

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)
分担研究報告書

脂溶性ビタミンの食事摂取基準(2025年版)の課題とその対応について

研究協力者 瀧谷 公隆¹

研究分担者 栗原 晶子²

研究代表者 朝倉敬子³

¹大阪医科薬科大学 医学部 医学教育センター・小児科

²大阪公立大学大学院 生活科学研究科

³東邦大学医学部社会医学講座予防医療学分野

【研究要旨】

今回の日本人の食事摂取基準をより適切なものにすべく、2025年版の策定における脂溶性ビタミンの課題について整理した。その結果、ビタミンAについては、長らく見直しがされていなかった推定平均必要量の算定根拠に関し、新しい文献をレビューする必要性が示唆された。ビタミンDは、不足回避のための指標として目安量を用いているが、現状の目安量の概念がその要件を完全に満たしておらず、指標の概念自体についても検討する必要があると考えられる。ビタミンEおよびビタミンKは共に欠乏がまれであるため、それよりも重症度が低い「不足」を評価できる生体指標の確立が求められる。しかし、これらは世界的にも十分に確立されておらず、特にビタミンEのステータスを評価する指標となりうる尿中2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC)の排泄量に関する研究は極めて限定的である。ビタミンKについては、機能の評価する生体指標が臨床現場などで利用可能な状態にあるが、その指標の望ましい基準値は十分ではなく、相対的な評価にとどまる研究がほとんどであった。

さらに、ビタミンAおよびビタミンEに関しては、現状の耐容上限量を下回るサプリメントの長期的な利用が種々の疾患リスクにつながる可能性が近年報告されており、これらの点についても文献レビューによる検討が必要である。脂溶性ビタミン全体に共通する課題としては、日本人を対象とした、科学的に正確な方法で調査された摂取量と生体指標の同時調査が乏しい点が挙げられる。また、世界的にもエビデンスが不十分な生体指標の確立を目指し、今後は文献レビューだけでなく新たな栄養学研究を展開することが不可欠であると考えられる。

A. 背景と目的

日本人の食事摂取基準(2025年版)における脂溶性ビタミンの策定では、2020年版からの大幅な見直しには至らなかったが、ビタミンD及びビタミンEについては、算定根拠の見直しを行った。また、2025年版では、推定平均必要量の策定に、生体指標を用いることが提示された。これに伴い、算定根拠の変更はなかった栄養素についても、不足回避のため

の指標の算定に用いた生体指標についても見直した。また、欧州食品安全機関(EFSA)は、昨年にビタミンA及びビタミンEに関して、耐容上限量の見直しのための報告書を発表した^{1,2)}。しかし、これらは2025年版策定時には反映できなかった内容であるため、この点も含めて次回策定に向けた課題を整理することとした。

B. 方法

B-1. 食事摂取基準 (2025 年版)の整理

食事摂取基準(2025 年版)に記載されている算定根拠、各脂溶性ビタミンの生体指標およびクリニカルサインについて表 1 にまとめた。その中で、現状の問題点についても記述した。

B-2. 課題のリスト化及び重要性の検討

B-1 で問題点とした内容を整理し、表 2 でリスト化し、その重要性を検証した。重要性の検討は以下の基準に基づいて行った:

①指標の策定要否、あるいは策定方法の変化に関わり得る事項か、②多様な属性の人(年齢、性別等)に関わる事項か、③情報不足が著しいか、④食事の有り方(食品選択)が大きく変化し得る事項か、⑤健康影響の大きい事項か(食品安全委員会「栄養成分関連添加物に関する食品健康影響評価指針」のヒトにおける影響の分類)に基づき検討した。次に、重要とした項目について、表 3 に課題の詳細を記述した。一部の課題(ビタミン E 及びビタミン K の指標に関する事項)については簡易的な文献検索を行った。また、今後新規に調査すべき項目については、表 4 に記載した。

C. 結果

C-1. ビタミン A

表 1 より、ビタミン A は、Status の生体指標である同位体希釈法を用いた肝臓内ビタミン A 貯蔵量に基づき推定平均必要量を算定している。これ以外にもビタミン A の Status の指標には、血中レチノール濃度(欠乏と過剰)または血中レチノイン酸(過剰)が挙げられるが、いずれも嚴重に生体内での量が調整されており、長期にわたって欠乏状態が続くか、極端に過剰に摂取されない限り、一般に食事からの摂取量には反応しない³⁾とされている。そこで、国際的にも、不足回避のための必要量には、同位体希釈法を用いた肝臓内の貯蔵量に基づいた方法が採用されている。しかし、必要量の算定に用いる式や係数は国によって異なっ

ている。日本では 2005 年版以来、一切の変更がされていないが、その点を見直す必要があると考え、表 3-1 に PICO 及び PubMed を使用した文献検索式案を示した。また、直近に基準が改訂された例としては、The Nordic Nutrition Recommendations (NNR)⁴⁾が挙げられる。このスコアリングレビューを参照し、課題の詳細を検討した⁵⁾。肝臓に貯蔵されるレチノール量を指標とした場合のビタミン A 欠乏症の基準値は、古くから $0.07 \mu \text{mol/g}$ 肝臓 ($20 \mu \text{g}$ レチノール/g 肝臓)未満とされていたが、 $0.10 \mu \text{mol/g}$ 肝臓未満^{6,7)}と定義する報告もある。このレビューには、アメリカ・カナダの食事摂取基準(IOM 2001)⁸⁾、欧州食品安全委員会の食事摂取基準(EFSA 2015)⁹⁾が含まれており、日本の摂取基準(2025 年版)をそれらと比較した別表 1 を作成した。別表 1 では、要因 A から F、及び定数として 10^3 を乗じて平均必要量を算出し、さらに変動係数を乗じることで推奨量が算出される。なお、NNR2023 は EFSA 2015 のアプローチを踏襲しているが、IOM と EFSA アプローチには、相違点がある。また、日本では、異化率に高い係数を用いており、体内貯蔵効率に該当する数値が設定されていない。

さらに、現在の UL($2,700 \mu \text{g}$ RAE/日)以下の用量において、ビタミン A 摂取が健康への悪影響(骨折や死亡リスク)となる可能性が示唆されている⁶⁾。これを受け、NNR や EFSA で対象とされていた疾患リスクとの関連性をレビューすることが必要であると考えた。表 3-2 に、PICO 及び PubMed での検索式案を記載した。結果として、全 18 件が抽出され、そのうち 7 件¹⁰⁻¹⁶⁾がスクリーニングでレビュー対象となった(参考表 1)。

C-2. ビタミン D

ビタミン D は、Status、function の双方について、比較的コンセンサスの得られた指標が存在する。また、骨の健康(カルシウム吸収、骨密度等)に対する 25-ヒドロキシビタミン D の至

適血中濃度も概ね世界的に一致している。ビタミンDにおける課題として、ビタミンDの不足回避を目的とした設定根拠が、既存の指標の概念に適合していない点が挙げられる。ビタミンDは食事からの摂取だけでなく、皮膚での産生によっても供給されるが、その寄与度は明確にはなっていない。特に日本では、いずれの季節においても、一定の範囲で日光曝露があるため、摂取量の必要性を明確にすることが難しい。このため、科学的根拠が乏しいとして、推定平均必要量ではなく目安量を設定している。なお、この課題は重要事項ではあるが、指標の概念の見直しを中心であるため、以降の工程には採用しなかった。

