

たんぱく質のULを策定しうる明確な根拠となる報告は十分には見当たらない。そこで、ULは設定しないこととし、DGの概念を導入してDGの上限値をたんぱく質エネルギー比率として策定した。40歳以下の健康成人に1・9〜2・2 g/kg体重/日のたんぱく質を摂取させると、インスリンの感受性低下、酸・シユウ酸塩・カルシウムの尿排泄増加、糸球体ろ過率の増加、骨吸収の増加、血漿グルタミン濃度の低下などの代謝変化が生じる。65歳以上の男性に2 g/kg/日以上なたんぱく質を摂取させると、血中尿素窒素が10・7 mmol/L以上に上昇し、高窒素血症が発生する。そこで、成人のたんぱく質のDG上限値は高窒素血症の発症を指標として、2 g/kg/日（たんぱく質エネルギー比率として20〜25%）とした。

8 脂 質

食事摂取基準を策定した項目を表2にまとめた。

疾病の罹患率、死亡率を低くするため、今までの大規模観察研究や介入研究の報告を基

表2. 脂質において食事摂取基準を策定した項目

脂肪エネルギー比率 (%エネルギー)
飽和脂肪酸 (g/日)
一価不飽和脂肪酸 (g/日)
n-6系脂肪酸 (g/日)
n-3系脂肪酸 (g/日)
コレステロール (mg/日)

表3. 設定した項目と指標

	成人・小児	乳児
脂肪エネルギー比率 (%エネルギー)	DG	AI
飽和脂肪酸 (g/日)	DG	-
一価不飽和脂肪酸 (g/日)	-	-
n-6系脂肪酸 (g/日)	AI, DG	AI
n-3系脂肪酸 (g/日)	AI, DG	AI
コレステロール (mg/日)	DG	-

; 策定を見送った。

に、表3に示した食事摂取基準を設定した。

① 脂質のAIとDGの下限値の設定理由

低脂肪/高炭水化物食は食後血糖値および血中中性脂肪値を増加させ、HDLコレステロール値を減少させる。極端な低脂肪食は脂溶性ビタミンの吸収を悪くするためである。

② 脂質のDGの上限値

総脂質摂取量と総死亡率との関連は認められず、総脂質摂取量と虚血性心疾患の発症率との関連は認められていない。また、総脂質摂取量とがんとの関連も不明瞭である。乳がんに関するメタ・アナリシスではコホート研究と症例対照研究の結果は不一致で、大腸がんとも関連は認められていない。そこで、内臓肥満や糖尿病の罹患率低下が期待できる脂肪エネルギー比率から策定した。

③ 飽和脂肪酸のDGの下限値

飽和脂肪酸の摂取量が少ないと、血圧、肥満度、コレステロール値、喫煙、アルコール摂取量を考慮しても、脳出血の発症頻度の増加が認められているため設定した。

④ 飽和脂肪酸のDGの上限値設定の理由

飽和脂肪酸摂取量の増加は血中LDLコレステロールを増加させ、心筋梗塞による死

亡率を増加させるためである。

⑤ 一価不飽和脂肪酸の食事摂取基準を策定しなかった理由

主にオレイン酸として食品から摂取されるとともに、 $\Delta 9$ 不飽和化酵素により、飽和脂肪酸から生体内でも合成ができる。飽和脂肪酸を一価または $n-6$ 系脂肪酸で置き換えると、LDLコレステロールの低下が期待できるが、その作用は、一価不飽和脂肪酸よりも $n-6$ 系脂肪酸の方が3倍程度強く、HDLコレステロールはどちらも低下させないとの報告がある。一価不飽和脂肪酸と $n-6$ 系脂肪酸の比率の疾病発症への影響についてはほとんど研究されていない。一方、がんの罹患率と一価不飽和脂肪酸摂取の関連は不明瞭である。以上より、多量及び少量摂取による人でのリスクがほとんど報告されていないため、DGの上限と下限は設定しなかった。

⑥ $n-6$ 系脂肪酸のA1の策定理由

$n-6$ 系脂肪酸が欠乏すると皮膚炎が発症するためである。

⑦ $n-6$ 系脂肪酸のDGの上限値の設定理由

リノール酸の摂取量の増加は、がんの発症

を増加させるのではないかとという危惧があったが、近年のメタ・アナリシスでは、少なくとも、乳がん、大腸がん、前立腺がんの発症とは関連していないことが示されている。しかし、酸化されやすいこと及び炎症を惹起するプロスタグランジンやロイコトリエンを生成するので、多量摂取時の安全性が危惧されるためである。

⑧ $n-3$ 系脂肪酸のA1策定の理由

欠乏すると皮膚炎などを発症するためである。

⑨ $n-3$ 系脂肪酸のDGの下限値

虚血性心疾患、脳卒中、肥満／糖尿病、がん、アレルギー、加齢黄斑変成について検討して策定した。

⑩ $n-3$ 系脂肪酸のDGの上限値

出血時間、LDLコレステロール、血糖値、免疫能、過酸化脂質、PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) 値について、それぞれへの影響について検討して策定した。

⑪ コレステロールのDGの下限値を設定しなかった理由

血中総コレステロール値が低い集団（ 160 mg/dL 以下）は死亡率が高い。これは血中

総コレステロール値が低いために死亡率が高くなるのではなく、感染症、がん、肝疾患、気管支炎、胃潰瘍、及び貧血の基礎疾患をもった人は総コレステロール値が低くなるので、死亡率が高くなるためと考えられている。低コレステロール血症自体が脳出血などの疾病を発症する可能性は否定できていないが、低コレステロール血症の人にコレステロール摂取量を増やした場合の影響について調べられていない。よって、下限値を設定できなかった。

⑫ コレステロールのDGの上限値の設定理由

コレステロールを多く摂取した場合、LDLコレステロール値が増加し、虚血性心疾患の罹患率が増加する可能性が危惧されるためである。

9 炭水化物・食物繊維

アルコール

① でんぷん、ブドウ糖

エネルギー源としての炭水化物の特性は、脳、神経組織など通常はブドウ糖しかエネルギー

ギー源として利用できない組織にブドウ糖を供給することである。脳は体重の2%程度の重量しかないが、その個体の安静時エネルギーの約20%を消費する。1日の安静時エネルギー消費量が1500〜2000 kcalとすれば、脳のエネルギー消費量は300〜400 kcalになり、ブドウ糖75〜100 gに相当する。脳以外の神経組織、赤血球、腎尿管、精巢などもブドウ糖をエネルギー源として利用することから、生体のブドウ糖要求量は少なくとも100〜200 g/日と推定される。成人(18〜29歳)に対するたんぱく質のエネルギー比率が10〜20%程度、脂質のエネルギー比率が20〜30%程度であることを配慮すると、炭水化物のエネルギー比率は50〜70%程度となる。この数値を炭水化物のDGとした。

② 食物繊維

食物繊維は消化されずに大腸に到達し、腸内細菌によって発酵分解を受けて短鎖脂肪酸、炭酸ガス、水素ガス、メタンガスなどに代謝される。発酵生成物である短鎖脂肪酸は大腸から吸収され、宿主のエネルギー源として利用されるので、消化されない食物繊維であつてもエネルギーは0 kcal/gではない。そ

の評価法は十分に確立されていないが、0〜2 kcal/gの範囲であろうと考えられている。食物繊維摂取量を1日20 gとしてもエネルギー量は最大40 kcal程度に過ぎない。

欧米において24 g/日以上摂取で心筋梗塞のリスク低下が観察されていること、日本人の1日1回排便に必要な便湿重量は150 g程度であり、この排便を促進する糞便重量を指標にした場合の食物繊維摂取量が1日20〜25 g以上であること、¹⁾の2点を根拠とし、この時のエネルギー摂取量が2,000〜2,500 kcal/日であることを考慮すると、100 kcal当たりの食物繊維摂取量はほぼ10 gとなる。

しかし、ここで定めたA Iは、現在の日本人の代表的な摂取量に比べると、かなり多く、摂取量中央値がA Iの半分にも満たない年齢階級もある。そのため、A Iの実行は現状においては困難と考えられる。また、食物繊維摂取に期待する健康影響は、食物繊維摂取以外の生活習慣の改善も重要な要素である、いわゆる生活習慣病である。これらのことを考慮し、成人においては、A Iと摂取量中央値との中間値を取り、これをDGとした。

③ アルコール

通常のアルコール代謝能を有する健常人を用いた実験において、1日摂取量が純アルコール換算で30 g程度までは、アルコール1 g当たりのエネルギー量は7・1 kcal程度である。

10 ビタミン

① 策定したビタミン

今回、策定したビタミンは13種類(表4)である。この数は前回と同じである。主要な変更箇所を表5にまとめた。以下に変更点を概説する。

② 化合物の名前を明確化

ビタミン名の食事摂取基準の数値は、基本的に、「五訂日本食品標準成分表」の記載にあわせた。

たとえば、五訂日本食品標準成分表のビタミンB₁の値はチアミン塩酸塩(分子量133・3)量として記載されている。第六次改定ではチアミン量(分子量265・3)として策定されていたが、明確に記載されていなかった。そのため、多くの人は成分表の値と第六次の所要量の値を直接比較していた。

表4. 今回策定された食事摂取基準の指標のまとめ～ビタミン～

ビタミン B ₁ EAR, RDA	ビタミン B ₂ EAR, RDA	ナイアシン EAR, RDA, UL	ビタミン B ₆ EAR, RDA, UL
葉酸 EAR, RDA, UL	ビタミン B ₁₂ EAR, RDA	パントテン酸 AI	ビオチン AI
ビタミン C EAR, RDA			
ビタミン A EAR, RDA, UL	ビタミン E AI, UL	ビタミン D AI, UL	ビタミン K AI

表5. 今回の改定による主要な変更箇所～ビタミン～

ビタミン	変更点
ビタミン B ₁	五訂日本食品成分表の記載とあわせ、ビタミン B ₁ 塩酸塩相当量として策定した。
ナイアシン	上限値が高くなった。ニコチンアミドも策定した。
ビタミン A	プロビタミン A の活性効率の再検討を行った。
ビタミン D	大幅な再検討を行った。
ビタミン E	活性化化合物の再検討を行った。
ビタミン K	上限値の策定を見送った。

