

平成11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11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 3

【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同族体の代謝研究、及び幾つかのビタミンの安全性
限界の設定 9
2. 糸川嘉則 (福井県立大学 教授)
原子吸光を用いた血清セレン、モリブデン測定法の検討 17
3. 美濃 眞 (清恵会病院 院長)
新生児に対するE大量投与の安全性に関する研究 27
4. 湯川 進 (和歌山県立医科大学 第三内科教授)
高齢入院患者におけるビタミンC、E投与の相互作用および
尿中8-OHdGに及ぼす影響 31
5. 岡野 登志夫 (神戸薬科大学 衛生化学研究室教授)
日本におけるビタミンDの安全性限界の設定を目的とした研究 37
6. 藤原葉子 (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に関する研究 47
7. 玉井 浩 (大阪医科大学 小児科教授)
ビタミンE大量投与における安全性に関する検討 53
8. 鈴木和春 (東京農業大学 教授)
ミネラルの安全性評価—マグネシウム欠乏が引き起こす臓
器中の鉄・銅含量と過酸化脂質量の変化— 57

【資料】

- Studies of the metabolism of α -tocopherol stereoisomers
in rats using [5-methyl-¹⁴C] SRR-and RRR- α -tocopherol 71
- 高マグネシウム投与がラットの糞便中ステロイド排泄に及ぼす影響 83
- ラットの糞便中ミネラル排泄に及ぼす長期高カルシウム食投与の影響 ... 89
- EFFECTS OF DIETARY MAGNESIUM LEVEL ON CALCIUM
ABSORPTION IN GROWING MALE RATS 95
- LONG-TERM HIGH INTAKE OF CALCIUM REDUCES
MAGNESIUM UTILIZATION IN RATS107
- Comparison of Various Phosphate Salts as the Dietary Phosphorus
Source on Nephrocalcinosis and Kidney Function in Rats115

微量栄養素（ビタミン、ミネラル）の安全性評価研究

- ① 国庫補助金精算所要額 = 14,400,000 円
- ② 研究期間 = 1998 - 2000
- ③ 主任研究者 = 五十嵐 脩（お茶の水女子大学）
- ④ 分担研究者 = 糸川嘉則（福井県立大学）、美濃 眞（清恵会病院）、湯川 進（和歌山県立医科大学）、岡野登志夫（神戸薬科大学）、藤原葉子（お茶の水女子大学）、玉井 浩（大阪医科大学）、鈴木和春（東京農業大学）

（1）研究目的

国民の健康や栄養に対する関心が高まる中で、いわゆる栄養補助食品やOTCなどの医薬品などへの需要は高いものがある。その中では、ビタミン、ミネラルへの関心が特に高いことが注目に値する。これらのビタミン、ミネラルを含有する製品には通常の栄養所要量程度の範囲までの含量の製品から、もっと高い含量のビタミンやミネラルを含む製品も市販されている。しかし、全てのビタミン、ミネラルについて許容上限摂取量（UL）が決められている訳ではない。本年度の本研究では、ヒトへのビタミンE投与によるULの策定、同様なDについての研究、ビタミンE同族体であるγ-トコフェロールについての代謝研究、高齢者におけるビタミンCとビタミンE相互作用、マグネシウム欠乏時の過酸化脂質の産生増加とその原因の解明、血中微量元素であるセレンとモリブデンの測定法の確立などを行い、従来の研究と併せて、ビタミン、ミネラルのULの策定と策定への準備段階のデータ作成を行った。

（2）研究方法

1. ヒトへの投与試験

(1). ビタミンE

ビタミンEについては、成人男子と女子についてd-α-トコフェロールを800mg/日を最大6週間までの投与を行い、また、未熟児についても安全性評価を行った。また、ビタミンEとCの相互作用を高齢者について検討し、両ビタミンの相互作用を確認した。

(2). ビタミンD

成人女子について、100 μg、200 μg/日の投与を6週間行い、血液学的な指標からその安全性評価を行い、ULの設定を試みた。

2. 動物での研究

ビタミンCの関連化合物であるエリソルビン酸の安全性評価、マグネシウム欠乏時の過酸化脂質の産生の増加、鉄、銅などの過剰蓄積への効果などを検討した。

3. ヒト及び動物の血液中の微量元素の測定法

血液中の微量元素の定量法には問題点が多いため、信頼できるデータを得るための定量法の検討を行った。

4. 文献学的な検討

昨年度公表された日本人の栄養所要量（食事摂取基準）の問題点などについて最初に検討し、次いで色々なビタミン、ミネラルのULの設定に関する文献的な検討を行った。また、アメリカで公表された一部のビタミン、ミネラルについてのULと我々の検討との比較を行った。

