

6. トランス脂肪酸

江崎 治(昭和女子大学)

1. 総死亡

米国で行われた観察研究(REGARDS)で、トランス脂肪酸(工業由来と反芻動物由来は区別していない)最大 5 分位摂取群(4.68en%)は最小 5 分位摂取群(1.60en%)に比べ、性、年齢、喫煙の有無で調整後、総死亡の相対危険 1.36(1.15-1.59)の増加が認められている(1)。

2. 冠動脈疾患

2011 年、工業由来、反芻動物由来、合計(工業由来+反芻動物由来)の 3 群に分けて、コホート研究を統合して解析したメタ・アナリシスが発表されている。冠動脈疾患罹患の相対危険は、5 つの研究を統合した合計(工業由来+反芻動物由来)では 1.22(95%CI, 1.08-1.38)、3 つの研究を統合した反芻動物由来では 0.93(95%CI, 0.74-1.18)、2 つの研究を統合した工業由来では 1.30(95%CI, 0.80-2.14)で、工業由来のリスクが認められているが、反芻動物由来では認められていない(2)。

Cardiovascular Health Study では、米国シアトルで 1988-1999 年に突然死した 179 人(平均年齢 59.5 歳)と性、年齢のマッチしたコントロール 285 人を対象とし、死亡直前に得られた赤血球細胞膜中の C18:1 トランス脂肪酸、C18:2 (c9,t12-C18:2 及び t9,c12-C18:2) トランス脂肪酸比率と突然

死との関連が調べられている。突然死のオッズ比は、年齢、喫煙、糖尿病歴、高血圧歴、教育歴、家族の心筋梗塞や突然死罹患歴、体重、身長、飽和脂肪酸摂取量、身体活動量、DHA+EPA の摂取量で調整後、C18:1 トランス脂肪酸では関連は認められず、C18:2 トランス脂肪酸の最大 5 分位群は最小 5 分位群に比べて、4.22(1.65-10.8)倍の増加が認められた。Cardiovascular Health Study とポルトガルの観察研究で、突然死や自律神経機能を反映する Heart rate variability (HRV)の異常が C18:2 トランス脂肪酸を多く摂取している群に認められている(3)。

心不全に関するケースコントロール研究では、plasma 中の C18:2 トランス脂肪酸と心不全の有病率には逆関連が認められている(4)。

C18:2 トランス脂肪酸に関しては一致した結果は得られていない。

3. 肥満

最近のレビューで、コホート研究でトランス脂肪酸と肥満との正の関連が認められている(5)。サルの介入研究でも、トランス脂肪酸の方が一価不飽和脂肪酸に比べて、肥満になり易い。しかし肥満への影響を調べた長期間の RCT 研究は報告されていないことが記載されている。

4. 糖尿病

2012年の7つのRCTを統合したメタ・アナリシスでは、トランス脂肪酸摂取量(2.59-7en%)を増加させても、インスリンや血糖値の増加は認められていない(6)。一方、空腹時 LDL コレステロール値の増加、HDL コレステロール値の減少が認められている(6)。スペインでの観察研究では、トランス脂肪酸摂取量と糖尿病罹患との関連は認められなかったが、トランス脂肪酸摂取量の多い人で、野菜、魚、果物、豆などの摂取量が少なく、肉、ソーセージなどの摂取量が多く、非健康な食事が認められている(7)。

中国での横断研究では、赤血球中の脂肪酸比率と疾患の関連を調べ、C18:1 トランス脂肪酸と糖尿病有病率には負の関連、C18:2 トランス脂肪酸(non-conjugated)と脂質異常症との間に正の関連が認められている(8)。中国の研究では、C18:1 トランス脂肪酸は乳製品摂取量との関連が認められ、乳製品摂取量が多いと糖尿病罹患が少なくなる結果と一致する。

5. がん

観察研究で、トランス脂肪酸摂取量と卵巣がん(9)、乳がん(10)との間に正の関連が認められている。ノルウェイの観察研究で、魚油由来のトランス脂肪酸と総がん罹患との正の関連が認められているが、植物油由来のトランス脂肪酸との間には逆関連が認められている(11)。カナダのケースコントロール研究では、大腸がん、乳がん、前立腺がん患者で、トランス脂肪酸摂取の増加が認められ

ている(12)。ケースコントロール研究で、Non-Hodgkin Lymphoma とトランス脂肪酸摂取の増加と正の関連が認められている(13)。

6. 血圧

観察研究で、BMI、糖尿病や高コレステロール血症の既往で補正すると、脂肪酸の中でトランス脂肪酸のみが有意に高血圧症と正の関連がみられている(14)。

7. 炎症

介入研究で、炎症を生じることを示す研究(15, 16)と示さない研究(17, 18)がある。

8. うつ、認知能、攻撃性

うつに関して、スペインのコホート研究(19)でトランス脂肪酸摂取量と正の関連が、韓国の症例対照研究で赤血球の C18:2 トランス脂肪酸比率と正の関連が認められている(20)。横断研究で、トランス脂肪酸摂取量の多い食事パターンの群では認知能の低下と関連し(21)、トランス脂肪酸摂取量と攻撃性との正の関連が認められている(22)。

9. 乳製品は良い

2つのコホート研究(2281人を対象にしたデンマーク、3736人を対象にした米国)乳製品摂取のマーカーであるリン脂質中のC16:1 トランス脂肪酸(trans-palmitoleate)比率が高い群では、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール値は増加するが、糖尿病罹患が低下することが示されている(23, 24)。

デンマークのコホート研究で、反芻動物由来のトランス脂肪酸摂取量と肥満とは関連しないことが示されている(23)。71464 人を対象にしたノルウェーの観察研究では、反芻動物由来のトランス脂肪酸摂取量と心血管疾患は、飽和脂肪酸、コレステロールなどで調整すると、有意な関連でなくなっている(25)。

10. 乳製品は悪い

ニュージーランドの症例対照研究では、多血管障害の人は健常な人に plasma 中 C16:1 トランス脂肪酸 (palmitelaidic acid) と C18:1(n-7) (vaccenic acid) の比率が高くなっていた(26)。反芻動物由来のトランス脂肪酸 (3.7g/d) を 4 週間投与すると、LDL-コレステロールは低下させないが、HDL-コレステロール値が低下した(27)。

11. 脳卒中

2972 人を対象にした、Cardiovascular Health Study で、Plasma のトランス脂肪酸比率から推定したトランス脂肪酸摂取パターンと脳卒中に正の関連が認められている(28)。

12. 日本人

日本人女子学生 137 人のトランス脂肪酸摂取量と血中マーカーとの関連をしらべた。トランス脂肪酸摂取量は総脂肪摂取量と強い関連がみとめられたが、血中コレステロール値とは関連がなかった(29)。4 週間、0.7en%のトランス脂肪酸摂取量の増加させても、脂質、血糖値、CRP などの血液データ

