

平成10年度厚生省厚生科学研究費生活安全総合研究報告書

研究課題

微量栄養素（ビタミン、ミネラル）の安全性評価研究

主任研究者 五十嵐 脩

平成10年度研究の概要

主任研究者 五十嵐 脩

主任及び分担研究者の研究報告

【主任研究者】

五十嵐 脩 (お茶の水女子大学 生活環境研究センター教授)

微量栄養素 (ビタミン、ミネラル) の安全性評価研究 5

【分担研究者】

1. 五十嵐 脩 (お茶の水女子大学 生活環境研究センター教授)

ビタミンEの代謝研究と安全性限界の設定、幾つかのビタミンの安全性
限界の設定 11

2. 糸川嘉則 (福井県立大学 看護学部教授)

血清中セレン、モリブデン直接簡易測定法の開発 17

3. 美濃 眞 (清恵会病院、大阪医科大学名誉教授)

ビタミンの安全性に関する研究—新生児期のビタミンE同族体の動態— 31

4. 湯川 進 (和歌山県立胃医科大学教授)

血液透析患者におけるビタミンEの安全性に関する研究：
ビタミンE, ビタミンCの血中酸化LDLに及ぼす影響 35

5. 岡野登志夫 (神戸薬科大学教授)

ビタミンD及びKのTolerable Upper Intake Level (UL) に関する
文献的評価 39

6. 大塚 恵 (お茶の水女子大学 生活科学部助教授)

ビタミンCと水溶性ビタミンの安全性評価に関する研究 47

7. 玉井 浩 (大阪医科大学教授)

ビタミンEの安全性に関する研究—過剰投与時の体内濃度調節機構— 55

8. 鈴木和春 (東京農業大学教授)

ミネラルの安全性評価 (微量元素を中心に) 59

【資料】

日本食品標準成分表の問題点 73

Induction of increased phosphatidylcholine hydroperoxide
by an iron-deficient diet in rats 77

鉄欠乏ラットにおける肝中過酸化脂質量の経時的変動 85

平成 10 年度厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業 (H10-生活-038)
総括研究報告書

研究課題：微量栄養素（ビタミン、ミネラル）の安全性評価研究

研究組織

【主任研究者】；五十嵐 脩（お茶の水女子大学 生活環境研究センター教授）

研究全般の総括及びビタミンEの代謝研究と安全性限界の設定、幾つかのビタミンの安全性限界の設定

【分担研究者】；

1. 糸川嘉則（福井県立大学 看護学部教授）
ミネラルの安全性評価、特に微量元素を中心に
2. 美濃 眞（清恵会病院、大阪医科大学名誉教授）
脂溶性ビタミン及び水溶性ビタミンの安全性評価（小児と成人を対象として）
3. 湯川 進（和歌山県立胃医科大学教授）
脂溶性ビタミン及びB群ビタミンの安全性評価
4. 岡野登志夫（神戸薬科大学教授）
ビタミンD、A、K等の安全性評価とカルシウムの関連性など（動物とヒトの実験を通して）
5. 大塚 恵（お茶の水女子大学生生活科学部助教授）
水溶性ビタミンとビタミンCの安全性評価（動物実験と細胞レベルの研究を通して）
6. 玉井 浩（大阪医科大学教授）
ビタミン、ミネラルの安全性評価（ヒトの研究を通して）
7. 鈴木和春（東京農業大学教授）
ミネラル、特に鉄及び微量元素の安全性評価（ヒトと動物実験を通して）

研究期間 平成 10 年 4 月 1 日から 11 年 31 月 31 日まで

1. 平成 10 年度に得られた研究成果の概要

本研究の目的は、微量栄養素であるビタミン、ミネラルのそれぞれについて、安全性を評価し、最大摂取許容量(Tolerable Upper Intake Level, UL)を設定しようとするものであり、そのために文献検索により利用可能なデータを収集し、論文内容を検討すると共に、最大摂取許容量の策定に必要な基礎研究を併せて行なおうとするものである。今年度に入り、日本人の栄養所要量について第 6 次の改定作業が行なわれるようになり、所謂栄養補助食品(サプリメント)の安全性評価の他に、栄養所要量の策定に関しても、最大摂取許容量を明示する必要性が生じた。このような状況の変化を踏まえて、今年度はビタミンについては、その過剰摂取が問題にされることが多い脂溶性ビタミンを中心におき、ビタミン E、D の最大摂取許容量を設定することに努めた。また、ミネラルについても、主に文献検索で安全性を評価すると共に、ミネラルの栄養状態の評価法を確立する目的で、昨年リンパ球でのマンガン値による評価法に加えて、血清中のモリブデン、セレンの測定法の確立を試みた。

