

『栄養・食糧学研究、最近の動向』

「良好なビタミンE 栄養状態の保持のためには魚油カプセル中にどの位の量のビタミンE が必要か」

斎藤 衛 郎

Assessment of Appropriate Vitamin E Content in Fish Oil Capsules to Retain Adequate Nutritional Status of Vitamin E

Morio Saito

国立健康・栄養研究所、食品科学部

〒162-8636

東京都新宿区戸山 1-23-1

Division of Food Science, National Institute of Health and Nutrition

1-23-1, Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8636, Japan

*J Jpn Soc Nutr Food Sci* 52 : 401-408 (1999)

An assessment of appropriate vitamin E (VE) content in fish oil capsules was conducted from the available papers in which lipid peroxide and VE levels in human blood as indicators of VE nutritional status were determined. As a result, the minimum estimate of VE (mg of  $\alpha$ -tocopherol equivalent) is calculated from  $0.3 \times \text{DBI} \times \text{oil supplement intake (g)}$ , and this estimate should be doubled in practice to protect VE nutriture. When the fatty acid composition of EPA and DHA or their intake is only available, the minimum estimate is calculated from a equation,  $2 \times \{[0.3 \times 5 \times \text{EPA (g)}] + [0.3 \times 6 \times \text{DHA (g)}]\}$ , and 1.5 times over this estimate should be secured in practice to sustain nutritional status of VE normal.

Key Words fish oil capsule, eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid, vitamin E content, plasma vitamin E concentration, vitamin E nutritional status, lipid peroxide

## 1. はじめに

デンマークの Dyerberg 博士らにより、1970年代当初に報告されたグリーンランドに住むイヌイトでの一連の先駆的な疫学調査を発端として、魚油に特異的に豊富に含まれる n-3 系脂肪酸の (エ) イコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) の生理機能、特に循環器疾患の予防効果を中心とした機能の解明が急速に進展し、近年では、神経系や目の網膜に対する有効作用や抗炎症およびガン細胞の増殖抑制効果等も解明されつつある<sup>1)-8)</sup>。したがって、魚を食べる習慣の少ない欧米では、これらの脂肪酸をサプリメントとして摂取し、その生理的有効性を積極的に健康の保持・増進に利用しようとする傾向がうかがえる。しかし、反面、周知のごとく、これらの高度不飽和脂肪酸は非常に酸化を受けやすく、過酸化脂質・フリーラジカルを生成しやすい性質をあわせ持っていることも事実である。抗酸化剤としてのビタミン E (VE) の十分な摂取が同時に必要なゆえんである。

n-3 系脂肪酸の有効性を十分に引き出すためには、魚油サプリメントを摂取する際、どの程度の VE がサプリメント中に含まれていれば抗酸化剤としての VE の栄養状態を悪化させず、有害な過酸化脂質・フリーラジカルの生成を亢進させないかを知っておく必要がある。幸いにして魚油サプリメントを用いて n-3 系脂肪酸の生理的有効性について検討したヒューマンスタディーがかなり蓄積されてきている。これらの中から血液中の VE の濃度や過酸化脂質の生成についての結果が記載されている報告を抜粋し、その適正な VE 含量の評価を試みてみた。これらの報告のほとんどはサプリメント中の VE 含量の評価を行うために実施された研究ではないので、その選択に多分に主観が入ることと、すべてを網羅していない可能性もあること、そして、栄養・食糧学研究の最近の動向とはいいいがたい面もあることをはじめにお断りしておきたい。

## 2. 魚(油)およびビタミン E の摂取と冠動脈性心臓病

魚の摂取と冠動脈性心臓病の発症及び死亡率との間に逆相関のあることが、疫学調査で示されている<sup>9)-13)</sup>。VE の摂取も同様な逆相関を持つことが多くの疫学調査で示されている<sup>14)-18)</sup>。また、冠動脈性心臓病による死亡率と血漿 VE 濃度との逆相関も示されており<sup>19)-21)</sup>、魚油の心臓病予防効果を引き出すためには、十分な VE を摂取し、その抗酸化的栄養状態を良好に保つ必要がある。なぜなら、動脈硬化は、LDL の酸化が引き金となることが示されてお