C-3. ビタミンE

ビタミンEは、十分にコンセンサスの得られた生体指標が確立されておらず、現状では、現在の日本人の摂取量に基づいて目安量が算定されている。ビタミンE欠乏症は稀であり、脂質の吸収障害を伴う疾患や、 α -トコフェロールを優先的に輸送する α -Tocopherol transfer protein (α -TTP)の遺伝子異常 (ataxia with vitamin E deficiency; AVED)¹⁷⁾、またはリポたんぱく質関連の遺伝子異常の場合に見られることが特徴である。そのため、Status や function を示す生体指標に基づいた算定が求められている。一般的に、生体指標で一般に用いられている血中 α -トコフェロール濃度は摂取量との相関が低く¹⁸⁾、欠乏レベルを反映する。一方で、血中脂質濃度の影響を大きく受けるため、評価が難しい¹⁹⁾。1990年代後半以降、これに代わる指標として注目されているのが、尿中2,5,7,8-tetramethyl-2-(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC)排泄量である。 α -CEHCは、トコフェロールの ω 水酸化、次いで β 酸化によって生成される化合物である。ヒト血漿中の α -トコフェロール濃度には飽和点があり、食事などからそれ以上の α -トコフェロール摂取しても、 α -

CEHCとして尿中に排泄される。このことから、尿中の α -CEHC排泄量は α -トコフェロールが十分量摂取されていることを反映する指標であると考えられている²⁰⁾。しかしながら α -CEHCは現時点で十分に普及した指標とは言えないため、これまでにビタミンE栄養状態の指標として α -CEHC(尿中、血中)を扱った文献を簡易レビューし、その結果を表3-3にまとめた。さらに、抽出された文献の内容を別表2に記載した。検索式(" α -carboxyethyl hydroxychroman"[All Fields] OR " α -CEHC"[All Fields] OR "alpha-CEHC"[All Fields] OR " α -tocopherol metabolite"[All Fields] OR "vitamin E metabolite"[All Fields]) AND ("biomarker"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "indicator"[All Fields] OR "measurement"[All Fields]) を用いて検索を行った結果、21件の文献が抽出され、そのうち10件が該当論文であった²⁰⁻²⁹⁾。レビューの概要として、尿中 α -CEHCはビタミンE摂取量(付加量)に反応性を示し、血中 α -トコフェロール濃度よりも関連性が強いことが確認された。また、メタボリックシンドローム患者では α -トコフェロールの生物学的利用能が制限されるため、血漿中および尿中の α -CEHC濃度が低下することが示唆された。

現状では、ビタミンEの耐容上限量は、血液凝固能の低下に基づいて算定しているが、耐容上限量未満のサプリメント利用が慢性的な疾患リスクに与える影響の検証がさらに必要であることが指摘されている。2024年にEFSAからビタミンEの耐容上限量の見直しに関する報告書が発表された²⁾。この報告書で用いられていたアウトカムを検索語に含めた検索式を作成し(表3-4)、簡易検索を行った結果、44件の文献が抽出され、そのうち13件が関連文献であった(参考表2)³⁰⁻⁴¹⁾。

C-4. ビタミンK

ビタミン K もビタミン E と同様に、十分にコンセンサスの得られた生体指標が確立されておらず、現在の日本人の摂取量に基づき目安量が算定されている。ただし、ビタミン K の摂取量は納豆の摂取有無によって大きく異なるため、より少ない必要量を評価する目的で、納豆非摂取者の摂取量を基準としている。しかし、この際に用いられた文献は若年女性に限定されたデータ⁴²⁾であり、日本人を十分に代表しているとは言い難い。そのため、今後は国民健康・栄養調査のデータを用いた検討が必要である。

ビタミン K についても、日本の成人では、通常の食事をしている限り欠乏することは稀である。そのため、生体指標を用いた算定が望まれる。これを踏まえ、表 3-5 に示す簡易検索を実施した。ビタミン K の status の指標として、血中フィロキノン、メナキノン濃度が挙げられるが、精度の高い測定が確立されていない。一方、function の指標としては、protein induced by vitamin K absence or antagonist II (PIVKA-II), undercarboxylated osteocalcin (ucOC), uncarboxylated matrix Gla-protein (ucMGP) が利用される。これらをアウトカムとした研究のうち、ビタミン K 摂取量に対する用量依存性を検討した論文に絞って検索した。その結果 7 件が抽出され、そのうち 6 件⁴³⁻⁴⁸⁾が該当論文であった(別表 3)。

D. 考察

別表 1 に示すように、ビタミン A について、同位体希釈法を用いた肝臓内貯蔵量を維持する平均必要量の算出において、IOM と EFSA のアプローチには以下の相違点が見られた。まず、IOM は北米の代表的な成人のデータに基づいた値を利用している点が挙げられる。また、一方、EFSA はビタミン A の異化率に関する体内/肝臓内貯蔵量について、より最近のデータを使用しており、異化率の計算には Olson らの研究に依拠している⁴⁹⁾。体内

貯蔵効率については、IOM では 40%⁵⁰⁾、EFSA では 50%を採用しており、ばらつきを考慮するための変動係数も異なっている。これらの異なる方程式の要素を掛け合わせた結果、推定平均必要量および推奨量に明確な違いが生じた。最も大きな違いとして、採用した基準体重が異なる点が挙げられる。EFSA の算定方法に IOM の基準体重を使用した場合、平均必要量および推奨摂取量は同程度になるとされている。これは、EFSA が BMI 22kg/m² を想定した体重を使用していることによる。しかし、実際の集団ではより高い BMI を有するため、低い体重が算出され、IOM 2001 の参照体重に近いとされている。このため、ビタミン A の推奨量は必ずしも北欧およびバルト諸国の人口を代表するものではないことが指摘されている。一方、日本のアプローチでは、異化率にかなり高い係数を用いており、体内貯蔵効率に該当する数値が設定されていない。この係数を用いた理由が明確にされていないことや、同位体希釈法を用いたビタミン A 必要量についてのレビューが十分でないことを鑑み、今後は文献検索を行う必要があると判断された。

過剰摂取に関する文献の検索において、今回示した検索式では、十分な抽出に至っていない可能性があるため、さらなる検出力を高める検索式の検討が必須である。また、現在の食事摂取基準では耐容上限量の対象がレチノールに限定されているが、β-カロテンの摂取がビタミン A の毒性を増強しうるかについて、2024 年に EFSA から報告がなされている¹⁾。この報告では、アウトカムとして胎児奇形、肝毒性、肺がん、骨の健康(骨折、BMD/BMC (DXA, pQCT 測定のみ、骨強度)が設定された。結論として、β-カロテンによる肺がんリスクは、β-カロテン過剰摂取の重大な影響として選択されたものの、用量反応関係を明らかにし基準値を特定するのに十分かつ適切なエビデンスは不足しており、耐容上限量を設定することはできなかつたとしている。ただし、喫煙

者はβ-カロテンを含む食品サプリメントの摂取を避けるべきであり、一般の人々によるβ-カロテンのサプリメント使用は、ビタミンAの必要量を満たす目的に限定すべきであることが示されている。

ビタミンDでは、現状の目安量の概念が算定根拠に適合しないことが課題である。現状の目安量は以下の条件に基づいている：①一定の栄養状態を維持するのに十分な量であり、特定の集団において不足状態を示す者がほとんど観察されない量、②十分な科学的根拠が得られず、推定平均必要量と推奨量が設定できない場合。しかし、ビタミンDの目安量は日光曝露の状況によって変動するため、①を満たさないケースが想定され、結果として①②の双方の条件を満たすことができない。この課題は栄養素の指標の概念に関する総論的な見直しを必要とするが、各論から総論の見直しを図ることの重要性を示唆する事例の1つと考えられる。また、日本人のみならず、中緯度地域における日光曝露状況とビタミンD摂取量を詳細に検討したエビデンスが少ないことも、今後の課題として挙げられる。

