

リンは生体内の生理機構のなかで主役的な役割を果たしている元素の一つで、カルシウムと結合して骨格などの硬組織を形成している。また、あらゆる細胞の中にリン酸化を必要とするエネルギー代謝に必須な成分である。

血清中リン濃度は 0.8 ~ 1.6mmole/L でカルシウムに比べて正常範囲が広く、食事からのリン摂取の増減がそのまま血清リンと尿からのリン排泄の増減に影響する。その際、副甲状腺ホルモンの分泌割合によって調節され、血清リン濃度は正常範囲に維持される。さらに、子供の血清リン濃度は大人の 2 倍も高く、婦人では加齢にともない少し増加する。この理由は不明であるが、これらの人達は骨交替が盛んであることが考えられる。

また、リンはカルシウム代謝と関係が深く、日常より摂取するリン量は調理による損失を考慮しても不足になることはなく、むしろ食品添加物として各種リン酸塩が加工食品に広く用いられている関係で、リンの摂取過多が問題視される。

## 2. リンの摂取量

現在、日本人がどの程度リンを摂取しているかを示す日常食の実測に基づく報告は少なく、望ましいとされる食品群別摂取量を基に算出した寺岡ら 1) の数値は 1,200mg/日、平田ら 2) の国民栄養調査に基づくカルシウム摂取量よりリンの摂取量を推定した成績では、1,300mg/日、加工食品が今日ほど出回っていないかと思われる昭和 40 年代前半の買い上げ調査に基づくリンの実測値に加工食品由来のリン量を加算した五島 3) の試算値も 1,200 ~ 1,300mg/日である。

日本でのヒトの実験では越野 4) が行った一例のみである。それによると、リン量を一定にし、カルシウム量を変化させた成績より、リン摂取量は 1,300mg/日前後が好ましいとしている。また、五島ら 5) の大分、静岡県の調査成績ではリンが 1,320 ~ 1,370mg/日に対し、カルシウムは 604 ~ 620mg/日で、

その比は 2 : 1 である。

一方、小児の調査成績では吉田ら 6) (1 ~ 3 歳) はリンの 1,100 ~ 1,300mg/日に対しカルシウムは 450 ~ 600mg/日で比は 2.24 であった。また、岡崎ら 7) の 3 歳児でのリン摂取量は 900 ~ 1,022mg/日でカルシウムとリンの比は 1.6 ~ 2.2 の範囲であったと報告している。

## 3. リンの上限摂取量 (UL) について

腎臓機能が正常で、食事中の Ca 量が十分満たされていれば、リンの投与量が 3.5g/日でも血清リン濃度は正常の 1.5mmol/L の範囲にあり、アメリカ合衆国の RDA では 4.0 g/日をリンの UL としている 8)。しかし、リンの摂取量が 2g を超えるとカルシウム出納の不均衡、副甲状腺機能の亢進をきたすことが Bell ら 9) により指摘されている。

腎臓機能が正常では高濃度のリンを摂取すると、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が亢進して、血中のリン濃度を正常範囲に維持するように働く、しかし、長期間の高濃度のリンを投与すると腎臓機能は低下し、副甲状腺ホルモン (PTH) の応答性も低下することが考えられる。このことは、リンを過剰に摂取させた動物で観察されている。すなわち、副甲状腺ホルモン (PTH) の分泌が亢進し、尿中へのリン排泄が高まり、腎臓で PTH が十分に作用しているかのように観察されるが、腎臓機能は低下し、カルシウムやリンが沈着して腎石灰化が引き起こされ、副甲状腺ホルモン (PTH) の応答性が低下することが報告されている 10, 11, 12, 13)。

一方、NOAEL, LOAEL は Ca と P の理想比率 1) を 1 : 1 として考慮するとカルシウムの NOAEL は 1500mg と LOAEL は 2500mg 以上と同じ値となる 14)。この点と第 5 次の従来量の所要量でのリンの目標摂取量策定の考え方である上限摂取量を 1300mg と算定された経緯も考慮して今回は 2.5g/日を UL とした。

鉄

### 1. 栄養素としての鉄

生体内の鉄は機能鉄として赤血球のヘモグロビンと筋肉のミオグロビンで、酸素の体内輸送、保持に関与する鉄が全体の2/3を含む。その他は貯蔵鉄で存在している。男性では全身体内鉄の1/3は貯蔵鉄であるのに対し、女性は1/8を占めるのみである。鉄の栄養的問題は世界的に鉄欠乏性貧血の発生が大きな問題であり、このことについては多くの研究がなされている。また、最近先進国において鉄の過剰についても関心が高く、研究に拍車がかかっている。さらに、鉄栄養状態の判定には血清フェリチン、トランスフェリン飽和度などがあげられ、この値は鉄が欠乏している時には低下し、過剰の場合には上昇する1)。

