

## ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン C の推定平均必要量およびビタミン B<sub>12</sub> の目安量の策定方法

研究分担者 福渡努<sup>1</sup>

研究代表者 佐々木敏<sup>2</sup>

<sup>1</sup>滋賀県立大学人間文化学研究院

<sup>2</sup>東京大学大学院医学系研究科社会予防疫学分野

### 【研究要旨】

日本人の食事摂取基準(2025年版)を策定するにあたり、推定平均必要量の設定の考え方を整理し、摂取不足を回避するための基準の策定について検討した。ビタミン B<sub>1</sub> の推定平均必要量の策定において、飽和量を満たすという従来の観点に代えて、欠乏、不足を回避するために生化学的指標である赤血球トランスフェラーゼ活性係数を用いて算定した。ビタミン B<sub>2</sub> の推定平均必要量の策定において、欠乏、不足を回避するために生化学的指標である赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数を用いて算定することができず、従来通り飽和量を満たすという観点から算定した。ビタミン C の推定平均必要量の策定において、従来の心臓血管系の疾病予防効果及び抗酸化作用の観点に代えて、欠乏、不足を回避するために血漿アスコルビン酸濃度を一定に維持できる摂取量として算定した。従来のビタミン B<sub>12</sub> の推定平均必要量、推奨量には精度に関する課題、適正な栄養状態を維持するには低い可能性があることから、算定方法を見直し、生化学的指標のデータに基づいてビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態を一定に維持するのに十分な量として目安量を算定した。

### A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2020年版)<sup>1)</sup>において、推定平均必要量は摂取不足の回避を目的として策定されている。しかし、実際には、指標設定の基本的な考え方は栄養素ごとに異なっている。水溶性ビタミンにおいては、推定平均必要量の設定の基本的な考え方として、集団内の半数の者に a) 不足又は欠乏の症状が現れ得る摂取量、b) 体内量が維持される摂取量、c) 体内量が飽和している摂取量、d) 心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる摂取量の4種類が混在している。推定平均必要量を下回った場合の問題の大きさの程度は栄養素によって異なるため、事業所等給食や災害時の避難所での食事・栄養管理等において、活用上の混乱が生じている。たとえば、上記の c) に該当するビタミン

B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、d) に該当するビタミン C の摂取量が推定平均必要量を下回っても、a)、b) に比べて欠乏、不足するリスクは小さい。このため、「避難所における食事提供に係る適切な栄養管理の実施について」において、栄養素の摂取不足を回避するための目安となるビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン C の量として推定平均必要量と同等もしくはやや少ない値が提示されている<sup>2)</sup>。

日本人の食事摂取基準(2020年版)<sup>1)</sup>の策定時に、ビタミン B<sub>12</sub> の推定平均必要量、推奨量の算定に関する課題が挙げられた。従来から使用されている推奨量は、ビタミン B<sub>12</sub> の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めており、今後の知見の蓄積次第では、更なる検討が必要となる可能性がある、というものである。

日本人の食事摂取基準(2025年版)における指標設定の基本方針として、原則として2020年版で設定されている指標を踏襲しつつ、推定平均必要量の考え方を整理することにした。水溶性ビタミンにおいては、推定平均必要量の基本的な考え方が上述の c)および d)に該当するビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>2</sub>、ビタミン C に関して、諸外国の食事摂取基準の策定方法や最新の学術的知見を踏まえ整理を行い、ビタミン B<sub>1</sub>の策定方法を変更した。また、日本人の食事摂取基準(2020年版)<sup>1)</sup>で課題が挙げられたビタミン B<sub>12</sub>について、その後の知見の蓄積に基づいて指標設定を変更した。本報告書では、これら4種類の水溶性ビタミンについて、策定の考え方、根拠などについて報告する。

## B. ビタミン B<sub>1</sub>

### B-1. 日本人の食事摂取基準(2020年版)におけるビタミン B<sub>1</sub>の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミン B<sub>1</sub>の必要量を欠乏症(脚気)からの回復に必要な最小量から検討した研究は少ない上、日本人における必要量の算定に有用なものは極めて乏しいという理由により、ビタミン B<sub>1</sub>摂取量と尿中のビタミン B<sub>1</sub>排泄量との関係式における変曲点から求めた値が推定平均必要量として策定された<sup>1)</sup>。

この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値であることが述べられている。そのため、活用に当たっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。さらに、参考情報として、摂取量が1,000 kcal 当たり0.16 mgを下回ると脚気が出現するおそれがあり、1,000 kcal 当たり0.3 mg以上であれば脚気が発生する可能性はほとんどないと考

えられることも示されている。

### B-2. ビタミン B<sub>1</sub>の栄養状態を評価する指標

ビタミン B<sub>1</sub>の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミン B<sub>1</sub>の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン B<sub>1</sub>はチアミンの形態で吸収され、チアミンが血中を循環し、細胞に取込まれる。細胞内でチアミンはチアミンキナーゼによってチアミンニリン酸(ThDP)にリン酸化され、補酵素として機能を発揮する。ビタミン B<sub>1</sub>の主要な貯蔵部位は肝臓である。チアミンは肝臓で異化代謝され、チアミンおよびチアミン異化代謝産物が尿へ排泄される。

#### B-2-1. 臨床症状

ビタミン B<sub>1</sub>欠乏によって神経炎や脳組織への障害が生じ、初期症状として疲労感、イライラ、不眠、筋肉痛、食欲不振などが生じる。ビタミン B<sub>1</sub>摂取量と臨床症状との関係を調べた報告は多く、それをまとめた米国/カナダのDRIsによると1日当たりの摂取量が0.6 mgを下回ると何らかの症状が認められたという報告が多い<sup>3)</sup>。1,000 kcal 当たりでは0.2 mg以下であると欠乏の症状が出現するおそれがある<sup>4-7)</sup>。一方、1,000 kcal 当たり0.3 mgであれば欠乏の症状は認められない<sup>7)</sup>。

#### B-2-2. 血中ビタミン B<sub>1</sub>濃度

血中ビタミン B<sub>1</sub>濃度とは、全血に含まれる遊離型および補酵素型のビタミン B<sub>1</sub>の合計の濃度を指す。血漿チアミン濃度は低いため、血中ビタミン B<sub>1</sub>濃度の大半は赤血球中のビタミン B<sub>1</sub>濃度である。赤血球は血漿からチアミンを取込み、ThDPに変換してから利用するため、末梢組織の一つとして考えることができる。このため、赤血球ビタミン B<sub>1</sub>濃度は組織のビタミン B<sub>1</sub>の状態を反映するとみなされている<sup>7)</sup>。体内のビタミン B<sub>1</sub>量の低下にともなって血漿チアミン濃度も低下するため、赤血球に取込むチアミン量も低下し、血中ビタミン B<sub>1</sub>濃度も低下する。細胞内でビタミン B<sub>1</sub>は一定期間保持されることから、血中ビタミン B<sub>1</sub>濃度は長期的な栄養状

