

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業

日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 柴田 克己

平成15(2003)年4月

1/2 冊

目 次

I. 総括研究報告書

1. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ー総括ー 01
柴田克己
2. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ー総括ー
ースポット尿を使用した指標の精度を高めるためにー 16
柴田克己

II. 分担研究者・研究協力者報告書

1. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ー実験方法ー 24
福渡努, 太田万理
2. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ー被験者の生理的記録ー 35
西牟田守, 岡本秀己
3. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービタミン B₁ー 41
木村美恵子
4. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービタミン B₂ー 48
大石誠子
5. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービタミン B₆ー 53
柘植治人, 伊佐保香
6. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービタミン B₁₂ー 66
渡辺文雄, 宮本恵美
7. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ーナイアシンー 85
福渡努
8. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ーヒトにおける汗および糞中への
ナイアシン排泄ー 99
西牟田守, 岡本秀己
9. 溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ーストレスとナイアシン栄養ー 108
西牟田守, 岡本秀己
10. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ーパントテン酸ー 119
太田万理
9. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ー葉酸ー 131
渡辺敏明, 福井徹
11. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービオチンー 138
渡辺敏明, 福井徹
12. 水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討ービタミン Cー 153
重岡成, 武田徹, 村上恵

| | |
|------------------------------------|-----|
| 1 3. 第2回日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究報告会 | 158 |
| 柘植治人 | |
| 1 4. 第3回日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究報告会 | 179 |
| 渡辺敏明 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 195 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 | 197 |

厚生労働科学研究費（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究

主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

研究報告書

水溶性ビタミンの食事摂取基準の妥当性の検討 ー総括ー

主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

| 研究要旨 | | |
|--|--|---|
| <p>成人の栄養所要量の妥当性の科学的根拠を示すための実験：現在の栄養所要量の妥当性の科学的根拠を示すために、成人男女学生（19～23歳）各10名を被験者として、栄養所要量（生活活動強度IIに設定）通りの栄養素含有精製食を7日間投与し続けた時の翌朝空腹時の血液中と実験最終日の24時間尿中に排泄された水溶性ビタミンを測定し、すでに明らかにされている健康人の基準となる値と比較した。</p> | | |
| ビタミン名 (基準となる値) | 成人男子 | 成人女子 |
| ビタミンB₁ (全血総B ₁ :90pmol/ml以上) 尿B ₁ :333nmol/day以上 | 全血：2名が81, 86と低値。 尿：全員が基準となる値以上。 結論：要検討。 | 全血：全員が基準となる値以上。 尿：1名が291と低値。 結論：要検討。 |
| ビタミンB₂ (全血総B ₂ :180pmol/ml以上) 尿B ₂ :319nmol/day以上 | 全血：1名が175と低値。 尿：3名が, 155, 209, 215と低値。 結論：要検討。 | 全血：全員が基準となる値以上。 尿：全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| ビタミンB₆ (血漿総B ₆ :40pmol/ml以上) 尿TC:300nmol/day以上 | 血漿総B ₆ :全員が基準となる値以上。 尿：全員が基準となる値以上。 結論：OK。 | 血漿総B ₆ :全員が基準となる値以上。 尿：全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| ビタミンB₁₂ (血清B ₁₂ :0.05pmol/ml以上) | 血清B ₁₂ :10名全員が0.26, 0.28, 0.31, 0.33, 0.33, 0.35, 0.35, 0.35, 0.39, 0.43と低値。 0.15 pmol/ml以上という値もある。 結論：要検討。 | 血清B ₁₂ :3名が0.41, 0.43, 0.43と低値。 結論：要検討。 |
| ナイアシン 尿Nam異化代謝産物: 50μmol/day以上 | 尿Nam異化代謝産物:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 | 尿Nam異化代謝産物:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| パントテン酸 尿PaA:10μmol/day以上 | 尿:4名が6.23, 6.32, 7.31, 7.59と低値。 結論：要検討。 | 尿:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| 葉酸 (血清葉酸:7pmol/ml以上) | 血清:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 | 血清:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| ビオチン (血清ビオチン:66pmol/ml以上) | 血清:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 | 血清:全員が基準となる値以上。 結論：OK。 |
| ビタミンC (血漿C:60nmol/ml以上) | 血漿:4名が47, 53, 54, 59と低値。 結論：要検討。 | 血漿:2名が47, 54と低値。 結論：要検討。 |
| <p>第六次改定の成人男女の水溶性ビタミン所要量の科学的根拠を効率的に示すことができた。その中で、成人男子のビタミンB₁, B₂, B₁₂, C, パントテン酸と成人女子のビタミンB₁, B₁₂及びCに関しては、所要量の値を再検討する必要があるものと判断した。次年度に検討する。</p> | | |

分担研究者氏名・所属機関名及び所属機関
における職名

橋詰直孝・東邦大学医学部教授

渡辺敏明・姫路工業大学環境人間学部教授

戸谷誠之・昭和女子大学大学院教授

西牟田守・国立健康・栄養研究所室長

A. 研究目的

現在使われている第六次改定日本人の栄養所要量では、13種類すべてのビタミンの所要量が策定された。その中で、9種類が水溶性ビタミンの所要量の妥当性について効率的に科学的根拠を与えることを目的とする。第六次改定の策定作業において、日本人を用いたデータが少なすぎる、という指摘がなされた。また、実際に使用する栄養士からは、外国の所要量のような、というような批判もある。そこで、第七次改定に向けて、日本人にとって妥当な所要量と要検討の所要量のスクリーニングを効率的に行う方法を考えた。図1に判断方法を示した。

栄養所要量の定義では、被験者に、栄養所要量通りの食事を摂取させると、97%以上の被験者が、指標となる基準値以上となる。もしそのような値となれば、そのビタミンの所要量は妥当であると判断した。一方、被験者の3%以上が、指標となる項目の基準となる値以下の場合、二つに分けて判断した。11%以上の場合、要検討と判断しました。3~10%の場合、他の可能な指標でも検討した。その指標で被験者の97.5%以上が、指標となる項目の基準となる値以上であった場合、妥当であると判断した。一方、被験者の3%以上が、指標となる項目の基準値以下の場合、要検討と判断した。

B. 実験方法の概略

被験者は成人男女、20歳前後の学生、各10名。食事は、生活活動強度IIの、栄養所要量通りの栄養素を含む精製食を摂取させた。ビタミンは、すべて化学的合成品を用いた。分析項目は、9種類の水溶性ビタミン。実験期間は7日間で、図2に示したスケジュールに従って、採尿と採血を行いました。ここで報告する値は、血液はDay 8の朝食前(午前8時30分)で採血したもの