### 2. 鉄の摂取状況

日本人の鉄摂取状況は国民栄養調査の成績では昭和60年までは1日当たり成人平均10.8mgで、その後は11.1~11.8mgである。また、年齢的にみると1~6歳では所要量を満たしていないが、その他の年齢では100%以上の充足率を示している。また、平成8年度の成績では血色素量が男14.0g/dl未満、女12.0g/dl未満を示した人の割合はそれぞれ23.1%及び19.0%であった。男性では年齢が進むことによりその割合は増加するが、女性では40歳代が28.7%と最も多くみられた2)。

### 3. 鉄の上限摂取量(UL)について

鉄の吸収、あるいは保持に対し遺伝的に欠陥がない人が、習慣的に長年、鉄を摂取していても、鉄の摂取量がRDA量(男性で10mg、女性で15mg)の数倍程度の量では副作用がみられていない3)。

習慣的な鉄の過剰は、食事性の血色素症、アルコール性肝障害、あるいは鉄の過剰摂取などのいろいろな状態や環境から引き起こされる4)。特に、自家製のアルコール飲料が原因になっている。アフリカのバンツー族で自家製のアルコール飲料からの鉄摂取が100mgを越えていると考えられる。これほどの

量を過剰のアルコールと習慣的に一緒にとつてみると、鉄が過剰に肝臓に蓄積する“バンツー鉄沈着症”という肝臓疾患になることがある5)。

鉄による毒性の発現は、3歳以下の幼児が、高含量(通常60~65mg)の鉄塩の栄養補助食品を急激に過剰に摂取したような事故のときに起こる。しかし、通常は出産前に使用することが推奨されている。このような事故の場合の摂取量は、1日当たりで900mg程度である。このような過剰の鉄の摂取は、腸管における調節機能が働かなくなり、血漿中の鉄濃度が異常に増加する。一方、鉄含有マルチビタミンのいっきの摂取で、多くの子供が軽い消化器症状があった以外は、副作用がみられていない。このような鉄摂取による急性の副作用は、鉄の栄養補助食品の適切な使用では見られない3)。

無機鉄を用いた鉄剤に関しては少量(例えば、鉄として2mgないし10mg)であっても胃部不快感などを訴えるものがあり6)7)、無作用量を決定することは難しい。一方、ヘム鉄を用いた栄養補助剤を2ヶ月間服用しても胃部不快感などの副作用はなく、血液生化学検査値に変化のなかったことが報告されている8)。FAO/WHOにおける安全性評価基準として“グルコン酸第一鉄に対するADIは特定しないが、鉄の暫定耐容最大1日摂取量として0.8mg/kg体重とするという記載がある9)10)。なお、長期投与における鉄蓄積症発生の危険性を推定する十分な資料がない。

このような結果から、鉄の栄養補助食品のNOEL値は、多くの経験から長期間の場合で1日当たり18~65mgとなる。適切なLOELは、習慣的に多量のアルコールを飲んでいない人では、高すぎるかもしれないが、自家製アルコールを習慣的に飲んでいるデータから、LOELは、1日当たり約100mgとされている。また、鉄の短期間の多量摂取では、害は発生していない。この理由は鉄の腸管での吸収機構には、生体側の鉄の要求量と強く関係している。すなわち

過剰の鉄が食事に含まれていても吸収抑制が働き吸収率が低下して、その結果体内に過剰な鉄の侵入を妨げているためであると思われる。

## セレン (Se)

### 1. 栄養素としてのセレン

セレンはグルタチオンペルオキシダーゼの活性中心を構成しており、重要な抗酸化因子の一つと考えられている。また、その生理作用は十分に解明されていないものの、セレンプロテイン-P と呼ばれる糖タンパク質が活性酸素障害の除去に関与することも示唆されている 1)。

セレンの欠乏は低セレン地域である中国の一部の地域で発生した心臓疾患(克山病)が主たる原因として起こることが明らかにされている 2)。また、低セレン地域での疫学調査で、摂取不足が動脈硬化、心疾患あるいはがんの発生リスクを増大させることが指摘されている。しかし、これまでのところ定説には至っていない 3)。

### 2. セレンの摂取状況

土壌中、そこに生育する植物性食物中のセレン濃度の違いを反映してセレンの摂取量には大きな地域差が見られ 1)、摂取量の低い地域としては、克山病の発生地域である中国の一部やニュージーランドが知られている。また、日本人の平均的摂取量は個々の食品中のセレン濃度を分析した値と国民栄養調査の結果から計算された値として 88~104ug が示されている 1)。この値はアメリカの平均的摂取レベルとほぼ一致している。佐藤ら 4)は、出納実験に際し、一般的な食品材料を用い日常の食事に近くなるよう配慮して複数の実験食を作成し、セレン含量を実測している。のべ 60 人の被験者の平均摂取量は 89ug で、三食とも主食としてコメを用いた場合 41ug、一食をパンにした場合 67~141ug の摂取量であった 5)6)。さらに、池辺ら 7)は、栄養所要量を満たし 1 日 30 食品を用いることを目標に作成さ

れた 1 週間分のモデル献立を実測し、平均摂取量が 168ug と報告している。一方、個別の集団を対象に摂取量の調査を行った例は限られており、いずれも成人女性について陰膳方式で収集した食事の実測値で 53~83ug である 8)9)。

