

関節炎:炎症緩和に関わるミネラルの役割

変形性関節症:もっとも一般的な関節炎の形態であり、特徴として関節軟骨の変性喪失、軟骨下の骨の硬化、それに伴う骨棘(骨突起)の形成における関節間の軟骨と骨の拡散が挙げられる¹。

関節リウマチ:非特異的で、一般には周囲の関節と対称性を持つ炎症として特徴付けられる慢性の病理現象であり、結果として関節と関節周囲の構造を進行性で破壊する¹。

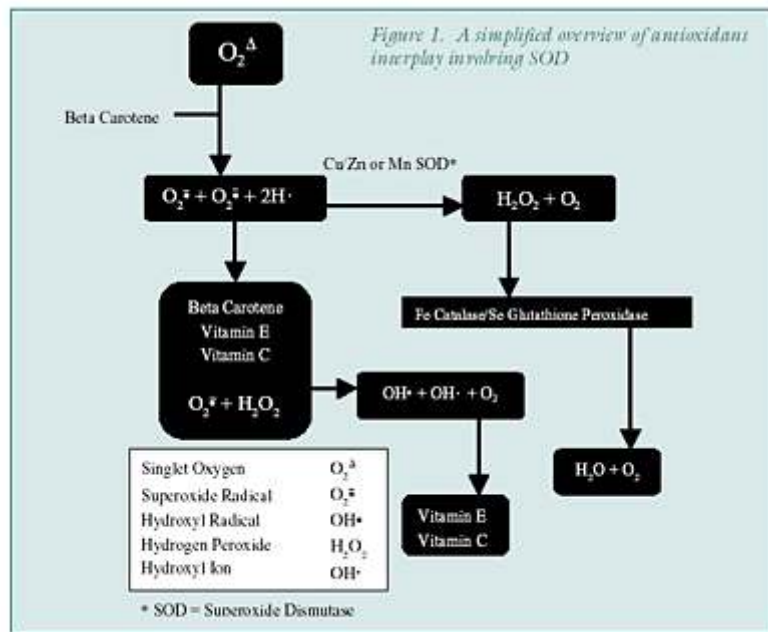
上記の主要な2つの関節炎に加え、関節炎を形成した関連する多くの疾患がある。これらには乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、シェーグレン症候群、ライム病、感染性関節炎、ライター症候群、ベーチェット症候群、神経性関節症、痛風そして軟骨石灰化症が含まれる。

変形性関節症と関節リウマチにおいて、異化経路が活性化したことにより軟骨組織が病巣となり損失を受ける。この異化経路の機能はほとんどの場合インターロイキン1や腫瘍壊死因子アルファのような炎症サイトカインにより活性化される。さらには、活性窒素と酸素媒介物が過細胞間質分解機能に関わり、そしてまた変形性関節症と関節リウマチにおける軟骨組織を損傷させる原因となるかもしれない。このことを考慮し、Mazzettiら²は変形性関節症と関節リウマチ炎患者における活性窒素と酸素媒介物に関連した酸化ストレスを評価した。この研究結果は、一酸化窒素が変形性関節症において軟骨組織の機能を変えるのに主要な役割を果たし、その一方で関節リウマチの患者の軟骨細胞にとってラジカル酸素媒介物は明らかに有害な影響を持つということを提起した。これらは全て酸化剤と酸化防止剤の比率の不均衡によるものである。

Evans と Halliwell³ は酸化的種(活性酸素、窒素およびその他)の損傷は代謝による副産物そして生理学的仲介物またシグナル分子として生じると述べている。これらの酸化的媒介物の値は抗酸化作用のある防衛システムにより抑制されている。この防衛システムの成分はビタミンCとEのような微量栄養素であったり、食餌による微量栄養素に依存している(例:スーパーオキシド・ジスムターゼ亜鉛銅そしてマンガン)。抗酸化作用は釣り合いの取れた体系であり、たった一つの成分の欠乏でさえ他の効果的な働きに影響を与えるだろう(図1)。これらの微量栄養素の欠乏が酸化的ストレスにつながり、身体の細胞を関節炎に存在し損傷を与えるような酸化的媒介物にさら

すのだ。

図 1. スーパーオキシド・ジスムターゼに関わる抗酸化相互作用を簡易化した図



銅、亜鉛そしてマンガンは、2つの主要なスーパーオキシド・ジスムターゼ酵素のうち鍵となる成分であり、それは関節炎における関節の損傷に関連した活性媒介物と戦うものとして示されてきた。ミトコンドリアのスーパーオキシド・ジスムターゼマンガンは、好氣的代謝や炎症性疾患の結果として生み出された炎症性疾患である超酸化ラジカルの損傷と戦う、細胞による最初の防御である。値の高められたスーパーオキシド・ジスムターゼマンガンは激しい関節炎症に対し強力な細胞保護効果を与える⁴。微量元素銅、亜鉛そしてセレンウムは、活性酸素と窒素種に対する細胞質内防衛の双方において関わりを持つ。スーパーオキシド・ジスムターゼ亜鉛銅は、過酸化酸素と水素に対する超酸化への転換に触媒作用を及ぼす。過酸化水素と他のヒドロペルオキシドは、窒素つまりグルタチオンペルオキシダーゼを含むセレンウムによってその後減少させられる⁵。