で、尿はDay 7の値である。以下、図3~11に9種類のビタミンの値を示した。

C. 研究結果の概要

1. ビタミンB₁

図3は、栄養所要量通りのビタミンB₁を与えた時の血液中と尿中の結果である。図3~図11では、一つの図に4つのサブグラフが出てくるが、左側の二つは男性の値で、右側の二つが女性の値である。上の二つが血液の値で、下の二つが尿の値である。グラフの中に書いてある線が、基準となる値である。それぞれのグラフの上で書いてある数値は、平均値±SDである。影がついているサブグラフがあれば、その値から要検討と判断したということである。ビタミンB₁は、全血中の総B₁値と尿中の値が栄養状態の判定に使用されている。欠乏実験のデータによれば、尿中の値は非常に早く応答するので、尿中の値を指標とする方がよい。尿中の値では成人男子の被験者では、全員が基準となる値の333 nmol/1日尿以上であった。しかし、全血中の総ビタミンB₁値は基準となる値の90 nmol/ml以下の被験者が2名いた。そのため、要検討と判断した。成人女子は、尿中の値で1名が基準となる値(333 nmol/1日尿)以下であった。しかし、全血中の総ビタミンB₁値は、全員が、基準となる90 nmol/ml以上であった。尿の値を重視して、要検討と判断した。

2. ビタミンB₂

ビタミンB₂は欠乏実験から、応答の早さは血液中よりも尿中の値である。図4がビタミンB₂の結果である。成人男子の全血中の総B₂値は、1名が基準となる値(180 pmol/ml)以下であった。また、尿中の値では、3名が基準値(319 nmol/1日尿)以下であった。そこで、成人男子のビタミンB₂の所要量は要検討と判断した。成人女子は全血中も尿中の値も、全員が所要量通りの摂取量で、全員が基準となる値以上であったので、妥当と判断した。

3. ビタミンB₆

ビタミンB₆は欠乏実験から、応答の早さは血液中よりも尿中の値である。尿中へはビタミンB₆そのものの排泄量はごくわずか

であり、異化代謝産物の4-ピリドキシン酸 (PIC) が排泄され、栄養状態の指標として利用される。図5は、ビタミンB₆の結果である。このビタミンは、全員が基準となる値 (3.0 μmol/1 日尿) 以上であったので、男女ともに妥当である判断した。なお、血漿中の値も男女ともに全員が基準となる値以上であった。

4. ビタミンB₁₂

図6は、ビタミンB₁₂の結果である。摂取量は男女ともに所要量通りの2.4 μgであるが、血清中のB₁₂の値は図6に示したように性差が認められ、男性は全員が、基準となる値以下となり、逆に女性は全員が、それ以上の値であった。なお、男性の基準となる値については、0.15 pmol/mlであるという報告もあるが、まだ統一的な見解とはなっていない。尿中の値に関しては、基準となる値は決められていないが、図6に示したように性差が認められた。

5. ナイアシン

図7にナイアシンの結果を示した。ナイアシンそのものは指標とならず、その異化代謝産物のMNA (N¹-メチルニコチンアミド)、2-Py (N1-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド) 及び4-Py (N1-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド) の合計量が栄養状態の指標となる。この値は男女ともに、全員が基準となる値 (50 μmol/1 日尿) 以上であったので、妥当であると判断した。なお、全血中の総ニコチンアミド濃度も、男女ともに基準となる値 (50 nmol/ml) 以上であった。

6. パントテン酸

図8にパントテン酸の結果を示した。パントテン酸の栄養状態の指標は、尿中の値が使用される。パントテン酸の所要量は男女ともに5 mgであるが、成人男子では10名中4名が、基準となる値 (10 μmol/1 日尿) 以下であったので、要検討と判断した。成人女子は、図8に示したように全員が基準となる値 (10 μmol/1 日尿) 以上であったので、妥当であると判断した。なお、尿中のパントテン酸の値は、男性の平均値は女性の1/2であった。

7. 葉酸

図9に葉酸の結果を示した。血清中の値は、性差が認められたが、男女ともに全員が基準となる値 (7 pmol/ml) 以上であった。従って、現在の所要量は妥当であると判断した。尿中の値は、基準となる値は定められていない。

8. ビオチン

図10にビオチンの結果を示した。血清中のビオチンの値は、男女ともに全員が基準となる値 (6.6 nmol/ml) 以上であったので、現在の所要量は妥当であると判断した。尿中の値は、基準となる値は定められていない。

9. ビタミンC

図11にビタミンCの結果を示した。ビタミンCは欠乏症を予防するための量ではなく、生活習慣病の一次予防という観点から、所要量が設定されているビタミンである。従って、基準となる値 (60 nmol/ml) が高いが、男性では4名が、女性では2名が、基準となる値よりも低い値であった。従って、ビタミンCの所要量は男女ともに要検討であると判断した。

D. 今後の方針

9種類のビタミンを同時に測定し、判断できる研究班を作ることによって、効率的に実験を行うことができた。その結果、9種類すべての水溶性ビタミン所要量の科学的根拠を与える実験が、短期間ででき、妥当である所要量と要検討である所要量を、効率的に分類することができた。要検討のビタミンについては、今後時間をかけてきっちりと科学的根拠に基づいた値を示していく。

今回の実験は化学的合成品のビタミンを投与した時の結果である。食品中のビタミンの生物有効性は、ビタミンによって異なり、50~75%などと報告されている。次年度は、所要量の値を、生物有効性を勘案したものするか否かを、第7次改定では十分討論出来る資料をまとめる。

乳児のビタミン所要量の精度を高めるために、母乳中のビタミン含量を測定しているが、次年度はさらにサンプル数を増やして、より高い精度にする。

許容上限摂取量に関する実験は、まだ動物実験段階であるが、指標となるべきものが見つかってきた。次年度もこの実験を続け、許容上限摂取量に関する化学的指標を提示できる努力を続ける。

E. 結論

要検討と判断されたビタミンを次年度に検討する。男子は、ビタミンB₁、B₂、B₁₂、C及びパントテン酸である。女子は、ビタミンB₁、B₁₂及びCである。

F. 健康危機情報

特記する情報はなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

日本ビタミン学会第 55 回大会で発表
(2003年5月29・30日)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究