(3) 結果と考察

(1). ビタミンEのULの設定と未熟児での検討

成人について、男子と女子について d- α -トコフェロールのULの設定を投与試験から試みた。その結果、血液中の上記 d- α -トコフェロール)の濃度及び血液中の諸指標から、d- α -トコフェロールのULは男子で 600mg/日、男子で 800mg/日とすることが妥当と判断された。これは、従来の実験結果も考慮して決めた。なお、d- γ -トコフェロールの動物での代謝研究より、このビタミンEは急速に胆汁と尿中に排泄されることが分かった。しかし、これらビタミンE同族体のULを決定するには至らなかった。

(2). ビタミンDのULの設定

成人女子についての6週間にわたる投与試験から、そのULは 200 μ g/日と決められた。

(3). ビタミンCの関連化合物であるエリソルビン酸の安全性は確認されたが、UL値の設定には至らなかった。

(4). マグネシウム欠乏時に鉄と銅の肝臓中の濃度が増加し、過酸化脂質の産生を増加させ、ビタミンEやCなどの抗酸化ビタミンの必要量が増すことが認められた。

(5). 高齢者では、ビタミンEとCがその濃度を維持する上で、相互作用することが認められた。

(6). 血液中セレン、モリブデンの濃度測定法が確立された。

(4) 結論

以上述べたように、本年度は本研究の2年度目に当たり、ビタミンD、Eについてヒトでの実験に基づき、その許容上限摂取量の設定を行った。また、未熟児についてもビタミンEの安全性について試験した。また、ビタミンE同族体については、代謝研究から許容上限摂取量の設定を試みたが、設定には至らなかった。なお、ビタミンCの関連化合物であるエリソルビンについては従来の摂取基準でよいことが確かめられた。なお、今回改定された日本人の食事摂取基準においては、多くのビタミンについて当量換算で表示されているが、これには問題点が多く、各化合物毎に許容上限摂取量を設定すべきとの結論に達した。また、ミネラルについてはマグネシウムに他のミネラルとの相互作用があり、今後、許容上限摂取量の策定に当たっては、相互作用を考慮すべきであると結論された。

主任研究報告

統括研究報告書

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 本年度の研究結果より、ビタミンの内、ビタミンDとEについてのヒトへの投与試験の結果から、許容上限摂取量はビタミンEについては男子は 800mg/日、女子 600mg/日、Dについては 200 μ g/日と決めた。なお、未熟児についても安全性評価を行い、1日 40mg のビタミンEニコチネート投与でも生体内の各種の指標に影響を与えないことから、未熟児の安全性限界はこの 40mg より高いところにあることが確かめられた。また、ビタミンE同族体については、 γ -トコフェロールの代謝研究から代謝物として、 γ -CEHCとして胆汁と尿中に排泄されることより体内には貯留されにくい、その許容上限摂取量をどの程度にすべきかは結論が得られなかった。なお、高齢者の入院患者ではビタミンEとCの間に相互作用があることが認められ、ビタミンEとCの許容上限摂取量の決定については、両抗酸化ビタミンの相互作用を考慮することが必要と判断された。次に、ビタミンCについては、その関連化合物であるエリソルビン酸の安全性を評価し、従来の基準でよいと判断した。ミネラルについては、マグネシウム欠乏で過酸化脂質の産生が増加し、鉄と銅が動物の肝臓で著量が蓄積される現象を見いだした。この研究では、臓器中のビタミンEやCの必要性が増加することも観測された。なお、血液中のセレンとモリブデンの定量法を確立した。

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 眞（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. 藤原葉子（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関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される。このような製品の中には、健康増進を目的とするために、栄養所要量に比べて、高含量の製品も多数見かけられる。平成11年7月に発表された日本人の食事摂取基準（従来の栄養所要量に相当するもの）では、一部のビタミン、ミネラルについて許容上限摂取量(UL)が設定された。本研究は、この所要量

のULとは別に、日本人について、投与試験を行い、幾つかのビタミンについてULを設定しようとするものであり、また、今回のULの設定の仕方自身にも問題点があることから、UL値についてより掘り下げた議論を行うと共にULの示し方についても提案することにした。なお、昨年度までの成果と合わせると、ビタミンについては十分な進展が得られたものと考えているが、ミネラルについては問題点も多く、来年度以降に持ち越した懸案も多い。なお、ミネラルについては血液中のセレン、モリブデンの定量法を確立した。

B. 研究方法

1). ビタミンEのヒトへの投与試験

ビタミンE (d- α -トコフェロール) を男性14名に 800mg/日、4週間投与し、血液中の生化学的な指標の変化及び同時に行った対照群(8名)との比較から、その安全性確認の試験を行った。

また、若年女性に d- α -トコフェロールを 600mg/日投与し、その代謝物である α -CEHCの血液中の濃度変化を d- α -トコフェロールの濃度変化と共に測定した。

2). 動物でのビタミンE同族体である d- γ -トコフェロールの代謝物の同定と排泄経路

ラットに d- γ -トコフェロールを著量投与し、その代謝物の同定及び排泄経路の推定を試みた。

3). ビタミンDの安全性確認試験

若年女性34名について、ビタミンD非摂取群(9名)、100 μ g/日(12名)、200 μ g/日(12名)の3群に分けて、投与し、血中 25-OH-D₃, Ca, Pi, PTH, 1,25-(OH)₂-D₃ 濃度を測定し、Dの安全性評価を行い、許容上限