一酸化窒素は軟骨細胞を破壊する(変形性関節症に見られるように)過細胞間質分解機能を含む高い活性窒素媒介物である。動物実験⁶は食餌によりセレンウムを補給することは一酸化窒素の生成を抑制し、慢性の炎症性疾患、つまり関節炎の治療に有効であると示してきた。また近年の研究^{7,8}はセレンウムの値が低いことが関節リウマチと関連があるとも示してきた。人体実験⁸は関節リウマチの患者は赤血球セレンウム値が明らかに低く、セレンウムを補給することが関節リウマチと関連した症状の改善を導くと示した。

図 2

共同因子として亜鉛を必要とする酵素

これらは活性化に必要とされる多くの亜鉛の代表である

アルコール脱水素酵素	アミノレブリン酸デヒドラターゼ
.....
乳酸脱水素酵素	フルクトース 1、6ビスホスファターゼ
.....
アルカリ・ホスファターゼ	トランスカルボキシラーゼ
.....
アンギオテンシン変換酵素	逆転写酵素
.....
炭酸脱水素	ロイコトリエン・ヒドラーゼ
.....
カルボキシペプチダーゼ A,B,DD	ホスホジエステラーゼ
.....
細胞質スーパーオキシド・ジムスターゼ (銅を必要とする)	エラスターゼ
.....
DNA 及び RNA ポリメラーゼ	アデノシン・デアミナーゼ
.....
ピルビン酸デヒドロゲナーゼ	ヌクレオチダーゼ
.....
プロテアーゼ及びペプチダーゼ	Glyoxalase
.....
アスパラギン酸トランスカルバミラーゼ	転写調節因子 Sp1
.....
チミジinkinナーゼ	Thymulin
.....

Carolyn D. Berdanier, Advanced Nutrition Micronutrients, CRC Press 1998.

関連アルビオンキレート研究

若い成人女性における銅補給: コラーゲンクロスリンクと酸化ストレスに対する効能
DiSilvestro R, Human Nutrition Ohio State University. FASEB, Spring 2003.

銅の値は、1つはリシルオキシダーゼの働き、つまりコラーゲンを相互接続する銅酵素であり骨格にかかわるもの、そして2つ目はスーパーオキシド・ラジカルを排除し骨吸収を刺激するスーパーオキシド・ジスムターゼ1の活性、という少なくとも2つのメカニズムを通じて若い成人女性における骨の破壊に影響を与え得る。この研究は若い成人女性を対象に、赤血球スーパーオキシド・ジスムターゼの活性に基づく銅の値を調査するためになされた。標準最大値(これは調査された大多数の女性に見られた事例)の65%以下のスーパーオキシド・ジスムターゼ亜鉛銅活性をもつ女性が研究対象となった。これらの女性は銅(銅グリシンアミノ酸キレートアルビオンを一日2mg)、またはプレセボを6週間摂取させられた。プレセボではなく銅が、コラーゲンプロテインと相互接続するコラーゲンの尿内の比率に加えスーパーオキシド・ジスムターゼ活性も増加させた。銅グリシンアミノ酸キレートはまた、2つの酸化ストレスの目安となる数値、つまり泌尿8-isoprostaneと酸化低比重リポ・タンパクも減らした。後者の酸化低比重リポ・タンパクは骨組織よりも心臓疾患とより関連性があるが、フリーラジカルをより防御するという改善を示している。研究者は多くの割合で若い女性が亜最大銅酵素赤血球スーパーオキシド・ジスムターゼ活性を持ち、そして銅グリシンアミノ酸キレートを摂取することが骨組織の健康と酸化ストレスに関する要因に前向きな効果を持つと結論付けた。

図 3

共同因子として銅を必要とする酵素

シトクロム c オキシダーゼ

リシルオキシダーゼ

チロシナーゼ

ドーパミン β 水酸化酵素

チロシンオキシダーゼ

細胞質スーパーオキシド・ジスムターゼ

(銅亜鉛スーパーオキシド・ジスムターゼ)

アミン・オキシダーゼ

ジアミン・オキシダーゼ

モノアミン酸化酵素

α -Amidating enzyme

フェロキシダーゼ II

アスコルビン酸オキシダーゼ

フェニルアラニン 4 モノオキシゲナーゼ

メタロチオネイン

セルロプラスミン

Carolyn D. Berdanier, *Advanced Nutrition Micronutrients*,
CRC Press 1998.

女性におけるマンガン依存のスーパーオキシド・ジスムターゼとマンガンや鉄の値の
ような他の指数の時系列変化

Cindy D Davis and JL Greger.

Am J Clin Nutr 1992;55:747-52.

