

超高齢社会における健康食品の役割

折 茂 肇

Role of healthy food in a super-aged society

Hajime Orimo

抄 録

健康長寿を達成するのに最も重要なことは、日常生活における食事に充分配慮することである。

最近、かかる観点から、いわゆる健康食品の健康長寿における役割が注目されるようになった。

しかしながら、健康食品にもさまざまなものがあり、果たしてこれらが本当に有効であるか否かを証明するエビデンスがほとんどないのが現状である。本稿では特にビタミンKとDに焦点を絞り、健康長寿におけるビタミンの役割についての私たちの研究成果を述べた。

キーワード：健康長寿

ビタミンK&D

動脈硬化

骨粗鬆症

癌

役割をしているのである。

ビタミンKと骨に関しては、1960年代から研究が開始され、ビタミンK₁にはウサギの骨折治療を促進する作用のあることが1960年にNatureに報告され、その後ステロイドによる骨の成長障害をブロックする作用がある、実験的骨折を治癒する作用があることが報告されている。

1970年には実験的骨粗鬆症モデルにおいてビタミンK₂に骨量減少を予防する効果があることが報告されたが、これらの研究はこれまで殆ど注目されなかった(表1)。ビタミンK依存性タンパクの代表的なものとして、オルテオカルシンとマトリックスGlaタンパクがある。これらの作用については、オステオカルシンノックアウトマウス、マトリックスGlaタンパクノックアウトマウスをつかった研究成績が出されている。その結果明らかにされたことを表2にまとめて示す。

2003年にビタミンKの核内受容体(SXR)が発見された。これは大変大きな発見で、これを契機にビタミンKの研究が飛躍的に進歩した。従来ビタミンK₂の作用としては、 γ -Carboxylaseの補酵素としての役割が古典的な経路として注目されていたが、レセプターが発見されてから新しい作用がいろいろと明らかとなった。

ビタミンK₂がSXRと結合すると、骨形成に関わるさまざまな遺伝子が活性化されるという極めて興味深い事実が明らかにされたのである(図4)。その一例として東大医学部老年病科の井上らがビタミンK₂がSXRを介して骨芽細胞でのコラーゲンの生成を高めるということを明らかにしている(図5)。これはほんの一例であるが、今盛んに研究が行われている段階である。

次にビタミンKと骨折の関連について、最近のデータを紹介します。日本では私たちのグループの納豆と大腿骨頸部骨

ビタミンKと骨に関する研究

- 1960 ビタミンKがウサギの骨折治癒を促進 (Nature)
- 1964 ビタミンK₂がステロイドによる骨成長障害を改善
- 1965 ビタミンK₂がステロイドによる骨の分化障害を改善
- 1968 ビタミンK₂が実験的骨折の治癒を促進
- 1968 ビタミンK₂が実験的くる病モデルでの骨石灰化を促進
- 1968 ビタミンK₂が過労による骨代謝障害を改善
- 1970 ビタミンK₂が実験的骨粗鬆症モデルに有効

表1

ビタミンK依存性タンパク

- 1) オステオカルシンの欠如した骨は、卵巣摘出後、急激に骨強度が低下する。
- 2) マトリックスGlaタンパクが欠如した血管は、著しく石灰化が亢進し、破裂する。



ビタミンK依存性タンパクは組織のカルシウム代謝(組織強度)に深く関与している。

表2

ビタミンK₂核内受容体SXRの発見

ビタミンK₂による骨代謝の調節はステロイド生体異物受容体(SXR)を介する



Michelle M. Tabb, et al.: JBC, 278(45), 43919(2003)

図4

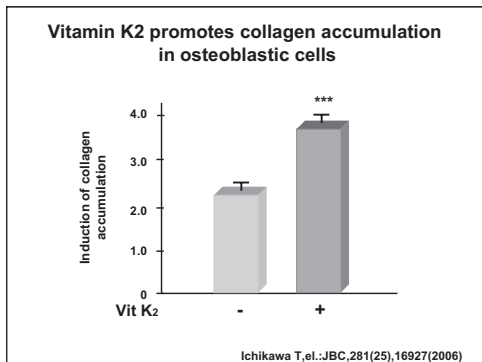


図 5

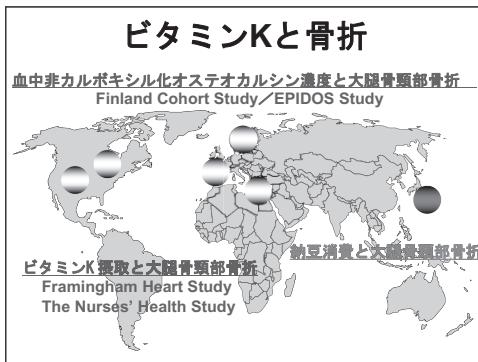


図 6

Distribution of Vitamin K family in foods

foods	Vitamin K (ng/ml or g)						
	K1	MK-4	MK-5	MK-6	MK-7	MK-8	MK-9
fermented foods							
Natto	100	13	79	330	8636	96	-
Miso	111	8.2	8.1	2.9	20	5.9	-
soy sauce	-	-	-	-	1.8	1.0	-
milk products							
cheese	18	23	0.7	1.9	5.6	24	74
sea weed							
kelp	663	-	-	8.7	-	-	-
laver	13854	-	-	1.5	-	-	-