摂取量の設定を試みた。

4). 未熟児での過剰なビタミンE投与の影響と安全性の確認

出生時 2,000 g 以上の未熟児6例について、 α -トコフェロールニコチネ 40mg を2週間毎日投与し、血液中の濃度、生化学的な値より、ビタミンE大量投与の未熟児への影響を検討した。測定項目としては、スーパーオキシド産生への影響なども検討した。なお、この投与量は、未熟児に治療に用いられる大量投与レベルである。

5). 高齢者のビタミンC、ビタミンEの大量投与時の影響

療養型病院に入院している75歳以上の高齢者34例を3群に分け、(1) ビタミンEニコチネート 300mg を1ヶ月投与、(2) ビタミンEニコチネート 300mg とC 600mg を1ヶ月投与、(3) 非投与群とした。そして、血液中の両ビタミンの濃度、尿中 8-OHdG の定量などを行い、両ビタミンの相互作用や酸化ストレスへの影響について検討した。

6). モルモットでのビタミンCの関連化合物である酸化型エリソルビン酸の大量投与時の安全性の確認

モルモットに酸化型アスコルビン酸であるデヒドロアスコルビン酸、酸化型エリソルビン酸を投与し、毎日 100mg 投与12日間し、酸化されていない元の還元型のものと比較した。各臓器中の各化合物濃度の測定し、エリソルビン酸の影響を検討した。

7). マグネシウム欠乏による肝臓での鉄・銅の蓄積と過酸化脂質量への影響

ラットにマグネシウム欠乏食を投与すると、過酸化脂質が上昇することから、その条件下での臓器への影響を鉄・銅の蓄積、DNAの損傷の指標であ

る 8-OHdG の尿中排泄量などから判定した。

8). 原子吸光法によるセレン、モリブデンの定量法の確立

血液中には多様なイオンが存在するので、それらの影響について検討し、上記 2 つの元素の定量法を各種の添加試験により確立するために、ハロゲンアルカリ土塩の修飾効果を調べた。

C. 実験結果及び調査結果

1). ビタミン E のヒトへの投与試験

この研究結果は玉井の分担研究報告書及び五十嵐の分担研究報告書にある。玉井らの結果によれば、血漿、血小板 d- α -トコフェロール値は約 3 倍まで増加したが、投与中止後 4 週間でもとのレベルまで低下した。また、投与期間中の止血機能、血小板凝集機能などを示す諸生化学的な値には何らの変化も観察されなかった。今回の結果から、若年男性では、1 日 800mg までのビタミン E の投与は、安全であることを確認した。なお、昨年度の若年女性のデータ及び今年度の若年女性の血液中の代謝物の検討などから、血液中 d- α -トコフェロール濃度の上昇がやや大きいので、男性の結果も考慮し、女性の許容上限摂取量は 600mg とするのが妥当であると判断された。

2). ラットでのビタミン E 同族体である d- γ -トコフェロールの代謝物の同定と排泄経路について

ヒトでは、d- α -トコフェロールを投与すると、血液中に総ビタミン E の約 10% 存在する d- γ -トコフェロールの濃度が低下することが知られている。そこで、ラットでの d- γ -トコフェロールの代謝物の同定と代謝経路、及びその代謝に及ぼす d- α -トコフェロール同時摂取の影響を調べた。その結果、d- γ -トコフェロールの代

謝物は γ -CEHC であること (この化合物はクロマン環は保持され、側鎖が酸化的に短縮されたもので末端にカルボン酸貴をもつ。d- α -トコフェロールでも同様な代謝物が存在し、昨年の報告書に構造式を記載してある)、その排泄は胆汁と尿中へ行われるが、最初は胆汁中へ、次いで尿中への排泄が増加することが分かった。また、d- γ -トコフェロールと同時に d- α -トコフェロールを投与すると、d- γ -トコフェロールの代謝が亢進することが確かめられた。この現象はヒトでのこの両ビタミン E の相互作用を説明できる。なお、排泄時には、ヒトではグルクロン酸抱合されていると推定された。

3). ビタミン D の安全性確認試験

この研究結果は岡野の分担報告書に記載されている。100 μ g 及び 200 μ g の 2 つの投与レベルでの試験から、200 μ g の摂取では、若干血液中の 25-OH-D3 値がやや高めの値を示した被験者がいたが、1,25-(OH)₂-D3 値は正常であり、他の生化学的な数値は正常な範囲にあった。このことはビタミン D の許容上限摂取量が 200 μ g/日であることを示すものと判断された。この際の被験者の生化学的なデータは岡野の報告書の図表を参照されたい。なお、このような数値が設定されたのは我が国では初めてである。

