

トピックス

ビタミン C の酸化、再生利用と分解産物であるシュウ酸による腎結石の可能性

Oxidation and recycling of vitamin C, and the potential for kidney stones due to Its degradation product, oxalate

還元型ビタミン C である L-アスコルビン酸は、中性溶液中ではそのままの形で存在できず、水素イオン (H^+) を 1 個放出したアスコルビン酸モノアニオン (別名: アスコルベート) として存在する。従って、ヒトの血液や細胞に存在する還元型ビタミン C もアスコルビン酸モノアニオンである (図 1)¹⁾。還元力のあるアスコルビン酸モノアニオンは、相手に電子を 1 個供与 (還元) することによりモノデヒドロアスコルビン酸 (MDA, Monodehydroascorbic acid) となる (図 2)²⁾⁻⁴⁾。MDA は、アスコルビン酸ラジカルとも呼ばれる。MDA には、まだ還元力が残っており、さらに電子を 1 個供与できる。電子を失ったあとは、還元力のない酸化型ビタミン C であるデヒドロアスコルビン酸 (DHA,

Dehydroascorbic acid) となる。このように還元力のあるアスコルビン酸モノアニオンは、相手に電子を 2 個供与し、還元力のない酸化型ビタミン C である DHA へと変化する。

一方、還元力を失った DHA は、ヒトの細胞内で再び還元力のあるアスコルビン酸モノアニオンに再生利用される機構がある (図 3)¹⁾⁵⁾。DHA は、還元型グルタチオンを電子供与体として、デヒドロアスコルビン酸還元酵素により還元力のあるアスコルビン酸モノアニオンに再生 (還元) される。また、電子を 1 個失った MDA もニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH) やニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADPH) を電子供与体として、モノデヒドロアスコルビン酸還元酵素によりアスコルビン酸モノアニオンに再生 (還元) される。もし、この再生利用機構が生体で十分に機能していれば、ビタミン C を一度摂取することにより、からだからビタミン C が消失することはない。しかし、実際には、ビタミン C を摂取しなければ、やがてビタミン C 欠乏症である壊血病を発症する。生体での DHA からアスコルビン酸モノアニオンへの再生利用率は、よくわかっていない。

