

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24700860

研究課題名(和文) ビタミン関連遺伝子多型別にみたビタミンC摂取量・血中濃度と身体機能との関連

研究課題名(英文) The association between vitamin C intake and plasma concentration and physical function by vitamin C related DNA polymorphism

研究代表者

齋藤 京子 (SAITO, Kyoko)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号：20507389

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：近年の研究では、抗酸化作用を有するビタミン類やミネラル類が骨折、骨粗鬆症や身体機能に影響を及ぼしている可能性が示唆されている。2006年に行われた地域に住む高齢女性の横断研究では、血中ビタミンC濃度と身体機能との間に有意な相関関係が認められた。そこで本研究は2006年に行われた調査をベースラインとし、2013年に追跡調査を行った。ベースライン時の血中Vit.C濃度と7年間の運動機能の変化量との関連をみると、最大歩行速度が有意に速くなっていた。

研究成果の概要(英文)：Recent studies suggest that vitamins AND minerals, which have antioxidant properties, enhances muscle strength and has prophylactic activity against bone fractures, osteoporosis, and decreases in physical performance. A cross-sectional study conducted in 2006 on community-dwelling elderly women suggested that high blood concentrations of vitamin C is associated with improved physical performance. This was done by conducting a follow-up survey in 2013 using the 2006 survey results as a baseline in order to provide a longitudinal analysis with a higher level of evidence.

In community-dwelling women, the concentration of blood vitamin C related well to their physical performance. The association between baseline concentration of vitamin C and seven year change in physical function showed that maximal walking speed significantly increased.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：ビタミンC 身体機能 高齢者

1. 研究開始当初の背景

近年、抗酸化作用を有するビタミン類やミネラル類が加齢に影響を与えることが主として基礎的な栄養学研究によって解明されつつある。疫学研究では、抗酸化ビタミン(ビタミンE、ビタミンC、カロテン、葉酸等)とがん、心疾患、脳血管疾患、動脈硬化症等のさまざまな生活習慣病の罹患リスクとの関連を明らかにしている。高齢者では、ビタミンC等の抗酸化ビタミンによる認知症やうつ、アルツハイマー病への関与が報告されている。

本研究は基礎的研究で加齢に影響を及ぼす物質として注目を浴びている抗酸化ビタミンの一つであるビタミンCに注目し、『血漿ビタミンC濃度と身体・運動機能との関連 (Saito K et al. J Gerontol A Biol Soc Med Sci, 2011)』及び『血漿ビタミンC濃度と血圧との関連 (齋藤他. 日本疫学会総会, 2008)』を報告した。高齢者の血中ビタミンCと身体・運動機能との関連を調べた研究は、国内外を見ても申請者の研究グループが初めてである。この横断調査では、血漿ビタミンC濃度と運動機能(特に握力および開眼片足)との間に強い正の相関関係が認められた。またビタミンCサプリメント摂取の有無別に、血漿ビタミンC濃度と握力との関連を調べたところ、サプリメント無しの者では血漿ビタミンC濃度と握力との間に有意な正相関がみられたが、サプリメント有りの者ではこのような関連が認められなかった。その関連の強さはサプリメント無しの者がサプリメント有りの者より有意に大きかった。以上のことから、血漿ビタミンC濃度高値は地域在宅高齢女性の筋肉および運動機能の維持に関わることが示唆された。また近年の疫学研究では血中ビタミンC濃度が高いほど循環器疾患リスクが低く、また血圧も低いという逆相関が報告されている。横断研究においても、血漿ビタミンC濃度と収縮期血圧との関

連ではサプリメント無しの者で逆相関が認められた。ビタミンCの抗酸化能は運動機能(特に筋力)や血圧に影響を与えることが示唆されたが、そのメカニズムは生体内で不明な点も多い。ビタミンCと循環器疾患等の疾病との逆相関は抗酸化作用では説明できないとする指摘もあり (Yokoyama T et al. Stroke, 2000)、ビタミンCの代謝メカニズムに関しては再考する必要がある。