ビタミンEについては、別表2に示す既報のレビューから、尿中CEHC排泄量がビタミンEのStatusを示す指標として有用である可能性が示唆された。ただし、その報告数は限られており、生体指標として確立されたものとするには、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。新規研究を立ち上げる場合には、複数日の秤量記録法もしくは24時間思い出し法による食事調査、24時間蓄尿(クレアチニンの測定を含む)、空腹時採血(血清脂質を含む)の同時測定が求められる。

耐容上限量未満のサプリメント摂取による健康障害については、2024年のEFSAからの報告書で、血液凝固障害および出血のリスク、心血管疾患、前立腺がんを対象にシステマティックレビューが実施された。結果として、血液凝固障害および出血のリスクが重要とされ、その

他の疾患については用量反応性を示すエビデンスが不足しているため、耐容上限量の対象とすることができなかった²⁾。これを参考にした簡易検索では、適切な検索語や検索式が組めていない可能性があること、また副作用として言及されている文献が対象となることも考えられるため、さらに精度の高い検索式を作成し、レビューを進める必要がある。

ビタミンKについては、ビタミンEよりもfunctionの指標である血中ucOC濃度などを用いた研究が多く行われている。その要因として、保険収載項目である点や外注検査が可能であることが挙げられる。しかしながら、栄養学的な指標として用量依存性を含めた研究は依然として限られている。別表3に示すように、今回抽出された研究はいずれも介入試験であり、日本とオランダ人を対象としたものが複数含まれていた。また、介入に用いられたビタミンKにはビタミンK₁とMK-7の2種類が存在し、それぞれ特徴が異なる。特にMK-7はビタミンK₁に比べて半減期が非常に長い⁵¹⁾ため、血清中濃度がより安定し、長期間の摂取でMK-7はより高いレベル(7~8倍)に維持されやすく、オステオカルシンのより完全なカルボキシル化を誘導する可能性が示唆されている⁵¹⁾。また、食事から摂取したフィロキノンの生物学的利用率は、サプリメントから摂取したフィロキノンのよりかなり低いことが示唆されている⁵²⁾。そのため、最大限のγ-カルボキシル化が期待できる摂取量を食事由来のビタミンKで補うことは、非現実的な食事内容になってしまう可能性がある(例えば文献47では、PK 2,000~5,000 μg/日が求められ、現在の日本人の摂取量の10~33倍程度に相当)。何よりも、functionの指標における臨床的意義を持つカットオフ値は十分に明確化されていない。抽出された研究においても、介入による値の変化や変化がプラトーになる点がアウトカムとして設定されており、相対的に利用できる指標にとどまる。少なくとも、既報においても、健常人を

対象としており、血液凝固障害もないことが明確にされている報告が多いので、ビタミン K 欠乏は確実に回避されている状態であると考えられる。しかし、これら function の指標と疾患リスクとの関係に関するエビデンスが不足していることから、臨床的意義を持つカットオフ値の検討を並行して進める必要があると考えられる。

すべての脂溶性ビタミンに共通する課題として、日本人を対象に科学的に正確な方法で調査された摂取量と生体指標を同時に測定したデータが不足している点が挙げられる。このギャップを埋めるためには、新規の栄養学研究を実施することが必須である。特に、ビタミン E およびビタミン K の生体指標は世界的にも確立されていないため、この分野にアプローチする研究を進める意義は非常に大きいと考えられる。

E. 結論

現状の食事摂取基準の課題は、ビタミン A は、長期間にわたりエビデンスが十分に見直されていなかった点が問題である。ビタミン D では、算定根拠と指標の概念に不一致が見られるため、算定根拠だけでなく指標概念の再検討も必要である。ビタミン E 及びビタミン K は欠乏が極めてまれであるため、生体指標を用いた評価が求められるが、レビューだけではなく新規研究を進めることも重要である。また、ビタミン A 及びビタミン E については、低用量のサプリメント利用に伴う疾患リスクの見直しも今後必要となることが考えられた。

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) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for preformed vitamin A and β -carotene. EFSA J. 2024; 22: e8814.
- 2) EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA). Scientific opinion on the tolerable upper intake level for vitamin E. EFSA J. 2024; 22: e8953.
- 3) Olson JA. Serum levels of vitamin A and carotenoids as reflectors of nutritional status. J Natl Cancer Inst. 1984; 73:1439-1444
- 4) Blomhoff R., Andersen R., Arnesen E.K., et al. Nordic Nutrition Recommendations 2023. <https://www.norden.org/en/publication/nordic-nutrition-recommendations-2023>
- 5) Olsen T, et al. Vitamin A - a scoping review for Nordic nutrition Recommendations 2023. Food Nutr Res. 2023; 67. doi: 10.29219/fnr.v67.10229
- 6) Tanumihardjo SA, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. J Nutr. 2016;146: 1816S-1848S.
- 7) Tanumihardjo SA. Vitamin A: biomarkers of nutrition for development. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 658S-665S.
- 8) Institute of Medicine (US) Panel on

- Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222310/> doi: 10.17226/10026
- 9) EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for vitamin A. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4028>
 - 10) Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:e478-486.
 - 11) O'Connor EA, et al. Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 202; 32: 2334-2347.
 - 12) O'Connor EA, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021: 21-05278-EF-1.
 - 13) Gallicchio L, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*; 88: 372-383.
 - 14) Jackson S, et al. Pro-opiocortin peptides in rat cerebrospinal fluid. *Regul Pept*. 1985; 11:159-171.
 - 15) Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83: 191-201.
 - 16) Holvik K, et al. No increase in risk of hip fracture at high serum retinol concentrations in community-dwelling older Norwegians: the Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102: 1289-1296.
 - 17) Traber MG. Human Vitamin E deficiency, and what is and is not Vitamin E? *Free Radic Biol Med*. 2024; 213: 285-292.
 - 18) Andersen LF, et al. Evaluation of a food frequency questionnaire with weighed records, fatty acids, and alpha-tocopherol in adipose tissue and serum.
 - 19) Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, Amrein K, Augsburger M, Biesalski HK, Bischoff SC, Casaer MP, Gundogan K, Lepp HL, de Man AME, Muscogiuri G, Pietka M, Pironi L, Rezzi S, Cuerda C. ESPEN micronutrient guideline. *Clin Nutr*. 2022 Jun;41(6):1357-1424.
 - 20) Schultz M, et al. Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply? *Am J Clin Nutr*. 1995; 62: 1527S-1534S.
 - 21) Zhu Y, et al. Associations of 24 h urinary excretions of α - and γ -carboxyethyl hydroxychroman with plasma α - and γ -tocopherol and dietary vitamin E intake in older adults: the Lifelines-MINUTHE Study. *Eur J Nutr*. 2022; 61: 3755-3765.
 - 22) Lebold KM, et al. Urinary α -carboxyethyl hydroxychroman can be used as a predictor of α -tocopherol adequacy, as demonstrated in the Energetics Study. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96: 801-809.