第六次改定の所要量に 3・3・7・3 / 2・6・5・3 // 1・27 をかけたものが、チアミン塩酸塩の所要量であった。今回の改定では、ビタミン B₁ 塩酸塩の量として策定しているので、成分表と直接比較できるようにになった。

③ ナイアシンの上限値

第六次改定ではニコチン酸の単回投与の上限値がフラッシングを健康障害の指標として、30 mg と策定されていたが、今回の改定では、指標を消化器系への障害を指標に変更して再検討を行った結果、数値が高くなった。

さらに、今回はニコチンアミドの上限値も策定した。

④ ビタミン A

レチノール当量の求め方が変わった。β-カロテンのビタミン A としての活性効率が第六次改定時の 1/2 となった。食品からの吸収率を再検討すると、日本人では β-カロテンの吸収率の高い食品 (40% の吸収率) の摂取頻度は約 10%、一方、β-カロテンの吸収率の低い食品 (10% の吸収率) の摂取頻度は約 90% であった。したがって、日本人の通常の食事由来の β-カロテンの吸収率は、

1 μg R E
 // 1 μg レチノール
 // 12 μg β-カロテン
 (従来… 6 μg β-カロテン)
 // 24 μg α-カロテン
 (従来… 12 μg β-カロテン)
 // 24 μg クリプトキサンチン
 (従来… 12 μg β-カロテン)

となる。

⑤ ビタミンD

《乳児》

適度な日照を受ける環境にある乳児とない乳児にわけ、母乳中のビタミンD含量の値を重要視して策定した。その結果、0～5か月児では、前回の1/4（日照を受ける環境にある乳児）となった。6～11か月児も0～5か月児の値を外挿したので、前回の1/2となった。

《小児（1～5歳）》

平成13年度国民栄養調査結果の中央値を採用した結果、前回の1/3となった。

《成人》

血中副甲状腺ホルモン濃度を正常に保つのに必要な25-OH-D濃度を維持できるビタミンD摂取量から求めた。その結果、成人では前回の倍の数値となった。

⑥ ビタミンE

ビタミンE同族体（ α 、 β 、 γ 、 δ トコフェロール）のうち、 α ・トコフェロールのみをビタミンEとした。体内には、 α ・トコフェロールが優先的に取り込まれるためである。

⑦ ビタミンKの上限値の策定をしなかった理由

第六次改定では上限量が策定されていたが、再検討の結果、健康障害非発現量を設定するに足る十分なデータが見当たらなかったため見送った。

11 ミネラル

今回策定されたミネラルは、前回と同じで13種類である（表6）。ミネラルは今回の改定により、大きく変更された。主要な変更箇所を表7にまとめた。

① Mg

下痢を指標としてULを策定した。但し、通常の食品以外からの摂取量の数値である。

② Ca

《目安量》

要因加算法として以下の式に従って求めた。

（体内蓄積量 + 尿中排泄量 + 経皮的損失量）÷ 見かけの吸収率

Caの場合、全要因に与える蓄積量の影響が大きく、しかもこの蓄積量は観察疫学的知見

表6. 今回策定された食事摂取基準の指標のまとめ～ミネラル～

マグネシウム EAR, RDA, UL	カルシウム AI, DG, UL	リン AI, UL	
鉄 EAR, RDA, UL	クロム EAR, RDA	モリブデン EAR, RDA, UL	マンガン AI, UL
銅 EAR, RDA, UL	亜鉛 EAR, RDA, UL	セレン EAR, RDA, UL	ヨウ素 EAR, RDA, UL
ナトリウム EAR, DG	カリウム AI, DG, 生活習慣病の予防からみた望ましい摂取量		

クロムとモリブデンは暫定値である。

表7. 今回の改定による主要な変更箇所～ミネラル～

ミネラル	変更点
Mg	ULの考え方
Ca	目安量, 目標量の導入 Ca吸収率の見直し 妊婦・授乳婦は付加量なし(例外: 妊娠中毒症)
P	ULの新しい考え方
Fe	月経の有無で分別(成人女性)
Na	推定平均必要量と目標量の概念導入
K	目安量, 目標量の概念導入
Cu, Zn	摂取基準値が小さくなった

である。そのため、要因加算法を用いた栄養素のうち、Caに限って、AIと解釈した。
 《目標量》
 平成13年度国民栄養調査による摂取量と目安量との中間値を目標量とした。

《妊婦》

妊娠中は付加が必要と考えられてきたが、最近の研究から、妊娠中には活性型ビタミンDやエストロゲン等が上昇し、腸管からのCa吸収率は著しく上昇することが明らかとなった(非妊娠時は25%程度。妊娠後期は42±19%に上昇)。そのため年齢階級別の目安量を摂取している妊婦では付加量は必要ないと判断した。

《授乳婦》

授乳中は、Ca吸収率は軽度増加し、尿中Ca排泄量は減少する。したがって、年齢階級別の目安量を摂取している妊婦では付加量は必要ないと判断した。

③ P

《上限量》

リンの摂取量に応じて血清無機リンは上昇する。血清無機リンが正常上限(43 mg/L)となる摂取量をULとした。

④ Fe

《月経血の有無による分別》

月経血による鉄損失を補うに必要な推定鉄摂取量として表8に示した数値を使用して、月経なし、月経ありの数値を作成した。

⑤ Na

《不可避損失量》

成人の不可避損失量は500 mg/日以下で、個人間変動(変動係数10%)を入れても600 mg/日以下(食塩相当量として1.5 g/日)である。

この600 mg/日を成人男女共通のEARとした。但し、RDAは策定する意味がないので、策定しなかった。

《目標量設定の意義》

Naは、生活習慣病(特に高血圧とがん)の一次予防の目的から過剰摂取に注意を必要とする。高血圧、がんとNa(食塩)摂取との関連をみた疫学研究に加え、現在の日本人のNa(食塩)摂取量及び、欧米を中心とする諸外国の食塩摂取制限目標値等を参考にして、目標量を設定した。

⑥ K

《目安量》

体内カリウム平衡を維持するための適正值として策定した。

《目標量》

生活習慣病(高血圧・脳卒中、骨密度低下)の一次予防を目的とする値として策定した。

表8. 月経血による鉄損失を補うに必要な推定鉄摂取量

月経血量 (mL/回)	鉄損失 (mg/日) ¹⁾	鉄損失を補うのに必要な摂取量 (mg/日) ²⁾
31 (10-17 才)	0.46	3.06
37 (20 才以上)	0.55	3.64
80 (過多月経)	1.18	7.87

¹⁾ 鉄損失 (mg/日) = 月経血量 ÷ 日本人における月経周期の中央値 (31 日) ÷ ヘモグロビン濃度 (135g/L) × ヘモグロビン中の鉄濃度 (3.39mg/g).

²⁾ 摂取量 (mg/日) = 鉄損失 (mg/日) ÷ 吸収率 (0.15).

⑦ Cu
銅の摂取量が少ない場合には吸収率が上昇し、従来考えられていたよりも少量の 0.79 mg/日、体重 1 kg 当たりになると 0.011 mg/日の摂取量でも、血液中の銅濃度やセルロプラスミン、銅酵素の低下を招くことがないことが示された。この値は、前回の所要量の約 1/2 である。

⑧ Zn
前回は、静脈栄養患者の血漿亜鉛値を健康人の値にする量から所要量を算出したが、今回は健康人を用いた亜鉛出納試験の値から EAR および RDA を算出した。その結果、前回の値よりも僅かに低い数値となった。

食の科学フリースペース

本誌のスペースお貸しします。

食の科学の本文中に貴方様にご自由にご使用いただけるスペースを設けます。食に関する企業の宣伝・ホームページPR、投稿記事、コラム、新製品情報、求人等なんでもOK! もちろん個人様でもノープロブレム。

- 掲載料金 1回 40,000円
- スペースのサイズ 天地70mm × 左右140mm (このサイズです。)
- 詳細につきましては下記までお問い合わせ下さい。

中傷記事、個人の攻撃等本誌の品位を落とすような記事についてはお受けできない場合がございます。



株式会社

光

琳

本社営業部 (03-3875-8699)
大阪営業部 (072-857-0539)

食品の安定供給と安全性との戦い

— 食の教育の大切さ —

はじめに

健康は誰もが求める本能の一つである。普段の生活習慣（ライフスタイル）が健康を支配している。生活習慣とは衣食住の習慣である。私の所属する生活文化学科の英語名は Department of Life Style Studies とう。この学科の中で特に食生活にかかわる専攻を担当している。食生活には大きく分けて、体に入るまで目に見える食品について追求する学問分野と、食品が口の中に入って目に見えない化学成分（体に必要な化学成分を栄養素という）となり、その化学成分の運命について追求する学問分野に分けることができる。私はどちらかといえば栄養素の体内運命に興味がある。得意とする学問分野はビタミン学である。私は栄養素の化学と栄養素自体の代謝ならびに栄養素から合成される生体成分の代謝を通じて、食品の安全性を考えている。

普段口にする食品に栄養素以外の化学成分が含

まれていなければ、理想の食品と言えそうだが、実際にはそうではないと思う。完璧なバランス（これは、日本人の食事摂取基準 2005年版、（写真1）に示された栄養素量を摂取すること）で栄養素だけを含む食品（粉状である）を作って、学生に食べさせているが、まずくてまずくて一食分を食べることができた学生はいない。私も食べることはいまだにできない。完璧な栄養素組成であり、しかも完璧に安全性が確立されている食品でありながら、食べられない。しかしながら、この粉状の安心・安全、完璧食品に適量の水を混ぜ、こね、焼成すると、すなわち非栄養成分ができる



滋賀県立大学人間文化学部
生活文化学科食生活専攻教授 ● 柴田克己

と、したがって当然栄養価は下がるが、食べられるようになる（写真2）。粉を焼いている間に複雑な化学反応が起きているが、私たちはこの化学反応を完全には理解していないし、生成した非栄養成分が何種類できて、その中のどれが毒性を持っているか否かに関する情報もない。