### 3. セレンの上限摂取量 (UL) について

セレンの過剰摂取に関し、中国で報告されている過剰症の症状として、脱毛、爪や皮膚、歯の変化が上げられている 2)。この場合の摂取量は約 5mg と推定されている。また、アメリカ合衆国で誤って多量(27mg)のセレンが含まれている錠剤を毎日服用した結果、脱毛、爪の変化、嘔吐、脱力感などの症状が現れている 10)。中毒症状は髪の毛や爪、肝臓に対する副作用が 1 週間のうちにみられた。中国での、セレンの量が多い地域において、副作用が爪、皮膚、神経、歯に現れ、この副作用は 1 日当たり 910ug 以上を摂取した過敏症のヒトで現れている。また、赤血球に対する血清中セレンの比は、1 日当たり 750ug の摂取量で増加する 11)。

アメリカ合衆国のセレンの摂取が多い地域、サウスダコタ州やワイオミング州で 724ug/日の摂取した人々にセレン中毒の症状がまったく現れなかった 12)。セレン中毒の生化学的研究については十分に解明されていないが、例えば、イオウ代謝障害、あるいは S H 基の触媒的酸化、またはタンパク合成の抑制などである。しかし、セレン過剰暴露に関する血液中のセレン濃度などだけでなく、よい指標を見つける必要がある。

セレンの NOAEL はアメリカの環境保健局で体重 kg 当たり 15?/日と設定している 13)。この値は体重 70kg の男性では 1050ug になり、55kg では 822ug になる。また、中国人の平均 LOAEL は 910ug で、95% 信頼限界では低い値は 1 日あたり 600ug であった 14)。さらに、Clark ら 15)の臨床試験でセレンを 200ug 投与するとがん全体の死亡率が減少し、肺がんの死亡率も減少し、腸がんと前立腺がんの発生率

を減した成績でも副作用が現れなかった。この200ug量をNOAELとして考えることが出来る。

中毒症状は、いずれも極端な過剰摂取の場合で、ULを判断できるような有効な指標は現状では知られていない。

WHO16)では、中国の過剰症地域での報告で何らかの症状がでる可能性のある摂取量として提示されている800ugをもとに、成人についてULをその1/2の400ugとしている。

Sakurai & Tsuchiya17)は、高セレン地域として知られるアメリカサウスダコタ州周辺の尿中セレン排泄量のデータから推定、あるいは、魚介類を大量に摂取する可能性のある集団で起こりうる摂取量の推定などによって、500ugという値をULとして提示している。

いずれの場合も、ULを策定するための根拠としては十分とはいえないが、現時点では成人について400ugとするのが適当と考える18)。

## 亜鉛 (Zn)

### 1. 栄養素としての亜鉛

亜鉛は、すべての細胞に存在し、金属酵素の構成成分となり、また、酵素類とゆるく結び付いてその安定化、活性化に関与している。特に核酸代謝では、DNA組成の一要素のチミジンを生成するキナーゼは亜鉛依存で、DNA合成を支配している。また、メッセンジャーRNAは亜鉛含有の金属酵素で活性化してタンパク質合成にも関与している。ところで、亜鉛の欠乏により成長阻害、食思不振、皮疹、創傷治癒障害、味覚障害、精神障害、免疫能低下、催奇形性、生殖能異常などを来すことが知られている1)。

亜鉛の摂取は欧米では動物性食品から多く取っているが、我が国では穀類からの摂取が多い。亜鉛の吸収は主として上部消化管でなされ、排泄は主に胆汁を介して糞便中よりなされる。亜鉛の吸収は摂取量により変化し、摂取量が少なければ吸収率は高

くなる2)。また、食物中のフィチン酸、食物繊維、銅、カドミウム、鉄などにより吸収が阻害される。

ところで、亜鉛の不足状態を判定する指標として血漿亜鉛濃度が一般的に用いられるが、日内周期、食事摂取、絶食、ストレスなどと種々の病態で変動がみられる3)。さらに、白血球、赤血球、毛髪及び唾液中の亜鉛濃度も亜鉛の栄養状態の尺度とされているが、あまり良い指標とは見なされていない。亜鉛負荷テストも亜鉛栄養状態の指標としては一般に認められていない。また、亜鉛の金属酵素のすべてが食事性亜鉛栄養状態の指標であるとは証明されていないが、血清アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、カルボキシ脱水素酵素の活性が亜鉛制限食により低下し、亜鉛の補給により上昇することが知られている4)。その他赤血球中メタロチオン量、単核球中mRNA量も亜鉛欠乏状態の指標として有望視されている5)。