以下に見られる研究以前には、人体におけるスーパーオキシド・ジスムターゼマンガンに対する食事要因の効果は研究されてこなかった。この研究では、研究者は女性を対象とした 124 日に渡るサプリメントにより、マンガンスーパーオキシド・ジスムターゼ活性とマンガンと鉄分値の他の指標の変化を測定した。女性は 4 分の 1 の集団に分けられ、それはプレセボ、鉄分治療(フマル酸第一鉄からの鉄 60mg)、マンガン治療(マンガングリシンアミノ酸キレート(アルビオン)からのマンガン 15mg)、そしてマン

ガンと鉄の組み合わせによる治療を受けた。マンガングリシンアミノ酸キレート摂取によりマンガンスーパーオキシド・ジスムターゼ活性と血清マンガン濃度は著しく増加し、これはマンガンと鉄を組み合わせで摂取した集団だけではなくマンガンのみ摂取した集団にも見られた。

インスリン非依存性糖尿病の女性における短期間の亜鉛摂取; インビトロ検査におけるプラズマ 5 ヌクレオチダーゼ活性、インスリン様増殖因子 1 濃度、リポタンパクの酸化比率に対する効果

Blostein-Fujii A, et al.

Am J Clin Nutr 1997; 66:639-42.

インスリン非依存性糖尿病は中程度に亜鉛が欠乏しやすくなる原因となるかもしれない。以下の研究において、短期間の亜鉛補給(亜鉛グリシンアミノ酸キレートアルビオンとしての一日 30mg の亜鉛)が、20 人のインスリン非依存性糖尿病である更年期以降の女性においてプラズマ亜鉛と 5 ヌクレオチダーゼ、つまり亜鉛依存酵素の活性を高めた。プレセボ治療を受けたインスリン非依存性糖尿病の女性集団はこれらの指標に何の効果を示さず、また他にもこの研究においては何の効果を表さなかった。亜鉛の摂取は 5 ヌクレオチダーゼの平均値を 2 倍にした。そしてプラズマインスリン様増殖因子 1 濃度は、濃度が 165mcg/L.以下の時に、亜鉛グリシンアミノ酸キレート治療において増加した。研究者は中程度の亜鉛の欠乏はインスリン非依存性糖尿病の患者において頻繁に起こると結論付けた。

図 4

生物学的に重要なセレンプロテイン

細胞質グルタチオン・ペルオキシダーゼ

リン脂質ヒドロペルオキシド・グルタチオン・ペルオキシダーゼ

胃腸内グルタチオン・ペルオキシダーゼ

細胞外グルタチオン・ペルオキシダーゼ

セレンプロテイン W

セレンプロテイン P

ヨードチロニン脱ヨード酵素

精子被膜セレンプロテイン

Carolyn D. Berdanier, Advanced Nutrition Micronutrients,
CRC Press 1998.

結論

研究はいくつかの微量のミネラルが炎症を統制し、または減少する役割を果たすということを示唆して証明してきた。銅、亜鉛、マンガンそしてセレンウムはそれぞれ抗酸化作用を促進し、様々な炎症性の健康障害に見られる酸化ストレスの影響に立ち向かう前向きな効果を持つ。酸化ストレスは関節炎で起こる関節損傷の原因となる鍵的要因の一つである。これらの微量元素を摂取することは、関節炎の状態を統制し治療する助けとなるプログラムを含む合理的な提案となりうるであろう。

アルビオンの亜鉛、銅そしてマンガングリシンアミノ酸キレートに対する臨床実験は、それらが非常に高い生体利用率を持ち、実際に関節炎の症状に有効な効果を与えることで知られる抗酸化酵素の値を向上させる、ということを示唆して証明してきた。2000年10月(Vol. 9, No. 3)刊行のアルビオンリサーチノートでは、アミノ酸グリシンに対する多くの前向きな効能が証明されている。それに続き、グリシンの効能に対する更なる研究が行われてきた。近年の動物実験¹⁰では、グリシンは関節炎と関連するサイトカイン放出を鈍らせる働きによって反応性関節炎の予防に影響を与えると示された。

アルビオンの特許亜鉛、マンガンそして銅キラゾーム®は全てキレート配位子としてグリシンを使用し、酸化酵素活性に対する前向きな効果を証明した上記の研究で使用されたキレートであった。アルビオンのセレンウムアミノ酸合成物はセレンウムグリシン合成物である。

栄養補給剤を考案する際に、関節炎治療の総合的な計画の一部として、鍵となる成分として以下の成分は含まれるべきである。

- ・ 銅キラゾーム®
- ・ マンガンキラゾーム®
- ・ 亜鉛キラゾーム®
- ・ セレンウムアミノ酸合成物

図 5

生物学的に重要なセレンプロテイン

マンガン必須酵素

ピルビン酸カルボキシラーゼ

アセチル CoA カルボキシラーゼ

イソクエン酸脱水素酵素

ミトコンドリアスーパーオキシド・ジスムターゼ

アルギナーゼ

グルコキナーゼ

ガラクトース・トランスフェラーゼ

ヒドロキシメチル・トランスフェラーゼ

スーパーオキシド・ジスムターゼ

Carolyn D. Berdanier, Advanced Nutrition Micronutrients,
CRC Press 1998.