

兵庫県の都市部在住の乳幼児に対する自家製離乳食のミネラル含有量の評価

吉田 宗弘, 増田 卓也, 高橋 健哉, 福永 健治
(関西大学化学生命工学部食品工学研究室)*

Evaluation of mineral contents in homemade baby foods prepared for infants and toddlers living in an urban area of Hyôgo Prefecture

Munehiro YOSHIDA, Takuya MASUDA, Ken-ya TAKAHASHI, Kenji FUKUNAGA

Laboratory of Food and Nutrition Sciences, Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

Summary

Twenty-five duplicate diet samples of homemade baby foods prepared for infants and toddlers aged 8 to 16 months were collected from their mothers living in an urban area of Hyôgo Prefecture in Japan and their mineral (sodium, potassium, calcium, magnesium, phosphorus, iron, zinc, copper, manganese, iodine, selenium, chromium and molybdenum) contents were determined. Mineral contents obtained were expressed as values per 1000 kcal and compared with the adequate intake (AI) for infants aged 6 to 11 months or the estimated average requirement (EAR) for toddlers aged 1 to 2 years described in Dietary Reference Intakes for Japanese, 2010 (DRI-J).

All mineral contents in the homemade baby foods were almost met the reference values in DRI-J. In particular, contents of magnesium, phosphorus, manganese, selenium, chromium and molybdenum in baby foods prepared for 6 to 11 months babies were markedly higher than the AI. Iodine contents in the baby foods were remarkably varied from near 0 to more than 1000 µg/1000 kcal. These results indicate that 1) mineral contents in the homemade baby foods collected fell within the suitable range, 2) intakes of magnesium, phosphorus, manganese, selenium, chromium and molybdenum increase with the progress of weaning, and 3) an intermittent high iodine intake is important to satisfy the iodine requirement in infants and toddlers.

わが国の食事摂取基準では、6か月未満乳児に対して、母乳中のミネラル含有量と哺乳量の積にもとづいてミネラルの目安量を設定している¹⁾。一方、6か月以降乳児に対しては、6か月未満乳児に対する目安量を体重比の0.75乗で外挿することによって目安量を設定している。この設定法はミネラル以外の栄養素も同様である。つまり6か月以降乳児の目安量は生後1年間母乳のみを摂取する場合を想定したものといえる。

しかし、現実には多くの乳児が生後6か月以降に離乳食を摂取しており、現行の目安量がこの時期の乳児の栄養素摂取量を反映しているかは不明である。たとえば、離乳食と母乳との間で含有量が大きく異なる栄養素では、離乳食の導入に伴ってその摂取状況が大きく変化するため、目安量と現実の摂取量との間に大きな差が生じることになる。目安量は栄養素不足のリスクを予防するのに十二分な摂取量と考えられるので、現実の摂取量が目安量を下回ったとしてもただちに問題になるわけではないが、目安量の数値がフォローアップミルクなどの調製に参照されていること

から、この時期の乳児の栄養素摂取量を調べることは必要といえよう。離乳食からの栄養素摂取量を調べた大規模な研究として中埜らの調査がある²⁾。しかしこの調査は栄養素摂取量を五訂食品成分表から算定しているため、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデンは対象とされていない。またその他のミネラル類についても調理に伴う損耗が指摘されていることから^{3,4)}、実測によって離乳食からのミネラル摂取量の推定を行うことが必要と考える。

本研究では、兵庫県下の子育て支援施設を通して母親手作りの離乳食を収集し、そのミネラル含有量を測定することにより、離乳食からのミネラル摂取量の推定と評価を行った。

*所在地：吹田市山手町3-3-35 (〒564-8680)

実験方法

1. 試料の収集

兵庫県阪神地域にある子育て支援施設の協力のもと、同施設を利用し、調査の趣旨を十分理解した母親25名（年齢 30.4 ± 3.8 歳）から手作り離乳食1日分を収集した。対象とした乳幼児の月齢は8から16か月（平均 \pm 標準偏差： 10.9 ± 2.6 月）、男女の内訳は、男児14名、女児11名である。収集した離乳食は1日分すべてを凍結乾燥後、ミルで均一に粉碎した。

2. 主要栄養素の分析

たんぱく質濃度は、含有窒素をケルダール法で分析し、窒素係数6.25を用いて算出した。水分は105℃恒量法で測定した。灰分は550℃での乾式灰化法で測定した。脂質はジエチルエーテルを用いたソックスレー抽出法により測定した。たんぱく質、脂質、水分、灰分以外の成分は炭水化合物とみなした。エネルギー量はアトウォーターのエネルギー換算係数を用いて算定した。

3. ミネラル類の分析⁵⁾

乾燥試料約1gを硝酸10mlと過塩素酸2mlを用いて灰化し、蒸留水で10mlにメスアップした。調製した試料溶液中の鉄、亜鉛、銅、マンガン原子吸光度計、セレンとモリブデンを誘導結合プラズマ質量分析器(ICPMS)、リンをバナドモリブデン酸吸光度法で定量した。

乾燥試料約500mgを電気炉中550℃で一晩灰化し、得られた残渣を0.1M硝酸5mlに溶解した。この試料溶液中のクロムをICPMSで定量した。

乾燥試料約400mgに0.1M塩酸50mlを加え、十分に振とうして含有されるナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムを抽出し、適宜希釈後、原子吸光度計を用いて定量した。

乾燥試料約200mgに0.5%テトラメチルアンモニウムヒドロキシドを40ml加え、室温で一晩放置した。さらに、60℃に5時間放置後、遠心と濾過を行い得られた抽出液中のヨウ素をICPMSで定量した。

なおICPMS分析においては、内部標準元素として、ヨウ素とセレンにはテルル、モリブデンとクロムにはロジウムを用いた。

結果と考察

Table 1に、収集した1日分の離乳食から摂取されるエネルギー、たんぱく質、および脂質量をまとめ、中埜らが行った全国調査の平均値²⁾と比較して示した。エネルギー、たんぱく質ともに月齢の増加とともに離乳食からの摂取量は増加した。エネルギーとたんぱく質の摂取量を中埜らの全国調査と比較した場合、12か月未満の対象者において明らかに低い値だった。このことは今回対象とした乳児の離乳食が全国平均よりもやや遅れていることを示している。

脂質エネルギー比は全対象者において、全国平均よりかなり低かった。つまり、今回収集した離乳食は、そのほとんどがかなりの低脂質食だったといえる。このような低脂質の離乳食が家庭で調製されているのは、世間一般に低脂質であることが健康の維持・増進にとって好ましい食事というイメージが浸透しているためと思われる。低脂質食は成人におけるメタボリックシンドローム対策において奨励されるものであり、成長期のように体重あたりのエネルギー必要量が高い場合に推奨すべきものではない。したがって、母親に対しては、乳幼児期には適度の脂質摂取が望ましいことを伝える必要があると思われる。

Table 2は、収集した離乳食に関して、エネルギー1000kcalあたりのたんぱく質とミネラルの含有量を8~11か月児と12~16か月児に分けて示したものである。脂質エネルギー比は月齢の高い対象者が高い値だったが、たんぱく質とミネラル含有量に関しては、セレンを除いて月齢による差を認めなかった。

今回の調査では、離乳食以外の母乳や調製乳の摂取量を正確に調べていないため、栄養素等の1日総摂取量を算定できない。そこで、離乳食のエネルギーあたりミネラル含有量をTable 2に併記したエネルギー1000kcalあたりに換算した食事摂取基準の数値と比較することにより評価を試みることにした。

Table 1 Estimated intake of energy, protein and lipid from baby foods in subjects

Age (month)	Sex	Energy ^{a)} (kcal/d)	Protein ^{a)} (g/d)	Lipid ^{a)} (energy %)	Mean values in a nationwide survey ^{b)}		
					Energy (kcal)	Protein (g)	Lipid (energy %)
8	Male (n=6)	129 ± 59	5.9 ± 4.4	8.4 ± 4.5	252	9.5	18.7
	Female (n=1)	93	4.6	13.2			
9-11	Male (n=4)	321 ± 80	12.6 ± 2.8	7.9 ± 3.6	450	17.0	21.0
	Female (n=5)	231 ± 85	7.4 ± 4.0	8.0 ± 5.7			
12-16	Male (n=4)	606 ± 219	22.5 ± 7.9	13.5 ± 6.9	704	24.8	22.4
	Female (n=5)	623 ± 168	21.2 ± 5.0	14.2 ± 3.1			

^{a)} Values are means ± SD.

^{b)} Values are quoted from the report by Nakano et al.²⁾; values of infants aged 9-11 months are mean of 9, 10 and 11 months; values of toddlers aged 12-16 months are mean of 12, 13-14, and 15-16 months.

