

# メガビタミン健康法の実践に向けた理論的基盤と臨床実績

渡邊 直樹

IMN Research Center\*研究員

watanabe@imn-rc.org

工藤 八

IMN Research Center\*研究所長

kudo@imn-rc.org

## 1 はじめに

ビタミンは、エネルギー代謝、免疫調節、神経伝達物質の合成、酸化ストレス応答、炎症制御といった恒常性維持 (homeostasis) において、不可欠かつ相互に関連した役割を担っており、多くの異化・同化反応において補酵素または補因子として作用する [1]。これらの総合的な影響は、エネルギー産生、DNA/RNA の合成と修復、ゲノムおよび非ゲノム領域のメチル化、神経化学物質やシグナル伝達分子の合成、ミトコンドリア機能の維持、抗酸化システムの活性化、免疫細胞の分化と機能調整などに広く及ぶ [1]。ビタミンはそのため、脳機能のみならず、肝機能、心血管機能、内分泌系、筋骨格系、腸内環境といった多様な生体機能の調節において、極めて重要な役割を果たしている [1]。

このようなビタミンの生理的役割に対し、「最適量」に着目したアプローチは 1960 年代、量子化学者・生化学者でありノーベル賞を二度受賞した Linus・Pauling によって提唱された。彼は、統合失調症の発症にナイアシン (ビタミン B3) の不足が関与しているとする報告に注目し、最適量のビタミン補給によって症状が改善することを示した [2]。

この発見を端緒として、Pauling は体内の生化学的環境を最適化する栄養戦略として分子栄養学 (Orthomolecular Nutrition) を体系化した。この考え方は日本でも三石巖らによって受け継がれ、「メガビタミン健康法」として発展してきた [3]。

本稿では、ビタミンの生体に対する影響を俯瞰したうえで、国が定める摂取基準である「日本人の食事摂取基準」を上回る量のビタミン摂取の有用性に関する科学的論拠や臨床的知見を確認し、メガビタミン健康法に対する理解を深め、実践に寄与することを目的とする。

## 2 背景

ビタミンが生命活動において本質的な役割を果たしているにも係わらず、その多面的な生理作用、とりわけ中枢神経系や免

疫系、さらにはエネルギー産生や酸化ストレス応答における機能についての理解は、いまだ限定的である。ビタミン B 群は、クエン酸回路、一炭素代謝、神経伝達物質合成などにおいて補酵素として機能しており、細胞レベルでの恒常性維持において広範な役割を担うとされているが、その健康への影響、とりわけ脳機能との関連性についての包括的・長期的な研究は限られている [1]。

また、アスコルビン酸 (ビタミン C) やコレカルシフェロール (ビタミン D)、トコフェロール (ビタミン E)、フィロキノン (ビタミン A) といった他のビタミンについても、抗酸化作用、免疫調節、細胞分化制御、骨代謝、神経機能の維持など多様な生理作用が報告されている [4][18][19][20] が、これらの科学的根拠は、多くの場合、理論的な生化学的根拠や、臨床的欠乏症に見られる特徴に基づいており、堅牢で経験的な生理学的データに基づくものではない [5]。

さらに、米国における現行の推奨摂取量 (Recommended Dietary Allowance, RDA) は、主に欠乏症の予防を目的として策定されたものであり、生理的・機能的最適化 (functional optimization) の結果としての癌や心血管疾患、中枢神経系の潜伏期間の長い疾患のリスク低減・進行抑制を目指すには、一部の集団で RDA よりも多くビタミンを摂取する必要があるとする報告 [7][8] や、従来の推奨量を超える補給が特定の疾患リスクの低減や機能改善に寄与したとする示唆も出されている [10][11][12]。これら研究は、Pauling が提唱した高用量ビタミン摂取 (「メガビタミン」アプローチ) 仮説を支持する根拠の一部とみなすことができる。また、日本で策定されている「日本人の食事摂取基準」についても、ビタミン B については RDA とほぼ同量であり、脂溶性ビタミンについては RDA の半分程度で策定されているため、同じ主張が当てはまると考えられる。

