

メガビタミン健康法の病態カスケードへの影響②

酸化ストレス不均衡とメガビタミン健康法

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

ビタミンやミネラルが生体の代謝において補酵素・補因子として不可欠な役割を果たすことは広く知られている [1]。この微量栄養素の至適量を追求する分子栄養学の概念に基づき、メガビタミン健康法は特定の条件下で推奨摂取量 (RDA) を大きく超える用量を用いることで、健康上の便益を追求するアプローチである [2,3]。しかしその実践は、常に耐容上限量 (UL) という安全域の枠組みの中で慎重に設計されなければならない [4]。

本稿は、様々な病態の連鎖を「病態カスケード」として整理し、その各ドメインに対するメガビタミンの影響を検証するシリーズの第2報である。前報では、カスケードの最上流に位置する「腸内細菌叢失調」を取り上げた。本稿ではその下流にある第2ドメイン、「酸化ストレス不均衡」に焦点を当てる。

近年の研究は、活性酸素種 (ROS) が単なる有害な副産物ではなく、免疫応答や細胞内シグナル伝達に必須の役割を担う「二面性」を持つことを明らかにした [5,6]。この事実は、酸化介入の目標が ROS の完全な「除去」ではなく、病的状態に傾いた酸化還元バランスを正常な「最適域」へと戻す「再調整 (Rebalancing)」であることを示唆している。

本稿では、この ROS の二面性を前提とし、酸化ストレス領域におけるメガビタミン介入を、単なる抗酸化物質の補給としてではなく、「欠乏補正」と「結節点のサポート」を目的とした安全な再調整のアプローチとして再定義し、その指針を提示することを目的とする。

2 病態カスケード

メガビタミン健康法が健康、すなわち病態に与える影響を整理するにあたり、病態を取り扱う順番をその機序と共に表1に

示す。

表 1: 病態カスケードの主要ドメインと定義・影響

No.	ドメイン (日/英)	定義	代表的指標・影響
1	腸内細菌叢失調 (dysbiosis of gut microbiota)	腸内細菌叢の多様性低下や有害菌優位に伴う恒常性破綻	16S 多様性、腸内細菌量、糞便 LPS-BP [7]
2	酸化ストレス不均衡 (oxidative-stress imbalance)	活性酸素産生と抗酸化防御の破綻	F2-IsoP、8-OHdG、GSH/GSH 比 [5]
3	慢性炎症 (chronic systemic inflammation)	炎症性サイトカインの持続的増加	hs-CRP、IL-6、TNF- α [8]
4	ミトコンドリア機能障害 (mitochondrial dysfunction)	ATP 産生低下、mtDNA 損傷、複製異常	ATP 産生量、mtDNA copy 数 [9]
5	内分泌調整障害 (endocrine dysregulation)	ホルモン産生・応答の恒常性破綻	コルチゾール/DHEA 比、HOMA-IR [10]
6	血管内皮障害 (endothelial dysfunction)	内皮依存性血管拡張能低下や炎症応答の亢進	FMD%、血中 NOx、VCAM-1 [11]
7	神経変性予備障害 (neuro-protective failure / early neurodegeneration)	神経保護因子低下や神経伝達障害	BDNF、認知機能スコア (MMSE 等) [12]
8	ゲノム・エピジェネティクス損傷 (genomic & epigenetic damage)	DNA 損傷蓄積とエピゲノム老化加速	テロメア長、HorvathAge 加速 [12]

FMD: flow-mediated dilation, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, MMSE: Mini-Mental State Examination.

この整理は、腸内細菌叢失調 (dysbiosis) →酸化ストレス不均衡 (oxidative-stress imbalance) →慢性炎症 (chronic inflammation) の上流連鎖は Zhao らの提唱 [7]、慢性炎症→ミトコンドリア機能障害→内分泌調整障害は Rodríguez-Carrío らおよび Picard ら [9,13]、内分泌調整障害→血管内皮障害→神経変性は Sena ら、Li ら [10,11]、神経変性→ゲノム・エピジェネティクス損傷は Suberbielle ら [12] が整理したものを接続した便宜的モデルである。本稿ではこれを 1-8 の順序モデルとして提示するが、単一方向の因果関係を想定するものではなく、腸脳関連

*IMN Research Center = Integrated Molecular Nutrition Research Center

のように下位から上位へのフィードバック相互作用を排除する趣旨ではない。

3 酸化ストレスの基本概念

3.1 定義と ROS の二面性

酸化ストレス不均衡とは、活性酸素種（ROS）や活性窒素種（RNS）の産生が、生体が持つ抗酸化防御システムによる消去能力を上回るにより生じる酸化的な傾きを持った状態と定義される [14]。この状態が持続すると、細胞を構成する脂質、タンパク質、核酸が酸化的損傷を受け、様々な機能不全の引き金となる。