しかし、恐らく誰もこの毒性を調べようとは思わないだろう。つまり、この焼成した食品に関する科学的な安全情報は全くないにもかかわらず、学生は毒性を調べようとも言わずに、安心して一食分を食べてしまう。先生である私を信じているからであろう。ただし、安心だと思った根本的な理由はそうではないだろう。自分が栄養素に関する知識を持っており、栄養素を自分で計り取り、自分で水を加え、自分で焼成しているからである。焼成中にどのような栄養素間の反応が起き、どの程度の栄養素が破壊されるかを完全ではないが、大体理解しているのである。学生ではなくても、ほとんどの人は大体理解している。肉を焼き、パンを焼くことぐらい経験しているからである。そ

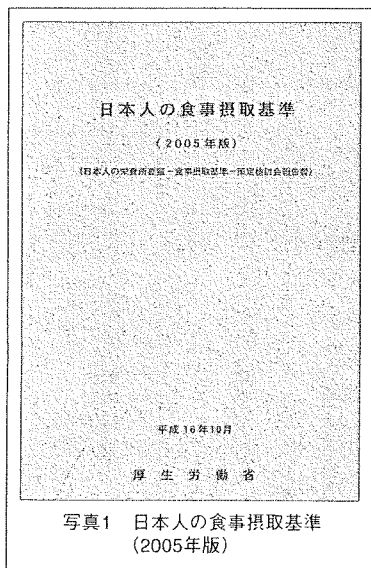


写真1 日本人の食事摂取基準 (2005年版)

してそれを食べても大丈夫だと経験的に知っているからである。私は、食の安心はこの経験と、大體理解しているという感じが大切ではないかと思う。

ところが、食品の安定供給を達成するために、私たちの経験をはるかに超えた方法とはるかに理解を超えた方法でかつ非常に巧妙な方法で、食品が世界各地から届くようになった。生産者の常識と販売業者の常識、消費者の常識が重なり合わなくなってしまった。狭い地域では自然に情報交換が行われていたが、世界中から食料が供給されるようになり、それも難しくなった。したがって、情報交換（リスクコミュニケーション）が必要となった。この三者の間をうまく調整する役割として、国と地方公共団体が乗り出した。

国と地方公共団体の取り組み

国のレベルでは平成十五年の食品安全基本法を受けて、内閣府に食品安全委員会（<http://www.fsc.go.jp/>）が設置され、食品の安全性の確保に努めている。地方公共団体も「食の安全・安心」に関するホームページを作成している。例えば、私の所属する滋賀県立大学の設置者である滋賀県も県民文化生活部生活衛生課、食の安全推進室（<http://www.pref.shiga.jp/e/shoku/index.htm>）が食の安全情報の事務を担当している。ホームページは充実しており、必要な情報がほとんど得られる。行政の監視体制も正常に機能しているようだ。

たまに、偽装表示の事件、厚生労働省が認可し

ていない食品添加物の事件、残留農薬の事件、食品への生体異物の混入事件、許可されていない遺伝子組み換え食品事件などがニュースとなるのは、監視体制が正常に機能していることの成果である。私は、国や地方公共団体が行っている「食の安全対策」は一つのことを除き、十分であると思っている。

足りないリスクコミュニケーション

「消費者の理解力」を高める必要がある。消費者が食品への不快感・不安感を持たないようにするには、「食品の生産から流通・販売」の過程を大體理解してもらうことである。日本は世界中から食料が供給されている。私たちが食べる食品がどこで栽培されたものなのか、どこで飼育されたものなのか、どこで漁獲されたものなのか、簡単には分からない。そこで食材の経歴を記録していく方法が考案された。「トレーサビリティ」である。しかし、これをすべての食料に適應することは無理なので、安全性に関して消費者の関心が高いと行政が判断したものだけに限られている。履歴が追跡できない食料がほとんどであるので、行政側は同じことをホームページで挙げている。それは「地産地消」である。これは、食品が世界から供給されている現状を否定している。

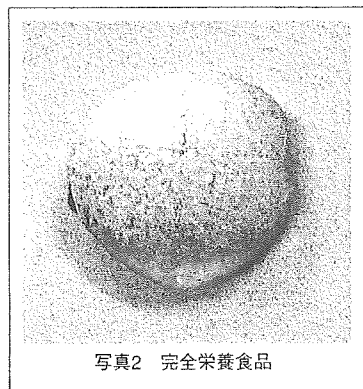


写真2 完全栄養食品

地域には風土に合った産業がある。これをうまく利用し合っているからこそ、今の繁栄がある。消費者に説明することが面倒であるといつて、「地産地消」という言葉で逃げてはいけない。農薬を使用しない食品が安全ではない、食品添加物を使用しない食品が安全でもない、遺伝子組み換え食品が危険でもない。「足りないことは教育である」、はやりことばで言えば、「リスクコミュニケーション」である。

食の教育の重要性

食の教育というと、「食育」という言葉が浮かぶが、今、行政やマスコミ関係が取り上げる内容の食育では不満である。私はまず第一に栄養素の化学とその生体内での利用、つまり栄養素の生体利用率に重点をおいてほしいと思っている。

食べ物に対して第一義に要求することは、健康を維持・増進するに足る栄養素の安定供給である。この点を押さえた上での議論が必要である。地球上のすべての生命体は共通の生体成分から成り立っているため、相互に依存し合って共生しているといえ、聞こえはいいが、言葉を換えれば、互いに食料にし合って生きていとも言える。食料になりたくなければ、自分には毒性を示さないが、食べた相手には毒性を示す生体成分を作り出し、自分を守らなければならない。したがって、生命体は何かの毒性成分を含んでいることが当たり前である。特に、動くことのできない植物

は毒性成分を作っている。品種改良を重ねて、そして生産者がいろんな手段で外的から植物を守ることで、植物自体は毒性成分を弱める。これが、日ごろ私たちが食べている野菜や果物である。

食べ物に対して二番目に要求されるのが、健康障害を引き起こすほどの量の毒性成分を含まないことである。しかしながら、この天然毒に関しては、私たちは比較的寛容に受け入れていると思う。キヤツサバというイモは熱帯地方の主食であるが、猛毒の青酸を含んでいる品種もある。この場合は水にさらすことで青酸を除去して、食べ物として利用している。このような例は多くある。消費者がどのような毒物が入っていて、どのような処理をすれば健康障害を引き起こさない量程度にまで、少なくできるかを知っているから、キヤツサバを食べて死亡者が出て、人々はパニックにはならない。

ところが、外食の増加、調理済み食品の使用増加、食の国際化の拡大によって、何を食べているのか分からなくなってきた。国の食品安全委員会ができるきっかけとなったBSEでは、毒性を示す異常プリオンを自分で閾値以下にまで除去できないし、異常プリオンを含むBSE牛を食べてもすぐに症状がでるわけでもなく、十年後だとか、二十年後だとかいわれ、いつ変異型クローンイッフェルト・ヤコ

ブ病になるのか分からない。安心できないから、牛肉を食べるのを一切やめようとすることもできない。人は牛肉がうまく、かつ非常に優れた栄養素の供給源であることを知ってしまったからである。それで、パニックとなる。

「生産者、販売業者、消費者よし」で食の信頼を

滋賀県は「食の安全・安心（写真3）」の取り組みに関して、十項目を挙げている。その中で「消費者団体等の自主的な食の安全活動を支援します」と、「子どものころから食への知識と理解を深める食の教育を推進します」という内容が組み込まれている。まさに不安感を取り除くにはこの二つの項目が必須である。この二つは、学校教育では「家庭科の食生活分野」に属する。手元にある高校生用の家庭科の食生活分野を



写真4 滋賀県主催の「食の安全・安心シンポジウム」後、質問を受ける様子

読んでみると、非常に簡潔にまとまっている。小

学校でも中学校でも「家庭科」がある。食に対する不安を取り除くには教育が大切である。国や地方公共団体が一つの部や課で対応しているのではなく、縦断的な組織で対応していることを学校教育でも見習う必要がある。例えば、滋賀県は県民文化生生活部県民生生活課、

生活衛生課、健康福祉部健康対策課、医務薬務課、農政水産部環境こだわり農業課、農産流通課、畜産課、水産課が「食の安全」に対して共同して取り組んでいる（写真4）。家庭科の食生活に関する分野は一人の家庭科担当の教員だけではなく、全科目の先生と学校栄養士が共同して食の不安を取り除く教育をしては、と考える。

その際に最初に教育することは、食べ物は生体を健康に維持し、増進させるための栄養素を供給するものであること、つまり食料資源として安定供給が第一義であること、次が食料資源から有害な物質を取り除き（主な方法は調理である）、かつ栄養素を生体が有効に利用できる形態に変えることである。これらの過程の教育を家庭科の先生だけに頼らずに、全教科の先生が「食生活」を考え、教えることで、幅広い視野が得られるものと思

う。学校以外では生産者と販売業者、消費者が行政の力を借りて、本音でリスクコミュニケーションを行うことである。食品の安定供給と食品の安全性の妥協点、「まあ、しかたがないな」を見つけていることが、失いつつある「食への不信感」を取り戻すのに必要である。近江商人の家訓の一つに「三方よし」（売手によし、買手によし、世間よし）がある。「生産者よし、販売業者よし、消費者よし」で食の信頼を取り戻そう。

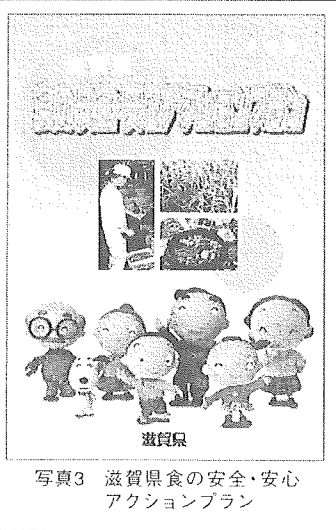


写真3 滋賀県食の安全・安心アクションプラン

ビタミンの食事摂取基準

滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科教授（食生活専攻）

柴田克己

13種類すべてに

食事摂取基準値を設定

ビタミンと呼ばれる栄養素は13種類あります。今回の「日本人の食事摂取基準（2005年版）」では、13種類すべてのビタミンに食事摂取基準が策定されました。基本的な策定方針は、前回の「第六次改定日本人の栄養所要量―食事摂取基準」と変わりません。