### 2. 摂取状況

亜鉛のアメリカでの摂取調査では人種によって摂取量に差がみられるものの、多くの乳児、子供、若い女性、高齢者は1989年のRDAを下回っており、亜鉛欠乏に陥る危険な状態である可能性を示している。我が国の1日平均亜鉛摂取量は第2次世界大戦直後は5mgと著しく低かったが、1950年代半ばまでに急速に回復し、1970年代以降は8.5mg前後とほぼ横ばい状態である6)。白石ら7)が各報告者のものをまとめたものでは男7.1-10.7mg、女5.6-9.3mg、男女7.8-8.9mgの範囲である。また、我が国の高齢者では1日平均亜鉛摂取量として70歳男6.64±0.43mg、女5.62±0.46mg、老人男女11.7±4.6mgの報告を白石がしている。さらに、小児の1日の摂取量を鈴木8)は3.4-6.8歳の男で7.47±0.35mg、女で7.90±0.46mgを報告している。白石は3歳男で4.47±0.32mg、女で4.71±0.42mgを報告している。Hongo9)は小学2年生で7.2mg、4年生で8.3mg、6年生で8.5mgを報告している。

### 3. 亜鉛のⅧについて

亜鉛の急性中毒は50%致死量が350mg/kgで「やや有害」の分類に入る(10)。近年、急性中毒を呈さない量の健康上の影響が注目されている。消化管への影響では、中等量の(100-500mg/日)の摂取で胃腸の刺激や血漿(血清)アミラーゼ値の上昇の報告があり、病理的な膵臓の異常は通常量の100倍以上でみられる。

血清脂質に対する影響は低比重コレステロール(LDL)の増加、高比重コレステロール(HDL)の低下に注目したもので、いずれも銅の吸収阻害と考えられているが、50-60mg/日の亜鉛摂取でみられた(11,12,13,14,15)。

免疫能に関しては亜鉛の欠乏による悪影響が報告されているが、多量摂取でも免疫能の低下を来すとの報告もあり(16)、その無影響量は100mg/日位と考えられている。多量の亜鉛摂取についても腸管における銅や鉄の吸収阻害による銅欠乏や鉄欠乏が問題となる(17)。多量の亜鉛摂取では鉄欠乏ないし鉄欠乏性貧血をきたし、また銅含有酵素であるSODの活性の低下が見られる(18,19)。その無影響ないし最小影響は50-60mg/日位と考えられる。

亜鉛のNOAELは1日100mg位と推定されている(Walsh,1994)。米国環境保護庁(EPA)は毒性学的立場から60kgの人で亜鉛の参照量(RFD)を20mg/日としているが、この値は栄養学的に厳しすぎるとの意見が多く、腸管の吸収率を考慮して50-100mg/日という値も出されている。また、1日30mgの摂取では副作用がみられないのでNOAELを30mgとして、60mgの摂取で銅依存性のSOD活性が低下することから、この量をLOAELとするのが合理的とするものがある(20)。

#### 銅(Cu)

##### 1. 栄養素としての銅

生体内の銅は成人で約80mg存在すると言われていいる。銅を高濃度に含有している臓器は肝臓と脳で

あり、それぞれ全銅の15%以上、10%と多く分布している。妊娠中は、女性ホルモンの作用で銅の体内貯留が進み、新生児では出産直後は体重当たりで成人の7倍もの銅を肝臓に蓄えている。

また、ほ乳類における鉄代謝や機能に銅酵素が重要であるという十分な証拠がある。銅・亜鉛SODは、赤血球にとって重要な酵素であるが、加えてセルロプラスミンや他の銅依存性酵素(フェロキシダーゼII)がともに血球産生を促す鉄の流れに重要な役割を果たしている。貯蔵部(肝フェリチン等)から遊離されたFe<sup>2+</sup>状態の鉄はセルロプラスミンフェロキシダーゼIIによりFe<sup>3+</sup>に酸化し、血清中運搬タンパク質(トランスフェリン)に抱合することが出来る(1)。さらに、フェロキシダーゼの低活性状態が骨髄へ戻る鉄の流れを抑制し、その結果、赤血球形成を低下させる。また、銅依存性酵素は酸素分子を含む反応に対し触媒的に働く。

銅はアミノ酸およびその代謝生成物エネルギー、酸素の活性型、スーパーオキシドの代謝に関係するいろいろの酵素を活性化する。銅による酵素活性化は生理的に重要な影響を与える。すなわち結合組織の構成、鉄の代謝、中枢神経系の働き、メラニン組織の形成、酸化的ストレスの防衛などである。また、銅の代謝異常には二つの先天的な代謝異常が知られている。ウイルソン氏病は、銅の排泄機能が低下し、肝臓中に銅が蓄積するために起こる。メンケス病は、銅の吸収不全による銅欠乏症が原因である(2)。

銅欠乏時に低下する酵素活性は銅・亜鉛SODであり、一般に細胞膜の脆弱性を亢進させる。このことは細胞膜の不飽和脂肪酸が特に酸化傷害を被りやすいからである。実際に銅欠乏が赤血球寿命の短縮を引き起こし(3)、これらの細胞の中に過酸化脂質の蓄積が起こる(5)。また、銅欠乏動物の肝臓に鉄が蓄積されることが報告されている。このことも脂質の過酸化反応と関係がある。