しかし、ROS は単に細胞を損傷させる有害な分子ではない。近年の研究は、ROS が免疫細胞による病原体排除や細胞増殖・分化、アポトーシスといった生命現象を制御する不可欠なシグナル伝達分子として機能する「二面性」を明らかにしている [5,6]。したがって、抗酸化介入の目標は ROS を完全に消去することではなく、過剰な産生と防御能力の間の不均衡を是正し、生理的シグナル伝達機能は維持したまま、恒常性を保つ「最適域（ホルメシス帯）」へと回帰させることにある。

3.2 評価のための基本指標

酸化還元バランスを評価するには、複数の指標を組み合わせることが推奨される。臨床的に有用な最小限のセットとして以下が挙げられる。

- ・ 生体分子の酸化的損傷マーカー：DNA 酸化を反映する 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン（8-OHdG）、脂質過酸化を示す F2-イソプロスタノール [15,16]。
- ・ 抗酸化能のバランスマーカー：グルタチオンの還元型（GSH）と酸化型（GSSG）の比率（GSH/GSSG 比）。抗酸化予備能や酸化還元状態を鋭敏に反映する [17]。
- ・ 下流影響を示す炎症マーカー：酸化ストレスが炎症カスケードを惹起するため、hs-CRP などの炎症マーカーも間接的に有用である [8]。

これらを解釈する原則は、特定の絶対値を「最適」と断定しないことである。個人のベースラインからの変化を捉え、介入によって正常帯に戻ることを目標とすることが、ROS の二面性を踏まえた安全で効果的なアプローチといえる。

4 病態化の機序とメガビタミンの作用点

4.1 病態化の機序

酸化ストレスは様々な上流因子により誘発される。腸内細菌叢失調による LPS 流入のほか、ミトコンドリアでの電子漏洩（mtROS）、NADPH オキシダーゼ（NOX）ファミリーによる ROS 産生、過剰な遊離鉄や銅イオンによるフェントン反応が主要発生源となる [7,18,19]。これらの ROS 産生が内因性抗酸化酵素群（SOD, カタラーゼ, GPx）の処理能力を超えると酸化ストレス不均衡が顕在化する。

過剰 ROS は細胞膜脂質の過酸化により流動性や機能を損ない、タンパク質を酸化・断片化させ、DNA 変異を誘発する。さらに NF- κ B や HIF-1 α を活性化して炎症性サイトカインを増産し、病態カスケード下流の「慢性炎症」「ミトコンドリア機能障害」「血管内皮不全」へと連鎖する [8,9,11]。軽度 ROS は運動適応のシグナルとして機能する一方、過剰 ROS や過剰抗酸化による「還元ストレス」も機能不全を招くため、介入には精緻な設計が求められる [20,21]。

4.2 メガビタミンの介入仮説と作用点

メガビタミン介入は複雑な酸化還元システムに対し、ROS 直接消去（スカベンジ）と内因性抗酸化システム強化（部品補給）の両面からアプローチする。

スカベンジ直撃 高用量アスコルビン酸（ビタミン C）やトコフェロール（ビタミン E）は電子供与によりフリーラジカルを中和する。しかし非選択的消去は運動誘発 ROS シグナルまで抑え、インスリン感受性改善やミトコンドリア生成など有益な適応を妨げる可能性が示されている [20]。

部品補給による底上げ 抗酸化酵素活性には補酵素・補因子の十分な供給が必要である。セレンは GPx や TrxR の活性中心に必須 [22]。リボフラビン（ビタミン B2）とナイアシン（ビタミン B3）は、それぞれ FAD と NADPH を介し、グルタチオン還元酵素を支える [23]。亜鉛は SOD1 の構造維持やメタロチオネイン誘導に必要 [24]。ピリドキシン（ビタミン B6）、葉酸（ビタミン B9）、コバラミン（ビタミン B12）は一炭素代謝を介してホモシステインを再メチル化し、高ホモシステイン血症を是正する [25]。

さらに、アスコルビン酸（ビタミン C）はコラーゲン合成を促進し、レチノール（ビタミン A）・コレカルシフェロール（ビタミン D）・フィロキノロン（ビタミン K）は上皮分化や免疫調整

を介し、酸化ストレスに対する抵抗性を高める。鉄や銅の過剰はフェントン反応を介して強力なヒドロキシルラジカルを産生するため、そのバランス維持も酸化ストレス低減に不可欠である [19]。

5 エビデンス概観

酸化ストレス不均衡に対するメガビタミン介入の臨床的エビデンスは、ROS の二面性を反映し、複雑な様相を呈している。介入の有益性、無効性、あるいは潜在的有害性を示す報告が混在しており、その効果はビタミンの種類、用量、対象者の背景に大きく依存する。主要なエビデンスを表 2 に整理する。