今回の改定では、ビタミンの数値はどの化合物の量としての数値であるかを明確にしました。たとえば、ビタミンB₁と書いただけでは、チアミンなのか、一般的に市販されているチアミン塩酸塩の量なのかわかりません。そこで、「チアミン塩酸塩としての量」と

明確に書きました。

ビタミンAにおいて、β-カロテンのビタミンA効力が見直され、レチノールの $\frac{1}{2}$ の効力としました。ビタミンEに関しては、人において利用されるのはα-トコフェロールだけであることがわかりましたので、α-トコフェロールのみの量としました。

ビタミンK活性をもつ化合物には植物に含まれるフィロキノン、納豆に多く含まれるメナキノン-4とメナキノン-7があります。フィロキノンとメナキノン-4の分子量はほとんど同じですが、メナキノン-7の分子量は、フィロキノンとメナキノン-4の約1.5倍もあります。そこで、ビタミンKの量は、フィロキノン（ μg ）+メ

ナキノン-4（ μg ）+ $\frac{1}{5}$ メナキノン-7（ μg ）としました。

栄養状態の指標は欠乏予防と過剰摂取防止の数値

ビタミンの食事摂取基準では、欠乏を予防するための数値（13種類のビタミンすべて）と、過剰摂取による健康障害を防止するための数値（6種類のビタミンのみ）を定めました。

ビタミンの必要量、すなわち欠乏を予防するための量は、1日当たり数 μg から数 mg 程度です。たんばく質が50 g 程度、脂質が50 g 程度、糖質が300 g 程度と比較すると、本当に少ない量です。そのために、視覚的にも感覚的にも、どのビタミンをどの程度摂っているのかわかりません。

それでは、何を指標にして毎日の食事に気をつかったらよいのでしょうか。理想的なことをいえば、定期的に血液中と尿中のビタミン量を測定してもらうことです。表1にビタミンの栄養状態の指標と必要量の概数をまとめ

新しい日本人の食事摂取基準～何を、どのくらい、どう食べる？

表1 ビタミンの栄養状態の指標と成人の必要量の概数

	ビタミン	栄養状態の指標	成人の必要量の概数
水溶性ビタミン	ビタミンB1	尿中に排泄されるビタミンB1量	1.5 mg/日
	ビタミンB2	尿中に排泄されるビタミンB2量	1.7 mg/日
	ナイアシン	尿中に排泄されるナイアシン異化代謝産物 (MNA, 2-Py, 4-Py)の排泄量	16mgNE/日
	ビタミンB6	尿中に排泄されるビタミンB6異化代謝産物 (4-ピリドキシン酸)	1.5mg/日
	葉酸	尿中に排泄される葉酸量	0.24mg/日
	ビタミンB12	血清ビタミンB12濃度	0.0024mg/日
	パントテン酸	尿中に排泄されるパントテン酸量	7mg/日
	ビオチン	尿中に排泄されるビオチン量	0.045mg/日
	ビタミンC	尿中に排泄されるビタミンC量	100mg/日
	脂溶性ビタミン	ビタミンA	適当な指標なし
ビタミンD		血清25-ヒドロキシビタミンD濃度	0.005mg/日
ビタミンE		血清 α -トコフェロール濃度	10mg/日
ビタミンK		血清フィロキノン濃度と血清非カルボキシル化プロトロンビン濃度	0.08mg/日

NE = ナイアシン当量
RE = レチノール当量

表2 ビタミンの主要な給源

	ビタミン	給源
水溶性ビタミン	ビタミンB1	豚肉、さば、さけ、うなぎ、枝豆
	ビタミンB2	さば、うなぎ、さんま、納豆、牛乳、卵、ヨーグルト
	ナイアシン	さんま、かつお、さば、ささみ、豚肉、牛肉、落花生
	ビタミンB6	さんま、かつお、さば、ささみ、バナナ、フライドポテト
	葉酸	納豆、パン、キャベツ、ほうれん草、枝豆、イチゴ、のり、アスパラガス
	ビタミンB12	さんま、さば、かつお、ささみ、卵、のり、牛乳
	パントテン酸	さんま、うなぎ、さば、かつお
	ビオチン	納豆、落花生、カリフラワー、しいたけ、さけ、ししゃも、卵
	ビタミンC	キャベツ、ピーマン、ほうれん草、ジャガイモ、イチゴ、オレンジ
	脂溶性ビタミン	ビタミンA
ビタミンD		さけ、さば、さんま
ビタミンE		かぼちゃ、植物油
ビタミンK		納豆、ほうれん草

表2に13種類のビタミンの主要な給源をまとめました。これらを食べる習慣があれば、まず欠乏に陥る危険性は低いと思われれます。一般的にいえば、サケ、サバ、サンマ、ウナギなどの魚、牛、豚、鶏肉、卵、納豆などのまると大豆食品、エダマメ、ホウレンソウ、キャベツ、シイタケ、植物油、牛乳・ヨーグルトなどの乳製品、イチゴ・オレンジなどの果実類を食べる習慣があれば、まずビタミン欠乏となる危険性は低いと思えます。

ました。一般的に水溶性ビタミンは尿、脂溶性ビタミンは血清が良い指標となります。しかし、これらの指標を調べるには、ビタミンの研究をしている専

門家に血液や尿を送り、分析してもらう必要があります。では、どうしたら必要量が摂れているのか否かを推測したらよいのでしょうか

何を食えばよいのか

うか。13種類のビタミンの主要な給源を覚えるしかありません。

新しい食事摂取基準「日本人の食事摂取基準(2005年版)」が策定された

2005年4月1日にきわめて大きな改革が執行された。「栄養所要量」という言葉が消えたのである。代わりに、「食事摂取基準」という言葉が出現した。これは、「栄養素の必要量はひとによって異なる」、「真の必要量は測定困難または不可能である」、「下の値だけでなく、上の値も必要」、という考え方にに基づき、現実(不確実性)に対応させたもので、疫学的考え方、すなわち確率論を導入し、目的に対応した基準(複数の値)を策定したからである。

「食事摂取基準(栄養所要量)」は、最新の科学的知見、国際的動向への対応を図るとともに、人口構造の変化、生活環境の変化、食生活の変化、疾病構造の変化等に対応し得るよう、5年ごとに改定されてきたものであり、今回の「日本人の食事摂取基準(2005年版)」は2005年(平成17年)4月1日から2010年(平成22年)3月31日までの5年間、使用されるものである。

ビタミン学会は幅広い学問領域の方の集まりであるので、栄養学系出身以外のビタミン学会の会員の多くの方は、「栄養所要量」という言葉にあまりなじみがないのではと思う。しかし、栄養士の世界では、きわめて重要な言葉であった。「あった」というのは、上述のように、2005年(平成17年)4月1日から「栄養所要量」という言葉が消えたからである。

「食事摂取基準」の策定の目的は、健康な個人または集団を対象として、国民の健康の保持・増進、生活習慣病の予防を目的とし、エネルギーおよび各栄養素の摂取量の基準を示すものである。栄養素の摂取不足によって招来する栄養欠乏症の予防に留まらず、生活習慣病を積極的に予防することも目的としている。その用途は、①国および地域における栄養計画の策定、②栄養指導、③給食基準、④食品の栄養表示基準などである。摂取源として考慮するものは、食事として経口摂取されるものに含まれるエネルギーと栄養素である。したがって、サプリメントも含む。

さて、現在のスタイルの栄養素必要量の提示方法となつて、今回の改定が、第七回目となる。したがって、「第七次改定 日本人の栄養所要量」というタイトルと予想していた人が、栄養士関連の方ではほとんどであったと思うが、

第六次改定で未整理となっていた「食事摂取基準」という概念の周知徹底を行うために、長年使用されていた「栄養所要量」という言葉を削除した。それに伴い、「日本人の食事摂取基準(2005年版)」というタイトルとなった。なお、第六次改定の正式な名前は「第六次改定 日本人の栄養所要量-食事摂取基準-」であり、すでに、食事摂取基準の概念は提示されていた。しかしながら、食事摂取基準を表す複数の指標(平均必要量、栄養所要量[平均必要量が算定される場合]、栄養所要量[平均必要量が算定されない場合]、許容上限摂取量)が、過去のしがらみを引きずり、中途半端であった。今回の改定では、食事摂取量の概念は第六次とほとんど変わっていないが、より食事摂取基準の概念を理解しやすくするために、表1に示すように、各指標の名称を改定した。ちなみに、英語名の表記は第六次改定と今回の改定は全く同じである。ただ一つだけ、今回は、新しい指標を追加した。それが、目標量である。しかし、この目標量が色々あってややこしい。目標量を、「生活習慣病予防のために設定された」とだけ覚えておくと、栄養指導をおこなう時に、混乱を生じる。たとえば、ある栄養素の「目安量」を現実的に実行することは難しいので、摂取量を目安量に近づけるために設定した「目標量」や、上限量を策定することができなかつたが、上限に近い数値を策定することが必要であるため、上限に近い意味で、目標量の上限量として設定した「目標量」などがある。ややこしいので、「日本人の食事摂取基準(2005年版)」の市販本をしっかりと読んで、いろいろな目標量があることを、是非理解していただきたい。

エネルギーは、上記の栄養素の食事摂取基準の概念を適用することはできないので、推定エネルギー必要量(estimated energy requirement = EER)を採用した。これは、エネルギーの不足のリスクおよび過剰のリスクの両者が最も小さくなる摂取量を推定した数値のことである。

以下、ビタミンの摂取基準についてのみ紹介する。今回、策定したビタミンは13種類すべてのビタミンである。この数は前回と同じである。第六次改定時と比較して、主要な変更箇所を表2にまとめた。以下に変更点を

表1. 第六次改定と今回の改定における食事摂取基準の複数の名称の改定～一覧表～。

第六次改定の食事摂取基準の各指標	今回の改定の食事摂取基準の各指標
平均必要量 (estimated average requirement = EAR)	推定平均必要量 (estimated average requirement = EAR)
栄養所要量[平均必要量が算定される場合] (recommended dietary allowance = RDA)	推奨量 (recommended dietary allowance = RDA)
栄養所要量[平均必要量が算定されない場合] (adequate intake = AI)	目安量 (adequate intake = AI)
許容上限摂取量 (tolerable upper intake level = UL)	上限量 (tolerable upper intake level = UL)
該当なし	目標量 (tentative dietary goal for preventing life-style related diseases = DG)

表 2. 今回の改定による主要な変更箇所～ビタミン～.