6～11 か月児に関して、食事摂取基準の数値よりも明らかに大きな数値を与えたのは、マグネシウム、リン、マンガ、セレン、クロム、モリブデンだった。食事摂取基準における6～11 か月児の目安量の多くは母乳からの摂取を前提としていることから、算定値が目安量よりも大きいことは、離乳食の導入によって摂取が増加することを意味する。つまり、これらのミネラルは離乳食中濃度が母乳中濃度よりも高いため、離乳を進めることによって摂取量が増加するといえる。なお、算定値が目安量よりも小さければ離乳食導入によって摂取が低下することを意味するが、そのようなミネラルは存在しなかった。ところで、鉄はミネラルの中で唯一6～11 か月児に対して目安量ではなく推定平均必要量・推奨量が示されている。先にわれわれは、市販離乳食の鉄濃度がきわめて低いことから、フォローアップミルクを利用しないかぎり、この基準を充足させることは難しいことを指摘した⁶⁾。しかし、今回収集した離乳食の平均鉄濃度は推定平均必要量にほぼ一致しており、この時期の鉄需要を充足しうるものであった。他のミネラル濃度の平均値はいずれも食事摂取基準の目安量を上回っていたことから、今回収集した6から11 か月児の離乳食のミネラル含量は適正なものと判断できる。

12～16 か月児に関しても、カルシウムとリンを除いて、含有量の平均値は食事摂取基準の数値を超えていた。また、食塩の目標量である4 g/日未満もほぼすべての離乳食が達成できていた。カルシウムとリンに関しても基準値との差がわずかであることを考えると、今回収集した

12から16 か月児の離乳食もそのミネラルの含有量はほぼバランスのとれたものといえる。

わが国の食事摂取基準では、セレンとヨウ素は乳幼児に対しても耐容上限量を設定している¹⁾。これらの耐容上限量をエネルギーあたりに換算すると、セレン(1～2歳)は53 µg/1000 kcal、ヨウ素は370 µg/1000 kcal(6～11か月)と263 µg/1000 kcal(1～2歳)となる。Table 2で明らかのように、セレンとヨウ素の離乳食中濃度の平均値はいずれもこれらの数値を上回っていた。ヨウ素に関しては別に考察するので、ここではセレンについて述べる。12～16 か月児が食していた離乳食(セレン濃度68 µg/1000 kcal)を2000 kcal摂取した場合、セレン摂取量は日本人成人の平均的摂取量⁷⁾よりも少し多い136 µg/日となる。このことは、今回収集した離乳食のセレン濃度は成人が日常的に食べる食事と大差ないことを示している。幼児に対するセレンの耐容上限量は成人の耐容上限量を体重比で外挿したものであるが¹⁾、この方式で耐容上限量を設定すると、成人のセレン摂取量と耐容上限量との差が小さいため、体重あたりの食事が多い1～2歳児では普通の食事を摂取していてもセレン摂取量が耐容上限量を超える可能性が高くなる。成人のセレンの耐容上限量は糖尿病発生率の増加を考慮して設定されたものであり、高血圧予防を念頭においた食塩の目標量と同等の意味を持つものといえる。わが国において、食事性セレン中毒の報告は乳幼児を含めて皆無である。したがって、今回の結果は、幼児期のセレン過剰摂取に対する注意喚起ではなく、幼児期のセレンの耐容上

Table 2 Mineral contents in homemade baby foods consumed by subjects

	Contents in baby food ^{a)}		DRI-J ^{b)}	
	Aged 8 to 11 months (n=16)	Aged 12 to 16 months (n=9)	AI for 9 to 11 months ^{d)}	EAR for 1 to 2 years ^{d)}
Energy (kcal/d)	206 ± 106	615 ± 179***	675	950
Protein (g/kcal)	38.1 ± 12.5	35.9 ± 3.7	37.0	15.4
Total lipid (energy%)	8.5 ± 4.5	13.9 ± 4.5**	40	20～30
Minerals				
Salt (g/1000 kcal)	2.7 ± 1.5	2.6 ± 0.7	2.2	< 4.2 ^{e)}
Potassium (g/1000 kcal)	1274 ± 400	1195 ± 318	1037	895 ^{f)}
Calcium (mg/1000 kcal)	435 ± 227	329 ± 121	370	368
Magnesium (mg/1000 kcal)	189 ± 52	178 ± 53	89	63
Phosphorus (mg/1000 kcal)	625 ± 221	595 ± 46	385	632 ^{f)}
Iron (mg/1000 kcal)	4.9 ± 2.1	5.6 ± 1.9	5.2 ^{g)}	3.2
Zinc (mg/1000 kcal)	4.8 ± 0.8	4.8 ± 1.1	4.4	4.2
Copper (mg/1000 kcal)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.4	0.2
Manganese (mg/1000 kcal)	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.6	0.7	1.6 ^{g)}
Iodine (µg/1000 kcal)	436 ± 721	283 ± 418	193	37
Selenium (µg/1000 kcal)	92 ± 31	68 ± 11*	22	11
Chromium (µg/1000 kcal)	13 ± 6	14 ± 5	1.5	-
Molybdenum (µg/1000 kcal)	257 ± 132	194 ± 121	4	-

^{a)} Values are means ± SD. Significant difference was observed between aged 8 to 11 and 12 to 16 months at $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**) or $p < 0.001$ (***).

^{b)} Values are calculated from estimated energy intakes and reference values of protein and mineral in Dietary Reference Intakes for Japanese, 2010 and expressed as means of values for male and female.

^{c)} Adequate intake for infants aged 6 to 11 months.

^{d)} Estimated average requirement for toddlers aged 1 to 2 years.

^{e)} Tentative dietary goal for preventing life-style related diseases.

^{f)} Adequate intake.

^{g)} Estimated average requirement.

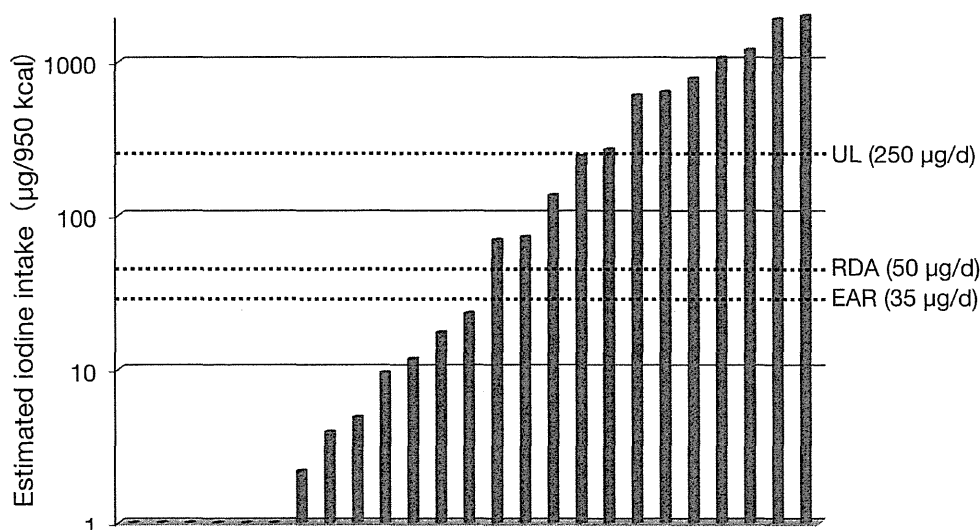


Fig. 1 Estimated iodine intake in consuming each baby food at 950 kcal

限量の再考が必要なことを意味すると思われる。

ヨウ素含有量は月齢やエネルギー含有量と無関係に大きな変動を示した。Fig. 1は、収集離乳食を1～2歳児の推定エネルギー必要量相当（男女平均で950 kcal/日）摂取した場合のヨウ素の摂取量を算定し、個人ごとに表示したものである。25食中、1～2歳児のヨウ素の推定平均必要量（EAR）である35 µg/日を充足できないものが13食あり、うち6食ではヨウ素を検出できなかった。逆に、1～2歳児のヨウ素の耐容上限量（UL）である250 µg/日を超えるものも8食あった。つまり、ヨウ素では、推奨量（RDA）と耐容上限量との間の摂取量を与えるものは25食中4食しかなかった。われわれは、このようなヨウ素濃度の大きな変動を市販離乳食においても認めている⁸⁾。これらのことは、幼児においても、献立中のヨウ素含有量は大きく変動しており、耐容上限量を超える高ヨウ素含有量の食事を間欠的に摂取することによって必要なヨウ素を確保していることを意味している。乳幼児期の高ヨウ素摂取は間欠的であっても甲状腺機能低下を起こす可能性があるので注意すべきだという指摘⁹⁾もあるが、間欠的高摂取は幼児の適切なヨウ素摂取にとって必要なものと考えられる。

なお、ヨウ素摂取量が高値（500 µg/d以上）である離乳食（5食）は、昆布出汁を使用した煮物または味噌汁、ヒジキが献立に含まれており、昆布またはヒジキがヨウ素の供給源であると推定された。これに対してヨウ素を検出できなかった6食は、野菜の煮物や野菜入りの雑炊などの出汁を使った献立を含んでいたが、いずれも洋風のコンソメスープや鰹出汁の使用であった。これらのことは、先に市販離乳食に関して報告したのと同様に⁸⁾、昆布出汁やヒジキを使用した場合には高ヨウ素濃度となるが、使用しなければ極端な低ヨウ素濃度になることを意味している。

今回収集した乳幼児の食事の中には同じ品目がいくつか存在した。今回の離乳食が低脂質、低食塩であり、かつ鉄

濃度が比較的高値であったことをあわせて考えると、育児支援ステーション内で母親同士が離乳食に関して情報交換を行い、工夫して離乳食を調製していると思われる。したがって、育児支援ステーションのような母親同士のコミュニケーションの場は、健全な育児にとってきわめて有用といえる。ただし、乳幼児に対して、極端な低脂質食を調製していることから、乳幼児の栄養素摂取に対して正しい助言を行えるような体制をとる必要があるといえる。

今回の検討は兵庫県都市部の特定地域のわずか25食を対象としたものである。したがって、今回の測定値が母親手作りの離乳食の代表的な数値とはいきれない。今後、より多くの食事を分析することによって値の信頼性を高める必要があると考えられる。

本研究は平成24年度関西大学大学院理工学研究科高度化推進研究費によるものである。

参考文献

- 1) 厚生労働省（2009）日本人の食事摂取基準 [2010年版]，第一出版，東京，p. 218-275.
- 2) 中埜 拓，加藤 健，小林直道，島谷雅治，石井恵子，瀧本秀美，戸谷誠之（2003）乳幼児の食生活に関する全国実態調査。離乳食および乳汁からの栄養素等の摂取状況について。小児保健研究 62：630-639.
- 3) 木村美恵子，糸川嘉則（1990）食事中ミネラルの調理損耗の実態と基礎実験。栄食誌 43：31-42.
- 4) 吉田宗弘，児島未希奈，三由亜耶，森田明美（2011）病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較。微量栄養素研究 28：27-31.
- 5) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y (2011) Estimation of

- mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets. *Health* 3:672-676.
- 6) 吉田宗弘, 乾 由衣子, 福永健治 (2009) 乳児における市販離乳食からの微量ミネラルの摂取. *微量栄養素研究* 26 : 41-45.
- 7) Yoshida M, Yasumoto K (1987) Selenium contents in rice grown at various sites of Japan. *J Food Com Anal* 1:71-75.
- 8) 吉田宗弘, 野崎詩乃, 乾 由衣子 (2011) 市販離乳食からのヨウ素とクロムの摂取量の推定. *微量栄養素研究* 28 : 79-83.
- 9) 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.