り<sup>22)23)</sup>、酸化に対する感受性の高いEPAやDHAは魚油に多く含まれるので、酸化防止が非常に重要となる<sup>17)18)</sup>。なお、冠動脈性心臓病の発症及び死亡率とVE摂取との間の逆相関は、世界各国の栄養所要量で示されている摂取量と比較してはるかに多い、日常の食事からはとても摂取できない量で観察されており<sup>14)-18)</sup>、VE欠乏の予防だけでなく、さらに積極的なVEの生理作用を期待するなら、所要量以上のVEの摂取が必要なのかもしれない。そうしたデータがかなり蓄積されつつある<sup>17)18)</sup>。

### 3. 魚油カプセル中のビタミンE含量の評価

従来、摂取する多価不飽和脂肪酸(PUFA)のレベルに対して抗酸化剤のVEの要求量がどのくらいかについては、HarrisとEmbree<sup>24)</sup>は、アメリカでの食事調査をもとにRRR-tocopherol(mg)とPUFA(g)との比0.6以上がVEの欠乏を防ぐのに適切としている。ここでPUFAの大半はリノール酸なので、VEの要求量は、脂肪酸1g当たり、二重結合1個につきほぼ0.3mgのRRR-tocopherolが必要(0.3mg RRR-tocopherol/double bond/g fatty acid)との考えが成り立つ。Muggliら<sup>18)25)</sup>もPUFAの二重結合数とその量から、VE要求量に関する計算式を求め、同様のVE要求量を提唱している。従って、RRR-tocopherolの要求量は、リノール酸、リノレン酸、アラキドン酸、EPA、DHAの1gにつきほぼ0.6、0.9、1.2、1.5、1.8mgとなる。これらの値は、二重結合を2、3、4、5、6個もつ脂肪酸の過酸化反応速度を一定のレベルに抑制するために必要とされるVE量とも一致している<sup>26)</sup>。

この要求量をもとにすれば、魚油だけではなく、その他のオイルカプセル中にどのくらいの量のVEが添加されていればそれを摂取したときに良好なVEの栄養状態を保持できるかがおおむね計算できることになる。すなわち、油の脂肪酸組成を分析し、その平均の二重結合数(DBI)を計算して、次の式でその最小必要量を計算すればよい。 $0.3 \times \text{DBI} \times \text{魚油の量(g)} = \text{RRR-トコフェロール最小必要量 (mg)}$ 。魚油の量は、カプセルでは1カプセルの魚油の量であり、ヒトが摂取するときには、カプセルで摂取する魚油の摂取総量(g)になる。また、消費者がこうしたサプリメントを購入する際には、VEの含量およびEPAとDHAの含量についての情報しか知り得ないケースがほとんどであるので、 $\{[0.3 \times 5 \times \text{EPA(g)}] + [0.3 \times 6 \times \text{DHA(g)}]\}$ (EPA、DHAいずれも総摂取量(g))の計算式から求めたRRR-トコフェロール量(mg)の何倍程度のVEが必要量として適当かも検討してみることにした。この際、VEの抗酸化剤とし

での性質を考慮し、ヒトの血球と血漿のV E 濃度および過酸化脂質の生成を判定の指標として用い、上記計算式で求まるV E の最小必要量が妥当かどうかの検討を行った。

これまで魚油サプリメントを用いて行われた多くのヒューマンスタディーがある。これらの報告のほとんどはサプリメント中のV E 含量の評価を行うために実施された研究ではないが、これらの報告の中で血液中のV E の濃度や過酸化脂質の生成についての結果が記載されている報告を抜粋し、V E 含量の評価に適用してみた。すなわち、サプリメントの摂取により血球あるいは血漿のV E 濃度が低下した場合、そして、過酸化脂質の生成が増加した場合、のいずれかあるいは両者の変化が見られるときはそのV E 含量が十分でないと判定した。われわれの報告も含め、Table 1 は、それらの報告の中に魚油サプリメントの脂肪酸組成が示され、したがってそのDBI が計算できた場合の概略をまとめたものである。条件に種々違いはあるが、これらを概観すると、Sanders と Hinds<sup>3 5)</sup> および Luostarinen et al.<sup>3 4)</sup> の報告を例外として、少なくとも上記計算式で求まる最小必要量のV E がサプリメント中に添加されている必要のあることがわかる。実際的には、魚油のような高度不飽和脂肪酸の場合には、サプリメント中の魚油自体の酸化防止のためのV E の損失を考慮する必要があるし、計算で求めた最小必要量の2 倍弱でも十分でない報告もあるので、これらを考慮し、さらに安全性を見込んで最小必要量の2 倍程度のV E 含量が必要であろう。