ビタミン名	変更点
ビタミンB ₁	五訂日本食品成分表の記載とあわせ、ビタミンB ₁ 塩酸塩相当量として策定した。
ナイアシン	上限値が高くなった。ニコチンアミドも策定した。 ナイアシン当量の計算方法の簡便法を記載した。
ビタミンA	プロビタミンAの活性効率の再検討を行った。
ビタミンD	大幅な再検討を行った。
ビタミンE	活性化化合物の再検討を行った。
ビタミンK	上限値の策定を見送った。

概説する。

●化合物の名前を明確化

ビタミン名の食事摂取基準の数値は、基本的に、「五訂日本食品標準成分表」の記載にあわせた。

たとえば、五訂日本食品標準成分表のビタミンB₁の値はチアミン塩酸塩(分子量=337.3)量として記載されている。第六次改定ではチアミン量(分子量=265.3)として策定されていたが、明確に記載されていなかった。そのため、多くの栄養士の方は成分表の値と第六次の所要量の値を直接比較していた。第六次改定の所要量に $337.3/265.3=1.27$ をかけたものが、チアミン塩酸塩の所要量であった。今回の改定では、ビタミンB₁塩酸塩の量として策定しているので、成分表と直接比較できるようになった。

●ナイアシンの上限値

第六次改定ではニコチン酸の単回投与の上限値がフラッシングを健康障害の指標として、30 mg と策定されていたが、今回の改定では、指標を消化器系への障害を指標に変更して再検討を行った結果、数値が高くなった。さらに、今回はニコチンアミドの上限値も策定した。

●ナイアシン当量

ナイアシン当量を計算するとき、摂取したトリプトファン量がわからないと、ナイアシン当量を計算できなかった。簡便法として、ナイアシン当量(mg)=食品成分表のナイアシン(mg)+食品成分表のタンパク質(但しmgに換算すること)/6000 と記載した。

●ビタミンA

レチノール当量の求め方が変わった。β-カロテンのビタミンAとしての活性効率が第六次改定時の1/2となった。食品からの吸収率を再検討すると、日本人ではβ-カロテンの吸収率の高い食品(40%の吸収率)の摂取頻度は約10%、一方、β-カロテンの吸収率の低い食品(10%の吸収率)の摂取頻度は約90%であった。したがって、日本人の通常の食事由来のβ-カロテンの吸収率は、

$0.40 \times 0.10 + 0.10 \times 0.90 = 0.0166 \approx 1/6$ と見積もった。この数値は前回の1/2である。つまり、レチノール当量への換算は、

$$1 \mu\text{gRE}$$

$$= 1 \mu\text{g レチノール}$$

$$= 12 \mu\text{g } \beta\text{-カロテン (従来: } 6 \mu\text{g } \beta\text{-カロテン)}$$

$$= 24 \mu\text{g } \alpha\text{-カロテン (従来: } 12 \mu\text{g } \beta\text{-カロテン)}$$

$$= 24 \mu\text{g クリプトキサンチン(従来: } 12 \mu\text{g } \beta\text{-カロテン)}$$

となる。

●ビタミンD

乳児

適度な日照を受ける環境にある乳児とない乳児にわけ、母乳中のビタミンD含量の値を重要視して策定した。その結果、0～5か月児では、前回の1/4(日照を受ける環境にある乳児)となった。6～11か月児も0～5か月児の値を外挿したので、前回の1/2となった。

小児(1～5歳)

平成13年度国民栄養調査結果の中央値中央値を採用した結果、前回の1/3となった。

成人

血中副甲状腺ホルモン濃度を正常に保つのに必要な25-OH-D濃度を維持できるビタミンD摂取量から求めた。その結果、成人では前回の倍の数値となった。

●ビタミンE

ビタミンE同族体(α-, β-, γ-, δ-トコフェロール)のうち、α-トコフェロール量のみをビタミンEとした。体内には、α-トコフェロールが優先的に取り込まれるためである。

●ビタミンKの上限値の策定をしなかった理由

第六次改定では上限値が策定されていたが、再検討の結果、健康障害非発現量を設定するに足る十分なデータが見あたらなかったの見送った。

なお、今回の「日本人の食事摂取基準(2005年版)」の策定に伴い、科学技術庁資源調査会報告第124号、平成12年11月22日 日本食品標準成分表の改訂に関する調査報告-五訂日本食品標準成分表-、いわゆる「五訂日本食品標準成分表」に記載されているビタミンAとビタミンEの数値が利用できなくなったので、「食事摂取基準」との整合性を確保するために、平成17年1月24日に文部科学省科学技術・学術審議会資源調査会分科会報告書として、「五訂増補日本食品標準成分表」が出された。

(¹ 滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科食生活専攻

² 神戸薬科大学薬学部衛生化学研究室

柴田 克己¹, 岡野登志夫²)



Vitamin K status of healthy Japanese women: age-related vitamin K requirement for γ -carboxylation of osteocalcin¹⁻³

Naoko Tsugawa, Masataka Shiraki, Yoshitomo Suhara, Maya Kamao, Kiyoshi Tanaka, and Toshio Okano

ABSTRACT

Background: Vitamin K deficiency is associated with low bone mineral density and increased risk of bone fracture. Phylloquinone (K_1) and menaquinone 4 (MK-4) and 7 (MK-7) are generally observed in human plasma; however, data are limited on their circulating concentrations and their associations with bone metabolism or with γ -carboxylation of the osteocalcin molecule.

Objectives: The objectives were to measure the circulating concentrations of K_1 , MK-4, and MK-7 in women and to ascertain whether each form of vitamin K is significantly associated with bone metabolism.

Design: Plasma concentrations of K_1 , MK-4, MK-7, undercarboxylated osteocalcin (ucOC; measured by using the new electrochemiluminescence immunoassay), intact osteocalcin (iOC), calcium, and phosphorus; bone-derived alkaline phosphatase activity; and concentrations of urinary creatinine, *N*-terminal telopeptide, and deoxypyridinoline were measured in healthy women ($n = 396$).

Results: On average, MK-7 and MK-4 were the highest and lowest, respectively, of the 3 vitamers in all age groups. K_1 and MK-7 correlated inversely with ucOC, but associations between nutritional basal concentration of MK-4 and ucOC were not observed. Multiple regression analysis indicated that not only K_1 and MK-7 concentrations but also age were independently correlated with ucOC concentration and the ratio of ucOC to iOC. The plasma K_1 or MK-7 concentration required to minimize the ucOC concentration was highest in the group aged ≥ 70 y, and it decreased progressively for each of the younger age groups.

Conclusions: The definite role of ucOC remains unclear. However, if submaximal γ -carboxylation is related to the prevention of fracture or bone mineral loss, circulating vitamin K concentrations in elderly people should be kept higher than those in young people. *Am J Clin Nutr* 2006;83:380–6.

KEY WORDS Phylloquinone, menaquinone 4, menaquinone 7, vitamin K, plasma concentrations, osteocalcin, bone turnover makers, healthy elderly women

INTRODUCTION

Vitamin K is a cofactor for the enzyme responsible for the conversion of specific glutamyl residues to γ -carboxyglutamyl residues in a limited number of blood coagulation factors (1) and bone-related proteins (2, 3). Vitamin K is thought to maintain bone strength via the γ -carboxylation of osteocalcin (4) and to suppress arterial calcification via γ -carboxylation of matrix glutamic acid residues of protein (5). In vitamin K insufficiency or

deficiency, a small amount of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) is released from the osteoblast into the circulation. Thus, the serum concentration of ucOC has been considered a sensitive marker of vitamin K status in bone (6, 7). High concentrations of circulating ucOC have been associated with low bone mineral density (8, 9) and a greater risk of hip fracture even in those subjects without any abnormalities in the blood coagulation system (10, 11).

Vitamin K naturally exists in 2 forms, namely phylloquinone (K_1) and a group called vitamin K_2 , also called menaquinones. K_1 is widely distributed in green and leafy vegetables, whereas menaquinones exist preferentially in meats [menaquinone (MK)-4], eggs (MK-4), curd (MK-7), cheese (MK-7), and fermented soybeans (MK-7). The predominant dietary and circulating form of vitamin K for people in the United States, Europe, and most other parts of the world is K_1 (12, 13). However, the other major component of dietary vitamin K for the Japanese, especially those living in eastern Japan, is MK-7, which is mainly derived from soybeans fermented by *Bacillus natto* (referred to as natto). The small amount of available data on circulating vitamin K concentrations of healthy women has limited precise examination of the relation between vitamin K status and bone health. In the current study, using our new liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization–tandem mass–mass spectrometry (LC-APCI-MS/MS) method for the measurement of K_1 , MK-4, and MK-7, we investigated the relations between the plasma concentrations of K_1 , MK-4, or MK-7, as biochemical measures of vitamin K status, and bone turnover markers, including ucOC, in women stratified by age. As far as we know, there are no previous studies including the precise

¹ From the Department of Hygienic Sciences, Kobe Pharmaceutical University, Kobe, Japan (NT, YS, MK, and TO); the Research Institute and Practice for Involuntary Diseases, Nagano, Japan (MS); and the Department of Nutrition, Kyoto Women's University, Kyoto, Japan (KT).

² Supported by a Grant-in-Aid from the Japan Osteoporosis Foundation; Grant-in-Aid no. 15590083 from the Ministry of Education, Science, Culture and Sports of Japan; a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Cardiovascular Diseases and the Research on the Dietary Reference Intakes in Japanese from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; and the Second Project of Advanced Research and High Technology of Kobe Pharmaceutical University.