## 2. 銅の摂取状況

ヒト成人の銅要求量は設定されていくいが、2~3mg が安全で十分な量と考えられ、幼児や小児にはより低い量が望まれる。ヒト成人が食事を自由に摂取するときの、銅摂取量は平均して1mg/日よりほんのわずが多いと評価されているが、かなりバラツキがある。男性では1.2~1.3mg, 女性では0.9~1.2mg という一つの報告がある6)。また、Klevayら7)はゼロバランスを保つための亜鉛の摂取要求量は、1.2~1.3mg と報告している。また、0.8~7.5mg/日の摂取している若年男女を対象とした研究では低い摂取量でも銅バランスは保たれた上、適応がみられ、吸収効率が上がった。銅の供給源は牡蠣やその他の貝類が最も高濃度で次が木の実、穀類、魚、野菜等になる2)。

## 3. 上限摂取量について

銅はヒトなどのほとんどの哺乳動物に対し、比較的毒性が少ない微量金属である。銅の過剰摂取によって引き起こされる病気は、急性のものも慢性のものも非常にまれである。しかし、多量の銅を急激に摂取すると、食道の痛みや、嘔吐、吐き気、下痢などの副作用がみられる。このような症状が、さらに病気の原因になりうるような多量の銅の吸収を予防することにもなる。その結果、昏睡、肝臓や脾臓の病気、あるいは死亡など、より重篤な病気になる危険性を減少させることになる。インドで、幼児たちに長期間にわたる銅の過剰摂取によって副作用が生じたことが報告されている。これらインドの子供たちの肝硬変の例は、真鍮のポットでミルクを温めていたのが原因で、ミルクの中に多量の銅が溶け込ませていたのである。このときの銅の摂取量はわかっていない2)。

また、動物に多量の銅を含んだ飼料(例えば飼料1kg当たり2000mg)を与えたところ、よく似た症状がみられた8)。しかし、成人では、銅の慢性的な過剰摂取によって起こった副作用は、報告されていない。

食品栄養委員会は、目標摂取量(ESADDI)を1.5~3mgと定めている。そしてアメリカの平均的食事は1日当たり5mg以上を供給している。また、FAO/WHOの専門委員会は食品からの摂取量として、体重1kg当たり平均1日0.5mgを安全としている。この値は、ほとんどの成人で、1日当たり25mg以上になる。習慣的でなければ、10mgの摂取は安全であると結論づけている9)。

習慣的に摂取した副作用の報告がないので、LOAELは特定できない。急性摂取のデータは、慢性的な摂取量であるLOAELの摂取量を決めるためには適当ではない。FAO/WHOの専門委員会の見解は、NOAELとして1日当たり25mg以上を示しているが、数は少ないが、長期に多量摂取したデータが注意を促している。とりあえず1日当たり10mgをNOAELとしている9)。

## 参考文献

### マグネシウム

- 1)白石久二雄：栄養素としてのマグネシウム、臨床栄養、81、270-277 (1992)
- 2)Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, : Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, pp.6-40 ~ 6-44, National Academy Press, Washington, D.C.1997
- 3)K.D.Fine, C.A.Santa Ana, J.L.Porter and J.S.Fordtran: Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. J. Clin. Invest. 88:396(1991)
- 4)Y.Bashir, J.F.Sneddon, H.A.Staunton, G.A.Haywood, I.A.Simpson, W.J.Camm: Effects of long-term oral magnesium chloride replacement in congestive heart failure Secondary to coronary artery

disease, Am. J. Cardiol, 72:1156-1162(1993)

5) J. Durlach, U. Durlach, M. Bac P. Bara, A. Guet-Bara: Magnesium and therapeutics. Magnes Res, 7, 313-328(1994)

6) H. P. Dimai, S. Porta, G. Wirnsberger et al: Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. J. Clin. Endocrinol Metab, 83:2742 (1998)

7) K. D. Fine, C. A. Santa Ana, J. S. Fordtran, Diagnosis of magnesium-induced diarrhea: N. Engl. J. Med. 324, 1012-1017(1991)

8) 細谷憲政監訳：ビタミンとミネラルの安全性、90-91 (1997)

#### リン

1) C. D. Amdur, S. D. Sanchez, Calcium and phosphorus. In Present knowledge of nutrition. 7th ed. Edited by E. E. Ziegler and L. J. Filer, Washington, DC, ILSI Press, pp245-255(1996)

1) 寺岡久之、森井ふじ、小林 純：食事に含まれる 24 種の元素量および摂取量について。日本栄養食糧学会誌、34：221 (1981)

2) 平田清文、菊池宏章、小沢 尚、花岡 瞳、近藤修康、森本修三：日本人の Ca, P 摂取と尿中排泄。日本臨床、40：2565 (1982)

3) 五島孜郎：カルシウムの腸管吸収に及ぼす諸因子。東京農業大学農学集報 24：211 (1980)

4) 越野民男：カルシウムとリンの摂取比に関する研究。十全医学会雑誌、57：1395 (1955)

