

平成20年度厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－ 微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明 －

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

### III. 分担研究者の報告書

#### 2. 高用量クロム投与の生体影響

高用量クロムを投与したラットの組織中クロム濃度と尿中クロム排泄

分担研究者 吉田 宗弘 関西大学 教授

#### 研究要旨

クロムは動物栄養上必須の微量元素であり、クロモデュリンとしてインスリン作用の増強に関わっている。糖尿病患者において、高濃度クロム投与が糖および脂質代謝を改善するため、1 mg/日程度のクロム摂取につながるクロムサプリメントが市販されている。しかし、健康人においては、このような高濃度のクロム投与は、健康上の利益をもたらすことがないため、過剰摂取の弊害を起すことが懸念される。本報告では、高用量クロム投与の健康影響を明らかにする目的で、1~100  $\mu\text{g/g}$ のクロムを塩化クロムまたはピコリン酸クロムとして投与したラットの組織中クロム濃度と尿中排泄を測定するとともに、肝機能と鉄栄養状態を検討した。

36匹の4週齢のWistar系オスラットを6匹ずつ6群に分け、1, 10, または100  $\mu\text{g/g}$ のクロムを塩化クロムまたはピコリン酸クロムとして含有するカゼインベースの飼料を与えて4週間飼育した。飼育期間終了後に血液と臓器を採取して組織中のクロム濃度をICPMSを用いて測定するとともに、血球計算と血清生化学検査を実施した。また、飼育3~4週間目に尿を採取してクロム濃度を測定した。

肝臓、腎臓、小腸、大腿骨中クロム濃度は、飼料中クロム濃度に依存して上昇した。尿中クロム排泄量も、クロム投与量に依存して上昇し、排泄率はいずれの群においてもクロム摂取量の2%未満であった。クロム投与100  $\mu\text{g/g}$ の場合、塩化クロム投与群は、ピコリン酸クロム投与群に比較して、大腿骨クロム濃度が有意に高く、尿中クロム排泄量と排泄率が有意に低かった。血液検査において、クロム投与はクロムの形態に関わらず鉄栄養状態に影響を及ぼさなかった。100  $\mu\text{g/g}$ のクロムをピコリン酸クロムとして与えた群においては血清ASTとALTが高値を示す傾向にあったが、肝臓の病理組織像において異常は示さなかった。

100  $\mu\text{g/g}$ のクロム投与は、塩化クロムで行った場合にはクロム排泄機構を飽和させる可能性のあること、ピコリン酸クロムで行った場合にはピコリン酸による肝機能障害発生や生体内必須金属の排泄促進作用の可能性を否定できないことより、有害な健康影響を及ぼす危険性が高いと結論する。

## A. 目的

6 価クロムは生体にとってきわめて有害であるが、3 価クロムはヒトを含む動物にとって必須の栄養素であり、インスリン作用を増強するとされてきた。このような 3 価クロムの生体における正確な作用機構は長い間不明であったが、最近の研究によって以下のことが明らかにされている。

動物組織にはクロムを結合した低分子量のオリゴペプチド (low-molecular-weight chromium-binding substrate: LMWCr) が存在する<sup>1)</sup>。LMWCr は、動物種や組織によって多少の変異はあるものの、その構造中にアスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、グリシンを含み、1 分子あたり 4 つの 3 価クロムイオンを結合している<sup>2)</sup>。そして最近では、その機能にちなんでクロモデュリン (chromodulin) の名称で呼ばれる。クロモデュリンの役割は、インスリンによって活性化されるインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性を高め、インスリンの作用を増強することにある<sup>3)</sup>。クロムが結合していないアポ型クロモデュリンには活性を高める能力がないため、クロム欠乏下ではインスリン作用が低下し、耐糖能低下などが生じる。事実、クロムが添加されていない高カロリー輸液を長期間投与した症例では、体重減少、耐糖能低下、末梢神経の非炎症性変性、両側性錯感覚、運動失調、呼吸商の低下が出現している<sup>3)</sup>。クロム非添加の高カロリー輸液投与による同様の症例は、いくつか報告されており、いずれも糖代謝異常に関連した症状が出現している<sup>4)</sup>。逆に、耐糖能障害者や 2 型糖尿病患者に日常の摂取水準をはるかに超える 200~1000 µg の 3 価クロムを投与すると症状が改善した

とする報告も多い<sup>5-7)</sup>。このように 3 価クロムにはインスリン増強作用があるため、健康人においても、糖および脂質代謝改善を目的としたクロムサプリメントの利用が盛んである。しかし、クロムサプリメントに関する 41 の疫学研究を検討したメタアナリシスでは、糖尿病の人へのクロムサプリメント投与は血糖値の改善をもたらすが、非糖尿病の人への投与は糖代謝にも脂質代謝にも何ら影響を与えないとしている<sup>8)</sup>。

一方、高用量 3 価クロムの副作用に関する報告はきわめて少ない。600 µg/日のクロムをピコリン酸クロムの形態で摂取していた人に、慢性間質性腎炎が観察されたという報告があるが<sup>9)</sup>、この報告では、同時に服用していた 3 種の高血圧治療薬の影響が考慮されていない。これ以外にも 1000 µg/日までのクロムサプリメント摂取による副作用 (横紋筋融解、肝障害など) の報告が散発的に存在するが、いずれも同時に服用していた医薬品やサプリメント類の影響を否定することができない<sup>10)</sup>。先に紹介したメタアナリシス中、もっとも高水準のクロム投与は 1000 µg/日 (ピコリン酸クロム) であるが、有害作用についてはいっさい記述されていない。このため、少なくとも 1000 µg/日までの 3 価クロムサプリメント (ピコリン酸クロム) の副作用を示す明確な報告はないとされている。このように、3 価クロムと健康障害との量・反応関係に関する研究が不十分であるので、アメリカ/カナダの食事摂取基準<sup>11)</sup>、およびわが国の食事摂取基準では、クロム摂取に関する上限量 (tolerance upper limit: UL) の設定を見合わせている。しかし、非糖尿病の人へのクロムサプリメント投与が糖・脂質代謝改



善効果をもたらさないこと<sup>8)</sup>, *in vitro*の実験や動物実験からは3価クロムに6価クロムと同様の発がん性のある可能性が否定できないこと<sup>12)</sup>を考慮すると, サプリメントからクロムを大量に摂取することには疑問がある。

本研究では, 情報がきわめて不足している3価クロムによる健康障害を明らかにして, UL設定のための知見を得る目的で, ラットに高用量のクロムを投与し, 組織中クロム濃度と血液検査像, および肝臓の病理組織像に及ぼす影響を検討した。