- 23) Meulmeester FL, et al. Association of measures of body fat with serum alpha-tocopherol and its metabolites in middle-aged individuals. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021; 31: 2407–2415.
- 24) Imai E, et al. Association between 24 hour urinary α -tocopherol catabolite, 2,5,7,8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman (α -CEHC) and α -tocopherol intake in intervention and cross-sectional studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2011; 20: 507–513.
- 25) Jeanes YM, et al. Cigarette smokers have decreased lymphocyte and platelet alpha-tocopherol levels and increased excretion of the gamma-tocopherol metabolite gamma-carboxyethyl-hydroxychroman (gamma-CEHC). *Free Radic Res.* 2004; 38: 861–868.
- 26) Traber MG, et al. Metabolic syndrome increases dietary α -tocopherol requirements as assessed using urinary and plasma vitamin E catabolites: a double-blind, crossover clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2017; 105: 571–579.
- 27) Morinobu T, et al. Measurement of vitamin E metabolites by high-performance liquid chromatography during high-dose administration of alpha-tocopherol. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 57: 410–414.
- 28) Devaraj S, et al. Gamma-tocopherol supplementation alone and in combination with alpha-tocopherol alters biomarkers of oxidative stress and inflammation in subjects with metabolic syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2008; 44: 1203–1208.
- 29) Michels AJ, et al. Daily Consumption of Oregon Hazelnuts Affects α -Tocopherol Status in Healthy Older Adults: A Pre-Post Intervention Study. *J Nutr.* 2018; 148: 1924–1930.
- 30) Rutjes AW, et al. Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 12: CD011906.
- 31) Miller ER 3rd, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37–46.
- 32) Curtis AJ, et al. Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2014 ; 28: 563–573.
- 33) Wang Y, et al. Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: a review of human studies. *Nutrients.* 2013; 5: 2969–3004.
- 34) Regner-Nelke L, et al. Enjoy Carefully: The Multifaceted Role of Vitamin E in Neuro-Nutrition. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 10087.
- 35) Cheng P, et al. Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *Br J Nutr.* 2018; 120: 1181–1188.
- 36) Meydani SN, et al. Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 292: 828–836.
- 37) Glynn RJ, et al. Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study. *Circulation.* 2007; 116: 1497–1503.
- 38) Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive services Task Force

- recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 160: 558-564.
- 39) Hodis HN, et al. Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS). *Circulation.* 2002; 106: 1453-1459.
- 40) Prentice RL, et al. Application of blood concentration biomarkers in nutritional epidemiology: example of carotenoid and tocopherol intake in relation to chronic disease risk. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109: 1189-1196.
- 41) Hercberg S, et al. "The SU.VI.MAX Study": a primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. *Supplementation on Vitamines et Minéraux Antioxydants. Food Chem Toxicol.* 1999; 37: 925-930.
- 42) Kamao M, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2007; 53: 464-470.
- 43) Nakamura E, et al. Low-dose menaquinone-4 improves γ -carboxylation of osteocalcin in young males: a non-placebo-controlled dose-response study. *Nutr J.* 2014; 13: 85. doi: 10.1186/1475-2891-13-85.
- 44) Theuwissen E, et al. Low-dose menaquinone-7 supplementation improved extra-hepatic vitamin K status, but had no effect on thrombin generation in healthy subjects. *Br J Nutr.* 2012; 108: 1652-1657.
- 45) Schurgers LJ, et al. Effect of vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood.* 2004 ; 104: 2682-2689.
- 46) Theuwissen E, et al. Effect of low-dose supplements of menaquinone-7 (vitamin K2) on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationship in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2013; 11: 1085-1092.
- 47) Binkley NC, et al. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin gamma-carboxylation. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76: 1055-1060.
- 48) Tsukamoto Y, et al. Intake of fermented soybean (natto) increases circulating vitamin K2 (menaquinone-7) and gamma-carboxylated osteocalcin concentration in normal individuals. *J Bone Miner Metab.* 2000; 18: 216-222.
- 49) Olsen T, et al. Retinol, Retinoic Acid, and Retinol-Binding Protein 4 are Differentially Associated with Cardiovascular Disease, Type 2 Diabetes, and Obesity: An Overview of Human Studies. *Adv Nutr.* 2020; 11: 644-666.
- 50) Olson JA. Recommended dietary intakes (RDI) of vitamin A in humans. *Am J Clin Nutr.* 1987; 45: 704-716.
- 51) Schurgers LJ, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood.* 2007; 109: 3279-3783.
- 52) Garber AK, et al. Comparison of phylloquinone bioavailability from food sources or a supplement in human subjects. *J Nutr.* 1999; 129: 1201-1203.
- <表について>
- 表1 日本人の食事摂取基準(2025年版)の現状
- 日本人の食事摂取基準(2025年版)の脂溶性ビタミンの策定内容及び各脂溶性ビタミンの

栄養状態の Indicator となる項目について示した。

表 2. 日本人の食事摂取基準(2025 年版)における課題リスト

表 1 で作成した表に基づき、課題をリストアップし、重要度を検討した。

表 3. 課題の詳細

いずれも各課題に対する PICO を立て、それに対する対応について示した。

表 3-1. ビタミン A 必要量算定根拠に関する課題

諸外国の摂取基準との比較、確認すべき文献について記述した。

表 3-2. ビタミン A の耐容上限量に関する課題

EFSA の報告を参照したアウトカムを PICO に取り込み、PubMed による簡易検索の結果、確認すべき文献を挙げた(参考表 1 にリストを掲載)。

表 3-3. ビタミン E の status の指標である尿中 CEHC 排泄量に関する課題

尿中 CEHC 排泄量に関する簡易レビューを行い(レビューのまとめは別表 2 に記載)、新規研究のための研究の条件を検討した。

表 3-4. ビタミン E の耐容上限量に関する課題

EFSA の報告を参照したアウトカムを PICO に取り込み、PubMed による簡易検索の結果、確認すべき文献を挙げた(参考表 2 にリストを掲載)。

表 3-5. ビタミン K の function の指標に関する課題

血清 PIVKA-II, ucOC, ucMGP に関するビタミン K 摂取量の用量依存性を検討した

文献の簡易検索を行った。抽出された論文の特徴についても簡単に示した。

別表 1. 別表 1.IOM 2001 と EFSA 2015、日本人の食事摂取基準(2025 年版)におけるビタミン A の平均必要量と推奨量を推定するために用いた要因論的アプローチの係数

