

脳を守って今のままのあなたで

ビタミン E のトコトリエノールは加齢に伴う脳の健康維持をサポートします

WH LEONG 著

長年、脂肪は健康に悪いと言われてきましたが、体に対する脂肪の影響についての最近の研究により、栄養学者や医師らは自らの見解の再評価を迫られています。オメガ 3 やコレステロールは、いずれも脳の健康と機能に不可欠です。しかし、脳が最適に機能するためには、脂肪だけではなく、脂溶性ビタミン E も必要になります。

ヒトの脳は、高脂質（脂肪）環境の中で複雑につながり合った無数のニューロン（脳細胞）でできています。このような環境にあるため、脳細胞は脂質過酸化の影響を受けやすくなっています。脂質過酸化は、脂肪が主成分である細胞膜の分子から電子を奪い、細胞を損ないます。そのため、細胞構造において極めて重要な役割を果たすこれらの脂肪分子には、保護するための極めて効率的な抗酸化ネットワークが必要になります。

年齢を重ねるにつれ、脂質過酸化の影響に対する抵抗力が衰え、脳細胞が変性し始めます。その結果、次第に記憶力の低下や判断力の低下、あるいは言語能力の低下が現れ、それによって日々の生活の質に影響が生じてきます。脳の変性は、脳損傷や脳振とう（スポーツ関連の外傷性脳損傷や脳卒中など）によって大きく加速することがあります。そうした脳損傷や脳振とうは、不可逆的なダメージをもたらす、場合によっては認知障害や死亡につながる可能性があります。特に、中国からの最近のレビュー論文により、人種や各国の診断基準によって異なるものの、世界的規模で、高齢者の 20 パーセントから 80 パーセントに脳卒中後の認知障害が認められることが明らかになっています¹。

また、高齢者には白質病変（WML：小脳における小血管疾患の一種）も多く認められ、WML も認知障害の発症と関連付けられています^{2, 3, 4}。別のシステムティックレビューでは、脳における WML の存在が、脳卒中、認知症、および死亡のリスクを予測すると指摘しています⁵。

米国におけるベビーブーム世代と認知機能の健康

2013 年時点で、米国人口における 65 歳以上の人の割合は 14.1%（4,470 万人に相当し、米国人 7 人に 1 人の割合）にのぼり、その 9%に認知問題がありました [図 1]⁶。

また、2014 年に実施されたウェイクフィールドの調査では、実に 57%の米国人が肉体的な衰えより認知機能の低下を恐れていることが明らかになりました⁷。

さらに、加齢に関する縦断的研究からの所見により、ストレスの多い生活をしている高齢者は健忘型軽度認知障害（aMCI）を発症する確率が比較的ストレスの少ない人の 2 倍以上であることが明らかになっています⁸。同時に、別の研究では、軽度の認知問題であっても、MCI の人を世話する家族の医療費負担増につながることを示されています⁹。

研究者らがこれらの合併症への対処法や、認知障害の進行を遅らせる効果的な介入の発見に不断の努力を重ねる一方で、私たちは

認知機能の低下を防ぐ、あるいは遅らせるために、日常生活の中で何ができるでしょうか？

新たな研究では、天然のビタミン E の一種であるトコトリエノールが脳卒中による損傷を軽減し、脳における白質病変発症の進行を遅らせることにより、間接的に高齢者の認知障害に対処する可能性があることが示されています。

認知機能をサポートするパーム・トコトリエノール複合体

トコトリエノールはビタミン E 類の半数を占めるビタミンであり、もう半数はトコフェロールです。トコトリエノールとトコフェロールは 4 種類ずつあり、それぞれ α 、 β 、 γ 、 δ -トコトリエノールまたはトコフェロールと呼ばれています。トコトリエノールとトコフェロールの構造は非常によく似ていますが、トコフェロールが飽和側鎖を有するのに対し、トコトリエノールは不飽和側鎖（尾部基）を有する点がトコフェロールと異なっています。この不飽和尾部により、トコトリエノールは「不飽和型ビタミン E」とも呼ばれ、「飽和型」のトコフェロールには見られない固有の生物活性を数多く示します。