## B. 実験方法

### 1. 実験動物の飼育

36匹の4週齢Wistar系オスラットを6匹ずつ6群に分け, AIN93G飼料から塩化クロムを除いた低クロム基本飼料(クロム濃度 0.14 µg/g)に, 1, 10, または100 µg/gのクロムを塩化クロムまたはピコリン酸クロムの形態で添加した飼料を与えて4週間飼育した。飼育期間終了後に血液と臓器(肝臓, 腎臓, 小腸, 脛骨)を採取して種々の測定に供した, また, 飼育3~4週間目の連続した3日間の尿を採取した。

なお本実験は, 関西医科大学実験動物倫理委員会の承認を受けて実施した。

### 2. 分析

採取した臓器の約1 gを10 mlの濃硝酸を用いて湿式灰化した。灰化後の溶液を水で一定量にメスアップし, クロム測定用の試験溶液とした。また, 尿は0.1 Mの硝酸で適宜希釈後, フィルター(0.45 µm)で濾過したものを試験溶液とした。これら試験溶液中のクロムを誘導結合プラズマ質量分析(ICPMS)法

を用いて定量した。なお, 分析質量数は52を用いた。

また, 肝臓の一部は10%中性ホルマリン溶液で固定後, パラフィンで包埋し, 切片とした後にヘマトキシリン・エオジンで染色して病理組織標本を作製し, 光学顕微鏡下で観察した。

血液は日本医学研究所に委託して, 血球計算と血清生化学検査を行った。

## C. 結果

飼育期間中のラットの体重増加量には, 群間の差を認めなかった。また, 解剖後の臓器重量, および飼育3週間目に採取した尿の容量においても群間に差はなく, クロム投与の影響を認めなかった。

さらに, 赤血球数, ヘモグロビン濃度, ヘマトクリット値, 血清の総タンパク質, 尿素窒素, 中性脂肪, 総コレステロール, グルコース, 鉄濃度, 乳酸脱水素酵素活性とγ-グルタミルトランスぺプチダーゼ活性値, および総鉄結合能にも群間に差を認めなかった。しかし, 血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)とアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)活性においては, 表1に示すように, 100 µg/gのクロムをピコリン酸クロムとして投与した群が他群に比較して有意に高い値を示した。

光学顕微鏡を用いて肝臓の病理組織標本を観察したが, 血清ASTとALTが高値を示した100 µg/gピコリン酸クロム群を含めて, 明らかな異常を認めることはできなかった。

表2に肝臓と腎臓, 表3に小腸と脛骨のクロム濃度をまとめた。いずれの組織にお

いても、飼料へのクロム添加量に依存してクロム濃度の上昇が認められた。添加クロムの形態の違いの影響は、クロム添加量 10  $\mu\text{g/g}$  までは認められなかったが、クロム添加量が 100  $\mu\text{g/g}$  の場合は、ピコリン酸クロム投与群が塩化クロム投与群よりも明らかに高い脛骨クロム濃度を示した。

表 4 に各群の尿中クロム排泄をまとめた。クロム摂取量に対する尿への排泄率は、クロム添加量 10  $\mu\text{g/g}$  までの場合、いずれの群においても 1.5% 前後の値だった。しかし、クロム添加量が 100  $\mu\text{g/g}$  の場合は、塩化クロム投与群のクロム尿中排泄量がピコリン酸クロム投与群と比較して明らかに減少し、排泄率も 1% 未満に低下していた。

#### D. 考察

クロムは分析が困難であるため、日本人を対象にして食事からのクロム摂取量を厳密に求めた研究は、東京都内で収集した食事の分析にもとづく 47  $\mu\text{g/日}$  未満という推定のみである<sup>13)</sup>。しかし、フランスの高齢者の食事を分析した研究がクロム摂取量の平均値を 40  $\mu\text{g/日}$  と報告し<sup>14)</sup>、アメリカ/カナダの食事摂取基準<sup>11)</sup>がクロム摂取量の平均値から目安量 (男性 30~35  $\mu\text{g/d}$ , 女性 20~25  $\mu\text{g/d}$ ) を設定していることをあわせると、欧米および日本人の平均的なクロム摂取量は 30~40  $\mu\text{g/d}$  と考えられる。日本人の食事摂取量は乾物重量にして 500 g 程度であることから、食事時の平均クロム濃度は 0.1  $\mu\text{g/g}$  程度とみなせる。今回のラットを対象にした実験でのクロム投与量は 1~100  $\mu\text{g/g}$  であるから、明らかに高水準の投与量とみなせる。

血清生化学検査においては、100  $\mu\text{g/g}$  の

クロムをピコリン酸クロムの形態で与えた群において、AST と ALT の上昇を認めた。光学顕微鏡による肝臓組織の観察で異常は認められなかったが、血清生化学検査の結果はピコリン酸クロムの大量投与が肝機能障害を起こす可能性を示すものといえる。ただし、100  $\mu\text{g/g}$  のクロムを塩化クロムで投与した場合には AST と ALT の上昇が認められないこと、および塩化クロムとピコリン酸クロム投与との間で肝臓クロム濃度に差がないことを考えると、血清 AST と ALT の活性上昇はクロムではなく、ピコリン酸によってもたらされた可能性が高い。細胞を用いた実験ではピコリン酸にアポトーシス作用のあることが示されていることから<sup>15)</sup>、高水準のピコリン酸は、クロムよりも肝細胞に影響を及ぼす作用が強いかもしれない。

クロムの見かけの吸収率と尿中排泄率がいずれも 3% 未満であるため<sup>16-19)</sup>、クロムの消化管吸収率はきわめて低く、吸収されたクロムの大半は尿へ排泄されると考えられている<sup>11)</sup>。吸収された 3 価クロムは血液中でトランスフェリンに結合し、肝臓へ運搬される<sup>15)</sup>。トランスフェリンに結合した 3 価クロムイオンは容易に LMWCr に移行し<sup>20)</sup>、最終的に尿に排泄される。今回の実験では、クロム投与量 10  $\mu\text{g/g}$  までは、投与クロムの形態にかかわらずクロムの尿中排泄率が約 1.5% であり、従来の報告と矛盾しない結果が得られた。しかし、塩化クロムを用いたクロムの投与量が 100  $\mu\text{g/g}$  になると、尿への排泄率は 1% 未満に低下した。LMWCr には、クロモデュリン作用とともに、過剰のクロムを速やかに尿へ排泄する役割があるといわれていることから、この