態の指標になる。以上より、血中ビタミン B<sub>1</sub> 濃度はビタミン B<sub>1</sub> の栄養状態を反映する有効な生化学的指標として利用できることが期待される。しかし、HPLC 法が開発されるまで測定の精度が低かったため<sup>8)</sup>、1990 年代以前のデータの信頼性は低い。また、適切なカットオフ値が示されていないという指摘もある<sup>7,8)</sup>。

#### B-2-3. 尿中チアミン排泄量

ビタミン B<sub>1</sub> の栄養状態が良好なときは、ビタミン B<sub>1</sub> 摂取量の増加に伴って尿中チアミン排泄量も増加し、排泄量は摂取量を反映する<sup>9,10)</sup>。ある摂取量以上になると摂取量の増加にともなって尿中チアミン排泄量は増加するが、ビタミン B<sub>1</sub> 摂取量が少ないと尿中チアミン排泄量は摂取量を反映しない<sup>11)</sup>。ビタミン B<sub>1</sub> 摂取量と尿中のビタミン B<sub>1</sub> 排泄量との関係を調べた報告をまとめた結果によると、摂取量 0.35 mg/1,000 kcal を境にそれ以上の摂取量では急激に尿中排泄量が増大する<sup>12)</sup>。この変曲点が飽和点とされている。これは、血漿チアミン濃度が低いと腎臓で血漿中のチアミンがほぼ再吸収されるために尿中にはほとんど排泄されず、ある濃度に達すると再吸収が飽和するために尿中への排泄が増大するためである。以上より、ビタミン B<sub>1</sub> の栄養状態が良好であれば尿中チアミン排泄量はビタミン B<sub>1</sub> 摂取量を反映する生化学的指標となる<sup>13)</sup>。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿チアミン濃度の影響を受けるため、直近のビタミン B<sub>1</sub> 摂取量の影響を受けやすい。

#### B-2-4. 赤血球トランスケラーゼ活性

ThDP を補酵素とする代表的な酵素として、解糖系とクエン酸回路を繋ぐピルビン酸デヒドロゲナーゼ、クエン酸回路の 2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼ、ペントースリン酸経路のトランスケラーゼが挙げられる。侵襲度をできるだけ低くし、生体試料の酵素活性を測定するうえで、赤血球の利用が可能である。赤血球にはミトコンドリアが存在せず、したがってピルビ

ン酸デヒドロゲナーゼ、2-オキソグルタル酸デヒドロゲナーゼを測定することができない。しかし、ペントースリン酸経路の活性が強いため、トランスケラーゼ活性が測定されてきた。ビタミン B<sub>1</sub> の体内量の減少に伴って、細胞内 ThDP 濃度も低下する。細胞内 ThDP 濃度が一定値以下になると、ThDP が不足するために ThDP を必要とする酵素の活性が低下し、ビタミン B<sub>1</sub> が関与する代謝経路が十分に機能しなくなる。たとえば、赤血球 ThDP 濃度がヘモグロビン 1 g あたり 280 ng (830 pmol) 以上であれば赤血球トランスケラーゼ活性は最大活性を発揮するが、280 ng (830 pmol) 以下になると活性が急激に低下する<sup>14)</sup>。ThDP 添加前後で赤血球トランスケラーゼ活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、その程度に応じてビタミン B<sub>1</sub> の不足及び欠乏の状態を評価することができる。酵素活性が上昇しなければ、赤血球中にはトランスケラーゼの機能発揮に必要な ThDP が存在していると評価することができる。この生化学的指標を赤血球トランスケラーゼ活性係数 ( $\alpha$  ETK) という。赤血球トランスケラーゼ活性係数が悪化した状態では、トランスケラーゼに限らず ThDP を必要とする他の酵素活性も低下するため、ビタミン B<sub>1</sub> が関与する代謝経路の抑制に起因する症状が現れる。赤血球トランスケラーゼ活性係数はビタミン B<sub>1</sub> の不足・欠乏に鋭敏に反応するため、最も信頼性の高い指標とされている<sup>7)</sup>。赤血球トランスケラーゼ活性係数が 0~15% であればビタミン B<sub>1</sub> の栄養状態は良好、15~25% を不足、25% 以上を欠乏とする基準値が広く用いられている<sup>3)</sup>。

#### B-3. 諸外国におけるビタミン B<sub>1</sub> の摂取基準

1998 年に策定された米国/カナダの DRIs では<sup>3)</sup>、過去の報告をまとめた結果に基づき、推定平均必要量は 0.3 mg/1,000 kcal もしくは 0.8 mg/日以上である必要があり、1.0 mg/日の摂取であれば適切な赤血球トランスケラーゼ

活性と尿中チアミン排泄量が得られるとし、男性の推定平均必要量を1.0 mg/日とした。体の大きさとエネルギー必要量の相違に基づき、女性の推定平均必要量を1.0 mg/日とした。推奨量は、変動係数を10%と見積って推定平均必要量を1.2倍し、男性では1.2 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

WHOによる2004年の報告<sup>15)</sup>では、欠乏症の症状の発現、赤血球トランスフェラーゼ活性の報告に基づき、男性の推奨量を1.2 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定<sup>16)</sup>では、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下、尿中チアミン排泄量が66 µg/日(200 nmol/日)以上を維持できる摂取量として、推定平均必要量を0.45 mg/1,000 kcalとした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2016年の報告<sup>7)</sup>では、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる最小摂取量を推定平均必要量とすることにし、欠乏一回復試験の結果に基づき、推定平均必要量を0.30 mg/1000 kcalとした。また、策定に用いた試験の対象者数が少人数であったことから、変動係数を20%と見積り、推奨量を0.4 mg/1,000 kcalとした。

北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定<sup>17)</sup>では、EFSAと同様に赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる欠乏一回復試験の結果に基づき、推定平均必要量を0.30 mg/1000 kcal、推奨量を0.42 mg/1,000 kcalとした。

B-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミンB<sub>1</sub>の推定平均必要量および推奨量の策定

推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として策定することができるか、検討した。

日本人の食事摂取基準(2020年版)におい

て、ビタミンB<sub>1</sub>の主要な役割はエネルギー産生栄養素の異化代謝の補酵素であるという理由によって、必要量はエネルギー消費量当たりの値として算定された<sup>1)</sup>。その後、ビタミンB<sub>1</sub>の必要量とエネルギー消費量に関する新たな知見が得られていないため、引き続き必要量をエネルギー消費量当たりの値として算定することにした。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。血中ビタミンB<sub>1</sub>濃度は体内のビタミンB<sub>1</sub>量を反映し、摂取不足によって低下する生化学的指標であるが、欠乏もしくは不足を評価するためのカットオフ値が定められていない。尿中チアミン排泄量は体内量が飽和していないときに少なくなるものの、欠乏や不足の程度を評価することは容易ではない。これに対し、赤血球トランスフェラーゼ活性係数はビタミンB<sub>1</sub>の不足・欠乏に鋭敏に反応するため、最も信頼性の高い指標とされている<sup>7)</sup>。また、赤血球トランスフェラーゼ活性係数は細胞内でビタミンB<sub>1</sub>が正常に機能しているかを評価することができ、数値の悪化はビタミンB<sub>1</sub>の欠乏に起因する症状の発現と関連する。そこで、ビタミンB<sub>1</sub>の機能発揮に必要な摂取量として、赤血球トランスフェラーゼ活性係数が15%以下となる摂取量を推定平均必要量とすることにした。赤血球トランスフェラーゼ活性係数とビタミンB<sub>1</sub>摂取量との関係について調べた報告のうち、SauberlichらによるビタミンB<sub>1</sub>の欠乏一回復試験<sup>18)</sup>の結果を信頼性の高い報告として用いることにした。この試験では7名の健康な若い男性を対象者とし、ビタミンB<sub>1</sub>摂取量が0.39 mg/日、0.56 mg/日、0.84 mg/日、1.08 mg/日、エネルギー摂取量が2,800 kcal/日あるいは3,600 kcal/日である食事を11~14日間ずつ与え、各摂取量に対する赤血球トランスフェラーゼ活性係数を測定した。ビタミンB<sub>1</sub>摂取量の増加に伴って赤血球トランスフェラーゼ活性