1). ビタミン

ビタミンの内、ビタミン E についてはヒトでの投与実験(文献(1)と五十嵐の分担報告)、動物での過剰投与の際の肝臓での α -トコフェロール輸送タンパク質(α -TTP)の発現量の変動、ビタミン E 同族体や立体異性体の代謝経路の解明などを行なった。その結果、ビタミン E については、天然の α -トコフェロール(d- α -トコフェロール)として、成人で 1 日 800mg までは安全と判断した。しかし、男女差を考慮にいれると、男性で 800mg、女性で 600mg 程度とする方が妥当と判断している。これには、ビタミン E の過剰摂取で、肝臓での α -TTP の発現量が低下すること、その結果、肝臓からその他の臓器への輸送が抑えられることも大きく影響していると判断された(玉井の分担報告)。更に、ビタミン E の代謝実験により、ビタミン E の d- α -トコフェロール以外の同族体は、急速に代謝され、尿中に排泄されること、一部の d- α -トコフェロールも代謝排泄されることなどから過剰症が起こりにくい機構の存在が明らかにされた。(五十嵐の分担報告) また、新生児でのビタミン E の動態を知るために、幼若ラットを用いて、 α -TTP の発現を調べた。その結果、 α -TTP の発現は出生後急速に増加し、それに伴い、血液中の α/γ -トコフェロール比が上昇していくことを認めた。この知見も先の α -TTP の発現がビタミン E の臓器への転送とその蓄積に大きな影響を与えることの傍証であろう(美濃の分担報告)。

次に、ビタミン D については、多数の文献が報告されていることから、その安全性評価を試み、最大摂取許容量の設定を行なった。文献的な評価は、摂取量とビタミン D の栄養状態の指標とされるビタミン D の代謝物である 25-ヒドロキシ・ビタミン D(25-D)と 1,25-ジヒドロキシ-D(1,25-D)の血中濃度を指標とした。その結果、成人に対する投与研究や乳児への投与研究に基づき、100 μ g/日の投与では、血液中の 25-D が最大値に近づくこと、50 μ g/日の投与では、正常範囲内に留まることなどから、最大摂取許

容量を 50 μ g/日とすることが妥当と判断された。この値は成人から乳児まで、広く適用され得る値で、血液中のカルシウム濃度も正常範囲に保たれることが確認されている（岡野らの分担報告）。

次いで、ビタミン K についても検討を加えたが、最大摂取許容量の設定を可能とするデータは全くなく、最大摂取許容量の設定は困難であった。というのは、ビタミン K については、過剰症の報告が少なく、天然のビタミン K であるフィロキノン(K1)とメナキノンについては過剰症の報告は殆どなく、合成のメナジオンについてのものだけであった。唯一、高齢者を対象に日本で行なわれた研究では、15-135mg の K2 を投与した時(24 週)に、15mg 以上の投与で、若干の副作用（血液に関連する症状はない）を認めている。このような背景では成人についても最大摂取許容量の設定は困難であり、一応、1 日 15mg 以下の摂取に留めるべきであろうと推論したが、より十分な検討が必要である（岡野らの分担報告）。

次いで、疾病を持っている患者について、検討を行なった。症例として、血液透析患者を対象に、酸化的なストレスの亢進が報告されているので、ビタミン E と C の影響を検討した。その結果、透析患者では、ビタミン C を投与していない時には、酸化的なストレスの指標である LDL の酸化が進行していて、ビタミン C 投与で改善されることが認められた。しかし、ビタミン E については従来知見と異なり、ビタミン E の単独投与は LDL の酸化を亢進させた。このことは、透析中にビタミン C のかなりの部分が失われ、その補給が必要であること、このようなビタミン C の不足の条件下では、ビタミン E の単独投与は反って酸化的に作用するといえよう。この結果から、透析患者では、ビタミン C と E とのバランスの取れた摂取が不可欠であるといえよう。同様に、他のビタミンについても同様な視点での補給が必要であろう（湯川らの分担報告）。

また、ビタミン C については、その摂取状態と体内での作用機構の解明の目的で、培養細胞を用いて、評価する方法を開発した（大塚の分担報告）。

その他のビタミン B 群に属するビタミンについても、文献検索により最大摂取許容量の設定が可能であるか、否かについて検討を行なった。その結果、最大摂取許容量として、設定できたのは、成人について、ビタミン B6 が 35mg、ナイアシンが 100mg、葉酸が 1mg/日であった。なお、その他の B 群ビタミンについては、NOAEL(最大摂取無作用量)、LOAEL(最小副作用発現量)の設定は考慮されたが、策定には至らなかった（五十嵐の分担報告）。