尿排泄率の低下はクロム排泄機構が飽和したことを意味し、100  $\mu\text{g/g}$  のクロム投与は過剰レベルと判断できるかもしれない。

100  $\mu\text{g/g}$  のクロム投与をピコリン酸クロムで行うと、尿中クロム排泄率は約 1.5% に維持され、かつ骨へのクロム蓄積が低下した。ピコリン酸を高水準で投与すると亜鉛の組織濃度が低下することが観察されている<sup>21)</sup>。この作用はピコリン酸のキレート作用によるものであり、ピコリン酸には、ペニシラミンのように、生体組織中の金属と結合してこれを排泄する作用を有するといわれている。したがって、100  $\mu\text{g}$  クロム/g のピコリン酸クロム投与による尿中クロム排泄の増加は、ピコリン酸のキレート作用によるものと考えられる。なお、今回観察されたピコリン酸による尿クロム排泄の増加量は骨のクロム濃度低下量をはるかに上回っている。したがって、筋肉など、今回測定しなかった組織においても、ピコリン酸投与によるクロム濃度の低下が生じていた可能性が強い。

塩化クロムとピコリン酸クロムの組織クロム濃度に及ぼす影響を比較した先行研究<sup>22)</sup>では、クロム投与水準が等しい場合、ピコリン酸クロム投与が塩化クロム投与よりも組織クロム濃度を上昇させるため、ピコリン酸クロムは塩化クロムよりも高率で吸収されるとしている。今回の結果はこの先行研究と明らかに矛盾している。先行研究では投与期間が 36 週間であり、今回の 4 週間よりも著しく長期間となっている。したがって、先行研究との間に生じた矛盾は、投与期間の違いが関連している可能性が考えられる。

以上より、100  $\mu\text{g/g}$  のクロム投与は、塩

化クロムで行った場合にはクロム排泄機構を飽和させる可能性のあること、ピコリン酸クロムで行った場合にはピコリン酸による肝機能障害発生や生体内必須金属の排泄促進作用の可能性を否定できないことより、有害な健康影響を及ぼす危険性が高いと結論する。100  $\mu\text{g/g}$  はヒトの食事にそのまま換算すると約 50 mg/d に相当する。これを暫定的な最低健康障害発現量 (lowest observed adverse effect level: LOAEL) と考えて、ヒトにおける UL の設定を試みる。一般に、NOAEL から UL を設定する場合、不確定要因 (uncertainty factor: UF) として 10 を用いる。さらに、今回の実験が 4 週間という短期間であることを考慮すると、UF としてさらに 3~5 が必要と思われる。以上より、50 mg/d に UF30~50 を適用して、3 価クロムの UL は 1~1.7 mg/d の範囲とするのが妥当と考える。

#### E. 健康危機情報

特記する情報なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

なし

##### 2. 学会発表

吉田宗弘、畠山依里香、細見亮太、福永健治：高濃度クロム投与ラットの組織中クロム濃度。塩化クロムとピコリン酸クロムの比較，第 63 回日本栄養・食糧学会大会，長崎，2008 年 5 月（予定）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

##### 1. 特許予定

なし

2. 実用新案特許

なし

3. その他

なし

H. 引用文献

1. Yamamoto A, Ono T, Wada O Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* (1987) 165, 627-31.
2. Vincent JB Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* (2004) 63, 41-7.
3. Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, et al. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* (1977) 30, 531-8.
4. Fleming CR Trace element metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* (1989) 49, 573-9.
5. Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes* (1997) 46, 1786-91.
6. Rabinovitz H, Friedensohn A, Leibovitz A, et al. Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int J Vitam Nutr Res* (2004) 74, 178-82.
7. Pei D, Hsieh C-H, Hung Y-J, et al. The influence of chromium chloride-containing milk to glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Metabolism* (2006) 55, 923-7.
8. Balk EM, Lau J, Tatsioni A, et al. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids. A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* (2007) 30, 2134-63.
9. Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med* (1997) 32, 410.
10. Lamson DW, Plaza SM The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev* (2002) 7, 218-35.
11. Food and Nutrition Board, Institute of medicine, National Academy of Sciences. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. National Academy Press, Washington DC., (2001) 197-223.
12. Kirpnick-Sobol A, Reliene R, Schiestl H Carcinogenic Cr (VI) and the nutritional supplement Cr (III) induce DNA deletions in yeast and mice. *Cancer Res* (2006) 66, 3480-4.
13. Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J-I Dietary intake of toxic and essential trace elements by the children and parents living Tokyo Metropolitan area, Japan. *Food Add Contam* (2006) 23, 883-94.
14. Roussel A-M, Andriollo-Sanchez A, Ferry M, et al. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological

- variables in French free-living elderly. *Brit J Nutr* (2007) 98, 326-31.
15. Ogata S, Inoue K, Iwata K, *et al.* Apoptosis induced by picolinic acid-related compounds in HL-60 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* (2001) 65, 2337-9.
  16. Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, *et al.* The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* (1984) 39, 797-802.
  17. Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, *et al.* Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* (1986) 44, 77-82.
  18. Kumpulainen J, Lehto J, Koivistoinen P, *et al.* Determination of chromium in human milk, serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry without preliminary ashing. *Sci Total Environ* (1983) 31, 71-80.
  19. Anderson RA, Kozlovsky AS Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* (1985) 41, 1177-83.
  20. Sun Y, Ramirez J, Woski SA, *et al.* The binding of trivalent chromium to low-molecular-weight chromium-binding substrate (LMWCr) and the transfer of chromium from transferrin and chromium picolinate to LMWCr. *J Biol Inorg Chem* (2000) 5, 129-36.
  21. Seal C, Heaton FW Effect of dietary picolinic acid on the metabolism of exogenous and endogenous zinc in rat. *J Nutr* (1985) 115, 986-93.
  22. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *J Am Coll Nutr* (1997) 16, 273-9.