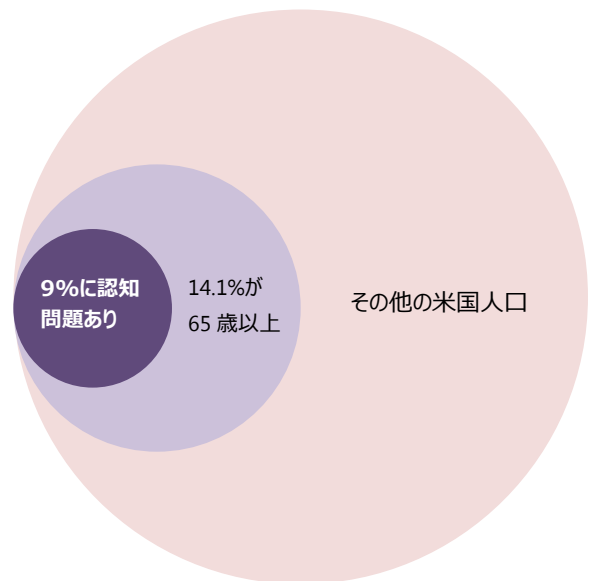


図 1. 2013 年の米国人口における 65 歳以上の人の割合

出典：米国高齢者属性（Profile of Older Americans）（米国保健福祉省：コミュニティ生活局 [Administration for Community Living]、2014）



図 2. 持続可能なパーム農園の一例

レッドパーム油—理想的にはマレーシアなどにある持続可能なパーム農園で採れたもの—は最もトコトリエノール濃度が高く、最大 800 ppm に達します。また、レッドパーム由来の油は、先程挙げた 4 種類すべてのアイソフォームを高濃度で含む最も完璧なトコトリエノールのプロファイルを示しています。

トコトリエノールの天然の供給源には、未精製のレッドパーム油、米ぬか油、大麦、ライ麦などがあります。これらの供給源の中でも、レッドパーム油——理想的にはマレーシアなどにある持続可能なパーム農園で採れたもの [図 2]——は最もトコトリエノール濃度が高く、最大 800 ppm に達します。また、レッドパーム由来の油は、先程挙げた 4 種類すべてのアイソフォームを高濃度で含む最も完璧なトコトリエノールのプロファイルを示しています。

アメリカ心臓協会 (American Heart Association) の会誌「STROKE」で発表されたヒトを対象とした最近の臨床試験では、エヴァノール スーブラバイオ™ というバイオ強化した天然のフルスペクトラム・パーム・トコトリエノール複合体 200 mg を 1 日 2 回、2 年間にわたり服用した結果、ヒトの脳における WML 発症の進行が遅延したことが報告されました¹⁰。121 人が参加したこの試験は、これまでにトコトリエノールについて実施されたヒトを対象とした臨床試験としては最大規模のものでした。WML は脳の血管イベントと密接な関連があり、脳の血管網の脆弱性を示すものです。また、WML は将来の脳卒中リスクの独立予後因子であるだけでなく、British Medical Journal 誌で発表されたレビューにあるように、認知障害の発症と関連付けられています⁵。したがって、WML の蓄積を低減することが、脳卒中や認知障害のリスク低下につながる可能性があります。さらに、New England Journal of Medicine 誌に発表された最新の研究 (N Engl J Med 2016; 374:1533-1542) では、一過性脳虚血発作 (TIA) の即時かつ集中的な治療が脳卒中中の再発リスクを半減させる可能性があることが示されています。

TIA の発症は WML の増加と関連付けられていることから、トコトリエノールを補給することで WML が軽減され、それが TIA のリスク低下につながる可能性があります。また、初回 TIA 療法後にトコトリエノール補給を併用することで、さらなるリスク低下につながることも考えられます。

