスによる).

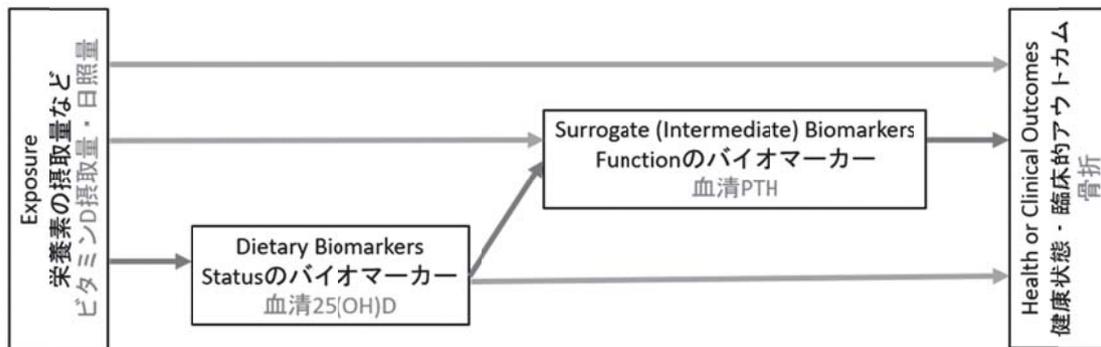


図3 ビタミンDのバイオマーカー

充進症によると考えられており<sup>7)</sup>、健康状態や臨床的(真の)アウトカムとの関連との関連についてエビデンスがあるので、surrogate biomarker となり得ると考えられる。

### ビタミンB<sub>1</sub>

ビタミンB<sub>1</sub>の場合、摂取量がexposureである(図4)。血液中ビタミンB<sub>1</sub>のほとんどは、赤血球内に存在することから、血漿ではなく、赤血球ビタミンB<sub>1</sub>濃度が評価に用いられ、これがstatusである。わが国では、検体処理の容易さから、全血中ビタミンB<sub>1</sub>濃度が用いられるが、赤血球ビタミンB<sub>1</sub>濃度と同等の意義を持つ。functionとしては、赤血球トランスケトラーゼ活性係数( $\alpha$ ETK)が用いられる<sup>8)</sup>。これはビタミンB<sub>1</sub>添加前後で酵素活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、ビタミンB<sub>1</sub>欠乏状態と判定するものである。 $\alpha$ ETKが、組織中の他のビタミンB<sub>1</sub>依存性酵素の状態を100%反映するという確証はないが、 $\alpha$ ETKが低下していれば、おそらく他のビタミンB<sub>1</sub>依存性酵素活性も低下しているだろうという推測はできるで

あろう。例えばビタミンB<sub>1</sub>欠乏によりピルビン酸脱水素酵素活性が低下し、ピルビン酸からアセチルCoAへの代謝が障害され、ATP産生が著しく低下することになる。ATP産生低下がビタミンB<sub>1</sub>欠乏症における病態の最も重要な病態なので、 $\alpha$ ETKはビタミンB<sub>1</sub>に関して代替マーカーと言えると考えられる。

### ビタミンC

ビタミンCに関しては、statusは血漿ビタミンC濃度だが(図5)、functionを表す適切なバイオマーカーがないという特質がある<sup>9)10)</sup>。このため、欧州食品安全機関(European Food Safety Authority; EFSA)など、各国のDRIsは、血漿ビタミンC濃度と疾患の関係から定められている<sup>10)</sup>。

### まとめ

欠乏・過剰の栄養学と、慢性疾患予防のための栄養学では、理論的枠組みが大きく異なる。慢性疾患のリスク軽減のためのビタミンの必要量を検討する場合、アメリカのDRIsにおいて述べられているように、疾

