

平成 15 年度厚生労働科学研究費（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究
主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

・分担研究者・研究協力者の報告書

16．日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究
－第 4 回講演会－
元気なカラダとビタミン摂取
- 水溶性ビタミンの必要量について -

研究協力者 渡邊文雄（高知女子大学生生活科学部教授）

プログラム

日時：平成 15 年 11 月 22 日（土）午後 1 時～4 時 50 分

会場：高知女子大学 永国寺キャンパス 137 教室（高知市永国寺町 5-15）

12：30～13：00 受付

13:00 開会 渡邊文雄（高知女子大学生生活科学部教授）

13:05 日本人の水溶性ビタミンの食事摂取基準策定に関する現状 柴田克己（滋賀県立大学人間文化学部教授）

13:50 葉酸 - 妊婦から高齢者まで -
渡邊敏明（姫路工業大学環境人間学部教授）

休憩

14:55 ビタミン B₁₂ - 熟年からのビタミン B₁₂ 吸収障害 - 渡邊文雄（高知女子大学生生活科学部教授）

15:40 ビタミン C - 多様な働きから所要量まで -
重岡 成（近畿大学農学部教授）

16:25 質疑・総合討論

16:50 閉会 渡邊文雄（高知女子大学生生活科学部教授）

主催：平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業「日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究」班
共催：高知女子大学

日本人の水溶性ビタミンの食事摂取基準策定に関する現状
滋賀県立大学人間文化学部生活文化学科 教授
柴田 克己

現状と課題

現在のスタイルの栄養所要量が策定されたのが、1970 年（昭和 45 年）5 月である。それ以来栄養学関連分野の進歩に合わせて、5 年ごとに改定され、現在は第六次改定のものが（策定されたのが平成 11 年 6 月、使用期間は平成 12 年 4 月～平成 16 年 3 月）、日本人の健康・栄養施策を推進するために使用されている。第六次改定では、単に欠乏を阻止するための摂取量ではなく、生活習慣病誘発の危険因子を軽減・除去し、生活習慣病の予備群を解消して、生活習慣病の一次予防を推進することをも考えて食事摂取基準という考え方が導入された。第七次改定でも同じ考え方で望む。第六次改定では、「第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-」というタイトルであったが、第七次では「第七次改定日本人の食事摂取基準-栄養所要量-」というタイトルに変更され、より一層「食事摂取基準」という概念の徹底がはかれるものとなる予定である。

第七次改定作業では、水溶性ビタミンの食事摂取基準の数値の策定作業は、以下の表に示したものが行うこととなった。

氏名（所属）	担当ビタミン名
柴田克己（滋賀県立大学）	ビタミン B ₁ 、ナイアシン、パントテン酸
早川享志（岐阜大学）	ビタミン B ₂ 、ビタミン B ₆
渡辺敏明（姫路工業大学）	葉酸、ピオチン
梅垣敬三（健康・栄養研究所）	ビタミン B ₁₂ 、ビタミン C

この策定作業は、すでに作業が終了している DRI プロジェクトでまとめたものをもとに行う。DRI プロジェクトのメンバーは、以下の表に示したとおりである。

担当ビタミン名	氏名（所属）
ビタミン B ₁	木村美恵子（タケダライフサイエンスリサーチセンター）
ビタミン B ₂	大石誠子（応用生化学研究所）
ビタミン B ₆	柘植治人（岐阜大学教授）
ビタミン B ₁₂	渡辺文雄（高知女子大学）
ナイアシン	柴田克己（滋賀県立大学）
パントテン酸	柴田克己（滋賀県立大学）
葉酸	渡辺敏明（姫路工業大学）、岡純（国立健康・栄養研究所）、瀧本秀美（健康・栄養研究所）
ピオチン	福井徹（東京保健会）、渡辺敏明（姫路工業大学）
ビタミン C	鈴木恵美子（お茶の水女子大学）

第六次改定では、ビタミンに関しては、念願であった 13 種類すべてのビタミンの食事摂取基準が策定された。水溶性ビタミンに限れば、科学的な根拠によって RDA が策定されたものが 6 種類（ビタミン B₁、B₂、B₆、B₁₂、ナイアシン、葉酸）、欠乏症状が認められる明確なデータがないパントテン酸とピオチンは、特定の集団においてある一定の栄養状態を維持するのに十分な量を AI としている。ビタミン C は壊血病というビタミン C の欠乏を予防する量をもとにして策定された値ではなく、ビタミン C の必要量に影響を与える危険因子を克服する量を加味した値として策定されている。しかしながら、現在の日本において、食事摂取基準を策定するための基礎資料は少ない。そこで、第七次改定の作業に向けて、厚生労働省は基礎資料作成のための研究班を募集した。我々は水溶性ビタミン班を組織し（主任研究者、柴田克己；分担研究者、橋詰直孝、戸谷誠之、西牟田守、渡辺敏明）、応募し、採択された。まずはじめに、9 種類の水溶性ビタミンの担当者を決めた。ビタミン B₁（橋詰直孝；研究協力者、木村美恵子）、ビタミン B₂（柴田克己；研究協力者、大石誠子）、ビタミン B₆（柴田克己；研究協力者、柘植治人）、ビタミン B₁₂（渡辺敏明；研究協力者、渡辺文雄）、ナイアシン（柴田克己；研究協力者、福渡努）、パントテン酸（柴田克己）、葉酸（渡辺敏明）、ピオチン（渡辺敏明）、ビタミン

C(西牟田守;研究協力者,重岡成).また,母乳担当として戸谷誠之を加えた.さらに,リサーチレジデントとして太田万理を採用した.

水溶性ビタミン全体としての検討項目としては,基本的な問題として,摂取量を推定するために必要な食品およびビタミン栄養を評価するために必要な血液・尿の保存方法,測定までの試料調製方法,測定方法の標準化の問題がある,食事摂取基準に関する数値の策定に関する検討項目としては,生物有効性を考慮した値(ビタミン B₆ のみ有効性を考慮した策定となっている.ちなみに食品中のビタミン B₆ の有効性は 75%という値が採用されている.パントテン酸・葉酸・ビタミン B₁₂ は約 50%というデータがあるが全く策定された値には反映されていない),とするのか,あるいは利用率が 100%と考えられる化学的合成品を基本にした値とするのかがある. 個々人の変動の問題の考え方, 同一人における経日変動の問題の考え方, 成人の EAR から他の年齢への換算方法の問題, 乳児の AI から他の年齢への換算方法の問題がある.

教育に関わる問題として, ビタミン B₁ の食品成分表の値はチアミン-HCl 量として示されているのに対し, RDA はチアミンである.換算してから比較しなければならない, 「第六次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-」の表 5(ビタミン摂取基準)は生活活動強度(適度)における摂取基準である.ビタミン B₁, B₂, ナイアシンの RDA はエネルギー当たりで策定されているので,所要量と比較するときには表 5 の値をそのまま使用してはならない, ナイアシン摂取基準はナイアシン当量という値で策定されている.食品成分表に記載されているナイアシン量ではない.トリプトファンから体内で合成されるナイアシン量をたさなければならない.

策定の理論

水溶性ビタミンの必要量を考える上での基本的な考え方がある.体内の貯蔵量が飽和した後に, はじめて尿中への排泄量が摂取量に応じて急激に増大するという考え方である.

第七次改定の具体的なことは策定されていないので, 以下に示す数値は第六次改定時の成人に限った策定の方法である.他の年齢区分への適応は省略する.

体内の貯蔵量が飽和した後に, はじめて尿中への排泄量が摂取量に応じて急激に増大するという考え方に基づいて, 策定されたのがビタミン B₁, ビタミン B₂ である.

ビタミン B₁ は, 0.35 mg/1000kcal/day の摂取量をさかいにして, 急激に尿中への排泄量が増大する.この値を成人の EAR とし, $RDA = EAR \times 1.2$ の式から, 0.42 mg/1000 kcal とされた.

ビタミン B₂ は, 0.40 mg/1000kcal/day の摂取量をさかいにして, 急激に尿中への排泄量が増大する.この値を成人の EAR とし, $RDA = EAR \times 1.2$ の式から, 0.48 mg/1000 kcal とされた.

ビタミン B₆ は, 血漿中の PLP(ピリドキサルリン酸)濃度とビタミン B₆/たんぱく質(mg/g)摂取量との関係と, 健康を維持するために必要な血漿中 PLP 濃度(30 nmol/L)を保つ濃度から, 約 0.014 mg/g たんぱく質とされた.この値と食事の平均的な B₆ の生物有効性を 75%として, EAR を 0.019 mg/g たんぱく質とし, $RDA = EAR \times 1.2$ の式から, 0.023 mg/g たんぱく質とされた.

ナイアシンの EAR は, 特定の集団における 50%の人が必要量を満たすと推定される 1 日摂取量を求めた実験から決められた(表 1, 2, 3).尿中への N¹-メチルニコチンアミド(MNA)排泄量が 0.9 mg/day となるナイアシン当量(NE)摂取ではナイアシン欠乏のペラグラが発症するが, 1.1 mg/day となる NE 摂取では発症しないことから, EAR は尿中 MNA 排泄量が 1.0 mg/day となる NE 摂取量とされた.尿中 MNA 排泄量が 1.0 mg/day となる NE 摂取量を求めた実験結果を表 3 にまとめた.これらの値から, 成人の NE の EAR を 4.8 mgNE/1000 kcal とされた.変動係数が大きいので, $RDA = EAR \times 1.3$ の式から, 6.3 mgNE/1000 kcal とされた.変動係数が大きい原因はナイアシンが人においてもトリプトファンから生合成されるためである.この能力が個々人によって異なるものと思われる.また, 未知の要因によって変動するものとも考えられる.