4). 未熟児でのビタミン E の安全性限界の確認

ビタミン E ニコチネートを未熟児に毎日 40mg 投与し、血液中の濃度変化 (各種の血液細胞を含む)、白血球のスーパーオキシド産生能を測定した結果、従来から未熟児に投与されているレベルと同じ大量投与量でも、白血球ビタミン E 濃度は 7 倍程度まで上昇したが、ザイモザン刺激によるスーパーオキシドの産生能には全く影響が見られなかった。このことは、障害を持つ未

熟児に与える治療レベルのビタミンE投与で何らの影響を及ぼさないことが解明された訳で、未熟児でも、少なくとも40mgがビタミンEの許容上限摂取量といえることを意味するものである。

5).高齢者へのビタミンE、Cの大量投与の影響

ビタミンE 300mg、ビタミンC 600mgの大量投与した時の高齢者への影響を検討した結果(湯川の分担研究報告書参照)、ビタミンCについては、欠乏状態にある患者(投与前)が60%を越えていた。ビタミンEについても低値の患者が多かった。しかし、ビタミンEとCの投与で改善されたが、単独よりも、両ビタミンの併用での改善が強く、欠乏に近い患者では、ビタミンEとCの同時投与で、改善されたことより、両ビタミンには相互作用があることが確認された。また、8-OHdGの尿中への排泄量はいずれのビタミンとも相関しなかった。以上のことから、ビタミンEとビタミンCの大量投与時にも相互作用していることが確認された。

6).モルモットでの酸化型エリソルビン酸大量投与の影響

モルモットにビタミンCの関連化合物であるエリソルビン酸、酸化型エリソルビン酸を大量投与した時の影響を調べた結果(藤原の分担研究報告書参照)、同化合物は体内への取り込み量が低く、生体への影響が小さいことが確かめられた。本実験では、酸化型アスコルビン酸、普通のアスコルビン酸と比較して得た結果から推測した。

7).マグネシウム欠乏時に観察される肝臓での鉄・銅の蓄積と過酸化脂質量への影響

ラットにマグネシウムを欠乏させると、肝臓での鉄・銅の著量の蓄積が観察された。この結果、過酸化脂質量の急激な増

加が観察された。そこで、DNA損傷の指標となる8-OH-dGの尿中排泄量を測定したところ、やはり高値を示し、酸化ストレスの亢進が観察された。この機構としては、過酸化脂質であるフォスファチジルコリンのヒドロペルオキシドの蓄積と一致していた。また、マグネシウム欠乏は活性酸素に関連する諸酵素(SOD, GSH pxなど)の臓器内活性も低下させた。

8).原子吸光法による血中セレン、モリブデンの定量法の確立

これらの微量元素の許容上限摂取量を設定するための手順として、この2つの元素の微量定量法の確立を目指した。その結果、モリブデンではフッ化バリウムが最適であった。セレンでは、最適な条件の設定にとめたが、完全な方法は得られなかった。

D. 考察

本年度の成果で特筆すべきことは、4つあると思われる。第1は、ビタミンEについて成人男子と女子の許容上限摂取量がそれぞれ800mgと600mgと設定されたことであろう。また、ビタミンEの同族体である γ -トコフェロールの代謝経路が確立され、その許容上限摂取量の設定に一步近づいたことである。第2点は、成人のビタミンDの許容上限摂取量が200 μ gと設定されたことである。この2つのビタミンについての成果は、日本人についてのものであり、今後広く活用されるべきものと考えられる。第3は許容上限摂取量の設定については、ビタミンという名称で行うべきではなく、それぞれの化合物でしめすべきであるということである。これについては、例えば、トコフェロール当量といった表現では、 α -トコフェロールよりも生理活性の低いビタミンEでは1日6gとか、60gといった数字になり、問題点が多いからであり、

また、ナイアシン、葉酸やビタミンAのように誤解を招くことがあるからである。当然、ビタミンKについても検討すべきであろう。この他、微量栄養素間の相互作用がビタミンEとC、マグネシウムと鉄・銅などとの間示されたことから、今後、このような視点の研究を進めるべきであろう。

E. 結論

以上、述べたように本年度までの研究で、文献検索も含めて、ビタミンE、D、B6、ナイアシン、葉酸の許容上限摂取量の設定が行われた。来年度は本研究の最終年度に当たるので、全てのビタミン（13種）とミネラルについて、許容上限摂取量を設定する予定である。

文献

1. K.Kaneko, C.Kiyose, T.Ueda, H.Ichikawa, O.Igarashi ;Studies of the metabolism of α -tocopherol stereoisomers in rats using {5-methyl-14C} SRR- and RRR- α -tocopherol, J.Lipid Res., 41, 357-367 (2000)
- 2.三浦努、上原万里子、鈴木和春、五島孜郎；高マグネシウム投与がラットの糞便中ステロイド排泄に及ぼす影響、日本栄養食糧学会誌、51,17-21 (1998)
- 3.三浦努、上原万里子、鈴木和春、菅家祐輔、五島孜郎；ラットの糞便中ミネラル排泄に及ぼす長期高カルシウム食投与の影響、日本栄養食糧学会誌、51,81-86 (1998)
- 4.Y.Toba,R.Masuyama,K.Kato,Y.Takada, S.Aoe, K.Suzuki; Effects of dietary magnesium level on calcium absorption in growing male rats, Nutr.Res. 19,783-793 (1999)
- 5.T.Miura,H.Matsuzaki,K.Suzuki, S.Goto; Long-term high intake of calcium reduces magnesium utilization in rats , Nutr.Res., 19,