微量ミネラルの食事摂取基準：ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン

吉田 宗弘

関西大学化学生命工学部 生命・生物工学科 教授

はじめに

わが国では、栄養素の不足もしくは過剰のリスクを予防するため、健康なヒトを対象にしてエネルギーと栄養素の適切な摂取範囲を示した食事摂取基準を策定している¹⁾。ミネラルに関しては、多量ミネラル5種(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8種(鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン)について食事摂取基準を策定している。しかし、これらの中で、ヨウ素以下の4種の微量ミネラルは食品成分表に数値の記載がなく、献立からの摂取量評価などができない状態であった。2010年の秋に刊行された食品標準成分表2010²⁾においては、約500の主要な食品に対してこれら4種の微量ミネラルの含有量が記載されており、ようやく摂取量評価などが行える状況となった。

本稿では、これら4種の微量ミネラルの摂取基準の概要と日本人における摂取の実態について解説する。なお、摂取基準の個々の指標設定に用いた文献については、摂取基準をまとめた成書¹⁾を参照いただきたい。

1. 食事摂取基準における指標の意味

食事摂取基準では各栄養素に対して、不足もしくは過剰から直接生じる健康障害のリスクを予防するため、原則として推定平均必要量(Estimated average requirement: EAR)、推奨量(Recommended dietary allowance: RDA)、および耐容上限量(Tolerable upper limit of intake: UL)を設定し、EARとRDAが情報不足などの理由で策定できない場合には目安量を設定している。また、一部の栄養素については生活習慣病予防の観点から目標量(Tentative dietary goal for prevention of lifestyle-related disease: DG)を定めている。

EARは実験的に求められた栄養素の最少必要量の平均的な値を意味し、この値びつたりの量を摂取している場合の不足のリスクは理論上50%である。RDAはEARに一定の係数(1.2~1.4)を乗じたものであり、この値びつたりの量を摂取している場合の不足のリスクは2.5%である。個人や集団の摂取量を評価する場合はEARと比較する。EARよりも摂取が少ない(集団の場合はEARよりも摂取の少ない人の割合が半数を超える)場合は摂取不足のリスクが50%以上であると判断する。これに対してRDAは栄養指導や献立作成の場合にめざすべき摂取量である。たとえば、摂取量評価において摂取不足のリスクが一定以上であれば、RDAをめざすような指導をすることになる。ULはこれを超えると過剰摂取のリスクが出現する摂取量である。したがって「ここまで摂取してもよい」という意味ではなく、「近づいてはいけない」値である。DGは達成できていなくても、すぐに直接的な健康障害が起こるわけではないが、将来の生活習慣病予防のためには可能な限り達成してほしい文字どおりの目標量である。

2. ヨウ素の食事摂取基準と日本人のヨウ素摂取の実態

ヨウ素は甲状腺ホルモンを構成する微量ミネラルである。ヨウ素の摂取不足は甲状腺機能低下を招き、重症であ

れば良性の腫瘍である甲状腺腫を引き起こす。成人のヨウ素欠乏は可逆的でありヨウ素投与でほぼ完全に回復するが、胎児期から乳幼児期におけるヨウ素欠乏は死産率の上昇、身体・精神的な発育阻害、知的機能の発達阻害など、不可逆的な障害を起こす。ヨウ素は海産物、とくに海藻類に多く含まれており、これらの摂取の少ない地域では摂取不足が問題となる。ヨウ素不足は現在でも世界レベルの栄養問題であり、いくつかの国では食卓塩にヨウ素を添加して摂取不足を予防している。

一方、過剰のヨウ素は甲状腺ホルモンの生成を低下させ、不足時と同様の甲状腺機能低下と甲状腺腫の発生を招く。ただし過剰ヨウ素摂取を繰り返すと一種の慣れが生じ、甲状腺機能低下は起こりにくくなる。日本人は高ヨウ素の食品である昆布を幼少時から摂取しているため、多くの人でこの慣れが成立しており、過剰ヨウ素による甲状腺機能低下は起こりにくいといわれる。

ヨウ素を適切量摂取しているヒトを対象とした実験では、甲状腺のヨウ素濃度は一定であり、1日に新たに甲状腺に蓄積するヨウ素は約 95 μg と見積もられている。これよりわが国の食事摂取基準では、欧米と同様に成人のヨウ素の EAR を 95 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、RDA を EAR に 1.4 を乗じた 130 $\mu\text{g}/\text{日}$ としている。一方、欧米では米国で行われた実験をもとにヨウ素の UL を 1~1.5 mg/日としている。この値は、アフリカおよび中国における井戸水からのヨウ素曝露と甲状腺腫発生に関する調査成績と整合している。しかし、後述のように日本人の平均的ヨウ素摂取はこの欧米の UL を明らかに上回っているが、過剰ヨウ素による甲状腺機能低下はほとんど認められない。そこで、わが国の食事摂取基準では北海道で行われた疫学調査の結果にもとづき、ヨウ素の UL を欧米のほぼ 2 倍である 2.2 mg/日としている。

日本人のヨウ素摂取は世界的に見てきわめて特殊である。これは日本人がヨウ素を特異的に高濃度に含む昆布を常食するためである。昆布のヨウ素濃度は乾燥重量あたり数 mg/日に達する。また昆布だしにも大半のヨウ素が溶出する。このため乾燥昆布を数十 mg、または昆布だしを数 mL 摂取するだけで RDA を超えるヨウ素摂取が達成できる。日本人のヨウ素摂取量は、尿中ヨウ素排泄量、陰膳収集献立の分析、昆布消費量の三面から推定できる。いくつかの報告を総合すると、個人内で 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ 未満から 10 mg/日の範囲で変動があり、平均摂取量は 1~2 mg/日と考えられる。また平均摂取量が日本の UL を超えるケースも稀ではないと考えられる。このようなヨウ素大量摂取にも関わらずヨウ素中毒が起こらない真の理由は不明であるが、先に述べたヨウ素に対する慣れに加え、間欠的高摂取であること、および大豆中イソフラボンのようなヨウ素吸収阻害物質を高頻度で摂取することなどが関連すると思われる。

次回の日本の食事摂取基準の改訂においては、現在の日本人のヨウ素摂取の現状、および日本人にヨウ素過剰摂取を原因とした甲状腺機能低下がほとんどないことを前提として、ヨウ素の UL をより現実的な値に変更することが必要かもしれない。その場合、私見ではあるが、連続的摂取としては現状どおり、摂取平均値としては 5 mg/日、間欠的高摂取の上限としては 10 mg/日程度が目安になるとと思われる。

3. セレンの食事摂取基準と日本人のセレン摂取の実態

セレンはグルタチオンペルオキシダーゼ (GPx) などのセレン含有たんぱく質 (SeP) として生体内に存在し、機能している。これらの SeP 内でセレンはセレノシステイン (Sec) 残基としてペプチド鎖中に存在し、この Sec という特殊なアミノ酸をペプチド鎖に組み込むための特異的な塩基配列も知られている。このためヒトゲノムの解読によって、

ヒトに存在する SeP は 25 種類であることが明らかにされている。セレンが不足すると SeP の生合成量が低下し、様々な健康障害が発生する。とくに GPx 活性の低下による過酸化物質処理能力の低下は様々な病的状態を引き起こし、ヒトでは致命的な心筋障害を起こす。中国東北部の風土病として知られていた克山病は食事性のセレン欠乏を原因とした心筋障害だと考えられている。

セレン摂取量が一定範囲内である場合、SeP の生合成量との間に直線的関係が成立する。セレンの EAR 設定には、血清 GPx 活性とセレン摂取量との間の回帰式が応用されている。ただし、克山病を予防する場合、血清 GPx 活性は飽和値の 3 分の 2 で十分といわれる。そこで日本の摂取基準では、成人のセレンの EAR を血清 GPx 活性の飽和値の 3 分の 2 の値を与える摂取量 (20 ~ 25 $\mu\text{g}/\text{日}$) とし、RDA は EAR に 1.2 を乗じた 25 ~ 30 $\mu\text{g}/\text{日}$ としている。

セレンの摂取が極端に少ないと、種々の疾患にかかるリスクが高まる。なかでも、がん発生とセレンの関連についてはよく研究されており、セレン摂取量がおおよそ 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ よりも少ないと、肺がんなど、様々ながんにかかるリスクが高くなる。しかし、平均的なセレン摂取量がおおよそ 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えている集団では、セレン摂取量とがん発生との間の関係は認められない。つまり、セレン摂取量がきわめて少ないとがんにかかるリスクが高まるが、必要以上にセレンを摂取してもがん予防にはつながらない。次回の摂取基準の改訂では、発がんのリスクを高めないという観点から 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ をセレンの DG とすることも考えられる。

セレンを多く含む食品は魚介類である。穀物など植物性食品のセレン濃度は生育土壌のセレン濃度の影響を受ける。米国中央部に土壌セレン濃度が高い地域があるため、米国産小麦に由来するパンとパスタ類もセレン濃度が高い。さらに日本は家畜の飼料も米国に依存するため、肉や卵のセレン濃度も高い。世界各国のセレン摂取量は水産物の摂取量と米国産穀物・飼料への依存度によってほぼ決まる。セレン摂取量が 100 $\mu\text{g}/\text{日}$ に達するのは米国、カナダ、日本、逆に少ないのは欧州、オセアニア、アフリカである。欧州とオセアニアではがん発生のリスクが高まるラインである約 50 $\mu\text{g}/\text{日}$ を下回ることが多く、アフリカの一部では現在でも欠乏のリスクがある 20 $\mu\text{g}/\text{日}$ 程度の摂取である。現在の欧州やオセアニアのセレンの摂取水準であれば、がん予防を目的としてセレンサプリメントを利用することに現実的意味があるといえる。