5) 五島孜郎：未発表

6) 吉田精作、池辺克彦、中原涼一：幼児のカルシウムおよびリン摂取量。日本栄養食糧学会誌、39：15 (1986)

7) 岡崎光子、広川いさ子、姫野誠一郎、鈴木継美：子供のカルシウム、リン摂取の実態。日本栄養食糧学会誌、38：167 (1985)

8) Dietary reference intake, calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride: Institute of Medicine: 5-1-5-35(1997)

9) Bell, R. R., Draper, H. H., Tzeng, D. Y. M., Shin, H. K. and Schm, G. R.: Physiological responses of human adult of food containing phosphate additives. J. Nutr., 108:42 (1977)

10) H. H. Draper, R. R. Bell: Nutrition and Osteoporosis. In H. H. Draper (ed), Advances in nutritional research 2, pp79-106(1979)

11) H. H. Draper, T. L. Sie, J. G. Bergan: Osteoporosis in aging rats induced by high phosphorus diets. J. Nutr. 102, 1143-1145(1972)

12) H. Matuzaki et al.: High phosphorus diet rapidly induced nephrocalcinosis and proximal tubular injury in rats. J. Nutr. Sci. Vitaminol, 43, 627-641(1997)

13) 梶田泰孝他：高リン食投与ラットの腎臓における PTH/PTHrP 受容体 mRNA の発現。日本栄養食糧学会誌、50, 217-222(1997)

14) 細谷憲政監訳：ビタミンとミネラルの安全性、89-90 (1997)

#### 鉄

1) 木村修一、小林修平監訳 最新栄養学第 7 版, 273-286(1997) 建 社

2) 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養生活習慣病対策室監修、平成 10 年度版 国民栄養の現状、第一出版(1998)

3) 細谷憲政監訳：ビタミンとミネラルの安全性、89-90 (1997)

4) Fairbanks V. F. Iron in Medicine and Nutrition. In Modern Nutrition in Health and Disease, 8th ed., Edited by M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike. Philadelphia, Lea and Febigen. 125-

213(1994)

5) Bothwell TH, Sefiel H, Jacobs P, et al (1964) Iron overload in Bantu Subjects: study on availability of iron in Bantu beer. *Am J Clin Nutr* 14:46-51

6) 白倉ら：鉄欠乏者に対する鉄強化ゼリー投与の試み。医学と生物学 115(1), 29-31(1987)

7) 川越裕也：鉄欠乏性貧血に対するマスタゲン S 錠の臨床効果。医学と薬学 23(4), 815-823(1990)

8) 斎藤宏：栄養補助としてのヘム鉄の効果。新薬と臨床, 40(8), 1901-1907(1991)

9) FAO/WHO: Guide to the Safe Use of Food Additives, 2nd Series. (1979)

10) 神蔵美枝子：第VI部 食品添加物 C. 食品添加物各論 3. 着色料、発色剤、漂白剤等、食品衛生ハンドブック。東京、南江堂(1992)

#### セレン

1) 姫野誠一郎、セレン、鈴木継美、和田 攻編、ミネラル：微量元素の栄養学。(1994)423-447. 第一出版、東京

2) Yang G, Ge K, Chen J, Chen X, Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Rev. Nutr. Diets*, 55, 98-152(1988)

3) Levander OA, A global view of human selenium nutrition. *Ann. Rev. Nutr.*, 7, 227-250(1987)

4) 佐藤郁雄、新関 郎、山口賢次、日常食におけるセレン出納およびゼロ出納維持のためのセレン摂取量の推定。微量栄養素研究、10, 93-98(1993)

5) 吉田宗弘、コメに含まれるセレンの栄養有効性。日衛誌、42, 989-993(1987)

6) Yoshida M, Yasumoto K. Selenium contents of rice grown at various sites in Japan. *J. Food Comp. and Analy.*, 1, 71-75(1987)

7) 池辺克彦、西宗高弘、田中涼一、モデル献立にお

ける 15 金属元素の一日摂取量。食品衛生誌、31, 280-284(1990)

8) 森山 登、呉 恵民、渡辺幸子、陰膳方式による成人女子のセレン摂取量。日本栄養誌、46, 434-437(1993)

9) 池辺克彦、田中之雄、西宗高弘、田中涼一、陰膳方式による 15 金属元素の一日摂取量の地域差の検討。食品衛生誌、30, 444-446(1989)

10) Helzlsouer K, Jacobs R, Morris S., Acute selenium intoxication in the United States. *Fed. Proc.*, 44, 1670(1985)

11) Yang G, Yin S, et al Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China, 2, relation between selenium intake and the manifestation of clinical signs and certain biochemical alterations in blood and urine. *J trace Elem Electrolytes Health Dis.*, (1989)3, 123-130

12) Longnecker MP, Taylor PR, et al. Selenium in diet, blood, and toenails in relation to human health in a seleniferous area. *Am J Clin Nutr.*, 53, 1288-1294(1991)

13) 細谷憲政監訳. ビタミンとミネラルの安全性

14) Yang G, Zhou R, et al Studies of safe maximal daily dietary selenium intake in a seleniferous area in China, 1: selenium intake and tissue levels of the inhabitants.