2).ミネラル

ミネラルについても、ビタミンと同様に、文献検索から最大摂取許容量の策定を行なったものと、基礎研究としての血清中のセレン、モリブデン濃度の簡易測定法の確立を行なった。この方法の確立は、微量元素の安全性策定に有用なものである。

まず、マグネシウム、リン、鉄、セレン、亜鉛、銅について、文献検索から最大摂

取許容量の策定を試みた。その結果の概要は分担研究者の鈴木の研究報告書に記載されているが、食品以外のもの由来のマグネシウムの最大摂取許容量を成人では 350mg とし、これを体重換算し、5mg/kg/日とし、体重で外挿し、これから、小児、青年などに当てはめている。リンについては、カルシウムとの関係など考慮すべき要素が多い。その中で、もっとも大きいのがカルシウムで、その比率を考慮することが大切である。その結果、成人のリンの最大摂取許容量を 2.5g/日とした。

鉄は、赤血球に含まれるヘモグロビンの重要構成成分である他、細胞内で様々な代謝に関係している。しかし、その再吸収が効率よく行なわれるために、体外への損失をカバーする量と吸収率の低いことを考慮することが大切である。一方、鉄の過剰摂取による過剰症も報告されている。それらの結果を考慮すると、長期間の摂取では NOAEL(最大摂取無作用量)は 18-65mg で、LOAEL(最小副作用発現量)は 100mg 程度とされている。しかし、短期間でのデータでは過剰症は見られない。これらの結果から 1つの最大摂取許容量を設定するのは困難であるが、長期間摂取を考えると(実際的ではないが)、50mg 程度といえよう。しかし、もう少し討論する必要がある。

セレンについては、多くの研究があり、それを参考すると、最大摂取許容量は成人については 1日 400 μ g とするのが妥当であろう。

亜鉛については、急性中毒も知られており、また、過剰摂取による問題点も指摘されている。そこで、NOAELは 30mg、LOAELを 60mg とするのが、種々の酵素活性の測定などから提案されている。しかし、これに対して、NOAELを 100mg とする意見もあり、現時点では、最大摂取許容量の設定は困難である。

銅については、NOAELを 10mg としており、最大摂取許容量もこの付近にあるものと推定される。

なお、セレンとモリブデンの簡易測定法は未だ開始されたばかりで、今後の詳細な検討と応用研究が必要であろう(糸川らの分担報告)。

以上述べたように、本年度は本研究の 2年目に当り、昨年度のビタミン C に続き、幾つかのビタミン、ミネラルについて、最大摂取許容量を設定することができた。これらの値については、今後も討論を重ねていく予定であるが、初期に予定した成果が十分に果たされたものと考えている。

文献

- 1). M.Kitagawa & M.Mino;Effect of elevated d-alpha-tocopherol dosage in men. J.Nutr.Sci.Vitaminol. 35,133-142,1989

主任研究報告

総括研究報告書

研究課題：微量栄養素（ビタミン、ミネラル）の安全性評価研究

【主任研究者】五十嵐 脩 お茶の水女子大学 生活環境研究センター教授

研究要旨 本年度の研究の結果により、ビタミンの内、ビタミンEについては、ヒトでの投与実験により、ビタミンDについては文献検索により、最大摂取許容量の策定ができたものと考えている。なお、ビタミンEについては、その代謝研究と肝臓で発現する α -TTPの発現量とビタミンEの摂取量との関係などから、ビタミンEが脂溶性であるにも拘わらず、過剰症が発症しにくい理由が明らかにされた。また、水溶性ビタミンの内、昨年のビタミンCに続き、ナイアシン、ビタミンB6、葉酸については、策定ができたものと考えている。その他、疾病との関連で検討したところ、腎不全の患者で透析中の場合には、LDLの被酸化性が亢進し、ビタミンCの欠乏状態が亢進しやすいこと、ビタミンCの適度な補給が必要であることが確かめられた。ミネラルについても、基礎的な測定法の検討をモリブデンとセレンについて行なったが、文献検索から、マグネシウム、リン、セレン、銅については最大摂取許容量の設定が出来たものと考えている。今後、これら以外のビタミンとミネラルについて、最大摂取許容量の設定を検討する予定である。

分担研究者氏名・所属施設名及び所属施設における職名

1. 糸川嘉則 (福井県立大学 看護学部教授)
2. 美濃 慎 (清恵会病院院長)
3. 湯川 進 (和歌山県立医科大学教授)
4. 岡野登志夫 (神戸薬科大学教授)
5. 大塚 恵 (お茶の水女子大学生活科学部助教授)
6. 玉井 浩 (大阪医科大学教授)
7. 鈴木和春 (東京農業大学教授)