酸化型ビタミン C である DHA は、中性溶液中では非常に不安定な物質である。そのため、アスコルビン酸モノアニオンに再生利用されなかった DHA は、酵

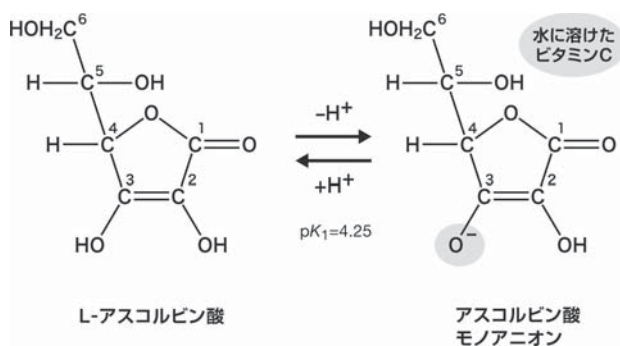


図 1

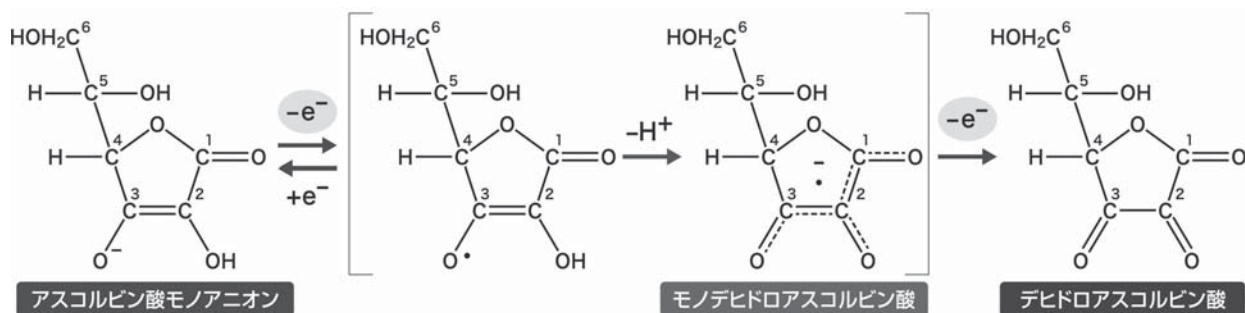


図 2

素的(アルドノラクトナーゼ), または非酵素的, そして不可逆的に加水分解され 2,3-ジケト-L-グルコン酸 (2,3-DKG) となる (図 4). ヒトの細胞には, 2,3-DKG を DHA に再生利用する機構がないため, 2,3-DKG は, すべて分解される. ヒトでの 2,3-DKG の分解は, 主に 2 つの経路が存在する (図 4)^{5,6)}. ひとつは, 酵素的(ジケトグルコン酸デカルボキシラーゼ), または非酵素的に L-リキソン酸と L-キシロン酸に分解する経路である. もうひとつは, 非酵素的にシュウ酸や L-スレオン酸に分解する経路である. 分解産物の中で, 最も注目されるのがシュウ酸である. なぜなら, ヒトを含む哺乳類は, 生体でシュウ酸を分解も再利用もできないためである. シュウ酸は, 腎臓から尿に排泄される. ビタミン C を多量に摂取すると分解産物としてシュウ酸が生成し, 不溶性のシュウ酸カルシウムを原因とする尿路結石の発生リスクを高めると報告された⁷⁾. ビタミン C の多量摂取により, 尿路結石のリスクが高まるかに

ついては, 「正しい」, 「誤り」など, 相反する論文が多く報告されており, 結論が出るに至っていない. ビタミン C と尿路結石については, トピックス「ビタミン C は尿路結石のリスク因子か?」⁸⁾を参照されたい.

日本人の食事摂取基準 (2025 年版) では, 健康な人がビタミン C を過剰に摂取しても消化管からの吸収率が低下し, 尿中排泄量が増加することから, ビタミン C は広い摂取範囲で安全と考えられている. そのため, ビタミン C の耐容上限量 (健康障害をもたらすリスクがないとみなされる習慣的な摂取量の上限) は, 設定されていない. 一方, 「腎機能障害を有する者が数 g のビタミン C を摂取した条件では, 腎臓 (シュウ酸) 結石のリスクが高まることが示されている^{9,10)}.」との注意喚起もある. この注意喚起に引用されている 2 つの論文の概要は以下である.