1363-1369 (1999)

6.H.Matsuzaki, T.Kikuchi, Y.Kajita, R.Masuyama, M.Uehara, S.Goto, K.Suzuki; Comparison of various phosphorus source on nephrocalcinosis and kidney function in rats, J.Nutr.Sci. Vitaminol., 45,595-608 (1999)

分 担 研 究 報 告

分担報告書

「ビタミンE同族体の代謝研究、及び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、若年の女子被験者にビタミンE（天然のd- α -トコフェロール）を単回600mg投与し、その血液中及びリポタンパク質、アルブミン中のd- α -トコフェロール濃度とその代謝物である α -CEHCの濃度変化を調べた。その結果、血液中の α -CEHCの濃度は、 α -トコフェロール濃度の1/1000程度であり、前年度の研究結果と併せると、正常に機能したビタミンEが酸化され代謝される経路の代謝物である α -トコフェリルキノンよりも1/10程度低く、正常に利用される α -トコフェロールの側鎖が短くなった α -CEHCの濃度が低いことが確認された。また、ビタミンEの同族体である γ -トコフェロールについて同様な研究を行ったところ、この場合には、キノン体の産生量は低く、 α -CEHCと同様な構造をもつ γ -CEHC体が主に尿や胆汁中に排泄されることが示された。なお、 γ -トコフェロール投与時に同時に α -トコフェロールを投与すると、 γ -CEHC体の生成量が増えることも確認された。これは、従来から知られている α -トコフェロールを大量投与すると、 γ -トコフェロールの血中濃度が減少する現象を説明できるものである。また、今回の栄養所要量の改定で示された許容上限摂取量（UL）にも疑問を与えるものであり、ビタミンEのULが α -トコフェロール当量で示されていることから分かるように、天然の α -トコフェロール自身には問題ないが、ビタミンE同族体については、それぞれにULを示すべきであり、この数値をそのまま信用すると、 γ -トコフェロールは生理活性を α 型の1/10としても、ULを600mgとすると、 γ 型のULは6gとなり、異常な数値になり、今後このようなことがないように、厳密な数値設定を求めることとしたい。このようなことは、他のビタミンにも見られ、ビタミンA、ナイアシン、葉酸などについても見られ指摘した。なお、本報告で独自にULを設定したビタミンにビタミンAがある。

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への需要は極めて高いものがある。その中でも、ビタミンやミネラルについての関心は直接健康に関係す

るだけに、関心が高い。これらの製品の中には、OTCとして売られている薬品も含め、その含有量或いは摂取量の範囲が、栄養所要量で決められている量を越えて含ま

れている製品も存在する。このような視点に立つと、全てのミネラルについて安全性評価を行い、早急に許容上限摂取量(UL)を設定することが急務と考えられる。本分担課題では、1999年中に新しい栄養所要量が策定される見込みであること(実際には1999年6月に発表された)も考慮し、その中身に盛り込まれる予定である許容上限摂取量のことにも考慮に入れ、各種ビタミン、ミネラルの安全性評価を急いだが、その基礎資料となるビタミンEの安全性評価を前年に引き続き行い、ヒトでの多量単回投与時の代謝産物の血中濃度の変動、排泄経路などについて検討を加えると共に、ビタミンEの同族体の代謝についても検討を行った。なお、その他のビタミンについても、許容上限摂取量が栄養所要量で設定されたものについては、その数値の妥当性も検索した。以下得られた結果について報告する。

B. 研究方法

1. ヒトへの d- α -トコフェロール単回多量投与時の血中 d- α -トコフェロールと代謝物濃度の変動

昨年度の研究で、若年女性に d- α -トコフェロールを 100mg、300mg、600mg を連続投与した時の血液中及びリポタンパク質中の d- α -トコフェロール濃度とその代謝物の1つであるトコフェリルキノンの濃度変化を3週間にわたって測定し、d- α -トコフェロールの安全性を、チェックしたので、今年度は女性に d- α -トコフェロールを 600mg 単回投与し、その後の d- α -トコフェロールとその代謝物と考えられる α -C E H C (2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl) -6-hydroxy-chroman) の血液及びリポタンパク質、アルブミン中の濃度変