Derrick によると、RDA より少ないビタミン摂取量によるビタミン欠乏症が及ぶ対象者の範囲ですら、極めて広範囲にわたっていることは疑いようもない、としている [6]。Derrick は、この要因として、単純炭水化物を豊富に含む現代の西洋の食生活によるものであるとしている [6]。

\*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

なお、これらの知見については、個体差があることが報告されており [3]、用量反応性や個体差を踏まえた解釈が求められる。そのため、実践にあたっては、信頼性のある文献や臨床経験に基づいた設計がなされたサプリメントを用いることが望ましいと考える。

### 3 ビタミンの定義と種類

ビタミンとは、正常な生理機能に必須であるが、体内で合成されないため、食事から摂取する必要がある有機化合物のグループである。ヒトは合計で 13 種類のビタミンを必要とし、これらは脂溶性ビタミン 4 種類（レチノール (A)、カルシフェロール・エルゴカルシフェロール・コレカルシフェロール (D1・D2・D3)、トコフェロール (E)、フィロキノン・メナキノン (K1・K2)) と水溶性ビタミン 9 種類（アスコルビン酸 (C) と、以下の 8 種類のビタミン B 群 (チアミン (B1)、リボフラビン (B2)、ナイアシン (B3)、パントテン酸 (B5)、ピリドキシン (B6)、葉酸 (B9)、コバラミン (B12)) から構成される [1]。

### 4 ビタミン合成能力を失った進化的背景

ヒトは進化の過程でビタミン合成能力を喪失してきた。もともと果実などから豊富にビタミンを摂取できる環境に適応していたため、体内でビタミンを合成するための遺伝的・代謝的なコストを回避する選択圧が弱まり、その結果、必要な酵素や合成経路が退化していったと考えられている [1]

たとえば、アスコルビン酸（ビタミン C）の合成には gulonolactone oxidase (GULO) 遺伝子が必要だが、ヒトの場合、この遺伝子は欠損または不活性化された擬似遺伝子として存在するため、アスコルビン酸（ビタミン C）の体内合成ができず、外部からの摂取に依存している [13]

同様に、進化の過程において、他のビタミンに関しても、外部供給が安定していた環境下では内因性合成の必要性が低下し、結果として合成経路が退化した例が見られる。この現象は、生物が利用可能な資源に応じて、エネルギーや遺伝子の維持コストを最小化する進化戦略の一環として理解される。

### 5 ビタミンの作動機序

生体は、セントラルドグマの基本原則に従い、遺伝子がアミノ酸およびタンパク質をコーディングし、KEGG Pathway に示されるような数百に及ぶ代謝・情報伝達・修復・恒常性維持の分子回路がネットワーク的に連動する動的システムである [14]。

各ビタミンは、こうした複雑な回路内の律速点に補酵素・補因子・転写制御因子として関与しており、不足すれば局所的異常が全体のシステム破綻へと波及しうる [15]。

ビタミンが分子回路に担う多種多様な機能は、エネルギー産生、神経伝達物質合成、免疫機能、酸化ストレス軽減の 4 つに大別できる。

#### 5.1 エネルギー産生

ビタミンは、細胞内でエネルギーを生成するという絶対に不可欠な異化プロセスのあらゆる側面に関与しており、仮にビタミン B 群のいずれか 1 つが欠乏すると、このプロセスに悪影響を及ぼす。チアミン (ビタミン B1)、リボフラビン (ビタミン B2)、ナイアシン (ビタミン B3)、パントテン酸 (ビタミン B5) の活性型は、クエン酸回路、電子伝達系、および細胞のエネルギー通貨であるアデノシン三リン酸 (ATP) の形成に直接関与し、ミトコンドリアの好気性呼吸および細胞エネルギー産生に不可欠な補酵素である。アセチル CoA (パントテン酸 (ビタミン B5) を含む) は、この回路の主な基質を提供する。さらに、チアミン (ビタミン B1) およびピオチン (ビタミン B7) は、それぞれミトコンドリアにおけるグルコースと脂肪酸およびアミノ酸の代謝において独特で交差する重要な役割を果たし、クエン酸回路の基質として寄与している。ミトコンドリアにおける中心的な異化過程であるクエン酸回路および電子伝達系に対するビタミン B 群の相互関係を図 1 に示す [1]。