諸外国のビタミン A の平均必要量の算出に用いた係数と日本人の食事摂取基準で用いた係数と、相互に比較をした。

別表 2. 尿中 CEHC 排泄量のビタミン E の status 指標としての有用性に関する文献のレビュー

尿中 CEHC 排泄量をビタミン E の status の指標として用いた研究の簡易的レビューの結果を示した。

別表 3. ビタミン K の function 指標としての有用性に関する文献のレビュー

ビタミン K の function (γ -カルボキシル化)の指標とビタミン K 摂取量の用量依存性を蹴等した文献の簡易的レビューの結果を示した。

参考表 1. ビタミン A 過剰摂取による健康障害に関連する文献

表 3-2 で立てた PICO に基づき、PubMed による簡易検索の結果、確認すべき文献を示した(参考表 2 にリストを掲載)。

参考表 2. ビタミン E 過剰摂取による健康障害に関連する文献

表 3-4 で立てた PICO に基づき、PubMed による簡易検索の結果、確認すべき文献を示した(参考表 2 にリストを掲載)。

【表1】日本人の食事摂取基準(2025年版)の現状：赤字は指標の設定に道義的に使用されているindicator												
※Statusの指標には、摂取する物質と同じあるいは直接関連する物質が入る。Functionの指標に入る物質は、摂取する物質とは異なる。												
※ここで言う短期は数日～数週間、長期は年単位												
基本情報												
大区分	小区分 (栄養素名)	2025指標	対象者	推定方法	食事調査	曝露		Functionの生体指標		健康アウトカム		問題点
						潜在的不足または過剰	長期	短期	長期	短期	長期	
ビタミン	ビタミンA	EAR/RA	成人、高齢者、小児、妊婦	同位体気法を用いたコンバージョン法により不可逆的な体外排泄処理率を算出(肝臓のVA貯蔵量が20μg/8以上に維持される摂取量)	-	肝臓のVA貯蔵量低下 血中レチノール濃度	血中レチノール濃度 及び血中レチノール濃度	夜盲症、角膜乾燥症、成長障害、骨及び神経系の発達抑制	クリニカルサイン 明らかな光線(生活習慣病)	(新規の課題) 肝臓貯蔵量の計算に用いた根拠論文が、近年の諸外国のものとは異なる。基礎研究者からのフォローが必要。プロビタミンAカロチノイドの必要量についても検討が必要		
ビタミン	ビタミンA	UL	成人、高齢者、小児	LOAEL≠不確実性因子	-	血中レチノール濃度 及び血中レチノール濃度	肝臓腫瘍、肝炎	3例のみ EFSAから2024年6月に、ビタミンA、プロビタミンAカロチノイドに関するULの報告書が出ているので、要検証				
ビタミン	ビタミンA	UL	妊婦、授乳婦	LOAEL≠不確実性因子	-	血中レチノール濃度 及び血中レチノール濃度	胎児奇形					
ビタミン	ビタミンA	UL	乳児	NOAEL≠不確実性因子	-	血中レチノール濃度 及び血中レチノール濃度	泉門膨隆、頭蓋内圧亢進					
ビタミン	ビタミンD	AI	成人、高齢者、小児	皮膚での産生もあり、これと独立して指標を推定することは困難。血中25-ヒドロキシビタミンD濃度を一定以上(骨の健康に影響を与えない量)に保つ摂取量をAIとした。	-	血中25-ヒドロキシ ビタミンD濃度	くる病、骨軟化症、骨折	推定方法が、AIの定義に当てはまらない。(いずれの指標の定義にも当てはまらない)健康アウトカムは、特定はしていないが骨への影響を考慮している。				
ビタミン	ビタミンD	AI	乳児	くる病のリスクが低くなる摂取量	-	血中25-ヒドロキシ ビタミンD濃度	くる病	推定方法が、AIの定義に当てはまらない。(いずれの指標の定義にも当てはまらない)健康アウトカムは、特定はしていないが骨への影響を考慮している。				
ビタミン	ビタミンD	UL	成人、高齢者、小児、授乳婦	LOAEL≠不確実性因子	-	血中25-ヒドロキシ ビタミンD濃度	高カルシウム血症	高カルシウム血症より高カルシウム尿症の方が顕著とされているが、エビデンスが不十分				
ビタミン	ビタミンD	UL	乳児	NOAEL≠不確実性因子	-	血清カルシウム濃度、尿中カルシウム濃度	高カルシウム尿症、高カルシウム血症、腎石灰沈着症、糸球嚢萎縮	研究数が1つであること、追跡期間が短いこと、対象数数が少ない				
ビタミン	ビタミンE	AI	成人、高齢者、小児、妊婦、授乳婦	多価不飽和脂肪酸を細胞膜で機能させるために最低限必要なα-トコフェロール摂取量と国民健康、栄養調査の摂取中央値の比較により、後者を採用	国民健康・栄養調査の摂取中央値(多価不飽和脂肪酸量及びビタミンE摂取量)	血中α-トコフェロール濃度、尿中α-CEHC濃度	心血管疾患による死亡率リスク、脳卒中リスク、骨折リスク	生体指標の確立ができていない				
ビタミン	ビタミンE	UL	成人、高齢者、小児、妊婦、授乳婦	NOAEL≠不確実性因子	-	血中α-トコフェロール濃度、尿中α-CEHC濃度	血液凝固性の低下	急性過剰症については、LOAELが不明。一方、慢性過剰症については、UL未満のサプリメント利用時の疾患リスクとの検証がさらに必要				
ビタミン	ビタミンK	AI	成人、高齢者、小児、妊婦、授乳婦	正常な血液凝固能維持	納豆非摂取者の摂取中央値	血中ビタミンK依存性たんぱく質(PIVKA-II, ucOC, ucMGP)	心血管疾患による死亡率リスク、脳卒中リスク、骨折リスク	生体指標の確立ができていない AIの設定に用いた代表的な摂取量が20歳代女性を対象としたものであるため、他の年齢区分に対する妥当性の検証が必要				
ビタミン	ビタミンK	UL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

表2. 日本人の食事摂取基準(2025年版)における課題リスト

担当者名：兼原晶子				
担当パート：脂溶性ビタミン				
番号	記載年月日	既存/新規	課題	重要度
1	2024.12.8	新規	DGの設定にあたり、エネルギーのない栄養素では、サプリメントないしは強化食品を用いた研究がほとんどである。この場合、通常の食品で摂取される範囲のデータが無い限り、データの更新が難しい。	重要
2	2024.12.8	新規	ビタミンAの推定平均必要量算定における肝臓貯蔵量の係数の見直し	重要
3	2024.12.8	既存	ビタミンAの耐容上限量の設定根拠の見直し、β-カロテンへの言及（2024年6月発表のEFSA報告書を参照）	重要
4	2024.12.8	新規	ビタミンDの不足回避のための設定根拠が既存の指標の概念に当てはまらない。EARとAIを区別するエビデンスの強さの定義が不明。AIは欠乏ではなく不足の回避であり、欠乏には至らない不足状態は生活習慣病のリスクにもなりうるため、AIとDGの分け方の明確化も必要	重要
5	2024.12.8	既存	ビタミンDの耐容上限量の設定根拠を高カルシウム血症から、より鋭敏な高カルシウム尿症に見直し。乳児の耐容上限量もデータのアップデート必須	
6	2024.12.8	既存	ビタミンEの不足回避のための値の設定にあたり、適切なバイオマーカーの探索が必須	重要
7	2024.12.8	既存	ビタミンEの急性過剰症では、LOAELが不明。一方、慢性過剰症では、UL未満のサプリメント利用時の疾患リスクとの検証がさらに必要（2024年8月発表のEFSA報告書を参照）	重要
8	2024.12.8	既存	ビタミンKの不足回避のための値の設定にあたり、適切なバイオマーカーの探索が必須	重要
9	2024.12.8	既存	ビタミンKのAIの設定にて用いた摂取量の代表性の妥当性が乏しいので、国民健康・栄養調査での納豆非摂取者での再計算	
10	2024.12.8	既存	ビタミンDの骨折、転倒予防効果はカルシウムの併用の有無によって異なるため、相互的な関係をどのように取り込むべきかも検討の必要がある（DG設定にも関わる）	