係数は低下し、エネルギー摂取量が 2,800 kcal/日、3,600 kcal/日であるいずれの食事においても、ビタミン B<sub>1</sub> 摂取量が 0.30 mg/1,000 kcal のときに初めて赤血球トランスケトラーゼ活性係数は 15%以下となった。この報告に基づき、ビタミン B<sub>1</sub> の推定平均必要量を算定するための参照値を 0.30 mg/1,000 kcal とした。推定平均必要量の算定にあたっては、対象年齢区分の推定エネルギー必要量をこの参照値に乗じた値とした。算定に用いた介入試験の対象者数は 7 名と比較的少人数であることから、EFSA による策定<sup>7)</sup>を参考にして、不確実性の観点から個人間の変動係数を 20%と見積もることとした。これにより、推奨量は推定平均必要量に推奨量算定係数 1.4 を乗じた値とした。

## C. ビタミン B<sub>2</sub>

### C-1. 日本人の食事摂取基準(2020 年版)におけるビタミン B<sub>2</sub> の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020 年版)において、ビタミン B<sub>2</sub> の必要量を欠乏症からの回復に必要な最小量から求めた実験はないという理由により、ビタミン B<sub>1</sub> の推定平均必要量の算定方法と同様に、ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量と尿中のビタミン B<sub>2</sub> 排泄量との関係式における変曲点から求めた値が推定平均必要量として策定された<sup>1)</sup>。

ビタミン B<sub>1</sub> と同様に、この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値であることが述べられている。そのため、活用にあたっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。

### C-2. ビタミン B<sub>2</sub> の栄養状態を評価する指標

ビタミン B<sub>1</sub> と同様に、ビタミン B<sub>2</sub> の栄養状態

を評価するためのバイオマーカーはビタミン B<sub>2</sub> の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン B<sub>2</sub> はリボフラビンの形態で吸収され、リボフラビンが血中を循環し、細胞に取込まれる。細胞内でリボフラビンはフラボキナーゼによってフラビンモノヌクレオチド(FMN)にリン酸化される。FMN はさらにフラビンアデニンジヌクレオチド(FAD)合成酵素によって FAD に転換される。FMN と FAD が補酵素として機能を発揮する。ビタミン B<sub>2</sub> の主要な貯蔵部位は肝臓である。FMN, FAD はホスファターゼ、ピロホスファターゼによって、リボフラビンに加水分解される。リボフラビンが尿へ排泄される。

#### C-2-1. 臨床症状

ビタミン B<sub>2</sub> 欠乏によって口内炎、口角炎、舌炎、脂漏性皮膚炎などが起こる。ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量と臨床症状との関係を調べた報告は多い。それをまとめた米国/カナダの DRIs によると、1 日当たりの摂取量が 0.5~0.6 mg を下回ると何らかの症状が認められたという報告が多く、0.8 mg 以上であれば症状は認められない<sup>3)</sup>。

#### C-2-2. 血中ビタミン B<sub>2</sub> 濃度

血漿/血清リボフラビン濃度および全血ビタミン B<sub>2</sub> 濃度が使われている。ここでいうビタミン B<sub>2</sub> 濃度とは、遊離型および補酵素型のビタミン B<sub>2</sub> の合計を指す。全血ビタミン B<sub>2</sub> 濃度の大半は赤血球中のビタミン B<sub>2</sub> 濃度である。赤血球は血漿からリボフラビンを取込み、FMN および FAD に変換してから利用するため、末梢組織の一つとして考えることができる。このため、全血ビタミン B<sub>2</sub> 濃度は組織のビタミン B<sub>2</sub> の状態を反映するとみなされている<sup>3)</sup>。体内のビタミン B<sub>2</sub> 量の低下にともなって血漿リボフラビン濃度も低下するため、赤血球に取込むリボフラビン量も低下し、全血ビタミン B<sub>2</sub> 濃度も低下する。細胞内でビタミン B<sub>2</sub> は一定期間保持されることから、全血ビタミン B<sub>2</sub> 濃度は長期的な栄養状態の指標になる。これに対し、血漿/血清リボフラビン濃度は、変動しやすく、食事の影響を受けやすいことから、短期的な栄

養状態の指標になる。以上より、血中ビタミン B<sub>2</sub> 濃度はビタミン B<sub>2</sub> の栄養状態を反映する有効な生化学的指標として利用できることが期待される。しかし、HPLC 法が開発されるまで測定精度が低かったため<sup>8)</sup>、1990 年代以前のデータの信頼性は低い。また、変化幅が小さいため、生化学的指標として用いるうえで感度が低いという指摘もある<sup>19,20)</sup>。

#### C-2-3. 尿中リボフラビン排泄量

ビタミン B<sub>2</sub> の栄養状態が良好なときは、摂取したビタミン B<sub>2</sub> の 60~70% が尿へ排泄され、排泄量は摂取量を反映する<sup>9,10)</sup>。ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量が少ないときは、ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量が増加しても尿中リボフラビン排泄量の増加は小さい<sup>3,19)</sup>。ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量と尿中リボフラビン排泄量との関係を調べた報告をまとめた結果によると、摂取量 1.1 mg/日を境にそれ以上の摂取量では急激に尿中排泄量が増大する<sup>3)</sup>。この変曲点が飽和点とされている。これは、血漿リボフラビン濃度が低いと腎臓で血漿中のリボフラビンがほぼ再吸収されるために尿中にはほとんど排泄されず、ある濃度に達すると再吸収が飽和するために尿中への排泄が増大するためである。以上より、尿中リボフラビン排泄量は、最近のビタミン B<sub>2</sub> 摂取量を反映し、ビタミン B<sub>2</sub> の栄養状態が良好であるかを評価できる生化学的指標となる<sup>21)</sup>。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿リボフラビン濃度の影響を受けるため、直近のビタミン B<sub>2</sub> 摂取量の影響を受けやすい。

#### C-2-4. 赤血球グルタチオンレダクターゼ活性

ビタミン B<sub>2</sub> は FMN, FAD の形態で、酸化還元反応を触媒する酵素の補酵素として電子の授受を行う。FMN が関与する代表的な酵素として、電子伝達系複合体 I である NADH デヒドロゲナーゼ複合体がある。FAD が関与する代表的な酵素として、解糖系とクエン酸回路を繋ぐピルビン酸デヒドロゲナーゼ、クエン酸回