表 1. 高用量の 3 価クロム投与が血清 AST および ALT 活性に及ぼす影響

投与水準	AST (IU/mL)		ALT (IU/mL)	
	塩化クロム	ピコリン酸 クロム	塩化クロム	ピコリン酸 クロム
1 µg/g	102 ± 3 <sup>a</sup>	107 ± 2 <sup>a</sup>	43 ± 4 <sup>a</sup>	39 ± 3 <sup>a</sup>
10 µg/g	83 ± 6 <sup>a</sup>	102 ± 4 <sup>a</sup>	42 ± 3 <sup>a</sup>	43 ± 3 <sup>a</sup>
100 µg/g	95 ± 3 <sup>a</sup>	179 ± 19 <sup>b</sup> *	35 ± 3 <sup>a</sup>	63 ± 4 <sup>b</sup> *

値は平均値 ± 標準誤差 (n=6) (以下の表も同じ)。

同じ列の中で異なる添字の付いた群間に有意差がある (以下の表も同じ)。

\* 同じ投与水準の塩化クロム群との間に有意差がある (以下の表も同じ)。

表 2. 高用量の 3 価クロムを投与したラットの肝臓, および腎臓のクロム濃度

投与水準	肝臓 (µg/g)		腎臓 (µg/g)	
	塩化クロム	ピコリン酸 クロム	塩化クロム	ピコリン酸 クロム
1 µg/g	0.46 ± 0.11 <sup>a</sup>	0.31 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.04 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.03 ± 0.01 <sup>a</sup>
10 µg/g	0.87 ± 0.01 <sup>b</sup>	0.85 ± 0.04 <sup>b</sup>	0.12 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.11 ± 0.01 <sup>a</sup>
100 µg/g	1.86 ± 0.21 <sup>c</sup>	1.96 ± 0.24 <sup>c</sup>	0.81 ± 0.22 <sup>b</sup>	1.00 ± 0.11 <sup>b</sup>

表 3. 高用量の 3 価クロムを投与したラットの小腸, および脛骨のクロム濃度

投与水準	小腸 (µg/g)		脛骨 (µg/g)	
	塩化クロム	ピコリン酸 クロム	塩化クロム	ピコリン酸 クロム
1 µg/g	0.35 ± 0.07 <sup>a</sup>	0.27 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.03 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.03 ± 0.01 <sup>a</sup>
10 µg/g	0.22 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.29 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.16 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.18 ± 0.01 <sup>a</sup>
100 µg/g	4.20 ± 1.60 <sup>b</sup>	2.61 ± 0.45 <sup>b</sup>	1.79 ± 0.20 <sup>b</sup>	0.61 ± 0.16 <sup>b</sup> *

表 4. 高用量の 3 価クロムを投与したラットの尿中クロム排泄

投与水準	排泄量 (µg/d)		排泄率 (%) #	
	塩化クロム	ピコリン酸 クロム	塩化クロム	ピコリン酸 クロム
1 µg/g	0.41 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.02 <sup>a</sup>	1.72 ± 0.21 <sup>b</sup>	1.54 ± 0.20 <sup>b</sup>
10 µg/g	2.89 ± 0.42 <sup>b</sup>	3.71 ± 0.48 <sup>b</sup>	1.51 ± 0.30 <sup>b</sup>	1.83 ± 0.42 <sup>b</sup>
100 µg/g	14.65 ± 0.99 <sup>c</sup>	33.35 ± 5.69 <sup>c</sup> *	0.81 ± 0.21 <sup>a</sup>	1.53 ± 0.31 <sup>b</sup> *

# [クロム排泄量/クロム摂取量 (飼料摂取量と飼料中クロム濃度より算出)] × 100



平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

### III. 分担研究者の報告書

#### 3. コンブ加工食品のヨウ素含量

分担研究者 吉田 宗弘 関西大学 教授

#### 研究要旨

コンブはヨウ素濃度が高く、日本人にとって最大のヨウ素供給源であるといわれている。日本人のコンブからのヨウ素摂取量を推定する目的で、日本人が摂取しているコンブなどの乾燥食用海藻類、および各種のコンブ加工食品を、京都市内および函館市内で購入し、ヨウ素濃度を誘導結合プラズマ質量分析法で測定した。コンブ類のヨウ素濃度は、その種類とは無関係に、他の食用海藻類に比較して明らかに高く、収集した 8 試料すべてが 2 mg/g を上回っており、平均で 5 mg/g 近い値となった。コンブ以外の海藻類ではヒジキとモズクのヨウ素濃度が 1 mg/g を上回っていたが、ワカメとアマノリのヨウ素濃度は 0.5 mg/g を下回っていた。伝統的なコンブ食品中、削りコンブのヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブと同程度であったが、佃煮や塩昆布のヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブの約 10% だった。コンブ菓子類の中で、酢コンブと乾燥コンブ小片を味付け、あるいは食用油で揚げた状態で食する菓子類のヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブと同程度だった。熱水と水を用いた溶出試験より、コンブから出汁へのヨウ素の移行は最大でも 50% 程度と考えられた。以上の結果と統計資料にもとづき、日本人 1 人がコンブから摂取するヨウ素は平均値として 1 mg/d に達していない可能性が高いと推定した。しかしヨウ素濃度の高いコンブ菓子類に関しては、日常的に摂取した場合に、ヨウ素の過剰摂取につながる危険性が高いと判断された。

## A. 目的

ヨウ素は甲状腺ホルモンであるヨードチロニン ( $T_4$ )、またはその活性型であるトリヨードチロニン ( $T_3$ ) を構成している。甲状腺ホルモンは様々な生理的プロセスを制御しており、ほとんどの組織において、エネルギー代謝を亢進させる。また、甲状腺ホルモンは、胎児において、脳や骨格などの発達と成長を促す。慢性的にヨウ素が欠乏すると、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌が亢進し、甲状腺が異常肥大または過形成を起こして、いわゆる甲状腺腫となり、甲状腺機能は低下する。妊娠中のヨウ素欠乏は、死産、流産、胎児の先天異常、および胎児甲状腺機能低下 (先天性甲状腺機能低下症) を起こす。重度の先天性甲状腺機能低下症は全般的な精神遅滞、低身長、嚔吐、痙直を起こす。中央アフリカでは、ヨウ素欠乏によって、このような神経学的障害ではなく、甲状腺の萎縮と繊維化を伴う粘液水腫型胎生甲状腺機能低下症が認められる<sup>1)</sup>。

ヨウ素欠乏の地域は世界中に存在している。現在では、食卓塩へのヨウ素添加が多く、多くの国で実施されているため、重度の甲状腺機能低下を伴うヨウ素欠乏の発生は稀であるが、軽度から中等度のヨウ素欠乏は依然として多く、小児の認知機能の発達遅滞や学力低下を招くおそれがある。WHO は 2 億 8500 万人の学童期の子供を含む 20 億近くの人々がヨウ素欠乏であるとしている<sup>2)</sup>。

食事摂取基準 (2005 年版) では、成人のヨウ素の推定平均必要量 (estimated average requirements : EAR) を  $95 \mu\text{g}/\text{d}$ 、推奨量 (recommended dietary allowances: RDA) を  $150 \mu\text{g}/\text{d}$  に設定している<sup>3)</sup>。日本人は高濃度にヨウ素を含む海藻類を食べる習慣がある