³ Address reprint requests and correspondence to T Okano, Department of Hygiene Sciences, Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyamakita-machi, Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan. E-mail: t-okano@kobepharm-u.ac.jp.

Received May 9, 2005.

Accepted for publication November 8, 2005.

measurement of plasma MK concentrations and the detailed analyses of their associations with bone turnover markers and the status of γ -carboxylation of the osteocalcin molecule in premenopausal or postmenopausal healthy women. The objectives of the current study were to examine the associations between the biochemical measures of vitamin K status and bone metabolic markers in healthy Japanese women and to evaluate age-related differences in the requirement for vitamin K in bone in terms of the γ -carboxylation of osteocalcin.

SUBJECTS AND METHODS

Subjects

Women aged 30–88 y were recruited from the rural area of Nagano prefecture, Japan, where most people frequently eat natto. Women with a metabolic bone disease other than primary osteoporosis and women who were taking medicine related to bone metabolism—eg, active vitamin D, vitamin K, a vitamin K antagonist, estrogen, bisphosphonate, and steroids—were excluded. A total of 396 women with a $\bar{x} \pm$ SD age of 63.0 ± 10.9 y met the inclusion criteria for this study. The subjects were stratified into 3 groups by age: 30–49, 50–69, and ≥ 70 y old. All of the subjects in the group aged 30–49 y were premenopausal, and all of the subjects in the other 2 groups were postmenopausal.

Measurements

After a 12-h overnight fast, plasma and urine samples were collected from the patients in the morning and stored immediately at -30°C until measurement. The urine sample was a second morning void per kit instructions. Plasma K_1 , MK-4, and MK-7 concentrations were measured by using an LC-APCI-MS/MS method (14). Plasma ucOC, as a sensitive marker of vitamin K deficiency or insufficiency, was measured with the new electrochemiluminescence immunoassay (Sanko Junyaku Co Ltd, Ibaragi, Japan). The specific antibody to ucOC was purchased from Takara Shuzo Co Ltd (Kyoto, Japan). In brief, the measurement is conducted as follows: after the ucOC in the sample is bound to anti-human ucOC prepared on the solid phase by using magnetic beads, antiosteocalcin labeled with a ruthenium complex emitting luminescence in response to an electrochemical change is bound, and then electricity is applied onto the electrode. The ruthenium complex emits luminescence according to the amount of the ruthenium-labeled antibody that is bound. We measured iOC with an immunoradiometric assay (Mitsubishi Kagaku BioClinical Laboratories Inc, Tokyo, Japan). We measured bone resorption markers, urinary excretion of *N*-telopeptide [(NTx) as measured by using an enzyme-linked immunosorbent assay (Osteomark; Ostex International, Seattle, WA), total deoxyypyridinoline (DPD; as measured by HPLC after hydrolysis of the urine sample; Teijin Bio-Lab, Tokyo, Japan), and a bone formation marker, bone-derived alkaline phosphatase [(BAP) measured by using an enzyme immunoassay and a microplate (Sumitomo Seiyaku Biomedical Co Ltd, Osaka, Japan). For the evaluation of calcium metabolism, the serum concentrations of calcium, phosphorus, and the ratio of urinary calcium to creatinine were measured. Height and weight were measured, and body mass index (BMI) was calculated as the weight (in kg) divided by the height (in m^2).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed by using JMP statistical software (version 5.0.1 J; SAS Institute Inc, Cary, NC). For cross-sectional analyses, simple regression analysis was performed to assess the associations between plasma K_1 , MK-4, or MK-7 and ucOC, the ratio of ucOC to intact osteocalcin (ucOC:iOC), or plasma or urinary bone metabolic variables. Pearson's correlation coefficient (*r*) and the corresponding *P* values were used to evaluate the relation of plasma vitamin K concentrations to each variable. In secondary analyses, multiple linear regression analyses were performed to explore determinants of ucOC, ucOC:iOC, and DPD, which simple regression analysis showed to be significantly related to vitamin K concentration.

To evaluate the age-related difference in the amount of vitamin K required to minimize ucOC:iOC, nonlinear logarithmic regression analysis was performed by using the plasma K_1 or MK-7 concentration as an independent variable and ucOC:iOC as a dependent variable after subjects were classified into the 3 age groups. Significant differences in intercepts and slopes of regression curves between the 3 age groups were evaluated by analysis of covariance.

Written informed consent was obtained from all participants. The study protocol was approved by the ethic committee of the Research Institute and Practice for Involutional Diseases.

RESULTS

Subjects

The characteristics of the study samples are shown in Table 1. Weight and height were negatively correlated with age, whereas BMI and plasma triacylglycerol and total cholesterol concentrations did not significantly differ between the 3 age groups. Bone turnover markers, including ucOC and BAP activity in the serum and NTx and DPD in the urine, were significantly correlated with age, whereas the plasma iOC concentration was not. Moreover, MK-7 was the major contributor to plasma vitamin K concentration in this Japanese population, unlike in Americans and Europeans. Plasma concentrations of K_1 and MK-7 were highest in the group aged 50–69 y and lowest in the group aged ≥ 70 y. Plasma concentrations of MK-4 did not significantly differ between the 3 age groups. Plasma concentrations of MK-7 were ≈ 3 –4 times higher than those of K_1 in any of the age groups. Plasma phosphorus concentrations differed significantly between the 3 age groups, although the actual differences were small and within the normal laboratory range and did not appear to be of practical importance.

Distribution of plasma concentrations of phyloquinone and menaquinones 4 and 7

As shown in Figure 1, K_1 was detected in all subjects at a range of 0.13 to 8.83 ng/mL, and the mean (\pm SD) and median values in the groups aged 30–49, 50–69, and ≥ 70 y were 1.52 ± 1.02 and 1.16 ng/mL, 1.74 ± 1.29 and 1.31 ng/mL, and 1.29 ± 1.09 and 0.94 ng/mL, respectively. MK-4 was detected in 56.8% of the subjects, and the mean and median values were 0.07 ± 0.14 and 0.01 ng/mL, 0.10 ± 0.19 and 0.03 ng/mL, and 0.09 ± 0.15 and 0.02 ng/mL, respectively. MK-7 was detected in 97.8% of the subjects, and the mean and median values were 4.96 ± 6.93 and 2.65 ng/mL, 8.42 ± 11.44 and 3.92 ng/mL, and 4.21 ± 6.81 and 2.14 ng/mL, respectively. Similar distribution patterns for



Table 1
Subject characteristics¹

	Age group			P
	30–49 y (n = 52)	50–69 y (n = 208)	≥70 y (n = 136)	
Age (y)	45.4 ± 4.3	59.6 ± 5.3	74.9 ± 4.1	<0.001
Time since menopause (y)	0.0 ± 0.0	9.9 ± 6.2	25.2 ± 5.1	<0.001
Body weight (g)	55.3 ± 8.4	53.2 ± 7.5	48.7 ± 7.5	<0.001
Body height (cm)	155.7 ± 5.4	152.8 ± 5.3	148.0 ± 5.5	<0.001
BMI (kg/m ²)	22.8 ± 3.1	22.8 ± 3.0	22.2 ± 3.0	0.170
Triacylglycerol (mg/dL)	134.0 ± 95.1	138.3 ± 77.4	132.8 ± 62.6	0.793
Total cholesterol (mg/dL)	192.1 ± 39.7	202.4 ± 31.2	199.1 ± 31.8	0.126
K ₁ (ng/mL)	1.52 ± 1.02	1.74 ± 1.29	1.29 ± 1.09	0.002
MK-4 (ng/mL)	0.07 ± 0.14	0.10 ± 0.19	0.09 ± 0.15	0.563
MK-7 (ng/mL)	4.96 ± 6.93	8.42 ± 11.44	4.21 ± 6.81	<0.001
ucOC (ng/mL)	3.59 ± 2.17	4.39 ± 2.79	5.51 ± 3.82	<0.001
iOC (ng/mL)	6.91 ± 3.02	9.11 ± 8.92	8.82 ± 4.30	0.149
ucOC:iOC	0.54 ± 0.28	0.55 ± 0.35	0.73 ± 0.68	0.003
Calcium (mg/dL)	9.18 ± 0.39	9.21 ± 0.37	9.22 ± 0.45	0.820
Phosphorus (mg/dL)	3.38 ± 0.47	3.53 ± 0.47	3.41 ± 0.46	0.025
BAP (U/L)	25.69 ± 9.85	32.81 ± 11.56	32.28 ± 12.30	<0.001
NTx (pmol BCE/μmol creatinine)	45.16 ± 18.94	57.49 ± 31.15	63.95 ± 27.81	<0.001
DPD (nmol/mmol creatinine)	5.50 ± 1.86	5.97 ± 2.49	7.39 ± 3.15	<0.001

¹ All values are $\bar{x} \pm$ SD. K₁, phylloquinone; MK, menaquinone; ucOC, undercarboxylated osteocalcin; iOC, intact osteocalcin; BAP, bone-derived alkaline phosphatase; NTx, N-terminal telopeptide; BCE, bone collagen equivalents; DPD, deoxypyridinoline. Parametric comparisons used ANOVA. All women in the group aged 30–49 y were premenopausal, and all women in the other 2 groups were postmenopausal.

each plasma concentration of K₁, MK-4, and MK-7 were observed in the 3 age groups.

Plasma concentrations of phyloquinone and menaquinone 4 or 7 and anthropometric, nutritional, or calcium metabolic variables

As shown in Table 2, plasma concentrations of K₁ correlated significantly and positively with BMI and cholesterol, triacylglycerol, MK-4, and MK-7 concentrations and correlated negatively with age, ucOC:iOC, and ucOC and urinary DPD concentrations. In contrast, plasma MK-7 concentrations also significantly correlated negatively with age, ucOC concentrations, and ucOC:iOC but not with urinary DPD concentrations. No correlations were observed between plasma concentrations of MK-4 and ucOC, ucOC:iOC, or concentrations of NTx, DPD, or BAP.