路の 2-オキシグルタル酸デヒドロゲナーゼおよびコハク酸デヒドロゲナーゼ、β 酸化系の第一段階反応を触媒するアシル CoA デヒドロゲナーゼが挙げられる。侵襲度をできるだけ低くし、生体試料の酵素活性を測定するうえで、赤血球の利用が可能である。赤血球にはミトコンドリアが存在せず、したがって上記の酵素の活性を測定することができない。しかし、抗酸化制御系が強く、酸化型グルタチオンの還元に関与するグルタチオンレダクターゼの活性を測定することができる。ビタミン B<sub>2</sub> の体内量の減少に伴って細胞内 FAD 濃度も低下し、細胞内の FAD が不足すると FAD が関与する酵素の活性が低下し、ビタミン B<sub>2</sub> が関与する代謝経路が十分に機能しなくなる。FAD 添加前後で赤血球グルタチオンレダクターゼ活性を測定し、添加により酵素活性が上昇すれば、その程度に応じてビタミン B<sub>2</sub> の不足及び欠乏の状態を評価することができる。酵素活性が上昇しなければ、赤血球中にはグルタチオンレダクターゼの機能発揮に必要な FAD が存在していると評価することができる。この生化学的指標を赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数 (α EGR) という。赤血球 α EGR 活性係数が悪化した状態では、グルタチオンレダクターゼに限らず FAD を必要とする他の酵素活性も低下するため、ビタミン B<sub>2</sub> が関与する代謝経路の抑制に起因する症状が現れる。ビタミン B<sub>2</sub> の不足・欠乏に鋭敏に反応するという点において、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数は有用な指標とされている<sup>21)</sup>。しかし、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性の測定方法が標準化されていないため、報告によって測定値が異なるという課題がある<sup>21)</sup>。たとえば、イギリスで実施された観察研究において、従来のカットオフ値 30% を適用すると、対象者のビタミン B<sub>2</sub> 摂取量は十分であるにもかかわらず、半数以上が欠乏、不足と評価されてしまう<sup>22)</sup>。

#### C-3. 諸外国におけるビタミン B<sub>2</sub> の摂取基準

1998年に策定された米国/カナダのDRIsでは<sup>3)</sup>、過去の報告をまとめた結果に基づき、臨床症状は0.5~0.6 mg/日以下の摂取によって観察されること、1.3 mg/日以下でも正常な赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数が得られることを勘案し、推定平均必要量を男性では1.1 mg/日、女性では0.9 mg/日とした。推奨量は、変動係数を10%と見積って推定平均必要量を1.2倍し、男性では1.3 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

WHOによる2004年の報告<sup>15)</sup>では、尿中リボフラビン排泄量、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数の報告に基づき、男性の推奨量を1.3 mg/日、女性では1.1 mg/日とした。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定<sup>16)</sup>では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数が20%以下、尿中チアミン排泄量が120 µg/日(360 nmol/日)以上を維持できる摂取量として、推定平均必要量を0.5 mg/1,000 kcalとした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2016年の報告<sup>21)</sup>では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数の有用性を認めるものの、この指標だけで推定平均必要量を算定することはできないとし、尿中リボフラビン排泄量の変曲点である1.3 mg/日を男女ともに推定平均必要量とした。変動係数を10%と見積り、男女ともに推奨量を1.6 mg/日とした。

北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定<sup>17)</sup>では、EFSAと同様に尿中リボフラビン排泄量の変曲点を飽和量とみなし、推定平均必要量を1.3 mg/日、推奨量を1.6 mg/日 kcalとした。

#### C-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミンB<sub>2</sub>の推定平均必要量および推奨量の策定

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミンB<sub>2</sub>の主要な役割はエネルギー産

生栄養素の異化代謝の補酵素および電子伝達系の構成分子であるという理由によって、必要量はエネルギー消費量当たりの値として算定された<sup>1)</sup>。その後、ビタミンB<sub>2</sub>の必要量とエネルギー消費量に関する新たな知見が得られていないため、引き続き必要量をエネルギー消費量当たりの値として算定することにした。

まず、推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として設定することができるか、検討した。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。血中ビタミンB<sub>2</sub>濃度は体内のビタミンB<sub>2</sub>量を反映し、摂取不足によって低下する生化学的指標である。しかし、ビタミンB<sub>2</sub>が欠乏、不足している対象者を調べた研究のほとんどが1990年以前のものであり、測定法の問題のために血中ビタミンB<sub>2</sub>濃度のデータの信頼性は低い。尿中リボフラビン排泄量は体内量が飽和していないときに少なくなるものの、欠乏や不足の程度を評価することは容易ではない。赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数は、ビタミンB<sub>2</sub>の不足・欠乏に鋭敏に反応するという点において、有用な指標とされている<sup>21)</sup>。そこで、試みにビタミンB<sub>2</sub>不足の対象者のビタミンB<sub>2</sub>摂取量と赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数との関係を調べた研究に、従来のカットオフ値30%を適用してみた。赤血球グルタチオンレダクターゼ活性のFAD効果をカットオフ値以下に維持できる摂取量は、フィリピン人女性6名では0.72 mg/日(0.38 mg/1000 kcal)<sup>23)</sup>、グアテマラ人高齢者29名では1.3 mg/日(0.53 mg/1000 kcal)<sup>24)</sup>、ガンビア人高齢者では1.8 mg/日<sup>25)</sup>となった。このようにデータのばらつきが非常に大きく、現時点では、赤血球グルタチオンレダクターゼ活性係数を生化学的指標として用いて推定平均必要量を設定することはできないと判断した。

以上の通り、推定平均必要量を不足又は欠

乏の症状を回避するための摂取量として設定することを試みたが、現時点では設定できないと判断した。そこで、日本人の食事摂取基準(2020年版)と同様に、ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量と尿中リボフラビン排泄量の関係を調べた報告<sup>19)</sup>に基づいて、摂取量を増やしていったときに尿中排泄量が増大に転じる(変曲点を示す)摂取量をもってビタミン B<sub>2</sub> の飽和に必要な摂取量とし、これを必要量と考え、推定平均必要量を設定した。

なお、この推定平均必要量は飽和量を満たすという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値である。そこで、参考資料として、ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量と臨床症状との関係について調べた研究の結果を記載した。ビタミン B<sub>2</sub> 摂取量が 0.55 mg/日となる食事では試験開始 4 か月以降に明らかな欠乏の症状が認められ、0.75～0.85 mg/日となる食事を 2 年間にわたって食べさせた試験では 22 名中 1 名のみに欠乏の症状が現れたのというものである<sup>19)</sup>。

## D. ビタミン C

D-1. 日本人の食事摂取基準(2020年版)におけるビタミン C の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020年版)において、ビタミン C の欠乏実験はわずかにしか存在せず、さらなる欠乏実験の遂行が困難であることから、心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる量として、推定平均必要量が策定された。具体的には、ビタミン C の摂取量と血漿濃度の関係を報告した論文のメタ・アナリシスに基づき、心臓血管系の疾病予防効果や有効な抗酸化作用を期待できる血漿ビタミン C 濃度(50  $\mu$  mol/L)に維持する成人の摂取量として算定された<sup>1)</sup>。