ビタミンCはコラーゲン、ノルエピネフリン、アドレナリンの合成に重要な酵素を助ける補因子として働く。また還元剤として活性酸素(ROC)を消去する抗酸化能も併せ持つ。近年ビタミンC等の抗酸化物質は、薬物代謝の第2相代謝酵素であるグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GSTs)と強い相互作用を持つことが知られている。ヒトのGSTsは16種類以上の分子種があり、5種類がメジャーな分子種であり多くの薬物の解毒に関与している。GSTAやGSTM分子種は気質特異性が低い。各分子種について遺伝子多型が報告されており、中でも日本人におけるGSTM1及びGSTT1は完全欠損型のアリル頻度はともに約50%であり、代謝活性は二峰性の分布を示し遺伝子効果が強く見られる。国内外の先行研究においてGSTM1及びGSTT1遺伝子多型の欠損型を持つ者は完全型の者より肺がん等の発症が高くなることが報告されている。またビタミンCはナトリウム依存性ビタミンC輸送体(トランスポーター)SVCT1及びSVCT2により細胞内に取り込まれる。SVCTは2種類の分子種が確認されており、SVCT1はSLC23A1遺伝子多型、SVCT2はSLC23A2遺伝子多型である。近年の研究では、GSTs及びSVCTのビタミンC関連遺伝子多型が血中ビタミンC濃度に関与している可能性が示唆された (Block G et al. Am J Clin Nutr, 2011. Cahill LE et al. Am J Clin Nutr, 2009. Timpson NJ et al. Am J Clin Nutr, 2010)。

2. 研究の目的

先行研究は欧米人の遺伝子多型を調べており、日本人の遺伝子多型の頻度と若干異なる。日本人の GSTs 及び SVCT 等のビタミン関連遺伝子多型と血中ビタミン C 及び摂取ビタミン C 濃度や摂取量を調べた研究はない。さらにビタミン関連遺伝子多型別にみたビタミン C 濃度と身体・運動機能等との関連をみた研究報告は国内外をみてもない。日本人の食事摂取基準(DRIs)では、国民の健康維持・増進・生活習慣予防を目的とする栄養素摂取量の基準を示しているが、栄養素の多少が疾病の予防に關与する可能性は高く、これらに対応する遺伝的要因の影響も考慮する必要がある。特にビタミン C はビタミン関連遺伝子の活性の違いにより推定平均必要量 (EAR) 及び推奨量 (RDA) が異なる可能性がある。

(1) 本研究は地域一般住民の高齢者を対象に、日本人のビタミン関連遺伝子多型別にみたビタミン C 摂取量及び血中濃度との関連を明らかにし、ビタミン C 摂取量及び血中濃度と身体・運動機能等との関連を同遺伝子多型別に明らかにする事を目的とした。

(2) また地域在住高齢者の血中ビタミン C 濃度と身体運動機能との関連を経年的にみることも重要であると考え追跡調査を実施し、よりエビデンスの高い縦断的な分析を行うことを目的とした。

(3) 高齢者ではビタミン C、ビタミン E、 β カロテン等の抗酸化ビタミンが、筋肉の増量に関わっているという報告もあるが、いずれも疫学研究におけるエビデンスは乏しい。そこで身体・運動機能に影響を与える可能性のあるビタミン E やベータカロテン等の抗酸化ビタミン類も分析し、基礎的データをまとめた。

3. 研究の方法

(1) 地域在宅高齢者の血中ビタミン C 濃度と身体・運動機能に関する研究

東京都区内に在住の高齢女性を対象に高齢期健診(お達者健診)を行った。2006年に高齢期健診を受診した者に対し追跡調査を行った。追跡調査では、対象者は健診会場で身体測定、血圧、生化学検査(血中ビタミン C 濃度)、運動機能(握力など)、食生活習慣調査(運動習慣、食生活習慣、サプリメント摂取など)、既往歴等の面接聞き取り調査を行った。