表1 . 180mgTrp+4.7 mgナイアシン=7.9 mg NE=3.85mgNE/1000kcalの食事を摂取させ続けた時の尿中へのニコチンアミド異化代謝産物MNAの排泄量の変動（ナイアシン欠乏が発症）

Days	2-13	14-25	26-41（ペラグラ発症）
尿中へのMNA排泄量（mg/day）	1.8	1.6	0.9

表2 . 230mgTrp+5.7mg ナイアシン= 9.5 mgNE=4.75mgNE/1000kcal の食事を摂取させ続けた時の尿中へのニコチンアミド異化代謝産物 MNA の排泄量の変動（ナイアシン欠乏は現れず）

Days	2-13	14-25	26-41	42-61	62-95
尿中へのMNA排泄量（mg/day）	1.9	1.5	1.4	1.3	1.1

表3 . MNA 排泄量が 1.0 mg/day となる時の NE 摂取量

被験者	MNA排泄量が1 mg/dayとなるNE摂取量
5名の女性，25-54歳	12.6±3.0 (23%) =6.8 mg NE/1000 kcal
3名の女性，26-60歳	10.9±0.9 (8%) =4.9 mg NE/1000 kcal
7名の男性，30-65歳	11.5±4.5 (39%) =4.9 mg NE /1000 kcal
7名の男性，23-39歳	11.3±4.6 (41%) =4.4 mg NE /1000 kcal

ビタミン B₁₂ の特徴的な欠乏には巨大赤芽球性貧血がある．そこで，平均赤血球容積に異常がなく，かつ，血清中のビタミン B₁₂ 濃度が 0.15 pmol/ml 以上のグループの摂取量である 2.0μg/日が EAR とされている．RDA は 2.0×1.2 = 2.4μg/日とされている．

パントテン酸は，ヒトにおける特徴的な欠乏症状の報告はない．実験的な欠乏食を投与した実験で，9 週間にわたりパントテン酸含量 0 の精製食を与えても欠乏症状はでなかったという報告がある．パントテン酸は生命の根幹に関わっているので，欠乏が起こらないように，外的にも内的にもパントテン酸の補給なり，活性型である CoA の生合成について万全の備えができていられると思われる．そのため，パントテン酸は AI 設定となる．通常の食生活をしている成人のパントテン酸摂取量は概ね 5 mg/日である．この摂取量で尿中排泄量ともおおよそ均衡がとれている．そこで，5 mg/日が成人の AI とされている．

葉酸の特徴的な欠乏症はビタミン B₁₂ 欠乏と類似の巨大赤芽球性貧血である．この欠乏症を予防するには，血清葉酸濃度を 7 pmol/ml 以上と赤血球葉酸濃度を 300 pmol/ml 以上に保つ必要がある．この量を維持するのに必要な葉酸摂取量は 170 μg/日であるので，この値が EAR とされている．RDA は 170×1.2 = 200μg/日とされている．

ビオチン欠乏は，生卵を 1 日に 20 個程度の摂取を 1 週間ぐらい続けると認められる．卵白中に含まれるアビジンというタンパク質がビオチンと特異的に結合して吸収を阻害するためである．欠乏の臨床症状としては，皮膚炎，脱毛，神経障害である．しかしながら，通常の食生活をしているヒトにおいて，欠乏症は認められていない．成人の食生活におけるビオチン摂取量は 30～70μg/日である．一方，乳児のビオチン摂取量 5μg/日を成人に外挿すると 27.0μg/日となる．これらのデータから，成人の AI は 30μg/日とされている．

ビタミン C 欠乏には壊血病という特徴的なものがある．この欠乏症の予防には 5～10 mg/日で十分である．しかし，適正摂取量は種々のストレス，多量のアルコール，生体異物等の摂取，喫煙などによって影響を受けることが明らかにされている．これらの生活習慣病の危険因子を軽減するために必要な血漿ビタミン C 濃度は 7 μg/ml 以上である．この濃度を維持するには 100 mg/日の摂取量が必要である．この数値がビタミン C の AI とされている．

1. はじめに

葉酸は、水溶性ビタミンの1つで、細胞内では、ヌクレオチド類の生合成、メチル化やアミノ酸の代謝などに不可欠である。葉酸の生理機能としては、正常な造血機能を保つために重要であるばかりでなく、成長や妊娠の維持にも欠かせないビタミンである。葉酸は、ホモシステインからメチオニンの転移に不可欠である。このため葉酸の摂取量が低下すると、血漿ホモシステインの上昇が見られる。最近、ホモシステインがアテローム性冠動脈疾患のリスクファクターとして注目されている。

神経管閉鎖障害（NTD）の発症は、古くは病害を受けたジャガイモの摂取が原因ではないかと疑われていたが、その後 NTD の発生頻度が社会経済階級と関連があることが明らかにされた。とくに NTD 児を出産した母親で赤血球の葉酸が減少していた。このようなことから、一連の疫学調査が実施され、葉酸摂取による NTD の予防効果が明らかにされてきた。

アメリカでは、1991 年に NTD 児の発症防止のための医学的ガイドラインが発表されている。妊娠可能な婦人は受胎計画時から妊娠第2週までの間、葉酸 0.4mg/日を摂取すべきであり、NTD の再発防止には、妊娠第 12 週まで 1 日に 4-5mg の葉酸が処方されるべきである。その後、多くの国々で同じ内容の勧告が出されている。アメリカでは、1994 年に FDA によって「葉酸は胎児の神経管障害のリスクを軽減する」とした健康強調表示（ヘルスクレーム）が認められ、1998 年からは穀類に葉酸 140μg/100g 添加することが義務付けられている。

わが国では、2000 年 12 月、旧厚生省から妊娠可能な女性に対しては妊娠の少なくとも 1 ヶ月以上前から妊娠 3 ヶ月まで葉酸 0.4mg/日を摂取することによって、NTD の発症リスクを約 28%減らすことができる、といった通達が出されている。また、第六次改定日本人の栄養所要量（1999 年）において、葉酸の所要量が初めて策定され、成人では 1 日あたり 200μg であり、妊婦では 200μg が付加されている。策定においては、体内で動的平衡状態が保つことができる必要量から算出されている。今後、葉酸関連代謝物であるホモシステインを指標とした検討が必要である。

近年、サプリメントの普及や微量栄養素に対する関心が高まりつつある。2001 年に「五訂日本食品標準成分表」の作成および「保健機能食品」の制度ができた。栄養素の生理機能が再認識され、ビタミンに対する関心も高まりつつある。保健機能食品においては、栄養機能食品の規格基準および栄養機能表示が決められた。葉酸の上限値は 200μg で、胎児の正常な発育に寄与する栄養素である、としている。このようにサプリメントとして、葉酸の予防効果としての役割が認められた（表 1）。

表 1. ビタミンによる疾病予防

脂溶性ビタミン

ビタミン A	ガン、皮膚疾患
ビタミン D	骨粗鬆症
ビタミン E	動脈硬化症、アルツハイマー病
ビタミン K	骨粗鬆症

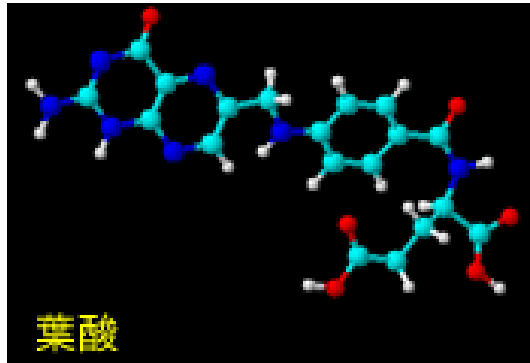
水溶性ビタミン

ビタミン B1	糖尿病、動脈硬化症
ビタミン B2	動脈硬化症
葉酸	先天異常、動脈硬化症
ビオチン	糖尿病、アトピー性様皮膚炎
ビタミン C	ガン、骨粗鬆症、動脈硬化症、血圧正常化

2. 葉酸とは

葉酸は、下記のとおり、さまざまな化合物として存在している（図1）。血漿や尿中では、モノグルタミン酸型、組織ではポリγ-グルタミン酸型としてタンパク質と結合した形で機能している。レバー、ほうれん草、大豆、えび、まめなどの食品に多く含まれている（表2）。

図1. 葉酸の化学構造



（ビジュアル生理学）

4-[[[(2-アミノ-4(3H)-オキソプテリジン-6-イル)メチル]アミノ安息香酸+L-グルタミン酸

自然界	ジヒドロ葉酸 $H_2PteGlu$, テトラヒドロ葉酸 $H_4PteGlu$
血漿, 尿中, 胆汁	モノグルタミン酸型葉酸 $H_4PteGlu$ (FABP と結合)
組織	ポリγ-グルタミン酸型葉酸 $H_4PteGlu_n$ (FABP と結合)
食品中	ポリグルタミン酸型葉酸 (モノグルタミン酸型→肝臓貯蔵→胆汁排泄)

表2. 葉酸が多く含まれる食品

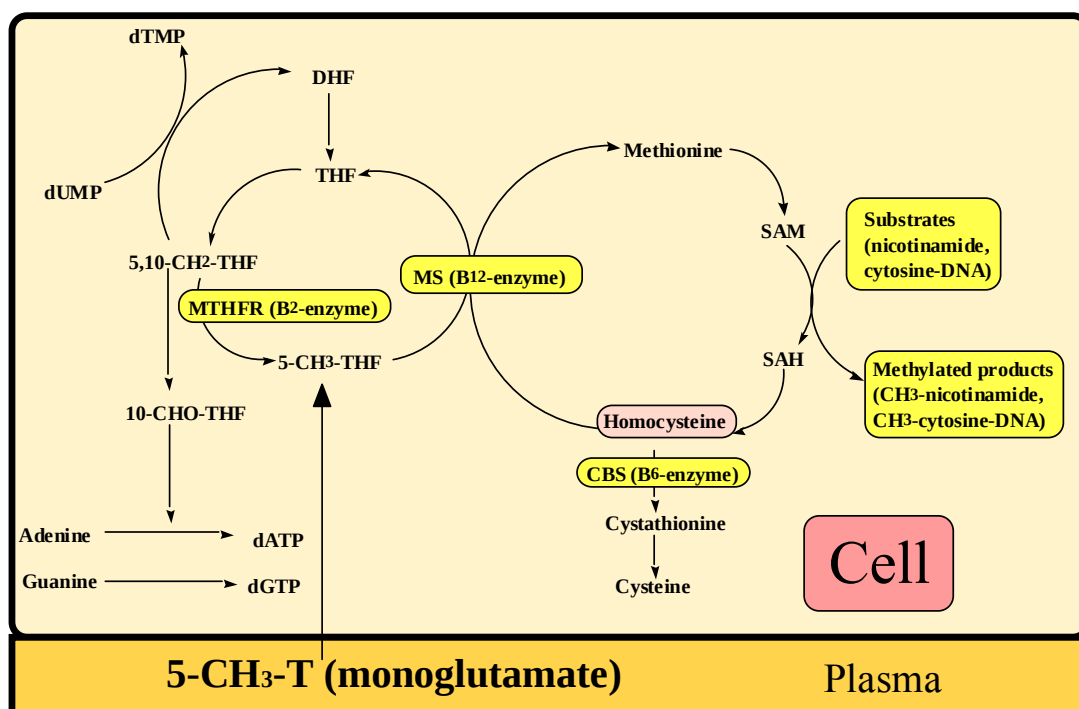
単位: μg / 可食部 100 g

生うに	360
えだまめ（ゆで）	260
モロヘイヤ	250
和種なばな（ゆで）	190
アスパラガス（ゆで）	180
そらまめ（ゆで）	120
ブロッコリー（ゆで）	120
ほうれん草（ゆで）	110
ライチ	100
いちご	90

（五訂日本食品標準成分表）

葉酸は、水溶性ビタミンの1つであり、細胞内では、補酵素として、ヌクレオチド類の生合成やメチル基の生成転換系などに関与している。また、アミノ酸やたんぱく質の代謝などにも不可欠であり、グリシン、セリン、メチオニンの代謝やビタミン B_{12} とともにホモシステインからメチオニンの生成などにも関与している。このため、葉酸の摂取が不足すると血液中のホモシステインの上昇が見られる（図2）。

図 2 . 葉酸 , ビタミン B₁₂ およびビタミン B₆ の関与している代謝



3 . 葉酸の必要量

葉酸の必要量がどのくらいであるかを評価する方法としては、血液像のほかに、体内の葉酸レベルあるいはホモシステインレベルが良い指標となる。一般に、摂取量と血清葉酸レベルを比較して、動的平衡状態が保たれている状態が必要量を満たしていると考えられる。これまでに報告から、成人で男女とも1日あたり200μgとされている。しかしながら、最近では、葉酸と関連が深く、体内代謝に重要な物質であるホモシステインのレベルを指標として、必要量が検討されている(表3, 表4)。