*J trace Elem Electrolytes Health Dis.*, (1989)3, 77-87

15) Clark (1996) LC, Combs GF, Turnbull BW. The nutritional prevention of cancer with selenium 1983-1993: a randomized clinical trial. *J FASEB* 10, A550(1996)

16) WHO. Trace Elements in Human Nutrition and Health. WHO, Geneva.

17) Sakurai H, Tsuchiya K, A tentative



recommendation for the maximum daily intake of selenium. *Environmental Physiology and Biochemistry*, 5, 107-118 (1975)

#### 亜鉛

- 1) Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF, Zinc, In Trace elements in human and animal nutrition (5th Ed.) Mertz W. Ed p1-137 (1986), Academic Press, Orlando
- 2) Jackson MJ. Zinc homeostasis in man: Studies using a new stable isotope-dilution technique. *Br J Nutr* 51, 199-208 (1984)
- 3) Cousins RJ. Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev* 65, 238-309 (1985)
- 4) Prasad AS. Experimental zinc deficiency in human. *Ann Intern Med* 89, 483-490 (1978)
- 5) King JC. Assessment of zinc status. *J Nutr*. 120, 1474-1479 (1990)
- 6) 小林香苗、鈴木継ぐ美、日本人の亜鉛摂取量（推定値）の年変化。日本栄養食糧会誌, 40, 233-235 (1987)
- 7) 白石久二雄、微量元素の摂取量 臨床栄養 84, 381-389 (1994)
- 8) 鈴木和春、日本人小児の微量ミネラル摂取とその出納。日本栄養食糧会誌, 40, 443-450 (1987)
- 9) Hongo T. Nutritional assessment of a group of Japanese elementary school children in Tokyo : With special emphasis on growth, anemia, and obesity. *J Nutr Sci Vitaminol*, 38, 177-196 (1992)
- 10) 和田 攻、柳沢裕之、微量元素、亜鉛の有効性と安全性、医薬ジャーナル、33, (12), 3004-3012 (1997)
- 11) Hooper PL et al. Zinc lowers high-density

lipoprotein-cholesterol levels. *JAMA*. 244, 1960-1961 (1980)

- 12) Black MR et al, Zinc supplementation and serum lipids in adult white males. *Am J Clin Nutr.*, 47, 970-975 (1988)
- 13) Prasad AS, Essentiality and toxicity of zinc. *Scand J Work Environ Health* 19 (Suppl 1) : 134-136 (1993)
- 14) Fosmire GJ, Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr.*, 51, 225-227 (1990)
- 15) Walsh CT et al. Zinc: Health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect.* 102 (Suppl) 5-46 (1994)
- 16) Chandra RK, Excess intake of zinc impairs immune response. *JAMA*, 252, 1443-1446 (1984)
- 17) Meatz W et al. Risk assessment of essential elements ILSI Press. Washington (1994)
- 18) Jischer PWF et al. Effect of zinc supplementation on copper status in adult man. *Am J Clin Med* 40, 743-746 (1984)
- 19) Cantilli R, Abernathy CO, Donohue JM Derivation of the reference dose for zinc. In Risk assessment of essential elements. Mertz W. Abernathy Co, Olin ss ed. P113-126, ILSI press, Washington DC
- 20) 細谷憲政監訳. ビタミンとミネラルの安全性

#### 銅

- 1) Frieden E. Perspectives on copper biochemistry. *Clin Physiol Biochem*, 4, 11-19 (1986)
- 2) 木村修一、小林修平監訳 最新栄養学第7版, 273-286 (1997) 建社
- 3) Williams DW, et al. Role of copper in mitochondrial iron metabolism. *Blood* 48, 77-85 (1976)
- 4) Hirase N, Abe Y, et al. Anemia and neutropenia

in a case of copper deficiency :role of copper in normal hematopoiesis. Acta Haematol,87,195-197(1992)

5) Jain SK,Williams DM.,Copper deficiency anemia:altered red blood cell lipids and viscosity in rats.Am J Clin Nutr.,48,637-640(1988)

6) Johnson PE.et al. Effect of age and sex on copper absorption,biological half-life,and status in human. Am J Clin Nutr.,56,917-925(1992)

7) Klevay LH.et al.The human requirement for copper.1.Health men fed conventional American diets. Am J Clin Nutr.,33,45-50(1980)

8) Yukitoshi Y.et al.Expression of the Wilson disease gene is deficient in the Long-Evans Cinnamon rat.Biochem J.301,1-4(1994)

9) 細谷憲政監訳.ビタミンとミネラルの安全性

## その2

鉄欠乏食投与により引き起こされる肝臓中過剰蓄積銅の影響について

### A. 研究目的

鉄の不足している食餌で飼育すると鉄欠乏性貧血を呈することは良く知られている事実である。この様な生体の特徴的なことは肝臓に銅が多量に蓄積してくることを我々は見出している。生体内に多く存在する銅は鉄と同様に生体内の脂質過酸化反応に強く関与することが推論される。

