

# トコトリエノール——不飽和型のビタミン E

Bryan See 著

**ビ**タミンEファミリーは、化学的に識別される8種類の化合物、すなわち、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -および $\delta$ -トコフェロールの4種類と $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -および $\delta$ -トコトリエノールの4種類から構成されています。トコトリエノールは、著しく異なる生物活性をもたらす不飽和側鎖を有する点で、トコフェロールとの違いが認められます（図1）。トコトリエノールまた、「不飽和型ビタミンE」とも呼ばれます。

例えば、脂質は飽和、一価不飽和および多価不飽和の主として3種類の脂肪酸から構成されています。飽和脂肪酸と不飽和脂肪酸には、重複する生物活性に加え、固有のベネフィットもあることが知られています。同様に、トコトリエノールの特徴的な不飽和側鎖（イソプレノイド）により、脳の保護、健全な認知機能および肝臓の健康（脂肪肝）の分野、ならびにトコフェロールを上回る心血管系のサポートにおいて、トコトリエノールに独特な防御効果が一連の証拠と科学的知見により明らかにされています。

多数の研究およびヒト臨床試験で、以下のようなトコフェロールでは認められないトコトリエノールに特有とされる重要な健康利益をもたらすことが示されています。

## 1 神経保護

12年以上もの間、米国国立衛生研究所（NIH）の支援によって実施された研究（*in vitro*、*in vivo*および臨床試験）から、トコトリエノールは脳神経細胞を脳卒中関連障害から保護するために複数の機構を通じて作用していることが明らかになりました。

オハイオ州立大学のChandan Sen教授は、通常の $\alpha$ -トコフェロールではなく、極めて低濃度（モル濃度  $[10^{-9}]$  のレベル）の $\alpha$ -トコトリエノールが脳細胞死の原因となるグルタミン酸誘発毒性を防止することを初めて示しました<sup>1</sup>。脳細胞死は、脳卒中発生時に脳内に生じる生理的現象の一つです。トコトリエノールによる処置は、脳卒中によって引き起こされる障害の予防のみならず、グルタミン酸塩による攻撃後数時間にトコトリエノールを導入した時でさえ、死にゆく神経細胞の完全な回復をもたらします。

その後、NIHの支援による一連の試験でトコトリエノールの神経保護

特性および脳卒中予防特性に役立つさらにユニークな機構が引き続き立証されました。これらの試験から、トコトリエノールは神経細胞の生死の制御に関与する重要な細胞質ターゲットを經由して神経保護作用を及ぼしていることが明らかになりました。

- c-Srcキナーゼの活性化低下<sup>1</sup>
- 12-リポキシゲナーゼのリン酸化阻害<sup>2</sup>
- ホスホリパーゼA2の阻害<sup>3</sup>
- 多剤耐性関連タンパク質1（MRP1）のアップレギュレーション<sup>4</sup>
- 脳卒中誘導miR-29b（神経細胞生存因子）損失の奪回<sup>5</sup>

NUTRITION（Natural Tocotrienol Against Ischemic Stroke Event）と呼ばれる臨床試験が進行中です。NUTRITIONでは、経口補給した天然ミックス・トコトリエノール（特許取得済のバイオ強化されたパーム・トコトリエノール複合体製品 EVNol SupraBio™, ExcelVite Inc.）が血小板機能、および高比重リポタンパク質（HDL）、低比重リポタンパク質（LDL）ならびに総コレステロールを含む血中脂質プロファイルに及ぼす影響の評価が行われています。この試験の目的は、天然のトコトリエノールを全種類含有するパーム・トコトリエノール複合体が重大な脳卒中リスクを低減する潜在能力を明確化することにあります。

マレーシア科学大学薬学部（School of Pharmaceutical Sciences, University of Science Malaysia）で実施され、最近終了した無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験では、白質病変（WML）のある志願者が400 mg/日のミックス・トコトリエノール（EVNol SupraBio™含有カプセルTocovid SupraBio™、Hovid Ltd.）またはプラセボいずれかのカプセルの摂取を2年間受けました。WMLは確立された心血管系のリスクファクターと強い関連を示す無症候性の脳損傷であると同時に、脳卒中の独立したリスクファクターでもあります。志願者のWMLの容積を比較するために、研究者は磁気共鳴画像法（MRI）を用いました。

得られた結果から、補給開始1年から2年後に脳内の数と大きさの点からWMLの退縮が明らかになりました。この臨床試験はトコトリエノールについて行われたものとしては今までで最大の規模とされ、米国心臓協会（AHA）のStroke誌に発表されました<sup>6</sup>。