表 3 . 評価基準

葉酸レベル (血清)	7nmol/L <
葉酸レベル (赤血球)	300nmol/L <
ホモシステインレベル (血清)	< 14μmol/L

表 4 . 食事調査

	被験者	摂取量	血清	RBC	Hcy
・ '87 Sarberlich et al.	3	100	減少	減少	-
・		200	一定	減少	-
・ '94 Jacob et al	10	151	正常	正常	異常
・ '86 Milne et al	40	200	減少	減少	増加
・ '88 O'Kerfe et al.	5	319	減少(3)	減少(3)	増加(2)
・	6	489	一定	一定	一定
・ '02 Shiga study	10	200	増加	-	-

表 5 . 第六次改定日本人の栄養所要量

第 6 次改定栄養所要量 (ビタミン)

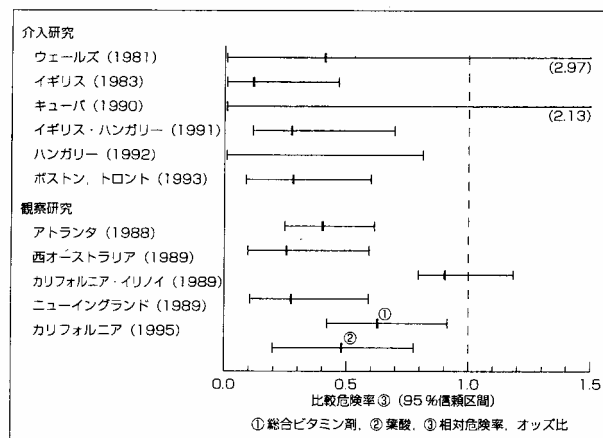
年齢 (歳)	葉酸		B12	ビオチン	パントテン酸
	所要量 (μg)	許容上限 摂取量	所要量 (μg)	所要量 (μg)	所要量 (mg)
0- (月)	40	—	0.2	5	1.8
6- (月)	50	—	0.2	6	2.0
1 ~ 2	70	300	0.8	8	2.4
3 ~ 5	80	400	0.9	10	3
6 ~ 8	110	500	1.3	14	3
9 ~ 11	140	600	1.6	18	4
12 ~ 14	180	800	2.1	22	4
15 ~ 17	200	900	2.3	26	4
18 ~ 29	200	1,000	2.4	30	5
30 ~ 49	200	1,000	2.4	30	5
50 ~ 69	200	1,000	2.4	30	5
70 以上	200	1,000	2.4	30	5
妊婦	+200	+1000	+0.2	+0	+1
授乳婦	+80	+1000	+0.2	+5	+2

なお、妊婦においては、胎児の発育や形態形成と深く関わっているため、さらに 200 μ g の付加量が必要である（表 5）。

3．葉酸と神経管閉鎖障害

葉酸の生理機能としては、正常な造血機能を保つために重要であるばかりでなく、成長や妊娠の維持にも欠かせないビタミンである。最近、胎児における神経管閉鎖障害の発症リスクの低減に効果が認められている（図 3）。

図 3．葉酸による神経管障害の予防効果



神経管障害の発症リスクの低減については、アメリカをはじめ多くの先進国で妊娠可能な女性に対して、受胎前後における葉酸の大量摂取を勧告している。これと関連して、ヘルスクレームも認められている。わが国においても、一昨年に同様の勧告がなされている。しかしながら、葉酸の不足による神経管障害の発症メカニズムについては、ほとんど明らかにされていない。

4．ホモシステインと動脈硬化

ホモシステインが心筋梗塞や脳梗塞の新しい危険因子として注目されている。ホモシステインは食事中的の蛋白質に含まれるメチオニンがシステインに代謝される際に生成される中間代謝産物のアミノ酸である。血中のホモシステインの値が高くなるとホモシステインは自己酸化を起こし、酸化過程において生じたフリーラジカルなどが内皮細胞を障害し動脈硬化を起こすと考えられている（図 4，図 5）。

図 4．ホモシステインと動脈硬化

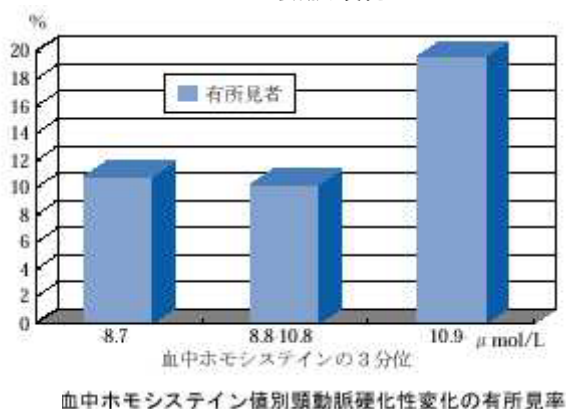


図5．葉酸とホモシステインとの関連

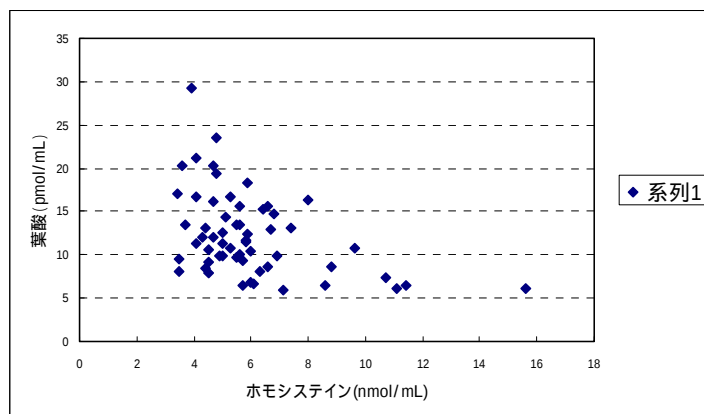


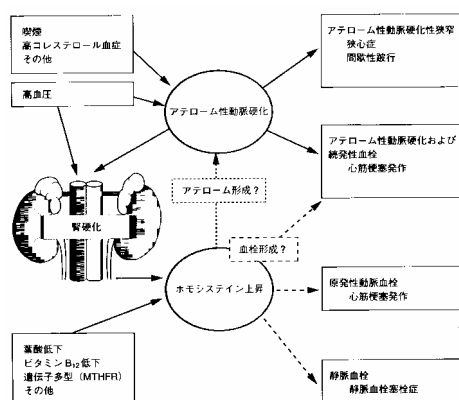
表6．冠動脈疾患における葉酸投与の効果

測定項目	摂取前	摂取後	P
血清中葉酸 (ng/mL)	5.0±1.5	10.8±3.8	P<0.001
血清中ビタミン B12(pg/mL)	317.4±130.4	334.5±123.8	P<0.05
血清中 α -トコフェロール (mg/L)	8.2±5.1	13.7±7.9	P<0.001
血清中ホモシステイン (μ mol/L)	8.7±4.3	6.3±2.2	P<0.001
LDL の酸化 (nmol マロナルディヒド /mg たんぱく質)	2.6±1.1	1.6±1.1	P<0.001

葉酸 650 μ g , ビタミン E (α -トコフェロール) 150mg , β -カロテン 12.5mg

ホモシステイン値は、葉酸、ビタミン B₆、B₁₂ などの食事性因子と関連することが指摘されており、これらの摂取量を増やすことによってホモシステイン値を低下させることが可能であると推測されます（表6、図6）。

図6．ホモシステインによる動脈硬化症の誘発のメカニズム



5. まとめ

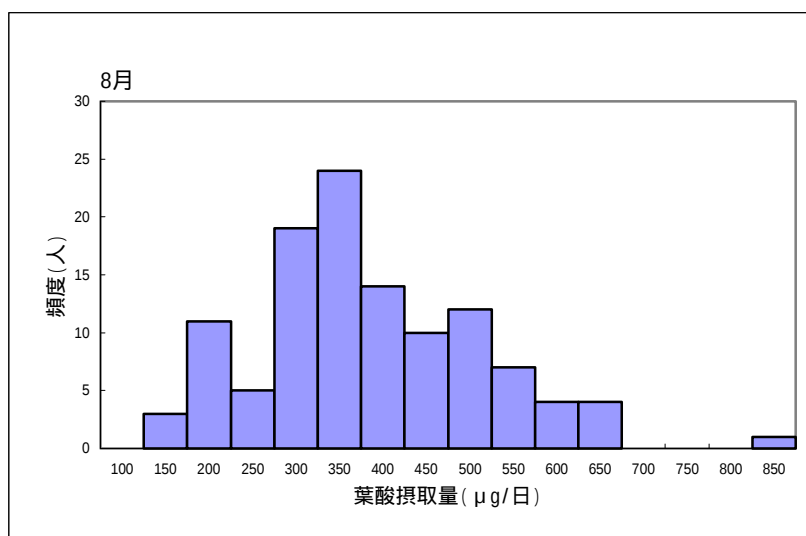
表7. 中高年者における葉酸の摂取量の季節変動

	11月	2月	5月	8月
被験者数	118	118	116	115
葉酸	487.8±137.4	465.7±141.5	424.3±131.8	409.0±127.4
範囲	218.0-1029.3	158.3-1141.3	155.3-853.3	155.0-875.0
RDA 以下(%)	0	1 (0.8)	2 (1.7)	3 (2.6)

μg/日.

範囲：最小値-最大値.

図7. 中高年者における葉酸摂取量の分布



葉酸の平均摂取量（8月）は一日あたり 409 μg であり，充足率は 97.4% であるが，欧米の所要量 400 μg に対する充足率は 45.6% であった（表7，図7）。

表8. 国民栄養調査（平成11年）

National nutrition survey in 2001			
Ages	Total	Male	Females
1-6	175	180	170
7-14	270	280	259
15-19	286	303	268
20-29	271	280	263
30-39	280	302	262
40-49	307	312	303
50-59	364	364	363
60-69	394	372	387
70-	349	359	342
Total	313	321	306

表 9 . 葉酸摂取量と食事内容

	食品 (g)	食品 (g)	食品 (g)
2200 kcal	1類 にしん-生 52	3類 トマト 75	5類 めし 450
蛋白 cal比16%	鶏卵 80.9	4類 さんとうさい 44.6	ざらめ糖 3
脂質 cal比26%	絹ごし豆腐 94.4	たくあん漬 25	上白糖 0.5
糖質 56%	油揚げ 26.1	さやえんどう 30	ポテトコロッケ 30
ビオチン 21.3 μg	納豆 25	梅干し 3	6類 調合油 7
B12 21.6 μg	塩ます 20	みかん飲料 200	他 食塩 0.6
葉酸 410 μg	たらこ-生 60	きゅうり漬 15	しょうゆ 19
	米みそ 20	夏みかん 99	調味料 1.1
	かつお節 0.3	大豆もやし- 10	コーヒー 3
	しゅうまい 20		せん茶 520
	ぎょうざ 20		まんじゅう 35
	こしあん 10		ドーナツ 20
	2類 普通牛乳 210		せんべい 15
	ヨーヨー 3		

最近の調査では、血清葉酸レベルには季節変動がみられ、葉酸は女性で高値を示した。葉酸の摂取量の平均は、栄養所要量の約 2 倍であり、普通の食事をしている限り、不足にはならない。しかしながら、妊婦や高齢者においては、十分な量の葉酸を継続して毎日摂取することが、健康な生活をするために必要であると考えられる（表 8、表 9）。

1. はじめに

ビタミン B₁₂ (B₁₂) は, コバルト元素を含む複雑な構造した水溶性ビタミンで, 赤いビタミンとして知られている. B₁₂ は, 他の B 群ビタミンと異なり, 一部の食用藻類を除き植物性食品には含まれないと考えられており, 主として動物性食品から摂取する必要がある. また, 食品中の B₁₂ は特異な腸管吸収機構を介して体内に吸収・利用されるため, この吸収機構に何らかの障害があれば, いくら食品から B₁₂ を摂取しても吸収されないことになる. 今回は, B₁₂ の腸管吸収機構や生理機能など基礎的な事項から所要量までを簡潔にまとめ, また高齢化社会を向かえたわが国にとって重要となる食品タンパク質結合性 B₁₂ 吸収不全症について考えてみたい.