表 3

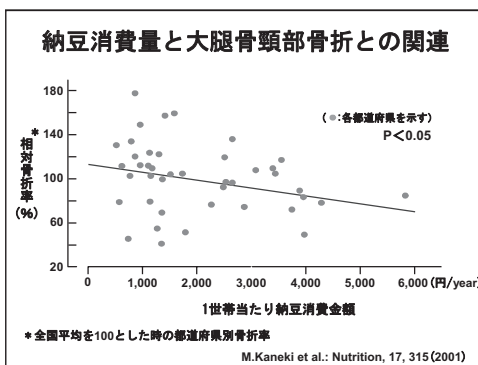


図 7

折との関連についての研究があるが、ヨーロッパ、アメリカにおいてはビタミン K₁と骨折との関連についての研究がある (図 6)。納豆には側鎖が7つあるメナキノン7が非常にたくさん含まれている。メナキノン7は味噌やしょうゆにもあるが、圧倒的に納豆に多い。納豆菌が大豆を利用してメナキノン7をつくっているのである (表 3)。

私たちは大腿骨近位部骨折の日本全国における発生頻度を25年前から5年間隔で調査しているが、そのときに明らかにされたことは、大腿骨骨折の発症と納豆の消費量との間に密接な関係があるということであった (図 7)。図 7の横軸に納豆協会で調べた1世帯あたりの納豆の消費金額を、縦軸に大腿骨骨折率 (%) を表すと、納豆消費が多いところ、即ちたくさん食べている地域では骨折率が少なく、納豆消費が少ないところでは骨折率が高いということが明らかとなったのである。

図 8は大腿骨骨折とビタミン K₁との関連について調べたアメリカの Framingham Heart Study のデータである。ビタミン K₁の摂取が少ないところでは骨折の発生率が高く、多いところでは骨折の発生率が少ないことが明らかにされている。

図 9はごく最近私たちのグループがまとめた日本のデータである。全国における大腿骨近位部骨折調査の結果明らかになったことは、納豆を食べる習慣のない関西では骨折が多く、納豆を食べる習慣のある関東以北では骨折が少ないという事実であった。私たちは5回同じ調査をしているが、いずれの調査においても同じ傾向が出ているのであ

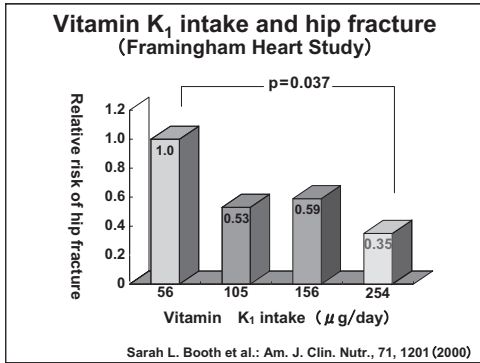


図 8

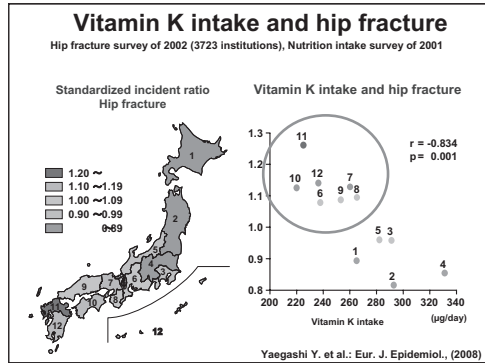


図 9

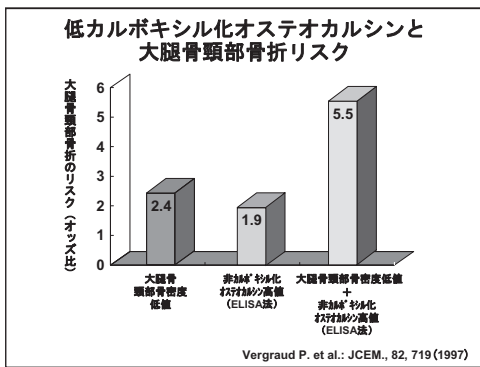


図10

Serum ucOC levels are higher in patients with fractures

Subjects 183 elderly women were divided into 2 groups: 32 patients in whom fractures occurred and 151 in whom fracture did not occur during the follow-up period.