また、トコトリエノールは、脳卒中による脳細胞損傷の軽減を通じて、健康な認知機能をサポートする可能性があります。トコトリエノールには、 α -トコフェロール (通常のビタミン E) の 40~60 倍の抗酸化作用があります。研究により、パーム・トコトリエノール複合体はさまざまな分子チェックポイントを修飾し、抗酸化サポートを提供することで、健康な脳機能のサポートにおいて二重の役割を果たすことが示されています。研究で使用されたバイオ強化された特許取得のパーム・トコトリエノール複合体は、高濃度では抗酸化作用を通じて脳を保護します。反対に、極めて低濃度 (ナノモル濃度) では、複数の細胞内シグナル伝達経路を修飾することにより、抗酸化作用とは関係のない保護作用を発揮します¹¹。10 年におよぶこの脳卒中後の脳保護に関する一連の研究は、米国国立衛生研究所 (NIH) の資金提供を受けて実施されました。

認知機能の健康をサポートするフルスペクトラム・ビタミン E

欧州の科学者らにより、ヒトの血漿中における高濃度のフルスペクトラム・ビタミン E (4 種類のトコフェロールおよび 4 種類のトコトリエノール) は、アルツハイマー病 (AD) や軽度認知障害のリスク低減の点で高齢者に有益である可能性があることが示されています。

スウェーデンのストックホルムのカロリンスカ研究所やイタリアのペルージャ大学などの高名な学術機関に所属する研究者らの主導で行われた欧州の疫学研究は、いずれも高齢集団における全種類のビタミン E の血漿中濃度が軽度認知障害やアルツハイマー病の発症リスク低減に重要な役割を果たすことを示しています。

600 人以上の高齢者が参加した計 4 件の発表済み研究は、フルスペクトラム・ビタミン E (トコフェロールおよびトコトリエノール) の血漿中濃度の高さが高齢者における認知機能の改善およびアルツハイマー病のリスク低減と関連しており、リスク低減率は総トコフェロールが 45%、総ビタミン E が 45%であったのに対し、総トコトリエノールは 54%であったことを明らかにしました^{12, 13, 14, 15}。執筆者らは、「ビタミン E (トコフェロールおよびトコトリエノール) の血漿中濃度の高さは、高齢者におけるアルツハイマー病のリスク低減と関連しており、トコトリエノールの方がトコフェロールよりアルツハイマー病の予防における効果が高い」と結論付けています。

こうした効果を得るためには、確実に 8 種類すべてのビタミン E アイソフォームが血漿中に効果的に吸収され、脳などの器官に運ばれ、十分に蓄積されるようにすることが重要です。

しかし、トコトリエノールは脂溶性化合物であるため、ヒト血漿中における吸収性や生物学的利用率が乏しく、ばらつきがあり、また低いことが報告されています。トコフェロールの吸収が α -トコフェロール輸送タンパク質 (ATTP) に依存しているのに対し、トコトリエノールは異なる経路で吸収され、トコフェロールの有無による影響を受けません。オハイオ州立大学医療センターの Chandan Sen 医学博士が発表した研究は、ATTP がつくられないようにした ATTP ノックアウトマウスでもトコトリエノールが血漿中に十分吸収されることを示しています¹⁶。これを踏まえて、脳の保護に必要なトコトリエノールが確実に脳に達するようにするためにはどうすればよいのでしょうか？

トコトリエノールを脳に届けるカギ

トコトリエノールの吸収性の悪さ、一貫性のなさ、そして生物学的利用率の低さは、各トコトリエノールの強化された安定的な経口吸収をもたらす送達システムをつくることで克服されました。このシステムは、承認されている食品乳化剤と油を最適な比率で混合し、特許取得のテクノロジーで加工することにより、消化管で自己乳化できるようにしました。形成されたエマルションは脂肪分解を経て、コロイドサイズの粒子となります。これは腸内での処理を模したものであり、トコトリエノールの最適な安定吸収に不可欠です。この新しい送達システムは、食事性脂肪や食物の摂取に関わりなく機能します。スーブラバイオ™システムと呼ばれるこのシステムは、健康な志願者を対象とした臨床試験において、一般的なトコトリエノール油抽出物に比べ、トコトリエノールの各アイソフォームの吸収率と吸収量を最大 300% 増加させ、その有効性が確認されています¹⁷。