この推定平均必要量はビタミン C の欠乏症である壊血病を予防するに足る最小必要量からではなく、心臓血管系の疾病予防効果

及び抗酸化作用の観点から求めた値であることから、壊血病予防が期待できる量との差が極めて大きいことが述べられている。そのため、活用に当たっての留意事項として、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要であることも示されている。

## D-2. ビタミン C の栄養状態を評価する指標

ビタミン C の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミン C の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン C はアスコルビン酸あるいはデヒドロアスコルビン酸として存在し、そのままの形態で吸収される。デヒドロアスコルビン酸は速やかにアスコルビン酸に還元され、アスコルビン酸が血中を循環し、細胞に取込まれる。ビタミン C の主要な貯蔵部位は肝臓である。アスコルビン酸が尿へ排泄される。

### D-2-1. 臨床症状

ビタミン C 欠乏によって壊血病が生じ、初期には疲労倦怠、いらいらする、顔色が悪い、貧血、筋肉減少などの症状が現れ、進行すると、皮下や歯茎からの出血、心臓障害、呼吸困難などが現れる。血漿アスコルビン酸濃度が 10  $\mu$  mol/L、ビタミン C の体内貯蔵量が 300 mg 以下になると壊血病を発症する<sup>26)</sup>。

### D-2-2. 血漿/血清アスコルビン酸濃度

ビタミン C 摂取量の増加に伴って血漿アスコルビン酸濃度はシグモイド状に増加し、血漿濃度 30～60  $\mu$  mol/L の範囲で直線的に増加する<sup>27-29)</sup>。血漿アスコルビン酸濃度が 30  $\mu$  mol/L 以下のときは、血漿中のアスコルビン酸は優先して細胞に取込まれるため、摂取量が増えても血漿濃度の増加は緩やかである。また、血漿アスコルビン酸濃度が 60  $\mu$  mol/L 以上になると尿へのアスコルビン酸排泄量が増加するため、摂取量が増えても血漿濃度は上昇しにくい。血漿アスコルビン酸濃度は 70  $\mu$



mol/L 程度でほぼ最大値に達する<sup>27-29)</sup>。血漿アスコルビン酸濃度は、変動しやすく、食事の影響を受けやすいことから、短期的な栄養状態の指標になる。

血漿アスコルビン酸濃度が 10  $\mu$  mol/L 以下になると壊血病の症状が現れ<sup>30)</sup>、23  $\mu$  mol/L 以下で疲労や倦怠感などの軽度の症状が現れる<sup>26,31)</sup>。このことから、23~28  $\mu$  mol/L 以下もしくは 30  $\mu$  mol/L 以下が不足とされている<sup>32,33)</sup>。国内外の臨床検査では 30~80  $\mu$  mol/L が基準値として一般に用いられている<sup>34)</sup>。50  $\mu$  mol/L 程度に達すると尿中アスコルビン酸排泄量が認められ<sup>35)</sup>、体内飽和に近い状態になる<sup>26)</sup>。

#### D-2-3. 全血／赤血球アスコルビン酸濃度

ビタミン C の欠乏一回復試験において、全血アスコルビン酸濃度は欠乏時に著しく低下し、摂取量の増加に伴って濃度も増加するという血漿アスコルビン酸濃度と同じ挙動を示すことが報告されている<sup>36)</sup>。全血アスコルビン酸濃度の大半は赤血球中のアスコルビン酸濃度である。このことから、全血／赤血球アスコルビン酸濃度は長期的なビタミン C の栄養状態を評価する生化学的指標として利用できることが期待されるが、実際には利用されていない。その理由として、血漿／血清アスコルビン酸濃度に比べて変動幅が小さいこと、赤血球処理によってアスコルビン酸が酸化されるために測定値のばらつきが大きくなる可能性が指摘されている<sup>37,38)</sup>。

#### D-2-4. 白血球アスコルビン酸濃度

好中球、単球、リンパ球のいずれの白血球も 30~100 mg/日のビタミン C 摂取によって細胞内濃度が直線的に増加し、100 mg/日以上 の摂取によって最大濃度に達する<sup>27,29)</sup>。この変動幅は大きく、低摂取時でも変動が認められ、白血球は末梢組織の一つとして考えることができることから、組織のビタミン C 量および長期的なビタミン C の栄養状態を反映する有用性の高い指標とされている<sup>8)</sup>。しかし、アスコル

ビン酸測定のために白血球を単離することは技術的に容易ではなく、2~5 mL と比較的大量の血液サンプルを必要とするという課題が指摘されている<sup>8)</sup>。

#### D-2-5. 尿中アスコルビン酸排泄量

ビタミン C の栄養状態が良好なときは、ビタミン C 摂取量の増加に伴って尿中アスコルビン酸排泄量も増加し、排泄量は摂取量を反映する<sup>9,10)</sup>。体内飽和に近い摂取量以上になると摂取量の増加にともなって尿中アスコルビン酸排泄量は増加するが、ビタミン C 摂取量が少ないとアスコルビン酸は尿中にほとんど排泄されない<sup>35)</sup>。以上より、ビタミン C の栄養状態が良好であれば尿中アスコルビン酸排泄量はビタミン C 摂取量を反映する生化学的指標となる<sup>13)</sup>。しかし、不飽和時には栄養状態がどの程度であるのかを知ることができない。また、尿中排泄量は血漿アスコルビン酸濃度の影響を受けるため、直近のビタミン C 摂取量の影響を受けやすい。

#### D-3. 諸外国におけるビタミン C の摂取基準

1998 年に策定された米国／カナダの DRIs では<sup>3)</sup>、脂質の過酸化を防ぐためには白血球による抗酸化が重要であることから、抗酸化作用を期待できる摂取量の観点から、推定平均必要量を設定した。介入試験の結果に基づき、好中球のアスコルビン酸濃度が飽和に近く、尿へのアスコルビン酸の損失が少ない摂取量として、推定平均必要量を男性では 75 mg/日、女性では 60 mg/日とした。変動係数を 10%と見積り、推奨量を男性では 90 mg/日、女性では 75 mg/日とした。

WHO による 2004 年の報告<sup>15)</sup>では、最大体内量(1500 mg)と臨床症状が観察される体内量(300~400 mg)の中間の体内量(900 mg)を維持するうえで、吸収率(85%)、代謝による損失(体内量の 2.9%)を考慮して、 $900 \times (2.9/100) \times (100/85)$  の式を用いて推定平均必要量を 30 mg/日とした。なお、体内量 900

mg とは、ビタミン C をまったく摂取しなくても体内量 300 mg に減少するまで 1 か月以上を要するという値である。推奨量の算定において、代謝による損失を体内量の 4.1%とし、 $900 \times (4.1/100) \times (100/85)$  の式を用いて、45 mg/日とした。