Endpoint Correlation between initial serum ucOC levels and the number of fractures during the follow-up period.

Results Initial serum ucOC levels were significantly higher with the increases in the number of fractures during the follow-up period.

Group	N	Serum ucOC (mean±SD)	P value (ANOVA)
No fracture (0)	151	3.85±2.53	0.048
1 or 2 fractures	27	4.61±2.37	
3 or more fractures	5	6.48±6.54	

Shiraki, M et al.: Igaku to Yakugaku, 57(4)537-546(2007)

表 4

る。またそのときのビタミン K の摂取量と大腿骨骨折との関係を見ると非常に面白いことがわかった。ビタミン K の摂取量の多いところでは骨折の患者は少なく、ビタミン K の摂取量の少ないところでは多い。大腿骨骨折とカルシウム摂取量との関係、ビタミン D 摂取量との関係についても解析したが、はっきりした関係は見出せず、ビタミン K 摂取量のみが関係しているということがわかったのである。

次に、低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) が骨折のリスクファクターになるということについて、ごく最近のデータを紹介する。図10は1997年に Delmas のグループが出したデータである。骨密度が低い人では、正常な人に比べて2.4倍、骨折を起こすリスクが高くなるが、ucOC が高い人でも 2 倍くらいリスクが高くなる。骨密度が低くて、しかも ucOC が高い人では5.5倍高くなるという成績である。このデータは ucOC が骨密度とは独立して、骨折のリスクになるということを示すものである。

日本でも同じような検討が行われている。表 4 は183人の骨粗鬆症患者について、骨折のないグループ、1つまたは2つ骨折のあるグループ、3つ以上骨折のあるグループの三群において、血中の ucOC のレベルを測った成績である。骨折のある人ではない人に比べて血中 ucOC が高い。日本人においても血中 ucOC が増えると、骨折のリスクが高くなることが明らかにされたのである。血中 ucOC の測定は2007年から保険適用になっており、骨粗鬆症の診療に現在用いられつつある。

次は骨粗鬆症の治療におけるビタミン K の役割について述べる。骨粗鬆症の治療薬は大別すると骨の代謝を改善する薬剤と、骨に栄養を与える薬剤とがある。骨代謝を改善する薬剤として現在注目されているのが、骨吸収抑制剤である。ビスフォスホネート、エストロゲン、SERM など、骨形成促進剤としては PTH がある。骨に対して栄養を与えるものとしてはビタミン D、K、カルシウムなどがある。ビタミン D については、血中 25 OHD のレベルを測ることによって不足を知ることができるが、ビタミン K の不足は血中 ucOC がマーカーなる。図11はビタミン K₂投与による骨の変化を 3次元

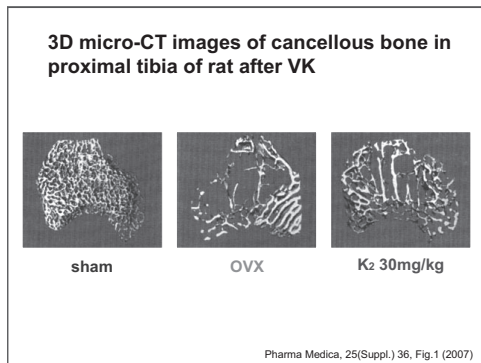


図11

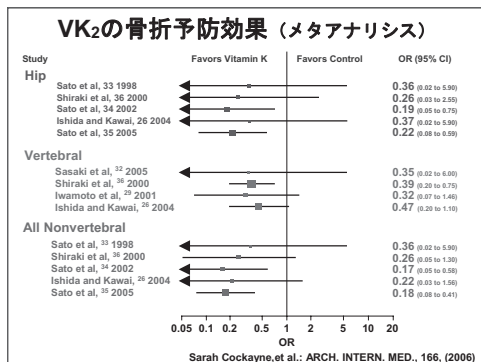


図12

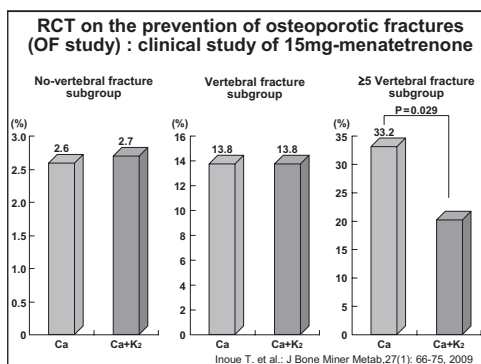


図13

構造のマイクロCTで調べたものである。ラットで卵巣を摘出すると骨が脆くなる。これは閉経後骨粗鬆症のモデルとして使われている。このモデルでは、骨の構造が明らかに違って来る。ビタミン K₂30 mg 投与により、明らかに骨の構造が変化することが注目されている。