化を測定した。

2. d- γ -トコフェロール投与時の代謝産物の同定と経時変化

昨年度は d- α -トコフェロール投与時の α -C E H C の変化を測定したが、今年度は γ -トコフェロール単独或いは d- α -トコフェロールと同時に投与した時のそれらのトコフェロールの濃度変化、その主要な代謝産物と考えられる γ -C E H C (2,7,8-trimethyl-2-(2'-carboxyethyl) -6-hydroxy-chroman) の血液中の濃度変化について検討し、d- α -トコフェロール以外のビタミンE同族体の代謝の相互関係、同族体の安全性についても検討を加えた。

3. ビタミンE同族体の許容上限摂取量について

昨年度発表された日本人の食事摂取基準によれば、ビタミンEについては、600 mg α -TE と記載されている。この数値が 600mg が正しいか、800mg が妥当であるかについては現在も検討中であるが、その他の同族体についてこのような表現する k については問題がある。所要量自身については α -TE 当量で記載しても問題ないが、同族体については、それぞれの化合物について表現する必要がある。例えば、 γ -トコフェロールの生理活性は d- α -トコフェロールの 1/10 とされているので、もし、このような記載に従うと、600mg が γ -トコフェロールについては許容上限摂取量となるので、問題である。そこで、このような視点での検討を加えた。

4. その他のビタミンの許容上限摂取量の問題点

上と同じく、他のビタミンについても同様な視点での検討を行った。

C. 実験結果及び調査検討結果

1. ヒトへの d- α -トコフェロール単回多量投与時の血中 d- α -トコフェロールと代謝物濃度の変動

若年女性に 600mg の d- α -トコフェロールを単回投与し、その血液中の濃度の経時変化を α -CEHC の変化と共に図 1 に示した。また、 α -CEHC は主にアルブミン中に存在し、リポプロテイン中の濃度の約 2~2.5 倍であった (図 2)。

2. ラットへの d- γ -トコフェロール投与時の代謝産物の同定と経時変化

近年の研究で、ビタミン E の代謝産物として、CEHC 型の化合物の存在が明らかにされ、この経路が従来のキノン型の代謝物よりも主要ではないとの指摘がなされるようになった。われわれは、 α -CEHC と γ -CEHC の定量法を確立し、血液や尿中のこれらの化合物を定量することに成功した。この定量法を用いて、ラットに d- γ -トコフェロール投与時或いは、d- α -トコフェロールと同時投与した時の血液、胆汁、尿中での代謝物の経時変化を測定し、代謝物の動態を調べた。その結果、d- γ -トコフェロールの尿、胆汁への代謝物は γ -CEHC が主要産物であること、主な排泄経路は最初胆汁であり、その後尿中へ排泄されることなどが判明した。

従って、昨年までの研究と総合して考察すれば、肝臓で識別され、肝臓に貯留された d- γ -トコフェロールは胆汁や尿中に γ -CEHC 体で排泄され、 α -トコフェロールの同時投与は、この排泄を促進するこ

とが示された。なお、図 3 には、d- γ -トコフェロール投与後の胆汁中への排泄の経時変化が、表 1 には d- γ -トコフェロール単独、または d- α -トコフェロールとの同時投与時の胆汁での γ -CEHC の濃度が示されている。このような現象は尿でも観察されている。

3. ビタミン E 同族体の許容上限摂取量について

1 と 2 に示した結果より、昨年度提案した d- α -トコフェロールの許容上限摂取量が成人女性については、600mg であるという点には問題はないと考える。しかし、ビタミン E 同族体についても α -トコフェロール当量で表現することには大きな問題点がある。それは、前述の如く、 γ -、 δ -トコフェロールなどの同族体の生理活性が低く、その生理活性比で摂取すれば、600mg α -トコフェロールは γ -トコフェロールでは 6g となり、 δ -トコフェロールは 60g に近い値になってしまう。

従って、ビタミン E に限らず全てのビタミンについて、生理活性を示す化合物毎に許容上限摂取量を定める必要があることを提案したい。このことは、ナイアシン、ビタミン A にもいえることである。

4. その他のビタミンの許容上限摂取量の問題点

3 でも触れたように、ビタミンはある生理作用を示す化合物を包含する名称であるために、1 つのビタミンに各種の化合物が含まれる。例えば、ビタミン A には、レチノールと β -カロテンが含まれ、ビタミン E には 4 つのトコフェロールと 4 つのトコトリエノールがあり、ナイアシンにはニコチン酸、ニコチンアミド、ビタミン D には D 2 と D 3 が、ビタミン K には K 1 と K 2

あるといった具合である。このようなことを考えると、それぞれの化合物について許容上限摂取量を策定することが必要となり、少なくとも記載は、最も生理作用の高い化合物やよく使われる化合物について記載し、どのような判断に基づいたかを明記する必要があるだろう。

文献

1.K.Kaneko, C.kiyose, T.Ueda, H.Ichikawa, O.Igarashi; Studies of the metabolism of α -tocopherol stereoisomers in rats using { 5-methyl-14C} SRR- and RRR- α -tocopherol,J.Lipid Res.,41, 357-367(2000)

