
トピックス

エルゴチオネインとビタミン類の関連性

Association of ergothioneine with vitamins

エルゴチオネイン (ergothioneine : ET) は、その生理作用が「ビタミン様の (vitamin-like)」機能性成分として注目されている¹⁾。近年では、線虫やショウジョウバエ、マウス等のモデル生物において、ET 投与が寿命を延伸することが示された²⁾⁻⁴⁾。ET は、強い抗酸化力および細胞保護作用を有し、グルタチオン (GSH) のような他のチオール含有の抗酸化物質と比べて安定性が高い⁵⁾。本稿では、ET の機能とビタミン類との関連性について今日までの知見を概説する。

ET は、水溶性の含硫アミノ酸の一種である。真菌類や一部の細菌で生合成され、動物は ET の生合成経路をもたない。よって、マッシュルーム等のキノコ類がヒトの主な供給源となっている⁶⁾。また、高等植物は ET 生合成経路をもたないが、土壤中の真菌類より産生された ET を取り込んでいる⁶⁾。

これまでに、ET は、ヒトでビタミン類のような欠乏症は証明されていない⁷⁾。しかし、多くの臓器で ET 特異的輸送体 SLC22A4 (OCTN1) が発現していることは、生体機能における ET の重要性を強調するものだろう。ET 輸送体は、細菌や植物、線虫、ショウジョウバエ、魚類等の他の生物種でも存在が確認されており、進化上で保存されたと考えられる⁷⁾。つまり、ET は多くの生物にとって要求性の高いものなのかもしれない。実際、フレイル、パーキンソン病、血管性認知症、慢性腎臓病、心血管疾患、黄斑変性症等の患者では、血中 ET レベルが低い傾向にあり、血中 ET レベルは加齢によっても低下しやすい⁷⁾。また、慢性腎臓病患者において、腎移植により血中 ET レベルが増加したことが報告されている⁸⁾。このように、血中 ET レベルは病態を反映する。特に、血中 ET レベルの低下は認知機能障害の重症度と関連が深い⁷⁾⁹⁾。ET はビタミン E とは異なった脳部位での神経保護作用が推察され⁷⁾、ミクログリア機能にも重要な役割をもつことで加齢による学習・記憶能力の低下を軽減する⁴⁾。また、前向きコホート研究のメタ分析により、マッシュルームの摂取は死亡リスクの低減と関連が示された¹⁰⁾。さらに、

高齢者においてマッシュルームの摂取量が多い集団では、少ない集団と比較して認知機能の低下リスクが低い¹¹⁾。キノコ類には、ET のみならず、ビタミン D や B 群およびミネラル等も含まれ、相乗効果も期待される。一方、ラットにおいて、ビタミン D (1,25(OH)₂D₃) 投与が ET の組織への取込みを阻害する可能性も示されており¹²⁾、他の機能性成分との相互作用の解明が望まれる。

体内の ET レベルに影響を与える因子については、ET 摂取量の差異のみならず、OCTN1 遺伝子多型が ET の取込み活性に影響し得る¹³⁾。また、加齢や病態による腸内細菌叢の変化が、血中 ET レベルを低下させる可能性もある。興味深いことに、胃腸に存在するピロリ菌は、微生物特有の ET トランスポーター (EgtUV) を介して ET を取り込み、宿主における微生物の酸化還元制御に関与することが示されている¹⁴⁾。

一方、抗がん剤 (白金製剤) であるオキサリプラチンは、OCTN1 を介して神経細胞に取り込まれやすく、副作用として末梢神経障害を引き起こす。ET は、OCTN1 に拮抗的に働くことでオキサリプラチン誘導性の神経疼痛を抑制する¹⁵⁾。ドキシソルビシンの副作用である心毒性に対しても、ET による保護作用が示されている¹⁶⁾。よって、ET は、抗がん剤の副作用を軽減し、がん患者の QOL 向上に寄与する可能性が期待される。