2. ビタミン B₁₂ とは

B₁₂ は抗悪性貧血因子として肝臓中に発見された. 1926 年に Minot と Murphy はヒトの悪性貧血の肝臓療法を確立し, 1948 年に Folkers らや Smith らはこの因子を赤色結晶状に単離することに成功した. その後, B₁₂ は微生物の発酵により大量に生産されるようになり, その化学構造や性質が明らかとなった. B₁₂ および関連化合物の構造の名称を図 1 に示す.

これら化合物に共通して含まれるテトラピロール様骨格はコリン環と呼ばれ, コリン環を含む化合物はコリノイドと総称される. 塩基に 5,6 - ジメチルベンズイミダゾールを含むコバミドは B₁₂ 類またはコバラミンと呼ばれる.

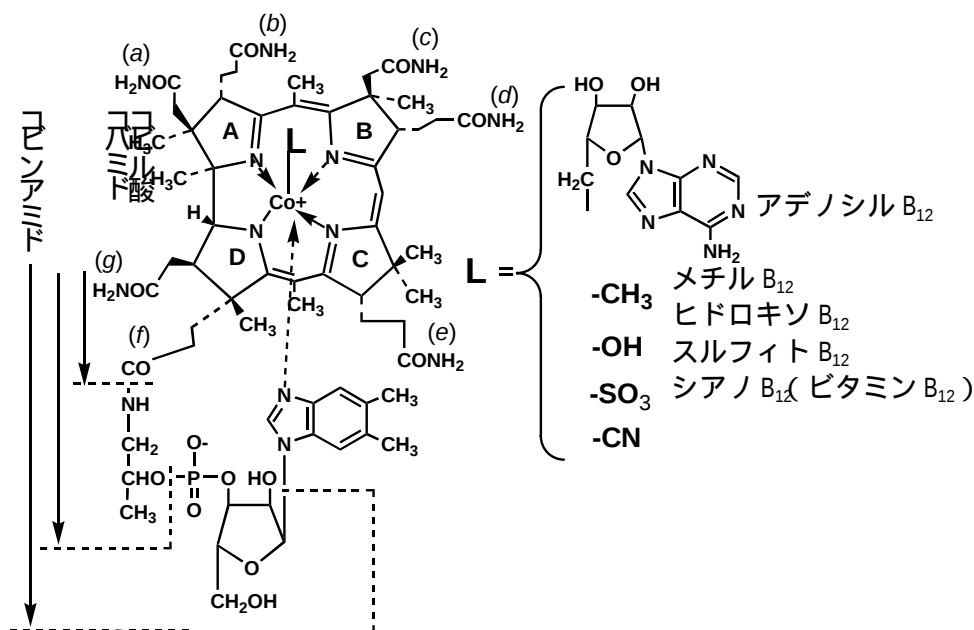


図 - 1 ビタミン B₁₂ 化合物の構造式

通常, B₁₂ は上方配位子 (L) にシアノ基を配位したシアノ B₁₂ (CN - B₁₂) をさすが, これは生体から B₁₂ 類を効率よく抽出するときに生成する人工産物である. B₁₂ は生体内に取込まれ活性型(補酵素型)のアデノシル B₁₂ (AdoB₁₂) とメチル B₁₂ (MeB₁₂) に変換され機能する. これら B₁₂ 補酵素はいずれも光に非常に不安定である.

2. ビタミン B₁₂ を多く含む食品

他の B 群ビタミンと異なり, B₁₂ は一部の食用藻類を除き植物性食品には含まれないと考えられており, 通常, 動物性食品から B₁₂ を摂取している. 5 訂標準食品成分表において牛肉, 豚肉, 鳥肉などの肉類(内臓肉を含む)特に, レバーは B₁₂ 含有量が高い. 食品群では魚介類, 乳類, 肉類から B₁₂ を摂取しており, 食品としては牛乳, 鶏卵, アサリ, サケ, 焼のりが主

な B₁₂ の供給源と報告されている。

3．調理・加工処理における損失

焼く・ゆでる・揚げるなどの加熱調理による B₁₂ 残存率は牛肉各部位で 61～88%，牛内蔵肉で 54～98%，豚肉各部位で 76～90%，豚内蔵肉で 68～100%である。特に牛乳中の B₁₂ は加熱調理により顕著に減少し、電子レンジ 3 分加熱および直火 30 分の加熱で約 50%の B₁₂ が消失する。

4．平均摂取量

平成 13 年国民栄養調査によると男性の 1 歳から 19 歳の平均摂取量は 4.2～8.1μg/日，20 歳から 49 歳の成人では 7.7～8.5μg/日，50 歳以上の成人では 8.6～11.0μg/日であり，女性の 1 歳から 19 歳の平均摂取量は 4.1～6.4μg/日，20 歳から 49 歳の成人では 5.9～6.9μg/日，50 歳以上の成人では 7.7～8.4μg/日である。男女とも，また各年齢階層とも概ね第六次改定食事摂取基準の所要量（2.4μg/日）の 2～3 倍程度摂取している。

5．ビタミン B₁₂ の腸管吸収・体内輸送

B₁₂ の吸収と輸送には内因子(intrinsic factor, IF)，トランスコバラミン (transcobalamin, TC)，ハプトコリン(Haptocorrins, HC,あるいは R-binder)などの B₁₂ 結合タンパク質とそれらの受容体が関与している（図 2）。食物中の B₁₂ は多くの場合 AdoB₁₂ や OH-B₁₂ であるが，タンパク質と結合しており胃酸や消化酵素の作用で遊離する。遊離した B₁₂ は唾液腺由来の HC に結合し，ついで十二指腸において HC が膵液中のタンパク質分解酵素（トリプシンなど）によって部分的に消化される。その後，胃の壁細胞から分泌された IF に移行する。IF - B₁₂ 複合体は腸管を下降していき，中性 pH 域においてカルシウム存在下で主として回腸下部の刷子縁膜微絨毛に分布する IF - B₁₂ 複合体受容体に結合し，エンドサイトシスにより腸管上皮細胞に取込まれる。その後，リソゾームで遊離した B₁₂ は腸上皮細胞内で生産された TC と結合し門脈血中に出現する。

血液中の TC - B₁₂ 複合体の標的細胞への取込は TC - B₁₂ 複合体受容体を介したエンドサイトシスにより生じる。B₁₂ 複合体と受容体との結合には中性 pH 域においてカルシウム存在が不可欠である。一方，血液中にも HC が存在し，アシアログリコタンパク質受容体を介して肝臓の細胞に取込まれるが，その詳細な生理機能についてはわかっていない。

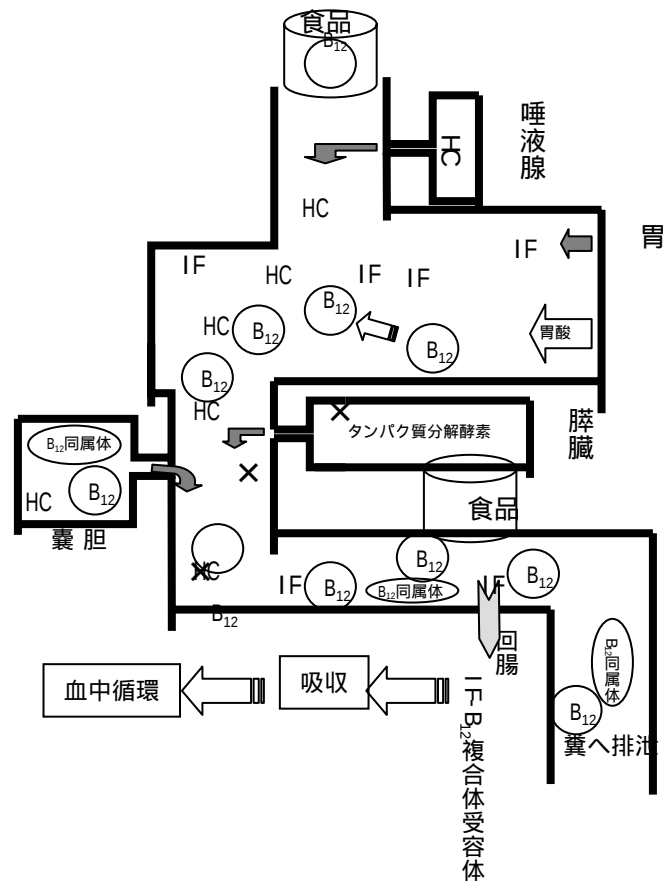


図 - 2 ビタミン B₁₂ の腸管吸収機構

6．食物からの吸収率

正常な胃の機能を有した健康な成人において食品中の B₁₂ の吸収率はおよそ 50%とである．1 回の食事あたりおよそ 1.5～2.0μg の B₁₂ で IF の回腸レセプターが飽和するため，それ以上は生理的には吸収されない．特に，B₁₂ を豊富に含む食品を多量に摂取した場合，吸収率は顕著に減少する．

7．腸肝循環・体内貯蔵・排泄

胆汁中に排泄される総コリノイド量の平均値は 2.5～8 □g/日と報告され，健康な成人において胆汁中に排泄された B₁₂ の約 50%は再吸収され，体内で利用される．

健康な成人の体内 B₁₂ 貯蔵量は約 2～3mg である．体内 B₁₂ 貯蔵量にかかわらず 1 日当たり B₁₂ 貯蔵量の 0.1～0.2%が体外へ排泄される．ヒトの体内 B₁₂ 貯蔵量を 3mg とすると 1 日当たりの排泄量は 3～6□g となり，全体の排泄量に占める尿中排泄の割合は非常に小さく，通常ほとんどの B₁₂ は糞便へ排泄される．糞便中の B₁₂ の起源は食物や胆汁から吸収されなかった B₁₂，剥離細胞，胃腸からの分泌物，大腸で細菌により合成された B₁₂ が含まれている．

8．生理作用・補酵素作用

現在までに，ヒトを含む高等動物において 2 種類の B₁₂ 依存性酵素が知られている(図 3)．生体内で奇数鎖脂肪酸やアミノ酸 (バリン，イソロイシン，スレオニン)の代謝に関与する AdoB₁₂ 依存性メチルマロニル CoA ムターゼ (MCM) (EC5.4.99.2)と，5 - メチルテトラヒドロ葉酸(5-CH₃-H₄-葉酸)とホモシステインからメチオニンの合成に関与する MeB₁₂ 依存性メチオニン合成酵素 (MS) (EC2.1.1.13)である．