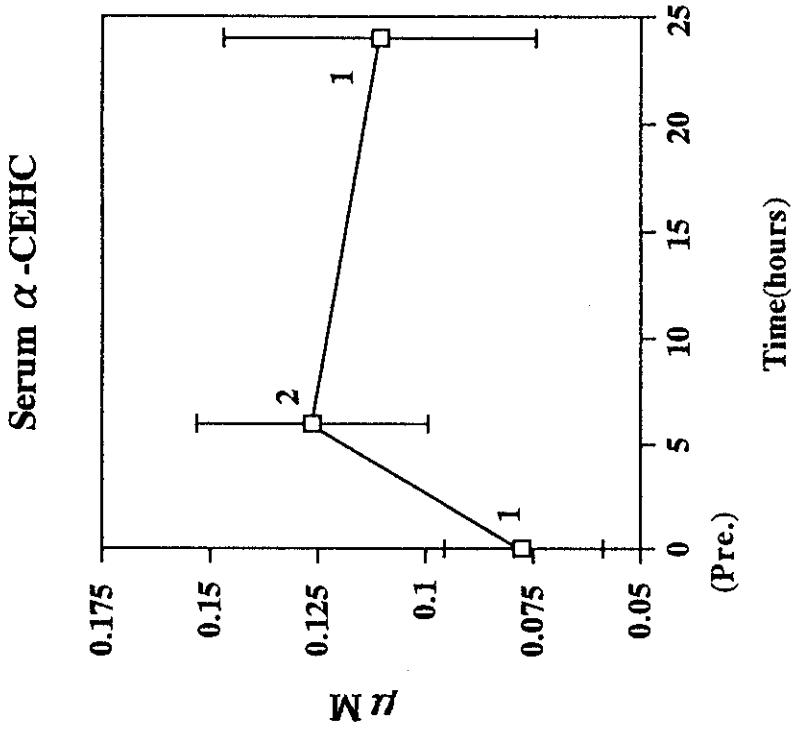
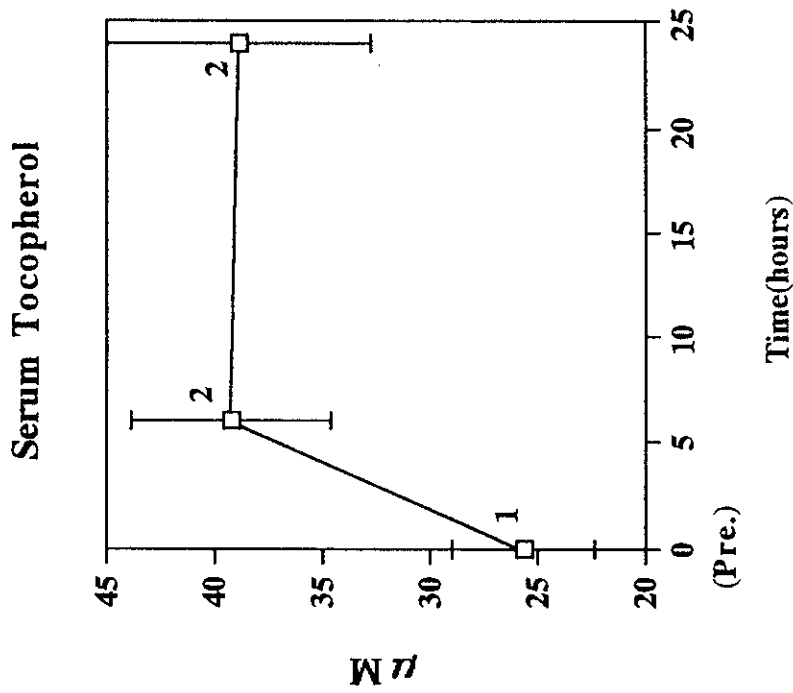


Fig.1 Change of the concentration about α -Tocopherol and α -CEHC in Serum after single dose administration of 600mg RRR- α -TAc.

- Values are means \pm SD of 4 subjects.
- Among the data of Pre., 6h and 24h, values showing different superscript letters mean a significant difference at $p < 0.05$ (by ANOVA).