ヒトについては多くのデータが報告されている。図12は今までに報告されたものの、いわゆる RTC のメタアナリシスをまとめたものである。殆どが日本人のデータで、ビタミン K₂には骨折を予防する効果があることがメタアナリシスの結果明らかにされている。ビタミン K₂の骨折予防効果を調べる目的で、Osteoporosis Fracture Study が1996年から約10年間にわたって行われた。これは本邦初めての大規模な治験で、約4000例がこれに投入された。カルシウムのみを単独に投与した群と、カルシウムとビタミンを投与した二群について、骨折予防効果を調べたものである。図13はその結果の一部を示したもので、脊椎骨折が5つ以上あるグループ、つまり非常に重症な骨粗鬆症においてのみ、ビタミン K の効果が認められた。

閉経後骨粗鬆症の患者で、ビタミン K₂が骨を強くすることがオランダのグループにより示されている。ビタミン K₂投与群では大腿骨の幅 (FNW) が太

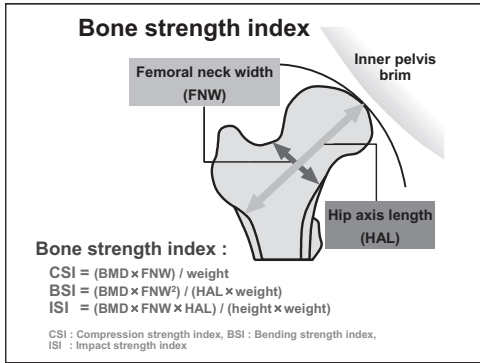


図14

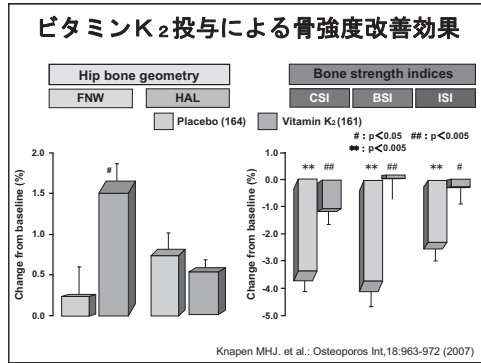


図15

ビタミンKと癌

Habu D, et al.: Role of vitamin K2 in the development of hepatocellular carcinoma in women with viral cirrhosis of the liver. JAMA 292 : 358-361(2004)

Mizuta T, et al.: The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study. Cancer 106 : 867-827(2006)

Cheung AM, et al.: Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled. PLoS Med : 5:e196(2008)

H.Orimo,(2009)

表5

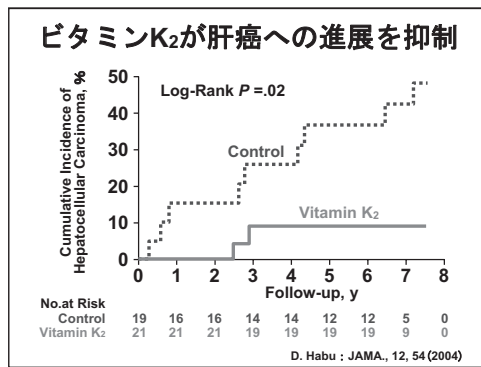


図16

くなり、長さ (HAL) が短くなる。HALが長いと折れやすく、短いと折れにくくなるので、ビタミン K₂は骨の強度を強くするのである。同じグループは骨の強度の指標がビタミン K₂により改善することを報告している。骨の強度の指標として CSI、DSI、ISI などがある。プラセボ群に比べてビタミン K₂群ではよりこれらの指標がよくなる。ビタミン K₂は骨密度にはあまり影響しないが、骨の幅を増し、骨を強くするなど、構造を変える。骨の質が良くなるという成績がまとめとして出されたのである (図14、15)。

次はビタミン K と癌との関連について述べる。ビタミン K と癌との間に関連があるとの報告がある。ビタミン K には肝癌の発症を予防する効果があるといわれている。表5にこれまでの報告をまとめて示す。

図16はビタミン K₂が肝癌の進展を抑制するとの JAMA に出た報告を示す。コントロール群に比べて、ビタミン K₂投与群では明らかに肝癌の進展が抑制されたという成績である。

次はビタミン K と動脈硬化との関連について述べる。ビタミン K₂を投与すると、動脈硬化が予防できるという population-based study の報告がある。Rotterdam study でも冠動脈硬化と関連があるとの成績が出ている (表6)。図17にその成績を示すが、ビタミン K₂の摂取が冠動脈疾患のリスクを減らすということである。非常に興味のあることであるが、最近ビタミン K が脳に存在することが明らかとなった。ビタミン K₁が