そこで、鉄欠乏状態で引き起こされる肝中高濃度の銅が生体内の酸化ストレスに影響することを活性酸素生成系の酵素と抗酸化系酵素ならびに過酸化脂質量との関係を観察したので報告する。

### B. 研究方法

被験動物として初体重 35g 前後の Wistar 系雄ラットを用いて、鉄欠乏食にて 4 週間飼育観察した。飼育終了後、脱血死させ、常法に従い血液、臓器を摘出して試料とした。肝臓中の銅、鉄含量、ラジカル発生系の酵素として Xanthine oxidase (XOD) と抗酸化系酵素 Superoxide dismutase(SOD),Glutathione peroxidase(GPX)の各酵素活性を測定し、血清中の Ceruloplasmin(Cp)を測定した。さらに、肝臓中生体膜中リン脂質の過酸化脂質 (PCOOH) 量を Miyazawa らの方法で、酸化二次生成物 (TBARS) を Kikugawa らの方法で測定した。

### C. 研究結果

成長変化は鉄欠乏食投与により 11 日目より対照 (正常食) 群に比し低値を示し、4 週目では明らかに低値を示した。ヘモグロビン値は飼育期間が進むに従い減少を示し、4 週目では明らかな貧血を呈した。

肝臓中の鉄濃度は鉄欠乏食の投与期間が進むにつれて低下し、銅は逆に増加していき鉄欠乏食群の 4 週目の銅濃度が飼育 1 週目の値の約 8 倍にも上昇した。

活性酸素生成系の酵素である XOD 活性は 3,4 週目で高値を示した。抗酸化酵素系 Cu・Zn-SOD 活性は 4 週目で低値を示した。GPX 活性は鉄欠乏の影響が見られなかったが、PHGPX 活性は 4 週目において鉄欠乏で低値傾向を示した。また、血清中 Cp 活性は 4 週目の鉄欠乏で低値を示した。過酸化一次生成物である肝中 PCOOH 量は 4 週目で明らかに高値を示した。その増加率は約 5 倍にもなった。

### D. 考察

鉄欠乏により肝臓中に銅が過剰に蓄積することは肝臓中の脂質を過酸化させることが考えられる。銅が過酸化反応に関与する場合はイオン化しているか、イオン化に成り易い結合状態であることが条件になる。生体内の銅は安定なセルロプラスミンの形で血清中に移行されるか、胆汁に溶け込んで排泄

される。また、高い蓄積銅はメタロチオネインとして抱集されるが、過剰になるとこのバリアーでは防衛出来なくなり影響を及ぼすことになると思われる。しかし、詳細は現時点では明らかになっていない。食餌中のミネラルの過不足が生体内のミネラルの蓄積を引き起こすことが考えられ、適正な食餌中のミネラルバランスを考えて行かなければならない。

#### E. 結論

鉄欠乏食を4週間投与して経時的に観察を行ったところ、動員できる鉄が存在している鉄欠乏初期(1,2週目)では、酸化一次生成物である肝中PCOOH量や酸化二次生成物であるTBARS量には変化が見られなかった。しかし、銅濃度は有意に増加していた。また、鉄が枯渇した状態(4週目)では肝中PCOOH量は増加し、TBARS量は増加傾向を示した。この理由は動員できる鉄が存在する状態ではXOD活性には変化が見られないが、鉄が枯渇した状態ではXOD活性が上昇したことと、銅が過剰に存在し、Cu・Zn-SODやPHGPXなどの抗酸化酵素の活性が低下したことが挙げられる。このような状態では肝臓の脂質過酸化反応は過剰な銅や抗酸化酵素の活性化低下が考えられる。

#### F. 研究発表

- 1) Uehara M, et al. : Induction of increased phosphatidylchone hydroperoxide by an iron-defecient diet in rats. *J. Nutr., Biochem* 8, 385-391(1997)
- 2) 千葉大成他：鉄欠乏ラットにおける肝中過酸化脂質量の経時的変動。日本栄養・食糧学会誌 51, 201-206(1998)
- 3) 土屋 一他：鉄欠乏投与ラットの肝臓中銅蓄積について。第9回日本微量元素学会、札幌

19980081

これ以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。

### 「研究成果の刊行に関する一覧表」

五十嵐脩. 【糖尿病食事療法を検証する】 日本食品標準成分表の問題点.  
Diabetes Frontier(0915-6593)10 巻 1 号 Page35-37(1999.02)

Uehara M, Chiba H, Mogi H, Suzuki K, Goto S. Induction of increased phosphatidylcholine hydroperoxide by an iron-deficient diet in rats. J Nutr Biochem. 1997;8:385-391.

千葉大成, 高嵯みさお, 増山律子, 上原万里子, 菅家祐輔, 鈴木和春, 五島孜郎. 鉄欠乏ラットにおける肝中過酸化脂質量の経時的変動. 日本栄養・食糧学会誌 (0287-3516)51 巻 4 号 Page201-206(1998.08)