9．薬理作用

OH - B₁₂ は容易に CN アニオンと結合し CN - B₁₂ を生じる性質があるため，OH-B₁₂ は食品中やタバコの煙などから生体に取込まれる微量な CN アニオンのスクベンジャーとなりうる．この性質を利用し，火災などで発症した CN 中毒症の解毒剤としての利用も検討されている．

また, OH-B_{12} は生理活性物質である一酸化窒素のスカベンジャーとしての作用も報告されている。また, MeB_{12} は睡眠・覚醒リズム障害や男性不妊症の治療効果が報告されている。

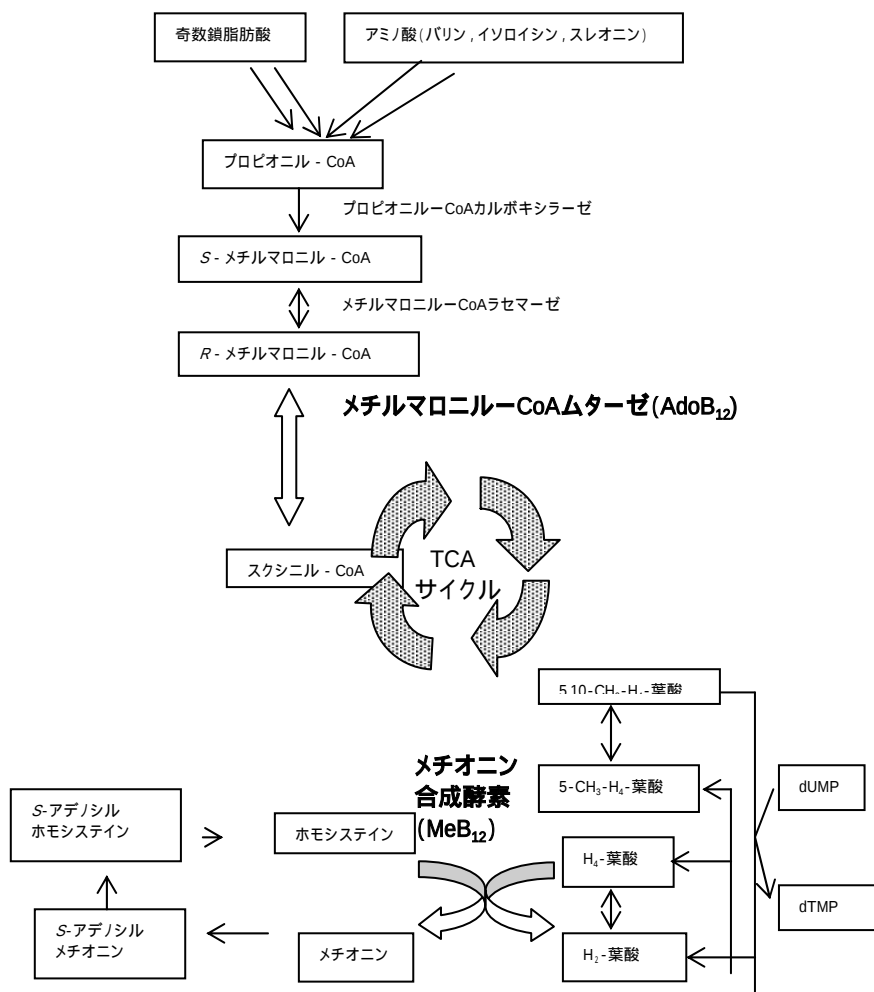


図 - 3 ビタミン B₁₂ の生理作用

10. ビタミン B₁₂ 欠乏症

B₁₂ 欠乏症は悪性貧血症である。葉酸欠乏と同様に貧血発症のメカニズムは正常な DNA 合成の阻害である。この結果、赤血球容量が増大し、巨大赤血球や異常な形態の赤血球を生じる。これらの血清学的症状は B₁₂ の投与により完全に回復する。

神経学的合併症は、B₁₂ 欠乏症患者の 75～90% にみられる。神経症は手足の知覚障害や歩行異常を含む運動障害を生じる。神経障害の進行は一般的にゆるやかであるが、B₁₂ の投与後回復するかどうかは、神経症発症の期間により異なる。

表 - 1 にビタミン B₁₂ 欠乏症の発病原因をまとめた。

11. ビタミン B₁₂ 必要量を評価するための指標及び測定方法

1) 血液学的検査：平均赤血球容積 (MCV) は正確に測定できるが、赤血球の長命が 120 日であるために B₁₂ 摂取に対するレスポンスに長時間を要するので、MCV の有効性は限定されている。

表 - 1 ビタミン B₁₂ 欠乏症を生じやすい状態

原因	発病機構
食事性欠乏症	不十分な B ₁₂ 摂取，厳格なベジタリアンで見られる．
悪性貧血症	IF の欠如
胃切除	IF の欠如
萎縮性胃炎	食事タンパク質結合 B ₁₂ の消化ができない． 細菌による B ₁₂ の取込みと変換
小腸での細菌の異常増殖	細菌による B ₁₂ の取込みと変換
回腸下部の疾病および切除	B ₁₂ の吸収ができない．
不十分な脾臓の機能	食事タンパク質結合 B ₁₂ の消化ができない．

2) 血清 B₁₂ 量：血清 B₁₂ 濃度は B₁₂ 摂取と貯蔵の両方を反映している．その最低限界は成人でおよそ 120 ~ 180 pmol/L (170 ~ 250 pg/mL) 程度と考えられているが，分析に用いる方法や機器により一定でない．欠乏症が進行するとき，組織に貯蔵された B₁₂ が血中に供給されることで血清 B₁₂ 値は一定に保たれると考えられる．そのため，カットオフ値以上の血清 B₁₂ 値が必ずしも適切な B₁₂ 状態を示しているとは限らない．

3) 血清（血漿）メチルマロン酸量：血清メチルマロン酸（MMA）に関する基準値は 73 から 271 nmol/L である．B₁₂ が欠乏するとき血清中の MMA 濃度は上昇する．血清 MMA 濃度は B₁₂ 欠乏症に非常に特異的であるので，B₁₂ の栄養状態を示すよりよい指標となる．しかし，平均必要量の基礎となるような B₁₂ 摂取と MMA 濃度の関係を直接に調べた研究がない．また，測定法の改良が顕著であるので古い研究からの血清 MMA 値は最近得られた MMA 値と比較できない可能性もある．

4) 血清（血漿）ホモシステイン量：血清（血漿）ホモシステイン定量法は種々開発されているが，葉酸あるいは B₆（あるいは両方）の不足もまた血清（血漿）ホモシステイン濃度を上昇させることから，この指標は特異性が低く，平均必要量を策定するのに有効な指標とならない．

5) 血清ホロトランスコバラミン 量：3 種の血清 B₁₂ 結合タンパク質の中で TCH は標的細胞へ受容体を介しての B₁₂ の取込みに関与している．しかし，血清 B₁₂ の 10 ~ 20% のみが TC -B₁₂ 複合体として存在しており，この画分をホロ TC と呼び，最も感度のよい体内 B₁₂ 状態の指標であることが認識されつつある．最近，ホロ TC 量の信頼できる測定法が開発されたが，臨床応用されるにはまだかなりの時間を要する．

1.2. 平均必要量・所要量

成人のための平均必要量を導き出すための単一の指標はなく，一般的に次のような方法適正な血清学的状態（正常なヘモグロビン値，正常な MCV，正常な網状赤血球反応）を維持するために必要な B₁₂ 量を決定する方法，適正な血清 B₁₂ 値と MMA 値を維持するに必要な食事の B₁₂ 摂取量を評価する方法，体内貯蔵を維持するのに必要な B₁₂ 量を評価する方法などが考えられる．

米国の食事摂取基準では信頼できるデータが唯一存在する方法が平均必要量を導き出す方法に選ばれた．米国食事摂取基準の算定方法と結果がわが国の第六次改定食事摂取基準で採用されている．

血清学的状態と血清 B₁₂ 値の維持

米国食事摂取基準では適正な血清 B₁₂ 量を 150 pmol/L (200 pg/mL) 以上とし，悪性貧血患者に B₁₂ を 0.25 ~ 10 μg / 日で筋肉内投与した結果，1.5 μg / 日が悪性貧血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 B₁₂ 量と推定している．米国食事摂取基準ではこの B₁₂ 量（1.5 μg / 日）から悪性貧血患者は胆汁中に含まれる多量の B₁₂ 量を再吸収することができないため，その損失量（0.5 μg / 日）を差し引き，正常な腸管吸収能力を有した健康な成人における生体利用率（50%）で補正することで平均必要量を算定している（表-2）．

表 - 2 悪性貧血患者で得られたデータを用いたビタミンB₁₂必要量の算定方法

悪性貧血症患者を正常に保つために必要な平均的な筋肉内ビタミンB ₁₂ 投与量	=
1.5μg/日	
胆汁中のビタミンB ₁₂ を再吸収できないことによる損失量を引く	= - 0.5μg/日
小計：正常人の吸収されたビタミンB ₁₂ の必要量	= 1.0μg/日
生体利用率（吸収率50%）を補正	= ÷0.5
正常人の食物からのビタミンB ₁₂ の必要量（EAR）	=
2.0μg/日	
所要量（RDA）= EAR X 1.2	= 2.4μg/日

血清 MMA 値の維持

機能的な体内 B₁₂ 状態の指標として血清 MMA 量は、上述 の指標よりも敏感であるが、B₁₂ 摂取量と血清 MMA 量に関する研究が不足しているため平均必要量の策定には利用できない。

体内 B₁₂ 貯蔵量の維持

体内 B₁₂ 貯蔵量の量にかかわらず、1 日あたりその B₁₂ 貯蔵量の 0.1 から 0.2% が消失する。すなわち、B₁₂ 貯蔵量 3.0mg の人は 3 ~ 6μg を毎日排泄することになり、B₁₂ はかなり多量に体外に排泄させる。健康な成人の平均の B₁₂ 貯蔵量は約 2 ~ 3mg と報告されているが、健康を維持するためにどれほどの体内 B₁₂ 貯蔵量が必要なのか詳細な知見はない。米国食事摂取基準では長期的に不十分な B₁₂ の摂取や吸収不全があっても体内に多量に貯蔵された B₁₂ から補充することができるとしている。しかし、一般的に正常状態で 1 日あたりの B₁₂ の出納が負になることは好ましいことではないと考えられる。体内 B₁₂ 貯蔵量を 3.0mg とし、その 0.1 ~ 0.2% が代謝・排泄され、さらに腸管循環や消化吸収率などを考慮すると B₁₂ の出納バランスを保つためには、約 4.8μg / 日の B₁₂ を食物から摂取する必要があると推定される（図 4）。食事 1 回あたり IF の B₁₂ 飽和量は、およそ 1.5 ~ 2.0μg と推定されており、1 日 3 回の食事からおよそ 4.5 ~ 6.0μg / 日の B₁₂ を吸収することができる。