A. 研究目的

国民の健康や栄養に対する関心が高まる中で、サプリメントやビタミン剤、健康食品への需要は極めて高いものがある。特に、その中で、ビタミンとミネラルへの関心が高いことも注目しに値する。このような製品の中には、健康増進を目的にするために、栄養所要量に比べて、高含量の製品も多数見かけられる。しかし、ビタミンについ

ても、その全てについて、最大摂取許容量 (Tolerable upper intake level, U L) が決められている訳ではない。本研究はヒトでの実験、文献検索、基礎的な研究を通して、微量栄養素であるビタミンとミネラルについて、最大摂取許容量の設定を試みようとするものである。ところで、平成10年度に入り日本人の栄養所要量について第6次の改定作業が行なわれるようになり、所謂栄養補助食品 (サプリメント) の安全性評価の他に、栄養所要量の策定に関しても、最大摂取許容量を明示する必要性が生じた。このような状況の変化を踏まえて、今年度はビタミンについては、その過剰摂取が問題にされることが多い脂溶性ビタミンを中心に、ビタミンE、Dの最大摂取許容

索で安全性を評価すると共に、ミネラルの栄養状態の評価法を確立する目的で、昨年のリンパ球でのマンガン値による評価法に加えて、血清中のモリブデン、セレンの測定法の確立を試みた。

B. 研究方法

1). ビタミン E のヒトへの投与実験

ビタミン E(d- α -トコフェロール)を若年女性(20歳台)6名を対象に、100mg、300mg、600mgを毎日4週間投与した。この際、各投与期間の間にウオッシュアウトの期間を4週間置いて、各投与したビタミン E が残存しないようにした。投与前、各投与期間中、毎週早朝に静脈血を採血し、血清中の d- α -トコフェロール、各脂質について分析した。

2). 腎透析患者へのビタミン E と C の投与と LDL の易酸化性の測定

和歌山県立医科大学の内科外来で透析中の患者について、採血後、血清から LDL を分離し、その易酸化性を銅イオンを用いて、測定した。

3). 動物にビタミン E を過剰投与し、肝臓中の α -トコフェロール輸送タンパク質 (α -TTP) の発現量を測定した。

4). 動物を鉄欠乏にした時の肝臓の過酸化脂質量への影響を測定した。

5). ヒト血清中のモリブデンとセレンの測定のための血清に黒鉛を加えて短時間灰化し、フレイムレス原子吸光法で測定した。

6). メッドラインなどの文献検索により、ビタミン D、K、マグネシウム、リン、鉄、セレン、銅の最大摂取許容量の設定を試みた。

その他、ビタミン C については、モルモ

ットへの大量投与による白血球レベルの機能との関係、若齢ラット肝臓での α -TTP の発現量と血液中ビタミン E 同族体濃度との関係などを検討した。

C. 実験結果及び調査結果

1). ビタミン E(d- α -トコフェロール)の摂取レベルの違いによる血液中の α -トコフェロールとトコフェリールキノン濃度の経時変化の基づく最大摂取許容量の設定

この結果は五十嵐の分担研究報告書の図 1 に示されている。このデータによると、摂取レベルの増加に伴い、d- α -トコフェロール濃度は上昇したが、最大でも 40 μ g/ml 以下であった。この数値は男性よりもやや高かったが、正常値の範囲内であった。しかし、その酸化体であるトコフェリールキノンの量は d- α -トコフェロール濃度の 1/100 以下であった。この結果と既に報告されている美濃らの男性についての投与試験の結果や文献値を併せて考えると、ビタミン E の最大摂取許容量は成人男性で、800mg/日で、女性で 600—800mg と設定された。この値は国際単位で表現すると、1.2 g/日となる。

2). 腎透析患者へのビタミン C とビタミン E 投与と LDL の易酸化性

腎透析患者では、透析処理でビタミン C 欠乏が起こりやすいことが知られている。そこで、合併症の内、動脈硬化に関連する LDL の易酸化性を検討した。その結果、LDL の易酸化性はビタミン C 投与で低下し、正常化した。しかし、ビタミン E 投与では逆に酸化性が亢進していた。これは、正常人と異なり、腎透析患者では、ビタミン C の投与