#### 5.2 神経伝達物質合成

ビタミン B 群は神経伝達物質の生成に不可欠な役割を果たしている。特に、ピリドキシン (ビタミン B6)、葉酸 (ビタミン B9)、コバラミン等 (ビタミン B12) などは、一炭素代謝やメチオニンサイクルにおいて補酵素として働き、セロトニンやドーパミン、ノルアドレナリンなどのモノアミン神経伝達物質の合成に必要なメチル基供与体である S-アデノシルメチオニン (SAM) の生成を促進する。さらに、テトラヒドロビオプテリン (BH4) は、セロトニンやカテコールアミン類の合成における必須補因子であり、その供給は、BH4 が酸化されて生じた BH2 (ジヒドロビオプテリン) をジヒドロビオプテリン還元酵素によって再還元する BH4 再生経路によって維持される。この反応では、リボフラビン (ビタミン B2) が補因子として関与しており、一部の関連反応ではナイアシン由来の補因子が必要とされることも示唆されている。これらの代謝経路は互いに交差しながら複雑に連携しており、神経伝達物質合成やホモシステイン代謝におけるビタミン B 群の役割は、ピリドキシン (ビタミン B6)、葉

酸 (ビタミン B9)、コバラミン等 (ビタミン B12) に限定されず、他のビタミン B 群も多様な補酵素反応を通じて関与していることが示唆される (図 2) [1]。

### 5.3 免疫機能の調節

ビタミンは免疫系において、自然免疫および獲得免疫の調節に重要な役割を担っている。レチノール (ビタミン A) は上皮組織の正常な分化や T 細胞と B 細胞に腸管ホーミング特異性を付与することで、腸管バリアをサポート、自然免疫応答の活性化に関与し、病原体に対する防御の最前線を形成する。また、NK 細胞の数と機能を調整、マクロファージの貪食及び酸化バースト活性にも寄与する。カルシトール (ビタミン D) は抗菌タンパク質を調整し、腸内細菌叢をより健康的な構成に修正し、腸内バリアをサポートするとともに、肺を感染から保護する他、腎臓上皮バリア機能を維持し、角膜上皮バリア機能を強化する。アスコルビン酸 (ビタミン C) はコラーゲンの合成を促進し、フリーラジカルによるダメージから細胞膜を保護し、上皮バリアの完全性をサポートする。また、好中球、単球、貪食細胞の増殖、NK 細胞の活性及び走化性を維持または強化する。トコフェロール (ビタミン E) は、アスコルビン酸 (ビタミン C) 同様、フリーラジカルによるダメージから細胞膜を保護し、上皮バリアの完全性を維持する。また、NK 細胞の細胞傷害活性を維持、マクロファージによる PGE2 産生を阻害し、T 細胞を保護する。さらに、ピリドキシン (ビタミン B6)、葉酸 (ビタミン B9)、シアノコバラミン (ビタミン B12) は腸管免疫調整に関与しており、腸管バリアをサポートする。このように、ビタミンは総合的な免疫応答に幅広く貢献している [8]