また、生体反応において ET は、細胞内で GSH 等の主な抗酸化物質が酸化ストレスにより枯渇した時に、特に役割を発揮する可能性がある¹⁷⁾。ET は、Cu²⁺ 等の二価金属イオンのキレート化によって、DNA 等の生体分子の酸化的損傷の軽減や過酸化脂質生成の抑制、ROS (特に一重項酸素) 除去にはたらく。場合によっては、ET は GSH より速く酸化還元反応にはたらく¹⁸⁾。その上、ET は、KEAP1-NRF2 経路のような細胞内シグナルを介して、抗酸化作用や抗老化作用に機能すると考えられている¹⁷⁾。

最近、Petrovic らは、老齢ラットに対する ET 投与は、

筋量および運動能力の改善を示すことを明らかにした²⁾。その作用メカニズムのひとつとして、タンパク質の過酸化反応が挙げられる。ETは、L-システイン代謝酵素である cystathionine gamma-lyase (CSE) の代替基質としてはたらき、硫化水素産生の亢進を介して、タンパク質の過酸化を引き起こす²⁾。翻訳後修飾の一種であるタンパク質の過酸化は、モデル生物において加齢により減少することが報告されている¹⁹⁾。一方で、線虫への硫化水素の曝露は寿命を延伸する²⁰⁾。線虫では、ET輸送体のノックアウトにより寿命が短縮することも分かっている²¹⁾。注目すべき点として、これまでにモデル生物において寿命延長効果が示されたカロリー制限やラパマイシン投与等の介入実験データを統合・分析した報告では、肝臓でのCSE発現が長寿と関連することが見いだされた²²⁾。Petrovicらは、ET投与によるCSEを介したタンパク質の過酸化を受ける主な標的因子として、cytosolic glycerol-3-phosphate dehydrogenase (cGPDH)を同定した²⁾。さらに、cGPDHの過酸化は、NAD⁺レベルを増加した²⁾。NAD⁺前駆体である nicotinamide riboside (NR) や nicotinamide mononucleotide (NMN) の摂取は、加齢による筋肉の機能低下の予防や身体活動能力を改善することが分かかってきており²³⁾²⁴⁾、ETも同様の効果を持つ可能性がある。ただし、ヒトで血中ETレベルとサルコペニアには相関はみられないとの報告もあり⁹⁾、さらなる検証が必要である。

ところで、ビタミンCによるビタミンEリサイクル作用はよく知られているが²⁵⁾、ETはそれらの抗酸化活性に関与するようである²⁶⁾。ビタミンEは、生体膜で脂質ペルオキシラジカル(LOO[•])を過酸化脂質(LOOH)に変換する作用をもち、過酸化脂質は、セレンシステイン含有グルタチオンペルオキシダーゼによってアルコールへと還元される。ビタミンCは、この反応で生じたビタミンEラジカルを還元するが、同時にビタミンCは酸化型へと変わる。そして、酸化型のビタミンCは、GSHやセレンシステイン含有チオレドキシシンレダクターゼによって還元される。このように、セレンはビタミンEとビタミンCの酸化還元に関わる酵素活性に重要な役割をもつ²⁶⁾。一方、上述したように、ETは、ビタミンCと同様に水溶性の低分子還元物質である。興味深いことに、酸化型のETはビタミンCにより還元されることが報告されている²⁷⁾。さらには、セレンシステイン含有チオレドキシシンレダクターゼが酸化型ETを還元し得る²⁸⁾。すなわち、ETの抗酸化活性は、ビタミンCやセレンと密接な関係があり、間接的にビタミンEのリサイクル機構へも影響する可能性がある²⁶⁾。

以上より、ETは、一部のビタミン類と同様に、特異的輸送体を介して多くの組織へ分布し、慢性疾患や老化と関連付けられ、生体機能において重要な役割をもつとともに、複数の作用機構においてビタミン類との相互作用が示唆される。今後も、ETの存在意義や動態のさらなる解明が期待される。

Key words: ergothioneine, vitamins, antioxidants, chronic diseases, aging

¹Graduate School of Health and Sports Sciences, ²Graduate School of Science and Engineering, Toyo University, 1-7-11 Akabanedai, Kita-ku, Tokyo 115-8650, Japan
Ayami Sato¹, Takumu Yamada², Tomohiro Yano¹, Kazunori Kato^{1,2}