化性が亢進していた。これは、正常人と異なり、腎透析患者では、ビタミンCの投与に考慮する必要性があることを示した結果といえる。

3). ビタミンE摂取量の違いによる α -トコフェロール結合タンパク質(α -TTP)の発現への影響

動物の肝臓中に存在している α -TTPは、体内でのビタミンEの輸送とビタミンE状態やビタミンE同族体の生理活性に影響していることを昨年度の本研究で報告した。そこで、ラットにビタミンEの投与量を変えて投与したところ、投与量の増加に伴い、 α -TTPの発現量が低下することが認められた。また、若齢のラットでも α -TTPの発現量が低く、その結果血液中の α -Toc/ γ -Toc比が成熟ラットに比べて、低いことが示された。これらの結果は、ヒトのビタミンE状態を左右しているの最も大きな因子は、 α -TTPであり、この α -TTPの制御の結果、ビタミンEの過剰症が起き難いことが説明でき、1)の結果と併せて、ビタミンEの最大摂取許容量を高くしている要因といえよう。

4). 鉄欠乏による肝臓過酸化脂質への影響

ラットに鉄を欠乏させると、肝臓中に銅が蓄積され、過酸化脂質量が増大することが、本実験で認められた。この現象は鉄欠乏によるキサンチンオキシダーゼ活性の上昇とペルオキシダーゼ活性の低下が引き金となってこのような現象が起きるものと推察した。

5). 血清中のモリブデンとセレンの簡易測定法の開発

本測定法の開発の結果、これからのヒトで

これらの元素の摂取による栄養状態の判定が可能になったものと考えられる。

6). 文献検索による最大摂取許容量の策定

ビタミンCについては昨年度、ビタミンEについては上に述べた結果で、最大摂取許容量の策定ができたものと考えている。その他のビタミンの内、脂溶性ビタミンであるビタミンDとKについては、策定の必要性は高いものと考えられる。というのは、残りのビタミンAについては、かなりのデータが蓄積していると考えられるからである。ビタミンDについては、血液中のビタミンD代謝物の測定から栄養状態を判定することが可能である。そこで、文献的に、Dの代謝物である25-ヒドロキシ-Dの血液濃度を主体に、補足的に、1,25-ジヒドロキシ-Dの濃度を参考にし、最大摂取許容量の設定を試みた。その結果、高カルシウム血症を起こさずに、適正なビタミンD代謝物濃度を維持できる最大許容摂取量は、50 μ g/日と判断された。これは、1日100 μ g/日の摂取では、代謝物の血液濃度が制限濃度付近まで上昇することから設定された。次にビタミンKについては、Kの同族体がフィロキノン(K1)とメナキノン(K2)の2つがあり、普通の摂取では、血栓などの副作用を起こさないことなどが文献的に認められた。従って、最大許容摂取量の設定までには至らなかったが、安全性の観点からは、1日15mg/日以上摂取では注意が必要であると判断された。多分最大摂取許容量はこの値に若干高いところにあると推定される。

次に、水溶性ビタミンであるB群ビタミンについて検討した。その結果、ナイアシン、ビタミンB6、葉酸については、それぞ

れ最大摂取許容量を 100mg、35mg、1mg とした。その他の B 群ビタミンについても、LOAEL, NOAEL は設定可能であるが、不安定因子が不明であるため、最大摂取許容量の設定には至らなかった。この点については、更に検討を進めたい。

ミネラルについては、マグネシウム、リン、鉄、セレン、亜鉛、銅について、文献検索から最大摂取許容量の策定を試みた。その結果の概要は分担研究者の鈴木 の報告書に記載されているが、食品以外のもの由来のマグネシウムの最大摂取許容量を成人では 350mg とし、これを体重換算し、5mg/kg/日とし、体重で外挿し、これから、小児、青年などに当てはめている。リンについては、カルシウムとの関係など考慮すべき要素が多い。その中で、もっとも大きいのがカルシウムで、その比率を考慮することが大切である。その結果、成人のリンの最大摂取許容量を 2.5g/日とした。

鉄は、赤血球に含まれるヘモグロビンの重要構成成分である他、細胞内で様々な代謝に関係している。しかし、その再吸収が効率よく行なわれるために、体外への損失をカバーする量と吸収率の低いことを考慮することが大切である。一方、鉄の過剰摂取による過剰症も報告されている。それらの結果を考慮すると、長期間の摂取では NOAEL(最大摂取無作用量)は 18-65mg で、LOAEL(最小副作用発現量)は 100mg 程度とされている。しかし、短期間でのデータでは過剰症は見られない。これらの結果から 1 つの最大摂取許容量を設定するのは困難であるが、長期間摂取を考えると(実際的ではないが)、50mg 程度といえよう。しかし、もう少し討論する必要がある。