ため、世界でも有数の高ヨウ素摂取量の集団と考えられている。そして、尿中ヨウ素濃度の分析<sup>4,5)</sup>、陰膳方式で収集した食事の分析<sup>6,7)</sup>、さらにコンブ消費量<sup>8)</sup>などを総合することによって、日本人のヨウ素摂取量は、コンブ製品などの海藻類をあまり含まない食事からの  $500 \mu\text{g}/\text{d}$  未満を基本として、間欠的に摂取する海藻類を多く含む食事分が加わり、1 日当たりの平均値としては約  $1.5 \text{ mg}/\text{d}$  になると推定されている。

一方、ヨウ素の充足している人が、過剰のヨウ素を日常的に摂取した場合、甲状腺において、過剰に取り込まれたヨウ素のためにヨウ素の有機化反応が阻害される Wolff-Chaikoff 効果が発現するが、やがて甲状腺へのヨウ素輸送が低下する "脱出 (escape)" 現象が起こり、甲状腺ホルモンの生成量は正常範囲に維持される<sup>9)</sup>。しかし、脱出現象が成立しない場合には、比較的低摂取量であっても、過剰ヨウ素の影響が生じる。過剰ヨウ素の影響として、軽度の場合には血清甲状腺ホルモン濃度の低下と TSH 濃度の上昇で診断される甲状腺機能低下を起こし、重度の場合には甲状腺腫が発生する<sup>9)</sup>。そして、アメリカ/カナダの食事摂取基準では、日常的なヨウ素摂取が  $200 \sim 300 \mu\text{g}/\text{d}$  の人を対象にした研究において、 $1.5 \text{ mg}/\text{d}$  のヨウ素を連日投与すると血清 TSH 濃度が明らかに上昇することから、摂取の上限量 (tolerable upper intake level : UL) を  $1.1 \text{ mg}/\text{d}$  としている<sup>9)</sup>。

上述のように、日本人のヨウ素摂取量は平均で約  $1.5 \text{ mg}/\text{d}$  に達していると推定されているが、甲状腺機能低下や甲状腺腫の発生はほとんど認められない。このため日本の食事摂取基準 (2005 年版) ではヨウ素の UL を  $3.0 \text{ mg}/\text{d}$  としている<sup>3)</sup>。日本人がアメリカ/カナ

ダの食事摂取基準の UL を上回るヨウ素を摂取しても健康障害が起らない原因として、日本人の高ヨウ素摂取が、間欠的な海藻類の多食がもたらすものであって、連続的な高用量摂取ではないこと、甲状腺へのヨウ素の取り込みを阻害するイソフラボンを含む大豆製品を多食することなどが推定されるが、詳細は明らかでない。

最近、ヨウ素摂取量の中央値が 741  $\mu\text{g}/\text{d}$  である北海道沿岸部の小児において、甲状腺体積が有意に大きいことが示されている<sup>10)</sup>。このことは、日本人といえども過剰にヨウ素を摂取すれば健康に有害な影響が生じることを意味している。したがって、日本人を対象にしてヨウ素摂取と甲状腺機能の関連をあらためて正確に把握する必要がある。

食用海藻中でヨウ素濃度が最大なのはコンブであるとされている。しかし、通常のコンブの摂取法（出汁をとる、佃煮類に加工するなど）では、コンブ中のヨウ素をすべて摂取することがないので、コンブ製品の摂取がヨウ素過剰摂取につながる危険性は小さいと考えられてきた。しかし、近年では、コンブの新規な食べ方が開発されており、コンブ中のヨウ素をほとんどすべて摂取する機会が出現している。事実、新規なコンブ加工食品の大量摂取により甲状腺機能異常をきたした症例も報告されている<sup>11)</sup>。

本研究では、日本人のヨウ素摂取の実態を明らかにする目的で、各種コンブ製品のヨウ素含量を測定し、ヨウ素の過剰摂取につながるコンブ製品、およびコンブの食べ方の特定を試みた。

## B. 方法

### 1. 試料の収集

京都市内、および函館市内において、各種の食用海藻類、およびコンブ加工食品を合計 31 試料購入し、ヨウ素測定用の試料とした。収集試料の中で、乾燥物についてはミルで細粉化した。乾燥していない試料についてはヨウ素抽出直前に均一にすりつぶした。

### 2. ヨウ素の分析

試料約 500 mg に 5 mL の水と 1 mL の 25% テトラメチルアンモニウムヒドロキシドを加えてホモジナイズし、90°C で 3 時間放置して含有されるヨウ素を抽出した<sup>12)</sup>。抽出液を水で適宜希釈後、ヨウ素濃度を誘導結合プラズマ質量分析 (ICPMS) 法で測定した。分析の質量数としては 127 を用いた。

### 3. コンブからのヨウ素の溶出試験

約 4 × 2.5 cm (約 1 g) に切断した乾燥マコンブ (ヨウ素濃度, 5.03 mg/g) に水 (25°C)、または熱水 (90°C) をそれぞれ 100 mL 加え、それぞれの温度で放置した。そして、一定時間ごとにコンブから溶出するヨウ素量を ICPMS 法で測定した。なお、この溶出試験におけるコンブ小片と水または熱水の比率 (約 1 : 10) は、一般的なコンブ出汁調製法に準じたものである。

## C. 結果

表 1 に収集した食用海藻類のヨウ素濃度を乾燥重量あたりで示した。コンブ類のヨウ素濃度は、他の食用海藻類に比較して明らかに高く、収集した 8 試料すべてが 2 mg/g を上回っており、平均で 5 mg/g 近い値となった。コンブ以外の海藻類ではヒジキとモズクのヨウ素濃度が 1 mg/g を上回っていたが、ワカメとアマノリのヨウ素濃度は 0.5 mg/g を下回っていた。表 2 はコンブのヨウ素濃度をコンブの種類ごとに比較したものである。今回の収



集試料中でコンブの種類が明らかだったのは6試料だったが、種類に関わらずいずれも高いヨウ素濃度を示した。表3は調理加工されたコンブ食品のヨウ素濃度をまとめたものである。伝統的なコンブ食品中、削りコンブのヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブと同程度であったが、佃煮や塩昆布のヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブの約10%であった。コンブ菓子類の中ではコンブ抽出液を混入しただけのコンブ飴のヨウ素濃度は未調理乾燥コンブの約5%であったが、酢コンブ、新規に市販されている乾燥コンブ小片を味付け、あるいは食用油で揚げた状態で食する菓子類のヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブと同程度だった。