備考

重要事項であるが、摂取量評価全体に関わる事項であるため、ここでは取り扱わない

重要事項であるが、栄養素の指標の概念に関わる事項であるため、ここでは取り扱わない

※既存/新規：既存は、食事摂取基準2025年版の文章中に記述があることに関する課題。

新規は、文章中に存在しないが、研究動向を踏まえ要検討の課題

※重要で、次回改定時に記述変更や追加の可能性が高い課題について「重要」と記載。

表3-1. ビタミンA必要量算定根拠に関する課題	
担当者名：栞原晶子	
担当パート：脂溶性ビタミン	
記入年月日：2025.03.02	
課題の種類 (該当する項目に○)	<p>①. 曝露（摂取量もしくは栄養素そのもの）に関する事項</p> <p>2. 健康アウトカムに関する事項</p> <p>3. 曝露とアウトカムの関連に関する事項</p> <p>4. 指標策定全体に関わる事項</p>
課題（文章）	ビタミンAの摂取必要量を妥当性の高い方法で明らかにする。
課題（PI (E) CO） ※可能な場合	<p>対象者：全般的栄養状態が保たれた健常人（ビタミンA欠乏ではない）</p> <p>介入/曝露：レチノール（同位体）</p> <p>比較対象：レチノール同位体の投与量の少ない（または多い）対象</p> <p>アウトカム：肝臓または総体内ビタミンA貯蔵量</p>
対応	<p>1. 文献検索</p> <p>2. 新規研究提案</p>
詳細 文献検索の場合は 検索語・式の提案、 新規研究提案の 場合はごく簡単な 研究計画案を記述。	<p>("Vitamin A"[MeSH Terms] OR "Retinol"[MeSH Terms] OR "Retinoids"[MeSH Terms] OR retinol[All Fields] OR "vitamin A"[All Fields])</p> <p>AND ("Isotopes"[MeSH Terms] OR isotopes[All Fields] OR "labeled retinol"[All Fields] OR "stable isotope"[All Fields])</p> <p>AND ("Liver"[MeSH Terms] OR liver[All Fields] OR "hepatic vitamin A"[All Fields] OR "body stores"[All Fields] OR "total body vitamin A"[All Fields])</p> <p>AND ("Healthy Volunteers"[MeSH Terms] OR "healthy humans"[All Fields] OR "well-nourished"[All Fields] OR "non-deficient"[All Fields])</p>
備考	<p>諸外国でも、ビタミンA栄養状態の指標として同位体希釈法を用いた必要量の算定がされている。ただし、計算に用いる係数が異なるため、まずは日本と諸外国とでの係数の違いを明らかにし、上記の検索式に基づいたレビューで、妥当性が高い算出式（用いる係数）を検討する。</p> <p>ハンドサーチで以下の文献をレビューする必要があると考える。 https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0379572116630642 (PMID: 27053491 Lietz G, et al. Food Nutr Bull. 2016 Jun;37(2 Suppl):S87-S103)</p>

表3-2. ビタミンAの耐容上限量に関する課題

担当者名：栞原晶子	
担当パート：脂溶性ビタミン	
記入年月日：2025.03.02	
課題の種類 (該当する項目に○)	<p>1. 曝露（摂取量もしくは栄養素そのもの）に関する事項</p> <p>2. 健康アウトカムに関する事項</p> <p>③ 曝露とアウトカムの関連に関する事項</p> <p>4. 指標策定全体に関わる事項</p>
課題（文章）	耐容上限量には至らないビタミンA摂取量であっても、長期的な健康障害のリスクとなるかを検討する。
課題（PI (E) CO） ※可能な場合	<p>対象者：全般的栄養状態が保たれた健常人</p> <p>介入/曝露：レチノールまたはβ-カロテンサプリメント</p> <p>比較対象：レチノールまたはβ-カロテンサプリメント介入が無い、もしくは介入量が低い者</p> <p>アウトカム：骨折・骨密度（BMD）・骨塩量（BMC）・骨代謝、肺がん</p>
対応	<p>1. 文献検索</p> <p>2. 新規研究提案</p>
詳細 文献検索の場合は 検索語・式の提案、 新規研究提案の 場合はごく簡単な 研究計画案を記述。	<p>("Retinol"[All Fields] OR "Vitamin A"[All Fields] OR "Beta-Carotene"[All Fields] OR "Carotenoids"[All Fields]) AND ("Dietary Supplements"[MeSH] OR "Supplementation"[All Fields]) AND ("Bone Fractures"[MeSH] OR "Fracture"[All Fields] OR "Bone Density"[MeSH] OR "Bone Mineral Density"[All Fields] OR "Bone Mineral Content"[All Fields] OR "Bone Metabolism"[All Fields] OR "Lung Neoplasms"[MeSH] OR "Lung Cancer"[All Fields]) AND ("Healthy Adults"[All Fields] OR "Healthy Individuals"[All Fields] OR "Nutritional Status"[MeSH])</p>
備考	<p>上記検索式で、18件が抽出されたが、関連すると考えられるのは以下の7件であった。EFSA (PMID: 38846679)を参考に検出力を高める検索式の検討が必要（参考表1）。</p> <p>PMID 24857143（文献番号10） 35727272（文献番号11） 35767665（文献番号12） 18689373（文献番号13） 29941777（文献番号14） 16469975（文献番号15） 26377161（文献番号16）</p> <p>また、ハンドサーチにて授乳婦へのパルミチン酸レチニルを200,000 IU投与により、α-トコフェロールの生体利用率が低下することを示唆される文献も見つかったため、確認をする。</p> <p>PMID: 27231056（影響が無いという文献もあり。PMID: 20831709） ※ビタミンAとビタミンEの組織への輸送経路を共有しているため。</p>

表3-3, ビタミンEのstatusの指標である尿中CEHC排泄量に関する課題	
担当者名：栞原晶子	
担当パート：脂溶性ビタミン	
記入年月日：2025.03.02	
課題の種類 (該当する項目に○)	1. 曝露（摂取量もしくは栄養素そのもの）に関する事項 2. 健康アウトカムに関する事項 ③ 曝露とアウトカムの関連に関する事項 4. 指標策定全体に関わる事項
課題（文章）	ビタミンEの不足回避のための値の設定にあたり、適切なバイオマーカーの探索が必須
課題（PI (E) CO） ※可能な場合	対象者：全般的栄養状態が保たれた健常人 介入/曝露：ビタミンE 比較対象：プラセボ（観察研究ではビタミンE摂取量が少ないまたは多い） アウトカム：血中ビタミンE濃度、尿中 α -CEHC排泄量
対応	1. 文献検索：優先 2. 新規研究提案：ヒト対象研究が実施される場合には実施
詳細 文献検索の場合は検索語・式の提案、新規研究提案の場合はごく簡単な研究計画案を記述。	尿中 α -CEHC排泄量のstatusとしての有用性があるのかを文献検索 ("alpha-carboxyethyl hydroxychroman"[All Fields] OR "alpha-CEHC"[All Fields] OR "alpha-CEHC"[All Fields] OR "alpha-tocopherol metabolite"[All Fields] OR "vitamin E metabolite"[All Fields]) AND ("biomarker"[All Fields] OR "biomarkers"[MeSH Terms] OR "indicator"[All Fields] OR "measurement"[All Fields]) 新規研究として、複数日の秤量記録もしくは24時間思い出し法による食事調査に合わせて、空腹時採血及び24時間畜尿の実施。 ビタミンE摂取量、血中 α -、 γ -トコフェロール濃度（調整因子として血清脂質濃度を用いる）、尿中CEHC排泄量の相互関係を検討し、特に尿中CEHCのビタミンE摂取量への反応性を検討
備考 懸案事項など	新規研究を実施するにあたり、現状でデータが乏しい尿中CEHC排泄量のビタミンEのindicatorとしての有用性を検討した文献のリサーチを行った。その上で、尿中CEHC排泄量のビタミンEのstatusの指標となりうるかを検証するための研究に求められる項目、条件を検討した（別表2作成）。

表3-4. ビタミンEの耐容上限量に関する課題	
担当者名：栞原晶子	
担当パート：脂溶性ビタミン	
記入年月日：2025.03.02	
課題の種類 (該当する項目に○)	1. 曝露（摂取量もしくは栄養素そのもの）に関する事項 2. 健康アウトカムに関する事項 ③ 曝露とアウトカムの関連に関する事項 4. 指標策定全体に関わる事項
課題（文章）	耐容上限量には至らないビタミンE摂取量であっても、長期的な健康障害のリスクとなるかを検討する。
課題（PI (E) CO） ※可能な場合	対象者：全般的栄養状態が保たれた健常人 介入/曝露：トコフェロールサプリメント 比較対象：トコフェロールサプリメント介入が無い、もしくは介入量が低い者 アウトカム：副作用、前立腺がん、前立腺がんによる死亡、心血管疾患、心血管疾患による死亡、総死亡、白内障、呼吸器感染症
対応	1. 文献検索 2. 新規研究提案
詳細 文献検索の場合は 検索語・式の提案、 新規研究提案の 場合はごく簡単な 研究計画案を記述。	("Tocopherols"[MeSH] OR "Vitamin E"[MeSH] OR "Vitamin E Supplementation"[All Fields] OR "Tocopherol Supplementation"[All Fields]) AND ("Dietary Supplements"[MeSH] OR "Supplementation"[All Fields]) AND ("Prostate Neoplasms"[MeSH] OR "Prostate Cancer"[All Fields] OR "Prostate Cancer Mortality"[All Fields] OR "Cardiovascular Diseases"[MeSH] OR "Cardiovascular Mortality"[All Fields] OR "All-Cause Mortality"[All Fields] OR "Cataract"[MeSH] OR "Respiratory Tract Infections"[MeSH] OR "Adverse Effects"[All Fields]) AND ("Healthy Adults"[All Fields] OR "Healthy Individuals"[All Fields] OR "Nutritional Status"[MeSH])
備考	上記検索式で、44件が抽出されたが、関連すると考えられるのは以下の13件であった。EFSA (PMID: 38846679)の確認も必要である（参考表2）。 PMID 24857143（文献番号10） 30556597（文献番号30） 15537682（文献番号31） 25398301（文献番号32） 23912327（文献番号33） 34576251（文献番号34） 30401005（文献番号35） 15315997（文献番号36） 17846285（文献番号37） 24566474（文献番号38） 12234947（文献番号39） 30915444（文献番号40） 10541446（文献番号41）

表3-5. ビタミンKのfunctionの指標に関する課題	
担当者名：桑原晶子	
担当パート：脂溶性ビタミン	
記入年月日：2025.03.02	
課題の種類 (該当する項目に○)	1. 曝露（摂取量もしくは栄養素そのもの）に関する事項 2. 健康アウトカムに関する事項 ③. 曝露とアウトカムの関連に関する事項 4. 指標策定全体に関わる事項
課題（文章）	ビタミンKの不足回避のための値の設定にあたり、適切なバイオマーカーの探索が必須
課題（PI (E) CO） ※可能な場合	対象者：全般的栄養状態が保たれた健常人 介入/曝露：ビタミンK摂取 比較対象：プラセボ（観察研究ではビタミンK摂取量が少ないまたは多い） アウトカム：血中ビタミンK濃度、血清PIVKA-II, ucOC, ucMGP
対応	1. 文献検索：優先 2. 新規研究提案：ヒト対象研究が実施される場合には実施
詳細	血清PIVKA-II, ucOC, ucMGPのビタミンK functionとしての指標の有用性をビタミンK摂取量の用量依存性をもって検討する。 ("Vitamin K"[All Fields] OR "phylloquinone"[All Fields] OR "menaquinone"[All Fields] OR "Vitamin K"[MeSH]) AND ("dose-response relationship"[All Fields] OR "dose-dependent"[All Fields] OR "dose response"[All Fields] OR "dose-effect"[All Fields] OR "dose-response relationship, drug"[MeSH]) AND ("Blood vitamin K levels"[All Fields] OR "Serum PIVKA-II"[All Fields] OR "PIVKA-II"[All Fields] OR "Undercarboxylated osteocalcin"[All Fields] OR "ucOC"[All Fields] OR "Undercarboxylated matrix Gla-protein"[All Fields] OR "ucMGP"[All Fields]) AND ("Healthy individuals"[All Fields] OR "healthy adults"[All Fields] OR "healthy volunteers"[All Fields] OR "nutritional status"[MeSH])
文献検索の場合は検索語・式の提案、新規研究提案の場合はごく簡単な研究計画案を記述。	
備考 懸案事項など	上記検索式で7件抽出され、そのうち該当したのは下記論文（別表3作成） PMID ①25163392（文献番号43） ②22289649（文献番号44） ③15231565（文献番号45） ④23530987（文献番号46） ⑤12399278（文献番号47） ⑥10874601（文献番号48）

別表1. IOM 2001とEFSA 2015、日本人の食事摂取基準(2025年版)における
 ビタミンAの平均必要量と推奨量を推定するために用いた要因論的アプローチの係数

	IOM 2001	EFSA 2015	日本2025
A) 目標とする肝臓内レチノール濃度 (μg レチノール/g)	20	20	20
B) 体内/肝臓内レチノール貯蔵量	1.10	1.25	1.1
C) 肝臓/体重比	0.03	0.024	0.021
D) 異化率 (%)	0.005	0.007	0.020
E) 1/体内貯蔵効率(%)	2.5	2	—
F) 参照体重 (kg)	男性: 76 女性: 61	男性: 68.1 女性: 58.5	男性: 64 女性: 50
算出した平均必要量 (IOMは5、EFSAは10で四捨五入)	男性: 625 RE/d 女性: 500 RE/d	男性: 570 RE/d 女性: 490 RE/d	男性: 590 RE/d 女性: 460 RE/d
CV (%)	0.2	0.15	0.2
RDA (IOM) およびPRI (EFSA) (それぞれ100と50の倍数に四捨五入)	男性: 900 RE/d 女性: 700 RE/d	男性: 750 RE/d 女性: 650 RE/d	男性: 850 RE/d 女性: 650 RE/d

文献5を引用改変

A~Fに定数10³も乗じて平均必要量を算出

別表3. ビタミンKのfunction指標としての有用性に関する文献のレビュー

PMID	文献番号	Title	Authors	Citation	Publication Year	研究デザイン	目的	介入期間	介入内容	追跡期間	対象年齢	対象人数	対象性別(男性割合)	対象職業(医師割合)	対象のBMI	経過経過	介入期間	介入内容	追跡期間	対象年齢	対象人数	対象性別(男性割合)	対象職業(医師割合)	対象のBMI	経過経過		
25163392	43	Low-dose menaquinone-4 improves bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a non-bleeding controlled dose-response study	Hakami E, Aoki M, Watanabe J, et al.	2014 Aug 27;1335-1341.	2014	介入研究 (RCT)	オステオカルシンの低下を伴った骨密度低下を改善させる	6週間	MK-4 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-4 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	12週間	MK-4 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-4 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。
22289449	44	Low-dose menaquinone-7 improves bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a non-bleeding controlled dose-response study	Theissen E, Gremmler G, et al.	2012 Jun 14;130(6):1005-1011.	2012	介入研究 (RCT)	オステオカルシンの低下を伴った骨密度低下を改善させる	12週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	12週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。
15211945	45	Effect of vitamin K intake on the stability of oral contraceptives in healthy subjects	Schwarz L, Shaver AJ, et al.	2004 Nov 10;110(10):92-96.	2004	介入研究 (RCT)	経口避妊薬の安定性を評価する	4週間	MK-1 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-1 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	4週間	MK-1 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-1 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。
23528397	46	Effect of low-dose menaquinone-7 on the stability of oral contraceptives in healthy subjects	Theissen E, Tomkinson G, et al.	2013 Jun 10;110(10):92-96.	2013	介入研究 (RCT)	経口避妊薬の安定性を評価する	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。
1219218	47	Effect of low-dose menaquinone-7 on the stability of oral contraceptives in healthy subjects	Stokely MC, Kivlinger DS, et al.	2002 Nov;765(10):1054-1058.	2002	介入研究 (RCT)	経口避妊薬の安定性を評価する	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。
13814601	48	Effect of low-dose menaquinone-7 on the stability of oral contraceptives in healthy subjects	Takemoto Y, Ichihara H, et al.	2005 Nov;765(10):1054-1058.	2005	介入研究 (RCT)	経口避妊薬の安定性を評価する	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。	4週間	MK-7 100µg/日、100µg/2日、100µg/3日、200µg/3日、それぞれ0.36、0.60、0.90、1.80mg/日を摂取	日本	25歳から65歳	18名	男性	黄色人種	介入前 median 20.00 (18.20-23.30)	24±3	介入期間中に骨密度が有意に増加した。MK-7 100µg/3日と200µg/3日投与群で最も顕著な増加が見られた。