セレンについては、多くの研究があり、それを参考すると、最大摂取許容量は成人については 1 日 400 μ g とするのが妥当であろう。

亜鉛については、急性中毒も知られており、また、過剰摂取による問題点も指摘されている。そこで、NOAEL は 30mg、LOAEL を 60mg とするのが、種々の酵素活性の測定などから提案されている。しかし、これに対して、NOAEL を 100mg とする意見もあり、現時点では、最大摂取許容量の設定は困難である。

銅については、NOAEL を 10mg としており、最大摂取許容量もこの付近にあるものと推定される。

D. 考察

本年度の研究により、ビタミン E、D、ナイアシン、ビタミン B6、葉酸、マグネシウム、リン、セレンについては最大摂取許容量の設定が行なえた。また、これ以外のビタミン、ミネラルについても、同様に検討を加えたが、最終的な策定

E. 結論

以上述べたように、本年度は本研究の 2 年目に当り、昨年度のビタミン C に続き、幾つかのビタミン、ミネラルについて、最大摂取許容量を設定することができた。これらの値については、今後も討論を重ねていく予定であるが、初期に予定した成果が十分に果たされたものと考えている。

文献

1)M..Kitagawa & M.Mino ; Effect of

elevated d-alpha-tocopherol dosage in
133-142,1989

men. J.Nutr.Sci.Vitaminol. 35,

分 担 研 究 報 告

分担研究報告書

「ビタミンEの代謝研究と安全性限界の設定、幾つかのビタミンの安全性限界の設定」

分担研究者 五十嵐 脩 お茶の水女子大学生生活環境研究センター 教授

研究要旨 ビタミンEについて、若年女性に天然の α -トコフェロールを100mg、300mg、600mg/日のレベルの投与を4週間行ない、その間の血清濃度の変化から Tolerable Upper Level(UL)の設定を試み、既報の若年男性についての同様な文献とも照らし合わせ、d- α -トコフェロールについて800mg/日をULとした。次に、 α -トコフェロールの立体異性体の代謝をラベルした RRR- α -トコフェロールと SRR- α -トコフェロールを用いて検討した結果、SRR-d- α -トコフェロールが優先的に代謝され、その代謝物は側鎖が短縮された α -CEHC であることが確認された。このことは、d- α -トコフェロール以外の立体異性体は体内に貯留されにくく、過剰症を起こしにくいことや天然と合成の α -トコフェロールの生理活性比が従来言われている1.5:1より高いことを示唆している。また、文献検索の結果より、幾つかのB群ビタミンについてULの設定を試みたところ、暫定的にナイアシン35mg、B6 100mg、葉酸 1mg/日という値が設定できた。この数値については、今年度当研究班において、更に検討する必要がある。これ以外のB群ビタミンについてはNOAEL, LOAELの設定は可能であるが、ULの設定までには至らなかった。これらについては今後の課題としたい。

研究協力者 清瀬千佳子 お茶の水女子大学生生活環境研究センター非常勤研究員

A. 研究目的

国民の栄養や健康に対する関心が高まる中で、サプリメントや健康食品に対する需要は極めて高いものがある。特に、その中で、ビタミンやミネラルへの関心が高いことも注目に値する。これらの製品には、ビタミンやミネラルの含量が高く、栄養所要量以上の含有量のものもあり、中には医薬品のレベルを越えたものも市販されている。このような視点に立つと、全てのビタミン、ミネラルについて、安全性評価を行ない、UL値を設定することが急務であるといえよう。本分担課題では、これらの課題の内、

主にビタミンEについて、ヒトでの摂取量と血液中の濃度との相関、ビタミンE同族体や立体異性体の代謝について検討を行なった。また、本研究を栄養所要量の策定にも寄与させる目的で、B群ビタミンについて文献検索を行ない、そのUL値の設定が可能であるか、否かについて検討した。何故、最初にビタミンEを取り上げたかという、ビタミンは脂溶性であるにも拘わらず、安全性が高いことが知られているので、昨年度に引き続き、検討を重ねたものである。以下、得られた結果について報告する。

B. 研究方法

1. ビタミンEの摂取レベルと血液中の α -トコフェロールと α -トコフェリルキノン濃度との関係

本研究室に在室する20歳代の女性6名について、最初にビタミンE製剤を服用していないことを確認してから、基準値を血清について測定し、最初の4週間 d- α -トコフェロールを毎日100mg を摂取してもらい、毎週採血し、HPLC 法で α -トコフェロールと α -トコフェリルキノン濃度を測定した。4週間のウォッシュアウト後、同様に、d- α -トコフェロール300mg を4週間、更に、4週間のウォッシュアウト後、d- α -トコフェロール600mg を4週間服用してもらい、上記の如く、HPLC 法で、血清中の α -トコフェロールと α -トコフェリルキノン濃度を測定した。ビタミンE濃度は血液中の脂質レベルで影響されるので、トリアシルグリセロールとコレステロール濃度も測定した。