図1は乾燥コンブから水または熱水へのヨウ素の溶出を示すものである。水(25℃)の場合の溶出率は60分後でも10%未満だったが、熱水(90℃)の場合は15分で45%、60分で60%近くなり、さらに増加する傾向があった。60分後の溶出液中のヨウ素濃度は、水の場合が4.3 µg/mL、熱水の場合が29.4 µg/mLだった。

#### D. 考察

コンブから水、または熱水へのヨウ素溶出率は1時間でそれぞれ約10%と約60%だった。すなわち、長時間加熱した場合には、コンブから出汁へ70%程度のヨウ素が移行するが、一般に行われる水を用いての出汁調製、あるいは短時間加熱での出汁調製の場合は、コンブから出汁へのヨウ素移行は最大で50%までと考えられる。

長時間コンブを煮込んで調製される塩昆布や佃煮類のヨウ素濃度は未調理の乾燥コンブの約10%であった。長時間煮込むことに

より、コンブ中ヨウ素の大半が煮汁に逸脱したと考えられる。したがって、塩昆布や佃煮類は連日10g以上の摂取でなければ、ヨウ素過剰摂取につながることはないと思われる。

収集した乾燥コンブのヨウ素濃度は平均で4.82 mg/gだった。2006年の日本の世帯当たり年間コンブ消費量は、いわゆる乾物換算で450gであると報告されている<sup>8)</sup>。同年の1世帯当たりの平均人数は2.65人であるから<sup>13)</sup>、日本人1人当たりのコンブ消費量は $450/365/2.65 = 0.465$  g/dと算定できる。そして市販されている乾物コンブには約10%の水分が含まれていることを考慮すると、日本人のコンブからの平均的なヨウ素摂取量は、コンブ中のヨウ素をすべて摂取したとして $4.82 \times 0.465 \times 0.9 = 2.0$  mg/dとなる。しかし、塩昆布や佃煮にしたコンブのヨウ素濃度は未調理のもの10分の1であったこと、コンブ出汁には長時間加熱をしたときのみヨウ素が溶出すること、さらに出汁をすべて摂取しない場合もあることを考慮すれば、実際に日本人1人がコンブから摂取するヨウ素は平均値として1 mg/dに達していない可能性が高いと考えられる。したがって、日本人にコンブ摂取に起因するヨウ素過剰障害が認められないのは、ほとんどの日本人のヨウ素摂取量が食事摂取基準におけるヨウ素のULである3 mg/g<sup>3)</sup>を明らかに下回り、アメリカ/カナダの食事摂取基準が設定するUL 1.1 mg/d<sup>9)</sup>をも下回っているからではないかと想像する。

以上のことから、出汁として摂取する、あるいは塩昆布や佃煮などの長時間煮るという調理を経たものを摂取するなど、伝統的なコンブの摂取法であれば、コンブを原因とするヨウ素過剰摂取が起こることはないと思

われる。しかし、これら以外の形式でコンブを日常的に摂取する場合にはヨウ素過剰摂取の起こる危険性があると判断する。たとえば、トロロコンブなどの名称で流通している削りコンブのヨウ素濃度は湿重量当たりでもすべて3 mg/gを上回っている。したがって、これを毎日1つまみ食べ続けることはULを超えるヨウ素摂取につながる危険性がある。さらに最近、市場に登場し、いわゆるスナック菓子の感覚で摂取するように設計された味付け昆布あるいは昆布チップなどの製品は、未調理の乾燥コンブと同程度のヨウ素を含有している。このような昆布菓子は大量に摂取する可能性があり、ヨウ素過剰摂取につながりやすいと危惧する。したがってこのような製品に関しては、ヨウ素含有量を明示し、連日に摂取することが健康上のリスクにつながることを表示させるなどの指導が必要と思われる。

#### E. 健康危機情報

特記する情報なし

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

なし

##### 2. 学会発表

Yoshida M, Shimono K: Iodine content in kombu (edible kelp) products consumed in Japan, 3rd International IUPAC Symposium on Trace Elements in Food, April 1st - 3rd, Rome, Italy, 2009 (予定)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許予定

なし

#### 2. 実用新案特許

なし

#### 3. その他

なし

#### H. 引用文献

- Zimmermann MB (端田寛子, 志村二三夫訳) (2007) ヨウ素とその欠乏による障害. 最新栄養学第9版 (Bowman BA, Russel RM eds. (翻訳監修, 木村修一, 小林修平)). 建帛社, 東京, 469-77.
- World Health Organization (2004) Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency, WHO, Geneva.
- 厚生労働省策定 (2005) 日本人の食事摂取基準 [2005年版], 第一出版, 東京, 189-93.
- Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, et al. (2007) Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* 17: 145-55.
- Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, et al. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* (2004) 79:231-7.
- Suzuki M, Tamura T Iodine intake of Japanese male university students: Urinary iodine excretion of sedentary and physically

- active students and sweat iodine excretion during exercise. *J Nutr Sci Vitaminol* (1985) 31, 409-15.
7. Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, et al. Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol* (1986) 32: 487-95.
  8. Nagataki S (2008) The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweed is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 18: 667-8.
  9. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. (2001) Iodine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academy Press, Washington DC. 258-89.
  10. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, et al. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* (2005) 81, 840-4.
  11. Matsubayashi S, Mukuta T, Watanabe H, et al. Iodine-induced hypothyroidism as a result of excessive intake of confectionery made with tangle weed, Kombu, used as a low calorie food during a bulimic period in a patient with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* (1998) 3, 50-2.
  12. Dawczynski C, Schäfer U, Leiterer M, et al. Nutritional and toxicological importance of macro, trace, and ultra-trace elements in algae food products. *J Agric Food Chem* (2007) 55, 10470-5.
  13. 厚生統計協会 (2007) 国民衛生の動向 2007年版, 厚生統計協会, 東京.