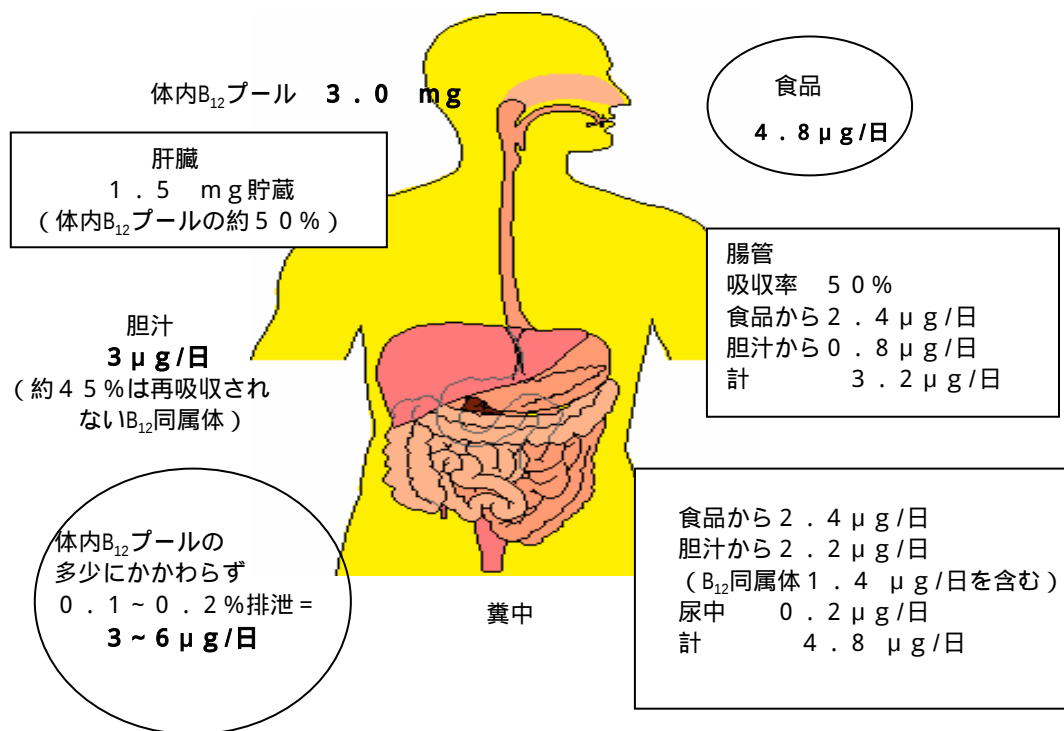


図 - 4 種々のデータから推定されるのビタミンB₁₂の出納バランス

その他

DNA の損傷率の増加は発癌の危険性の増加と老化の促進に関係が深いことが示されているためゲノムの損傷や異数性を防ぐことは微量栄養素の新しい所要量を策定するための1つの重要なパラメーターであるとしてゲノム安定性を指標とした B_{12} 所要量の策定方法が提唱されている。米国食事摂取基準で用いている悪性貧血症予防のための最低血清中 B_{12} レベル[150 pmol/L(203 pg/mL)]は、ゲノム安定性の指標(リンパ球の微小核インデックス)の最低レベル[300 pmol/L (406 pg/mL)]のおよそ半分であり、ゲノム安定性を指標とすると最低 7 μ g/日の B_{12} 摂取が必要であると報告している。

13. ビタミン B_{12} 必要量に及ぼす加齢の影響

年齢が増加するとともに胃酸の減少、萎縮性胃炎の発症、細菌の異常繁殖、 B_{12} 結合タンパク質の機能的・構造的損傷、肝臓 B_{12} 貯蔵量の不足のため生体内の B_{12} レベルが低下する。高齢者において重症の萎縮性胃炎に患っている者ほど血清 B_{12} 量は低値を示す傾向であり、高齢者のおよそ 10～30%が萎縮性胃炎であると報告されている。また、ヘリコバクター・ピロリの感染により誘導される萎縮性胃炎と食事由来 B_{12} 吸収不全の関係も報告されている。

悪性貧血症でなく低血清 B_{12} 値を示すほとんどの者や神経障害を呈する者の 60%は、食品タンパク質へ結合した B_{12} の吸収不全(食品タンパク質結合 B_{12} 吸収不全)である。

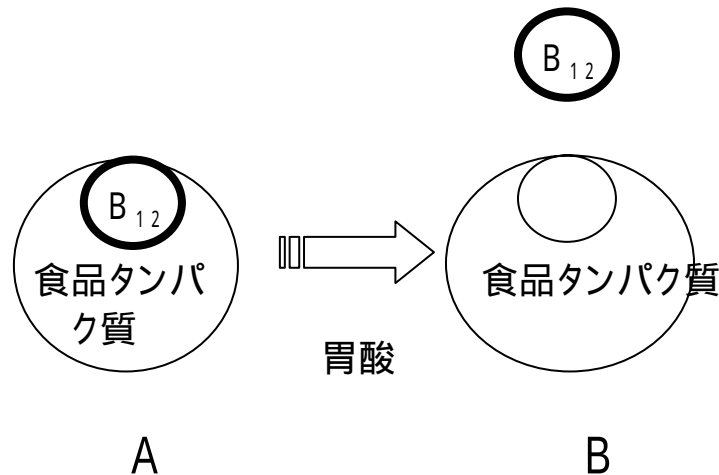


図3 食品タンパク質と結合したビタミン B_{12} の胃酸による遊離

A: 食品タンパク質結合性 B_{12} 吸収不全

B: 食品タンパク質から B_{12} の遊離(吸収可能)

14. 熟年からのビタミン B_{12} 吸収障害

50歳以上の人の10～30%は胃酸分泌の低い萎縮性胃炎を患っており、食品からの B_{12} の生体利用率(吸収率)が減少していると推測される。食品中の B_{12} の吸収率50%はこの年齢集団には適応できないので、平均必要量は第六次改定食事摂取基準で策定された 2.0 μ g/日よりも高くなると考えられる。しかし、萎縮性胃炎を患っている集団の B_{12} の吸収率をどのように補正し、平均必要量に反映しうるかについての情報がない。一方、結晶 B_{12} の吸収率は萎縮性胃炎患者においても減少しないので、 B_{12} の食事起原として B_{12} 強化食品や B_{12} を含むサプリメント(およびその両方)を利用すれば若い成人集団と同じ平均必要量と所要量にすることができる。米国食事摂取基準では所要量のほとんどを B_{12} 強化食品あるいは B_{12} を含むサプリメントから摂取することを推奨している。

15. 許容上限摂取量

健常者において食物およびサプリメントからの過剰な B_{12} 摂取に伴う悪影響はない。定期的

な B_{12} の大量投与は悪性貧血症の一般的な治療方法であり，悪性貧血患者に大量（1～5 mg）の B_{12} を定期的に非経口投与しても過剰害は生じない．また，大量に経口投与された場合でも投与 B_{12} 量の数パーセントが腸管から吸収されるのみである．以上のことは B_{12} が明らかに低毒性であることを示している．

“ビタミンC”―多様な働きから所要量まで―

近畿大学 農学部 食品栄養学科

重岡 成, 武田 徹, 村上 恵

1. はじめに

1970 年ポーリング博士は風邪の予防のためにビタミン C をグラム単位で摂取することが効果的であるという画期的な発表を行った。それ以来、ビタミン C が見直され、医学、薬学、食物学、栄養学などの領域で、新しい観点から研究が行われてきた。その結果、ビタミン C の多様な生理・薬理作用が明らかになってきているが、一方でヒトの健康を維持するためにはどれだけのビタミン C を摂取すればよいのか、ということについては明確な回答が得られていないのも事実である。本講演では、ビタミン C の特性、基本的な役割 生理・薬理作用 について概説し、我々がより健康な生活をするために、どれだけのビタミン C をどのような形で摂取するのが良いのかについて考えてみたい。

2. ビタミン C (VC) とは

セント-ジェルジ博士(1928 年)がウシ副腎から新しい糖類様物質を結晶状に分離し、ヘキサロン酸と命名した。ほとんど同じ時期にキング博士らによってレモンから分離された VC と確認された。VC の常用名はアスコルビン酸 (L-ascorbic acid, AsA) であるが、これは抗壊血病効果をもつ酸、すなわち抗 (anti-)、壊血病の (scurbutic)、酸 / 因子 (acid) に由来する。生体内では、VC のほとんどは還元型 AsA であるが、一部酸化型 AsA (デヒドロアスコルビン酸, DAsA) として存在する。VC は酸味を有する無色の結晶で、水、アルコールにもよく溶けるが、エーテルやベンゼンなどの有機溶媒には不溶である。VC は酸性では比較的安定であるが、アルカリでは容易に酸化される。VC の酸化は二段階で進む。一電子が引き抜かれモノデヒドロ AsA (MDAsA) になり、この中間体は二分子の不均化反応により AsA と DAsA になる。VC が効率的に生理機能を発現するためには、再還元系が必要となる。MDAsA は NAD(P)H を電子供与体とする MDAsA 還元酵素により、DAsA はグルタチオンを利用する還元酵素により再還元される (図 1)。

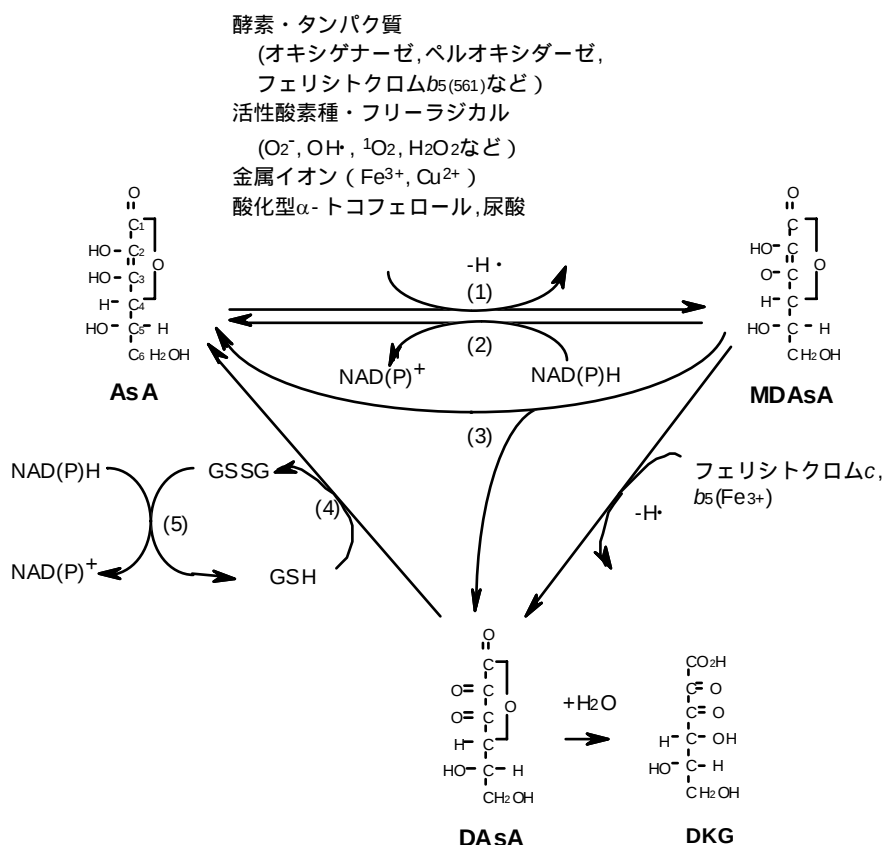


図1. ビタミンC (アスコルビン酸) の酸化還元系

(1) アスコルビン酸酸化系, (2) MDAsA還元酵素, (3) 不均化反応 (2分子),
(4) DAsA還元酵素, (5) グルタチオン還元酵素

AsA, 還元型アスコルビン酸; MDAsA, モノデヒドロアスコルビン酸; DAsA,
デヒドロアスコルビン酸; DKG, 2,3-ジケト-L-グルロン酸; GSH, 還元型グルタチ
オン; GSSG, 酸化型グルタチオン