欧州食品安全機関(EFSA)による2013年の報告<sup>26)</sup>では、血漿アスコルビン酸濃度が飽和に近く、尿への損失が少ない状態を適切なビタミン C の栄養状態とし、血漿アスコルビン酸濃度が 50  $\mu$  mol/L を維持できる摂取量を推定平均必要量として設定した。摂取したビタミン C のうち代謝損失量を 50 mg/日、吸収率を 80%、尿中排泄率を 25%とし、推定平均必要量を男性では 90 mg/日、女性では 80 mg/日とした。変動係数を 10%と見積り、男女ともに推奨量を男性では 110 mg/日、女性では 95 mg/日とした。なお、ヒト介入試験の結果と比較すると、この推奨量の摂取によって血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L に維持することが十分にできる量でもある。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2015年の策定<sup>39)</sup>、北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定<sup>17)</sup>では、いずれも EFSA の策定を採用し、推定平均必要量を男性では 90 mg/日、女性では 80 mg/日、推奨量を男性では 110 mg/日、女性では 95 mg/日とした。

#### D-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミン C の推定平均必要量および推奨量の策定

まず、推定平均必要量を不足又は欠乏の症状を回避するための摂取量として設定することができるか、検討した。

欠乏、不足を回避するための推定平均必要量を算定するためには、欠乏もしくは不足を示す生化学的指標と摂取量との関係を示す根拠が必要である。上述の生化学的指標のうち、

欠乏あるいは不足時の評価が可能であり、臨床症状や栄養状態との関係、ビタミン C 摂取量との関係のいずれも利用できる生化学的指標は、血漿アスコルビン酸濃度に限られる。そこで、ビタミン C の不足を予防できる栄養状態となる血漿アスコルビン酸濃度に基づいて、推定平均必要量の設定を試みた。上述のように、30  $\mu$  mol/L 以上に血漿アスコルビン酸濃度を維持すれば、ビタミン C の不足を回避できる。観察研究によってビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係を報告した 36 の論文(対象は 15~96 歳)のメタ・アナリシスを用いると<sup>28)</sup>、血漿アスコルビン酸濃度を 30  $\mu$  mol/L に維持する成人の摂取量は 33 mg/日である。ビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係について調べた他の研究と比較してみると、30  $\mu$  mol/L 前後の血漿アスコルビン酸濃度を期待できる摂取量は研究によって大きく異なる。たとえば、ビタミン C 摂取量を約 30 mg/日にコントロールしてから 50 mg/日、200 mg/日のビタミン C を付加した介入試験では、29 mg/日の摂取で血漿アスコルビン酸濃度は 24  $\mu$  mol/L、75 mg/日の摂取で 49  $\mu$  mol/L と上記に近い値が得られている<sup>40)</sup>。また、5、65、605 mg/日のビタミン C を摂取させたビタミン C 欠乏一回復試験では、この 3 点から求めた関係式にあてはめると、血漿アスコルビン酸濃度が 23  $\mu$  mol/L となるビタミン C 摂取量は 29 mg/日となり<sup>31)</sup>、一見、上記と類似した結果が得られている。しかし、摂取量が大きく異なる 3 点のみから求めた関係式であるため、信頼度は低い。米国で約 15,000 人を対象とした観察研究である NHANES III では、ビタミン C 摂取量が 15 mg/日以下の集団でも血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 35  $\mu$  mol/L 前後となっている<sup>41)</sup>。ビタミン C 摂取量には日間変動があり、若年成人、高齢者、小児のいずれの世代においても水溶性ビタミン 9 種類のうちビタミン B<sub>12</sub> に次いで 2 番目に日間変動が大きいビタミンである<sup>42-44)</sup>。したがって、24 時間思い出し法

によって 1 日のみの食事調査を実施した NHANES III においては、習慣的なビタミン C 摂取量を反映していない結果である。血漿アスコルビン酸濃度がプラトーに達するまでさまざまな量のビタミン C を摂取させた介入試験では、血漿アスコルビン酸濃度が 30  $\mu$  mol/L となるビタミン C 摂取量は 45~60 mg/日となり<sup>27,29)</sup>、33 mg/日の 1.5~2 倍に相当する。また、同一研究であっても、血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 10  $\mu$  mol/L 程度および 50  $\mu$  mol/L 程度というビタミン C が明らかに不足あるいは充足している集団ではビタミン C 摂取量が同等である際の血漿アスコルビン酸濃度の個人間のばらつきが小さいのに対し、血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 30  $\mu$  mol/L 前後である人の集団では、ビタミン C 摂取量が同等であっても血漿アスコルビン酸濃度に大きなばらつきが認められる<sup>27,45)</sup>。以上より、30~50 mg/日程度の摂取によって血漿アスコルビン酸濃度を確実に 30  $\mu$  mol/L に維持できると言い切ることができない。

一方、上述のように血漿アスコルビン酸濃度の平均値が 50  $\mu$  mol/L 程度の集団では、ビタミン C 摂取量が同等である際の血漿アスコルビン酸濃度の個人間のばらつきが小さい。また、血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L 程度に維持するビタミン C 摂取量についても、研究間の差は小さい。そこで、血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L に維持すれば、体内飽和に近く、不足になるリスクが低い良好なビタミン C の栄養状態を確実に維持することができるものとし、血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L に維持する摂取量を推定平均必要量とすることにした。観察研究によってビタミン C 摂取量と血漿アスコルビン酸濃度との関係を報告した論文のメタ・アナリシスを用いると<sup>28)</sup>、血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L に維持する成人の摂取量は 83 mg/日である。信頼性の高い介入研究においても、血漿アスコルビン酸濃度を 50  $\mu$  mol/L に維持する成人の摂取量は

70~90 mg/日であり、この摂取量における血漿アスコルビン酸濃度の個人差は小さい<sup>27,29)</sup>。83 mg/日に対して丸め処理を行い、80 mg/日を推定平均必要量とした。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じて 100 mg/日とした。

なお、この推定平均必要量は良好なビタミン C の栄養状態を確実に維持するという観点から求めた値であることから、欠乏症を予防するに足る最小摂取量よりも多い値である。したがって、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。

## E. ビタミン B<sub>12</sub>

E-1. 日本人の食事摂取基準(2020 年版)におけるビタミン B<sub>12</sub> の推定平均必要量および推奨量の策定根拠と課題

日本人の食事摂取基準(2020 年版)において、健康な成人では内因子を介した特殊な吸収機構やビタミン B<sub>12</sub> が腸肝循環して回収・再利用されているために必要量の評価ができないことから、内因子が欠損した悪性貧血患者にビタミン B<sub>12</sub> を筋肉内注射し、貧血の治療に要した量から必要量が算定された<sup>1)</sup>。ただし、筋肉内投与を経口摂取に変換する方法は、論理的ではあるが極めて特殊な条件下での数値である点に留意すべきであるとの注意も記載されている。これは、7 名の悪性貧血患者にビタミン B<sub>12</sub> を非経口投与した結果、胆汁への損失量、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収率を考慮して要因加算法によって算出した値であり、ビタミン B<sub>12</sub> を経口摂取した健常者のデータではないことから、精度に課題があることを示している。また、今後の課題として、従来から使用されている推奨量 2.4  $\mu$  g/日は、ビタミン B<sub>12</sub> の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めており、今後の知見の蓄積次第では、更なる検討が必要となる可能性があると記さ