### 5.4 酸化ストレスの軽減

酸化ストレスは、活性酸素種 (ROS) の過剰生成に対する抗酸化防御機構のバランスが崩れることで生じ、細胞損傷や慢性疾患の発症を促進する要因となる。アスコルビン酸 (ビタミン C) は強力な水溶性抗酸化物質として ROS を直接中和するとともに、酸化されたトコフェロール (ビタミン E) の還元を介して抗酸化機能を再生する働きがある。トコフェロール (ビタミン E) は脂溶性抗酸化剤として細胞膜内の脂質ラジカルを除去し、脂質過酸化反応を抑制する [16]。リボフラビン (ビタミン B2) は、グルタチオン還元酵素の補酵素としてグルタチオンの還元状態を維持し、細胞内の抗酸化能力を支える [17]。チアミン (ビタミン B1) もまた、グルタチオンの合成やホモシステイン代謝を通じて、細胞を酸化ストレスから保護する機能を有している [6]。これらのビタミンの協調作用は、酸化ストレスの制

御において極めて重要である。

## 6 RDA への批判

現行の RDA (微量栄養素に関する推奨量) は、壊血病・脚気・悪性貧血といった急性欠乏症を回避するために設定されている基準であり、がんや認知症、老化など長期的視点で捉える慢性疾患の予防においては不十分であるという指摘がある。これに関しては、Ames が提唱した「トリアージ理論」がしばしば引用される。生体が微量栄養素不足に陥ったとき、「生命維持に直結する機能」を優先し、「長期的な健康維持に関わる機能」を後回しにする—というトリアージの考え方は、RDA が急性欠乏を防ぐには有用であっても、慢性疾患のリスク低減には必ずしも十分ではない可能性を示唆する [7]。具体例として論文の中で挙げられているのは、染色体切断を最小限に抑えるには、RDA を超える葉酸摂取が必要であることが示されている [7]

RDA が不十分であることのさらなる背景として、栄養学が誕生した当初、すべての病気は細菌や毒素などの外部侵入者によって引き起こされるという一般的な見解があり、食品から健康に必要な栄養素を十分に摂取しないと病気を引き起こす、というアプローチへのパラダイムシフトが十分に行われていなかったことも示唆されている [11]。

## 7 メガ量の服用についての理論的後ろ盾及び臨床例

### 7.1 Ames のトリアージ理論と長期的健康 [7]

微量栄養素の不足によって短期的には深刻な症状が出なくとも、DNA 修復や免疫調節、抗酸化機能など、長期的な健康維持に重要なプロセスが“後回し”にされる可能性があると主張している。例えば、B 群ビタミンやアスコルビン酸 (ビタミン C)、トコフェロール (ビタミン E) などは遺伝子修復や抗酸化、防御的メチル化反応など多面的な機能を担っているため、RDA レベルの摂取では潜在的な慢性疾患リスクが高まる懸念があるという。つまり、この理論は、慢性的かつ軽度の微量栄養素不足が加齢性疾患 (がん、認知症、動脈硬化など) の発症リスクを潜在的に高めるメカニズムを説明しうる仮説として提示されたものである。また、この論文の中で Ames は、微量栄養素の欠乏が人口の 1/4 の癌の発生の増加に寄与している可能性を示唆している。

## 7.2 Ames らの高用量ビタミン療法による慢性疾患治療への可能性 [11]

Ames らは、遺伝子の体質的多型や変異によって一部の酵素の補酵素親和性が低下し (Km の増大)、酵素活性が十分に発揮されなくなるケースがあることに注目している。そのような酵素変異に対して、対応するビタミンを高用量で供給することにより、酵素の活性を少なくとも部分的に回復させられる可能性があるとして提案している。文献では、およそ 50 の遺伝性疾患が高用量ビタミンによって改善が試みられており、ピリドキシン (ビタミン B6)、リボフラビン (ビタミン B2)、コバラミン (ビタミン B12)、葉酸 (ビタミン B9)、ビオチン (ビタミン B7) などの例が挙げられている。