C.実

2. α -トコフェロール立体異性体の代謝について

α -トコフェロールの立体異性体の内、天然の α -トコフェロールであるRRR-と合成の α -トコフェロールに含まれるSRR- α -トコフェロールの5位をC-14でラベルした化合物を合成し、別々にラットに投与し、それぞれの代謝産物を尿について調べた。代謝

産物の同定に当っては、HPLC法、質量分析計、ホット及びコールドの同じ化合物を投与した時の産物などについて検討した。また、尿中排泄物については、硫酸抱合体であるか、グルクロン酸抱合体かの同定をするために、スルファターゼ処理、グルクロニダーゼ処理などを行ない、その親化合物の同定を試みた。

3. B群ビタミンの安全性限界についての文献調査

ビタミンB群はいずれも水溶性であり、従来その安全性限界は脂溶性ビタミンであるビタミンA、Dに比べて高いと考えられている。ビタミンDとKについては、分担研究者である岡野登志夫が担当しているので、ここでは、昨年度既に報告したタミンCを除き、未だ検討されていないB群ビタミンに照準を合わせて検討を行なった。

C. 実験結果及び調査結果

1. ビタミンEの摂取レベルと血液中の α -トコフェロールと α -トコフェリルキノン濃度との関係

この結果は図1に示す通りで、先に美濃らが報告している男性に比べて、600mg投与でやや高い傾向はあるものの、正常値範囲内であった。このことは、ビタミンEのULがd- α -トコフェロールとして、

600mg 以上であり、他の文献を参照すると、800mg 程度と推定された。なお、この値を合成の dl- α -トコフェロールに当てはめると、1.2g—1.5g と推察される。それは、従来考えられていた天然と合成の α -トコフェロールの生理活性比が従来言われている 1.5:1 より高いとしているこれまでの多数の研究報告により、算出されたものである。

2. α -トコフェロール立体異性体の代謝について

検討の結果、SRR- α -トコフェロールでは、代謝産物の生成量が RRR- α -トコフェロールと比べて有意に増加していること、種々の検討の結果、この化合物がスルファターゼ処理で分解され、グルクロニダーゼ処理では、親化合物を遊離しないこと、親化合物は、所謂 α -CEHC (2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxylethyl)-6-hydroxy-chroman、図 2) であり、尿中排泄物はこの α -CEHC の硫酸抱合体であることが確認された。即ち、この代謝産物は水溶性であるが、各種の酵素処理で、遊離される化合物の同定を試みた結果、上記の物質であることが、各種の分析技術に基づいて、確認された。この化合物は(1). の実験で示した α -トコフェリルキノンと異なり、側鎖が短縮され、ビタミン E のクロマン環上の水酸基は保存されていることに特徴がある。こ

の代謝産物は過剰なビタミン E 摂取時に急速に体外に排泄する機構と考えられる。このような機構の存在がビタミン E 過剰症を防ぐ要因の 1 つと考えられる。

3. B 群ビタミンの安全性限界についての文献調査

B 群ビタミンであるビタミン B1、B2、B6、B12、ナイアシン、葉酸、ビオチン、パントテン酸などがある。これらについて文献検索を行ない、安全性限界の設定を試みた。さて、1991年に刊行された *Vitamin Intake and Health*(Ed. by Gaby, Bendich, Singh and Machlin)によると、B 群ビタミンの安全性限界はそれぞれのビタミンで若干の差はあるが、おおむね栄養所要量の 50-100 倍の範囲に入るとされている。また、最近刊行された *Vitamin and mineral Safety* (Am.J.Clin.Nutr.に掲載)によると、UL の策定には至らなくても、多くのビタミンについて、LOAEL と NOAEL が提示されている。これらの文献などを参考にし、実際にヒトでのデータに基づくと、UL が設定されているビタミンは、ビタミン B6、ナイアシン、葉酸の 3 つと考えられる。これを表 1 に示す。