に変化は認められなかった(30)。

13. 妊娠と胎児

横断研究で、母親が出産後 4.5g/d 以上摂取している群は、母、乳児とも体脂肪が多かった(31)。コホート研究で、妊娠 2 期に母親のトランス脂肪酸の摂取量が多いと胎児の発育がよかった(32)。

参考文献

1. Kiage JN, Merrill PD, Robinson CJ, Cao Y, Malik TA, Hundley BC, et al. Intake of trans fat and all-cause mortality in the Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke (REGARDS) cohort. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(5):1121-8.
2. Bendsen NT, Christensen R, Bartels EM, Astrup A. Consumption of industrial and ruminant trans fatty acids and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(7):773-83.
3. Soares-Miranda L, Stein PK, Imamura F, Sattelmair J, Lemaitre RN, Siscovick DS, et al. Trans-fatty acid consumption and heart rate variability in 2 separate cohorts of older and younger adults. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5(4):728-38.
4. Tokede OA, Petrone AB, Hanson

- NQ, Tsai MY, Weir NA, Glynn RJ, et al. Plasma phospholipid trans fatty acids and risk of heart failure. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):698-705.
5. Thompson AK, Minihane AM, Williams CM. Trans fatty acids and weight gain. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(3):315-24.
 6. Aronis KN, Khan SM, Mantzoros CS. Effects of trans fatty acids on glucose homeostasis: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1093-9.
 7. Papantoniou K, Fito M, Covas MI, Munoz D, Schroder H. trans Fatty acid consumption, lifestyle and type 2 diabetes prevalence in a Spanish population. *Eur J Nutr.* 2010;49(6):357-64.
 8. Yu DX, Sun Q, Ye XW, Pan A, Zong G, Zhou YH, et al. Erythrocyte trans-fatty acids, type 2 diabetes and cardiovascular risk factors in middle-aged and older Chinese individuals. *Diabetologia.* 2012;55(11):2954-62.
 9. Gilsing AM, Weijenberg MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA, Schouten LJ. Consumption of dietary fat and meat and risk of ovarian cancer in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(1):118-26.
 10. Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, Patterson RE, White E. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutr Cancer.* 2012;64(8):1131-42.
 11. Laake I, Carlsen MH, Pedersen JI, Weiderpass E, Selmer R, Kirkhus B, et al. Intake of trans fatty acids from partially hydrogenated vegetable and fish oils and ruminant fat in relation to cancer risk. *Int J Cancer.* 2013;132(6):1389-403.
 12. Hu J, La Vecchia C, de Groh M, Negri E, Morrison H, Mery L. Dietary transfatty acids and cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20(6):530-8.
 13. Charbonneau B, O'Connor HM, Wang AH, Liebow M, Thompson CA, Fredericksen ZS, et al. Trans fatty acid intake is associated with increased risk and n3 fatty acid intake with reduced risk of non-hodgkin lymphoma. *J Nutr.* 2013;143(5):672-81.
 14. Wang L, Manson JE, Forman JP, Gaziano JM, Buring JE, Sesso HD. Dietary fatty acids and the risk of hypertension in middle-aged and older women. *Hypertension.*

- 2010;56(4):598-604.
15. Wood LG, Garg ML, Gibson PG. A high-fat challenge increases airway inflammation and impairs bronchodilator recovery in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(5):1133-40.
 16. Bendtsen NT, Stender S, Szecsi PB, Pedersen SB, Basu S, Hellgren LI, et al. Effect of industrially produced trans fat on markers of systemic inflammation: evidence from a randomized trial in women. *J Lipid Res.* 2011;52(10):1821-8.
 17. Smit LA, Katan MB, Wanders AJ, Basu S, Brouwer IA. A high intake of trans fatty acids has little effect on markers of inflammation and oxidative stress in humans. *J Nutr.* 2011;141(9):1673-8.
 18. de Roos B, Wanders AJ, Wood S, Horgan G, Rucklidge G, Reid M, et al. A high intake of industrial or ruminant trans fatty acids does not affect the plasma proteome in healthy men. *Proteomics.* 2011;11(19):3928-34.
 19. Sanchez-Villegas A, Verberne L, De Irala J, Ruiz-Canela M, Toledo E, Serra-Majem L, et al. Dietary fat intake and the risk of depression: the SUN Project. *PLoS One.* 2011;6(1):e16268.
 20. Park Y, Kim M, Baek D, Kim SH. Erythrocyte n-3 polyunsaturated fatty acid and seafood intake decrease the risk of depression: case-control study in Korea. *Ann Nutr Metab.* 2012;61(1):25-31.
 21. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, et al. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology.* 2012;78(4):241-9.
 22. Golomb BA, Evans MA, White HL, Dimsdale JE. Trans fat consumption and aggression. *PLoS One.* 2012;7(3):e32175.
 23. Hansen CP, Berentzen TL, Halkjaer J, Tjonneland A, Sorensen TI, Overvad K, et al. Intake of ruminant trans fatty acids and changes in body weight and waist circumference. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66(10):1104-9.
 24. Mozaffarian D, Cao H, King IB, Lemaitre RN, Song X, Siscovick DS, et al. Trans-palmitoleic acid, metabolic risk factors, and new-onset diabetes in U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2010;153(12):790-9.
 25. Laake I, Pedersen JI, Selmer R, Kirkhus B, Lindman AS, Tverdal A, et al. A prospective study of intake of trans-fatty acids from ruminant fat,

- partially hydrogenated vegetable oils, and marine oils and mortality from CVD. *Br J Nutr.* 2012;108(4):743-54.
26. Benatar JR, Gladding P, White HD, Zeng I, Stewart RA. Trans-fatty acids in New Zealand patients with coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011;18(4):615-20.
27. Lacroix E, Charest A, Cyr A, Baril-Gravel L, Lebeuf Y, Paquin P, et al. Randomized controlled study of the effect of a butter naturally enriched in trans fatty acids on blood lipids in healthy women. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):318-25.
28. Imamura F, Lemaitre RN, King IB, Song X, Lichtenstein AH, Matthan NR, et al. Novel circulating fatty acid patterns and risk of cardiovascular disease: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1252-61.
29. Takeuchi H, Ito E, Tomioka T, Tabuchi E, Fuhshuku K, Asano Y. Trans fatty acid intake and serum cholesterol levels in young Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(9):1627-32.
30. Takeuchi H, Yamaki M, Hirose K, Hienae C, Tabuchi E, Sugano M. Effect of a 0.6% energy trans fatty acid intake on serum cholesterol concentrations in healthy young Japanese subjects. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(11):2243-5.
31. Anderson AK, McDougald DM, Steiner-Asiedu M. Dietary trans fatty acid intake and maternal and infant adiposity. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(11):1308-15.
32. Cohen JF, Rifas-Shiman SL, Rimm EB, Oken E, Gillman MW. Maternal trans fatty acid intake and fetal growth. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(5):1241-7.