東洋大学大学院¹健康スポーツ科学研究科、²理工学研究科
佐藤 綾美¹、山田 拓武²、矢野 友啓¹、加藤 和則^{1,2}

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2025.3.5 受付)

文 献

- 1) Paul BD (2022) Ergothioneine: A stress vitamin with antiaging, vascular, and neuroprotective roles? *Antioxid Redox Signal* **36**, 1306–1317
- 2) Petrovic D, Slade L, Paikopoulos Y, D'Andrea D, Savic N, Stancic A, Miljkovic JL, Vignane T, Drekolia MK, Mladenovic D, Sutulovic N, Refeyton A, Kolakovic M, Jovanovic VM, Zivanovic J, Miler M, Vellecco V, Brancalone V, Bucci M, Casey AM, Yu CS, Kasarla SS, Smith KW, Kalfe-Yildiz A, Stenzel M, Miranda-Vizuete A, Hergenroder R, Phapale P, Stanojlovic O, Ivanovic-Burmazovic I, Vlaski-Lafarge M, Bibli SI, Murphy MP, Otasevic V, Filipovic MR (2025) Ergothioneine improves healthspan of aged animals by enhancing cGPDH activity through CSE-dependent persulfidation. *Cell Metab* **37**, 542–556
- 3) Pan HY, Ye ZW, Zheng QW, Yun F, Tu MZ, Hong WG, Chen BX, Guo LQ, Lin JF (2023) Ergothioneine exhibits longevity-extension effect in *Drosophila melanogaster* via regulation of cholinergic neurotransmission, tyrosine metabolism, and fatty acid oxidation. *Food Funct* **13**, 227–241
- 4) Katsube M, Ishimoto T, Fukushima Y, Kagami A, Shuto T, Kato Y (2024) Ergothioneine promotes longevity and healthy aging in male mice. *Geroscience* **46**, 3889–3909