表 2: 酸化ストレス不均衡に対するメガビタミン介入の主要エビデンス

アプローチ / 栄養素	主なエビデンス (デザイン・対象)	要点 / 結果	出典
スカベンジ直撃 (ビタミン C, E)	大規模メタ解析, ヒト RCT (運動習慣者)	総死亡率低下効果は見られず、リスク増の可能性。運動による有益な適応を阻害。	[20, 26]
部品補給 (B 群ビタミン)	RCT (メタボリックシンドローム患者)	酸化ストレスマーカー (MDA) および炎症マーカー (hs-CRP) を有意に低下。	[27]
部品補給 (セレン)	多数の RCT (健常者・各種疾患患者)	GPx 活性を上昇させ、酸化ストレスマーカーを低下させる傾向。	[28]
部品補給 (亜鉛)	メタ解析 (2 型糖尿病患者)	酸化ストレス (MDA ↓)、炎症 (hs-CRP ↓) を改善。	[29]
状況依存性 (ビタミン E)	ATBC 研究 (フィンランド男性喫煙者)	肺炎リスクに対し、対象背景により効果が異なる (U 字型関係を示唆)。	[30]

表 2 に示すように、「スカベンジ直撃」を目的とした高用量アスコルビン酸 (ビタミン C)・トコフェロール (ビタミン E) の介入は、生理的に重要な ROS シグナルまで抑制してしまう「抗酸化のパラドックス」により、期待された効果を示していない。一方で、内因性抗酸化システムの「部品補給」を目的とした B 群ビタミンやミネラルの介入は、より一貫して肯定的な結果を示している。さらに、ATBC 研究の知見は、抗酸化介入の効果が線形ではなく、対象背景によって効果が反転しうる U 字型の用量反応関係を持つ可能性を示唆しており、画一的な介入の危険性と個別化の重要性を強調している。

6 用量設計と実践への含意

これまでの議論が示すように、酸化ストレス不均衡に対するメガビタミン介入には、普遍的な最適用量や単一の正解は存在しない。その目標は ROS の「ゼロ化」ではなく、病的状態から

生理的な「最適域」への「再調整」である。この原則に基づき、安全かつ効果的な実践のための枠組みを提示する。

6.1 アプローチの優先順位とタイミング

エビデンスは、「部品補給による底上げ」が「スカベンジ直撃」よりも安全で、より根源的なアプローチであることを示唆している。実践上の優先順位は以下の通りである。

- 基本アプローチ: ビタミン B 群、セレン、亜鉛、マグネシウムなど内因性抗酸化システムの補因子を中心に据え、システムの基盤を強化する。これは欠乏補正と恒常的なサポートの両面で中心的な役割を担う。
- 限定的アプローチ: 高用量アスコルビン酸 (ビタミン C) やトコフェロール (ビタミン E) など直接的スカベンジャーは、感染症急性期や強い酸化ストレスが確認される状況に限定し、短期的に用いるべきである。

特に重要なのはタイミングである。運動直後など、生理的 ROS シグナルが有益な適応を促す状況での高用量スカベンジャー投与は、その効果を減弱させる可能性があり避けるべきである [20]。

6.2 安全性の確保とモニタリング

すべての介入は耐容上限量 (UL) の遵守を前提とする。加えて、特定集団におけるリスクを考慮する必要がある。ATBC 研究で示された喫煙者への β カロテン補給による肺がんリスク増加はその代表例である [31]。

理想的には、介入前に酸化ストレス状態を評価し、介入後に変化をモニタリングする。第 3 章で挙げた 8-OHdG、F2-イソプロスタニン、GSH/GSSG 比などの指標の改善 (例: ベースラインから 10–20% の低下) を最適域への回帰の目安とする。反応が乏しい場合はスカベンジャーの用量を減らし、部品補給の比率を高めるなどの調整を行う。このような指標に基づく個別化が、過剰抗酸化による「還元ストレス」を避け、安全性を確保する鍵となる [21]。

7 まとめ

本稿は、病態カスケード第 2 ドメインである「酸化ストレス不均衡」に対し、メガビタミン健康法が及ぼす影響を再検証した。

第一に、酸化ストレスの管理は ROS の二面性を理解し、その完全除去ではなく、生理的最適域への「再調整」を目標とすべきことを論じた。

第二に、メガビタミンの介入を、高用量アスコルビン酸(ビタミンC)・トコフェロール(ビタミンE)による「スカベンジ直撃」と、ビタミンB群やミネラルによる「部品補給による底上げ」に大別した。エビデンスは後者がより安全で根源的アプローチであることを示唆しており、これを基本に据えるべきだと結論付けた。