(2) 地域在宅高齢者の血中ビタミン E 及びカロテン濃度と身体・運動機能との関連

東京都区内在住の 65-85 歳を住民台帳から抽出し、2011 年 10 月に介護予防を目的とした健診を実施した。健診受診者は 913 名であった。その内、喫煙習慣及び飲酒習慣、肺疾患のない 245 名(男性 22 名、女性 221 名)を抽出し、2013 年に血中ビタミン E 濃度(α -トコフェノール)、 β カロテンを測定した。調査内容は、身長、体重等の身体計測、運動機能測定(握力、歩行速度、開眼片足、Time up & Go=TUG、膝伸展力)、面接聞き取りによる生活習慣等の調査等を行った。

4. 研究成果

(1) 地域在宅高齢者におけるベースライン時の血中ビタミン C 濃度は 7 年後の運動機能に影響に関して

ベースライン時の健診受診者は 957 名であった。この内、2013 年の健診を受診した 591 名で、ベースライン時に血中ビタミン C 濃度を計測している者を解析対象とした。対象者の年齢は 77.7 ± 3.2 歳(平均 \pm 標準偏差)、血中ビタミン C 濃度は、 $9.13, 1.60 \mu\text{g}/\text{mL}$ (幾何平均, 幾何標準偏差)、ビタミン C サプリメント摂取者は 25.2%(149 名)であった。ベースライン時のビタミン C 濃度と 7 年後の運動機能を比較すると握力はベースライン時に比べ追跡時の方が有意に強く($p < 0.0001$)、通常歩行速度($p < 0.0001$)、最大歩行速度($p < 0.0001$)は追跡時の方がベースライン時より有意に短くなっていた。(表 1)

	N	ベースライン時		7年後		変化量(06-13年)		P
		平均	±標準偏差	平均	±標準偏差	平均	±標準偏差	
握力(kg)	404	18.13	± 4.47	21.10	± 4.86	-2.98	± 6.39	<0.0001
通常歩行(sec)	438	4.93	± 2.37	4.39	± 1.39	0.54	± 2.75	<0.0001
最大歩行(sec)	381	3.64	± 1.24	3.28	± 1.04	0.36	± 1.59	<0.0001

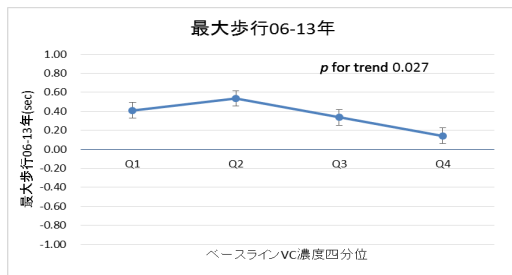
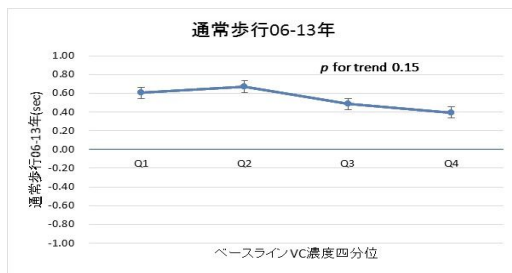
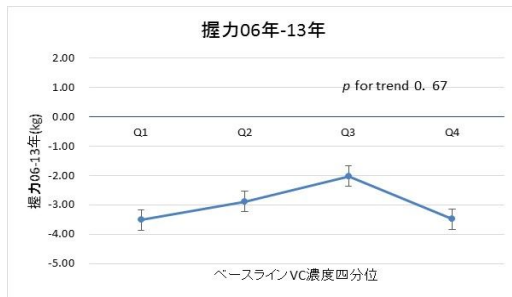
(表1)

ベースライン時のビタミンC濃度と追跡期間中の運動機能との変化との相関関係をみると、最大歩行速度に負の相関関係が認められた。(表2)

	全員	
	r	P
運動機能(06-13年)		
握力(kg)	-0.01	0.82
通常歩行(sec)	-0.05	0.20
最大歩行(sec)	-0.09	0.05

(表2)

ベースライン時の血中ビタミンC濃度と7年間の運動機能の変化量との関連をみると、最大歩行速度が有意に速くなっていた。(図1)