れている。

## E-2. ビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態を評価する指標

ビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態を評価するためのバイオマーカーはビタミン B<sub>12</sub> の代謝動態と密接に関わっている。食品中のビタミン B<sub>12</sub> は内因子と結合した複合体として小腸で吸収される。吸収されたビタミン B<sub>12</sub> は小腸上皮細胞内で輸送タンパク質トランスコバラミンと結合し、血中を循環する。このトランスコバラミンとの複合体のまま標的細胞に取込まれ、細胞内で補酵素型のメチルコバラミンおよびアデノシルコバラミンに変換される。ビタミン B<sub>12</sub> のほとんどは肝臓から胆汁を経て糞便中に排泄される。一部が尿に排泄されるが、排泄量は摂取量を反映しない<sup>46)</sup>。

### E-2-1. 臨床症状

ビタミン B<sub>12</sub> の欠乏により、巨赤芽球性貧血、脊髄及び脳の白質障害、末梢神経障害が起こる。先進国では食事によってビタミン B<sub>12</sub> 欠乏が生じることはまずなく、ほとんどはビタミン B<sub>12</sub> 吸収障害による。低ビタミン B<sub>12</sub> 食を食べても欠乏状態になるまできわめて長い期間を要するため、欠乏症が現れる摂取量は不明である。

### E-2-2. 血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度

血清ビタミン B<sub>12</sub> のうち、細胞に供給され、利用されるのは輸送タンパク質トランスコバラミンと結合したホロトランスコバラミンであり、ホロトランスコバラミンは血清ビタミン B<sub>12</sub> の 10~30% である<sup>47)</sup>。残りの 80% は他のタンパク質と結合し、細胞に供給されないため、機能しない。血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度は不足、欠乏によって低下し、さまざまな測定キットを利用できるため、ビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態の評価に最も用いられている生化学的指標である<sup>8,48)</sup>。

血清ホロトランスコバラミンの半減期は短く、血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度よりも早い段階でビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態を反映することから、最も信頼性の高い生化学的指標と考えられている<sup>48)</sup>。

しかし、不足、欠乏を評価するためのカットオフ値が統一されていないという課題がある。

### E-2-3. 血清メチルマロン酸濃度、血漿総ホモシステイン濃度

メチルマロン酸、ホモシステインのいずれもビタミン B<sub>12</sub> の不足、欠乏によって蓄積量が増加することから、ビタミン B<sub>12</sub> の機能性を評価できる生化学的指標として位置づけられている。ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏によってビタミン B<sub>12</sub> 依存性酵素メチルマロニル CoA ムターゼ活性が低下すると、この酵素の基質であるメチルマロニル CoA が蓄積し、メチルマロニル CoA の加水分解によってメチルマロン酸が蓄積し、その結果として血清メチルマロン酸濃度が上昇する。ビタミン B<sub>12</sub> の機能発揮に必要な量を評価する生化学的指標として利用可能である。

ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏によってビタミン B<sub>12</sub> 依存性酵素メチオニンシンターゼ活性が低下すると、ホモシステインが蓄積し、その結果として血漿総ホモシステイン濃度が上昇する。血漿総ホモシステイン濃度はビタミン B<sub>6</sub>、葉酸、コリン、ベタインなど他の因子の影響を受けるため、ビタミン B<sub>12</sub> に特異的な生化学的指標ではないという課題がある。

### E-3. 諸外国におけるビタミン B<sub>12</sub> の摂取基準

1998 年に策定された米国／カナダの DRIs では<sup>3)</sup>、日本人の食事摂取基準(2020 年版)<sup>1)</sup>と同じ方法で、ビタミン B<sub>12</sub> の筋肉内注射による悪性貧血患者の貧血の治療に要した量、胆汁への損失量、ビタミン B<sub>12</sub> の吸収率を考慮した要因加算法により、推定平均必要量を男女ともに 2 μg/日とした。変動係数を 10%と見積り、推奨量を男女ともに 2.4 μg/日とした。

WHO による 2004 年の報告<sup>15)</sup>では、米国／カナダの DRIs の策定を採用し、男女ともに推定平均必要量を 2 μg/日、推奨量を 2.4 μg/日とした。

欧州食品安全機関(EFSA)による 2015 年の報告<sup>48)</sup>では、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量と血清ホロト

ンスコバラミン濃度、血清ビタミン B<sub>12</sub> 濃度、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度との関係について調べた観察研究<sup>49)</sup>および介入研究<sup>50)</sup>の結果に基づき、4 μg/日のビタミン B<sub>12</sub>を摂取している集団ではいずれの生化学的指標も良好な値を示していたことから、この4 μg/日を男女ともにビタミン B<sub>12</sub>の目安量とした。用いたデータから推定平均必要量を算出することが困難だったため、推定平均必要量に代えて目安量を策定した。

ドイツ・オーストリア・スイス(D-A-CH)の栄養学会による2019年の策定<sup>51)</sup>、北欧諸国によって構成される北欧閣僚会議(Nordic Council of Ministers)による2023年の策定<sup>17)</sup>では、いずれもEFSAの策定を採用し、男女ともに4 μg/日をビタミン B<sub>12</sub>の目安量とした。

#### E-4. 日本人の食事摂取基準(2025年版)におけるビタミン B<sub>12</sub>の目安量の策定

上述の通り、従来から使用されている推奨量 2.4 μg/日は、少数の悪性貧血患者への非経口投与時のデータに基づいて算定されたために精度に課題があること、ビタミン B<sub>12</sub>の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めていること、諸外国で新たな方法を用いた策定がなされていることから、算定方法を見直すことにした。

悪性貧血患者への非経口投与時のデータに変わる算定方法として、まず生化学的指標を利用した算定が考えられる。ビタミン B<sub>12</sub>の栄養状態を評価する生化学的指標である血清ホロトランスコバラミン濃度、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度と習慣的なビタミン B<sub>12</sub> 摂取量との関係について調べた観察研究が報告されている<sup>49)</sup>。この研究は、18～50歳のアメリカ人男女299名を対象とし、ビタミン B<sub>12</sub> 摂取量を基に対象者を5分位し、各分位における生化学的指標を求めたものである。いずれの生化学的指標もビタミン B<sub>12</sub> 摂取量が多くなるにしたがって適正な値を示した。平均

摂取量が 2.8 μg/日(摂取範囲 2.1～3.4 μg/日)である第2五分位では、いずれの生化学的指標の平均値はカットオフ値をクリアしたものの、血清ホロトランスコバラミン濃度は暫定的なカットオフ値に近い値であった。平均摂取量が 4.2 μg/日(摂取量の範囲 3.4～5.3 μg/日)である第3五分位では、血清ホロトランスコバラミン濃度は飽和しており、血清メチルマロン酸濃度、血清ホモシステイン濃度のいずれも十分に低い値を示した。ビタミン B<sub>12</sub> の不足、欠乏を評価するための血清ホロトランスコバラミン濃度のカットオフ値が統一されていないことを考慮すると、2.8 μg/日程度のビタミン B<sub>12</sub> の摂取によって集団の約半数が不足状態を回避できたとは言い切ることができない。これに対し、4.2 μg/日程度のビタミン B<sub>12</sub> の摂取は不足状態を示す者がほとんどいない摂取量とみなすことができる。また、日本人成人(18～64歳)の摂取量は、平成30年国民健康・栄養調査における中央値は、令和元年国民健康・栄養調査における各性別年齢階級の中央値によると 2.9～6.0 μg/日の範囲にある。そこで、ビタミン B<sub>12</sub> の栄養状態を一定に維持するのに十分な量として 4.0 μg/日を目安量とした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