7. コレステロール

江崎 治(昭和女子大学)

1. 動脈硬化

介入研究: 欧米の介入研究で用いられている、NCEP の Step I diet (コレステロール摂取量 300mg 以下)も Step II diet (コレステロール摂取量 200mg 以下)もコレステロール以外に総脂質も飽和脂肪酸も同時に減少させているため、Step I diet や Step II diet で見られる LDL コレステロール値低下や体重減少効果が、コレステロール摂取量減少による効果とは言い難い(1)。さるを用いる研究では、コレステロールのみを投与しても、動脈硬化を発症させることは困難で(2, 3)、多量のバターと一緒に投与する場合、動脈硬化が発症している(3)。動物実験で用いるコレステロール量は、人での値に換算(摂取エネルギーで換算)すると 1.25g から 5g/日となり多量である(4)。

20 人の高コレステロール患者(LDL-コレステロール値 168 ± 17 mg/dl)に、2 個/日の卵を 6 週間投与しても、内皮機能やコレステロール値の変化は認めていない(5)。動脈硬化の変化を調べた介入研究はない。コレステロールのみを増加させ、または減少させて動脈硬化の変化を調べた研究は見いだせていない。

観察研究: 2013 年、卵摂取量と動脈硬化性疾患罹患(死亡も含む)との関連を調べたメタ・アナリシスが発表された(6)。8 報の論文

(その内 3 報は日本人を対象)をデータ統合しても、卵の摂取量と冠動脈疾患及び脳卒中罹患との関連は認められていない(6)。高コレステロール血症の人を対象にしても、卵の摂取量と冠動脈疾患及び脳卒中罹患及び総死亡との関連は認められていない(7)。しかし、最近発表されたスウェーデンの研究では、コレステロール摂取量の多い人(302mg/d)は少ない人(168mg/d)に比べて、1.2(1.00–1.44)倍の脳卒中の増加を認めている。

日本人を対象とした研究、NIPPON DATA80 では卵の摂取量と冠動脈疾患及び脳卒中罹患との有意な関連は認められていない(8)。JPHC Study でも卵の摂取量と冠動脈疾患との関連は認められていない(9)。

* 糖尿病患者について

メタ・アナリシスでは、2 型糖尿病患者において、卵摂取量と冠動脈疾患疾患との有意な関連を認めていて、卵最大摂取群は最小摂取群に比べて、1.54(1.14–2.09)のリスクになっているが、どの研究報告を統合したか明らかでない(6)。米国 1,941 人(70–79 歳)を対象にした少数例の研究(Health ABC Study)では、糖尿病患者のみ(341 人を対象)、飽和脂肪酸摂取量で補正後、コレステロール摂取量の多い群で少ない群に比べて、CHD(心血管病)の HR が 3.66(1.09–12.29)

高かった(10)。米国9,734人(24-75歳)では、健常者では卵の摂取増加はリスクにならなかったが、糖尿病患者ではほとんど食べない群に比べて、毎日1つ以上摂取する群は2倍のリスクになった(11)。米国男性を対象にした Physicians' Health Study では総死亡との正の関連が認められているが、飽和脂肪酸で補正されていない(7)。一方、男性6833人、女性8113人を対象にした NHANES III 研究では、糖尿病患者に於いても、卵の摂取量とCHDや脳卒中死亡との関連は認めていない(12)。

日本人9万人を対象とした JPHC 研究では、糖尿病患者(自己申告)に於いて、卵の摂取量と心筋梗塞罹患(心筋梗塞による死亡も含む)には関連を認めていない(9)。

2. 糖尿病

諸外国の研究では、卵摂取量やコレステロール摂取量と糖尿病罹患と正の関連を示す研究と示さない研究があり、関連は不明である。Physicians' Health Study と Women's Health Study を合わせて解析した大規模観察研究では、毎日卵を1個以上食べる群は食べない群に比べて、糖尿病罹患のハザード比は男性1.58倍(1.25-2.01)、女性1.77倍(1.28-2.43)で有意に高かった(13)。しかし、3898人の65歳以上の高齢者を対象とした Cardiovascular Health Study では関連は認められていない(13)。中国で行われた研究では、女性のみに関連を認めている(14)。

日本人を対象とした JPHC 研究では、横断面であるが、卵摂取量と糖尿病有病率との

関連は認められていない(9)。

3. 高血圧

日本、中国、英国、米国の四カ国から4680人(日本人は1145人)を対象にした INTERMAP 研究(横断研究)では、血圧の関係する12の交絡因子(飽和脂肪酸やナトリウム摂取量を含む)を補正後、コレステロール摂取量と収縮期圧との間に正の関連を認めている(拡張期圧とは関連なし)(15)。コレステロール131mg/1,000kcalの摂取量増加(毎日卵1個相当)は、収縮期圧0.9mmHgの増加を生じている(15)。

介入研究で、コレステロールを摂取すると血圧が上昇することを示す報告は見出されていない。

4. 脂肪肝や NASH

動物実験では、コレステロール添加すると脂肪肝や NASH を発症することが報告されている。2009年に米国人を対象とした観察研究において、コレステロール摂取量と肝硬変(または肝がん)の罹患率と、有意な正の関連が肥満者で認められ(16)、コレステロール摂取量最大四分位値の群(511mg/日以上)は、コレステロール摂取量最小四分位値の群(156mg/日以下)と比較して、肝硬変または肝がんになるハザード比は2.45で有意に高い値であった。

日本人においては、少数例(n=12)の検討であるが、日本人 NAFLD 非肥満者に於いて、コレステロール摂取量は 394 ± 108 mg/日の摂取量であり、健常人(279 ± 158 mg/日)

より 100mg 程度多いことが報告されている(17)。人を対象とした介入研究の報告は見つからなかった。

5. 総死亡

米国男性を対象にした Physicians' Health Study では総死亡との正の関連が認められていて、毎日 1 個以上食べる群は食べない群に比べ、ハザード比は 1.23 (1.11-1.37) と増加する(7)。

日本人では、NIPPON DATA80 では女性に於いて、卵を 2 個/日以上食べる群は 1 個/日の群に比べ、総死亡の相対危険 1.48 倍 (0.84-2.61) の増加を認めているが有意ではない。男性では総死亡の相対危険は 0.89 (0.57-1.38) でリスク増加は認められていない(8)。

6. がん

カナダのケースコントロール研究で、コレステロール摂取量と胃がん、大腸がん、すい臓がん、肺がん、乳がん、腎がん、膀胱がん、非ホジキンリンパ腫罹患と正の関連が、前立腺がんとは負の関連が認められている(18)。異なるカナダのケースコントロール研究で、コレステロール摂取量と子宮内膜がん罹患と正の関連が認められている(19)。メタ・アナリシスで、腎細胞がんとの関連は認められていない(20)。

7. 神経疾患

日本のケースコントロール研究では、コレステロール摂取量が多い群 (374mg/日以上)