Table 2 と 3 は研究に用いたサプリメントのE P A とD H A の脂肪酸組成あるいは、それらの摂取量のみが記載されていた報告の結果をTable 1 と同様にまとめたものである。これらの表では、とりあえずV E の最小必要量は、E P A とD H A の量のみから計算した結果を記載しているので注意していただきたい。これらの結果を概観すると、Allard et al.<sup>4 4)</sup> の結果を除いて、E P A とD H A のみから計算した最小必要量の2 倍程度のV E がサプリメント中に添加されている必要のあることが分かる。実際的には、上記のように安全性を見込んで最小必要量の3 倍程度のV E 含量が必要であろう。

以上の検討から、結論的には、1 ) 生産者サイドがそれを製造するときどのくらいの量のV E を添加すべきか： $[0.3 \times \text{DBI} \times \text{魚油の量(g)}] \times 2 = \text{RRR- } \alpha\text{-トコフェロール必要量 (mg)}$ 、そして、2 ) 消費者がサプリメントの容器のラベルを見てそのV E 含量が十分かどうか： $\{ [0.3 \times 5 \times \text{EPA(g)}] + [0.3 \times 6 \times \text{DHA(g)}] \times 3 = \text{RRR- } \alpha\text{-トコフェロール必要量(mg)} \}$  を簡易に判断できることになる。1 ) と

2) の値は必ずしも一致せず、2) の値の方が少し大きく出る傾向にある。この方法は、あくまでもサプリメントを摂取した後に、抗酸化的 V E の栄養状態を良好に保つための簡易判定の手段と考える必要がある。1) と 2) を厳密に一致させても目的上あまり意味がないし、種々の条件の変化により例外が出てくることも十分に考えられるからである。

#### 4 . おわりに

従来、抗酸化剤としての V E 栄養状態の判定方法として、ジアルル酸や過酸化水素による溶血試験が用いられているが、V E の欠乏状態以外は、適用しにくく、V E 欠乏症が大変起きにくいことを考えると一般的な適用は期待できない。ヒトでの判定を考えると結局、手軽に測定できる血球や血漿の V E 濃度を測定したり、血液中の過酸化脂質の生成を測定する事になる。これらも必ずしも適切な方法とは言い難い面がある。V E には、血液中での特異な転送タンパク質がないので、血漿の脂質濃度が変化すると V E の濃度がその影響を受けやすくなるからである。その中で、血小板の V E 濃度は生体の V E 栄養状態を良く反映するとされている<sup>45)</sup>。またわれわれは、潜在性の V E 欠乏状態からの回復には、赤血球が良い指標となることを報告している<sup>46)</sup>。今回取り上げた報告の中にもいくつかこれらの部位における V E の濃度を測定している報告が見られる。近年、尿中の V E 代謝物の 2, 5, 7, 8 - tetramethyl - 2 (2'-carboxyethyl) - 6 - hydroxychroman が体内における V E の飽和のマーカーになると報告されている<sup>47)</sup>。ただし、この代謝物の排泄は  $\alpha$ -tocopherol の 1 日当たりの摂取量が 50mg - 150mg で起こるとされ、ヒトの体における V E の動的平衡は、所要量で示されている摂取レベルよりもかなり高い摂取レベルで得られるのであろう。また、肝臓には、RRR -  $\alpha$ -tocopherol に対する特異な結合タンパク質が見つかっており<sup>17) 48)</sup>、トコフェロール異性体の識別と体の V E 栄養状態の調節に重要な役割を果たしていることが考えられる。何らかの形でこうした研究が V E 栄養状態の評価へ適用出来ることになれば、さらに正確にオイルサプリメントの V E 含量の評価が可能となるであろう。研究の発展を期待したい。

今回は、血液の V E 濃度および血漿の過酸化脂質濃度をメルクマールとして検討し、栄養状態を良好に保つのに必要な魚油サプリメント中の V E のおおよその必要量を簡易に判定できる計算式を求めることを目的に検討した。読者のお役に立てば幸いである。