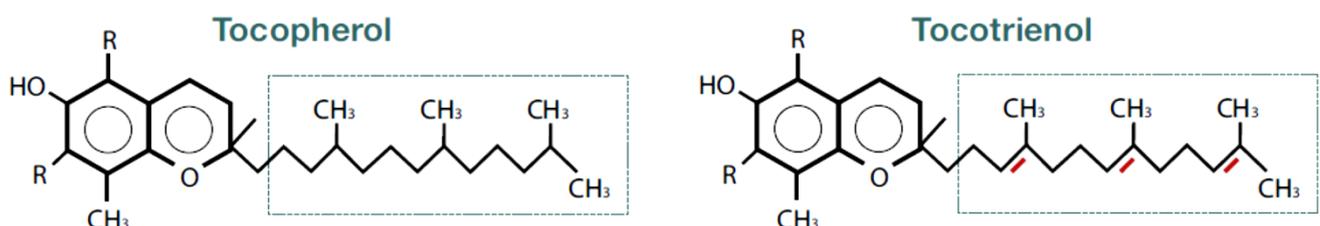


図1. 側鎖が異なるトコフェロール（左）とトコトリエノール（右）の構造図

## ② コレステロールのメンテナンス

高脂血症の被験者を対象に行われた二重盲検プラセボ対照臨床試験において、300 mg/日のEVNol SupraBio™の摂取を6か月間受けた群は総コレステロール値のみならずLDLコレステロール値も有意な低下を示しました<sup>7</sup>。対照的に、プラセボ群の被験者の総コレステロール値とLDLコレステロール値はベースラインと比べてごく僅かな変化しか認められませんでした。

## ③ 動脈コンプライアンス

動脈コンプライアンス（伸展性）の低下または動脈壁の硬化度の上昇は、健常被験者、疾患のある被験者両方の心血管イベントの予測因子となります。健常成人を対象とした無作為化臨床試験で、EVNol SupraBio™の2か月間の経口補給が動脈硬化度を低下させることが実証されました<sup>8</sup>。

## ④ 非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）

NAFLDはアルコールを全くまたはほとんど消費しない被験者における肝機能異常の最も一般的な原因で、その有病率は世界人口の約30%と推定されています。

介入性の二重盲検プラセボ対照比較試験で、64人の被験者がEVNol SupraBio™またはプラセボの摂取を1年間受けるために無作為化されました<sup>9</sup>。試験終了時に、EVNol SupraBio™を摂取した被験者の50%で完全寛解が認められました。これは、目下有効な治療法のないNAFLDに対してトコトリエノールの有効性を初めて実証した試験です。

フィリピンの研究グループは、2013年にシンガポールで開催されたアジア太平洋最大肝臓学会議（APASL）で、67人の被験者を対象に実施した試験を発表しました。得られた結果から、バイオ強化したパーム・トコトリエノール複合体であるEVNol SupraBio™に生活習慣変更と運動を組み合わせた治療計画は、生活習慣変更と運動のみの場合と比べて、NAFLD患者の肝弾性度を4倍も有効に改善することが明らかになりました<sup>10</sup>。

## α-トコフェロールの役割

最近発表された臨床試験で、α-トコフェロールの存在はトコトリエノールの吸収と組織分布にほとんど影響を及ぼさないことが明らかになりました<sup>11</sup>。EVNol SupraBio™に由来するトコトリエノールは吸収されて（すなわち、生物利用可能な）、α-トコフェロールの存在下でさえ脂肪組織、脳、心臓、肝臓を含む重要な組織および器官に有意レベルで良好な分布（生物効率）を示すことを試験は報告しています。加えて、日本の研究グループはα-トコフェロールの摂取が種々の組織に存在するトコトリエノール類とγ-トコフェロールを枯渇させないことも明らかにしました<sup>12</sup>。

NAFLDの最も極度の形とされる非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）を伴う実験動物を対象とした新たな試験で、トコトリエ

ノールとα-トコフェロールは肝臓の健康状態の改善に相乗効果を及ぼすことが明らかになりました<sup>13</sup>。従って、トコトリエノールとα-トコフェロールは相乗的に働いていることが分かります。

## 生物学的利用率と生物効率

トコトリエノール製剤で考慮すべき主要な要素に、吸収（生物学的利用率）、およびトコトリエノールが種々の器官に蓄積したときの効率（生物効率）が挙げられます。



通常の油抽出物に由来するトコトリエノールの吸収性は、α-トコフェロールの存在有無にかかわらず、乏しく不規則であることが経口補給による薬物動態試験で確認されています。

トコトリエノールが生理学的プロセスを必要とし、小腸内の胆汁分泌と乳化に大きく依存していることは、他の脂溶性生理活性物質の吸収と同様です。トコトリエノールの吸収効率はまた、存在する食事性脂肪のタイプと量にも依存します。