わが国では、セレン摂取量がおおよそ 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えると 2 型糖尿病の発生率が有意に増加するという調査研究にもとづき、成人のセレンの UL を 210 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{日}$ としている。しかし、この UL は高血圧症予防のための食塩とカリウムの DG と同じ意味を持つ。つまり現在のセレンの UL は DG 的なものである。他の栄養素と整合させるには、爪の異常などの慢性セレン中毒を念頭においた UL (約 450 $\mu\text{g}/\text{日}$) にすべきかもしれない。

がんと糖尿病の発生リスクを小さくするという観点に立てばセレンの適正な摂取範囲は 50 から 250 $\mu\text{g}/\text{日}$ である。きわめて狭い範囲であるが、日本の場合、主要栄養素が適切に摂取できる献立であれば、セレンの摂取量も自然に適切な範囲に収まることを強調しておきたい。

4. クロムの食事摂取基準と日本人のクロム摂取の実態

特殊な酵母をラットに与えたときに発生した耐糖能異常が 3 価クロム投与によって改善したこと、および糖代謝異常の人に 200 から 1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ の 3 価クロムを投与すると空腹時血糖値などが若干改善したという報告がいくつかあることなどを根拠として、3 価クロムは糖代謝を正常に維持するのに必要な「栄養素」として扱われている。クロム

を含む生体内機能性分子は知られていなかったが、最近になってクロムを投与した動物の臓器から発見された3価クロムを含む低分子ペプチド(クロモデュリン)にインスリン増強作用のあることが示された。しかし、ごく最近、クロモデュリンの発見者は「クロムは必須の栄養素ではない」という論文を発表した³⁾。

クロムを栄養素の列に加えたメルツは、ある元素を必須の栄養素とするには、①体内にその元素を含んだ機能性物質が存在する、②欠乏症が存在する、③その元素を与えると欠乏症が治癒する、の三条件が必要とした。クロモデュリンの発見者は、クロムに関して②が証明できていないと指摘している。すなわち、耐糖能異常をクロム欠乏とするには、クロムがほとんど含まれていない飼料を動物に与えて耐糖能異常が起こることを示す必要があるが、実験的にクロム欠乏動物を作成して耐糖能異常を観察した例はない。すなわち、かつてラットに起こった耐糖能異常の原因はクロム欠乏以外にあり、クロムは「栄養素」ではなく「薬」として耐糖能異常を改善したに過ぎないと解釈することもできる。

食事摂取基準における成人のクロム摂取のRDAは出納試験の結果にもとづき25～40 μg/日とされている。糖代謝異常の人に投与されたクロムは多くの場合RDAの10倍以上であるが、クロムが栄養素として作用したのか、それとも薬として作用したのか微妙な投与量である。一方、食事摂取基準ではクロムのULを設定していない。これは3価クロムが安全という意味ではなく、情報不足で数値設定ができなかっただけである。動物実験では、3価クロムであっても、体内蓄積量は摂取量とともに増加することが観察されている⁴⁾。したがって、糖代謝異常ではない健康なヒトが推奨量の10倍以上ものクロムをサプリメントから摂取することを薦めることはできない。

食品標準成分表2010によればクロム含有量の高い食品はいずれも加工食品であり、穀物、豆類、野菜、魚介類、肉類などの主要な食品のクロム含有量はきわめて少ない。このため、献立からのクロム摂取量を算定すると、EARをはるかに下回る約10 μg/日にしかない。しかし、陰膳収集献立を分析するとRDAをやや上回る程度のクロム摂取量となる⁵⁾。計算値と実測値の乖離、さらに加工食品にクロム含有量が高い事実からは、クロムが調理や分析の過程で紛れ込んでいる可能性が浮かび上がる。すなわち、クロムについては分析の信頼性から検討すべきだと考えられる。ただし、日本において、一般の食事からのクロムの摂取不足に起因する健康障害は発生していない。したがって、成分表からの計算値と摂取基準の数値との間の乖離に食生活上の意味はないといえる。計算値と摂取基準の数値を単純に比較して「日本人はクロム摂取不足である」と判断しないようにしていただきたい。

5. モリブデンの食事摂取基準と日本人のモリブデン摂取の実態

モリブデンはアルデヒド酸化酵素、キサンチン酸化酵素、亜硫酸酸化酵素という3種の酵素において活性発現に必須の補酵素(モリブドプテリン補欠因子)として存在する。亜硫酸酸化酵素には先天的な欠損症が存在し、新生児期に対応を誤ると重篤な症状を来すことがある。理論上、モリブデン摂取不足はこれらのモリブデン含有酵素の活性低下を招くため、モリブデンは必須の微量ミネラルと考えられてきた。しかし、モリブデンは穀物や豆類に豊富に含まれており、実際の食生活で不足を起こす可能性はほぼゼロである。また実験動物用精製飼料においても、でんぷんやたんぱく質源にモリブデンの混入があるため、モリブデン欠乏動物の作成は成功していない。

1980年代のはじめに報告された唯一のモリブデン欠乏の症例は、高カロリー輸液を長期間投与されていた。この症例では、亜硫酸酸化酵素欠損症に類似した症状(けいれんや昏睡など)が認められ、1日300 μgのモリブデン投与で症状が改善している。血液中モリブデン濃度の測定などは行われていないが、300 μg/日という投与量が一

般人の1日摂取量の範囲であることから、この症例におけるモリブデンの効果は薬理効果ではなく、栄養素としての作用であろうと考えられている。

食事摂取基準では、出納試験の結果をもとに成人のモリブデンのRDAを20～30 µg/日、ULを動物実験のデータをもとに450～600 µg/日としている。モリブデンはコメをはじめとする穀物や大豆などの豆類に高濃度に含まれているが、臓物以外の動物性食品のモリブデン含有量はわずかである。穀物と豆類がモリブデンの主な供給源であるため、日本人のモリブデン摂取量はRDAの約10倍に相当する150～350 µg/日に達している。穀物や豆類を多く食べる菜食主義者ではULを超えるモリブデン摂取を示す事例があるが、とくに問題は起こっていない⁶⁾。米国のULが2000 µg/日であること、日本の菜食主義者の中にULを超えるモリブデン摂取量の人が存在するが健康問題を起こしていないことを考えると、現在の日本のULはやや厳しすぎるかもしれない。

参考文献

- 1) 厚生労働省、日本人の食事摂取基準 [2010年版]、第一出版、東京、2009; 218-267.
- 2) 文部科学省 科学技術・学術審議会 資源調査分科会編、日本食品標準成分表、全国官報販売協同組合、東京、2010.
- 3) Bona KR, Love S, Vincent JB, et al. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a “low-chromium” diet, *J Biol Inorg Chem* 2011; 16: 381-390.
- 4) Yoshida M, Hatakeyama E, Hosomi R, et al. Tissue accumulation and urinary excretion of chromium in rats fed diets containing graded levels of chromium chloride or chromium picolinate, *J Toxicol Sci* 2010; 35: 485-491.
- 5) 吉田宗弘、児島未希奈、三由亜耶、森田明美、病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較、*微量栄養素研究* 2011; 28: 27-31.
- 6) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y, Estimation of mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets, *Health* 2011; 3: 672-676.

The Japanese Clinical Nutrition Association

シリーズ リフレッシュが必要な微量元素に関する常識

クロムはヒトの栄養にとって必須の微量元素だろうか？

吉田 宗弘

関西大学化学生命工学部

Is Chromium an Essential Trace Element in Human Nutrition?

Munehiro YOSHIDA

Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

Abstract It has been recognized that chromium is an essential trace element associated with carbohydrate metabolism, and chromium deficiency causes an impaired glucose tolerance. Recently, however, Vincent *et al.* have reported that chromium is not an essential trace element. In the present report, the author evaluated the nutritional essentiality of chromium by reviewing several previous reports. In almost all previous reports, the chromium concentration in the animal feed used was higher than 0.1 µg/g, and it is difficult to consider that the experimental animals were in a low-chromium state. In addition, the amount of chromium administered to the animals for the improvement of glucose tolerance was at a pharmacological level, and corresponded to a level that far exceeded the human daily chromium intake (20 to 80 µg/day). On the other hand, recent research has clearly shown that feeding with a severely low-chromium diet (0.016 µg/g) does not impair glucose tolerance. The amount of chromium absorbed in humans estimated from chromium intake (20 to 80 µg/day), chromium absorption rate (1%), and urinary chromium excretion (<1 µg/day) is less than 1 µg/day, which is much lower than those of other essential trace elements. In addition, because there is an inconsistency between the chromium concentration in food and chromium intake, chromium intake seems to be dependent on chromium contamination during food processing and cooking. It is concluded that there is a high possibility that chromium is not an essential trace element.