- 5) Paul BD, Snyder SH (2010) The unusual amino acid L-ergothioneine is a physiologic cytoprotectant. *Cell Death Differ* **17**, 1134–1140
- 6) Halliwell B, Cheah I, Tang RM (2018) Ergothioneine - a diet-derived antioxidant with therapeutic potential. *FEBS Lett* **592**, 3357–3366
- 7) Halliwell B, Cheah I (2024) Are age-related neurodegenerative diseases caused by a lack of the diet-derived compound ergothioneine? *Free Radic Biol Med* **217**, 60–67
- 8) Shinozaki Y, Furuichi K, Toyama T, Kitajima S, Hara A, Iwata Y, Sakai N, Shimizu M, Kaneko S, Isozumi N, Nagamori S, Kanai Y, Sugiura T, Kato Y, Wada T (2017) Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int* **92**, 1356–1369
- 9) Kondoh H, Teruya T, Kameda M, Yanagida M (2022) Decline of ergothioneine in frailty and cognition impairment. *FEBS Lett* **596**, 1270–1278
- 10) Ba DM, Gao X, Al-Shaar L, Muscat J, Chinchilli VM, Ssentongo P, Zhang X, Liu G, Beelman RB, Richie J (2021) Prospective study of dietary mushroom intake and risk of mortality: results from continuous National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2014 and a meta-analysis. *Nutr J* **20**, 80
- 11) Ba DM, Gao X, Al-Shaar L, Muscat J, Chinchilli VM, Ssentongo P, Beelman RB, Richie J (2022) Mushroom intake and cognitive performance among US older adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011–2014. *Br J Nutr* **128**, 2241–2248
- 12) Vo DK, Nguyen TTN, Maeng HJ (2022) Effects of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ on the pharmacokinetics and biodistribution of ergothioneine, an endogenous organic cation/carnitine transporter 1 substrate, in rats. *J Pharm Investig* **52**, 341–351
- 13) Urban TJ, Yang C, Lagpacan LL, Brown C, Castro RA, Taylor TR, Huang CC, Stryke D, Johns SJ, Kawamoto M, Carlson EJ, Ferrin TE, Burchard EG, Giacomini KM (2007) Functional effects of protein sequence polymorphisms in the organic cation/ergothioneine transporter OCTN1 (SLC22A4). *Pharmacogenet Genomics* **17**, 773–782
- 14) Dumitrescu DG, Gordon EM, Kovalyova Y, Seminara AB, Duncan-Lowey B, Forster ER, Zhou W, Booth CJ, Shen A, Kranzusch PJ, Hatzios SK (2022) A microbial transporter of the dietary antioxidant ergothioneine. *Cell* **185**, 4526–4540
- 15) Nishida K, Takeuchi K, Hosoda A, Sugano S, Morisaki E, Ohishi A, Nagasawa K (2018) Ergothioneine ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats. *Life Sci* **207**, 516–524
- 16) Cheah IK, Tang RMY, Wang X, Sachaphibulkij K, Chong SY, Lim LHK, Wang JW, Halliwell B (2023) Protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity by ergothioneine. *Antioxidants (Basel)* **12**, 320
- 17) Chen L, Zhang L, Ye X, Deng Z, Zhao C (2024) Ergothioneine and its congeners: anti-ageing mechanisms and pharmacophore biosynthesis. *Protein Cell* **15**, 191–206
- 18) Xiong K, Xue S, Guo H, Dai Y, Ji C, Dong L, Zhang S (2024) Ergothioneine: new functional factor in fermented foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* **64**, 7505–7516
- 19) Zivanovic J, Kouroussis E, Kohl JB, Adhikari B, Bursac B, Schott-Roux S, Petrovic D, Miljkovic JL, Thomas-Lopez D, Jung Y, Miler M, Mitchell S, Milosevic V, Gomes JE, Benhar M, Gonzalez-Zorn B, Ivanovic-Burmazovic I, Torregrossa R, Mitchell JR, Whiteman M, Schwarz G, Snyder SH, Paul BD, Carroll KS, Filipovic MR (2020) Selective persulfide detection reveals evolutionarily conserved antiaging effects of S-sulphydration. *Cell Metab* **31**, 207
- 20) Miller DL, Roth MB (2007) Hydrogen sulfide increases thermotolerance and lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**, 20618–20622
- 21) Cheah IK, Ong RLS, Gruber J, Yew TSK, Ng LF, Chen CB, Halliwell B (2013) Knockout of a putative ergothioneine transporter in *Caenorhabditis elegans* decreases lifespan and increases susceptibility to oxidative damage. *Free Radic Res* **47**, 1036–1045
- 22) Tyshkovskiy A, Bozaykut P, Borodinova AA, Gerashchenko MV, Ables GP, Garratt M, Khaitovich P, Clish CB, Miller RA, Gladyshev VN (2019) Identification and application of gene expression signatures associated with lifespan extension. *Cell Metab* **30**, 573–593
- 23) Song Q, Zhou X, Xu K, Liu S, Zhu X, Yang J (2023) The safety and antiaging effects of nicotinamide mononucleotide in human clinical trials: an update. *Adv Nutr* **14**, 1416–1435
- 24) Yoshino J, Baur JA, Imai S (2018) NAD⁺ Intermediates: The biology and therapeutic potential of NMN and NR. *Cell Metab* **27**, 513–528
- 25) Sato A, Takino Y, Yano T, Fukui K, Ishigami A (2022) Determination of tissue-specific interaction between vitamin C and vitamin E *in vivo* using senescence marker protein-30 knockout mice as a vitamin C synthesis deficiency model. *Br J Nutr* **128**, 993–1003
- 26) Hondal RJ (2023) Selenium vitaminology: The connection between selenium, vitamin C, vitamin E, and ergothioneine. *Curr Opin Chem Biol* **75**, 102328
- 27) Asmus KD, Bensasson RV, Bernier JL, Houssin R, Land EJ (1996) One-electron oxidation of ergothioneine and analogues investigated by pulse radiolysis: redox reaction involving ergothioneine and vitamin C. *Biochem J* **315**, 625–629
- 28) Jenny KA, Mose G, Haupt DJ, Hondal RJ (2022) Oxidized forms of ergothioneine are substrates for mammalian thioredoxin reductase. *Antioxidants (Basel)* **11**, 185