目的: 現在の栄養所要量の妥当性の科学的根拠を得るため
妥当な所要量と要検討の所要量のスクリーニング

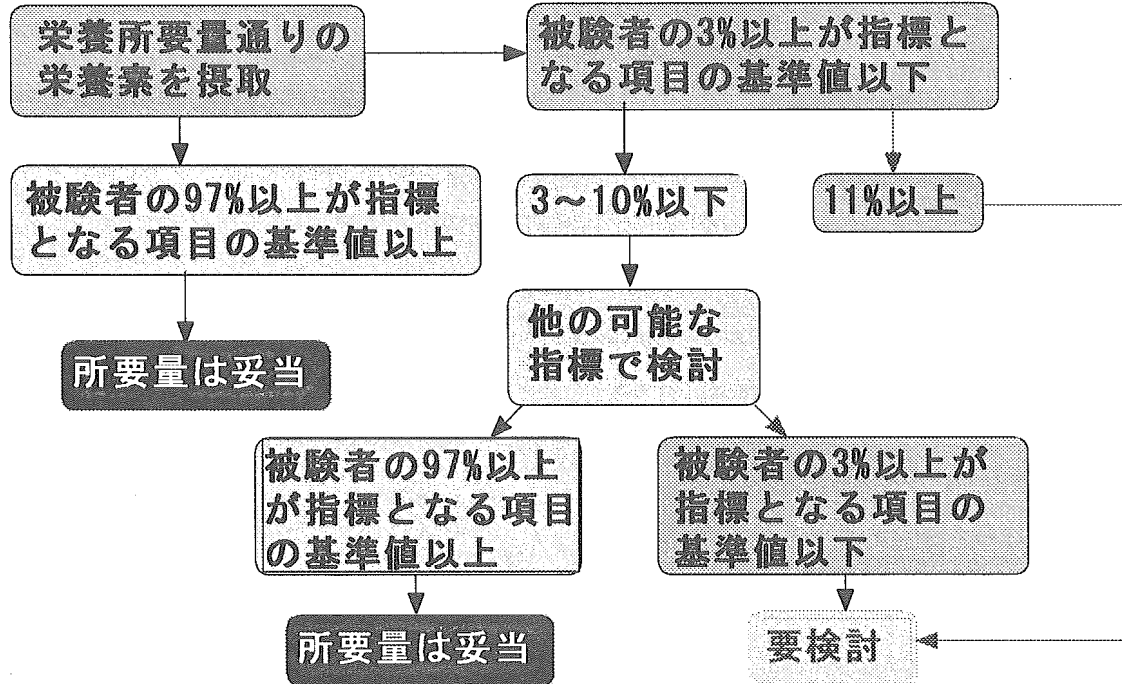
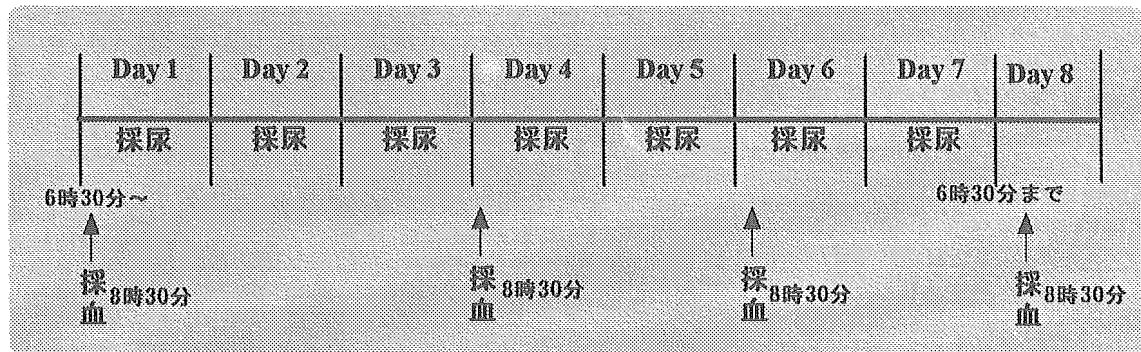


図 1. 第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-の水溶性ビタミンの値の妥当性を判断するための考え方の概略

実験方法

被験者：成人男女（学生）各10名
食事：対象の栄養所要量通りの栄養素を含む精製食
分析試料：血液と尿
分析項目：9種類の水溶性ビタミン
実験期間：7日間（1日は6時30分から翌日6時30分）



今回報告する値は、
血液：精製食投与7日間後の空腹時血液
尿：Day 7の値

図 2. 第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-の水溶性ビタミンの値の妥当性を判断するための実験方法の概要