Plasma concentrations of phyloquinone or menaquinone 7 and plasma concentrations of undercarboxylated osteocalcin or the ratio of undercarboxylated osteocalcin to intact osteocalcin

Stepwise multiple linear regression analyses were performed to explore determinants of ucOC, ucOC:iOC, and urinary DPD. Plausible predictors (ie, age, BMI, cholesterol, triacylglycerol, K₁, MK-4, and MK-7) were included in the original model. Forward stepwise regression was performed, and a *P* value > 0.25 was used to exclude some of the predictors that had been in the original model. As a result, not only K₁ and MK-7 concentrations but also age correlated independently with ucOC concentrations and ucOC:iOC (Table 3). In contrast, only age and K₁ concentrations correlated independently with urinary DPD concentrations.

The age-related differences in the regression curves obtained from nonlinear logarithmic regression analysis with the use of plasma K₁ or MK-7 concentrations as an independent variable and ucOC:iOC as a dependent variable are shown in Figure 2. In the relation between plasma K₁ concentrations and ucOC:iOC, it was confirmed that the intercepts in the 3 age groups differed significantly (*P* < 0.001). In contrast, in the relation between plasma MK-7 concentrations and ucOC:iOC, significant differences were observed between the intercepts (*P* < 0.001) and slopes (*P* < 0.022) in the 3 age groups. In both analyses, with the use of the plasma K₁ and MK-7 concentrations, values of the intercept and slope of the curves were highest in the group aged ≥70 y and decrease progressively in the 2 younger age groups. An age-related difference clearly observed at a low vitamin K concentration. When the groups aged 50–69 and ≥70 y were compared, the vitamin K concentrations that had reached a plateau in the former group was significantly lower than that in the latter group.

DISCUSSION

Several reports on the circulating concentrations of vitamin K in Japanese women have been published. Kawana et al (15) reported circulating concentrations of K₁, MK-4, and MK-7 in healthy elderly women and women with vertebral fracture or hip fracture. In their study, a large proportion of the subjects had undetectable concentrations of K₁ (35% and 38% of healthy control subjects and patients with fractures, respectively) and MK-7 (52% and 24% of healthy control subjects and patients with fractures, respectively). Kaneki et al (16) reported that the concentrations of K₁, MK-4, and MK-7 were undetectable in 0%, 90%, and 24%, respectively, of 49 postmenopausal women in Japan. In another study, the concentrations of K₁ and MK-7 were



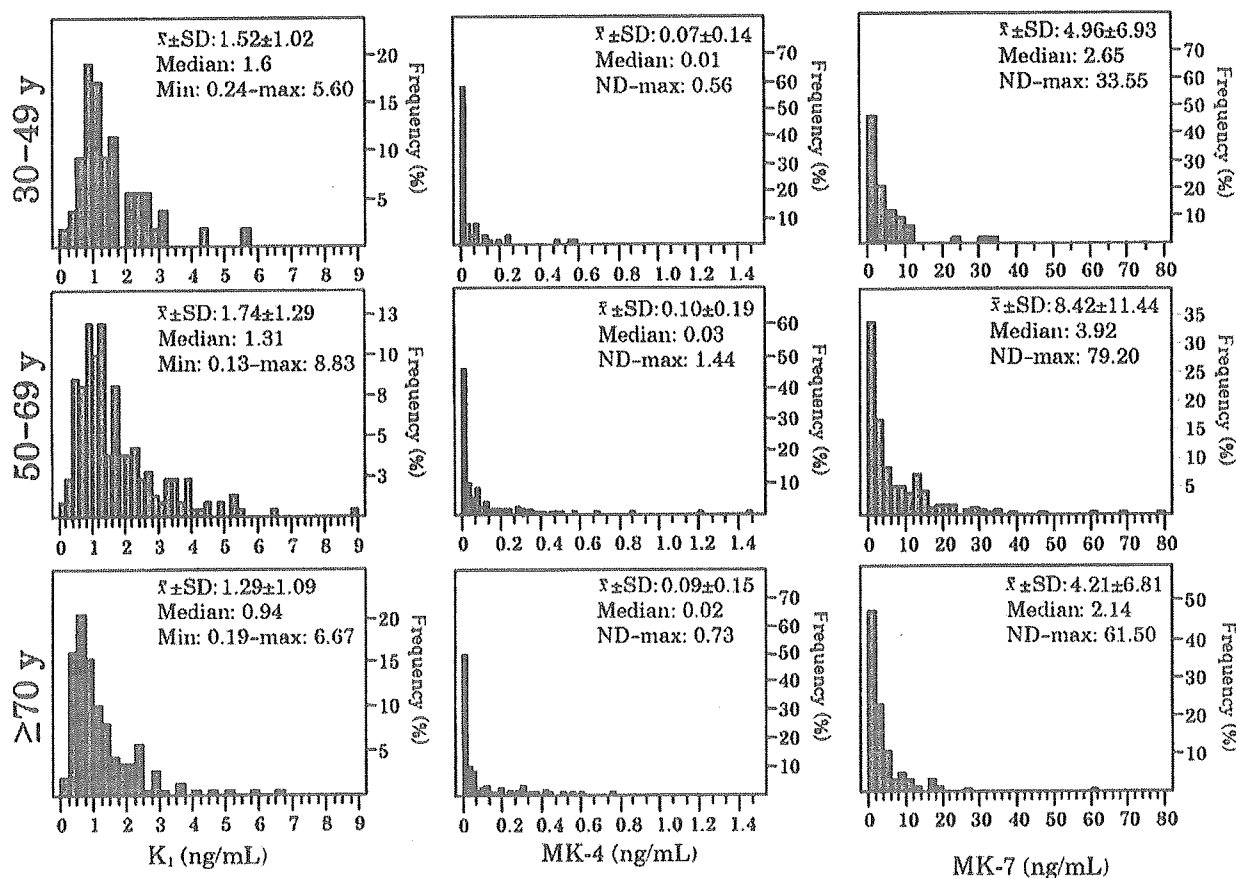


FIGURE 1. Distribution of plasma phyloquinone (K₁) and menaquinone (MK) 4 and MK-7 concentrations in 3 age groups. K₁ was detected in all subjects. MK-4 and MK-7 were detected in 56.8% and 97.8% of subjects, respectively. Min, minimum; max, maximum; ND, not detected. *n* = 52, 208, and 136 in the groups aged 30-49, 50-69, and ≥70 y, respectively.

undetectable in < 5% and 15%, respectively, of groups of European whites (13) and Japanese (16, 17). The existence of large interlaboratory differences in the measurement of MK-4 and

MK-7 has been suggested (15). Therefore, we recently established a precise and sensitive method for simultaneously measuring plasma K₁, MK-4, and MK-7 by using the LC-APCI-

Table 2
Relation between plasma vitamin K concentrations and bone metabolism variables¹

	K ₁		MK-4		MK-7	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
Age	-0.146	0.004	-0.006	0.916	-0.125	0.013
BMI	0.147	0.004	0.093	0.092	0.086	0.087
Cholesterol	0.122	0.016	-0.017	0.759	0.156	0.002
Triacylglycerol	0.342	<0.001	0.047	0.398	0.062	0.221
K ₁	—	—	—	—	—	—
MK-4	0.153	0.005	—	—	—	—
MK-7	0.173	0.001	0.009	0.875	—	—
ucOC	-0.216	<0.001	0.020	0.720	-0.227	<0.001
ucOC:iOC	-0.203	0.001	-0.005	0.927	-0.181	0.001
NTx	-0.071	0.189	-0.066	0.249	-0.015	0.781
DPD	-0.223	<0.001	-0.065	0.254	-0.091	0.101
BAP	0.013	0.815	0.001	0.988	0.004	0.937

¹ K₁, phyloquinone; MK, menaquinone; ucOC, undercarboxylated osteocalcin; iOC, intact osteocalcin; NTx, *N*-terminal telopeptide; DPD, deoxypyridinoline; BAP, bone-derived alkaline phosphatase. Pearson's correlation coefficient (*r*) and the corresponding *P* values were used to evaluate the relation of the plasma vitamin K concentration with each variable.

Table 3
Relation between undercarboxylated osteocalcin (ucOC), the ratio of ucOC to intact osteocalcin (iOC), or deoxypyridinoline (DPD) and age¹

	ucOC		ucOC:iOC		DPD	
	r ²	P	r ²	P	r ²	P
Age	0.054	<0.001	0.030	0.008	0.095	<0.001
K ₁	0.047	0.001	0.041	0.002	0.050	<0.001
MK-7	0.052	<0.001	0.033	0.009		NR

¹ K₁, phyloquinone; MK, menaquinone; NR, no relation. Stepwise multiple linear regression analyses were performed to explore determinants of ucOC, ucOC:iOC, or DPD. Plausible predictors [age, BMI, cholesterol, triacylglycerol, K₁, MK-4, and MK-7] were included in the original model. Forward stepwise regression was performed, and $P > 0.25$ was used for variable removal.

MS/MS technique (14). With this method, we detected K₁ in the plasma of all subjects who participated in this study, and the proportion of subjects with undetectable concentrations of MK-4 and MK-7 was 47.8% and 1.9%, 42.0% and 2.3%, 45.3% and 2.3%, respectively, in the groups aged 30–49, 50–69, and ≥70 y, respectively. Thus, we believe the current system of assay for serum vitamin K has achieved a significant improvement in terms of the minimum detectable sensitivity.