#### I. 参考文献

- 1) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2020年版). 第一出版, 2020.
- 2) 厚生労働省. 避難所における食事提供に係る適切な栄養管理の実施について. 平成23年6月14日付け厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室 事務連絡
- 3) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C, National Academy Press, 1998.
- 4) Williams RD, et al. The minimum daily requirement of thiamine of man. *J Nutr* 1943; 25: 71-97.
- 5) Foltz E, et al. The level of vitamin B-complex in the diet at which detectable symptoms of deficiency occur in man. *Gastroenterol* 1944; 2: 323-44.
- 6) Wood B, et al. 1980. A study of partial thiamin restriction in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 848-61.
- 7) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), et al. Dietary reference values for thiamin. *EFSA Journal* 2016; 14: 4653.
- 8) Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford University Press, 2005.
- 9) Fukuwatari T, et al. Urinary water-soluble vitamins and their metabolite contents as nutritional markers for evaluating vitamin intakes in young Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2008; 54: 223-9.
- 10) Shibata K, et al. Relationship between urinary concentrations of nine water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males. *Nutr Metab Insights* 2014; 7: 61-75.
- 11) Oldham HG. Thiamine requirements of women. *Ann NY Acad Sci* 1962; 98: 542-9.
- 12) World Health Organization Technical Report Series No. 362. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 41. Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavin and Niacin. Reports of a Joint FAO/WHO Expert Group. Rome, Italy, 6-17 September 1965. pp. 30-38, Published by FAO and WHO, World Health Organization, Geneva, 1967.
- 13) Tasevska N, et al. Twenty-four-hour urinary thiamine as a biomarker for the assessment of thiamine intake. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 1139-47.
- 14) Talwar D, et al. Vitamin B<sub>1</sub> status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem* 2000; 46: 704-10.
- 15) World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, Second edition. 2004.
- 16) Strohm D, et al. Revised reference values for the intake of thiamin (vitamin B<sub>1</sub>), riboflavin (vitamin B<sub>2</sub>), and niacin. *NFS J* 2016; 3: 20-4.
- 17) The Nordic Council of Ministers. Nordic Nutrition Recommendations 2023. 2023.
- 18) Sauberlich HE, et al. Thiamin requirement of the adult human. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 2237-48.
- 19) Horwitt MK, et al. Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariflavinosis. *J Nutr* 1950; 41: 247-64.
- 20) Bessey OA, et al. Dietary deprivation of riboflavin and blood riboflavin levels in man. *J*

- Nutr 1956; 58: 367–83.
- 21) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), et al. Dietary reference values for riboflavin. *EFSA Journal* 2017; 15: 4919.
  - 22) Public Health England. National diet and nutrition survey: Results from years 5 and 6 (combined) of the rolling programme (2012/2013 - 2013/2014). 2016.
  - 23) Kuizon MD, et al. Riboflavin requirements of Filipino children and non-pregnant, pregnant and lactating women: Studied by the erythrocyte glutathione reductase activation test. *Asia Pac J Clin Nutr* 1998; 7 :41–8.
  - 24) Boisvert WA, et al. Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. *J Nutr* 1993; 123: 915–25.
  - 25) Bates CJ, et al. Riboflavin status of adolescent vs elderly Gambian subjects before and during supplementation. 1989; 50: 825–9.
  - 26) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for vitamin C. *EFSA Journal* 2013; 11: 3418.
  - 27) Levine M, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3704–9.
  - 28) Brubacher D, et al. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; 70: 226–37.
  - 29) Levine M, et al. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 9842–6.
  - 30) Hodges RE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971; 24: 432–43.
  - 31) Jacob RA, et al. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 818–26.
  - 32) Loria CM, et al. Agreement among indicators of vitamin C status. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 587–96.
  - 33) Row S, et al. Global vitamin C status and prevalence of deficiency: A cause of concern? *Nutrients* 2020; 12: 2008.
  - 34) Royal College of Pathologists of Australasia. *Royal College of Pathologists of Australasia manual*. 7th ed. Surry Hills, 2015.
  - 35) Carr AC, et al. Bioavailability of vitamin C from kiwifruit in non-smoking males: determination of 'healthy' and 'optimal' intakes. *J Nutr Sci* 2012; 1: e14.
  - 36) Sauberlich HE, et al. Ascorbic acid and erythorbic acid metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr*. 1989; 50: 1039–49.
  - 37) Hodges RE, et al. Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr*. 1971; 24: 432–43.
  - 38) Jacob RA, et al. Biochemical indices of human vitamin C status. *Am J Clin Nutr*. 1987; 46: 818–26.
  - 39) German Nutrition Society (DGE). New reference values for vitamin C intake. *Ann Nutr Metab* 2015; 67: 13–20.
  - 40) Carr AC, et al. Marginal ascorbate status (hypovitaminosis C) results in an attenuated response to vitamin C supplementation. *Nutrients* 2016; 8: 341.
  - 41) Hampl JS, et al. Vitamin C deficiency and depletion in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health* 2004; 94: 870–5.
  - 42) Tsuji T, et al. Urinary excretion of vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, niacin, pantothenic acid,

- folate, and vitamin C correlates with dietary intakes of free-living elderly, female Japanese. *Nutr Res* 2010; 30: 171–8.
- 43) Tsuji T, et al. Twenty-four-hour urinary water-soluble vitamin levels correlate with their intakes in free-living Japanese university students. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 800–7.
- 44) Tsuji T, et al. Twenty-four-hour urinary water-soluble vitamin levels correlate with their intakes in free-living Japanese schoolchildren. *Public Health Nutr* 2011; 14: 327–33.
- 45) Graumlich JF, et al. Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res* 1997; 14: 1133–9.
- 46) Fukuwatari T, et al. Urinary excretion of vitamin B<sub>12</sub> depends on urine volume in Japanese female university students and elderly. *Nutr Res* 2009; 29: 839–45.
- 47) Refsum H, et al. Holotranscobalamin and total transcobalamin in human plasma: determination, determinants, and reference values in healthy adults. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 129–37.
- 48) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>). *EFSA Journal* 2015; 13: 4150.
- 49) Bor MV, et al. Daily intake of 4 to 7  $\mu$ g dietary vitamin B<sub>12</sub> is associated with steady concentrations of vitamin B<sub>12</sub>-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 571–7.
- 50) Pentieva K, et al. An intervention trial to determine the response of vitamin B<sub>12</sub> biomarkers to chronic supplementation with low dose vitamin B<sub>12</sub> after folate repletion. *Proc Nutr Soc* 2012; 71: E138.
- 51) Ströhle A, et al. The Revised D-A-CH-reference values for the intake of vitamin B<sub>12</sub>: prevention of deficiency and beyond. *Mol Nutr Food Res* 2019; 63: 1801178.