で少ない群 (227mg/日未満) に比べて、オッズ比が 1.78 (1.04-3.15) のリスクになっている(21)。逆に、血中コレステロールが低いと astrocyte へのコレステロール供給が不足し、アルツハイマー病やパーキンソン病のリスクとなるとする考えもある(22)。

まとめ

コレステロールは動物性蛋白質が多く含まれる食品に含まれるため、コレステロール制限すると蛋白質不足を生じ、高齢者に於いて malnutrition を生じる可能性がある(23)。しかし、多量に摂取すると、動脈硬化症、脂肪肝、高血圧、がんのリスクになるかもしれない。

参考文献

1. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(4):632-46.
2. Mann GV, Andrus SB, Mc NA, Stare FJ. Experimental atherosclerosis in Cebus monkeys. *J Exp Med.* 1953;98(3):195-218.
3. Gresham GA, Howard AN, McQueen J, Bowyer DE. Atherosclerosis in Primates. *Br J Exp*

- Pathol. 1965;46:94-103.
4. McNamara DJ. Dietary cholesterol and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1529(1-3):310-20.
 5. Njike V, Faridi Z, Dutta S, Gonzalez-Simon AL, Katz DL. Daily egg consumption in hyperlipidemic adults--effects on endothelial function and cardiovascular risk. *Nutr J*. 2010;9:28.
 6. Rong Y, Chen L, Zhu T, Song Y, Yu M, Shan Z, et al. Egg consumption and risk of coronary heart disease and stroke: dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*. 2013;346:e8539.
 7. Djousse L, Gaziano JM. Egg consumption in relation to cardiovascular disease and mortality: the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):964-9.
 8. Nakamura Y, Okamura T, Tamaki S, Kadowaki T, Hayakawa T, Kita Y, et al. Egg consumption, serum cholesterol, and cause-specific and all-cause mortality: the National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease and Its Trends in the Aged, 1980 (NIPPON DATA80). *Am J Clin Nutr*. 2004;80(1):58-63.
 9. Nakamura Y, Iso H, Kita Y, Ueshima H, Okada K, Konishi M, et al. Egg consumption, serum total cholesterol concentrations and coronary heart disease incidence: Japan Public Health Center-based prospective study. *Br J Nutr*. 2006;96(5):921-8.
 10. Houston DK, Ding J, Lee JS, Garcia M, Kanaya AM, Tylavsky FA, et al. Dietary fat and cholesterol and risk of cardiovascular disease in older adults: the Health ABC Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011;21(6):430-7.
 11. Qureshi AI, Suri FK, Ahmed S, Nasar A, Divani AA, Kirmani JF. Regular egg consumption does not increase the risk of stroke and cardiovascular diseases. *Med Sci Monit*. 2007;13(1):CR1-8.
 12. Scrafford CG, Tran NL, Barraj LM, Mink PJ. Egg consumption and CHD and stroke mortality: a prospective study of US adults. *Public Health Nutr*. 2011;14(2):261-70.
 13. Djousse L, Gaziano JM, Buring JE, Lee IM. Egg consumption and risk of type 2 diabetes in men and women. *Diabetes Care*. 2009;32(2):295-300.
 14. Shi Z, Yuan B, Zhang C, Zhou M, Holmboe-Ottesen G. Egg consumption and the risk of diabetes in adults, Jiangsu, China. *Nutrition*.

- 2011;27(2):194-8.
15. Sakurai M, Stamler J, Miura K, Brown IJ, Nakagawa H, Elliott P, et al. Relationship of dietary cholesterol to blood pressure: the INTERMAP study. *J Hypertens.* 2011;29(2):222-8.
 16. Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, Lee SP. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology.* 2009;50(1):175-84.
 17. Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, Ohyama A, Masuda K, Haruta N, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):471-7.
 18. Huth PJ, Park KM. Influence of dairy product and milk fat consumption on cardiovascular disease risk: a review of the evidence. *Adv Nutr.* 2012;3(3):266-85.
 19. Biel RK, Csizmadi I, Cook LS, Courneya KS, Magliocco AM, Friedenreich CM. Risk of endometrial cancer in relation to individual nutrients from diet and supplements. *Public Health Nutr.* 2011;14(11):1948-60.
 20. Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Albanes D, Bernstein L, van den Brandt PA, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1695-706.
 21. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, et al. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 2010;288(1-2):117-22.
 22. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Nutrition and Alzheimer's disease: the detrimental role of a high carbohydrate diet. *Eur J Intern Med.* 2011;22(2):134-40.
 23. Zeanandin G, Molato O, Le Duff F, Guerin O, Hebuterne X, Schneider SM. Impact of restrictive diets on the risk of undernutrition in a free-living elderly population. *Clin Nutr.* 2012;31(1):69-73.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

（総合）研究報告書

日本人の食事摂取基準策定に資する代謝性疾患の栄養評価に関する研究

研究代表者 多田 紀夫 （東京慈恵会医科大学）

II. 研究分担者の報告書

1. 水溶性ビタミンによる疾病予防に関する論文検索

研究分担者 柴田 克己 滋賀県立大学人間文化学部

研究要旨：

9種類の水溶性ビタミン（ビタミンC+8種類のB群ビタミン）、すべての必要量が策定されたのは、2000年度～2004年度に使用された「第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準－」からである。その前の1995年度～1999年度に使用されていた「第五次改定 日本人の栄養所要量」では、ビタミンC、ビタミンB₁、ビタミンB₂、ナイアシンの4種類だけであった。「第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準－」の次の改定から、「所要量」という名称が消え、2005年度～2009年度に使用されたものは、「日本人の食事摂取基準(2005年版)」という名称となった。さらに、現在使用（2010年度～2014年度）されているものは、「日本人の食事摂取基準（2010年版）」である。

「第五次改定 日本人の栄養所要量」では、成人（18歳～29歳）男子のビタミンCの所要量は50 mg/日、ビタミンB₁は1.0 mg/日、ビタミンB₂は1.4 mg/日、ナイアシンは17 mgNE/日と策定されていた。

第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準－では、成人（18歳～29歳）男子のビタミンCの所要量は100 mg/日、ビタミンB₁は1.2 mg/日、ビタミンB₂は1.3 mg/日、ナイアシンは17 mgNE/日、ビタミンB₆は1.6 mg/日、ビタミンB₁₂は2.4μg/日、葉酸は200 μg/日、パントテン酸は5 mg/日、ビオチンは30μg/日と策定されていた。また、次世代型の食品の登場により、過剰摂取による健康障害を予防するために、許容上限摂取量も策定されていた。

「日本人の食事摂取基準（2005年版）」では、水溶性ビタミンの欠乏症を予防するための指標として、推定平均必要量及び推奨量が、そして推定平均必要量が求められない場合は目安量が、過剰摂取を予防する指標として上限量が策定されていた。成人（18歳～29歳）男子の推奨量（あるいは目安量）として、ビタミンCは100 mg/日、ビタミンB₁は1.4 mg/日、ビタミンB₂は1.5 mg/日、ナイアシンは15 mgNE/日、ビタミンB₆は1.4 mg/日、ビタミンB₁₂は2.4μg/日、葉酸は240 μg/日、パントテン酸は5 mg/日、ビオチンは50μg/日と策定されていた。

「日本人の食事摂取基準（2010年版）」は、前の2005年版と同じ方針で策定され、成人（18歳～29歳）男子の推奨量（あるいは目安量）として、ビタミンCは100 mg/日、ビタミンB₁は1.4 mg/日、ビタミンB₂は1.6 mg/日、ナイアシンは15 mgNE/日、ビタミンB₆は1.4 mg/日、ビタミンB₁₂は2.4μg/日、葉酸は240 μg/日、パントテン酸は5 mg/日、ビオチンは50μg/日と策

定されている。さらに、成人（18歳～29歳）男子の耐容上限量として、ニコチンアミドが300 mg/日、ニコチン酸が80 mg/日、ピリドキシンが55 mg/日、プテロイルモノグルタミン酸が1,300 μg/日と策定されている。

2010年版までの水溶性ビタミンの栄養指標としては、欠乏症である疾病予防という観点から推定平均必要量、推奨量、目安量が、過剰摂取に起因する健康障害の予防という観点から耐容上限量が策定されている。

本報告では、水溶性ビタミンによる疾病予防という観点から文献検索を行った結果をまとめた。

A. 研究目的

日本国民の健康な人の健康を維持するために、毎日摂取すべき水溶性ビタミン摂取量の基準を考える上で、参考となる学術論文を検索し、まとめ、食事摂取基準策定の参考資料とするのが目的である。

なお、重症化予防という観点にたった文献検索を、重症化予防担当研究分担者が行ったが、水溶性ビタミン担当者への情報はなかった。

日本には、「ビタミンの日」という記念日がある。「ビタミンの日」は平成12年9月に、日本の著明なビタミン研究者からなる「ビタミンの日委員会」が制定した。12月13日を「ビタミンの日」に定めて、ビタミンをはじめとする栄養素の重要性を認識して、バランスのとれた食事（すなわち、食事摂取基準で示されたエネルギー量、栄養素量を参考にして、自分に合った適切な食品選択をした食事）をしていただき、全国民が健康で長生きをして欲しいという願いを込めて制定された。なぜこの日を「ビタミンの日」と決めたのか？『当時の東京大学の農学部農芸化学科教授の鈴木梅太郎博士が、脚気を予防する成分（抗脚気因子）を米ぬかから取り出し、アベリ酸と命名し

て（「脚気」の英語名である「ベリベリ」と「抗」を示す英語である「アンチ」と単離した化合物が「酸」の性質を示すことから命名された）、東京化学会で発表されたのが、1910年の12月13日であったからである（アベリ酸、この名称は、のちにイネの学名である *Oryza sativa* に因んで「オリザニン」と改称され、広く知られることになった。後（1912年）に、フンクが米ヌカから単離した抗脚気因子であるビタミン（フンクは、Vitamine と名付けた。この名前は vital + amine に由来する）と同じ化合物であることが証明された。1920年頃になると「ヒトに対して微量で顕著な生理作用を示し、ヒトが合成できない有機化合物」が複数報告されだしたので、これらの化合物を総称する名前として、Vitamine の「e」を削除した Vitamin と呼ぶことが提唱された。現在では、オリザニンと Vitamine はビタミン B₁（化学名はチアミン）と呼ばれている。

鈴木博士のオリザニンの発見以来、多くのビタミンの発見ラッシュが続いたが、ビタミンの定義「ヒトに対して微量で顕著な生理作用を示し、ヒトが合成できない有機化合物」にあてはまらないことがわかり、現在（2014年3月）では「13」種類の生体成分がビタミンという栄養素に分類されて

いる。ビタミンの日の12月13日の「13」である。

ビタミンは溶解性から脂溶性ビタミンと水溶性ビタミンに分類される。

脂溶性ビタミンは「四つ DAKE]と覚えると良い。

水溶性ビタミンは、ビタミンの発見の歴史から、B群ビタミンとビタミンCに分類される。B群ビタミンは8種類からなる。B群ビタミンは、「ワン、ツー、ワン、ツー、ろく、じゅうに、パパ、ナ、ビ、ヨ」と唱えて覚えると良い。ビタミンCは1種類で「皆、知(C)っている」と覚える。

B. 研究方法

過去の日本の栄養所要量、食事摂取基準で参考にされた引用文献に加えて、PubMedで水溶性ビタミン名、著名なビタミン研究者名、欠乏症名で検索した。

C. 研究結果

I. 水溶性ビタミン不足による欠乏症

1. ビタミン^{ビーワン}B₁

ビタミンB₁が発見され、構造式が同定され、化学合成に成功するまでの歴史を表1にまとめた。

どれほどの期間でビタミンB₁欠乏は発症するのか。ビタミンB₁欠乏実験結果の例を紹介する¹⁾。

ビタミンB₁欠乏食を投与し続けた時の血中と尿中のビタミンB₁濃度の変化を図1に示した。この報告によれば、「ビタミンB₁欠乏食投与12~18日後ごろより全身倦怠感、下肢の重量感。21日ごろより皮膚は光沢を欠き、顔貌も活気を欠く。また、食欲が急速に衰え、悪心がでてくる。28日ごろ

より膝関節の弛緩感、さらに、心臓の肥大が認められ、食欲は全く消失し、嘔吐し、ほとんど実験を継続するに耐えられなくなった。」と記載されている¹⁾。ビタミンB₁欠乏食を投与すると、尿中へのビタミンB₁排泄量が急激に低下していたことから、尿中のビタミンB₁量の測定がビタミンB₁不足の予知に利用できると考えられる。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ビタミンB₁排泄量の参照値を報告した。

欠乏のリスクは、尿中のチアミンの排泄量がほとんど0の日が2週間ほど続くと高くなる。欠乏症は脚気で、臨床症状は、初発からきわめて進行的で、衰弱、筋力低下、るいそう、精神障害が目立つ。乾性脚気では下肢の多発性神経炎、筋力減弱、腓腸筋けいれん、四肢の疼痛、反射消失、筋萎縮が主症状である。病状が進展すると、心不全につながることが多い。湿性脚気では浮腫が目立ち、心臓が心膜炎を起こして肥大化する。

2. ビタミン^{ビーツー}B₂

ビタミンB₂欠乏食を投与し続けると、「4週あたりから6週にかけて咽頭痛の訴えにはじまり、舌縁痛、口唇外縁痛が起り、歯ぐき、口腔粘膜より出血した。羞明(しゅうめい) (眼精疲労等)を訴えた」と記載されている^{3,4)}。中川が報告したビタミンB₂欠乏食を表2に示した³⁾。ビタミンB₂の尿中排泄量は、ビタミンB₂欠乏食を食べ続けさせると、図2に示したように、2週間までは急激に減少し、それ以降の減少は穏やかとなった。中川が報告したように³⁾、尿中の排泄量が低値となりほぼ一定状態になった時点は4週

間後であった。この二つの実験結果^{3,4)}を考え合わせると、尿中のリボフラビンの排泄量の測定は、ビタミンB₂の不足の予知に利用できるものと思われる。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ビタミンB₂排泄量の参照値を報告した。

3. ビタミンB₆

ビタミンB₆欠乏食を投与すると、「1週間後から腹部の痛み、上腹部の灼熱感、頭痛を訴えた。おくびと放屁が頻繁となった。4週間後になると、口角炎や口唇炎を発症した」と報告されている⁵⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ビタミンB₆の異化代謝産物である4-ピリドキシン酸排泄量の参照値を報告した。

4. ビタミンB₁₂

胃全摘出やクローン病などによる回腸末端部を含む広範囲小腸切除後の患者に対して、ビタミンB₁₂投与を行わなかった場合には、数年後にビタミンB₁₂欠乏症をきたし、巨赤芽球性貧血となる⁶⁾。ビタミンB₁₂との結合に必要な内因子が胃の壁細胞から分泌されていることと、小腸にビタミンB₁₂-内因子複合体の吸収受容体が存在しているためである。赤血球の大きさが大きくなり1つ1つに含まれるヘモグロビンの量が増加するにもかかわらず赤血球数の減少が著しく結果としてヘモグロビン濃度が下がる。また、亜急性連合性脊髄変性症(SCD)もビタミンB₁₂欠乏症の一つである⁷⁾。筋力低下、ぎこちない動き、チクチク刺すような痛みその他の感覚異常を引き起こす。

平均赤血球容積 (Mean Corpuscular Volume; MCV) が 101 以上、血清ビタミンB₁₂濃度が 100 pmol/L 未満、血清中のメチルマロン酸濃度が 70 nmol/L 以上になると欠乏症のリスクが高くなる。臨床症状は、巨赤芽球性貧血 (DNA 合成障害による) である。なお、内因子欠乏に起因する場合を特に悪性貧血と呼ぶ。貧血の一般症状 (蒼白、倦怠、脱力、耳鳴、心悸亢進、息切れなど) の他に無効造血を反映して血清 LDL の増加、血清ビリルビン値増加がある。また、舌乳頭の萎縮を伴った舌炎がみられ、食事に際して、しみる痛みがある。神経障害として、脊髄の後索と側索の脱髄変形がある。症状は両側対称性に下肢あるいは趾指のしびれ、知覚鈍磨、知覚異常である。

尿中のビタミン B₁₂ 排泄量は、摂取量の指標とはならない²⁾。

5. ナイアシン

表 3 に示したような必須アミノ酸であるトリプトファンとビタミンであるナイアシン含量が低い食事をとり続けると、ペラグラとなる⁸⁾。なお、ヒトにおいてもナイアシンはトリプトファンから生合成される。60 mg のトリプトファンが 1 mg のニコチンアミドと当価である。一般的には 100 g のたんぱく質摂取は 20 mg のニコチンアミドを摂取したのと当価となる。コラーゲンはトリプトファンを全く含まないので、ペラグラ誘因物質となる。表 4 に尿中へのナイアシンの異化代謝産物である N¹-メチルニコチンアミドの尿中排泄量と臨床症状をまとめた⁸⁾。ナイアシン欠乏食を投与し続けると尿中への N¹-メチルニコチンアミドの排泄量が減少し、1 日尿中排泄量が 1 mg を

きるとペラグラの発症がみられるようになると、報告されている⁸⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ニコチンアミドとその異化代謝産物である *N*¹-メチルニコチンアミド、*N*¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミドと *N*¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミドの合計排泄量の参照値を報告した。

6. パントテン酸

表5に示したパントテン酸欠乏食を10週間投与し続けると、表6に示したように尿中のパントテン酸排泄量は減少してきたが、パントテン酸欠乏を示す臨床症状が特定できなかつたと報告されている⁹⁾。

一方、他の実験報告では、パントテン酸欠乏食(表7) + パントテン酸拮抗剤(ω-メチルパントテン酸)の投与により、2週から3週目より、人格の変化、疲れやすくなる、不定愁訴、睡眠障害、無感覚・感覚異常・筋肉のケイレンのような神経障害、胃腸では吐き気、腹部ケイレン、膨満感、上腹部の灼熱感を感じた被験者でたことが報告されている¹⁰⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中パントテン酸排泄量の参照値を報告した。

7. 葉酸欠乏

最も早期に現れる葉酸欠乏は舌の変化である。葉酸拮抗剤(アミノプテリン)の投与により20日目頃より舌尖、とくに辺縁部における乳頭の発赤、肥大が認められたと報告されている¹¹⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中葉酸排泄量の参

照値を報告した。

8. ビオチン

食事の約3割におよぶ乾燥卵白200gを毎日与えると、3~4週間後に乾いた鱗状の皮膚炎、続いて萎縮性舌炎が生じ、食欲不振、むかつき、吐き気、憂うつを感じ、顔面蒼白、性感異常、前胸部の痛みを起こした、という報告がある¹²⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ビオチン排泄量の参照値を報告した。

9. ビタミンC

ビタミンC欠乏食を投与し続けると、血漿中のビタミンC濃度が、図3に示したように、急激に低下し、3~5週間後に0.05 mg/100 mL以下の低値となる。このような値になると、ビタミンC不足の徴候が現れはじめ、16週間後になると歯肉炎などが発症し、壊血病の症状が認められるようになる¹³⁾。

最近、柴田らは²⁾、健康人を対象とした健康を維持するための尿中ビタミンC排泄量の参照値を報告した。

ビタミン欠乏症の顕在化までのステージを表8にまとめた。

II. 水溶性ビタミンによる疾病予防(欠乏症予防)

1. ビタミンB₁

欠乏症はどのようにして起こるのか

ビタミンB₁の欠乏は、脚気とウェルニッケ-コルサコフ症候群(WKS)という二つの異なる欠乏症がある。脚気は主に末梢神

経障害によって生じる病態であり，日本を含めた東アジア地区で多く見られたチアミン欠乏症である．一方，WKS は中枢神経系の特定領域の障害を特徴とし，西洋諸国，特にアルコール依存症患者に多く発生する欠乏症である．

発症機構は不明であるが，以下のように推察することもできる．

ビタミン B₁ 欠乏は，グルコースからの ATP 産生を抑制することから，グルコースを主要なエネルギー源とする神経がエネルギー欠乏に陥ることがきっかけとなり生じる一連の代謝障害と考えられている．例えば，ビタミン B₁ 欠乏によって引き起こされたアストロサイトの活性酸素の増大によるグルタミン酸トランスポーターの減少が興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の細胞間隙への過剰蓄積を引き起こし，NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸) 型および AMPA (α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メソオキサゾール-4-プロピオン酸) 型グルタミン酸受容体を過剰に刺激することにより生じる細胞死が関与していると考えられる．