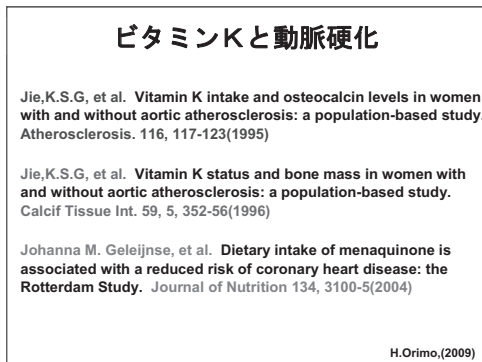


表 6

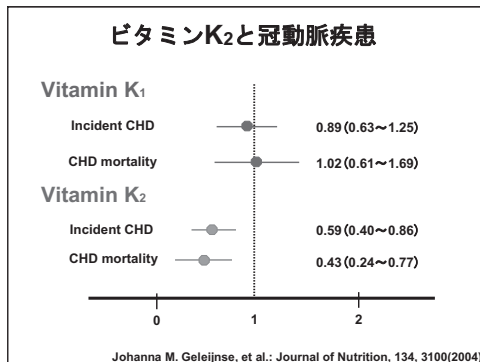


図17

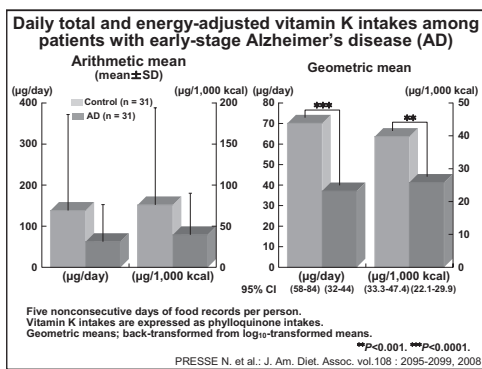


図18

脳と腸で最終活性物質であるメナキノン4に変換することが明らかにされたのである。

アルツハイマー病では明らかにビタミンKの摂取量が少ないという大変興味深い成績がある。5日間の食事を調べて、ビタミンK₁の摂取の少ない人ではアルツハイマー病が多いという成績が最近出ている(図18)。その際どの食品が関与するかということを明らかにするた

めに、食品の分析もしているが、緑黄色野菜の摂取がアルツハイマーの人では少ないということが明らかにされている。

以上のことを要約すると、ビタミンKは骨の健康維持のみならず、癌の予防効果もあり、動脈硬化とも関係があり、さらに認知症とも関連がある可能性があり、健康長寿に関与する重要な物質と考えられる。

II ビタミンDの役割

次にビタミンDに関する最近の話題につき述べたいと思う。ビタミンDは肝臓で25(OH)D₃になり、これが腎臓で最終的な活性物質である1.25(OH)D₃に変換され、生理的作用を発揮すると考えられている。しかしながら最近ビタミンDが他の臓器、前立腺、乳腺などでも活性化され、細胞の増殖を調節しているのではないかとされている(図19)。

これまでビタミンDの研究はカルシウム代謝との関連についてのものが中心であったが、最近では血圧の調節、動脈硬化や自己免疫系への影響、さらには自己免疫疾患の予防に関連するものなど非常に研究分野が広がってきている(図20)。外国では新しい分野の研究が進んでいるが、日本ではこれらの分野の研究をしている人が殆どいないのが現状である。

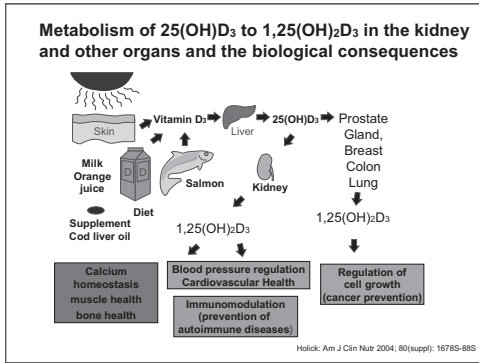


図19

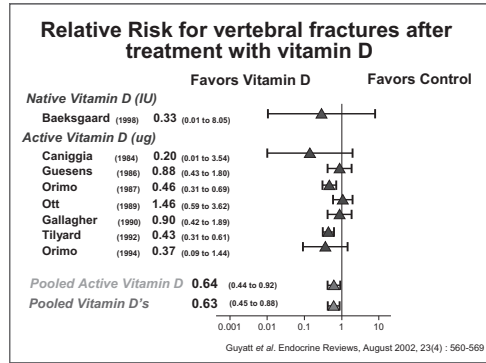


図20

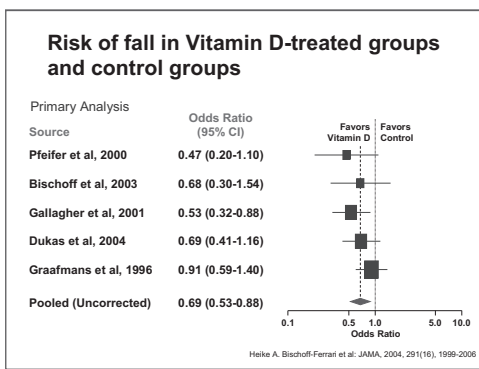


図21

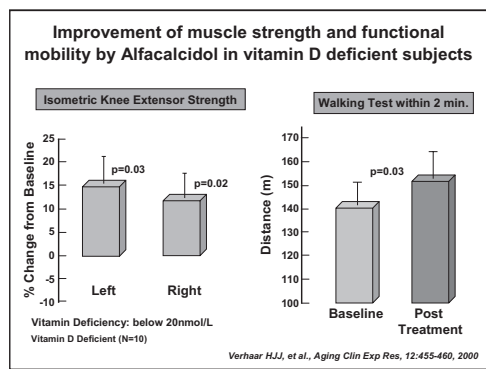


図22

ビタミンDが骨折の予防に役立つことについては多くの報告がある。私たちは1994年にこのことを報告したが、ビタミンDが骨折の予防に役立つことは、いまや国際的に認知された事実となっている(図21)。日本ではActive Vitamin D、が良く使われている。最近ビタミンDが転倒予防にも役立つということがわかってきた。図22にビタミンDを投与すると、転倒が減るという成績をまとめて示す。

筋肉にはビタミンDのレセプターがある。ビタミンD不足によるくる病では筋力が低下して力が入らなくなること、筋肉がやせてくるのが古くから知られている。ビタミンDレセプターは歳をとると減少し、そのため高齢者ではビタミンDの作用が低下して転びやすくなると考えられている。ビタミンD欠乏のある人(血中25(OH)D₃レベルが20 nmol/L以下)では、ビタミンD投与により筋力が強化され、歩行能力も良くなる(図23)。

ビタミンDの転倒予防効果、骨折予防効果について述べたが、最近ビタミンDと死因との関係につき大変興味ある成績が報告されている。血中ビタミンDレベルの低い人では、全死亡、心血管死が明らかに増えるということで、全死亡とくに血管死に関係があるということが注目されている(図24)。ビタミンDと癌との関係も最近注目されている。

いくつかの報告があるが、ここに最近のデータをまとめて示す(表7)。ビタミンD

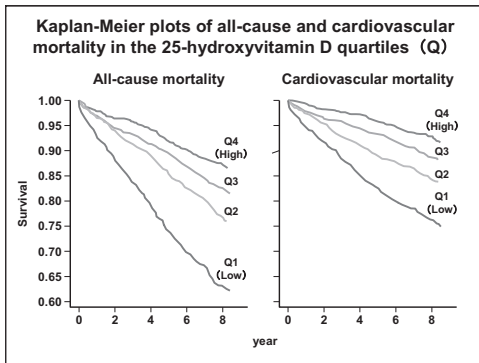


図23

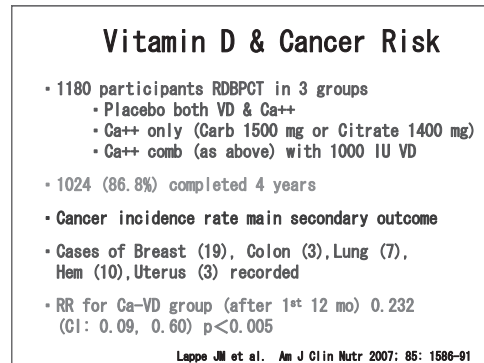


図24

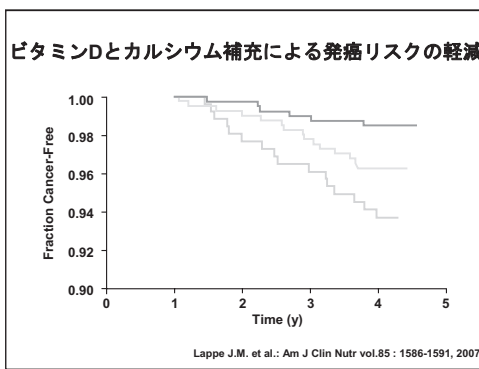


表7

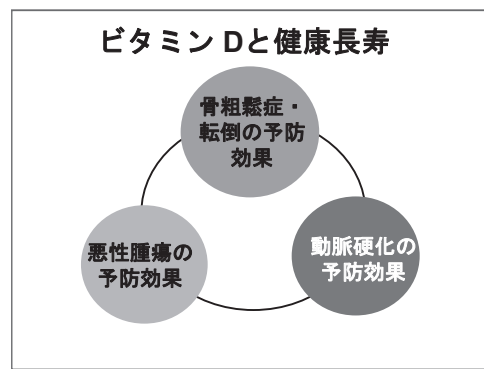


図25

とカルシウムを補充すると発癌リスクは減るという大変興味ある成績が得られている (図25)。ということでビタミンDは健康長寿に大変重要な役目をしていると考えられる。

要約するとビタミンDには骨粗鬆症、転倒の予防効果、それから悪性腫瘍の予防効果、更には動脈硬化の予防効果もあるだろうということで、これからの研究が期待されている。

III ビタミンB12、葉酸、ホモシステインの役割

ホモシステインはメチオニンの代謝産物である。血中には蛋白に結合したものと、フリーのものが存在しており、血中のレベルが total homocysteine レベルということで測定することができる。男女における血中ホモシステインのレベルを測ると男性のほうが女性より高く、男女とも加齢とともにレベルが上がるということが明らかにされている (図26)。図27は血中ホモシステインと骨密度との関係を見たものであるが、血中ホモシステインが高くなると男女とも骨密度が減少する。若い人、70歳以上の高齢者でも同じ傾向が認められ、血中ホモシステインレベルと骨密度とは、非常に関係が深いことが明らかにされている。骨折との関係については、二つの大きな研究がある (表8)。すなわち Rotterdam Study と LASA Study である。Rotterdam Study では二つのコホートで

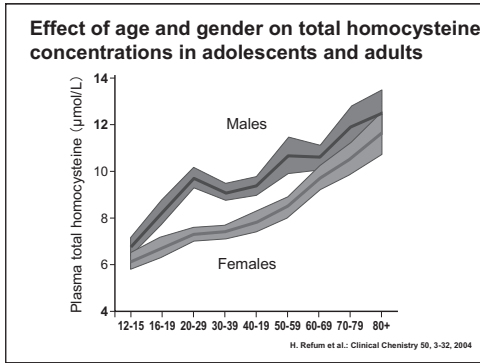


図26

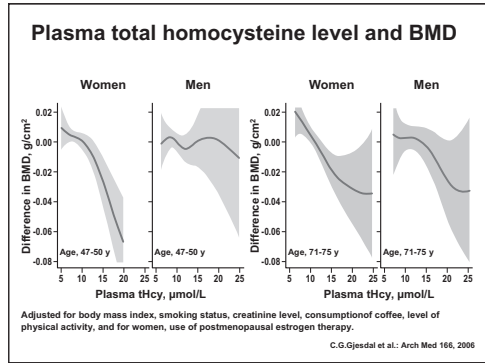


図27

Fracture prevention by homocysteine
-Baseline characteristics of study subject-

Characteristic	Rotterdam Study		LASA (N=1291)
	Cohort 1 (N=562)	Cohort 2 (N=553)	
Women no. (%)			663 (51)
Age - yr	351(62)	278(50)	75.6±6.6
Body-mass index			26.8±4.2
Current smoker - %	70.3±8.8	21	18
Fall in previous year - %		NA	32
Homocysteine level - μmol/liter	26.5±3.9	11.9±4.3	14.7±6.0
Serum creatinine level - μmol/liter	24	89.1±20.2	93.6±22.0
Bone mineral density - g/cm²			
Lumbar spine	21		
Femoral neck		1.11±0.21	0.97±0.19
Follow-up - yr		0.83±0.15	0.70±0.13
Loss to follow-up - %		5.7±1.9	2.7±0.7
Incidence of fracture - no./1000 person-yr	15.9±5.7	3.8	4.3
	82.6±20.4	5.8	16.4