CEHC concentrations in Lipoprotein and Albumin

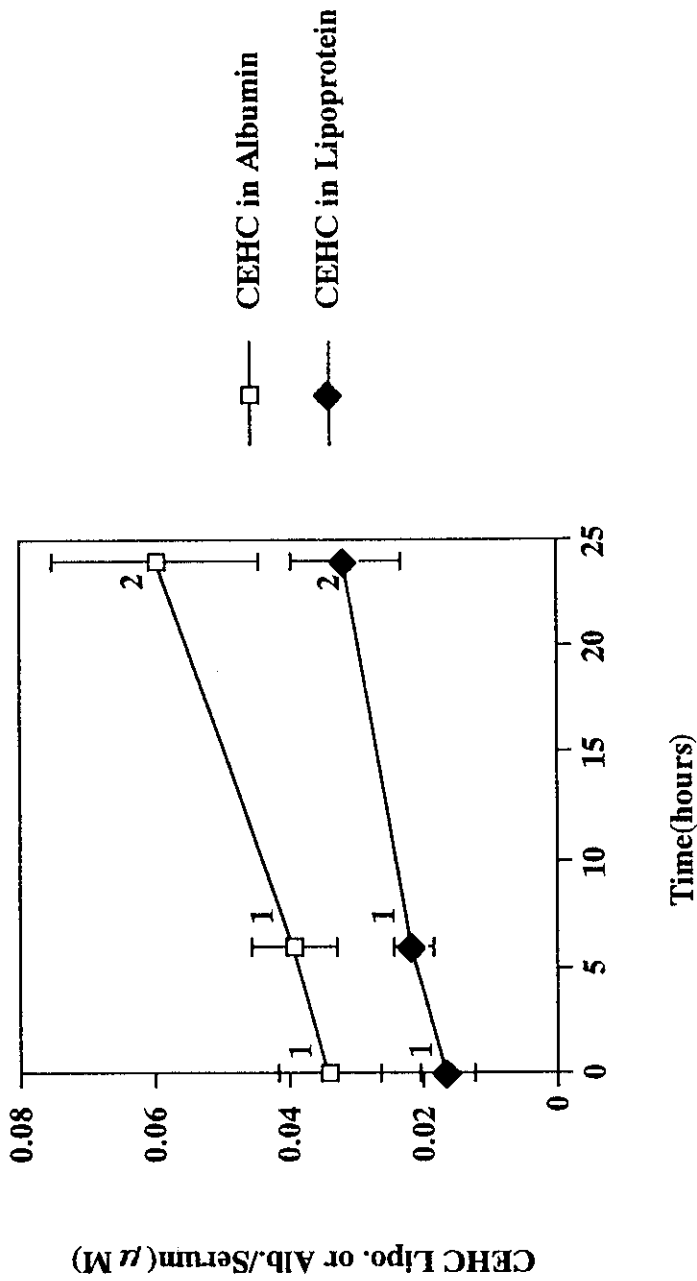


Fig. 2 Change of the concentration about α -CEHC in Lipoprotein/Serum or Albumin/Serum after single dose administration of 600mg RRR- α -TAc.

- Values are means \pm SD of 4 subjects.
- Among the data of Pre., 6h and 24h, values showing different superscript letters mean a significant difference at $p < 0.05$ (by ANOVA).

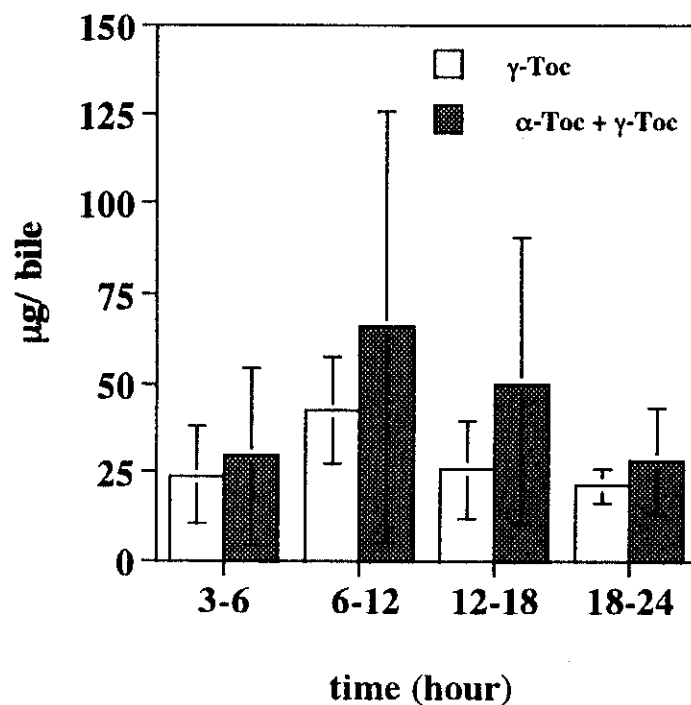


Fig. 3 Changes in the content of γ -CEHC in rat bile after oral administration

Values are means \pm S.D. of 4-6 rats.

group hours	γ-Toc	α-Toc+γ-Toc
3-6	24.0 ± 13.9	29.3 ± 25.0
6-12	42.2 ± 15.0	65.3 ± 60.3
12-18	25.7 ± 13.8	50.2 ± 40.2
18-24	21.1 ± 4.7	28.0 ± 14.9

Table 1 Content of γ-CEHC in rat bile after oral administration

Values are means ± S.D. of 4-6 rats.

平成11年度 厚生科学研究補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究者報告

原子吸光を用いた血清セレン、モリブデン測定法の検討

糸川 嘉則*、斎藤 正一*、小泉 貞之**、
東畑 宏**、坂井 昌彦**、松原 裕子**

*福井県立大学、**福井工業高等専門学校