欠乏を予防するに足る最小摂取量

欠乏症からの回復実験からの必要量の推定

実験的ビタミン B₁ 欠乏からのチアミン塩酸塩投与による回復実験の報告がある (図 1 を参照)¹⁾．日本人男子学生 (4 名) に食事性ビタミン B₁ 含量が 0.03 mg/日以下となる食事を 30 日間与えた．約 2 週間後に脚気様愁訴が出現し始め，やっと血中ビタミン B₁ 値もやや減少してきた．3 週間後に拡張期血圧低下が認められ，4 週目には悪心，嘔吐が出現し，血中ビタミン B₁ 値も著しく低下してきた．回復実験として，0.7 mg/日のチアミン塩酸塩を与えたところ，ビタミ

ン B₁ 欠乏症は回復した¹⁾．0.7 mg/日のチアミン塩酸塩を食事性ビタミン B₁ 量に換算するために，相対生体利用率 (60%)^{14,15)} を考慮すると，1.17 mg/日となる．実験期間中の食事はエネルギーが 2,400 kcal であることから，食事性ビタミン B₁ の必要量は，チアミン塩酸塩として，0.49 mg/1,000 kcal 以下となる．

尿中へのチアミン排泄量からの推定

図 4 にチアミン摂取量とチアミン尿中排泄量との関係を示した¹⁶⁾．基本的な考え方として，必要量を満たすまでは，尿中への排泄量は事実上認められず，必要量を満たすと，はじめて尿中へのチアミン排泄量が認められるという考え方 (図 5) に基づいて，算定した値である．この算定方法では，必要量は，チアミン (分子量=265.3) として 0.35 mg/1,000 kcal となる．チアミン塩酸塩 (分子量=337.25) としては，0.45 mg/1,000 kcal となる．

図 6 は，ビタミン B₁ 摂取量と尿中へのビタミン B₁ 排泄量との関係である¹⁷⁾．被験者は，ドイツ人女性 (26~68 歳，n=6) で食事は 1,745 ± 162 kcal (たんぱく質 62 g，脂肪 54 g，炭水化物 250 g) である．実験条件は 7 日間隔で 0.405 mg/1,000 kcal，0.458 mg/1,000 kcal，0.651 mg/1,000 kcal，0.784 mg/1,000 kcal，1.376 mg/1,000 kcal，2.461 mg/1,000 kcal とチアミン投与量を増大させた．採尿は，各投与量の最終日である．この実験では，必要量は，0.59 mg/1,000 kcal となる．チアミン塩酸塩としては，0.75 mg/1,000 kcal となる．

一方，米国人を被験者とした図 7 に示した実験によれば，チアミンの必要量は，0.38 mg/1,000 kcal であった¹⁸⁾．チアミン塩酸塩

としては、0.48 mg/1,000 kcal となる。

血液中のトランスケトラーゼ活性から求めたビタミン B₁ 必要量

図 8 に、血液中のトランスケトラーゼ活性とビタミン B₁ 摂取量との関係を示した¹⁷⁾。被験者はドイツ人女性 (26~68 歳, n = 6)。食事は、1,745 ± 162 kcal (たんぱく質 62 g, 脂肪 54 g, 炭水化物 250 g)。実験条件は、7 日間隔で 0.405 mg/1,000 kcal, 0.458 mg/1,000 kcal, 0.651 mg/1,000 kcal, 0.784 mg/1,000 kcal, 1.376 mg/1,000 kcal, 2.461 mg/1,000 kcal とチアミン投与量を増大させた。採血は、各実験間隔の最終日に行った。このデータを利用すると、ビタミン B₁ の必要量は、1.5 mg/1,000 kcal となる。チアミン塩酸塩としては、1.9 mg/1,000 kcal となる。

2. ビタミン B₂

欠乏症はどのようにして起こるのか

発症機構は不明である。以下は著者の仮説である。フラビン酵素は TCA 回路、電子伝達系、脂肪酸の β 酸化などエネルギー代謝に関わっているのでビタミン B₂ 欠乏では成長抑制を引き起こす。また、トリプトファン-NAD 生合成系においては、キヌレニンから 3-ヒドロキシキヌレニンへの変換を司るミトコンドリア外膜のキヌレニン 3-水酸化酵素がビタミン B₂ 欠乏により低下するのでキヌレニンはアントラニル酸へと代謝され、NAD の生合成は著しく低下する。一方、3-ヒドロキシキヌレニンはビタミン B₆ 酵素であるキヌレニナーゼにより 3-ヒドロキシアンスラニル酸となり、この物質の一部が NAD へと変換される。ビタミン B₆ 欠乏になるとこの活性が低下し、3-ヒドロ

キシキヌレニンはミトコンドリア内膜に存在するキヌレニンアミノトランスフェラーゼによりキサントレン酸への変換が主となる。ビタミン B₂ は PLP (ピリドキサルリン酸) 以外のリン酸化型ビタミン B₆ を PLP に変換する PMP (ピリドキサミンリン酸) /PNP (ピリドキシンリン酸) 酸化酵素の補酵素となっているので、ビタミン B₂ 欠乏は PLP レベルにも影響する。従って、ビタミン B₂ 欠乏は同時にビタミン B₆ 栄養とナイアシン栄養に対しても低下要因となる。これら 3 つのビタミンはそれぞれ特徴的な皮膚症状を誘発するが、共通的な性質として何れも脂肪酸代謝に関わっている。欠乏症の原因についてはまだ解明されていないが、こうした事実が関係しているのではないかと考えられる。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

尿中へのリボフラビン排泄量からの推定
水溶性ビタミン摂取量と尿中排泄量との関係式において、変曲点を必要量とする推定方法である。水溶性ビタミンは、必要量を満たすまではほとんど尿中に排泄されず、必要量を超えると、急激に尿中排泄量が増大する、という考え方による推定である。この方法は、欠乏症の予防を直接の指標として必要量を求めた数値ではない。尿中へのリボフラビンそのものの排泄量が必要量との関係で何を意味するものか未だ明らかではないが、体内の飽和量を示す摂取量であると考えるのが一般的である。したがって、欠乏症を予防するに足る最小摂取量という観点から考えると、余裕のある数値となる。

ビタミン B₂ 摂取量と尿中へのビタミン B₂ 排泄量との関係を図 9 に示した¹⁹⁾。

3. ビタミンB₆

欠乏症はどのようにして起こるのか

ビタミンB₆欠乏では、皮膚炎、麻痺発作、免疫力低下などの欠乏症が知られているが、全ての原因がわかっているわけではない。例えば、皮膚症状については、ビタミンB₂やナイアシンと同様ビタミンB₆も脂肪酸代謝に関係していることが関与しているのではないかと考えられているが原因はわかっていない。