Key words: chromium (クロム), essentiality (必須性), glucose tolerance (耐糖能), *Torula* yeast (トルラ酵母), chromodulin (クロモデュリン), chromium intake (クロム摂取量)

はじめに

栄養学の教科書には、「クロムはヒトを含む高等動物にとって必須の微量元素であり、欠乏した場合には耐糖能が低下する」と記述されている。わが国の食事摂取基準においても、クロムは栄養上必要な微量ミネラルに位置づけられており、成人の摂取に対して推定平均必要量と推奨量が設定されている (1)。糖代謝の維持や糖尿病予

防を目的としたクロムサプリメントも販売されており、米国ではカルシウムサプリメントに次ぐ売り上げがあるという (2)。最近では、インスリンの作用を増強するクロム含有オリゴペプチド (クロモデュリン) の存在も報告され (3)、糖代謝におけるクロムの作用について分子レベルでの理解も進んでいる。ところが、昨年、クロモデュリンの命名者である Vincent は、「クロムは必須の栄養素ではない」という論文を発表した (4)。本稿では、栄養学領域におけるクロム研究の推移を概観し、必須性に対する疑義の根拠について述べる。

1. 耐糖因子としてのクロム

第二次世界大戦後、世界の人口が急激に増加し、マル

受付 2012 年 6 月 16 日, 受理 2012 年 7 月 20 日
Reprint requests to: Munehiro YOSHIDA
Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University, 3-3-35 Yamate-cho, Suita, Osaka 564-8680, Japan
TEL: +81(6)6368-0970, FAX: +81(6)6388-8609
E-mail: hanmyou4@kansai-u.ac.jp

サスの人口論、すなわち「人口の増加は土地の食糧生産能力よりもはるかに大きく、人口は幾何級数的に増加するが食糧資源は算術級数的にしか増加しないため、やがて深刻な食糧不足が地球規模で発生する」という理論 (5) が現実味を帯び始めた。このため、当時の栄養学に課せられた命題は、新たな食糧資源、とくに新タンパク質食糧資源を開拓することであるとされた。これを受けて多くの栄養学者が single cell protein、すなわち酵母やクロレラなどの単細胞生物をタンパク質源として活用するための研究に取り組んだ。他方、工業社会の進展がもたらす環境汚染に対処するため、微生物による環境浄化が実用化された結果、副産物としての微生物菌体が大量に得られるようになった。このような状況において、主にバルブ廃液の処理に利用されていたトルラ酵母をヒトや家畜のタンパク質源に活用することが検討され、トルラ酵母の乾燥菌体を唯一のタンパク質源とした飼料で実験動物を飼育することが数多く実施された。

米国の Schwarz は、ラットにトルラ酵母をタンパク質源とした飼料を与えることと肝臓の壊死が生じることを認めた。彼は、この異常を未知の栄養素の欠乏であると考え、ビール酵母で飼育したラットに異常が出現しないことから、この未知の栄養素をビール酵母から発見しようとした。その結果、肝臓壊死の予防には含硫アミノ酸とビタミン E に加えて第 3 の因子 (factor 3) が必要であることを示し、セレンが高等動物にとって必須の微量元素である可能性が高いと発表した (7)。この発見は、これまで毒性元素とみなされていたセレンを栄養素としてとらえたものであり、栄養学の歴史においてエポックを形成したものとされている。

Schwarz の共同研究者であった Mertz は、セレンの必要性を示す研究の過程で、トルラ酵母で飼育したラットでは肝臓壊死を起こす前に耐糖能低下が生じることを観察し、ビール酵母からの抽出物が耐糖能低下を改善することを認めた (8)。彼らは、肝臓壊死と同様に、微量元素の欠乏が耐糖能低下を起こすと推定して種々の微量元素をラットに投与し、最終的に三価クロム化合物が耐糖能低下を改善することを見いだした (9)。そして、クロム欠乏が耐糖能低下を起こし、ビール酵母抽出物には耐糖能を正常に維持するための耐糖因子 (glucose tolerance factor: GTF) というクロムを含む機能性物質が存在すると主張した。セレンの例があったためか、彼らの主張は多くの栄養学者に受け容れられ、クロムもセレンと同様の必須微量元素であるとの認識が広まった。その後、多くの研究者によって GTF 単離の試みが様々な食品や動物の臓器を用いて行われ、GTF の構造には数種のアミノ酸とニコチン酸が含まれる可能性が示唆された (10)。しかし、現在にいたるまで、GTF の単離・構造決定はなされていない。

2. クロムによる糖代謝異常の改善とクロモデュリン

2-1. 糖代謝異常の改善

三価クロムに耐糖能改善効果があるという Schwarz と Mertz の主張を背景として、糖代謝異常を起こした症例にクロムを投与する試みが開始された。その結果、200 ~ 1,000 µg/day の三価クロム化合物の投与が 2 型糖尿病の諸症状 (血糖値、耐糖能など) を改善することが明らかとなった (11)。とくにクロム非添加高カロリー輸液の長期投与中に発生した糖代謝異常の症例では、クロム出納が負であり、血中および毛髪クロム濃度 (それぞれ 0.55 ng/ml と 154 ~ 175 ng/g) が健常者 (それぞれ、4.9 ~ 9.5 ng/ml と > 500 ng/g) に比較して明らかに低下していた (12)。さらに、糖尿病患者では、クロムの尿中排泄量が増加していることも示された (13)。これらのことから、クロムの摂取不足、もしくはクロム代謝の異常による体内クロムの減少が糖代謝異常を引き起こすことは明らかであり、クロムが糖代謝に関わる必須微量元素であることは疑いようもない事実であると思われるようになった。

2-2. クロム含有オリゴペプチドの発見

クロムの動物体内における挙動を分子レベルで解明する試みも数多く行われた。1980 年代に Yamamoto と Wada らは、クロムを投与した動物の臓器にクロムの結合した低分子化合物が存在することを示した (14)。ウサギの肝臓から単離されたものは、分子量が約 1,500 のグリシン、システイン、アスパラギン酸、グルタミン酸によって構成されるオリゴペプチドであり、全アミノ酸残基の半数以上にカルボキシル基が存在し、1 分子当たり 4 分子の 3 価クロムが結合していた (15)。彼らは、クロムの結合していないアポ体が存在することに着目し、このオリゴペプチドの役割を、クロムを速やかに尿へ排泄してクロム中毒を防ぐことにあると考察した。

2-3. クロモデュリン

先述の高カロリー輸液投与の症例においてインスリン投与のみでは完全な回復が認められなかったことなどから、クロム投与による耐糖能の改善はクロムがインスリンの作用を増強することを意味すると思われた。Yamamoto と Wada らは、牛の乳腺から単離されたクロム含有オリゴペプチドは、肝臓などから単離されたものとクロムとのモル比が異なっているが、ラット脂肪細胞においてインスリンに依存したグルコース代謝を増強することを認めた (16)。その後、1990 年代後半に、Vincent らは、クロム含有オリゴペプチドがインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性と脂肪細胞の膜に結合したホスホチロシンホスファターゼの活性を高めることを認めた (17, 18)。さらに、クロムの結合していないアポ体のオリゴペプチドには活性増強作用のないこと、増強作用はクロム結合数の増加とともに高まって最大作用には 4 分子の三価クロムの結合が必要であることも判明し、このオ

リゴペプチドの作用にはクロムが必須であることが明らかになった (17)。

Vincent は、これらの結果にもとづき、クロム含有オリゴペプチドは、以下のような機構によってインスリンを介した細胞内シグナル伝達に関わっており、クロモデュリンと命名すべきものと提唱した (3, 19)。すなわち、インスリンが細胞膜のインスリン受容体に結合すると、インスリン受容体の立体構造が変化してチロシンキナーゼ活性が生じ、インスリンを介したシグナル伝達を開始され、最終的にグルコース輸送担体が細胞膜表面に出現して血中グルコースは速やかに細胞内に取り込まれる。このプロセスにおいて、血中クロムは、おそらく血中インスリン濃度の上昇を引き金として細胞内に取り込まれ、貯えられていたアポクロモデュリンに結合する。生じたホロクロモデュリンは、インスリン受容体に結合して立体構造の変化を支え、チロシンキナーゼ活性を維持する。血中グルコース濃度が低下し、血中インスリンレベルが低下すると、インスリン受容体の立体構造はゆるみ、ホロクロモデュリンも細胞内から血中へ移行して最終的に尿に排泄される。なお、血中クロム濃度の維持、および血中から細胞へのクロムの輸送にはトランスフェリンが関わることも示されている (20)。

3. クロムは必須微量元素の条件を満たしているか

クロモデュリン活性の発現にクロムが必須であることから、Vincent が提唱したクロモデュリンの作用機構は必須微量元素としてのクロムの地位を盤石にするものと思われた。ところが Vincent 自身がクロムの必須性を否定する主張を行っている。ここではクロムを必須微量元素と認めない根拠を述べる。

3-1. 必須微量元素の条件

まず、必須微量元素というためにはどのような基準を満たす必要があるのかを考えてみる。クロムを栄養素の列に加えた Mertz はこの基準についてしばしば言及している。彼の定義はしばしば変化しているが、吉野によれば、1980 年頃には表 1 に記す 3 基準を満たすものが必須微量元素であるとしていた (21)。しかし、分析技術が発

表 1 必須微量元素であるための基準

1980 年頃に Mertz が示した基準
①生体の常在成分である。
②代謝系に影響を与える能力がある。
③その欠乏によって機能障害を起こすとともに、生理的適量を負荷することによって欠乏症が阻止されるか、または欠乏症から可逆的に回復させる。
筆者が考える基準
①生体内にその元素を含む機能性成分、もしくはその元素を必要とする反応系が存在する。
②その欠乏によって機能障害 (欠乏症) を起こす。
③生理的適量の負荷によって機能障害が予防されるか、可逆的に回復する。

達した現在ではほとんどの元素が生体から検出できるので、基準①はあまり意味がない。むしろ②とあわせて、「生体内にその元素を含む機能性成分、もしくはその元素を必要とする反応系が存在する」とするのが適切と判断する。また、基準③については、機能障害の発生と予防・回復に分けるのが議論を進めやすいので 2 つに分けることにする。以上から、筆者が考える必須微量元素であるための基準も表 1 に記した。本稿ではこの筆者による基準にもとづき微量元素の必須性を考える。

3-2. クロム欠乏飼料とクロム投与量

筆者が示した条件に照らして、クロムの必須性を検証してみる。ラットに発生した耐糖能低下は機能障害に含まれ、これがクロム投与によって改善している。クロム投与量が生理的適量であるかの議論があるが、一応、基準③は満たしているとする。また、基準①もクロモデュリンというクロム含有機能性分子の存在によって満たされている。問題は基準②である。クロム欠乏飼料で飼育した動物にクロムを投与して耐糖能が改善したとする報告が数多く存在しているので、一見、満たされているように見える。しかし、これらの報告で用いられた飼料は本当に“クロム欠乏”飼料と呼べるものであったのだろうか。Vincent の指摘もこの点にある。

表 2 は成人のクロム摂取量を推定した報告をまとめたものである (22-29)。クロム摂取量の推定値はおおむね 20 ~ 80 $\mu\text{g/day}$ の範囲にある。また、わが国の食事摂取基

表 2 クロム摂取量の推定値

国	推定法	クロム摂取量 ($\mu\text{g/day}$)	発表年	文献
フランス	高齢者献立の分析	40 \pm 14	2007	(22)
スペイン	病院一般食の分析	77 \pm 17	2008	(23)
ベルギー	病院や軍隊の食事の分析	53 \pm 31	1995	(24)
メキシコ	食品分析値からの算定	30 \pm 2	2001	(25)
日本	一般家庭献立の分析	47 \pm 33	1988	(26)
	菜食者献立の分析	27 \pm 8	2011	(27)
	病院一般食の分析	43 \pm 20	2011	(28)
アメリカ	一般成人献立の分析	33 \pm 3	1985	(29)

準における成人のクロムの推定平均必要量は 20 ~ 35 $\mu\text{g/day}$ である (1)。したがって、ヒトでは摂取量が 20 $\mu\text{g/day}$ を下回らなければクロム不足とはいえない。ヒトの 1 日の食事を凍結乾燥すると 400 g 程度になるので、ヒトの摂取量 20 $\mu\text{g/day}$ は食事中濃度に換算すると約 0.05 $\mu\text{g/g}$ となる。この食事中濃度はラットの飼料中濃度にはほぼ相当するので、低クロム飼料と呼ぶには飼料中クロム濃度 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満が最低条件である。しかし、Mertzらの実験における欠乏飼料のクロム濃度は記載されているもので 0.1 $\mu\text{g/g}$ であり (30)、ヒトの日常的なクロム摂取量の範囲といえる。

クロム投与量についても、ヒトのクロム摂取量が 80 $\mu\text{g/day}$ 未満であることを念頭におく必要がある。しかし、Mertzらを含めて、ほとんどの研究は、クロム濃度 2 または 5 $\mu\text{g/mL}$ の飲料水をラットに与えている (30-32)。この投与水準は、ヒトに換算すると 1,000 ~ 3,000 $\mu\text{g/day}$ 程度のクロム投与となり、薬理水準といえる。飼料にクロムを添加する場合もヒトの摂取量 80 $\mu\text{g/day}$ が飼料中濃度 0.2 $\mu\text{g/g}$ に換算できるので、これを大幅に超える飼料中クロム濃度 1 ~ 2 $\mu\text{g/g}$ は栄養水準とはいえない。

以上のことは、これまでの研究においてクロム欠乏飼料と称されてきたものの大半がヒトの日常のクロム摂取量の範囲のクロム濃度であり、耐糖能改善を目的として投与されたクロムの量は日常の摂取量の数十倍に相当する高水準だったことを意味している。つまり、過去の実験結果は、薬理水準のクロム投与によって日常的なクロム摂取量のラットの耐糖能が“向上”したことを観察したに過ぎないといえる。

なお、SchwarzとMertzの実験では、トルラ酵母を与えたラットの耐糖能の低下を当時の一般的な精製飼料を与えたラットと比較した上で示しており (9)、トルラ酵母投与によって耐糖能低下が生じたことは事実のようである。彼らの用いたトルラ酵母はバルブ廃液を資化したものであると思われるが、このようなトルラ酵母にはリグニン分解物に由来する芳香族化合物が混入しているため、様々な side effect の生じる可能性がある。たとえば筆者らはバルブ廃液資化トルラ酵母を与えたラットにおいて成長抑制と肝臓の薬物代謝系が亢進することを認めている (33)。また、バルブ廃液由来のトルラ酵母は相当な異臭がしており、これをタンパク質源とする飼料をラットに食べさせるには、糖質源として約 50% のショ糖が加えて甘味を強くしなければならない (8, 33)。トルラ酵母飼料を投与したラットにおける肝臓壊死や耐糖能低下の発生には、混入していた芳香族化合物や大量に加えられたショ糖が関わっているかもしれない。すなわち、彼らの実験で発生した耐糖能低下の原因をクロム以外に求めることは可能だと思われる。

3-3. Vincent の実験と主張 (4)

Vincent は、ラット標準精製飼料である AIN93G のミネラル配合からクロムを除き、クロム濃度 0.016 $\mu\text{g/g}$ と

いうこれまでにない低クロム飼料を調製した。さらに、飼育用具に金属素材を避けるなど、飼育環境からのクロム汚染を極力除く努力も行った。そして、ラットを 4 群に分け、1 群にはこの低クロム飼料、他の 3 群には、それぞれ通常の AIN93G 飼料 (クロム濃度 1.135 $\mu\text{g/g}$)、AIN93G に 0.2 $\mu\text{g/g}$ のクロムを添加した飼料 (クロム濃度 1.331 $\mu\text{g/g}$)、AIN93G に 1.0 $\mu\text{g/g}$ のクロムを添加した飼料 (クロム濃度 2.080 $\mu\text{g/g}$) を与えて約 6 か月間飼育した後、耐糖試験を行った。血糖値の変化量を積分した Area under curve (AUC) を比較すると、1.0 $\mu\text{g/g}$ クロム添加群が AIN93G 群に比べて有意に低い値となった。また、試験中の血中インスリン濃度の AUC はクロム摂取量に依存して小さくなり、1.0 $\mu\text{g/g}$ クロム投与群が最低値を示した。ただし、いずれの指標においても、低クロム群と AIN93G 群との間に有意差は認められなかった。Vincent は、低クロム群と AIN93G 群との間に有意差のないことから、耐糖試験において血糖値やインスリン濃度に差が生じるには薬理水準のクロム投与が必要であると述べ、これまでの研究で認められたクロムの効果は栄養素としての作用ではなく薬理作用であると結論している。そして、クロムは必須微量元素ではないと主張している。

AIN93G のクロム濃度がヒト食事換算では 400 $\mu\text{g/day}$ 程度のクロム摂取に相当しており、ヒトの摂取範囲に該当する群が設定されていないことやや不満を感じる。しかし、Vincent は AIN93G がラットの標準飼料であることを重視し、これを栄養的に適切なクロムを摂取する群と位置づけて低クロム飼料投与群と比較したといえる。Vincent と同様に、飼料中濃度 0.03 $\mu\text{g/g}$ の低クロム飼料を用いて、飼料中濃度 1 $\mu\text{g/g}$ のクロム投与が耐糖能に影響を与えないことを示す研究が存在することから (34)、ラットの耐糖試験においてクロムの効果が生じるには、飼料中濃度 1 $\mu\text{g/g}$ では不十分であり、2 $\mu\text{g/g}$ という高い水準の摂取が必要であることは確かである。先の必須微量元素に関する筆者の基準に照らした場合、低クロム飼料群が AIN93G 飼料群に比較して耐糖能低下を起こしていないことから、基準②がクリアできていないことは明白である。つまり、Vincent の主張はきわめて妥当なものといえる。

なお、Mertz は 1980 年代より後になって、欠乏症発生を必須微量元素の基準からはずし、代わりに「適量を摂取することによって健康の増進に寄与する」を加えることを提唱している (35)。この条件であれば、う歯予防効果を持つフッ素なども必須微量元素の仲間に加わることになり、薬理水準ではあっても耐糖能を“向上”させたクロムも必須微量元素となる。しかし、薬は予防や健康増進に関するものであったとしても栄養素ではない。ゆえに Mertz の提唱に同意することはできない。

4. クロムサプリメントの効果

最初にも述べたが、米国では、糖尿病予防などを目的

としたクロムサプリメントの人気の高い。しかし、集団を対象としたクロムサプリメント投与に関するシステムレビューは、200～1,000 µg/day のクロム化合物投与は、2 型糖尿病患者の空腹時血糖値とヘモグロビン A1 濃度を低下させるが、健常者の糖および脂質代謝に対して有益な効果はいっさいないと述べている (36)。つまり、200～1,000 µg/day のクロム投与は、起こってしまった糖代謝異常には効果があるが、健常者の糖代謝をさらに向上させる効果はないといえる。ただし、健常者を対象として、クロムサプリメント投与と糖尿病発症率との関連を検討した前向き疫学研究が見当たらないので、クロムサプリメントに糖尿病予防効果があるかは不明である。なお、このシステムレビューでは、クロム源がビール酵母の場合はクロム投与量が 10 µg/day 未満でも糖尿病患者の血糖値が低下することを示している。これに関して、ビール酵母中のクロムの bioavailability が高いとする主張もあるが、ビール酵母にはクロムと無関係な GTF も存在するとも考えられる。

5. クロムパラドックス

食品のクロム含有量、クロム摂取量、吸収率、尿中排泄量、体内量、クロム出納に関するこれまでの報告をつないでいくと辻褃の合わないことがいくつか認められる。

5-1. 食品中含有量と摂取量

これまで日本の食品成分表にはクロム含有量の記載がないため、献立作成時にクロム摂取量が食事摂取基準の数値に見合っているかを確認できなかった。この事態に対処するため、一昨年秋に刊行された日本食品標準成分表 2010 (以下、成分表と略記) では、これまで記載のなかったヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、およびビオチンの含有量が初めて記載された (37)。数値記載の対象となったのは全体の 3 分の 1 に相当する約 500 食品であるが、日常の食生活において高頻度に出現する食品はほぼ網羅されており、一般的な献立であればクロム摂取量を算定することは可能である。ところが、この成分表を用いて日本人のクロム摂取量を算定すると 10 µg/day 未満という数値が得られ (38)、表 2 に示したこれまでの摂取量推定値との間に大きな乖離が認められる。同一献立について成分表からの計算値と実測値を比較しても同様の結果が得られる (28)。乖離の原因は、成分表に記載されている食品のクロム含有量がこれまで報告されてきたものに比較してあまりにも低いことにある。クロム分析値が時代とともに低い値になっていることが有名であるため、数値が低いほど信頼性が高いという思い込みがクロム研究者にあるが、それにしても日本の成分表のクロムの数値は低すぎるのではないかという印象が強い。

成分表からのクロム摂取量算定値は、出納実験にもとづいて設定された食事摂取基準におけるクロム摂取の推定平均必要量を大きく下回っている。このため、単純に

表 3 クロム含有量の高い食品 (µg/100 g)

バジル, 粉末	47
あおのり, 素干し	41
パセリ, 乾燥物	38
パプリカ, 粉末	33
刻みこんぶ	33
こしょう (黒), 粉末	30
ほしひじき	24
ミルクチョコレート	24
カレー粉	21
さんしょう	21
紅茶, 葉	18
とうがらし, 粉末	17
シナモン, 粉末	14
さらしあん	14
黒砂糖	13
かぼちゃ種, 味付け	13
こしょう (混合), 粉末	12
まこんぶ, 素干し	11
カットわかめ	10

日本食品標準成分表 2010 より抜粋

摂取量算定値と摂取基準の数値を比較すると、日本の食品はクロム含有量が少なく、日本人はクロム摂取不足であることになってしまう。とくにクロムサプリメントが日本でも販売されていることから、宣伝材料に使われる可能性は高い。必須でない可能性が高い化学物質に対して必要量や摂取の推奨量を定めることの是非も含めて、至急に対応する必要がある。

表 3 は成分表に記載されたクロム含有量を数値の高い食品から順に抜き出したものである。クロム含有量の高い食品の大半は粉末化した香辛料と加工食品であり、穀物、豆、および生鮮食品の中に 100 g あたり 10 µg を超えるクロム含有量のものは皆無である。クロムの分析においては周囲からのクロム汚染に細心の注意を払うことが要求される。加工食品のクロム含有量が高いこと、および献立中クロム濃度に関して実測値が成分表からの算定値を大きく上回ることは、献立に含まれるクロムの多くが調理加工中に紛れ込んだ可能性をうかがわせる。つまり、クロム摂取量は汚染に依存して変化しているかもしれないのである。調理加工におけるクロム汚染の実態を検証した研究はないが、このような物質が必須の栄養素であることは考えにくい。

5-2. 吸収量

食事から摂取されたクロムの吸収率は種々の条件によって変動するといわれているが、米国の食事摂取基準ではこれを平均 1% と見積もって授乳婦のクロム摂取の目安量を算定している (39)。最近の同位体を用いた動物実験の結果はこの見積もりを支持している (40)。クロム摂取量 20～80 µg/day に吸収率 1% を適用すると、食事から体内に吸収されるクロムは 1 µg/day 未満ということになる。ヨウ素、セレン、モリブデンは、摂取量もしく

は必要量がクロムと同水準であるが、これらは消化管で大半が吸収される。マンガンは吸収率が数%未満といわれるが、1日摂取量がmgのオーダーであるため、吸収量はヨウ素やセレンとほぼ同水準となる。つまり、クロムの吸収量は、これまで知られている必須微量元素に比較して100分の1未満であり、あまりにも少ないといわざるを得ない。この点においてもクロムの必須性には疑問がある。

クロムの主排泄経路は尿であると考えられる(40)。尿クロムの分析値は研究者ごとに差異が大きいが、最近では吸収率1%に見合う尿排泄量(1 μ g/day未満)とする報告が多い(41-43)。一方、クロムの体内量が加齢とともに低下するという報告(44)があり、連日ではないにしてもクロム出納が負になっている可能性がある。たとえば母乳へのクロム損失は1 μ g/dayに近いが(45)、吸収率が1%であるとする授乳婦では連日100 μ g/day程度の摂取がないと出納は負になる。ただし、高齢者を対象として行われた実験では、クロム摂取量が20~30 μ g/dayであっても正の出納値が得られている(46,47)。

おわりに

クロムの必須性に疑問を投げかける論文は以前から繰り返し発表されていた(48,49)。Vincentの発表にインパクトがあったのは、彼がクロム含有機能性分子であるクロモデュリン研究の第一人者であったためである。本稿で述べたように、現状ではクロムの必須性を否定する論理が優勢である。しかし、クロムが必須微量元素である可能性はまだ残っている。ただし、Vincent以上のクロム欠乏動物を作成するのは技術的に困難なので、別の方法を考える必要がある。クロモデュリンがクロムを含む機能性分子であることは事実であるから、クロモデュリンが健康維持に必須の生体成分であることを示すことができれば、クロム欠乏による健康障害を実験的に起こさなくても、クロムを必須微量元素の列に加えることができる。クロモデュリンの単離は、クロム投与動物の臓器、あるいは採取後にクロム溶液に浸漬した臓器を材料として行われており、クロモデュリンの大半はアポ体で存在していると考えられる。このアポクロモデュリンの合成に関わる遺伝子をノックアウトし、何が起こるかを調べるのは有効かもしれない。ただし、アポクロモデュリンの役割が別にあると、クロムが結合したクロモデュリンの作用は偶然の産物であるということが判明する可能性もある。

一方、クロムの摂取、吸収、排泄に関するいくつかのパラドックスを解消するには、クロムの正確な定量分析が必須である。食事、血液、尿などを対象としたクロムの分析においては、標準参照試料を用いて測定値の正確性を担保することが必要である。

文 献

- (1) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 [2010年版]. 東京: 第一出版, 2009:218-275.
- (2) Nielsen F. Controversial chromium: does the superstar mineral of the Mountebanks receive appropriate attention from clinicians and nutritionists? *Nutrition Today* 1997;31:226-233.
- (3) Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004;63:41-47.
- (4) Di Bona KR, Love S, Rhodes NR, McAdory D, Sinha SH, Kern N, Kent J, Strickland J, Wilson A, Beaird J, Ramage J, Rasco JF, Vincent JB. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a "low-chromium" diet. *J Biol Inorg Chem* 2011;16:381-390.
- (5) 齊藤悦則訳. マルサス人口論. 東京: 光文社, 2011.
- (6) Schwarz K. A hitherto unrecognized factor against dietary necrotic liver degeneration in American yeast (factor 3). *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78:852-854.
- (7) Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957;79:3292-3293.
- (8) Mertz W, Schwarz K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration. *Arch Biochem Biophys* 1955;58:504-506.
- (9) Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959;85:292-295.
- (10) Steele NC, Althen TG, Frobish LT. Biological activity of glucose tolerance factor in swine. *J Anim Sci.* 1977;45:1341-1345.
- (11) Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993;123:626-633.
- (12) Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531-538.
- (13) Morris BW, MacNeil S, Hardisty CA, Heller S, Burgin C, Gray TA. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 1999;13:57-61.
- (14) Yamamoto A, Wada O, Ono T. A low-molecular-weight, chromium binding substance in mammals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:515-523.
- (15) Yamamoto A, Wada O, Ono T. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* 1987;165:627-631.
- (16) Yamamoto A, Wada O, Suzuki H. Purification and properties of biologically active chromium complex from bovine colostrum. *J Nutr* 1988;118:39-45.
- (17) Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382-4385.
- (18) Davis CM, Sumrall KH, Vincent JB. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1996;35:12963-12969.
- (19) Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromi-

- um action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev* 2000; 58:67-72.
- (20) Clodfelder BJ, Emamaullee J, Hepburn DD, Chakov NE, Nettles HS, Vincent JB. The trail of chromium(III) in vivo from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin. *J Biol Inorg Chem* 2001;6:608-617.
- (21) 吉野芳夫. 無機質の代謝. 細谷憲政編, 栄養学 (2) 代謝と生理. 東京: 有斐閣, 1980:141-167.
- (22) Roussel AM, Andriollo-Sanchez M, Ferry M, Bryden NA, Anderson RA. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *Br J Nutr* 2007;98:326-331.
- (23) Velasco-Reynold C, Navarro-Alarcon M, De La Serrana HL, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Determination of daily dietary intake of chromium by duplicate diet sampling: in vitro availability study. *Food Addit Contam* 2008; 25:604-610.
- (24) Van Cauwenbergh R, Hendrix P, Robberecht H, Deelstra HA. Daily dietary chromium intake in Belgium, using duplicate portion sampling. *Z Lebensm Unters Forsch* 1996; 203:203-206.
- (25) Grijalva Haro MI, Ballesteros Vázquez MN, Cabrera Pacheco RM. Chromium content in foods and dietary intake estimation in the Northwest of Mexico. *Arch Latinoam Nutr* 2001;51:105-110.
- (26) 池辺克彦, 田中之雄, 田中涼一. 陰膳方式による 15 金属元素の一日摂取量について. *食衛誌* 1988;29:52-57.
- (27) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y. Estimation of mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets. *Health* 2011;3:672-676.
- (28) 吉田宗弘, 児島未希奈, 三由亜耶, 森田明美. 病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較. *微量栄養素研究* 2011;28:27-31.
- (29) Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1177-1183.
- (30) Mertz W, Roginski EE, Schroeder HA. Some aspects of glucose metabolism of chromium-deficient rats raised in a strictly controlled environment. *J Nutr* 1965;86:107-112.
- (31) Striffler JS, Law JS, Polansky MM, Bhatena SJ, Anderson RA. Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism* 1995;44:1314-1320.
- (32) Schroeder HA. Chromium deficiency in rats: A syndrome simulating diabetes mellitus with retarded growth. *J Nutr* 1966;88:439-445.
- (33) 吉田宗弘, 小野聡子, 舘 博, 安藤達彦. セレン欠乏飼料としてのトルラ酵母の再評価. *微量栄養素研究* 1995;12:131-135.
- (34) Flatt PR, Juntti-Berggren L, Berggren PO, Gould BJ, Swanston-Flatt SK. Effects of dietary inorganic trivalent chromium (Cr³⁺) on the development of glucose homeostasis in rats. *Diabete Metab* 1989;15:93-97.
- (35) Mertz W. Essential trace metals: new definitions based on new paradigms. *Nutr Rev* 1993;51:287-295.
- (36) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30:2154-2163.
- (37) 文部科学省学術審議会資源調査分科会. 日本食品標準成分表 2010. 東京: 全国官報販売協同組合, 2010.
- (38) 加藤友紀, 大塚 礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住中高年者の微量ミネラルおよびビオチンの摂取量. *栄食誌* 2012;65:21-28.
- (39) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Chromium. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC: National Academic Press, 2001:197-223.
- (40) Kottwitz K, Laschinsky N, Fischer R, Nielsen P. Absorption, excretion and retention of ⁵¹Cr from labeled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals* 2009;22:289-295.
- (41) Nomiya H, Yotoryama M, Nomiya K. Normal chromium levels in urine and blood of Japanese subjects determined by direct flameless atomic absorption spectrophotometry, and valency of chromium in urine after exposure to hexavalent chromium. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980;41:98-102.
- (42) Hajifaraji M, Leeds AR. The effect of high and low glycaemic index diets on urinary chromium in healthy individuals: a cross-over study. *Arch Iran Med* 2008;11:57-64.
- (43) Bahjiri SM, Alissa EM. Increased insulin resistance is associated with increased urinary excretion of chromium in non-diabetic, normotensive Saudi adults. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:164-168.
- (44) Davies S, Howard JM, Hunnisett A, Howard M. Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum sample from 40,872 patients. Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:469-473.
- (45) Yoshida M, Takada A, Hirose J, Endô M, Fukuwatari T, Shibata K. Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:2247-2250.
- (46) Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;39:797-802.
- (47) Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* 1986;44:77-82.
- (48) Stearns DM. Is chromium a trace essential metal? *Biofactors* 2000;11:149-162.
- (49) Editorial Board of Nutrition Reviews. Is chromium essential for humans? *Nutr Rev* 1988;46:17-20.