具体例として、ピリドキシン (ビタミン B6) による治療では、オルニチンアミノトランスフェラーゼ (OAT) の機能不全による高オルニチン血症を持つ患者に対し、600~750mg/日を経口投与したところ、血中オルニチン濃度の低下およびリジン濃度の正常化が認められたという症例 (n=3) が紹介されている。

また、リボフラビン (ビタミン B2) を 400mg/日投与することで、MTHFR 遺伝子の 677C → T 多型によって葉酸代謝が低下する人において、偏頭痛の発症頻度が減少したとする報告 (n=1) も示されており、一部の疾患や体質における高用量ビタミン補給の意義が示唆されている。

## 7.3 Heike らの健康に対するコレカルシフェロール・(ビタミン D) の最適な摂取量の推定 [12]

Heike らは、骨密度、下肢機能、歯の健康、転倒・骨折・大腸がんのリスク値に対して最も良い 25-ヒドロキシコレカルシフェロール (ビタミン D) の血中濃度は 90-100nmol/L(36-40ng/mol) であり、これが論文で現状推奨されている 200IU/日および 600IU/日では到達出来ず、1000IU(40 μg) とする必要がある、としている。

## 7.4 Heaney の長期潜在欠乏と慢性疾患 [9]

Heaney は、コレカルシフェロール (ビタミン D) やカルシウムを例に取り、短期間では顕著な欠乏症状が出なくても、長い年月を経て骨粗鬆症やその他の慢性疾患リスクが高まる「長期潜在欠乏 (long-latency deficiency)」という概念を提起した。これは、RDA が欠乏症予防に偏重している一方で、慢性疾患の予防や健康寿命の延伸という観点を十分に反映していないとの批判につながっている。また、Heaney の示唆 [9] や Heike らの

検討 [12] によれば、コレカルシフェロール (ビタミン D) の摂取と血中 25(OH)D 濃度は必ずしも比例しないこと、また多くの人が RDA をクリアしているにもかかわらず血中濃度が不十分である可能性が高いことが報告されている。さらに、高齢者を中心に摂取量や日光暴露が不足しがちな集団では骨粗鬆症のリスクが上昇する可能性がある。

## 8 まとめ

本稿では、現行の栄養摂取基準が主として急性欠乏症の予防を目的としており、慢性疾患や加齢に伴う変性疾患のリスク軽減に対しては不十分である可能性があることを、最新の研究と歴史的視点の双方から検証した。Ames の「トリアージ理論」や Heaney の「長期潜在欠乏」の概念に代表されるように、微量栄養素の不足は、直ちに重大な疾患として顕在化しなくとも、時間の経過とともに遺伝子損傷や免疫低下などを通じて、多方面に悪影響を及ぼし得ることが示唆されており、特に、特定の疾患においては、Pauling や Hoffer らが支持したメガビタミン療法により治療的効果が確認されている症例も存在していることが確認された。