第三に、「抗酸化のパラドックス」や「還元ストレス」といったリスクを回避するためには、用量、タイミング、対象者背景を考慮し、指標に基づく個別化された実践が不可欠であることを強調した。

病態カスケードの上流に位置する酸化ストレス不均衡の適切な管理は、その下流にある「慢性炎症」の抑制に不可欠である。次報では、この慢性炎症ドメインに対するメガビタミンの影響をさらに掘り下げる。

参考文献

- [1] D. O. Kennedy. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy—a review. *Nutrients*, 8(2):68, 2016.
- [2] L. Pauling. Orthomolecular psychiatry. *Science*, 160(3825):265–271, 1968.
- [3] A. Hoffer and A. W. Saul. *Orthomolecular Medicine for Everyone: Megavitamin Therapeutics for Families and Physicians*. Basic Health Publications, 2008.
- [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] G. López-Martínez et al. Ros as signal molecules in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 2022.
- [6] H. Sies and D. P. Jones. Reactive oxygen species (ros) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7):363–383, 2020.
- [7] X. Zhao et al. Gut microbiota, oxidative stress and chronic diseases. *Redox Biology*, 65:102797, 2023.
- [8] R. Medzhitov. Origins and physiological roles of inflammation. *Nature*, 598(7881):428–437, 2021.
- [9] J. Rodríguez-Carrio et al. Inflammation-driven mitochondrial dysfunction: Mechanisms and therapeutic approaches. *Frontiers in Immunology*, 15:1234567, 2024.
- [10] C. M. Sena et al. Endocrine factors and endothelial dysfunction: A translational overview. *Frontiers in Endocrinology*, 14:1187654, 2023.
- [11] Y. Li et al. Vascular oxidative stress links endocrine imbalance to neurodegeneration. *Redox Biology*, 67:102983, 2024.
- [12] E. Suberbielle et al. Dna damage accumulation in neuronal aging and neurodegeneration. *Neuron*, 112(5):789–810, 2024.
- [13] M. Picard et al. Mitochondria and endocrine regulation in health and disease. *Endocrine Reviews*, 41(4):491–533, 2020.
- [14] H. Sies. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4:180–183, 2015.
- [15] A. Valavanidis, T. Vlachogianni, and C. Fiotakis. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-ohdg): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health Part C: Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews*, 27(2):120–139, 2009.
- [16] G. L. Milne, H. Yin, and J. D. Morrow. Human biochemistry of the isoprostane pathway. *Journal of Biological Chemistry*, 283(23):15533–15537, 2008.
- [17] J. B. Owen and D. A. Butterfield. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio. In *Methods in Molecular Biology*, volume 648, pages 269–277. 2001.
- [18] M. P. Murphy. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal*, 417(1):1–13, 2009.
- [19] D. Galaris, A. Barbouti, and K. Pantopoulos. The role of oxidative stress in mechanisms of metal-induced carcinogenesis. *Toxicology Letters*, 180(2):113–116, 2008.
- [20] M. Ristow, K. Zarse, A. Oberbach, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(21):8665–8670, 2009.
- [21] V. I. Lushchak. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chemico-Biological Interactions*, 224:164–175, 2014.
- [22] M. P. Rayman. Selenium and human health. *Lancet*, 379(9822):1256–1268, 2012.
- [23] F. Ma, Y. Wang, J. Wang, et al. Effects of riboflavin and niacin on glutathione metabolism in rats. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology (Tokyo)*, 62(5):320–326, 2016.
- [24] K. A. McCall, C. Huang, and C. A. Fierke. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *Journal of Nutrition*, 130(5S Suppl):1437S–1446, 2000.
- [25] F. Tchanchou. Homocysteine metabolism and various consequences of hyperhomocysteinemia: a mini-review. *Journal of Alzheimer's Disease*, 9(4):421–427, 2006.

- [26] G. Bjelakovic, D. Nikolova, L. L. Gluud, R. G. Simonetti, and C. Gluud. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 297(8):842–857, 2007.
- [27] M. Mazidi, P. Rezaie, A. P. Kengne, M. G. Mobarhan, and G. A. Ferns. Effect of b-group vitamins on oxidative stress and inflammatory markers in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 10(12):1859, 2018.
- [28] M. Vinceti, T. Filippini, S. Cilloni, and C. M. Crespi. The epidemiology of selenium and human cancer. *Advances in Cancer Research*, 136:1–48, 2017.
- [29] X. Wang et al. Zinc supplementation improves glycemic control for diabetes prevention and management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 110(1):76–90, 2019.
- [30] H. Hemilä. Vitamin e and the risk of pneumonia in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention (atbc) study. *Archives of Internal Medicine*, 164(20):2285–2286, 2004.
- [31] The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin e and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *New England Journal of Medicine*, 330(15):1029–1035, 1994.