参考文献1. ビタミンA過剰摂取による健康障害に関連する文献

PMID	文献番号	Authors	Title	Citation	Publication Year	DOI
24857143	10	Harvie M.	Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms	Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:e478-86.	2014	10.14694/EdBook_AM2014.34.e478
35727272	11	O'Connor EA, Evans CV, Ilev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, Lin JS.	Vitamin and Mineral Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force	JAMA. 2022 Jun 21;327(23):2334-2347.	2022	10.1001/jama.2021.15650
35767665	12	O'Connor EA, Evans CV, Ilev I, Rushkin MC, Thomas RG, Martin A, Lin JS.	Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplementation for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the US Preventive Services Task Force	Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2021 Jun. Report No.: 21-05278-EF-1.	2021	
18689373	13	Galicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, Shiels M, Hammond E, Robinson KA, Caulfield LE, Herman JG, Guallar E, Alberg AJ.	Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review	Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):372-83.	2008	10.1093/ajcn/88.2.372
29941777	14	Zhai T, Li S, Hu W, Li D, Leng S.	Potential Micronutrients and Phytochemicals against the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Lung Cancer	Nutrients. 2018 Jun 25;10(7):813.	2018	10.3390/nu10070813
16469975	15	Penniston KL, Tanumihardjo SA.	The acute and chronic toxic effects of vitamin A	Am J Clin Nutr. 2006 Feb;83(2):191-201.	2006	10.1093/ajcn/83.2.191
26377161	16	Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, Gjesdal OG, Grimnes G, Samuelsen SO, Schei B, Blomhoff R, Tell GS, Meyer HE.	No increase in risk of hip fracture at high serum retinol concentrations in community-dwelling older Norwegians: the Norwegian Epidemiologic Osteoporosis Studies	Am J Clin Nutr. 2015 Nov;102(5):1289-96.	2015	10.3945/ajcn.115.110628

("Retinol" [All Fields] OR "vitamin A" [All Fields] OR "Beta-Carotene" [All Fields] OR "Carotenoids" [All Fields])
AND ("Dietary Supplements" [MeSH] OR "Supplementation" [All Fields])
AND ("Bone Fractures" [MeSH] OR "Fracture" [All Fields] OR "Bone Density" [MeSH] OR "Bone Mineral Density" [All Fields] OR "Bone Mineral Content" [All Fields] OR "Bone Metabolism" [All Fields] OR "Lung Neoplasms" [MeSH] OR "Lung Cancer" [All Fields])
AND ("Healthy Adults" [All Fields] OR "Healthy Individuals" [All Fields] OR "Nutritional Status" [MeSH])

参考表2. ビタミンE過剰摂取による健康障害に関連する文献

PMID	文献番号	Authors	Title	Citation	Publication Year	DOI
24857143	10	Harvie M.	Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms	Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014 e478-86. doi: 10.14694/EdBook_AM2014.34.e478.	2014	10.14694/EdBook_AM2014.34.e478
30556597	30	Rutjes AW, Denton DA, Di Nisio M, Chong LY, Abrao C, Bilo GJ, et al.	Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life	Cochrane Database Syst Rev. 2018 Dec 17;12(12):CD011906. doi: 10.1002/14651858.CD011906.pub2.	2018	10.1002/14651858.CD011906.pub2
15537682	31	Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RP, et al.	Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality	Ann Intern Med. 2005 Jan 4;142(1):37-46. doi: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110. Epub 2004 Nov 10.	2005	10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
25398301	32	Curtis A-J, Bullen M, Piccenna L, McNeill J-J.	Vitamin E supplementation and mortality in healthy people: a meta-analysis of randomised controlled trials	Cardiovasc Drugs Ther. 2014 Dec;28(6):563-73. doi: 10.1007/s10557-014-6560-7.	2014	10.1007/s10557-014-6560-7
23912327	33	Wang Y, Chun OK, Song WO.	Plasma and dietary antioxidant status as cardiovascular disease risk factors: a review of human studies	Nutrients. 2013 Jul 31;5(8):2969-3004. doi: 10.3390/nu5082969.	2013	10.3390/nu5082969
34576251	34	Regner-Nelke L, Nelke C, Schroeter CB, Dziewas R, et al.	Enjoy Carefully: The Multifaceted Role of Vitamin E in Neuro-Nutrition	Int J Mol Sci. 2021 Sep 18;22(18):10087. doi: 10.3390/ijms221810087.	2021	10.3390/ijms221810087
30401005	35	Cheng P, Wang L, Ning S, Liu Z, Lin H, Chen S, Zhang Y, et al.	Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis	Br J Nutr. 2019 Nov;120(10):1181-1188. doi: 10.1017/S0007114518002647.	2019	10.1017/S0007114518002647
15315997	36	Meydani SN, Leka LS, Fine BC, Dallal GE, Keusch ET, et al.	Vitamin E and respiratory tract infections in elderly nursing home residents: a randomized controlled trial	JAMA. 2004 Aug 18;292(7):828-36. doi: 10.1001/jama.292.7.828.	2004	10.1001/jama.292.7.828
17846285	37	Glynn RJ, Ridker PM, Goldhaber SZ, Zee RY, Buring JE, et al.	Effects of random allocation to vitamin E supplementation on the occurrence of venous thromboembolism: report from the Women's Health Study	Circulation. 2007 Sep 25;116(13):1497-503. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716407. Epub 2007 Sep 10.	2007	10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716407
24566474	38	Mayer VA, U.S. Preventive Services Task Force.	Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement	Ann Intern Med. 2014 Apr 15;160(8):558-64. doi: 10.7326/M14-0198.	2014	10.7326/M14-0198
12234947	39	Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, Mahner PR, Severson DL, et al.	Alpha-tocopherol supplementation in healthy individuals reduces low-density lipoprotein oxidation but not atherosclerosis: the Vitamin E Atherosclerosis Prevention Study (VEAPS)	Circulation. 2002 Sep 17;106(12):1453-9. doi: 10.1161/01.cir.0000029082.99946.08.	2002	10.1161/01.cir.0000029082.99946.08
30915444	40	Prentice RL, Pettinger M, Neuhouser ML, Tinker L, et al.	Application of blood concentration biomarkers in nutritional epidemiology: example of carotenoid and tocopherol intake in relation to chronic disease risk	Am J Clin Nutr. 2019 Apr 1;108(4):1189-1196. doi: 10.1093/ajcn/nqy360.	2019	10.1093/ajcn/nqy360
10541446	41	Hersberg S, Preziosi P, Galan P, Faure H, Arnaud S, et al.	nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers. Supplementation on 2. Vitamines et Minéraux Antioxydants	Food Chem Toxicol. 1999 Sep-Oct;37(9-10):925-30. doi: 10.1016/s0278-6915(99)00078-2.	1999	10.1016/s0278-6915(99)00078-2
("Tocopherols" [MeSH] OR "Vitamin E" [MeSH] OR "Vitamin E Supplementation" [All Fields] OR "Tocopherol Supplementation" [All Fields]) AND ("Dietary Supplements" [MeSH] OR "Supplementation" [All Fields]) AND ("Prostate Neoplasms" [MeSH] OR "Prostate Cancer" [All Fields] OR "Prostate Cancer Mortality" [All Fields] OR "Cardiovascular Diseases" [MeSH] OR "Cardiovascular Mortality" [All Fields] OR "All-Cause Mortality" [All Fields] OR "Cataract" [MeSH] OR "Respiratory Tract Infections" [MeSH] OR "Adverse Effects" [All Fields]) AND ("Healthy Adults" [All Fields] OR "Healthy Individuals" [All Fields] OR "Nutritional Status" [MeSH])						