これまでに複数のメーカーがトコトリエノールの吸収性を高める技術を開発してきました。例えば、ExcelViteはSupraBio™システム——一貫したトコトリエノールの経口吸収増強を実現した特許取得済の自己乳化型送達システム——を開発しました。この新規の送達システムは、食事性脂肪または食物摂取とは無関係に、トコトリエノールの速やかに一定した吸収をもたらします。健常志願者を対象とした臨床試験で、SupraBioシステムの有効性の確認が行われ、同システムは、通常のトコトリエノール油抽出物と比べて、トコトリエノールの各アイソフォームの吸収速度と程度を平均で250%上昇させることが明らかになりました<sup>14</sup>。EVNol SupraBio™はまた、2010年に自己認証によるGRAS（self-affirmed GRAS）を取得しています。

オハイオ州立大学ウェクスナー医療センター（Ohio State University Wexner Medical Center）の研究グループが実施した別のヒト対象試験で、パーム由来ミックス・トコトリエノールおよびd-α-トコフェロールの補給は（EVNol SupraBio™として）、脳、肝臓、心臓、皮膚および脂肪組織のようなヒトの重要器官に取り込まれ、蓄積することが明らかにされています<sup>11</sup>。

全てのトコトリエノール製品が同じというわけではありません。科学論文を見直し、製品が実際に発表されたヒトでの臨床試験で裏付けられていることを確認することが重要です。等しく重要なこととして、生物学的利用率と生物効率が挙げられます。栄養補給においては、何を食するかより、何を吸収するかのほうが重要です。



筆者紹介：Bryan See氏はExcelVite Inc.のリージョナル・プロダクトマネジャーです。

企業ウェブサイト：www.excelvite.com

**ExcelVite**

## 引用文献

1. Sen CK, et al. (2000). Molecular Basis of Vitamin E Action: Tocotrienol potently inhibits glutamate-induced pp60c-Src kinase and death of HT4 neuronal cells. *The Journal of Biological Chemistry* , 275 (17), 13049-13055.
2. Khanna S, et al. (2003). Molecular basis of vitamin E action: Tocotrienol modulates 12-lipoxygenase, a key mediator of glutamate-induced neurodegeneration. *J Biol Chem*, 278(44), 43508-43515.
3. Khanna S, et al. (2010). Nanomolar vitamin E alpha-tocotrienol inhibits glutamate-induced activation of phospholipase A2 and causes neuroprotection. *Journal of Neurochemistry* , 112, 1248-1260.
4. HA Park et al. (2011). Natural Vitamin E Alpha-Tocotrienol Protects Against Ischemic Stroke by Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein 1. *Stroke* , 42 (8), 2308-14.
5. Khanna S., et al. (2013). Loss of miR-29b following acute ischemic stroke contributes to neural cell death and infarct size. *J Cereb Blood FlowMetab.* , 33, 1197-1206.
6. Gopalan Y, et al. (2014). Clinical Investigation of the Protective Effects of Palm Vitamin E Tocotrienols on Brain White Matter. *Stroke*, 5(5), 1422-8.
7. KH Yuen et al. (2011). Effect of Mixed-Tocotrienols in Hypercholesterolemic Subjects. *Functional Foods in Health and Disease* , 3, 106-117.
8. Rasool, AHG et al. (2008). Arterial compliance and vitamin E blood levels with a self emulsifying preparation of tocotrienol rich vitamin E. *Arch Pharm Res Vol* , 31 (9), 1212-1217.
9. Magosso E, et al. (2013, Dec 27). Tocotrienols for normalisation of hepatic echogenic response in nonalcoholic fatty liver: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Nutr J.*, 12(1), 166.
10. Arguillas M, et al. (June 7th, 2013). The effect of vitamin E (mixed tocotrienol) on the liver stiffness measurement measured by transient elastography (fibroScan) among NAFLD patients. APAS Liver Week. Singapore.
11. 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.
12. Uchida T, et al. (2013). Alpha-tocopherol does not accelerate depletion of gamma-tocopherol and tocotrienol or excretion of their metabolites in rats. *Lipids* , 48 (7), 687-95.
13. Yachi R, et al. (2013). Effects of tocotrienol on tumor necrosis factor-alpha/D-galactosamine-induced steatohepatitis in rats. *J. Clin. Biochem. Nutr.* , 52 (2), 146-153.
14. Ho, D et al. (2003). Drug delivery system: formulation for fat soluble drugs. U.S. Patent No. 6,596,306 .

Original Article: Bryan See. Tocotrienol - The Unsaturated Form of Vitamin E. *Natural Products INSIDER*. August 2015.