ビタミンB₆はトリプトファン-NAD変換経路において3-ヒドロキシキヌレニンの代謝を行うキヌレニナーゼの補酵素である。この活性がビタミンB₆欠乏により低下すると3-ヒドロキシキヌレニンはミトコンドリアでキサントレン酸となり、尿中へのキサントレン酸排泄が増す。脳においては3-ヒドロキシキヌレニンの蓄積が強い毒性を発揮すると考えられている。

ビタミンB₆不足時の乳幼児の痙攣は、グルタミン酸デカルボキシラーゼからのGABAの生成が低下し、GABAが不足したためである。

免疫系はビタミンB₆欠乏により細胞性免疫も体液性免疫も低下し、ビタミンB₆の給与により復帰するが、その機構は不明である。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

体内組織のビタミンB₆貯蔵量を良く反映するビタミンB₆栄養の指標としては血漿PLPが使われている²⁰⁾。PLPは、アミノ酸代謝に関与するビタミンB₆の補酵素型であり、神経伝達物質のような生理活性アミンの代謝にも関わっている。従って、その栄養状態が低下すると種々の障害が顕在化する。ビタミンB₆欠乏により脳波パターンに

異常が見られた若い女性では血漿PLPは9 nmol/Lに低下していたという報告²¹⁾、ビタミンB₆依存性痙攣を経験し、母乳で育てられた乳児の血漿PLPは15 nmol/Lであったという報告²²⁾から、栄養指標としての血漿PLP濃度は少なくとも20 nmol/L²⁰⁾、できれば30 nmol/L²³⁾を維持すべきである。一方、たんぱく質摂取量が増加するとビタミンB₆の必要量が増す²⁴⁾。血漿PLPは、たんぱく質当たりの添加ピリドキシン摂取レベルと良く相関することから(図10)、ビタミンB₆必要量は、血漿PLPを30 nmol/Lに保つピリドキシン摂取レベルである0.014 mg PN/gたんぱく質が必要量である。

1997年に初めて、ビタミンB₆が大腸がんの予防因子であることが報告された²⁵⁾。我が国においては、Ishiharaらが²⁶⁾、ビタミンB₆摂取量と大腸がんとの関係の調査から、男性においてビタミンB₆摂取量が最も少ないグループ(平均摂取量は1.02 mg/日)に比べ、それよりも多いグループ(～1.80 mg/日)で30～40%リスクが低かったと報告している。ビタミンB₆が大腸がんの予防因子となりうることは間違いないと思われる²⁷⁾。

4. ビタミンB₁₂

欠乏症はどのようにして起こるのか

ビタミンB₁₂欠乏によりアデノシルビタミンB₁₂(AdoB₁₂)依存性メチルマロニルCoAムターゼ活性が低下すると、生体内にメチルマロン酸(MMA)が蓄積し、尿中にMMAが排泄される²⁸⁾。このMMA排泄量の増加はヒトを含む高等動物のビタミンB₁₂欠乏状態の指標として広く用いられている。また、動物実験において生体内の

MMA 蓄積により TCA サイクルに関与する酵素等の阻害など種々の代謝障害²⁹⁾が生じることが報告されている。一方、ビタミン B₁₂ 依存性メチオニン合成酵素の活性低下は、S-アデノシルメチオニン（生体内のメチル基供与体）の減少と S-アデノシルホモシステイン（メチル基転移反応の阻害作用）の増加を引き起こし、生体内の種々のメチル化反応に影響を与える³⁰⁾。また、ビタミン B₁₂ 依存性メチオニン合成酵素の活性低下は、ホモシステインの増加による神経障害の発症も関連している³¹⁾。実際に B₁₂ 欠乏症患者の脳神経組織において奇数鎖脂肪酸や分岐鎖脂肪酸の異常な蓄積やミエリン鞘の障害（脱ミエリンなど）が観察され、ビタミン B₁₂ 欠乏性神経障害の一要因と推定される³²⁻³⁴⁾。

また、ビタミン B₁₂ 依存性メチオニン合成酵素はメチオニン代謝と葉酸代謝の接点に関与し、ビタミン B₁₂ 欠乏によるメチオニン合成酵素活性の低下は、葉酸代謝にも著しく影響を及ぼすため DNA 合成が顕著に低下する。ビタミン B₁₂ 欠乏における巨赤芽球出現の機構として葉酸代謝と共役した DNA 合成異常によるとする「メチル葉酸トラップ説」が提唱されている³⁵⁾。

欠乏を予防するに足る最小摂取量

平均赤血球容積（Mean Corpuscular Volume; MCV）が 101 以上、血清ビタミン B₁₂ 濃度が 150pmol/L 未満、血清中のメチルマロン酸濃度が 70nmol/L 以上になると欠乏症のリスクが高くなる。

悪性貧血患者にビタミン B₁₂ を 0.25～10 μg/日で筋肉内投与した結果、0.5～2.0 μg/日のビタミン B₁₂ 投与量で血清学的回復が最大値を示すことが報告されている³⁶⁾。米

国食事摂取基準では適正な血清ビタミン B₁₂ 量を 150 pmol/L (200 pg/mL)以上とし、このデータと他の悪性貧血患者への B₁₂ の投与実験の結果から 1.5 μg/日が悪性貧血症患者の血清学的状態を適正に維持するために必要とされるビタミン B₁₂ 量であると推定している³⁷⁾。しかし、数週間ごと（あるいは数ヶ月ごと）の B₁₂ の単一投与量から 1 日あたりの投与量を補正・算出することは必ずしも適切であるとは考えられない。

食事 1 回あたり IF の B₁₂ 飽和量は、およそ 1.5～2.0 μg と推定されており³⁸⁾、1 日 3 回の食事からおよそ 4.5～6.0 μg/日のビタミン B₁₂ を吸収することができる。

Borらは³⁹⁾、ビタミン B₁₂ の食事摂取量と体内 B₁₂ 状態の指標として血清ビタミン B₁₂ 量、ホロTCII 量、MMA 量、ホモシステイン量を測定して適正なビタミン B₁₂ 摂取量の評価を検討した。その結果、すべての体内ビタミン B₁₂ 状態の指標を適正に導くためには、毎日 6 μg のビタミン B₁₂ の摂取必要であることが明らかとなった。また、その他いくつかの研究⁴⁰⁻⁴³⁾ においても体内循環ビタミン B₁₂ 量を一定濃度に維持するためには 6-10 μg/日のビタミン B₁₂ の摂取が必要であると報告されている。

5. ナイアシン

欠乏症はどのようにして起こるのか

ペラグラはナイアシンの欠乏症と一般的には考えられている。ニコチン酸、ニコチンアミドは抗ペラグラ活性を有する代表的な化合物である。ニコチンアミドはビタミンの中では例外的にトリプトファンからも生合成されている。われわれ日本人が日常的に摂取している食事では、ニコチンアミ