特集「日本食品標準成分表 (2010) に新たに収載されたビタミン・ミネラルの活用と課題」

ミニレビュー

セレンとモリブデンの生理機能と適切な摂取量の範囲

関西大学化学生命工学部*

吉田 宗弘

Vitamins (Japan), 86 (10), 548-557 (2012)

The Physiological Functions of Selenium and Molybdenum and the Range of Their Adequate Intake

Munehiro Yoshida

Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

The physiological functions of selenium and molybdenum and the range of their adequate intake have been described. Dietary selenium is incorporated to selenocysteine residues in selenoprotein via a unique metabolic process and manifests several physiological functions. Twenty-five species of selenoproteins including glutathione peroxidase family have been identified by genome analysis in humans. The range of adequate intake of selenium is estimated to be 50 to 250 $\mu\text{g}/\text{day}$. Since most Japanese people take selenium at about 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ mainly from fishes and shells, meats and eggs and wheat products, they should not take additional selenium in a supplement form. Molybdenum exists in three molybdoenzymes and functions as a cofactor for the enzymes. Since a congenital deficiency of molybdoenzymes is fatal, molybdenum is assumed to be an essential trace element. The range of adequate intake of molybdenum is estimated to be 25 to 1000 $\mu\text{g}/\text{day}$. Most Japanese people take molybdenum at the amount of 150 to 350 $\mu\text{g}/\text{day}$ mainly from cereals and beans. It is possible to calculate the daily intake amounts of selenium and molybdenum from daily menu using the Standard Tables of Food Composition in Japan 2010 because the calculated values were close to the chemically analyzed values.

Key words: selenium, molybdenum, adequate intake range, selenoprotein, molybdoenzyme

I. セレン

1. セレンに対する認識の変化

マルコ・ポーロの東方見聞録は、現在の中国甘粛省付近に家畜の蹄を落とすほどの毒草があると記述している¹⁾。家畜の慢性セレン中毒症では蹄が落ちることから、東方見聞録はセレン中毒を記述した最初の文献といわれる。急性毒性という点でも、代表的なセレン

化合物である亜セレン酸ナトリウムのげっ歯類に対するLD₅₀は5～13 mg/kgであり²⁾、シアン化カリウムや亜ヒ酸ナトリウムとほぼ同水準である。このようにセレン化合物は毒性がきわめて強く、法律上も毒物である。

一方、1957年に米国のSchwartzらは、トルラ酵母投与ラットに発生する栄養性肝臓壊死をセレン化合物が予防することを示した³⁾。この研究は「セレン＝毒」の

*〒 564-8680 吹田市山手町 3-3-35 関西大学化学生命工学部 E-mail : hanmyou4@kansai-u.ac.jp

イメージを「セレン＝栄養素」に変化させたとして有名である。肝臓壊死の予防には含硫アミノ酸とビタミンEも必要であるため、セレンはビタミンEの代替・節約をしたに過ぎないといわれたが、1969年にセレンはビタミンEとは独立した必須栄養素であることが立証された⁴⁾。その後、ウシやヒツジの白筋病、ヒヨコの浸出性素因と腓膵繊維症、七面鳥の砂嚢障害など、家畜の様々なセレン欠乏症が明らかとなった。さらに1980年前後には、中国東北部の風土病である克山病がセレン欠乏と密接に関連することや⁵⁾、セレンをほとんど含まない高カロリー輸液を投与された患者に心筋障害の発生が報告され⁶⁾、セレンはヒトの必須微量ミネラルであることが確定した。その後、1970年代には、がん患者の低血清セレン濃度⁷⁾、および様々な部位のがんの死亡率とセレン摂取量との間の逆相関が示された⁸⁾。そして、1980年代以降、低血清セレン濃度が複数の部位のがん発生にとってリスク要因であることが明確に示された⁹⁾⁻¹¹⁾。さらに動物実験においても、セレン化合物、もしくは意図的にセレンを蓄積させた食品が化学発がんを抑制するという報告が相次いだ¹²⁾⁻¹⁴⁾。

現在では「セレン＝毒」よりも「セレン＝抗腫瘍物質」のイメージが優勢であり、がん予防をにおわすセレンサプリメントが販売されている。しかし、セレンがシアン化カリウムや亜ヒ酸に匹敵する毒物であること、1日に1mg近い量を摂取し続けると、爪の変形を主訴とする慢性セレン中毒が出現すること¹⁵⁾は疑いもない事実である。「セレン＝抗腫瘍物質」というイメージを先行させ、意図的にセレン摂取を勧めることは避けるべきである。

2. セレンの機能

(1) セレノメチオニンとセレノシステイン

セレンはイオウの同族元素であり、多くのイオウ化合物にイオウ原子がセレン原子に置換したセレノアナログが存在する。代表的なのは、セレノ酸、亜セレノ酸、セレノメチオニン、セレノシステインである。セレノメチオニンはメチオニンと性質が類似し、タンパク質のアミノ酸配列中のメチオニン残基の位置に誤って挿入される。しかし、セレノメチオニンのアミノ酸配列への誤挿入はタンパク質の立体構造に影響を及ぼさず、セレノメチオニン残基を含むタンパク質に特別な機能はない。最近では、タンパク質のX線解析において、意図的にメチオニンの配列位置にセレノメチオニンを挿入して目印にすることが行われている¹⁶⁾。

これに対してセレノシステインとシステインは性質が大きく異なる。たとえば生理的pHにおいて、シス

テインのチオール基の水素原子は解離しないが、セレノシステインのセレノール基(-SeH)の水素原子は解離する。このため、アミノ酸配列中にセレノシステインを含むタンパク質は特異な機能を有する。生体におけるセレンの機能の大半は、セレノシステイン残基を含むタンパク質の機能であり、このようなタンパク質をselenoprotein(含セレンタンパク質)と呼ぶ。

(2) 含セレンタンパク質の生合成

含セレンタンパク質のアミノ酸配列中の特異的な位置にセレノシステインを挿入するプロセスは分子生物学上の大きな謎だったが、現在では図1のように大半が解明されている¹⁷⁾。セレンの主要な分子種であるセレノメチオニン、セレノシステイン、および亜セレノ酸はいずれもセレノ化物イオン(HSe²⁻)に変換され、ATPと反応してセレノリン酸となる。一方、含セレンタンパク質中のセレノシステイン残基をコードするDNA上の塩基配列はTGAであり、これを転写したmRNAにはUGAコドンとステムループ構造の特徴的なセレノシステイン挿入配列が存在する。アミノ酸プール中のセリンのごく一部はこのUGAコドンに対応するtRNAと結合し、生じたセリルtRNA中のセリンの水酸基がセレノリン酸と反応してセレノール基に変化してセレノシステイニルtRNAが生成する。tRNAに結合したセレノシステインは前述のmRNAのセレノシステイン挿入配列と複数の機能性分子を介してアミノ酸配列中の所定の位置に挿入される。

(3) 含セレンタンパク質の種類と機能

セレノシステインをアミノ酸配列の特異的な位置に挿入する仕組みは、含セレンタンパク質をコードする遺伝子が特徴的な塩基配列であることを意味しており、ゲノム解析により含セレンタンパク質をコードする遺伝子が同定できる。現在、ゲノム解析によってヒトでは表1に示す25種類の含セレンタンパク質が明らかになっている¹⁷⁾。もっともよく知られるグルタチオンペルオキシダーゼ(GPX)ファミリーはいずれも過酸化物質の処理に重要であり、ヒトや家畜のセレン欠乏症との関わりは大きい。ノックアウトマウスを用いた研究ではGPX4欠損のみが致死であると示されるが¹⁸⁾¹⁹⁾、生体内に広くかつ高濃度に存在するGPX1の欠損がパラコート急性毒性に対する感受性の増加²⁰⁾やコクサッキーウイルス感染時の死亡率増加²¹⁾を起こすことから、外因性刺激に対する防御システムとしてのGPX1の重要性は大きいといえる。

3. 食品中含有量と化学形態

表2にいくつかの食品のセレン含有量を食品標準成