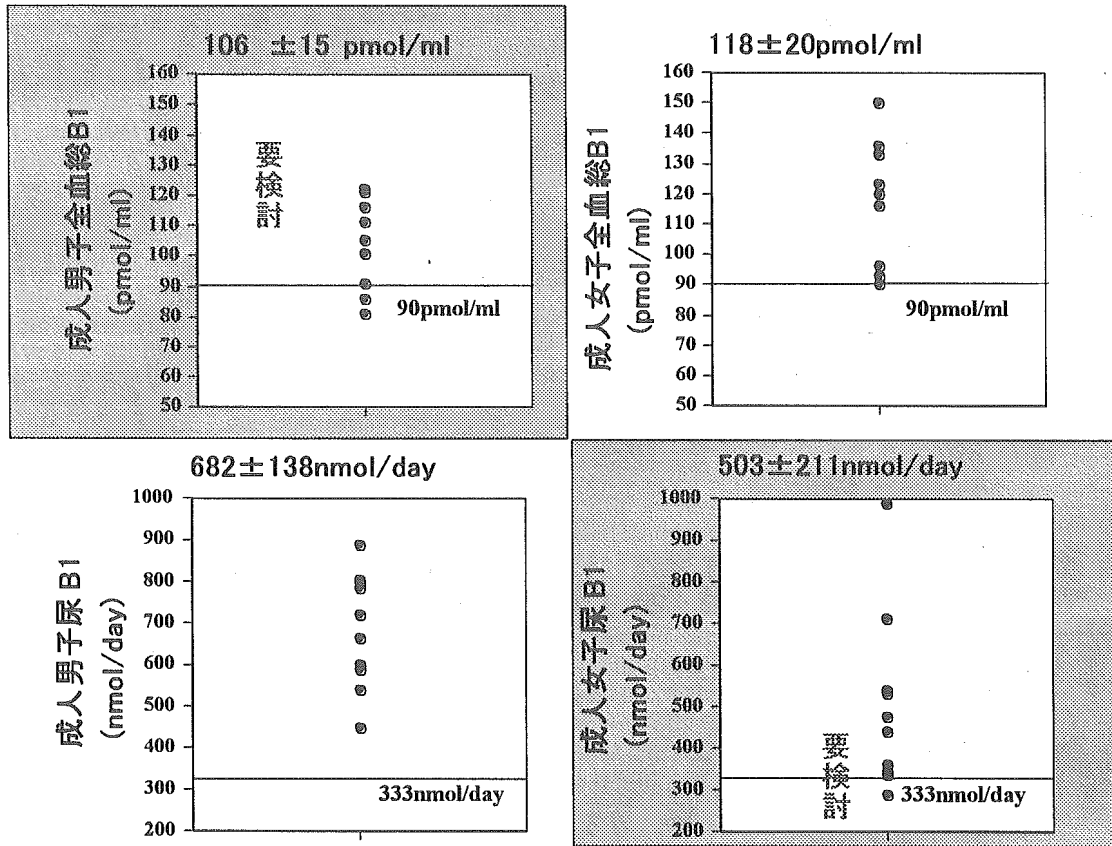


図3. ビタミンB₁栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

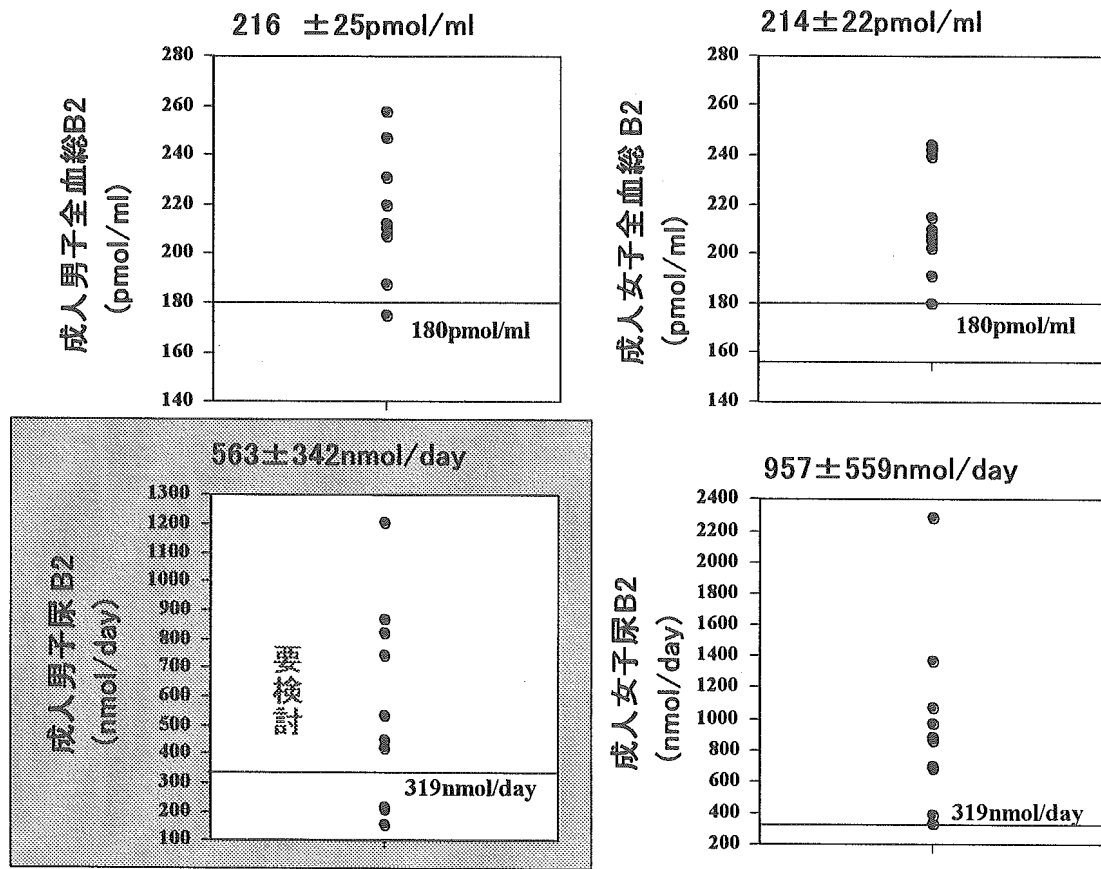


図 4. ビタミン B₂ 栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

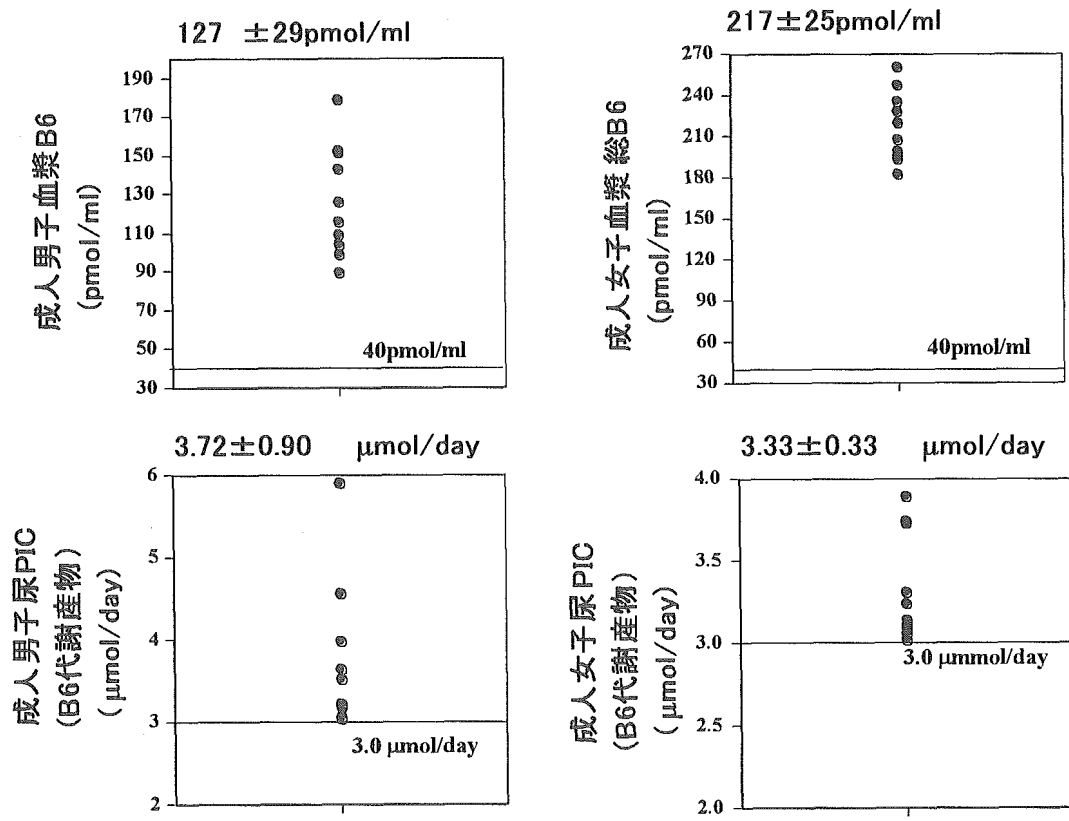


図5. ビタミンB₆栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

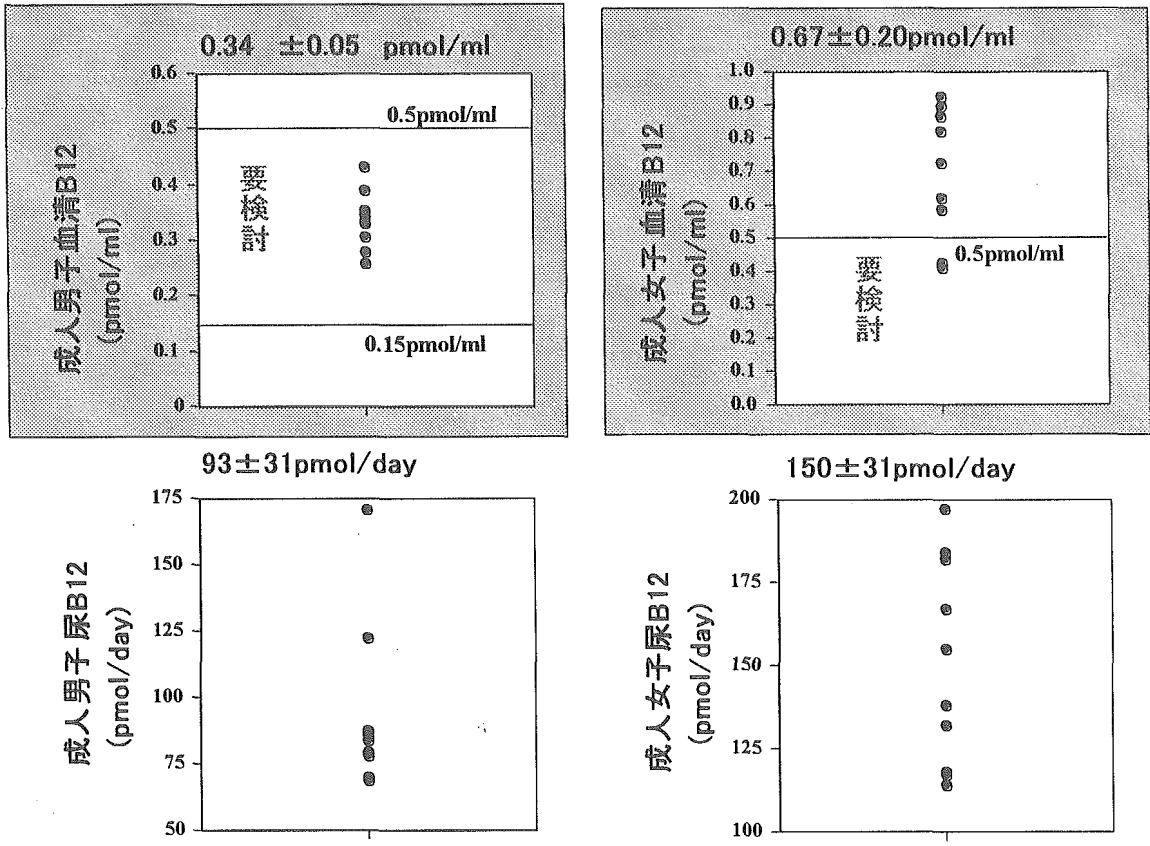


図6. ビタミンB₁₂ 栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

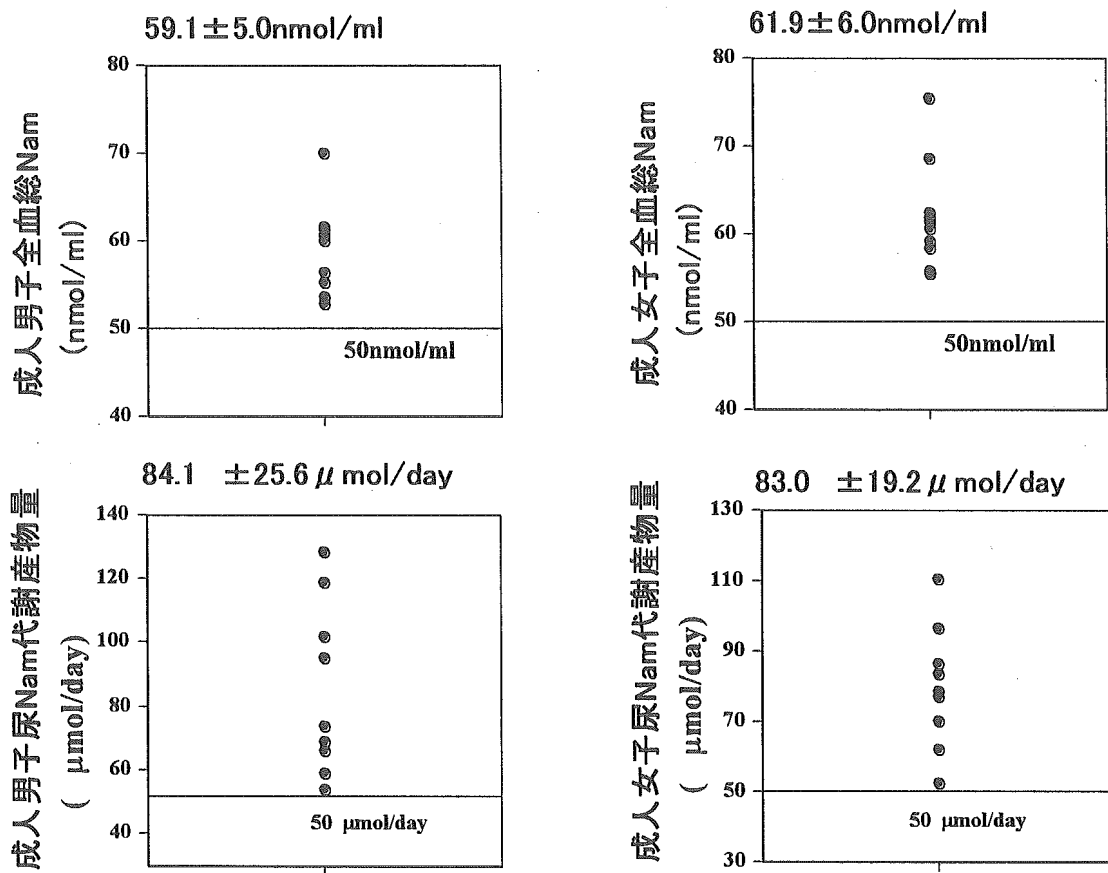


図7. ナイアシン栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

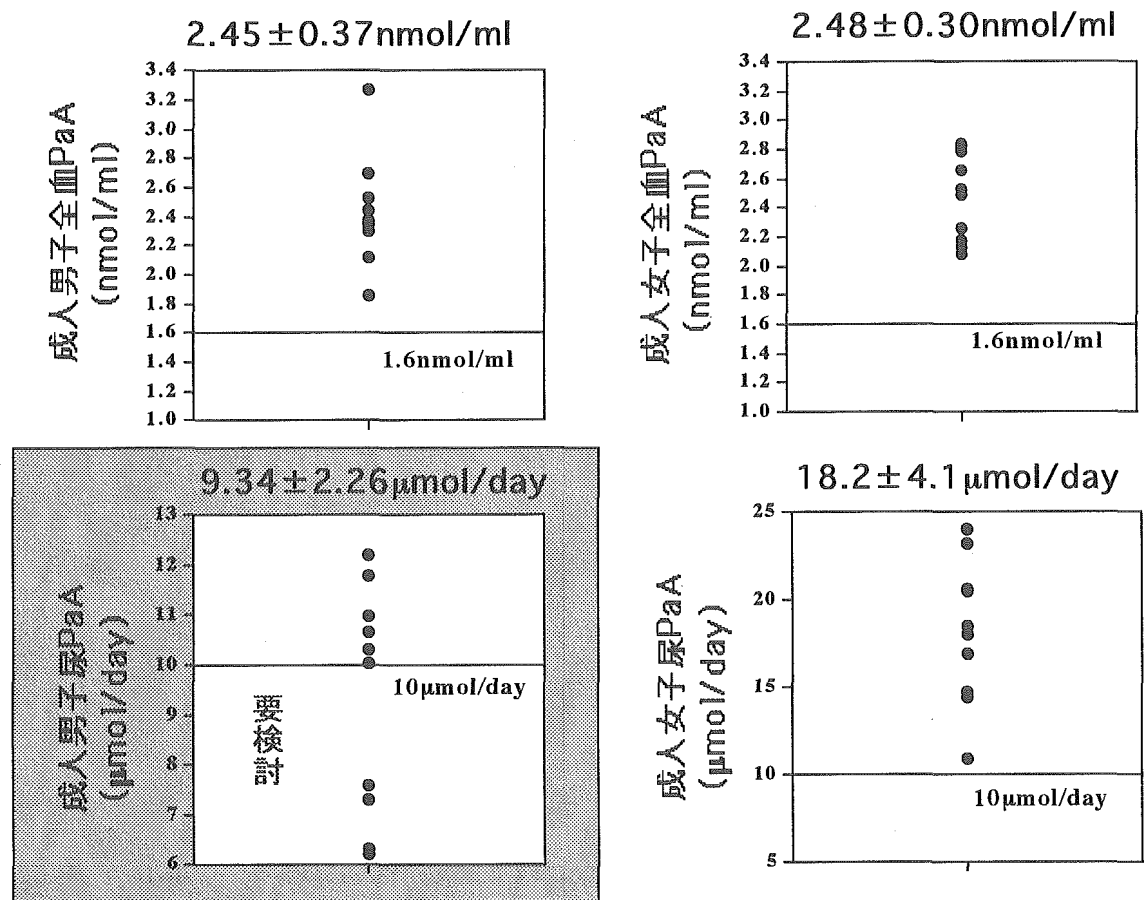


図8. パントテン酸栄養所要量の妥当性を示すための実験結果

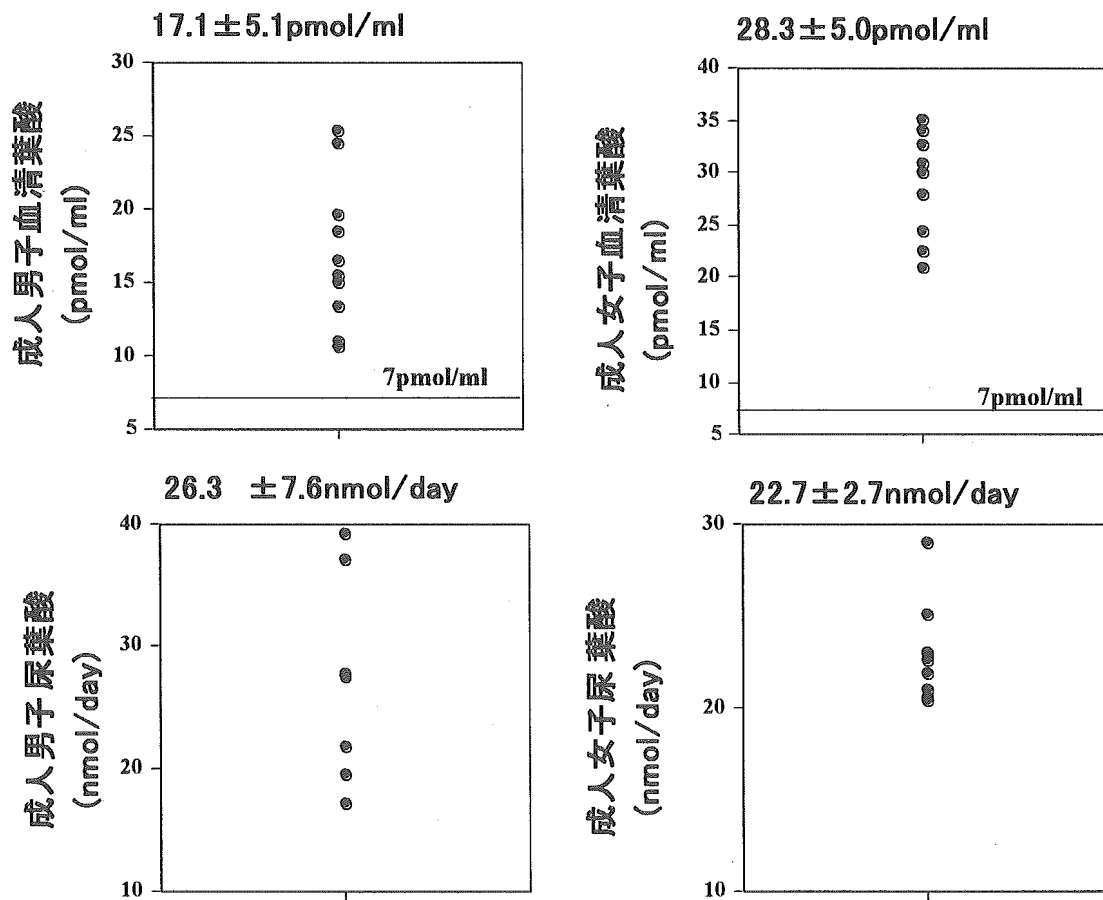


図9. 葉酸栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

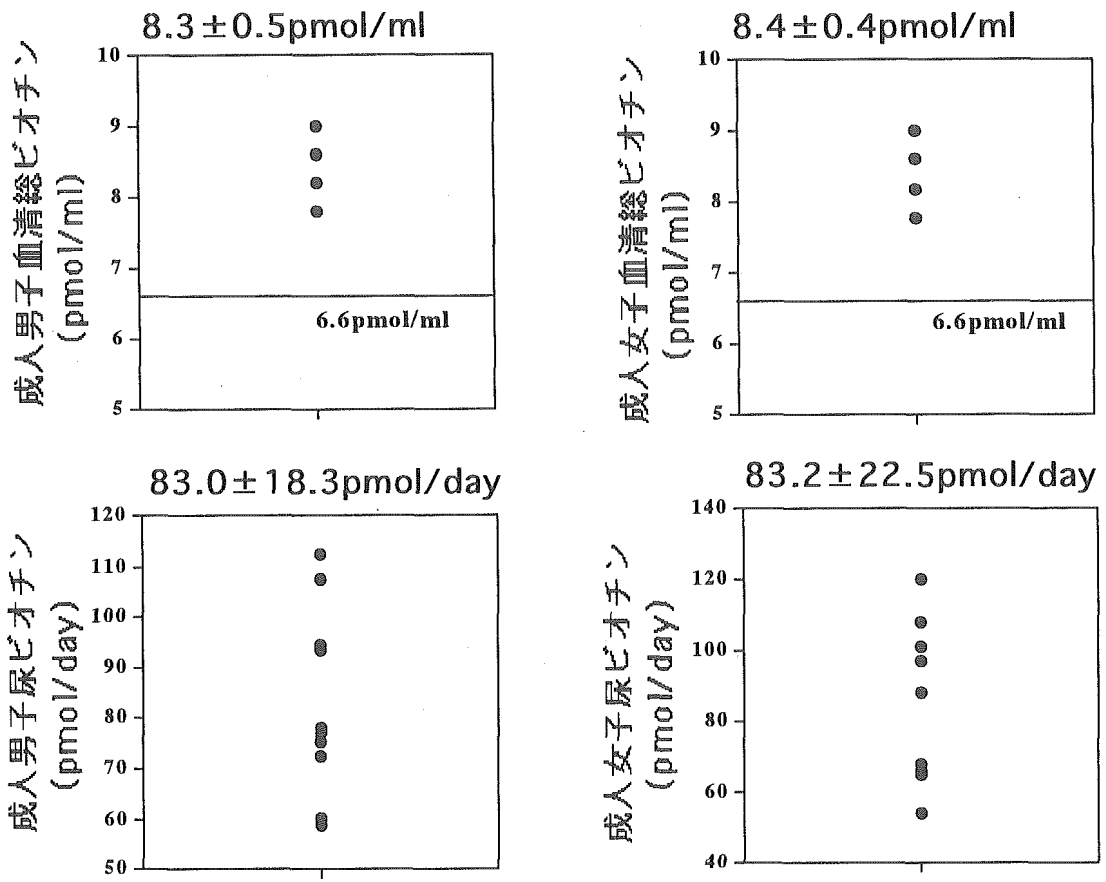


図 10. ビオチン栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

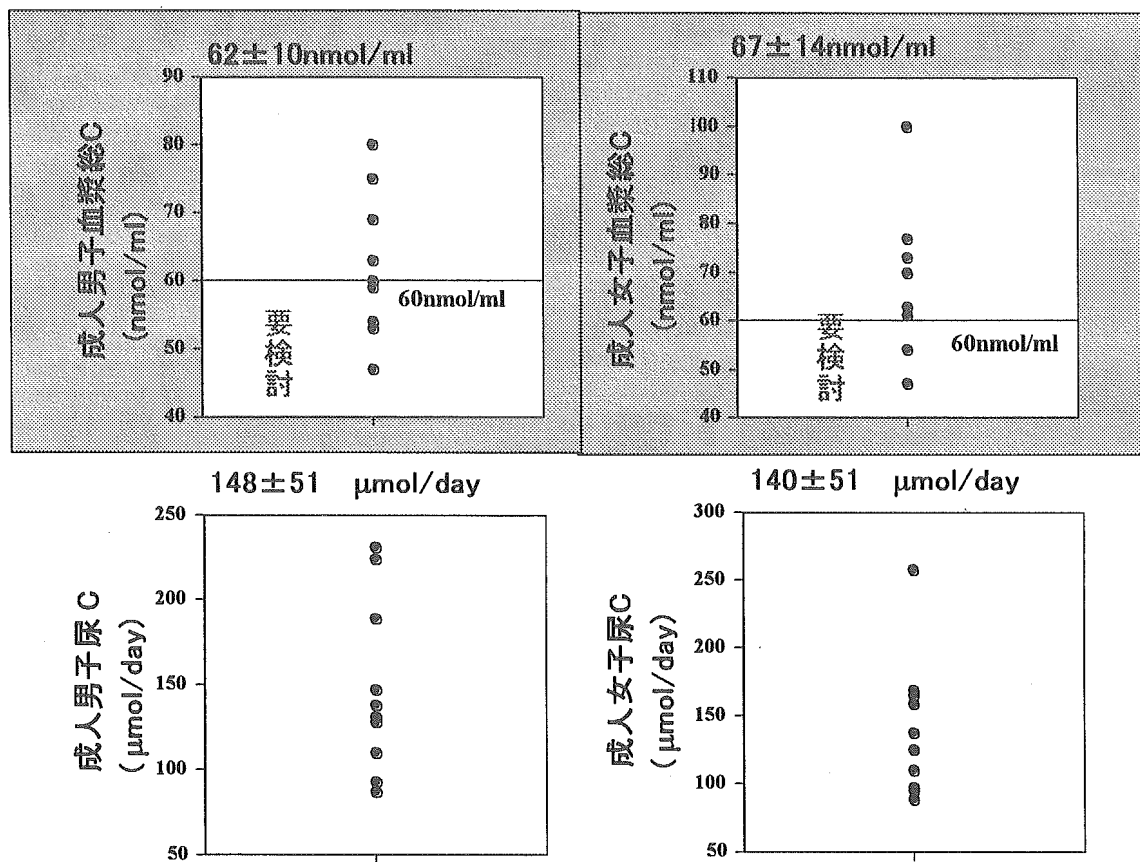


図 11. ビタミンC 栄養所要量の妥当性を検討するための実験結果

厚生労働科学研究費（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究

主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

研究報告書

水溶性ビタミンの尿中排泄量の日内変動 ー総括ー

ースポット尿を使用した指標の精度を高めるためにー

主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

研究要旨

ヒトや実験用小動物を使用した欠乏食投与の実験から判断すると、水溶性ビタミンの血液中の濃度は変化に時間を要するが、尿中への排泄量の低下は2,3日で認められる。それ故、水溶性ビタミンの栄養状態の指標としては、血液よりも尿を用いる方が優れている。さらに、血液採取はいやがるヒトが多いが、尿の排泄をいやがるヒトはいない。尿を用いる場合の欠点は、ヒトのバイオリズムを考慮しなければならず、1日尿を用いて分析しないと精度が下がることである。最も考慮すべきことは、食事による影響である。そこで、本実験では、被験者を一定の生活スケジュール下における水溶性ビタミン9種類の尿中排泄の日内変動を調べ、スポット尿を用いた時の指標の精度を高めるために行った。ビタミンB₁は、男女ともに明確な日内変動を示し、食事摂取後の尿に素早く排泄された。したがって、ビタミンB₁の栄養状態をスポット尿で判断する時は、食事時間を考慮して判断する必要がある。ビタミンB₂の尿中排泄日内変動は認められなかった。したがって、スポット尿を用いて栄養状態を判断しやすいビタミンであることが明らかとなった。ビタミンB₆は、夜間に排泄量が高くなる傾向が男女ともに認められた。特に、女子はその傾向が顕著であった。したがって、スポット尿を何時に採取したかを考慮にいれて、栄養状態の評価を下す必要がある。ビタミンB₁₂は男女ともに日内変動を示さなかった。ナイアシンの異化代謝産物の合計量は、昼間に低下していき、夜間に高くなるという傾向を示した。したがって、比較する時は、同じ時間帯のスポット尿を用いて判定すべきである。パントテン酸は男女で異なる挙動を示したが、食事の影響を受けやすいビタミンであった。葉酸は女子の値がとれなかったが（次年度検討）、男子においては、日内変動は認められなかった。ビオチンの尿中排泄日内変動は認められなかった。ビタミンCは食事の影響を受けやすいビタミンであった。特に、女子において顕著に認められた。なお、食事時間は朝食8時30分、昼食12時30分、夕食18時である。

A. 研究目的

ヒトや実験用小動物を使用した欠乏食投与の実験から判断すると、水溶性ビタミンの血液中の濃度は変化に時間を要するが、尿中への排泄量の低下は2,3日で認められる。それ故、水溶性ビタミンの栄養状態の指標としては、血液よりも尿を用いる方が優れている。さらに、血液採取はいやがるヒトが多いが、尿の排泄をいやがるヒトはいない。尿を用いる場合の欠点は、ヒトのバイオリズムを考慮しなければならず、1日尿を用いて分析しないと精度が下がることである。最も考慮すべきことは、食事による影響である。そこで、本実験では、被験者を一定の生活スケジュール下における水溶性ビタミン9種類の尿中排泄の日内変動を調べ、スポット尿を用いた時の指標の精度を高めるために行った。

B. 実験方法の概略

成人男女(学生)各10名に、対象の栄養所要量通りの栄養素を含む(生活活動強度II)精製食を7日間投与した。分割尿の採取は、最終日に行った。分割尿は、男子は6時30分~8時30分(8時30分から朝食)、8時30分~12時30分(12時30分から昼食)、12時30分~17時30分(17時30分から夕食)、17時30分~22時(22時就寝)、22時~翌朝の6時30分である。女子は、7時~9時(9時から朝食)、9時~13時(13時から昼食)、13時~18時(18時から夕食)、18時~22時30分(22時30分就寝)、22時30分~翌朝の7時である。

C. 研究結果の概要

1. ビタミンB₁の日内変動

ビタミンB₁は、図1に示したように、男女ともに明確な日内変動を示し、食事摂取後の尿に素早く排泄された。したがって、ビタミンB₁の栄養状態をスポット尿で判断する時は、食事時間を考慮して判断する必要がある。

2. ビタミンB₂

図2に示したように、ビタミンB₂の尿中排泄日内変動は認められなかった。したがって、スポット尿を用いて栄養状態を判断

しやすいビタミンであることが明らかとなった。

3. ビタミンB₆

図3に示したように、ビタミンB₆は、夜間に排泄量が高くなる傾向が男女ともに認められた。特に、女子はその傾向が顕著であった。したがって、スポット尿を何時に採取したかを考慮に入れて、栄養状態の評価を下す必要がある。