重岡 成: ビタミンの事典より (1996)

3. どのようにして分析するのか (表1)

生物試料中のVCの定量には, 一般的に分光光度法やクロマトグラフ法が使わ
れている. 近年では, 特に白血球中のVC定量などに高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)が
頻繁に利用されている. この方法は感度が高く, 試料が少量でも測定できる. しかし, 分光光
度法においても微量定量化により, HPLC法と同様な感度と特異性を有することが可能となっ
てきている. 分光光度法では, 銅などの酸化剤を用いて総VCをDAsAやジケトグルロン酸に変
化させ, その後ジニトロフェニルヒドラジン(DNP)との反応により, 生成する赤橙色のヒドラ
ゾン(濃硫酸中の転移反応により520nmに吸収極大をもつ)を定量する方法が広く用いられて
いる. 日本標準食品成分表では, この生成物をHPLCによって分離定量し, 総VC量として示
している. 還元型AsAとDAsAを区別するためには, 還元型の酸化を省いてDAsAだけを測
定し, 還元型AsAは差し引きでもとめる. また, AsAがジクロロインドフェノール(DCIP)を
還元し, 色が消失して520nmの吸収が減少することを利用した簡便な方法もある. さらに, 分
光光度法としてアスコルビン酸オキシダーゼによる定量がある. この方法は, アスコルビン酸
オキシダーゼのAsAに対する特異性の高さ, VCの265nmでの吸収極大(pH7.4~7.6), さら
には試料中の夾雑物の影響を受けにくいことを利用したものである. その他検出には蛍光法も
用いられている. HPLC法によって分離されたAsAの検出には, 一般的に紫外吸収や電気化学
的特性が用いられている. 多くのHPLC法では直接DAsAを測定できないため, カラムでの分
離前後にジチオスレイトール(DTT)かフェニレンジアミンで還元する. 今回我々は, 試料をDTT

で還元した後，HPLC—紫外吸収で分離し，総 VC 量として定量した．この方法は電気化学的検出法とも結果の整合性がよく，迅速かつ高感度に検出できる方法である．

表 1. ビタミン C 定量法

測定法	感度	試料容量(μl)	AsA 特異性	対象
DCPI 法	>34 nmol	600-4000	No	食品
α,α'-ジピリジル法	>400 pmol	5-5000	No	食品，血漿
DNP 法	>3 nmol	500-4000	No	食品
アスコルビン酸 オキシダーゼ法	>3 pmol	10-400	Yes	食品，血漿，植物
HPLC 法 (UV)	>50 pmol	5-450	Yes	血漿，尿，食品(野菜)
HPLC 法 (EC)				
Amperometric	>10 pmol	2- 50	Yes	食品(肉製品)，血漿
Coulometric		>0.1 pmol	5-100	Yes 食品，血漿
HPLC法 (DNP)		>0.1 nmol	10-100	Yes 食品，血漿
HPLC法 (蛍光)				Yes 食品

Washko, P. W. et al : Anal. Biochem. (1992) より一部改変

4. なぜヒトは VC を生合成できないのか

ヒトなどの霊長類とモルモットなどを除く動物，植物および藻類などの光合成生物は VC を生合成できる．動物ではブドウ糖 (D-グルコース) を初発物質として，L-グルノ- γ -ラクトン酸化酵素が最終段階を触媒する経路により VC が生合成される．一方，植物では動物の生合成経路とは異なる経路や類似の経路で VC が生合成されると考えられているが，不明瞭な点も多く残されている．ヒト，霊長類とモルモットは L-グルノ- γ -ラクトン酸化酵素が欠損しているために VC を合成できない．興味あることに，ラット，ウサギ，イヌなどの肝臓での VC の一日の合成能力を，ヒト体重 60kg おきかえて推定するとなんと数 g となる．

5. VC の多様な働き —生理・薬理作用—

VC の生理機能については，欠乏症である壊血病を防ぐという古くからよく知られた機能以外に，多様な機能があることがわかってきた．生理作用だけでなく，必要量をこえて VC を摂取したときに，薬理作用が現れることもわかってきた．以下に VC の生理・薬理作用について述べる．尚，VC の多様な働きの詳細は，村田の著書などを参照されたい．

- 1) 抗酸化作用：酸素分子から発生する様々な活性酸素種 (スーパーオキシド： O_2^- ，ヒドロキシラジカル： $OH\cdot$ ，過酸化水素： H_2O_2 ，一重項酸素： 1O_2) がもたらす酸素毒は癌や虚血性疾患など多くの成人病の発生要因といわれている．VC は水相で生成する活性酸素種の強力な消去剤として機能する．ヒト血漿には VC 以外に様々な抗酸化成分が存在するが，VC は水相に生成した活性酸素種に対して最初に作用し，それらを迅速に消去する (図 2)．このことにより，活性酸素種による脂質相の過酸化は抑えられる．また，血漿リボタンパク質中ではビタミン E が活性酸素種の消去に作用しているが，その際に生成するビタミン E ラジカルを元のビタミン E に再生するために VC は機能している．

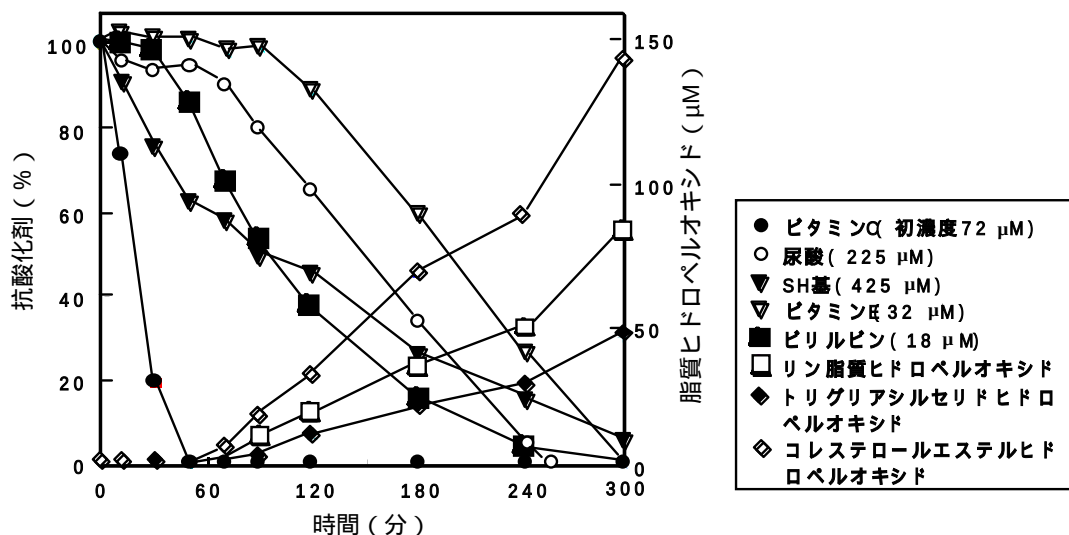


図2. ヒト血漿を水溶性ラジカル発生剤に曝露した場合の脂質過酸化と抗酸化剤の減少

Frei, B. et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1988)

- 2) コラーゲンの形成：ヒトの総タンパク質の約 30%を占めるコラーゲンの合成に関与する。コラーゲンが正常な三次構造を形成するために、そのペプチド鎖中に多く含まれるプロリンとリジンが水酸化される必要がある。この水酸化を触媒する酵素(プロリルヒドロキシラーゼ、リジルヒドロキシラーゼ)は鉄イオンを必要とするが、その還元には VC が必要である。
- 3) 生体異物の代謝：大気汚染やタバコの煙、飲料水中のトリハロメタン、薬剤、化学的合成の添加物、残留農薬など体内に取込まれた有害異物はシトクローム P450 という酵素で解毒/代謝される。VC は肝臓のシトクローム P450 活性の維持に重要な役割を果たしている。
- 4) カルニチン合成：カルニチンは脂肪酸のβ-酸化に必須の成分であるが、VC は、カルニチンがリジンから生合成される過程の2つの水酸化酵素のコファクターとして必要である。
- 5) コレステロール代謝：実験動物では、コレステロールからの胆汁酸合成に VC が必要である。
- 6) アミノ酸、ホルモンの代謝：副腎髄質や神経組織でチロシンからノルアドレナリンが生成される過程に関与するドーパミンヒドロキシラーゼに VC が必要である。
- 7) 鉄の吸収：VC は鉄イオンを2価に保つことで小腸での吸収を促進する。
- 8) ニトロソアミンの生成抑制：消化管内で VC は発癌物質の一つであるニトロソアミンの生成を強く抑制する。
- 9) 免疫能の増強：健康者に 1000～3000mg の VC を経口投与するか、1000mg の VC を静脈注射すると、末梢血の好中球の運動性および殺菌性が高まる。また、ヒトのマクロファージの培養に VC を添加すると、運動性が亢進する。疫学的研究により、VC 不足状態では免疫能が低下し、感染に対する抵抗力が低下することが明らかになっている。
- 10) 抗腫瘍作用：一般的に食事(野菜など)や柑橘類から VC を多く摂取している人は、癌のリスクが低いことが示されている。これら VC による癌予防効果は VC の抗酸化能に起因すると考えられる。実際、口腔周辺の癌、胃癌、肺癌、子宮癌などのリスクの減少に VC 摂取との相関関係が認められている。
- 11) 抗動脈硬化作用：低比重リポタンパク質(LDL)の酸化とその血漿中レベルはアテローム動脈硬化や冠動脈性心疾患の発症に関わっている。VC は in vitro での実験でヒト血漿 LDL を酸素毒による障害から保護する。
- 12) 抗血圧作用：高血圧患者に VC を長期間投与(500mg/日を1～3カ月間投与)すると、有意に血圧が低下した。
- 13) 抗ヒスタミン作用：VC はアレルギーの原因物質であるヒスタミンを非酵素的に分解する。VC を健康者に2週間2000mg/日投与すると血中ヒスタミン濃度が30～40%低下する。
- 14) 他に、VC は白内障など糖尿病の合併症の予防効果などを持つことが明らかになっている。