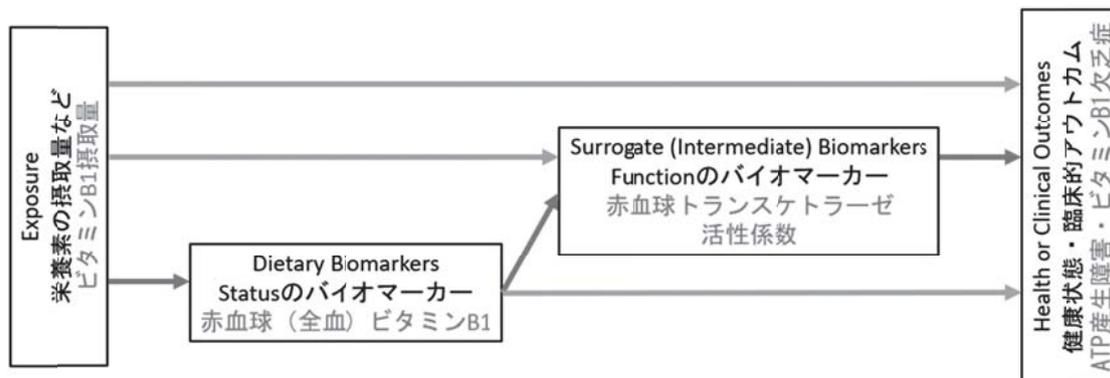


図4 ビタミンB<sub>1</sub>のバイオマーカー

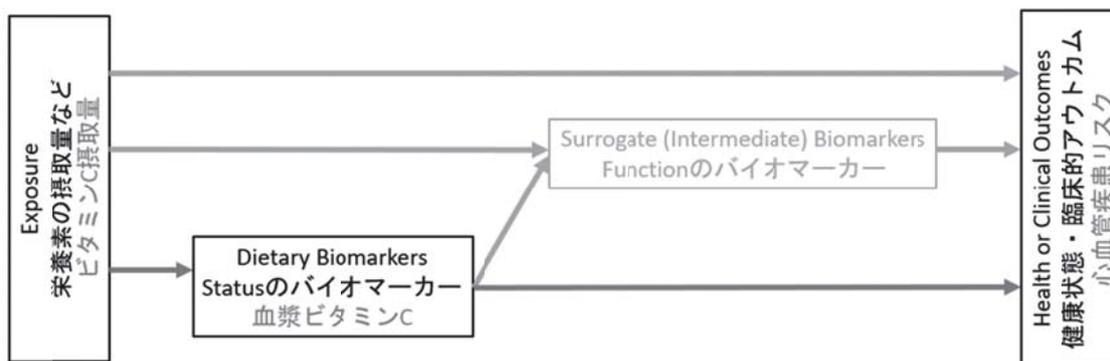


図5 ビタミンCのバイオマーカー

患そのものをアウトカムにできれば最善だが、それが困難なことも多く、その場合代替アウトカムとして、バイオマーカーを用いることになる。微量栄養素の中でも、多量ミネラルの場合、厳密なホメオスタシス機構により、血液中濃度が調節されているので、ナトリウム・カリウム・カルシウム摂取量が増えても、それらの血液中濃度は変化しないのに対し、ビタミンは特にバイオマーカーに適していると、著者は考えている。わが国ではまだそのような考え方は行われていないが、status や function のように、理論に基づいたビタミンのバイオマーカーの評価が必要である。

## 謝 辞

本検討は、厚生労働科学研究費 厚生労働行政推進調査事業費 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業「日本人の食事摂取基準(2025年版)の策定に資する各栄養素等の最新知見の評価及び代謝性疾患等の栄養評価に関する研究(22FA2002)(研究代表:佐々木 敏)」の研究の一環として行った。

**Key words** :biomarkers, chronic diseases, Dietary Reference Intakes, Chronic Disease Risk Reduction Intake (CDRR), surrogate marker

<sup>1</sup>Research Support Center, Shizuoka General Hospital

<sup>2</sup>Faculty of Health and Nutrition, Osaka Shoin Women's University

<sup>3</sup>Department of Nutrition, Graduate School of Human Life and Ecology, Osaka Metropolitan University

Kiyoshi Tanaka<sup>1</sup>, Misora Ao<sup>2</sup>, Akiko Kuwabara<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 静岡県立総合病院 リサーチサポートセンター

<sup>2</sup> 大阪樟蔭女子大学 健康栄養学部 健康栄養学科

<sup>3</sup> 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<sup>1</sup>, 青 未空<sup>2</sup>, 栞原 晶子<sup>3</sup>

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

(2023.12.6 受付)

## 文 献

- 1) 日本人の食事摂取基準(2020年版)「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>
- 2) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee on the Development of Guiding Principles for the Inclusion of Chronic Disease Endpoints in Future Dietary Reference Intakes. (2017) Guiding Principles for Developing Dietary Reference Intakes Based on Chronic Disease. Oria MP, Kumanyika S, editors. Washington (DC): National Academies Press (US)
- 3) Yetley EA, MacFarlane AJ, Greene-Finestone LS, Garza C, Ard JD, Atkinson SA, Bier DM, Carriquiry AL, Harlan WR, Hattis D, King JC, Krewski D, O'Connor DL, Prentice RL, Rodricks JV, Wells GA. (2017) Options for basing Dietary Reference Intakes (DRIs) on chronic disease endpoints: report from a joint US-/Canadian-sponsored working group. *Am J Clin Nutr* **105**, 249S–285S
- 4) National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Food and Nutrition Board; Committee to Review the Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. (2019) Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Oria M, Harrison M, Stallings VA, editors. Washington (DC): National Academies Press (US)
- 5) Raghavan R, Ashour FS, Bailey R. (2016) A review of cutoffs for nutritional biomarkers. *Adv Nutr* **7**, 112–120
- 6) 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
- 7) Tanaka K, Ao M, Tamaru J, Kuwabara A. (2024) Vitamin D insufficiency and disease risk in the elderly. *J Clin Biochem Nutr* **74**, 9–16
- 8) Jones KS, Parkington DA, Bourassa MW, Cerami C, Koulman A. (2023) Protocol and application of basal erythrocyte transketolase activity to improve assessment of thiamine status. *Ann N Y Acad Sci* **1521**, 104–111
- 9) German Nutrition Society (DGE). (2015) New Reference Values for Vitamin C Intake. *Ann Nutr Metab* **67**, 13–20
- 10) EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), (2013) Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin C. *EFSA Journal* **11**, 3418
- 11) Gibson RS. Principles of Nutritional Assessment. Biomarkers. <https://nutritionalassessment.org/biomarkers/index.html>