しかし、トコトリエノールが血漿中に吸収されるようにするだけでは十分ではありません。効果を得るためには、トコトリエノールが適切な器官に運ばれるようにすることも同じく重要です。第 2 世代のトコトリエノール・システムを用いたエヴァノール スーブラバイオ™ という製剤は、血漿中への吸収（生物学的利用率）と重要器官への蓄積（生物学的効率）を確実に高めます。ヒトを対象とした組織分布試験において、この供給源から経口補給したトコトリエノールは効果的に吸収されるだけでなく、脳、心臓、肝臓、皮膚、脂肪などの重要な器官や組織に相当濃度で効率的に分布することが示されています¹⁸。この試験は、これまでに植物栄養素を用いて実施された数少ないヒト組織分布試験の 1 つです。

結論

現在、米国の高齢者の約 400 万人に認知問題があることから、まだ認知機能に異常のない人々は認知障害の発症を予防したり、遅らせたりするための自然な手法を検討することが重要です。先に紹介した研究で用いられた、バイオ強化したパーム・トコトリエノール複合体エヴァノール スーブラバイオ™ などの脳を保護する天然の植物栄養素による栄養補給は、それを達成するための臨床的に証明された手段です。これらの研究は、十分な睡眠、運動、そしてストレスマネジメントとともに、認知障害のリスクを抑制するために事前に行われる対策があることを示しています。



WH LEONG 氏は ExcelVite 社の CEO です。同氏はマレーシア科学大学にてバイオテクノロジー（発酵技術）を専攻し、優秀な成績をおさめ、1991 年に応用化学の学士号を取得し卒業しました。

参考文献

1. Sun JH, et al. (2014). Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. *Ann Transl Med.*, 2(8), 80.
2. Tuladhar AM, et al. (2015). White matter integrity in small vessel disease is related to cognition. *NeuroImage: Clinical*, 7, 518-524.
3. Schmidt R., et al. (2005). White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*, 58(4), 610-6.
4. Silbert LC, et al. (2012). Trajectory of white matter hyperintensity burden preceding mild cognitive impairment. *Neurology*, 79, 741-747.
5. DeBette S, et al. (2010). The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and metaanalysis. *BMJ*, 341, c3666.
6. (Source: Profile of Older Americans (U.S. Department of Health & Human Services: Administration for Community Living, 2014)
7. <http://www.naturalproductsinsider.com/blogs/top-industry-happenings/2015/04/industry-releases-new-stats-on-protein-brain-heal.aspx>
8. Katz MJ, et al. (2015, Dec 10). Influence of Perceived Stress on Incident Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results From the Einstein Aging Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*.
9. Even Mild Memory Problems Exact Economic Toll. *Medscape*. Nov 11, 2015
10. Gopalan Y, et al. (2014). Clinical Investigation of the Protective Effects of Palm Vitamin E Tocotrienols on Brain White Matter. *Stroke*, 45(5), 1422-8.
11. Patel V, et al. (2011). Tocotrienols: the lesser known form of natural vitamin E. *Indian J Exp Biol.*, 49(10), 732-8.
12. Mangialasche F, et al. (2010). High Plasma Levels of Vitamin E Forms and Reduced Alzheimer's Disease Risk in Advanced Age. *J Alzheimers Dis.*, 20(4), 1029-37.
13. Mangialasche F, et al. (2012). Tocopherols and tocotrienols plasma levels are associated with cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33, 2282-2290.
14. Mangialasche F, et al. (2013, June). Classification and prediction of clinical diagnosis of Alzheimer's disease based on MRI and plasma measures of α - γ -tocotrienols and γ -tocopherol. *Journal of Internal Medicine*, 273(6), 602-21.
15. Mangialasche F, et al. (2013, Dec). Serum levels of vitamin E forms and risk of cognitive impairment in a Finnish cohort of older adults. *Exp Gerontol*, 48(12), 1428-1435.
16. Khanna S, et al. (2005). Delivery of orally supplemented alpha-tocotrienol to vital organs of rats and tocopherol-transport protein deficient mice. *Free Radical Biology & Medicine*, 39, 1310-1319.
17. Ho D, et al. (2003). Drug delivery system: formulation for fat soluble drugs. U.S. Patent No. 6,596,306.
18. Patel V, et al. (2012). Oral Tocotrienols are Transported to Human Tissues and Delay the Progression of the Model for End-Stage Liver Disease Score in Patients. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 513-9.