The mean plasma K₁ concentrations of the groups aged 30–49, 50–69, and ≥70 y were 1.52, 1.75, and 1.29 ng/mL, respectively, which were almost the same as or slightly higher than those of previous reports (13, 18). As we expected, the plasma MK-4 concentration was below the limit of detection in nearly half of the women, and the concentrations were extremely low. There were no significant differences between the plasma concentrations of MK-4 and ucOC or the plasma ucOC:iOC in any of the age groups. This lack of difference does not indicate the failure of MK-4 to reduce the concentration of plasma ucOC. In fact, pharmacologic doses of MK-4 significantly decreased the serum ucOC concentration (19). It has been suggested that K₁ is converted in part into MK-4 in various tissues of animals after K₁ ingestion, and thus the plasma concentrations of K₁ may reflect the plasma MK-4 concentrations (20). In our study, however, no

correlation was observed between the plasma concentrations of K₁ and MK-4 in any of the age groups. Differences in the circulating concentrations of MK-7 maybe attributable to differences in eating habits, especially in the intake of fermented soybean (natto). Kaneki et al (16) reported that the average plasma MK-7 concentrations in Japanese women in Tokyo were higher than those in Japanese women in Hiroshima (Tokyo: 5.26 ng/mL; Hiroshima: 1.22 ng/mL) because natto is eaten frequently in Tokyo but seldom in Hiroshima. The customary natto intake in the population in the current study is almost same as that in the Tokyo area. When the plasma K₁ and MK-7 concentrations in the 3 age groups were compared, both K₁ and MK-7 were highest in the group aged 50–69 y. Triacylglycerol-rich lipoproteins are known to serve as carriers of K₁ in the circulation (21). Consistent with the previous reports (22), we found a significant positive correlation between the plasma concentrations of K₁ or MK-7 and the plasma triacylglycerol concentrations. In this regard, the subjects aged 50–69 y seemed to have a higher vitamin K status, as well as a faster lipoprotein metabolism, than did the other 2 age groups.

Plasma K₁ concentrations correlated negatively and independently with urinary DPD concentrations. It was reported that 15 d of dietary vitamin K depletion led to increased bone

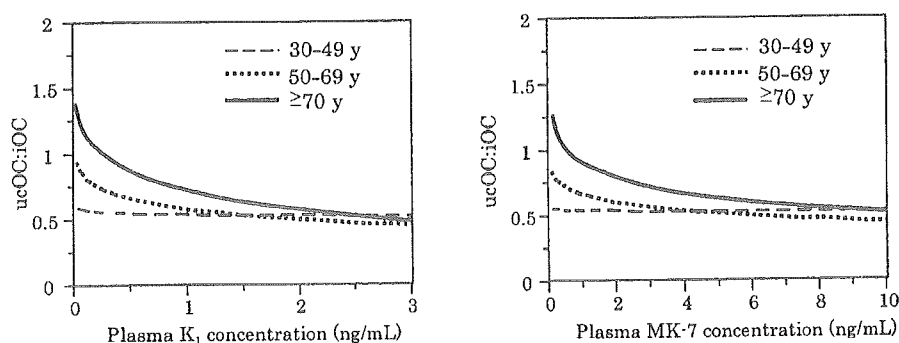



FIGURE 2. Association between the plasma phyloquinone (K₁) or menaquinone (MK) 7 concentration and the ratio of undercarboxylated osteocalcin (ucOC) to intact osteocalcin (iOC) in 3 age groups. Regression curves and P values were obtained from nonlinear logarithmic regression analysis by using the plasma K₁ or MK-7 concentration and ucOC:iOC. $n = 52, 208,$ and 136 in the groups aged 30–49, 50–69, and ≥70 y, respectively. The equations of regression curves using the plasma K₁ concentration and ucOC:iOC were $y = 0.546 - 0.015 \log x$ ($P = 0.8151$) for the group aged 30–49 y, $y = 0.589 - 0.117 \log x$ ($P = 0.0020$) for the group aged 50–69 y, and $y = 0.748 - 0.224 \log x$ ($P = 0.0101$) for the group aged ≥70 y, where $y =$ mean ucOC:iOC, and $x =$ mean plasma concentration of K₁ or MK-7. Intercepts of the 3 age groups were significantly different ($P < 0.001$, analysis of covariance). The equations of regression curves that used the plasma MK-7 concentrations and ucOC:iOC were $y = 0.550 - 0.006 \log x$ ($P = 0.8401$) for the group aged 30–49 y, $y = 0.677 - 0.094 \log x$ ($P < 0.0001$) for the group aged 50–69 y, and $y = 0.870 - 0.172 \log x$ ($P = 0.0005$) for the group aged ≥70 y, where $y =$ mean ucOC:iOC, and $x =$ mean plasma concentration of K₁ or MK-7. Significant differences were detected in intercepts ($P < 0.001$, analysis of covariance) and slopes ($P < 0.022$, analysis of covariance) of the 3 age groups.



turnover, as measured by the serum osteocalcin and urinary NTx concentrations; these markers were subsequently normalized by K_1 repletion for 10 d (200 $\mu\text{g}/\text{d}$) (23). In other studies, these bone turnover markers either were not significantly changed (7, 18) or were increased (24, 25) by K_1 supplementation. In our study, plasma K_1 concentrations correlated significantly only with urinary DPD concentrations, not with urinary NTx and plasma BAP concentrations, which suggested that vitamin K may be a weak regulatory factor for bone turnover in women.

In this cross-sectional observational study of healthy Japanese women, we observed a significant negative correlation between the plasma concentrations of K_1 or MK-7 and the plasma ucOC concentration or ucOC:iOC in the subjects aged > 50 y; however, these correlations were not observed in the subjects aged 30–49 y. It is conceivable that the plasma concentrations of vitamin K required for γ -carboxylation of osteocalcin in younger subjects may be lower than those required in older subjects, and, thus, even at a concentration below the median, the plasma concentrations of vitamin K in the groups aged 30–49 y may be almost sufficient for the subjects to sustain normal γ -carboxylation of ucOC in the bone. In previous reports (26, 27), the circulating ucOC concentrations in elderly women were higher than those in young women. We also confirmed that the plasma ucOC concentration and ucOC:iOC were highest in the oldest group (Table 1), which suggests an age-related difference in osteocalcin γ -carboxylation efficiency. Figure 2 clearly indicates that requirements for vitamin K increase with age. According to the minimum ucOC:iOC (0.546 for K_1 and 0.550 for MK-7) presumed by the logarithmic regression analysis of the group aged 30–49 y, minimum ucOC:iOC in the groups aged 50–69 and ≥ 70 y would be achieved by the consumption of 1.4 and 2.5 ng K_1/mL , respectively, and of 3.9 and 6.4 ng MK-7/mL, respectively. However, because almost all subjects had both K_1 and MK-7 in their plasma, the effect of K_1 and MK-7 to reduce ucOC:iOC could not be compared. Binkley et al (28) reported that, when 1000 μg K_1/d was supplemented for 1 wk, the K_1 concentrations rose to 2.9 ng/mL, and the ucOC percentage reached a minimum in subjects aged 19–36 y. In other studies, younger or elderly subjects who supplemented their diets with 1000 μg K_1/d for 1 wk had 6.5 or 12 nmol K_1/L (2.9 or 5.4 ng K_1/mL), respectively, at the end of the week, and the ucOC percentage decreased maximally in both age groups (18). The mechanisms of the increase in the vitamin K requirement with aging are not clear. It may be that a decrease in the number of osteoblasts—target cells of vitamin K—or in the enzymatic activity of γ -carboxylase in osteoblasts with aging may be related to the mechanism.

This is the first report showing the difference between the requirements for K_1 and MK-7 to minimize ucOC concentrations in healthy young adult and elderly women. Several reports indicated that the increase in serum ucOC concentrations is a risk factor for fractures (29–32), and a high ucOC concentration correlates with low bone mineral density (33). The precise role of ucOC remains unclear. However, if the subminimum ucOC concentration is related to the prevention of bone fracture or bone mineral loss, circulating vitamin K concentrations in elderly people should probably be kept higher than those in younger people. 

We thank Sanko Junyaku Co Ltd for measuring the plasma uncarboxylated osteocalcin concentrations. We also thank Yuri Uchino, Yumiko Inoue, Kimi Ueta, Reo Ozaki, and Seiji Hirokawa for technical assistance.

KT was responsible for and MS and TO contributed to the conception and design of the study; MS was responsible for data collection; NT, YS, and MK were responsible for data analysis; NT was responsible for statistical analysis; NT, MS, YS, MK, and TO contributed to drafting the manuscript; NT and TO were responsible for critical revision of the manuscript for intellectual content and for final approval of the manuscript; MS was responsible for overall supervision of the study; and TO was the principal investigator. None of the authors had any personal or financial conflict of interest.

REFERENCES

1. Olason RE. The function and metabolism of vitamin K. *Annu Rev Nutr* 1984;4:281–337.
2. Ferland G. The vitamin K-dependent proteins: an update. *Nutr Rev* 1998;56:223–30.
3. Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr* 1995;125:1812–21.
4. Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 1996;382:448–52.
5. Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386:78–81.
6. Sokoll LJ, Sadowski JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr* 1996;63:566–73.
7. Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tsaioun KI, Sadowski JA. Changes in serum osteocalcin, plasma phyloquinone, and urinary γ -carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phyloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1997;65:779–84.
8. Booth SL, Broe KE, Peterson JW, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4904–9.
9. Booth S, Broe K, Gagnon D, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr* 2003;77:512–6.
10. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:74–9.
11. Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1201–8.
12. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr* 1998;128:785–8.
13. Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K_1 and K_2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993;8:1241–5.
14. Sahara Y, Kamao M, Tsugawa N, Okano T. Method for the determination of vitamin K homologues in human plasma using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2005;77:757–63.
15. Kawana K, Takahashi M, Hoshino H, Kushida K. Circulating levels of vitamin K_1 , menaquinone-4, and menaquinone-7 in healthy elderly Japanese women and patients with vertebral fractures and patients with hip fractures. *Endocr Res* 2001;27:337–43.
16. Kaneki M, Hedges SJ, Hosoi T, et al. Japanese fermented soybean food as the major determinant of the large geographic difference in circulating levels of vitamin K_2 : possible implications for hip-fracture risk. *Nutrition* 2001;17:315–21.
17. Kaneki M, Mizuno Y, Hosoi T, et al. Serum concentration of vitamin K in elderly women with involutional osteoporosis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1995;32:195–200.
18. Binkley NC, Krueger DC, Engelke JA, Foley AL, Suttie JS. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1523–8.
19. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. Vitamin K_2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000;15:515–21.
20. Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues; dietary phyloquinone is a source of tissue menaquinone-4. *Br J Nutr* 1998;72:415–25.