J.B.J. Van Meurs et al.: N ENGL J MED 2005;353(20):2033-2044

表 8

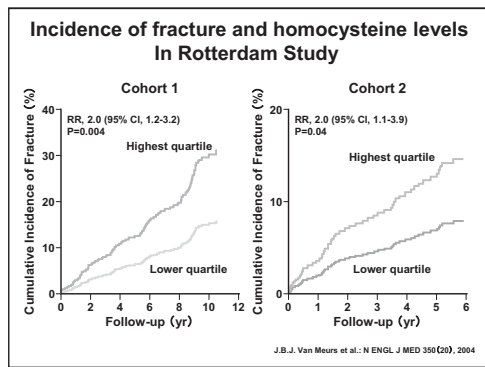


図28

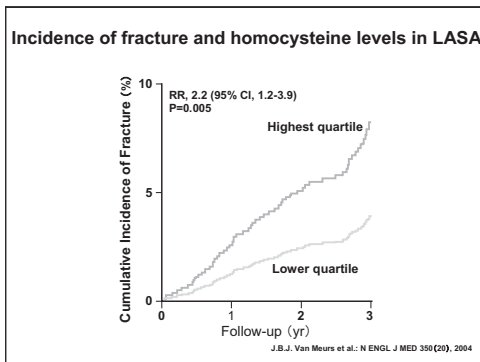


図29

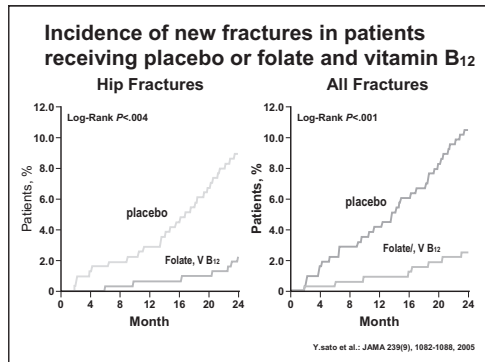


図30

比較したデータがある。血中ホモシチンレベルが低いグループでは骨折の発生が少なく、高いグループでは高い。きれいな差が出ている (図28)。ホモシチンが高いと骨折のリスクになるという新しい事実である。図29は LASA Study である。同じように血中ホモシチンレベルが低い人では骨折率が低く、高い人では高い。同じような結果が得られている。3年間の追跡調査である。

葉酸、あるいはビタミン B₂を投与すると、骨折が減ることが佐藤らにより報告されている (図30)。葉酸やビタミン B₁₂が血中ホモシチンを減少させるためと考えられ

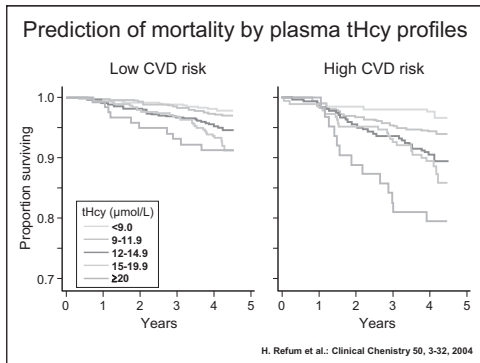


図31

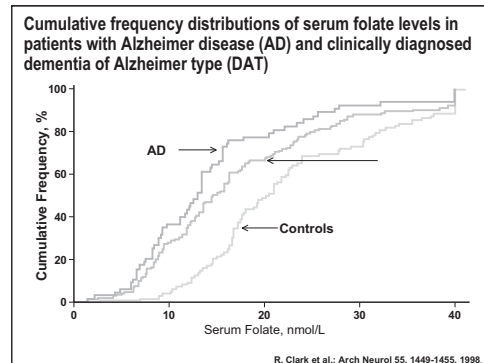


図32

ている。骨折の予防には葉酸やビタミン B₁₂が有効であることを示すデータである。

図31はCVD のリスクとの関連について調べたものである。血中ホモシステインレベルが高い人では、CVD のリスクが高いということが報告されている。

最近ではアルツハイマーとの関係も注目されている。病理組織でアルツハイマー病と確認された人と、臨床的にアルツハイマーと診断された人について調べた成績がある(図32)。血中の葉酸レベルが低い人では、アルツハイマー病が多いという成績である。以上要約するとホモシステインは骨折の危険因子となるのみならず、脳血管障害やアルツハイマー病の危険因子にもなるということである。

参考文献

- Kaneki M, et al: Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K2: possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001; Apr 17(4): 315-21
- Yaegashi Y, et al. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol.* 2008; 23(3): 219-25
- P Vergnaud, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 719-724
- 白木正孝他. 電気化学発光免疫法による血清中低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC)
医学と薬学 2007; 57(4): 537-546
- Sarah C, et al. Vitamin K and the prevention of fractures. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1256-1261
- Inoue T, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27 (1): 66-75
- Johanna M, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study. *The Journal of Nutrition* 2004; 134: 3100-3105
- Presse N, et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's

- disease. J Am Diet Assoc. 2008 ; 108 (12) : 2095-9
- Emmanuel P, et al. VIII Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr. Rev. 2002 ; 23 : 560-569
- Lappe JM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk : results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007 ; 85 : 1586-91
- Helga R, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations : an expert opinion. Clinical Chemistry 2004 ; 50 : 1 : 3-32
- Joyce B.J.van Meurs, et al. Homocystein levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med. 2004 ; 350 (20) : 2033-41
- Robert C, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. Arch Neurol 1998 ; 55 : 1449-1455

Abstract

The most important factor contributing to the achievement of healthy aging is proper daily food intake. Recently, attention is particularly focused on the role of so-called healthy food in promoting healthy aging. However, evidence demonstrating the efficacy of these healthy foods is lacking.

This paper describes the results of research which proves the favorable effects of vitamins K and D in promoting healthy ageing.

Keywords : healthy aging
 vitamins K and D
 osteoporosis
 atherosclerosis
 cancer