(図1)

(2) 地域在宅高齢者における血中ビタミンE濃度と身体・運動機能との関連に関して

対象者の年齢は 73.9±5.0 歳 (平均±標準偏差)、血中 α-トコフェノール濃度は、1.15±0.45mg/100ml (平均±標準偏差)、BMI は 22.6±3.3kg/m²、握力 21.9±6.3kg、開眼片足 42.3±22.9 秒、通常歩行速度 7.8±2.2 秒、最大歩行速度 5.9±1.7 秒、TUG6.7±2.0 秒、膝伸展力 227.1±7.8N であった。血中 α-トコフェノール濃度と運動機能との関連は、血中 α-トコフェノールが高くなると、通常歩行速度(年齢調整:r=-0.13,P 値=0.048)、TUG (-0.18,0.005)が速くなった。(表3)

	トコフェノール Correlation	
	r	p
年齢	-0.03	0.64
身長	-0.17	0.0074
体重	-0.09	0.18
BMI	0.01	0.82
体脂肪	0.08	0.21
握力	-0.11	0.09
開眼片足	0.09	0.17
通常歩行	-0.13	0.0487
最大歩行	-0.11	0.09
Time up go	-0.18	0.0053
膝伸展力	0.02	0.81

(表3)

(3) 地域在住高齢者における血中カロテン濃度と運動機能との関連に関して

対象者の年齢は 73.9±5.0 歳 (平均±標準偏差)、血中 βカロテン濃度は、0.50(0.90) μM 平均 (標準誤差)、血中 βカロテン濃度と運動機能との関連は、血中 βカロテン濃度が高くなると、開眼片足 (年齢調整:r=0.25, P<0.0001)が長くなり、Time up go (r=-0.19, P=0.0036)が速くなった。(表4)

	Beta carotene Correlation*	
	r	p
年齢	-0.09	0.15
身長	-0.13	0.042
体重	-0.30	<.0001
BMI	-0.25	0.0001
体脂肪率	-0.08	0.21
握力	-0.09	0.16
開眼片足	0.25	<.0001
通常歩行	-0.09	0.19
最大歩行	-0.12	0.07
Timed up & go	-0.19	0.004
膝伸展力	-0.03	0.65

* Adjusted for age

(表4)

(4) ビタミン関連遺伝子多型の分析に関して

現在、2006年及び2011年に血中ビタミン濃度を測定した者に対してビタミン関連遺伝子多型を分析する予定である。結果が得られ次第、論文化して報告予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 齋藤 京子, 河合 恒, 平野 浩彦, 藤原佳典, 井原 一成, 吉田 英世, 大淵 修一, 石神 昭人: 地域在宅高齢者におけるベースライン時の血中 VC 濃度は 7 年後の運動機能に影響を及ぼすか?. 第 57 回日本老年医学会学術総会, 2015.6.13, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
2. Kyoko Saito, Akihito Ishigami, Yuki Kishimoto, Naoki Maruyama, Shuichi Oubuchi, Kim Miji. Relationship between plasma carotenoid levels and physical performance among Japanese elderly. The 20th IAGG World Congress of Gerontology and Geriatrics. ソウル (韓国), 2013.6.26
3. 齋藤 京子, 河合 恒, 平野 浩彦, 藤原佳典, 井原 一成, 吉田 英世, 大淵 修一, 石神 昭人: 地域在宅高齢者の血中ビタミン E と身体・運動機能との関連. 大阪国際会議場 (大阪府大阪市), 第 55 回日本老年医学会学術総会, 2013.6.5

〔図書〕(計 1 件)

1. Kyoko Saito, Hosoi Erika, Ishigami Akihito, Yokoyama Tetsuji, AGING: OXIDATIVE STRESS AND DIETARY ANTIOXIDANTS-Vitamin c and physical performance in the elderly. Elsevier. 2013, p119-127.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 京子 (SAITO, Kyoko)

横浜市立大学・医学部・助教

研究者番号: 20507389

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: