

図2 肝臓におけるビタミンのK作用

ビタミン K の作用 (図 2)

ビタミン K の最も基本的作用は、酵素 γ -carboxylase (GGCX) の補酵素として働くことである。GGCX は肝臓において、血液凝固因子のうち II (プロトロンビン; 図中では PT)・VII・IX・X 因子のグルタミン酸残基 (Glu) に、新たにカルボキシル基を導入して γ -カルボキシルグルタミン酸 (Gla) 残基に変える。これらの因子は Gla 型になってカルシウムイオン結合能を獲得し、凝固因子としての作用を発揮する。ビタミン K は補酵素として作用すると酸化されるが、ビタミン K サイクルによって還元され、何度も再利用される。抗凝固剤のワルファリンは、このサイクルの阻害が作用機構である。

近年、肝臓以外での重要性を示す報告が相次いでいる。GGCX によって Gla 化されるたんぱく質は、凝固因子以外にも多数存在する。オステオカルシンは、骨基質たんぱく質としてはコラーゲンに次いで多いものであるが、ビタミン K を補

酵素として、GGCX によって Gla 化される。また、matrix Gla protein (MGP) は血管・骨に存在する Gla たんぱく質であり、血管の石灰化抑制因子である。さらに MK に関しては、核内受容体 SXR を介する作用も報告されている。

ビタミン K と骨折の関連 (疫学研究)

疫学調査から、骨折予防におけるビタミン K の意義を示す論文がいくつか報告されている。ビタミン K 摂取量によって対象者を 4 群に分けて分析したところ、ビタミン K 摂取量の最も高かった群の骨折リスクは、最も低かった群のリスクの半分以下であった³⁾。また、骨密度低下によって大腿骨頸部骨折のリスクは 2.4 倍、骨におけるビタミン K 作用不足の指標である血清 ucOC (undercarboxylated osteocalcin; Gla 化されていないオステオカルシン) 濃度高値によって 1.9 倍に増加し、骨密度低下と ucOC 高値の両方を有する例では、骨折のリスクは 5.5 倍にも上昇することが報

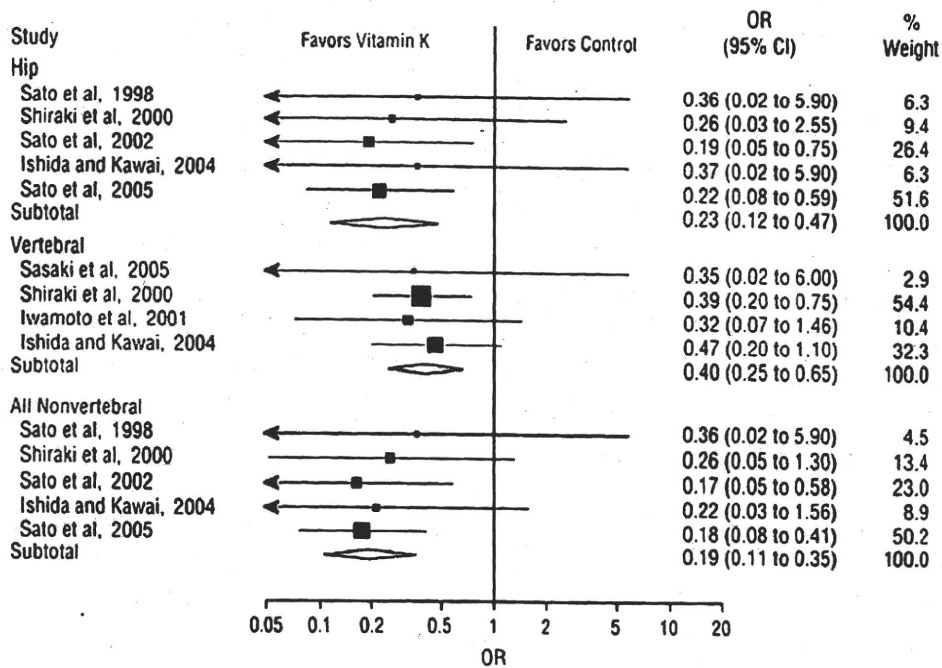


図3 ビタミンK治療による骨折抑制(メタアナリシス)

(Cockayne S, et al : Vitamin K and the Prevention of Fractures. Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Control Trials. Arch Intern Med 166 : 1256-1261, 2006)

告され、このことは、ucOC 高値すなわち骨におけるビタミンKの作用不足は、骨密度とは独立した骨折の危険因子であることを示す⁴⁾。

ビタミンKによる骨折の抑制 (介入試験)

白木は、241例の骨粗鬆症患者をランダムに、ビタミンK₂ 45mg/day 投与と対照群に割り付けて2年間フォローしたところ、ビタミンK₂投与群においては、ucOCが低下し、骨密度低下が防止され、さらに新規骨折発生が有意に減少した⁵⁾。ビタミンK介入による骨折抑制に関しては、すでにメタアナリシスが発表されており、著明な骨折抑制効果が報告されている⁶⁾(図3)。これは主に、45mgのビタミンK₂に関するものであるが、最近5mgのビタミンK₁による骨折発生抑制効果も報告されている⁷⁾。

最近わが国において、ビタミンK₂による骨折

抑制効果を検証する大規模調査、OF (Osteoporosis Fracture) Studyの結果が発表された⁸⁾。対象例全体では、椎体骨折の新規発生は、ビタミンK₂投与群で抑制されたとはいえないが、椎体骨折数5個以上を有する群においては有意の抑制が見られ、身長低下の抑制は、75歳以上・閉経後30年以上・椎体骨折数5個以上の群で見られた。

ビタミンKによる骨折抑制作用の指標

骨強度は、骨密度と骨質の両者によって規定されるが、ビタミンKは、骨密度を顕著に増加させる薬剤ではない。臨床的に骨密度を指標として薬効判定を行うことは困難であり、それ以外の評価指標が必要である。骨質の面から考えざるを得ないが、現時点では、非侵襲的に骨質を簡便に評価する機器はない。Knapenらは、DXA法を用いて骨密度を測定するとともに骨強度の指標を算

出し、ビタミンKは、骨強度指標を改善すると報告している⁹⁾。

しかしこの方法も、実地臨床において患者の評価に用いるのは、なお困難であり、血液・尿検査による評価ができれば、より現実的である。血中ビタミンK濃度測定を実地に用いるのは困難であり、臨床的にはビタミンK不足によって血液中濃度が変化する物質を測定して、これを代替マーカーとするのが現実的であり、それがucOCである。

最近、血清ucOCの簡便な測定キットが発売・保険収載され、実際に臨床現場で用いられるようになった(三光純薬, ピコルミ ucOC)。白木らは、このキットを用いた場合のカットオフ値を4.5 ng/mLとし、5.5 ng/mL以上では骨折のリスクが増大したと報告している¹⁰⁾。津川らは、日本人の健常女性396名を対象とした報告において、血清ucOC濃度は血漿ビタミンK₁およびMK-7濃度と有意な関係を認めている¹¹⁾。

ごく最近白木らは、ビタミンK投与によって、骨形成マーカーが増加し、代謝回転を促進することを報告しており、ビタミンKの効果判定において、新たな指標となる可能性がある¹²⁾。

ビタミンKの効果の不均一性

ビスフォスフォネートやSERMに比べると、ビタミンKの有効性に関しては、報告ごとのばらつきが大きい。有効性を示したメタアナリシス⁶⁾に対しても異論がある。その原因は、現時点ではまだ明らかではないが、いくつかの要因が考えられる。

GGCXには遺伝子多型があり、それによって、酵素活性が異なることが報告されている¹³⁾。

またビタミンである以上、欠乏者に対しては、

より大きな効果を発揮することは考えられる。佐藤らは、アルツハイマー病女性患者に対し、ビタミンK₂・D₂・カルシウム補給を行ったところ、非椎体骨折の発生が著しく抑制されたと報告している¹⁴⁾。上記OF Studyの結果⁸⁾も、複数骨折を有する重症例にビタミンK₂が有効というよりは、これらの例は高齢の、ビタミン欠乏の頻度が高いと考えられる例であり、ビタミンK欠乏例に対しては、骨折予防効果が明らかに認められると解釈されるのかもしれない(著者私見)。

骨粗鬆症治療におけるビタミンKの位置づけ

「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年版)」において、ビタミンKは、骨密度：わずかではあるが増加効果がある(グレードB)、椎体骨折：椎体骨折を防止するとの報告がある(グレードB)、非椎体骨折：非椎体骨折を防止するとの報告がある(グレードB)、(総合評価：グレードB)となっており¹⁵⁾、さらに「骨密度の増加を介さない骨折予防効果が期待される。疫学的データもビタミンK₂による骨折予防効果を支持するものの、さらに骨折やQOLをエンドポイントとした前向き研究が望まれる」との付記がある。

ビタミンKは、ビスフォスフォネートなどの骨吸収抑制剤とはまったく異なる機構で作用する薬剤であり、単剤での投与だけではなく、併用による効果も期待される。現在、A-TOP研究会によるJOINT-03プロジェクトにより、リセドロネートとの併用効果に関する研究が進行中である。

また、ビタミンK治療の医療経済評価についての大部な論文も最近発表されているが、現時点でのエビデンスでは、判断困難のようである¹⁶⁾。

文 献

- 1) Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al: Conversion of phylloquinone (Vitamin K₁) into menaquinone-4 (Vitamin K₂) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 283: 11270-11279, 2008.

- 2) Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyák K, et al : Vitamin K - containing dietary supplements : comparison of synthetic vitamin K₁ and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 109 : 3279-3283, 2007.
- 3) 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* 71 : 1201-1208, 2000.
- 4) Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al : Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women : the EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 719-724, 1997.
- 5) Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al : Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 15 : 515-521, 2000.
- 6) Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al : Vitamin K and the prevention of fractures : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166 : 1256-1261, 2006.
- 7) Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al : Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial) : a randomized controlled trial. *PLoS Med* 5(10) : e196, 2008.
- 8) Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al : Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study) : a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *J Bone Miner Metab* 27 : 66-75, 2009.
- 9) Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C : Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 18 : 963-972, 2007.
- 10) 白木正孝, 青木長寿, 山崎典美ほか : 電気化学発光免疫法による血清中低カルボキシル化オステオカルシン (ucOC) 測定キットの臨床的有用性の検討—カットオフ値の設定と骨粗鬆症患者におけるビタミン K₂ 剤選択時の有用性の検討—. *医学と薬学* 57 : 537-546, 2007.
- 11) Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al : Vitamin K status of healthy Japanese women : age-related vitamin K requirement for gamma-carboxylation of osteocalcin. *Am J Clin Nutr* 83 : 380-386, 2006.
- 12) Shiraki M, Itabashi A : Short-term menatetrenone therapy increases gamma-carboxylation of osteocalcin with a moderate increase of bone turnover in postmenopausal osteoporosis : a randomized prospective study. *J Bone Miner Metab* 27 : 333-340, 2009.
- 13) Kinoshita H, Nakagawa K, Narusawa K, et al : A functional single nucleotide polymorphism in the vitamin-K-dependent gamma-glutamyl carboxylase gene (Arg325Gln) is associated with bone mineral density in elderly Japanese women. *Bone* 40 : 451-456, 2007.
- 14) Sato Y, et al : Menatetrenone and vitamin D₂ with calcium supplements prevent nonvertebral fracture in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone* 36 : 61-68, 2005.
- 15) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2006年版) ライフサイエンス出版. 2006 (医療情報サービス Minds から読むことができる http://minds.jcqhcc.or.jp/stc/0046/1/0046_G0000129_GL.html)
- 16) Stevenson M, Lloyd-Jones M, Papaioannou D : Vitamin K to prevent fractures in older women : systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 13(45) : 1-134, 2009.

Original Article

Tissue accumulation and urinary excretion of chromium in rats fed diets containing graded levels of chromium chloride or chromium picolinate

Munehiro Yoshida^{1,2}, Erika Hatakeyama¹, Ryota Hosomi¹, Selji Kanda³,
Toshimasa Nishiyama³ and Kenji Fukunaga^{1,2}

¹Laboratory of Food and Nutritional Sciences, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University, Yamate 3-3-35, Suita, Osaka 564-8680, Japan

²Organization for Research and Development of Innovative Science and Technology, Kansai University, Yamate 3-3-35, Suita, Osaka 564-8680, Japan

³Department of Public Health, Kansai Medical University, Fumizono 10-15, Moriguchi, Osaka 570-8506, Japan

(Received February 26, 2010; Accepted March 26, 2010)

ABSTRACT — To attempt a risk assessment of the excess intake of trivalent chromium (Cr), tissue Cr accumulation and urinary Cr excretion were examined in weanling rats fed experimental diets containing graded levels of Cr chloride (CrCl₃) or Cr picolinate (CrPic). Thirty-six male weanling 4-weeks-old Wistar rats were divided into six groups and fed a casein-based semi-purified diet (Cr content: < 0.02 µg/g) supplemented with 1, 10, or 100 µg Cr/g as CrCl₃ or CrPic for 28 days. Among the experimental groups, no significant difference was observed in body weight; however, supplementation of 100 µg Cr/g to the diets caused a significant low liver weight irrespective of the chemical species of Cr. Activities of serum aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase were significantly elevated in rats given CrPic at 100 µg Cr/g. In the liver, kidney and femur, Cr accumulation increased with elevation of the dietary Cr level. No influence of the difference in the chemical species of supplemented Cr was observed in the liver and kidney, but CrCl₃ caused significantly higher Cr accumulation than CrPic in the femur of rats given 100 µg Cr/g. Daily urinary Cr excretion elevated with the increase of the dietary Cr level. Rats given CrPic showed significantly higher daily urinary Cr excretion than those given CrCl₃, particularly at a dietary Cr level of 100 µg/g. The rate of urinary Cr excretion in rats given CrPic was constant, irrespective of the dietary Cr level, but that of rats given CrCl₃ fell with the increase of the dietary Cr level. These results indicate that the lowest adverse effect level of dietary Cr is less than 100 µg/g, irrespective of the chemical species of Cr.

Key words: Trivalent chromium, Chromium chloride, Chromium picolinate, Excess intake, The lowest observed adverse effect level (LOAEL)

INTRODUCTION

Trivalent chromium (Cr) is an essential trace element for human and animal nutrition (Mertz, 1993) and enhances insulin function in the form of a low molecular weight Cr binding substance (LMWCr), called chromodulin (Vincent, 2004). Severe Cr deficiency induces impaired glucose tolerance and is believed to increase the risk for diabetes (Mertz, 1969). Since a high dose (200 to 1,000 µg/day) of Cr improved glycemia among patients with diabetes (Lamson and Plaza, 2002; Rabinovitz,

2004), some healthy people take a Cr supplement, expecting an improvement of lipid or glucose metabolism. Cr chloride (CrCl₃), Cr nicotinate, and Cr picolinate (CrPic) are used as formulations of trivalent Cr. Among these, CrPic is designed to improve absorption (Evans and Pouchnik, 1993) and is the most common Cr supplement. In the U.S., manufacturers and sellers of Cr supplements ardently promote the benefits of Cr in the prevention and treatment of type 2 diabetes, dyslipidemia, and cardiovascular disease. As a result, estimated sales of Cr supplements to consumers were about \$150 million in

Correspondence: Munehiro Yoshida (E-mail: hanmyou4@kansai-u.ac.jp)

2008, exceeding those of calcium supplements (Nutrition Business Journal, 2009).

In spite of the general public's acceptance of Cr supplements, the scientific basis of the protective efficacy of Cr against disease, including diabetes, is weak. In a systematic review of the effect of Cr supplementation at 200 to 1,000 $\mu\text{g}/\text{day}$ on glucose metabolism and lipid levels, it was concluded that no significant effect of Cr on lipid or glucose metabolism was found in people without diabetes (Balk *et al.*, 2007). In contrast, excess intake of trivalent Cr can possibly have adverse effects on humans and animals. In fact, several case reports pointed out the occurrence of adverse effects, including anemia, liver and kidney dysfunctions, or muscle cramps due to the ingestion of CrPic at 200 to 1,000 $\mu\text{g}/\text{day}$ (Wasser, 1997; Martin and Fuller, 1998; Wani *et al.*, 2006). However, the possibility that other supplements or drugs ingested concomitantly are associated with these symptoms cannot be excluded in these cases and there are no available data giving clear information on the dose-response relationship between Cr and its adverse effects. Due to limited human data on the toxicity of trivalent Cr, many developed countries have not established a tolerable upper limit (UL) of Cr (Food and Nutrition Board of U.S., 2001; Scientific Committee on Food of European Commission, 2003; Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2009).

The Cr intake of Japanese adults was estimated to be about 120 $\mu\text{g}/\text{day}$ (Otsuka *et al.*, 2000). Since this estimated value far exceeds 25 to 40 $\mu\text{g}/\text{day}$, which is the recommended dietary allowance of Cr for Japanese adults (Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan, 2009), the possibility of dietary Cr deficiency in the general Japanese is extremely low. Thus, it is thought that the use of Cr supplements does not have benefits but rather adverse effects on healthy Japanese. In the present study, we examined urinary Cr excretion and Cr accumulation in the organs of weanling rats fed experimental diets containing graded levels of CrCl_3 or CrPic and attempted a risk assessment of the excess intake of trivalent Cr.

MATERIALS AND METHODS

Reagents

CrCl_3 (Cr (III) chloride hexahydrate) was purchased from Nacalai Tesque (Kyoto, Japan). CrPic (Cr (III) picolinate) was purchased from Tokyo Chemical Industry (Tokyo, Japan). The ingredients of animal diets were purchased from Oriental Yeast Co. (Tokyo, Japan). Cr standard solution (1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ as $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ in 0.1 M HNO_3), rhodium (Rh) standard (1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of as $\text{Rh}(\text{NO}_3)_2$ in

2 M HNO_3), distilled water (HPLC grade), and metal-free grade HNO_3 were purchased from Wako Pure Chemical Industries (Osaka, Japan).

Animal experiments

The experimental protocol was reviewed and approved by the Animal Ethics Committee of Kansai Medical University and followed the "Guide for the Care and Use of Experimental Animals" of the Prime Minister's Office of Japan. Experimental animals were fed in a room under a controlled 12 hr light (8:00 to 20:00) and dark cycle at a temperature of 23 to 24°C and humidity of 60%. The animals were given experimental diets and deionized water *ad libitum* during the entire experimental period.

Thirty-six male weanling 4-weeks-old Wistar rats were divided into six groups and fed a casein-based semi-purified basal diet (Cr content: < 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$) supplemented with 1, 10, or 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ of Cr as CrCl_3 or CrPic. The basal diet excluded CrCl_3 from the AIN93G diet (Reeves *et al.*, 1993). On the 23rd to 26th day after the start of feeding, urine samples were collected from all rats. After feeding for 28 days, the rats were anesthetized with sodium pentobarbital, blood was collected from the abdominal aorta, and the liver, kidney and femur were excised, washed with saline, blotted and weighed.

A part of each blood sample was transferred to a heparinized tube and subjected to hemoglobin determination. Serum was separated from the remainder of the blood and subjected to serum biochemical tests (total protein, albumin, triglyceride, total cholesterol, glucose, urea, iron, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT)). The hemoglobin measurement and serum biochemical tests were performed by a commercial service system (Japan Medical Laboratory, Osaka, Japan).

Analysis of Cr

Cr in the organ and urine samples was determined by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICPMS) using Rh as an internal standard. Up to 1 g of the liver, kidney or femur was heated with 5 ml of metal-free HNO_3 in a boiling water bath until the disappearance of insoluble components. The volume of the digest was made up to 25 ml with distilled water. One milliliters of urine was diluted with 9 ml of 0.1 M HNO_3 . Cr in the diluted digest and urine was directly nebulized to ICPMS. Details of the ICPMS operating condition for Cr determination were described previously (Yoshida *et al.*, 2008).

Histopathology

Liver samples were sectioned and the blocks obtained

Cr accumulation and excretion in rats given CrCl₃ or CrPic

were fixed in 4% formaldehyde. Tissues were embedded in paraffin, sectioned at a thickness of 5 µm, and stained with hematoxylin and eosin. A pathologist without knowledge of the animal treatment evaluated the sections.

Statistics

Experimental data were assessed by two-way analysis of variance (ANOVA). When the *F* value was significant ($p < 0.05$) in the Cr level, the Scheffe multiple range test was performed to determine which pairs of the Cr levels were significantly different ($p < 0.05$). In addition, when the *F* value was significant ($p < 0.05$) in the interaction between the Cr level and Cr species, the Scheffe multiple range test was performed to determine which pairs of the means were significantly different ($p < 0.05$). These statistical tests were performed using a personal computer (eMac; Apple Computer, Cupertino, CA, USA) with operating system Mac OS 9.2 and statistical program package StatView-J version 5.0 (Abacus Concept, Berkeley, CA, USA).

RESULTS**Rat growth and organ weights**

Table 1 shows the body, liver and kidney weights of rats fed experimental diets containing 1 to 100 µg/g of Cr as CrCl₃ or CrPic for 28 days. Among the experimental groups, no significant difference was observed in the body weight; however, supplementation of 100 µg Cr/g to the diets caused a significantly lower liver weight. In the kidney weight, rats fed diet containing 100 µg Cr/g as CrPic tended to show lower values compared to other groups of rats.

Serum biochemical tests and histopathology of liver

Table 2 shows serum AST and ALT activities in rats fed experimental diets. Dietary supplementation with CrPic at a level of 100 µg Cr/g significantly elevated these serum transaminase activities. In spite of the elevation of AST and ALT activities, no hepatic histopathological changes were observed even in rats fed a diet containing CrPic at 100 µg Cr/g.

No significant difference was observed among experimental groups in the hemoglobin level and serum biochemical tests, except for transaminase activities.

Cr in organs

Table 3 summarizes Cr concentration in the liver, kidney and femur. In all organs examined, Cr accumulation increased dependently on the dietary Cr level. No influ-

ence of differences in the chemical form of supplemented Cr was observed in the liver and kidney, but was manifested in the femur; CrCl₃ caused significantly higher Cr accumulation than CrPic in the femur of rats fed diets containing 100 µg Cr/g.

Urinary Cr excretion

Table 4 shows the urinary Cr excretion of rats fed the experimental diets. Daily urinary Cr excretion elevated with the increase of the dietary Cr level. Differences in the chemical form of dietary Cr markedly influenced urinary Cr excretion. Rats given CrPic showed significantly higher daily urinary Cr excretion than those given CrCl₃, particularly at a dietary Cr level of 100 µg/g. In rats given CrPic, the rate of urinary Cr excretion was constant (1.36 to 1.52%) irrespective of the dietary Cr level. On the other hand, the rate of urinary excretion fell with increased dietary Cr in rats given CrCl₃.

DISCUSSION

In the present study, dietary Cr supplementation decreased liver weight at 100 µg/g, irrespective of the chemical species. Since a difference between CrCl₃- and CrPic-loading was not observed in the hepatic Cr accumulation, the decrease must be associated with the accumulated Cr. Because no histopathological changes were detected, the decrease may not be a disease change. Nevertheless, it can be said that trivalent Cr inhibits liver growth.

In addition to the lowered liver weight, rats fed diets supplemented with CrPic at 100 µg Cr/g showed elevated serum transaminase activities. It has been reported that CrPic causes liver dysfunction in human and animals (Cerulli *et al.*, 1998; Bagchi *et al.*, 2002), and picolinate induces apoptosis in several types of cultured cells (Ogata *et al.*, 2000). Thus, it can be concluded that CrPic impairs liver cells by a mechanism different from CrCl₃.

Cr accumulation in the organs and urinary Cr excretion rose with increased dietary Cr and no difference with the chemical form of supplemented Cr was observed in hepatic and renal Cr accumulation. However, administration of CrPic caused lower femur Cr accumulation and higher urinary excretion than that of CrCl₃ at a dietary Cr level of 100 µg/g. On the other hand, while the rate of urinary Cr excretion of rats given CrPic was constant irrespective of the dietary Cr level, that of rats given CrCl₃ decreased with the increase of the dietary Cr level. In several organs, LMWCr is estimated to exist as the apo form (Yamamoto *et al.*, 1987). After the intake of a large dose of Cr, apoLMWCr probably binds to Cr and carries it into

Table 1. Effect of dietary Cr administration on body, liver and kidney weights of growing rats

Dietary Cr level ($\mu\text{g/g}$)	Body weight (g)		Liver weight (g/100 g body weight)		Kidney weight (g/100 g body weight)	
	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic
1	246 \pm 5	243 \pm 5	4.63 \pm 0.16	4.71 \pm 0.15	0.79 \pm 0.01	0.78 \pm 0.03
10	252 \pm 8	242 \pm 5	4.46 \pm 0.10	4.59 \pm 0.20	0.81 \pm 0.03	0.80 \pm 0.02
100	246 \pm 3	244 \pm 4	4.14 \pm 0.09	4.01 \pm 0.08	0.78 \pm 0.04	0.71 \pm 0.02
Two-way ANOVA followed by the Scheffe multiple range test						
CrCl ₃ vs. CrPic	NS		NS		NS	
Cr level	NS		$p < 0.001$		NS	
1 $\mu\text{g/g}$ vs. 10 $\mu\text{g/g}$	-		NS		-	
1 $\mu\text{g/g}$ vs. 100 $\mu\text{g/g}$	-		$p < 0.001$		-	
10 $\mu\text{g/g}$ vs. 100 $\mu\text{g/g}$	-		$p = 0.009$		-	
Interaction	NS		NS		NS	

Means \pm S.E.M. (n = 6).**Table 2.** Effect of dietary Cr administration on serum AST and ALT activities in growing rats

Dietary Cr level ($\mu\text{g/g}$)	AST (IU/ml)		ALT (IU/ml)	
	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic
1	102 \pm 3 ^a	107 \pm 2 ^a	43 \pm 4 ^a	39 \pm 3 ^a
10	83 \pm 6 ^a	102 \pm 4 ^a	42 \pm 3 ^a	43 \pm 3 ^a
100	95 \pm 3 ^a	179 \pm 19 ^b	35 \pm 3 ^a	63 \pm 4 ^b
Two-way ANOVA				
CrCl ₃ vs. CrPic	$p < 0.001$		$p = 0.004$	
Cr level	$p < 0.001$		$p = 0.030$	
Interaction	$p < 0.001$		$p < 0.001$	

Means \pm S.E.M. (n = 6). Values in the same parameter not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

the urine (Wada *et al.*, 1983). Accordingly, the decreased urinary excretion rate of Cr in rats given large amounts of CrCl₃ indicates that excess Cr saturates the urinary Cr excretion process *via* LMWCr. Thus, not Cr absorption but Cr excretion is thought to be higher in rats given CrPic than given CrCl₃. Picolinic acid increases urinary excretion as well as absorption of zinc and results in the increased turnover of endogenous zinc (Seal and Heaton, 1985). Similarly to zinc, Cr excretion may have been accelerated by picolinate, resulting in low Cr accumulation in the femur.

Anderson *et al.* (1997) observed no change of body, liver and kidney weights as well as serum biochemical tests, including transaminase activities in weanling rats fed diets supplemented with CrCl₃ or CrPic up to 100 μg Cr/g, and emphasized the lack of toxicity of trivalent Cr. In addition, they observed that rats consuming CrPic-supplemented diets had several-fold higher Cr concentrations in both the liver and kidney than those fed CrCl₃, and concluded that the absorption of CrPic was higher than CrCl₃. The reason for the inconsistency between the studies of Anderson *et al.* (1997) and ours could not be sufficiently

Cr accumulation and excretion in rats given CrCl₃ or CrPic**Table 3.** Cr concentration in organs of growing rats fed experimental diets containing graded level of CrCl₃ or CrPic

Dietary Cr level ($\mu\text{g/g}$)	Liver ($\mu\text{g/g}$)		Kidney ($\mu\text{g/g}$)		Femur ($\mu\text{g/g}$)	
	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic
1	0.46 \pm 0.11	0.31 \pm 0.03	0.04 \pm 0.02	0.03 \pm 0.01	0.03 \pm 0.01 ^a	0.03 \pm 0.01 ^a
10	0.87 \pm 0.01	0.85 \pm 0.04	0.12 \pm 0.01	0.11 \pm 0.01	0.16 \pm 0.02 ^a	0.17 \pm 0.01 ^a
100	1.86 \pm 0.21	1.96 \pm 0.24	0.81 \pm 0.22	1.00 \pm 0.11	1.79 \pm 0.20 ^c	0.61 \pm 0.06 ^b

Two-way ANOVA followed by the Scheffe multiple range test

CrCl ₃ vs. CrPic	NS	NS	$p < 0.001$
Cr level	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
1 $\mu\text{g/g}$ vs. 10 $\mu\text{g/g}$	$p = 0.007$	NS	NS
1 $\mu\text{g/g}$ vs. 100 $\mu\text{g/g}$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
10 $\mu\text{g/g}$ vs. 100 $\mu\text{g/g}$	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.001$
Interaction	NS	NS	$p < 0.001$

Means \pm S.E.M. (n = 6). Values in the femur not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

Table 4. Urinary Cr excretion of growing rats fed experimental diets containing graded level of CrCl₃ or CrPic

Dietary Cr level ($\mu\text{g/g}$)	Excretion amounts ($\mu\text{g/day}$)		Excretion rate (%)	
	CrCl ₃	CrPic	CrCl ₃	CrPic
1	0.41 \pm 0.03 ^a	0.40 \pm 0.02 ^a	1.65 \pm 0.12 ^b	1.47 \pm 0.09 ^b
10	2.89 \pm 0.42 ^a	3.71 \pm 0.48 ^a	1.15 \pm 0.17 ^{ab}	1.52 \pm 0.16 ^b
100	14.65 \pm 0.99 ^b	33.35 \pm 5.69 ^c	0.59 \pm 0.04 ^a	1.36 \pm 0.22 ^b

Two-way ANOVA

CrCl ₃ vs. CrPic	$p = 0.002$	$p = 0.013$
Cr level	$p < 0.001$	$p = 0.002$
Interaction	$p < 0.001$	$p = 0.011$

Means \pm S.E.M. (n = 6). Excretion rate was calculated as follows: (excretion amounts)/[(dietary Cr level) \times (feed intake)] \times 100. Values in the same parameter not sharing a common superscript differ significantly ($p < 0.05$).

clarified. Differences between the two studies exist in the strain of rats, the feeding period and the basal diet used. Among these, differences in the basal diet may influence the manifestation of Cr toxicity and Cr metabolism. In the present study, we used a standard semi-purified diet, called AIN93G diet, as the basal diet. This diet is composed of purified casein and starch, sucrose, soybean oil, and mineral and vitamin mixtures (Reeves *et al.*, 1993). On the other hand, Anderson *et al.* (1997) used a commercial stock diet (RMH 3200, Agway Inc., Waverly, NY,

USA). This diet is composed of non-purified feed materials, such as cereal and grass, and contains various fibers and flavonoids. Since these substances are known to inhibit the intestinal absorption of several kinds of metals (Hurrell *et al.*, 1999; Sandberg, 2002; Zijp *et al.*, 2000) and prevent liver impairment (Ibrahim *et al.*, 2008; Park *et al.*, 2008), intake of the stock diet may have modified Cr absorption and CrPic-induced liver impairment. However, because raw materials and composition of these commercial stock diets including the RMH 3200 are not

constant, it is impossible to evaluate Cr toxicity under the same condition as the Anderson's study. Nevertheless, it is necessary to examine the effect of difference in basal diet (stock diets or semi-purified diets) on the manifestation of Cr toxicity.

A general human diet is not a semi-purified diet, but it is impossible to evaluate the effects of numerous unknown components contained in the human diets on Cr toxicity. Accordingly, due to the least unknown dietary factor, the results on Cr toxicity, tissue accumulation and urinary excretion obtained from our study using a semi-purified diet are available for a risk assessment of trivalent Cr. As for CrPic, since a dietary level of 100 µg Cr/g decreased the liver weight and elevated serum transaminase activities, the lowest observed adverse effect level (LOAEL) in the diet can be estimated to be below 100 µg Cr/g. Similarly, the LOAEL for dietary CrCl₃ was also below 100 µg Cr/g since saturation of the urinary Cr excretion process was observed at this dose level. Thus, it is concluded that the LOAEL for dietary Cr is less than 100 µg/g, irrespective of the chemical species of Cr. Since rats eat about 10% of their body weight every day, the dietary level of 100 µg/g corresponded to about 10 mg/kg. However, it is known that trivalent Cr shows mutagenicity or damages chromosomes in animal cells (Stearns *et al.*, 1995; 2002); therefore, research extend over the second generation is necessary for the risk assessment of trivalent Cr.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the following grants: a grant for comprehensive research on cardiovascular and lifestyle disease from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; a grant for the progress of research in graduate courses from the Kansai University; a grant from the strategic project to support the formation of research bases at private universities from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan.

REFERENCES

- Anderson, R.A., Bryden, N.A. and Polansky, M.M. (1997): Lack of toxicity of chromium chloride and chromium picolinate in rats. *J. Am. Coll. Nutr.*, **16**, 273-279.
- Bagchi, D., Stohs, S.J., Downs, B.W., Bagchi, M. and Preuss, H.G. (2002): Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology*, **180**, 5-22.
- Balk, E.M., Tatsioni, A., Lichtenstein, A.H., Lau, J. and Pittas, A.G. (2007): Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care*, **30**, 2154-2163.
- Cerulli, J., Grabe, D.W., Gauthier, I., Malone, M. and McGoldrick, M.D. (1998): Chromium picolinate toxicity. *Ann. Pharmacother.*, **32**, 428-431.
- Evans, G.W. and Pouchnik, D.J. (1993): Composition and biological activity of chromium-pyridine carboxylate complexes. *J. Inorg. Biochem.*, **49**, 177-187.
- Food and Nutrition Board, Institute of medicine, National Academy of Sciences (2001): Chromium. In *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. pp.197-223, National Academy Press, Washington DC.
- Hurrell, R.F., Reddy, M. and Cook, J.D. (1999): Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br. J. Nutr.*, **81**, 289-295.
- Ibrahim, W.H., Habib, H.M., Chow, C.K. and Bruckner, G.G. (2008): Isoflavone-rich soy isolate reduces lipid peroxidation in mouse liver. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **78**, 217-222.
- Lamson, D.W. and Plaza, S.M. (2002): The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern. Med. Rev.*, **7**, 218-235.
- Martin, W.R. and Fuller, R.E. (1998): Suspected chromium picolinate-induced rhabdomyolysis. *Pharmacotherapy*, **18**, 860-862.
- Mertz, W.H. (1969): Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol. Rev.*, **49**, 163-239.
- Mertz, W.H. (1993): Chromium in human nutrition: A review. *J. Nutr.*, **123**, 626-633.
- Ministry of Health, Labour, and Welfare (2009): *Dietary Reference Intakes for Japanese 2010*, pp.218-275, Dai-ichi shuppan, Tokyo.
- Nutrition Business Journal (2009): *NBJ's Supplement Business Report 2009*, pp.169-188, Penton Media Inc., San Diego.
- Ogata, S., Inoue, K., Iwata, K., Okumura, K. and Taguchi, H. (2001): Apoptosis induced by picolinic acid-related compounds in HL-60 cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **65**, 2337-2339.
- Otsuka, Y., Isomoto, S. and Noda, H. (2000): Dietary intake of trace elements in the general population, estimated from a regional nutritional survey, and comparison with recommended dietary allowances and tolerable upper intake levels. *Nippon Koshu Eisei Zasshi (Jpn. J. Public Health)*, **47**, 809-818 (in Japanese).
- Park, S.W., Lee, C.H., Kim, Y.S., Kang, S.S., Jeon, S.J., Son, K.H. and Lee, S.M. (2008): Protective effect of baicalin against carbon tetrachloride-induced acute hepatic injury in mice. *J. Pharmacol. Sci.*, **106**, 136-143.
- Rabinovitz, H., Friedensohn, A., Leibovitz, A., Gabay, G., Rocas, C. and Habet, B. (2004): Effect of chromium supplementation on blood glucose and lipid levels in type 2 diabetes mellitus elderly patients. *Int. J. Vit. Nutr. Res.*, **74**, 178-182.
- Reeves, P.G., Nielsen, F.H. and Fahey, G.C. (1993): AIN-93 purified diets for laboratory rodents: Final report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *J. Nutr.*, **123**, 1939-1951.
- Sandberg, A.S. (2002): Bioavailability of minerals in legumes. *Br. J. Nutr.*, **88**, S281-285.
- Scientific Committee on Food, European Commission (2003): *Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Trivalent Chromium*, European Commission, Brussels (expressed on 4 April 2003).
- Seal, C.J. and Heaton, F.W. (1985): Effect of dietary picolinic acid on the metabolism of exogenous and endogenous zinc in the rat. *J. Nutr.*, **115**, 986-993.
- Stearns, D.M., Wise, J.P.Sr., Patierno, S.R. and Wetterhahn, K.E. (1995): Chromium(III) picolinate produces chromosome damage in Chinese hamster ovary cells. *FASEB J.*, **9**, 1643-1648.
- Stearns, D.M., Silveira, S.M., Wolf, K.K. and Luke, A.M. (2002):

Cr accumulation and excretion in rats given CrCl₃ or CrPic

- Chromium(III) tris(picollinate) is mutagenic at the hypoxanthine (guanine) phosphoribosyltransferase locus in Chinese hamster ovary cells. *Mutat. Res.*, **513**, 135-142.
- Vincent, J.B. (2004): Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc. Nutr. Soc.*, **63**, 41-47.
- Wada, O., Wu, G.Y., Yamamoto, A., Manabe, S. and Ono, T. (1983): Purification and chromium-excretory function of low-molecular-weight, chromium-binding substances from dog liver. *Environ. Res.*, **32**, 228-239.
- Wani, S., Weskamp, C., Marple, J. and Spry L. (2006): Acute tubular necrosis associated with chromium picollinate-containing dietary supplement. *Ann. Pharmacother.*, **40**, 563-566.
- Wasser, W.G., Feldman, N.S. and D'Agati, V.D. (1997): Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picollinate. *Ann. Intern. Med.*, **126**, 410.
- Yamamoto, A., Wada, O. and Ono, T. (1987): Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur. J. Biochem.*, **165**, 627-631.
- Yoshida, M., Takada, A., Hirose, J., Endô, M., Fukuwatari, T. and Shibata, K. (2008): Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**, 2247-2250.
- Zijp, I.M., Korver, O. and Tijburg, L.B. (2000): Effect of tea and other dietary factors on iron absorption. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **40**, 371-398.

特集「日本人の食事摂取基準(2010年版)」

日本人の微量ミネラルの食事摂取基準 (2010)

関西大学化学生命工学部食品工学研究室

吉田 宗弘

Vitamins (Japan), 84 (5・6), 240-245 (2010)

Dietary Reference Intakes of Trace Minerals for Japanese (2010)

Munehiro Yoshida

Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

Key words: Japanese, dietary reference intake, iron, zinc, copper, manganese, iodine, selenium, chromium, molybdenum

はじめに

日本人の食事摂取基準 2010 年版におけるミネラルの区分は、「多量ミネラル(ナトリウム, カリウム, カルシウム, マグネシウム, リン)」と「微量ミネラル(鉄, 亜鉛, 銅, マンガン, ヨウ素, セレン, クロム, モリブデン)」である。本稿では「微量ミネラル」に関して, その呼称, 範囲, 順序を決めた経緯を概説し, 次いで各微量ミネラルの食事摂取基準策定の根拠と今後の課題について述べる。なお, 各微量ミネラルの食事摂取基準の詳細は, 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書¹⁾もしくは他誌に記載されている解説²⁾を参照していただきたい。

1. 呼称, 範囲, 順序

食事摂取基準 2005 年版では鉄以下の 8 元素を「微量元素」と呼んでいた。これは trace elements を邦訳したものであり, 学術的には誤りでない。しかし, 医学・生物学分野における微量元素には, 水銀やカドミウムなど, ヒトにおける非必須元素も含まれている。食事摂取基準で扱う無機元素は栄養上必須のものに限定していることから, 栄養学分野で馴染み深い「ミネラル」という用語を「元素」と置き換え, 「微量ミネラル」という呼称を採用した。また, これに合わせて, ナトリウム, カリウム, カルシウム, マグネシウム, リンについても, 「多量ミネラル」としてまとめることとした。

摂取基準で扱う微量ミネラルの範囲についても食事摂

取基準策定検討会ミネラルワーキンググループにおいて検討した。とくにフッ素について, う歯予防の観点から食事摂取基準を策定することの是非を検討した。しかし, フッ素はヒトにおいて欠乏症は認められておらず栄養学上の必須元素ではない。しかも, う歯予防の効果を得るに必要と推定される摂取量は日常の食事から摂取できる量を大幅に超えている。これらの理由により, フッ素は食事摂取基準が扱う微量ミネラルの範囲には含めないこととした。

報告書におけるミネラルの掲載順序についても検討した。当初は原子番号, アルファベット, アイウエオなど, 機械的に順序を決める案が有力であったが, 現実の献立作成での優先度, および食品成分表や国民健康・栄養調査における掲載順序を考慮し, 微量ミネラルに関しては, 鉄, 亜鉛, 銅, マンガン, ヨウ素, セレン, クロム, モリブデンの順にすることとした。今後, 栄養学のテキストにおいて, 微量ミネラルという呼称とこの順序が定着することを期待している。

2. 鉄の食事摂取基準

鉄の食事摂取基準を付録(p249 参照)に示した。鉄の食事摂取基準は, 2005 年版と同様に, 米国/カナダの食事摂取基準(以下, 米国と略記)³⁾でも採用されている要因加算法にもとづいて策定した。別の方法, とくに集団データ解析法についても検討したが, 日本人では, 鉄欠乏の指標とされる血清フェリチン濃度が食事からの鉄摂取量

以外の要因に依存して変動することが報告されていることから⁴⁾、今回の策定においても要因加算法を採用することとした。

要因加算法における要因とは、基本的損失(大半は消化管排泄)、月経血への損失、成長に伴う蓄積(大半は血液量増加によるヘモグロビンの増加)、妊娠・授乳に伴う需要増加、および消化管吸収率である。すなわち、鉄の推定平均必要量は、「(基本的損失+経血損失(思春期以降の閉経前女性のみ)+妊娠・授乳に伴う需要増加(妊娠・授乳期のみ)+成長に伴う蓄積(成長期のみ))+消化管吸収率」の式を用いて算定し、推奨量は推定平均必要量に1.2(成長期は1.4)を乗じて策定した。いずれの要因についても、鉄栄養が健全と推定されるヒトを対象とした内外の研究から妥当と思われる数値を採用した。2005年版と比較した場合、妊婦付加量以外は、基準体位の変化に伴う軽微な変更が生じたのみである。ただし、経血損失量と消化管吸収率に関しては、以下に述べるように、日本人を対象にした詳細な研究が今後必要と思われる。

今回の策定では、18歳以上の経血量として37 mL/回、月経周期31日を採用した⁵⁾。しかし、これらの数値の根拠となる日本人の経血量についての研究は、きわめて例数が少なく、かつ対象としているのはいずれも小地域の特定集団である⁶⁾⁷⁾。しかも中には1960年代に実施されたものもある。半世紀前と現在とでは女性の体位も変化し、かつ生活環境が大きく異なっていることから、現代女性を対象とした大規模な経血に関する調査が行われることを期待する。

同様に、鉄の消化管吸収率についても日本人を対象にした研究が見当たらないため、欧米の研究にもとづきFAO/WHOが指示している15%を用いた⁸⁾。しかし、食事の鉄の吸収率は、鉄の形態、共存成分、鉄摂取量に伴い変化することから、日本人が日常的な献立を摂取した場合の数値を求める必要がある。

妊娠中の鉄付加量は、妊娠に伴う鉄需要増加(胎児・胎盤・臍帯への鉄蓄積と妊娠に伴う循環血液量増加)をもとに算定できる。2005年版においてはWHOの需要量増加推定値⁹⁾を採用したが、2010年版では日本人の体格をもとに循環血液量増加を少なく見積もったので付加量は小さな数値になった。それでも妊娠中期以降(18~29歳)の付加量を加えた推定平均必要量と推奨量は、それぞれ17.5 mg/日と21.0 mg/日となり、一般的な献立からは達成が困難な数値となる。しかし、現実には、妊娠女性の貧血有病率は一般女性よりもわずかに高い程度である¹⁰⁾。この矛盾は、おそらく妊娠中の鉄需要増加に伴う鉄吸収率の増加がきわめて大きいことに起因していると推定できる。そこで、日本人の妊娠女性の鉄吸収率を40%¹¹⁾と高めに見積もった場合の妊娠中期以降の付加量を推定平均必要量8.0 mg/日、推奨量9.5 mg/日と試算した。この試算値にもとづけば、妊娠中期以降(18~29歳)の鉄摂

取の付加量を加えた推定平均必要量と推奨量は、それぞれ13.0 mg/日と15.5 mg/日となる。吸収率40%の科学的根拠が低いと、これらの試算値は、食事摂取基準としては採用できなかったが、妊娠女性の鉄摂取の現実的な目標といえるだろう。

なお耐容上限量に関しては、新規な報告が見当たらないため2005年版同様に、FAO/WHOの暫定耐容最大1日摂取量0.8 mg/kg¹²⁾にもとづき策定した。ヒトを対象にして上限量策定に有用な実験を行うことは倫理的に難しい。しかし、多種多様な鉄サプリメントや鉄強化食品が市販されていることから、鉄を大量摂取している症例が存在している可能性は高い。このような症例は、健康障害が認められなくても、上限量策定にとっては有用であることから、積極的に報告されることを希望するものである。

3. 亜鉛の食事摂取基準

亜鉛の食事摂取基準を付録(p249参照)に示した。亜鉛の食事摂取基準も2005年版と同様に、米国¹³⁾でも採用されている要因加算法で求めた。すなわち、「総排泄量=腸管内因性排泄量+尿中排泄量+体表消失量+精液または月経血への損失量」と考え、総排泄量に見合う真の吸収量を与える摂取量を「真の吸収量=1.113×摂取量^{0.5462}」の式より算定し、男性11.18 mg/日、女性10.03 mg/日という数値を得た。要因中でもっとも寄与の大きい腸管内因性排泄量を求める関係性は男性を対象とした英米の複数の研究から得られるが、これらの研究における対象者の体重は特定できなかった。そこで、この腸管内因性排泄量は米国人男性の基準体位である76 kgの人に対するものであると考え、最終的に得られた上記摂取量を76 kgの人に対する推定平均必要量とした。そして18歳以上は体重比の0.75乗、12~17歳は体重比の0.75乗と成長因子を用いて外挿し、性・年齢階級の推定平均必要量を策定した。1~11歳に関しては、日本人小児を対象とした出納試験における平衡維持量¹⁴⁾と米国人の値から推定した小児の体表損失量にもとづいて推定平均必要量を策定した。推奨量は推定平均必要量に1.2を乗じて求めた。2005年版では総排泄量を求めるための要因の一部に体重の小さい日本人の数値を用いていた。このため2010年版において、とくに成人の数値は男女ともに2005年版に比較して大きな数値になった。

以上から明らかなように、亜鉛の食事摂取基準策定の根拠となっている研究は、そのほとんどが欧米のものである。最大の寄与要因である腸管内因性排泄量に関して、日本人を対象にして安定同位体を用いた研究が待たれる。

亜鉛の耐容上限量は、鉄と同様に新規な報告が見当たらないため、2005年版において採用した米国の成人女性を対象とした研究から得られる最低健康障害発現量60 mg/日¹⁵⁾と不確実性因子1.5にもとづいて策定した。ただし各年齢階級への外挿においては、2005年版とは異なる

り、男女ともに年齢階級別基準体重の 61 kg (米國成人女性の基準体重) に対する比を用いた、このため 2010 年版の耐容上限量は、男性において 2005 年版よりも大きな数値になった。亜鉛サプリメントや亜鉛強化食品が市販されていることから、今後は亜鉛大量摂取の症例を積極的に報告することが必要といえる。

4. 銅の食事摂取基準

銅の食事摂取基準を付録 (p249 参照) に示した。銅の摂取基準は、銅の栄養状態を示すバイオマーカー (血漿銅濃度、血漿スーパーオキシドジスムターゼ活性など) の値が低下しない最小の摂取量 (0.72 mg/日)¹⁶⁾¹⁷⁾ にもとづき策定した。この方法は 2005 年版と同じであり、米國¹⁸⁾ も採用している。したがって 2010 年版の数値は、2005 年版に比較して基準体位の変化に伴う軽微な変更のみである。2005 年版発表直後は、推奨量が 6 次改定栄養所要量の約半分の数値になったため、相当な論議を呼んだが、この 5 年の間に上記 0.72 mg/日 を推定平均必要量策定の基準値にすることを支持する報告¹⁹⁾ が提出されており、今後もしよほどのことがない限り、大きな変更はないと思われる。耐容上限量に関しても、新規な報告が見当たらないため、2005 年版をそのまま踏襲した。

5. マンガンの食事摂取基準

マンガンの食事摂取基準を付録 (p249 参照) に示した。マンガンの食事摂取基準に関しては、2005 年版と同様に、日本人のマンガン摂取量にもとづいて目安量を設定するにとどめた。これは、短期間の出納実験から求められるマンガンの平衡維持量の信頼性を米國同様に低いと判断しているためである。日本人のマンガン摂取量に関する報告も増えていないので、2005 年版と同様に、複数の報告値に基づいて成人日本人の平均的なマンガン摂取量を 3.7 mg/日 と見積もった²⁰⁾。そして、エネルギー摂取量の性差を考慮し、男性 4.0 mg/日、女性 3.5 mg/日 を 18 歳以上の目安量とした。なお、国民健康・栄養調査の元データと食品成分表に付記されている食品中マンガン濃度にもとづいて成人の性・年齢階級別マンガン摂取量を試算したところ、上記目安量は、日本人のマンガン摂取量の中央値にほぼ一致していた。マンガンは穀物をはじめとする植物性食品に多く含有されている。このため日本人のマンガン摂取量は米國人の約 1.5 倍である。したがって日本人のマンガン摂取の目安量も米國の目安量²¹⁾ の約 1.5 倍となっている。

以上のように、マンガンは、微量ミネラル中で唯一、推定平均必要量と推奨量が策定できなかった。マンガンは、欠乏症もほとんど認められず、研究者の関心を引きにくい微量栄養素かもしれない。しかし、推定平均必要量策定に根拠を与える質の高い研究が国内の研究者によって行われることを期待している。

6. ヨウ素の食事摂取基準

ヨウ素の食事摂取基準を付録 (p249 参照) に示した。ヨウ素の食事摂取基準は、2005 年版に比較して、推定平均必要量と推奨量は数値の丸め方に伴う軽微な変更であったのに対して、耐容上限量は大きな変更が加わった。ここでは耐容上限量について述べる。

米國²²⁾ では、健常人 (ヨウ素摂取量約 300 μ g/日) へ 1500 μ g/日のヨウ素を負荷した場合に甲状腺機能低下が起こること²³⁾ から、上限量を 1100 μ g/日としている。2005 年版では、一般的な日本人のヨウ素摂取は最大で 3000 μ g/日と推定できるが²⁴⁾²⁵⁾、ヨウ素の過剰摂取に起因する甲状腺機能低下が認められないこと、および北海道住民を対象にした研究²⁶⁾ から甲状腺機能低下が生じるヨウ素摂取量は 10 mg/日であると判断できることから、上限量を 3000 μ g/日としていた。しかし、最近に行われた、中国²⁷⁾、およびアフリカ²⁸⁾ における研究は、継続的な 1500 μ g/日程度のヨウ素摂取が甲状腺腫の有病率を上昇させることを示しており、日本人のヨウ素摂取と甲状腺機能の関連について再検討する必要があると判断された。

まず、日本人のヨウ素摂取量を尿中ヨウ素排泄量²⁹⁾、および昆布の消費量³⁰⁾ の両面から検討し、日本人のヨウ素摂取量は、日常的には 500 μ g/日未満であるが、間欠的に海藻類を大量に摂取するために平均的には約 1500 μ g/日になると推定した。次に、2005 年版において上限量策定の根拠とした北海道住民を対象とした疫学研究²⁶⁾³¹⁾ を再検討し、成人日本人におけるヨウ素の健康障害非発現量を 3300 μ g/日と推定した。そして、諸外国で行われているヨウ素過剰障害に関する研究に配慮し、安全性を高める観点から不確実性因子を 1.5 と見積もり、18 歳以上の耐容上限量を 2005 年版よりも 800 μ g/日小さい 2200 μ g/日とした。

一方、ヨウ素摂取が約 750 μ g/日である北海道の小学生において甲状腺容積の有意な増大が認められており、小児ではヨウ素摂取が 500 μ g/日を超えると有害な影響が生じると考えられている³²⁾。これにもとづき、6~11 歳の耐容上限量を 500 μ g/日とし、他の性・年齢階級にはこの値と成人の値から体重比で外挿した数値を適用した。また、ヨウ素過剰摂取と推定される乳児のヨウ素摂取量³³⁾ にもとづき、乳児の耐容上限量は 250 μ g/日とした。なお、これらの 18 歳未満に対するヨウ素の耐容上限量は 2010 年版において初めて策定したものである。

ヨウ素の耐容上限量の策定において痛感したことは、日本人のヨウ素摂取量を推定している論文が意外に少ないということであった。日本人が本当に米國の耐容上限量を上回るヨウ素を摂取しているのであれば、なぜ過剰障害が起こらないのかを真剣に検討すべきである。その場合、ゴイトロゲン (造甲状腺腫物質) として知られるイソフラボンを含有する大豆製品がヨウ素の影響をどの程

度修飾しているかも検討課題と思う。国内におけるヨウ素の医学・生物学的研究の多くは、内分泌学や小児科学の臨床系研究者に委ねられている。これらの研究者と分析学者、および栄養学者が一同に会して、ヨウ素の耐容上限量について議論することが必要と感じている。

7. セレンの食事摂取基準

セレンの食事摂取基準を付録(p249参照)に示した。セレンの推定平均必要量は、2005年版と同様に、克山病のようなセレン欠乏症を予防するのに必要なセレン摂取量という観点から、血漿の含セレン酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPX)の活性が飽和値の3分の2の値を示すときのセレン摂取量にもとづき策定した。この考え方は、セレン欠乏症の予防には血漿GPX活性が飽和値の3分の2の値で十分とするWHOの報告³⁴⁾にもとづくものである。米国³⁵⁾などでは、推定平均必要量を血漿GPX活性をちょうど飽和させるセレン摂取量としているため、わが国の策定値は、欧米に比べると低い水準にある。

一方、セレンの耐容上限量は、2005年版に大きな変更を加えた。2005年版では、米国³⁵⁾と同様に、慢性セレン中毒症状を指標にしたセレンの健康障害非発現量(13.3 μ g/kg/日)³⁶⁾と不確実性因子2を用いて上限量を設定していた。しかし、2010年版では、米国において、血清セレン濃度が121.6 μ g/L(セレン摂取量84 μ g/日に相当)以上の集団に200 μ g/日のセレンをセレン酵母サプリメントとして投与すると2型糖尿病の発生率が有意に上昇したと報告されたことから³⁷⁾、セレン摂取量が100 μ g/日に近い人が200 μ g/日のセレンをサプリメントから付加的に摂取し続けることは健康に対して好ましくない影響を与える可能性があるとして判断した。そこで、性・年齢階級別体重が最大である30～49歳男性(基準体重68.5kg)の耐容上限量を300 μ g/日とし、他の年齢階級には300 μ g/68.5kg/日=4.4 μ g/kg/日を適用した。なお、この4.4 μ g/kg/日という数値は、慢性セレン中毒を指標にした場合の健康障害非発現量に不確実性因子3を適用したのと結果的に同じであるので、2010年版の耐容上限量は2005年版のほぼ3分の2の値となった。

低セレン摂取がいくつかのがんの発生リスクを高めるという報告は多い。これらの研究の多くは、対象者を血清セレン濃度を指標に複数の集団に分割し、がんの発生リスクを集団間で比較している。しかし、セレン摂取とがん発生率に有意な関連が認められるのは、対象者全体のセレン栄養状態が低いときのみである³⁸⁾。たとえば、有意な関連ありとする一報告³⁹⁾では、もともと高いセレン栄養状態である集団の血清セレン濃度は78 μ g/L(セレン摂取量54 μ g/日に相当)以上であるのに対して、関連なしとする別の報告⁴⁰⁾でもっとも低いセレン栄養状態である集団の血清セレン濃度は99 μ g/L(セレン摂取量69 μ g/日に相当)未満である。これらの研究結果にも

とづき、がん予防に適切なセレン摂取量を目標量として定めることも検討したが、科学的証拠が小さく、時期尚早と判断した。

8. クロムの食事摂取基準

クロムの食事摂取基準を付録(p249参照)に示した。米国ではクロムの食事摂取基準として、クロム摂取量にもとづいて目安量を策定している⁴¹⁾。しかし、わが国では、食品中クロムに関して信頼性の高い分析値の報告が少なく、クロム摂取量を正確に見積もることが不可能である。このため、2010年版においても、2005年版と同様に、外国の高齢者を対象とした出納実験⁴²⁾⁴³⁾の結果にもとづき、推定平均必要量を策定した。したがって、2010年版の推定平均必要量と推奨量は、2005年版に基準体位の変化に伴う軽微な変更が加わっただけである。

糖尿病患者に200～1000 μ g/日のクロムサプリメントを投与すると症状の改善が認められる。しかし、健康な人へのクロムサプリメント投与が健康にとって好ましい影響を与えることは認められていない⁴⁴⁾。一方、200～1000 μ g/日のクロムサプリメント継続摂取による副作用の報告が散発的に認められるが⁴⁵⁾、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できない。以上より、クロム摂取と健康障害との量・反応関係に関する研究は不十分と判断し、2005年版と同様にクロムの耐容上限量設定は見合わせた。しかし、このことが200～1000 μ g/日のクロム摂取が無害であることを保証するものではないことを強調したい。

なお、乳児の目安量に関して、日本人の母乳中濃度に関する報告⁴⁶⁾が新たに提出されたため、2010年版において初めてこれを策定した。

9. モリブデンの食事摂取基準

モリブデンの食事摂取基準を付録(p249参照)に示した。モリブデンの食事摂取基準は、2005年版に比較して、推定平均必要量と推奨量は基準値から各性・年齢層への外挿法の統一に伴う軽微な変更であったのに対して、耐容上限量は大きな変更が加わった。ここでは耐容上限量について述べる。

2005年版ではアルメニアで発生した事例⁴⁷⁾にもとづいて、モリブデンの耐容上限量を5 μ g/kg/日(体重60kgのヒトで300 μ g/日)としていた。しかし、この事例報告には多くの問題点があり、記載されている所見にモリブデンが関わることは疑わしいと判断した。一方、日本人のモリブデン摂取量を150～350 μ g/日と見積もる報告⁴⁸⁾⁴⁹⁾が提出され、日本人にモリブデン過剰摂取に伴う健康障害の報告がないことから、2005年版の上限量は厳し過ぎるという指摘もなされていた。欧米の食事摂取基準⁵⁰⁾⁵¹⁾では、ラットにおけるモリブデンの健康障害非発現量(900 μ g/kg/日⁵²⁾)にもとづいて上限量を策定している。そこで

2010年版では、ラットの健康障害非発現量にヨーロッパ食品科学委員会⁵¹⁾が用いている不確実性因子100を適用し、 $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ (体重60kgのヒトで $540\mu\text{g}/\text{日}$)をモリブデンの耐容上限量の基準値とした。米国における出納実験⁵²⁾からは、ヒトにおけるモリブデンの健康障害非発現量を $18\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と解釈できるため、上記の $9\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ はヒトの健康障害非発現量に不確実性因子2を適用したことにもなる。

なお、乳児の目安量に関して、クロムと同様に日本人の母乳中濃度に関する報告⁴⁶⁾⁵⁴⁾が新たに提出されたため、2010年版において初めてこれを策定した。

おわりに

以上、微量ミネラルの食事摂取基準策定の根拠と今後の課題について、成人の平均推定必要量と耐容上限量を中心に解説した。いずれのミネラルに関しても、2005年版に比較して策定根拠はより明快になったものと判断している。2015年版に向けては、本文であれたことに加えて、離乳食からの微量ミネラル摂取量、サプリメントやミネラル強化食品摂取による大量摂取者の把握なども必要と思われる。食事摂取基準策定に必要な情報を得るための研究は地味であり、脚光を浴びることは少ない。しかし、栄養学が定量的な学問であり、その目的が人々に「何を」「どれだけ」「どのようにして」食べるのがよいかを示すことにあると信じている立場からは、より多くの栄養学研究者が食事摂取基準に注目し、その策定に活用できる研究に取り組まれることを期待している。

文 献

- 厚生労働省(2009)日本人の食事摂取基準[2010年版]。pp.218-267, 第一出版, 東京
- 吉田宗弘(2009)微量ミネラル。臨床栄養 115, 553-564.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Iron" in 'Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc' pp.290-393, National Academy Press, Washington D.C.
- Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Takebayashi T (2009) Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* 12, 1373-1383
- Yokoi K (2003) Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* 95, 155-172
- 矢野知佐子, 富安俊子, 穴井孝信(2005)正常月経周期日数とその変動範囲に関する調査。母性衛生 45, 496-502
- 野上保治(1966)経血量に関する研究。日本不妊学会雑誌 11, 189-203.
- FAO/WHO (1988) Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B₁₂ (FAO Food and Nutrition Series No. 23), pp. 33-50, FAO/WHO, Rome
- Bothwell TH, Charlton RW (1981) Iron deficiency in women. pp. 7-9, The Nutrition Foundation, Washington D.C
- Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, Ishida H, Abe S (2003) Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan: A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *J Obstet Gynaecol Res* 29, 96-103
- Kamei A, Uenishi K, Ishida M, Suzuki H (2001) Iron intake and absorption in pregnant and lactating women. *Ann Nutr Metab* 45 (Suppl), 44-45.
- FAO/WHO (1983) Evaluation of certain food additives and contaminants. Twenty-seventh report of the Joint FAO/WHO Committee on Food Additives (WHO Technical Report Series, No. 696). FAO/WHO, Rome
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Zinc" in 'Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc' pp.442-501, National Academies Press, Washington D.C
- 鈴木和春, 五島孜郎, 菅家祐輔(1983)小児期における亜鉛および銅出納について。日本栄養・食糧学会誌 36, 231-237
- Fosmire G (1990) Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* 51, 225-227
- Tumlund JR, Keen CL, Smith RG (1990) Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr* 51, 658-664
- Tumlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL, Sakanashi TM (1997) Copper status of young men consuming a low-copper diet. *Am J Clin Nutr* 65, 72-78
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Copper" in 'Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc' pp.224-257, National Academies Press, Washington D.C
- Araya M, Olivares M, Pizarro F, González M, Speisky H, Uauy R (2003) Gastrointestinal symptoms and blood indicators of copper load in apparently healthy adults undergoing controlled copper exposure. *Am J Clin Nutr* 77, 646-650.
- 白石久二雄(1994)微量元素の摂取量。臨床栄養 84, 381-389
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Manganese" in 'Dietary reference intake for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc' pp.394-419, National Academies Press, Washington D. C
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Iodine" in 'Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc' pp.258-289, National Academies Press, Washington D. C
- Gardner DF, Centor RE, Utiger RD (1988) Effects of low dose oral iodine supplementation on thyroid function in normal men. *Clin Endocrinol* 28, 283-288
- Suzuki M, Tamura T (1985) 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* 31, 409-415
- 25) Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, Hoshino N, Totsuka K, Naruse U, Watabe A, Sugiyama R, Suzuki M (1986) Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol* 32, 487-495
 - 26) Komno N, Makita H, Yuri K, Iizuka N, Kawasaki K (1994) Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 78, 393-397
 - 27) Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G (2000) Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health* 90, 1633-1635
 - 28) Seai AJ, Creeke PI, Gnat D, Abdalla F, Mirghani Z (2006) Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr* 9, 35-39
 - 29) Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, Shishiba Y, Irie M (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, 145-155
 - 30) Nagataki S (2008) The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweed is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* 18, 667-668
 - 31) 今野則道, 飯塚徳男, 川崎君王, 田口英雄, 三浦錦一, 田口静子, 村上茂樹, 萩原康司, 野田靖子, 鶴川純男 (1994) 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査 - ヨード摂取量と甲状腺機能との関係 -. *北海道医誌* 69, 614-626
 - 32) Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L (2005) High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* 81, 840-844
 - 33) Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, Nakamura K, Kotani T, Hishinuma A (2004) Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* 14, 1077-1083
 - 34) WHO/FAO/IAEA (1996) "Selenium" in "Trace elements in human nutrition and health" pp. 105-122, WHO, Geneva
 - 35) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Selenium" in "Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids" pp. 284-324, National Academy Press, Washington D. C
 - 36) Yang G-Q, Zhou R-H (1994) Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 8, 159-165
 - 37) Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME (2007) Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 147, 217-223
 - 38) Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C (2004) Selenium and lung cancer: A quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13, 771-778
 - 39) Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Hakama M, Hakulinen T, Peto R, Teppo L (1990) Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* 82, 864-868
 - 40) Kabuto M, Imai H, Yonezawa C, Neriishi K, Akiba S, Kato H, Suzuki T, Land CE, Blot WJ (1994) Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3, 465-469
 - 41) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Chromium" in "Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc" pp. 197-223, National Academy Press, Washington D. C.
 - 42) Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE (1984) The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 39, 797-802
 - 43) Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX (1986) Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* 44, 77-82
 - 44) Balk EM, Lau J, Tatsioni A, Pittas AG, Lichtenstein AH (2007) Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 30, 2134-2163
 - 45) Lamson DW, Plaza SM (2002) The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev* 7, 218-235
 - 46) Yoshida M, Takada A, Hirose J, Endô M, Fukuwatari T, Shibata K (2008) Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem* 72, 2247-2250
 - 47) Kovalsky VV, Yarovaya GA, Shmavonyan DM (1961) The change in purine metabolism of humans and animals under the conditions of molybdenum biogeochemical provinces. *Zh Obshch Biol* 22, 179-191
 - 48) Hattori H, Ashida A, Itô C, Yoshida M (2004) Determination of molybdenum in foods and human milk, and an estimation of average molybdenum intake in the Japanese population. *J Nutr Sci Vitaminol* 50, 404-409
 - 49) Yoshida M, Hattori H, Ôta S, Yoshihara K, Kodama N, Yoshitake Y, Nishimuta M (2006) Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* 20, 245-252
 - 50) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2001) "Molybdenum" in "Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc" pp. 420-441, National Academy Press, Washington D. C
 - 51) Scientific Committee on Food (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum. European Commission, Brussels, download from http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out80h_en.pdf
 - 52) Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Lox CD, Yang MT, Yang SP (1990) The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* 10, 515-524
 - 53) Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL (1995) Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr* 62, 790-796
 - 54) 吉田宗弘, 伊藤智恵, 服部浩之, 芦田茜, 米久保明得, 西牟田守 (2004) 日本における母乳および調整粉乳中のモリブデン濃度と乳児のモリブデン摂取量. *微量栄養研究* 21, 59-64.

【学会発表 要旨】

第 12 回日本骨粗鬆症学会（大阪） 2010 年 10 月 23 日

ダブルアイソトープ法による閉経後女性のカルシウム吸収率の検討

上西一弘、藤田拓男、石田裕美、藤井芳夫、大植 睦、梶博史、平井みどり、角本幹夫、
Abrams SA

【目的】カルシウムは腸管からの吸収率が低い栄養素の 1 つであり、その吸収率は成人では 25%程度とされている。また、吸収率は個人差が大きく、加齢により減少することも知られている。しかし、個人ごとの腸管からのカルシウム吸収率を測定することは非常に困難であり、ほとんど行われてはいない。カルシウムの安定同位体（アイソトープ）を用いて吸収率を測定する方法がある。経口摂取するカルシウムの一部をアイソトープでラベルして尿中への排泄量を調べるシングルアイソトープ法はこれまでにわが国でも実施されているが、経口摂取と同時に、静脈中にもう 1 種類の異なるアイソトープを投与し、2 種類のアイソトープを用いて吸収率を測定する方法、ダブルアイソトープ法は、海外では実施されているが日本での実施例はない。今回我々はダブルアイソトープ法を用いて閉経後女性のカルシウム吸収率を測定することを目的に本研究を行った。

【方法】対象者は平均年齢 67 ± 5 歳の閉経後女性 9 名であり、閉経後年数の平均は 17 年であった。 ^{44}Ca を経口投与、 ^{42}Ca を静脈投与した。経口投与したカルシウムは炭酸カルシウムの形態で、300mg 中 30mg が ^{44}Ca である。静脈中には 3mg の ^{42}Ca を投与した。24 時間の採尿を行い、尿中の ^{44}Ca 、 ^{42}Ca を ICP-MS で測定し、腸管からのカルシウム吸収率を計算した。本研究は香川栄養学園、神戸大学、藤井クリニックの各倫理委員会の承認を得て実施した。

【結果】対象者のカルシウム栄養状態、骨代謝マーカーでは 1 名の血清 25 (OH) ビタミン D 濃度が 7.6ng/dl と低値であった以外は、特に問題はなかった。ダブルアイソトープ法によるカルシウムの吸収率は $14.7 \pm 6.4\%$ であり、6.1%から 22.2%の範囲にあった。

【結語】ダブルアイソトープ法により測定した閉経後女性のカルシウムの吸収率は $14.7 \pm 6.4\%$ であり、個人差も大きかった。本法は比較的簡便にカルシウムの吸収率を測定することができ、基礎研究及び臨床研究に役立つものと期待される。

VI. 講演会の報告

食事摂取基準講演会

「日本人の食事摂取基準」の 活用と今後の展望



日時：平成22年9月20日（月・祝）12:30～16:30（開場11:30）

場所：すみだリバーサイドホール イベントホール
（墨田区役所 2階：墨田区吾妻橋1-23-20）

参加方法：当日受付（定員500人、先着順）

参加費：無料

※NRの方で単位取得を希望される場合は、事前申し込みが必要です。
詳しくは国立健康・栄養研究所ホームページ「NR情報」
（http://www.nih.go.jp/eiken/info/info_nr.html）をご覧ください。

定員を超えますと入場できない場合がありますので、
お早めにお越し下さい

プログラム

日本人の食事摂取基準（2010年版）の活用

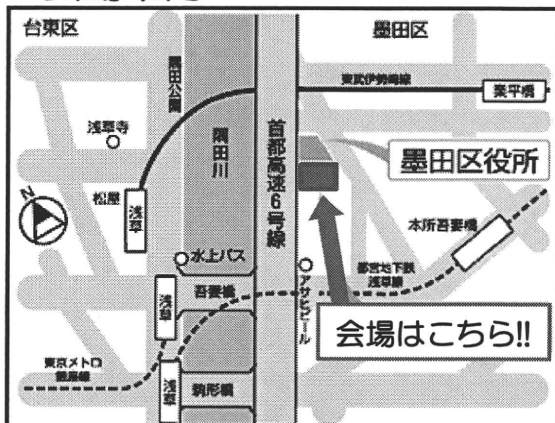
- | | |
|------------|------------------|
| ①総論 | 森田明美（国立健康・栄養研究所） |
| ②エネルギー | 田中茂穂（国立健康・栄養研究所） |
| ③主要栄養素 | 木戸康博（京都府立大学） |
| ④ビタミン・ミネラル | 上西一弘（女子栄養大学） |
| ⑤現場での活用 | 石田裕美（女子栄養大学） |

総合討論 座長 徳留信寛（国立健康・栄養研究所）

日本人の食事摂取基準の今後の展望

柴田克己（滋賀県立大学）
各講演者

会場案内



主催：（独）国立健康・栄養研究所
共催：社団法人日本栄養士会
社団法人全国栄養士養成施設協会
後援：墨田区、厚生労働省



●ご不明な点がございましたら、こちらまで
（独）国立健康・栄養研究所

栄養疫学プログラム・食事摂取基準プロジェクト

「日本人の食事摂取基準の改定と活用に資する総合的研究」事務局

TEL 03-3203-8064 FAX 03-3203-5016

担当：近藤