本稿がメガビタミン健康法への理解と実践の一助になれば幸いである。

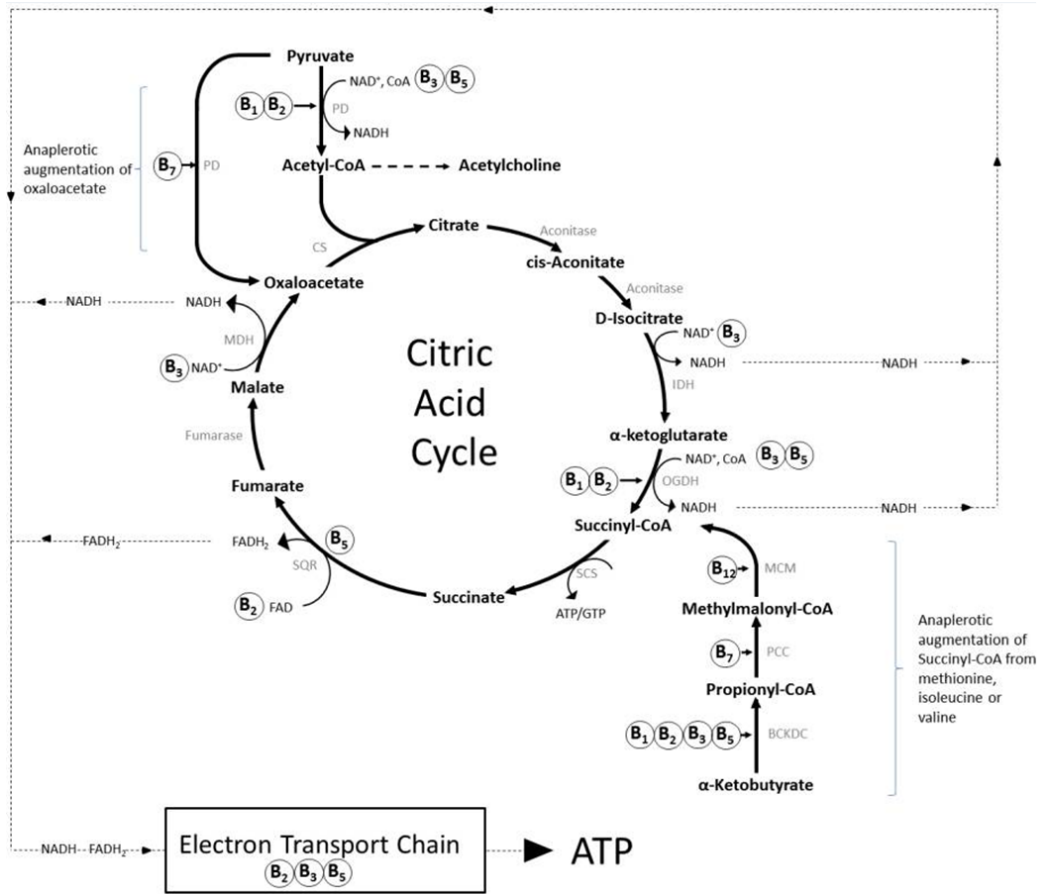


図 1: ミトコンドリアのエネルギー生成におけるビタミン B 群の役割 [1]