表1. 食用海藻類のヨウ素濃度

海藻	n	ヨウ素濃度 (mg/g dry weight)
コンブ類	8	4.82 (2.42~9.39)
ワカメ	2	0.39 (0.30~0.47)
アマノリ	1	0.22
ヒジキ	1	1.1
モズク	1	1.31
アオサ	1	0.17

値は平均値（最小値～最大値）を示す。

表2. コンブのヨウ素濃度 (mg/g dry weight) の種類別比較

種類	濃度
マコンブ <i>Laminaria japonica</i>	4.24
エナガオニコンブ* <i>Laminaria diabolica</i>	5.6
リシリコンブ <i>Laminaria ochotensis</i>	2.42
ミツイシコンブ** <i>Laminaria angustata</i>	3.07
ガゴメコンブ <i>Kjellmaniella crassifolia</i>	4.58

\*別名, ラウスコンブ

\*\*別名, ヒダカコンブ

マコンブのみ2試料の平均値, 他は1試料の値。

表3. コンブ食品中のヨウ素濃度

食品	n	ヨウ素濃度 (mg/g dry weight)
塩昆布	1	0.28
つくだ煮	5	0.36 (0.29~0.42)
削り昆布*	3	6.09 (4.01~8.89)
昆布茶	1	0.24
昆布菓子類		
昆布飴	1	0.2
酢昆布	2	2.63 (2.10~3.17)
味付け昆布**	3	5.16 (1.54~8.31)
昆布チップ***	1	3.69

\*商品名, とろろ, またはおぼろ昆布など

\*\*乾燥昆布の小片に調味料や塩で味付けし, そのまま食する形態のもの

\*\*\*乾燥昆布の小片を油で揚げたもの

値は平均値（最小値～最大値）を示す。

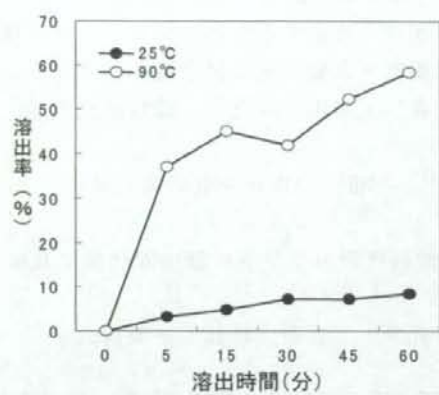


図1. 乾燥コンブから水または熱水へのヨウ素の溶出

平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明－

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

### Ⅲ. 分担研究者の報告書

#### 4. 緑茶飲料摂取がラットの鉄栄養状態に及ぼす影響

分担研究者 吉田 宗弘 関西大学 教授

#### 研究要旨

ラットに緑茶飲料を投与し、茶成分の鉄栄養に及ぼす影響を検討した。Wistar系雄ラット18匹を3群に分け、1群（対照群）には、AIN93G 飼料（鉄濃度35 ppm、クエン酸鉄として添加）、他の2群には AIN93G 飼料1 kgに市販のペットボトル入り緑茶飲料または高カテキン緑茶飲料を400 mLの割合で添加した飼料を与えて4週間飼育した。ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、血清不飽和鉄結合能、トランスフェリン飽和率には群間の差を認めなかったが、血清フェリチン濃度は緑茶飲料を投与した2つの群が対照群に比較して低値であり、とくに高カテキン緑茶投与群では有意な低下となった。肝臓と小腸の鉄濃度は有意ではないものの、対照群、緑茶飲料投与群、高カテキン緑茶投与群の順に値が減少した。また、脛骨中鉄濃度は緑茶飲料を投与した2つの群が対照群に比較して明らかな低値を示した。しかし、腎臓の鉄濃度は、高カテキン緑茶投与群、緑茶投与群、対照群の順に値が低下しており、他の組織とは逆の結果を示した。以上より、緑茶飲料の摂取は貯蔵鉄を減少させることによって鉄栄養に影響を及ぼすため、鉄欠乏のリスクのある場合には、その摂取に注意する必要があると判断された。また、腎臓の鉄濃度が緑茶飲料投与によって増加したことから、茶成分の鉄栄養に及ぼす影響として、吸収抑制だけでなく排泄促進を考慮する必要があると考えられた。



## A. 目的

茶はコーヒーとともに世界中で嗜好されている飲料である。近年では緑茶に含有されるカテキン類の健康効果に注目が集まっており、意図的にカテキン濃度を高めた緑茶飲料が販売されている。一方、茶に含有されるカテキン類は、タンニンと呼ばれる成分と同じであり、鉄をはじめとするミネラル類の吸収を抑制するといわれており、栄養学の教科書では、茶の飲用は、ミネラル栄養にとってはマイナスの影響が強いとされてきた。

このため、貧血治療に用いる鉄剤を茶浸出液で服用することは禁忌とされている。たしかに、臨床で多用されている徐放性鉄剤の吸収は緑茶浸出液の飲用によって低下することが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、硫酸第一鉄剤やクエン酸鉄剤を用いた研究では、緑茶浸出液の鉄吸収に及ぼす影響は認められていない<sup>2,3)</sup>。鉄は消化管内でタンニン類と結合し、不溶性となった場合に吸収率が低下するが、クエン酸やビタミンCが共存すると、その結合は阻害される可能性がある。また、口腔内でタンニン類と鉄が結合しても、胃のpHが十分低ければ、その結合は解離すると考えられる。したがって、鉄剤を茶浸出液で服用した場合の影響は、共存物、および鉄剤服用と食事との時間的關係によって変化すると考えられる。

一方、英国における研究は、小学校就学前の幼児において、紅茶の飲用量と血清フェリチン濃度との間に弱い負の相関のあることを報告している<sup>4)</sup>。しかし、英国の食事摂取調査は、紅茶を飲用する幼児では、鉄とビタミンCの摂取が有意に少ないこと

を指摘しており、紅茶が直接的に鉄の有効性を低下させるのではない可能性も高い<sup>5)</sup>。また、米国における研究では、50~750 mLの茶を飲用する習慣のある母親から出生した乳児では、小赤血球性貧血の有病率が有意に高いことが認められている<sup>6)</sup>。

高齢者を対象にした研究においても、紅茶の飲用量と平均赤血球容積との間に負の相関のあることが認められている<sup>7)</sup>。さらに、40歳以上の日本人男性を対象とした研究でも、緑茶の飲用量の増加が血清フェリチン濃度の低下を起こすことが見いだされている<sup>8)</sup>。しかし一般成人を対象とした研究では、茶の飲用量と鉄栄養状態との間に関連性を認めないという結果の方が多い。たとえば、32~66歳の中国人女性を対象とした研究は、鉄栄養状態と緑茶飲用量との間にいかなる関連も認めていない<sup>9)</sup>。先の英国の食事摂取調査が示すように、茶の飲用量と鉄やビタミンCの摂取量との関連を検討する必要があると思われる。

以上のような研究結果を総括したNelsonとPoulterは、少なくとも先進国において、鉄の摂取が十分な成人では、茶の飲用が鉄の栄養状態を低下させるという明確な証拠はなく、鉄欠乏のリスクを持つヒトにおいて、茶を食間に飲用する、または食後1時間控えることで十分であるとしている<sup>10)</sup>。