Traxer ら⁹⁾は, 健康な被験者 12 名とシュウ酸カルシウム結石の既往歴のある被験者 12 名の計 24 名を対象

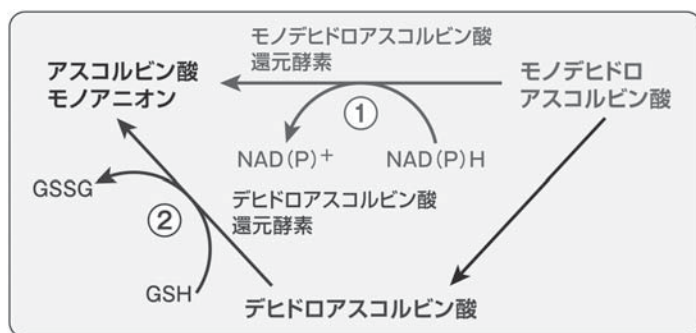


図 3

① モノデヒドロアスコルビン酸還元酵素は NAD(P)H を電子供与体とし, モノデヒドロアスコルビン酸をアスコルビン酸モノアニオンに還元する。

② デヒドロアスコルビン酸還元酵素は還元型グルタチオン (GSH) を電子供与体とし, デヒドロアスコルビン酸をアスコルビン酸モノアニオンに還元する。

GSSG は酸化型グルタチオン

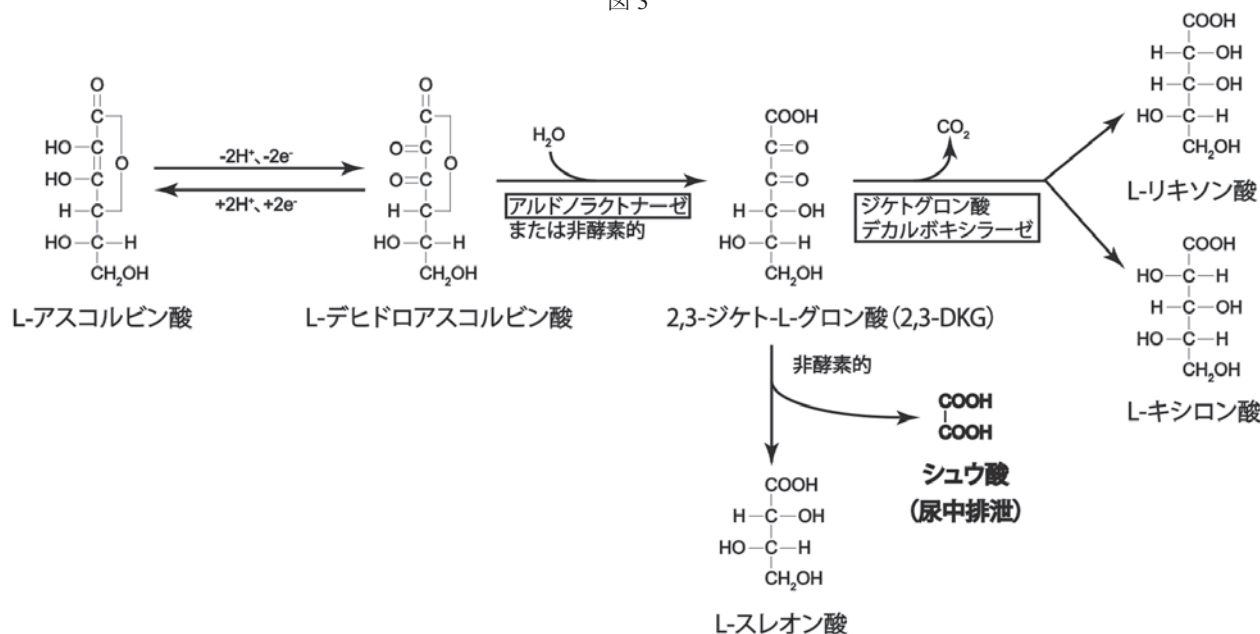


図 4

に、管理された食事を摂取しながら6日間の試験期間を2回実施した。各期間において、被験者は1日朝晩の2回、各1g(合計2g/日)のビタミンCまたは外観の同じプラセボを摂取した。そして、各試験期間の最後2日間に24時間尿を採取し、尿のpHおよび尿中シュウ酸排泄量を測定した。その結果、1日2gのビタミンC摂取により尿のpHに変化はなかったが、健康な被験者では20%、シュウ酸カルシウム結石の既往歴のある被験者では33%、尿中シュウ酸排泄量が増加した。著者らは、これらの結果より、シュウ酸カルシウム結石の既往歴のある人は、ビタミンC摂取を1日2g未満に制限することを推奨している。

また、Masseyら¹⁰⁾は、ビタミンCサプリメントの摂取が腎結石のリスクを高めるかを調べるため、ランダム化クロスオーバー対照試験を実施した。腎結石の既往歴がある被験者29名と年齢や性別を合わせた既往歴がない被験者19名に、①朝食および夕食時に1gのビタミンCを1日2回(合計2g/日)、6日間摂取する、または、②ビタミンCを摂取しない、という2つの摂取条件を無作為に実施した。その結果、1日2gのビタミンCを摂取した被験者は、腎結石の既往歴の有無にかかわらず、尿中シュウ酸排泄量が増大した。興味深いことに、この論文の著者らは、ビタミンC摂取量と尿中シュウ酸排泄量の増大には、腎結石の既往歴の有無にかかわらず、感受性の違いがあることを報告した。すなわち、被験者48名のうち19名(腎結石の既往歴がある被験者12名、既往歴がない被験者7名)は、感受性の高い「レスポンダー」であり、残りの29名は、「非レスポンダー」と判定された。感受性の違いが何に由来するのかは、明らかではない。ビタミンCと関連のない先天的な遺伝子の違い、または、後天的な代謝異常の違いが関与する可能性もある。

ビタミンCの摂取が結石のリスクを高めるかは、まだ結論が出ていない。しかし、ビタミンCを一度に多量摂取してもすべて小腸から吸収されるわけではない。すなわち、経口摂取したビタミンCの生物学的利用率は、200mgで100%、500mgで73%、1,250mgで49%と報告されている¹¹⁾。総じて、健康な人は、特に気にする必要はないが、腎機能障害を有する人は、ビタミンCの多量摂取に気を付けることが望まれる。

Key words: Ascorbic acid, Dehydroascorbic acid, Kidney stone, Monodehydroascorbic acid, Oxalate, Vitamin C

Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology
Akihito Ishigami
東京都健康長寿医療センター研究所
石神 昭人

利益相反自己申告：申告すべきものなし

(2025.3.25 受付)

文 献

- 1) 石神昭人(2011) ビタミンCの事典, 東京堂出版, 東京
- 2) ビタミン学会編(2020) ビタミン・バイオファクター総合事典, 朝倉書店, 東京
- 3) Seib PA, Tolbert BM ed. (1982) In Ascorbic Acid: Chemistry, Metabolism, and Uses, Advances in Chemistry Series 200, American Chemical Society
- 4) Kojo S (2004) Vitamin C: basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr Med Chem* **11**, 1041–1064
- 5) Linster CL, Van Schaftingen E (2007) Vitamin C. Biosynthesis, recycling and degradation in mammals. *FEBS J* **274**, 1–22
- 6) Smirnoff N (2018) Ascorbic acid metabolism and functions: A comparison of plants and mammals. *Free Radic Biol Med* **122**, 116–129
- 7) Thomas LD, Elinder CG, Tiselius HG, Wolk A, Akesson A (2013) Ascorbic acid supplements and kidney stone incidence among men: a prospective study. *JAMA Intern Med* **173**, 386–388
- 8) 山本憲朗, 石神昭人(2013) ビタミンCは尿路結石のリスク因子か? ビタミン **87**, 575–578
- 9) Traxer O, Huet B, Poindexter J, Pak CY, Pearle MS (2003) Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* **170**, 397–401
- 10) Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA (2005) Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* **135**, 1673–1677
- 11) Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, Cantilena LR (1996) Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 3704–3709