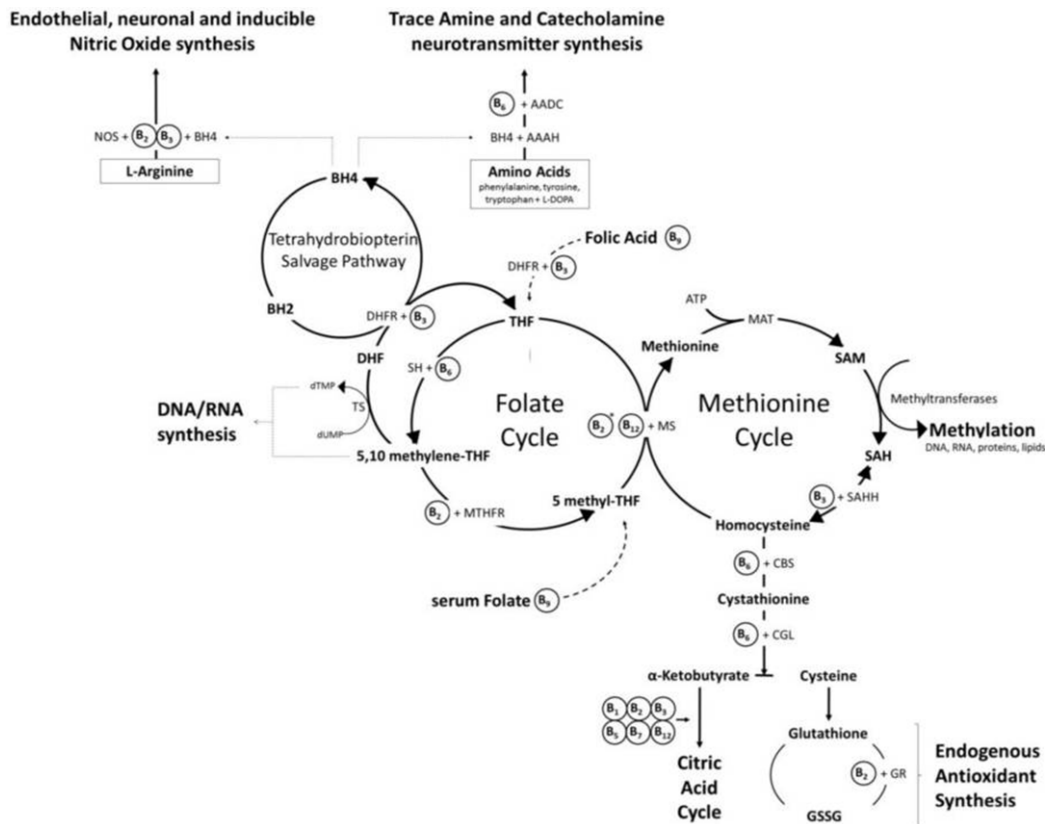


図 2: ビタミン B 群とメチオニンサイクルの相関関係 [1]

## 参考文献

- [1] Kennedy, D. O. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy—A Review. *Nutrients*, 2016;8(2):68.
- [2] Pauling, L. Orthomolecular Psychiatry. *Science*, 1968.
- [3] 三石巖. 分子栄養学のすすめ. 祥伝社, 1982.
- [4] Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. *National Academies Press (US)*, 2000.
- [5] Anne-Laure Tardy, Etienne Pouteau, Daniel Marquez, Cansu Yilmaz, Andrew Scholey, Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*.
- [6] Lonsdale, D. (2006). A review of the biochemistry, metabolism, and clinical benefits of thiamin(e) and its derivatives. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(2), 142–150.
- [7] Ames, B. N. Low micronutrient intake may accelerate the degenerative diseases of aging through allocation of scarce micronutrients by triage. *PNAS*, 2006;103(47):17589–17594.
- [8] Gombart, A. F., et al. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*, 2020;12(1):236.
- [9] Heaney, R. P. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2003;78(5):912–919.
- [10] Padayatty, S. J., Sun, H., Wang, Y., et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine*, 2004;140(7):533–537.
- [11] Ames, B. N., Elson-Schwab, I., Silver, E. A. High-dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased  $K_m$ ): relevance to genetic disease and polymorphisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- [12] Heike A Bischoff-Ferrari, Giovannucci, E., Willett, W. C., Dietrich, T., Dawson-Hughes, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition*.
- [13] Nishikimi, M., Yagi, K. Molecular basis for the deficiency in humans of gulonolactone oxidase, a key enzyme for ascorbic acid biosynthesis. *Am J Clin Nutr*, 1991;54(6 Suppl):1203S–1208S.
- [14] Kanehisa, M., Goto, S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Res*, 2000;28(1):27–30.
- [15] Combs, G. F., McClung, J. P. *The Vitamins: Fundamental Aspects in Nutrition and Health*. 5th ed. Academic Press; 2017.
- [16] Carr, A., Frei, B. Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1999;69(6), 1086–1107
- [17] Powers, H. J. (2003). Riboflavin (vitamin B2) and health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1352–1360.
- [18] Anitra, C. Carr, Silvia M., Vitamin C and Immune Function *Nutrients*, 2017;9(11):1211
- [19] Chin, Kok-Yong and Ima-Nirwana, Soelaiman, The Molecular Mechanism of Vitamin E as a Bone-Protecting Agent, *urrent Drug Targets*, 2018;19(12):1414-1423
- [20] Liu, Jing and Zhang, Yanjun and Wang, Ru and Chen, Jie and Zhao, Liang and Liu, Zhen, Role of vitamin C and SVCT2 in neurogenesis, *Frontiers in Neuroscience*, 2023;17, 1155758