## 文 献

- 1) Dyerberg J (1986) Linolenate-derived polyunsaturated fatty acids and prevention of atherosclerosis. *Nutr Rev* **44**: 125-34.
- 2) Herold PM, Kinsella JE (1986) Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease: a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr* **43**: 566-98.
- 3) Harris WS (1989) Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* **30**: 785-807.
- 4) Neuringer M, Anderson GJ, Connor WE (1988) The essentiality of n-3 fatty acids for the development and function of the retina and brain. *Annu Rev Nutr* **8**: 517-41.
- 5) Simopoulos AP (1991) Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* **54**: 438-63.
- 6) deVries CEE, vanNoorden CJF (1992) Effects of dietary fatty acid composition on tumor growth and metastasis. *Anticancer Res* **12**: 1513-22.
- 7) Okuyama H, Kobayashi T, Watanabe S (1997) Dietary fatty acids - the n-6/n-3 balance and chronic elderly diseases. Excess linoleic acid and relative n-3 deficiency syndrome seen in Japan. *Prog Lipid Res* **35**:409-57.
- 8) Sanders TAB (1993) Marine oils: metabolic effects and role in human nutrition. *Proc Nutr Soc* **52**: 457-72.
- 9) Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CL (1985) The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease. *N Eng J Med* **312**: 1205-9.
- 10) Kromhout D (1993) Epidemiological aspects of fish in the diet. *Proc Nutr Soc* **52**: 437-9.
- 11) Dolecek TA, Grandits G (1991) Dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *World Rev Nutr Diet* **66**: 205-16.
- 12) Schmidt EB, Dyerberg J (1994) Omega-3 fatty acids. Current status in cardiovascular medicine. *Drugs* **47**: 405-24.
- 13) Daviglius ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P,

- Walsh MK, Morris MA, Shekelle RB (1997) Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Eng J Med* **336**: 1046-53.
- 14) Stampfer MJ, Hennekens CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women. *N Eng J Med* **328**: 1444-9.
- 15) Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men. *N Eng J Med* **328**: 1450-6.
- 16) Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L, Sevanian A, Johnson R, Azen SP (1995) Serial coronary angiographic evidence that antioxidant vitamin intake reduces progression of coronary artery atherosclerosis. *JAMA* **273**: 1849-54.
- 17) Traber MG (1996) Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* **16**: 321-47.
- 18) Weber P, Bendich A, Machlin LJ (1997) Vitamin E and human health: rationale for determining recommended intake levels. *Nutrition* **13**: 450-60.
- 19) Gey KF (1990) The antioxidant hypothesis of cardiovascular disease: epidemiology and mechanisms. *Biochem Soc Trans* **18**: 1041-5.
- 20) Gey KF, Puska PP, Jordan P, Moser UK (1991) Inverse correlation between plasma vitamin E and mortality from ischemic heart disease in cross-cultural epidemiology. *Am J Clin Nutr* **53**: 326S-34S.
- 21) Riemersma RA, Wood DA, Macintyre CCA, Elton RA, Gey KF, Oliver MF (1991) Risk of angina pectoris and plasma concentrations of vitamins A, C, and E and carotene. *Lancet* **337**: 1-5.
- 22) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TH, Khoo JC, Witztum JL (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Eng J Med* **320**: 915-24.
- 23) Steinbrecher UP, Zhang HF, Lougheed M (1990) Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* **9**: 155-68.
- 24) Harris PL, Embree ND (1963) Quantitative consideration of the effect of polyunsaturated fatty acid content of the diet upon the requirement for vitamin E. *Am J Clin Nutr* **13**: 385-92.

- 25) Muggli R (1989) Dietary fish oils increase the requirement for vitamin E in humans, in *Health Effects of Fish and Fish Oil*, ed. by Chandra RK, ARTS Biomedical Publishers and Distributors, St. John's, Newfoundland, Canada, pp. 201-210.
- 26) Witting LA, Horwitt MK (1964) Effect of degree of fatty acid unsaturation in tocopherol deficiency-induced creatinuria. *J Nutr* **82**: 19-33.
- 27) Saito M, Iwamoto T, Kaga A, Matsumoto A, Itakura H (1999) An assessment of appropriate vitamin E content in fish oil capsules as estimated by lipid peroxide and vitamin E levels in human blood. *J Clin Biochem Nutr* **26**: 35-50.
- 28) Olivieri O, Negri M, De Gironcoli M, Bassi A, Guarini P, Stanzial AM, Grigolini L, Ferrari S, Corrocher R (1988) Effects of dietary fish oil on malondialdehyde production and glutathione peroxidase activity in hyperlipidaemic patients. *Scand J Clin Lab Invest* **48**: 659-65.
- 29) Nozaki S, Matuzawa Y, Hirano K, Sakai N, Kubo M, Tarui S (1992) Effects of purified eicosapentaenoic acid ethyl ester on plasma lipoproteins in primary hypercholesterolemia. *Intern J Vit Nutr Res* **62**: 256-60.
- 30) Haglund O, Luostarinen R, Wallin R, Wibell L, Saldeen T (1991) The effects of fish oil on triglycerides, cholesterol, fibrinogen and malondialdehyde in humans supplemented with vitamin E. *J Nutr* **121**: 165-9.
- 31) Berlin E, Bhathena SJ, Judd JT, Nair, PP, Peters RC, Bhagavan HN, Ballard-Barbash R, Taylor PR (1992) Effects of omega-3 fatty acid and vitamin E supplementation on erythrocyte membrane fluidity, tocopherols, insulin binding, and lipid composition in adult men. *J Nutr Biochem* **3**: 392-400.
- 32) Nair PP, Judd JT, Berlin E, Taylor PR, Shami S, Sainz E, Bhagavan H N (1993) Dietary fish oil-induced changes in the distribution of -tocopherol, retinol, and -carotene in plasma, red blood cells, and platelets: modulation by vitamin E. *Am J Clin Nutr* **58**: 98-102.
- 33) McGrath LT, Brennan GM, Donnelly JP, Johnston GD, Hayes JR, McVeigh GE (1996) Effect of dietary fish oil supplementation on