4. ビタミンB₁₂

図4に示したように、ビタミンB₁₂は男女ともに日内変動を示さなかった。

5. ナイアシン

図5に示したように、ナイアシンの異化代謝産物の合計量は、昼間に低下していき、夜間に高くなるという傾向を示した。したがって、比較する時は、同じ時間帯のスポット尿を用いて判定すべきである。

6. パントテン酸

図6に示したように、パントテン酸は男女で異なる挙動を示したが、食事の影響を受けやすいビタミンであった。

7. 葉酸

図7に示したように、葉酸は女子の値がとれなかったが(次年度検討)、男子においては、日内変動は認められなかった。

8. ビオチン

図8に示したように、ビオチンの尿中排泄日内変動は認められなかった。

9. ビタミンC

図9に示したように、ビタミンCは食事の影響を受けやすいビタミンであった。特に、女子において顕著に認められた。

D. 考察

スポット尿を用いて水溶性ビタミンの栄養状態をより高い精度で評価するために、日内変動を調べた。水溶性ビタミンの栄養状態は、尿中に排泄されるビタミンそのものあるいはその代謝産物の量が良好な指標となる。ビタミンB₆とナイアシンは有効な異化代謝産物が知られている。ビタミンB₆は4-ピリドキシン酸(PIC)である。ナイアシンはN¹-メチルニコチンアミド(MNA)、N¹-メチル-2-ピリドン-5-カルビキサミド(2-Py)とN¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド(4-Py)である。他の水溶性ビタ