このように茶の飲用の鉄栄養に及ぼす影響は曖昧である。しかし、日本の成人女性の4人に1人が貧血状態にあるという現状<sup>11)</sup>、さらに近年のカテキン強化緑茶飲料(高カテキン緑茶)の消費拡大を考慮すると、茶飲用と鉄栄養の関連を正しく評価することは、日本人の鉄栄養においてきわめて重

要といえる。以上より、本研究では、ラットに緑茶飲料を摂取させ、鉄栄養に関する血液検査項目と組織中鉄濃度を測定することにより、茶飲用の鉄栄養状態に及ぼす影響を検討した。

## B. 実験方法

### 1. 実験動物の飼育

4週齢のWistar系雄ラット18匹を3群に分け、1群(対照群)には、AIN93G 飼料(鉄濃度 35 ppm, クエン酸鉄として添加)、他の2群には AIN93G 飼料1 kgに市販のペットボトル入り緑茶飲料または高カテキン緑茶飲料を400 mLの割合で添加した飼料を与えて4週間飼育した。なお、飲料の総フェノール濃度(mgカテキン当量/mL)は次のとおりだった。緑茶飲料, 0.78; 高カテキン緑茶, 2.97。飼育期間終了後に血液、肝臓、腎臓、小腸、脛骨を採取して種々の測定に供した。

なお本実験は、関西医科大学実験動物倫理委員会の承認を受けて実施した。

### 2. 分析

採取した臓器の約1 gを10 mLの濃硝酸を用いて湿式灰化した。灰化後の溶液を水で一定量にメスアップし、鉄および亜鉛濃度をフレイム式原子吸光法で測定した。

血液は日本医学研究所に委託して、血球計算と血清生化学検査を行った。

## C. 結果

飼育期間中のラットの体重増加量には、群間の差を認めなかった。また、解剖後の臓器重量にも群間に差はなく、緑茶飲料投与の影響を認めなかった。さらに、血清の

総タンパク質、尿素窒素、中性脂肪、総コレステロール、グルコース濃度、および、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素活性と $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性値にも群間に差を認めなかった。

表1に、血液検査項目中で、鉄栄養状態の指標となる項目の測定結果をまとめた。ヘモグロビン、ヘマトクリット、血清鉄、血清不飽和鉄結合能、トランスフェリン飽和率には群間の差を認めなかったが、血清フェリチン濃度は緑茶飲料を投与した2つの群が対照群に比較して低値であり、とくに高カテキン緑茶投与群では有意な低下となった。

表2に、肝臓、腎臓、小腸、および脛骨中の鉄濃度をまとめた。肝臓と小腸の鉄濃度は有意ではないものの、対照群、緑茶飲料投与群、高カテキン緑茶投与群の順に値が減少することを認めた。また、脛骨中鉄濃度は緑茶飲料を投与した2つの群が対照群に比較して明らかな低値を示した。しかし、腎臓の鉄濃度は、高カテキン緑茶投与群、緑茶投与群、対照群の順に値が低下しており、他の組織とは逆の結果を示した。

なお、亜鉛濃度に関しては、いずれの組織においても群間に差を認めなかった。

## D. 考察

今回の飼料1 kgに対して400 mLという緑茶飲料の投与量は、ヒトの食事量(乾燥重量換算で約500 g/d)を考えると1日200 mLに相当するため、やや少ない印象があるが、連日の摂取量という視点に立つと、



妥当な範囲と判断できる。

生体内の鉄は、ヘモグロビンなどの積極的な役割をもつ機能鉄と、トランスフェリンによって運搬される鉄、およびフェリチンなどの貯蔵鉄に分類される。今回の、血清フェリチン、および、腎臓を除く組織の鉄濃度の測定結果は、緑茶飲料、とくに高カテキン緑茶飲料の投与がラットの貯蔵鉄を減少させたことを意味している。したがって、緑茶の飲用が鉄の栄養状態に影響を及ぼすことは明らかといえる。しかし、ヘモグロビン濃度と血清鉄濃度に各群間で差が生じなかったことは、茶成分の作用が軽微であるため、緑茶飲用の鉄栄養に及ぼす影響が機能鉄や運搬鉄には及ばず、貯蔵鉄を減少させるにとどまることを示しており、十分量の鉄摂取が保たれている場合には、緑茶飲料摂取の鉄栄養に及ぼす影響は、現実の問題としては無視できるのかもしれない。

今回の緑茶飲料群におけるカテキン類を含む総フェノール化合物の飼料中濃度は数100 mg/kgであり、鉄濃度(35 mg/kg)よりも明らかに高い。目的のところでも述べたように、茶の飲用が鉄栄養を低下させる機構として、カテキン類が鉄と結合してその吸収性を低下させることがいわれている。したがって、飲料投与群において貯蔵鉄が減少したことは、これらの群において鉄の吸収量が少なかったことを意味し、カテキン類による鉄吸収抑制という仮説を裏付けるものといえる。しかし、貯蔵鉄量の減少は、吸収鉄量の低下以外に、排泄鉄量の増加によっても起こる。腎臓の鉄濃度が緑茶飲料投与によって増加したのは、緑茶成分

が腎臓における鉄の排泄に影響を及ぼしたことを示すのかもしれない。茶成分、とくにカテキン類に関しては、ミネラル吸収抑制作用のみが指摘されてきたが、これらが体内に取り込まれた場合に、ミネラル類を吸着して排泄を促進する可能性も考慮する必要があるのかもしれない。

無機鉄は2価カチオンの状態で吸収されることから、消化管吸収において同じ2価カチオンの亜鉛の吸収と拮抗する。このことから緑茶飲料摂取の影響が亜鉛の栄養状態に及ぶ可能性を考えたが、組織中の亜鉛濃度に各群間で差がなかったことから、茶成分(おそらくカテキン類)に影響を受けるのは鉄のみであると考えられる。

最後に、繰り返しになるが、今回の結果は、茶の飲用の鉄栄養に及ぼす影響は存在するが、軽微であり、鉄の摂取量が十分であれば、あまり気にする必要はないとしたNelsonとPoulterの指摘<sup>10)</sup>を支持するものと判断する。ただし、日本人の相当数が鉄欠乏の状態にあること<sup>11)</sup>を考慮すると、鉄栄養の立場からは、食事中の大量の茶の飲用は控えるのが賢明と述べざるをえないだろう。

#### E. 健康危機情報

特記する情報なし。

#### F. 研究発表

##### 1. 発表論文

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を