表1 成人の1日当りのビタミンB6、ナイアシン、葉酸のUL（最大摂取許容量）

最大摂取許容量 (UL)	
ビタミン B6	35 mg
ナイアシン	100 mg
葉 酸	1 mg

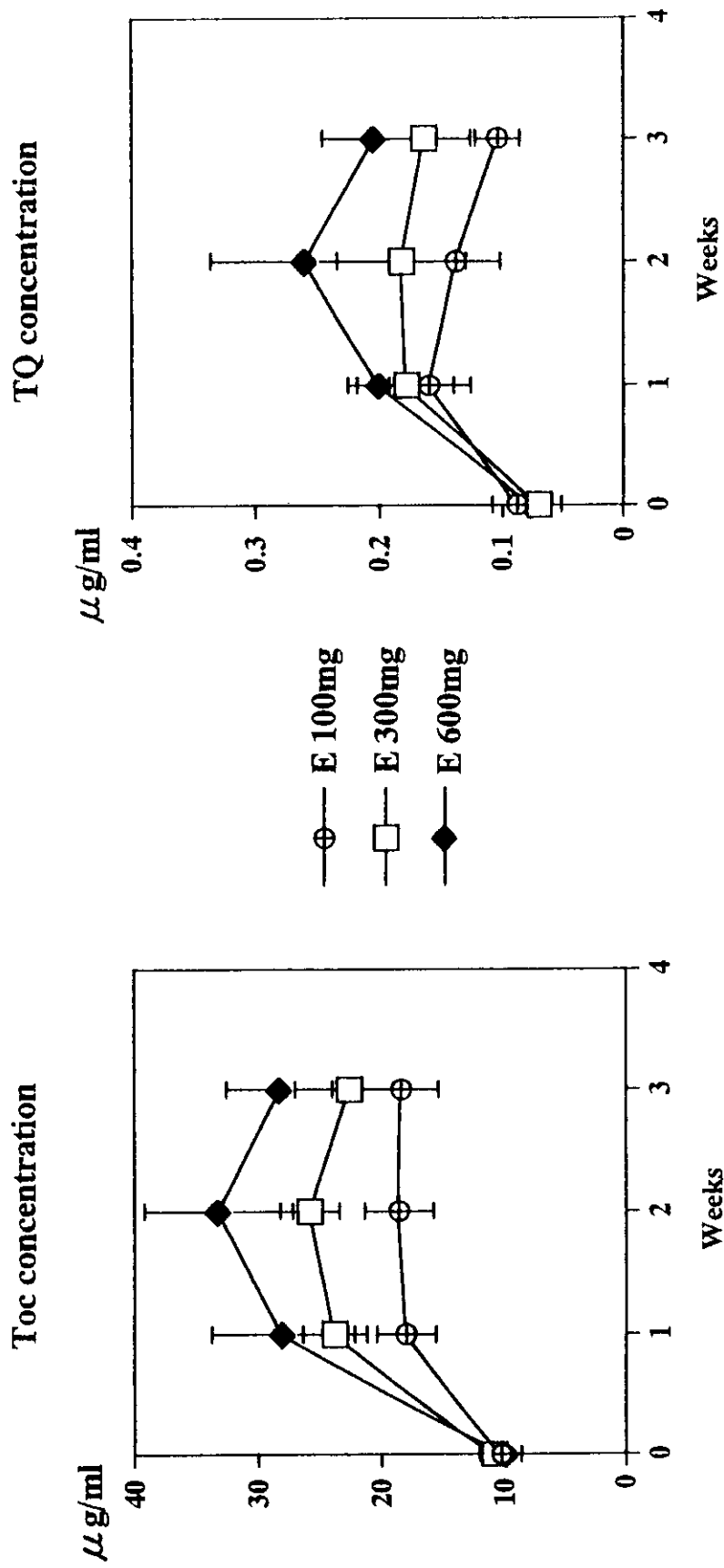


図1. ヒト血清中におけるRRR- α -トコフェロールならびRRR- α -トコフェリルキノン濃度の変動

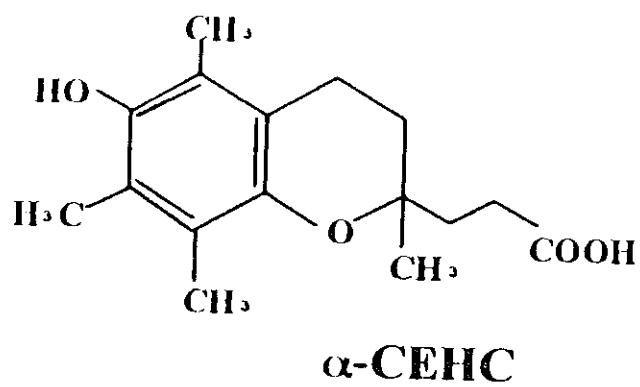


図 2. α -CEHC の構造

平成10年度 五十嵐班 研究結果報告

血清中セレン、モリブデン直接簡易測定法の開発

糸川 嘉則、小泉 貞之**、東畑 宏**
今村 満**、斎藤 正一***

*福井県立大学（京都大学名誉教授）

**福井工業高等専門学校

***福井医科大学