peroxidation of serum lipids in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis* **121**: 275-83.

34) Luostarinen R, Wallin R, Wibell L, Saldeen T (1995) Vitamin E supplementation counteracts the fish oil-induced increase of blood glucose in humans. *Nutr Res* **15**: 953-68.

35) Sanders TAB, Hinds A (1992) The influence of a fish oil high in docosahexaenoic acid on plasma lipoprotein and vitamin E concentrations and haemostatic function in healthy male volunteers. *British J Nutr* **68**: 163-73.

36) Tulleken JE, Limburg PC, Muskiet FAJ, vanRijswijk MH (1990) Vitamin E status during dietary fish oil supplementation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* **33**: 1416-9.

37) Brown JE, Wahle KWJ (1990) Effect of fish-oil and vitamin E supplementation on lipid peroxidation and whole-blood aggregation. *Clin Chim Acta* **193**: 147-56.

38) Shapiro AC, Meydani SN, Meydani M, Morrow F, McNamara JR, Schaefer EJ, Endres S, Dinarello CA (1991) The effect of fish oil supplementation on plasma  $\alpha$ -tocopherol, retinol, lipid and lipoprotein levels in normolipidemic subjects. *Nutr Res* **11**: 539-48.

39) Turley E, Wallace JMW, Gilmore WS, Strain JJ (1998) Fish oil supplementation with and without added vitamin E differentially modulates plasma antioxidant concentrations in healthy women. *Lipids* **33**: 1163-7.

40) Bjorneboe A, Smith AK, Bjorneboe G-EA, Thune PO, Drevon CA (1988) Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on clinical manifestation of psoriasis. *Br J Dermatol* **118**: 77-83.

41) Bjorneboe A, Soyland E, Bjorneboe G-EA, Rajka G, Drevon CA (1989) Effect of n-3 fatty acid supplement to patients with atopic dermatitis. *J Intern Med* **225** Suppl 1: 233-6.

42) Meydani M, Natiello F, Goldin B, Free N, Woods M, Schaefer E, Blumberg JB, Gorbach SL (1991) Effect of long-term fish oil supplementation on vitamin E status and lipid peroxidation in women. *J Nutr* **121**: 484-91.

- 43) Harats D, Dabach Y, Hollander G, Ben-Naim M, Schwartz R, Berry EM, Stein O, Stein Y (1991) Fish oil ingestion in smokers and nonsmokers enhances peroxidation of plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* **90**: 127-39.
- 44) Allard JP, Kurian R, Aghdassi E, Muggli R, Royall D (1997) Lipid peroxidation during n-3 fatty acid and vitamin E supplementation in humans. *Lipids* **32**: 535-41.
- 45) Lehmann J, Rao DD, Canary JJ, Judd JT (1988) Vitamin E and relationships among tocopherols in human plasma, platelets, lymphocytes, and red blood cells. *Am J Clin Nutr* **47**: 470-4.
- 46) Saito M, Nakatsugawa K, Oh-hashii A, Nishimuta M, Kodama N (1992) Comparison of vitamin E levels in human plasma, red blood cells, and platelets following varying intakes of vitamin E. *J Clin Biochem Nutr* **12**: 59-68.
- 47) Schultz M, Leist M, Petzika M, Gassmann B, Brigelius-Flohe R (1995) Novel urinary metabolite of  $\alpha$ -tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr* **62**(suppl): 1527S-34S.
- 48) Traber MG (1994) Determinants of plasma vitamin E concentrations. *Free Radic Biol Med* **16**: 229-39.