6. 欠乏および潜在的欠乏症

VC の栄養状態を知るのにその作用について調べることは余り有効ではなく，一般的には血漿や白血球中の VC 濃度が判定に利用される．すなわち，血漿 VC 濃度が 0.2mg/dL では VC 欠乏を示し，その濃度が 0.2～0.5mg/dL では潜在的欠乏状態を意味する．VC の生理作用の項でも述べたように，VC 欠乏症で代表的なのは壊血病である．壊血病の特徴的な症状は，皮下，歯肉，筋肉の出血，下肢の浮腫，ニューロパシーおよび脳の出血である．

7. 現在の栄養所要量

1) 第六次改定 日本人の栄養所要量

今回の第六次改定で，VC の栄養所要量はこれまでの 2 倍量の 100mg となった（図 3）．今回の改定のなかでも，大変革といえる．

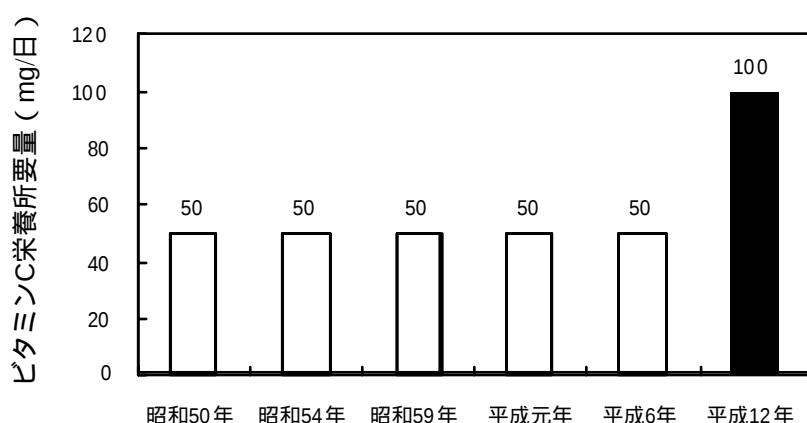


図3. ビタミンC の栄養所要量の変遷

健康・栄養情報研究会編：第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準（1999）

これまでの栄養所要量の考え方は「欠乏症に対する対策」が主であり，VC に関しても，欠乏症を防ぐ量に安全率を乗じたものであった．今回の改定では，「欠乏症に対する対策」に加え，「健康の維持増進，生活習慣病の予防」までを考慮していることが特徴である．そのため，従来の「推奨栄養所要量」という考え方に「適正摂取量」も取り入れられ，「食事摂取基準」という概念が導入された．

したがって，今回の改定では，平均必要量（EAR）の分かっているものについて，RDA は上記の式より算出される．

VC の場合は，この平均必要量（EAR）が分かっていないため，AI（特定の集団においてある一定の栄養状態を維持するのに十分な 1 日の摂取量）を所要量とみなせると考えられた．すなわち AI は，「血漿 VC 濃度を 0.7mg/dL 以上維持する摂取量」であり，各種栄養調査の文献

平均必要量 A (EAR)	特定の集団における 50% の人が必要量を満たすと推定される 1 日の摂取量
栄養所要量 B (RDA)	特定の集団における 97～98% の人が 1 日の栄養必要量を満たすのに十分な摂取量 (= 平均必要量+2×標準偏差)
栄養所要量 B' (AI)	特定の集団においてある一定の栄養状態を維持するのに十分な 1 日の摂取量
許容上限摂取量 C (UL)	特定の集団においてほとんどすべての人に健康上悪影響を及ぼす危険のない栄養素の 1 日の最大限摂取量．

値より，血漿 VC 濃度を 0.7mg/dL 以上の基準値を保つのに十分な VC 量は 1 日 100mg とみなされ，この値を成人の所要量とした．乳児は母乳から摂取する 40mg とし，幼児／青少年期は各年代の基準体重をもとに算出した（45-90mg）．妊婦への付加量は 10mg，授乳婦への付加量は 40mg とした．

しかし、日本人の栄養所要量でありながら、それを決定するための日本人のデータが不足しているために、その文献はほとんど海外のものである。真の EAR を求めなければ、真の VC の栄養所要量を策定することはできない。したがって、われわれの今後の課題はここにあると思われる。

2) 諸外国の栄養所要量

諸外国の栄養所要量は、40～100mg と実に様々である（図4）。国によっては何年も改定されていない。この所要量の違いは、各国の所要量に対する考え方の違いや野菜や果物の需要量と供給量の違いなどによる。

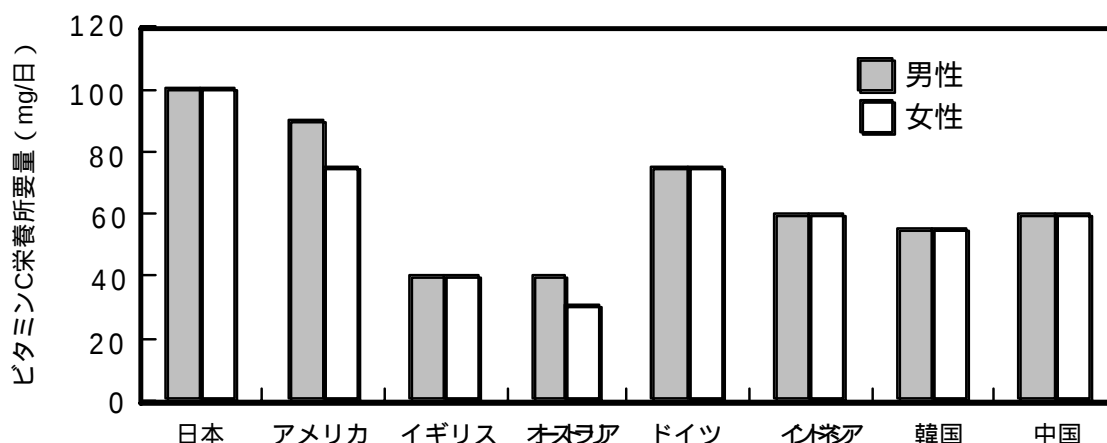


図4. 諸外国のビタミンCの栄養所要量（成人）

健康・栄養情報研究会編：第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準（1999）

3) アメリカの栄養所要量（食事摂取基準）

今回の日本の改定は、アメリカの食事摂取基準という考え方にならったものである。アメリカでの VC の栄養所要量は、推定平均必要量より算出されている。成人の推定平均必要量は、Levin らの報告（1996, 2001）をもとに、男性で 75mg/日、女性で 60mg/日とされた（図5）。この量は、白血球中の VC 量が最大値の 80% になるときの量であり、かつ抗酸化作用を確保する量という考え方によって決められた。男女差は、体重差を考慮したものである。この推定平均必要量に 120% を乗じて、栄養所要量とした。

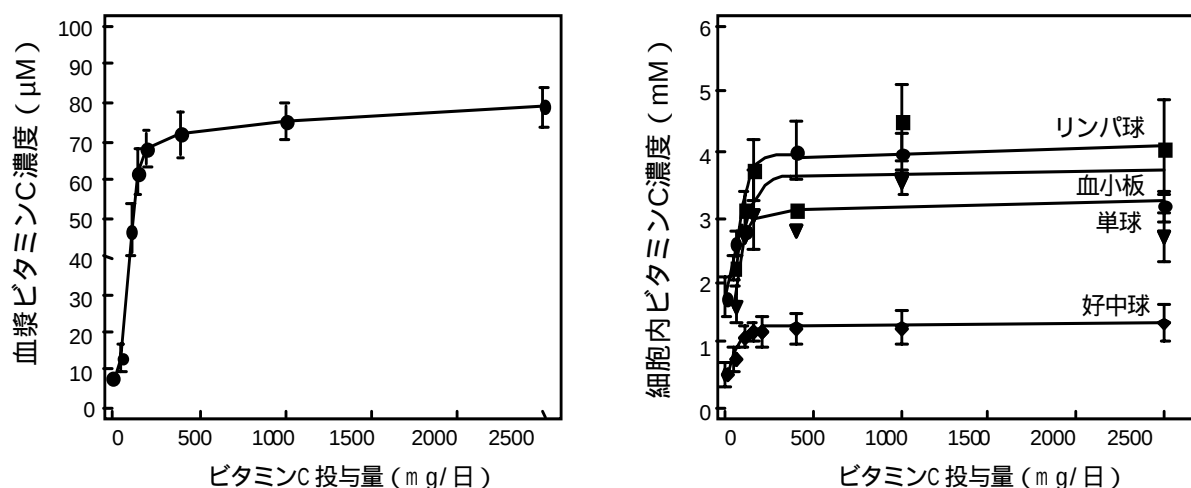


図5. ビタミンC 投与が血漿および血液中細胞内ビタミンC 量に及ぼす影響

Levine, M. et al : Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1996, 2001)

また、アメリカの場合は許容上限摂取量が成人で 2000mg/日と決められている。この量は、1 日 3000mg 以上の多量摂取で 10～30%の人に下痢や腹痛が見られ、この消化管への影響があることに基づいたものである。

8. ビタミンCをどれだけ摂れば良いか

1) 必要量とは

ビタミンの栄養所要量を策定するに当たり、真の必要量を定めることが重要であることは言うまでもない。必要量とは、食事として食べ物を摂取した場合に、消化されて吸収される栄養素の最小量で、一定の栄養状態を維持するために必要な量である。すなわち、この量は必ず食物から摂らなければいけない量である。VC の必要量を知るということは、VC が体の中で、十分な機能を発揮できる最小量を知ることである。必要量に関しては、これまでアメリカをはじめ諸外国でも様々な議論が展開されている。実際、VC の必要量に関しては、1 日 100mg 以上とする研究結果も多く示されている。しかし、我国では、日本人の VC 必要量に関する詳細なデータが不足しているのが現状である。必要量を明らかにするには、血漿や白血球の VC 濃度、尿中への VC 排泄量などの測定が必要である。なぜなら、そのデータは VC の吸収、排泄、プールサイズ、生体内利用効率を知る手がかりとなるからである。さらに、妊娠、授乳、加齢・老化、喫煙、ストレスなどの生活環境や、感染、癌などの種々の疾病が VC 必要量に及ぼす影響などについても検討が必要である。この状況において、我々日本人にとって、多様な VC の生理作用が十分発揮できる必要量を知るためのデータ作りは、これからの VC 所要量の策定のための重要かつ早急な課題であると考えられる。したがって、以下のようなヒューマンスタディはまさに、日本人による、日本人のための基盤作りである。2) ヒューマンスタディについて

現在我々が進めているヒューマンスタディは、ヒトを対象に水溶性ビタミン必要量に関する実験的検討を実施し、所要量策定のための実験的資料を作成することを目的とする。まず、所要量の妥当性を調べるために、食事摂取基準通りの栄養素を摂取した時の水溶性ビタミンの血液中と尿中の値を調べた。被験者（男女共）は 1 日 100 あるいは 150mg の VC を 3 回に分けて摂取した。他の栄養素についても、同様に摂取した。実験期間は 8 日間、被験者は健康な 18 歳～22 歳の男・女子学生各 10 名で、この間一定の食事・行動スケジュールに従って生活した。なお、女子学生は 3 月、男子学生は 8 月に行った。血液採取は、実験開始 1, 3, 5, 8 日目の朝食前に行った。尿の採取は毎回行い、朝 8 時 30 分から翌朝の 8 時 30 分までを 1 日尿として蓄尿した。なお、実験開始 7 日目の 8 時 30 分～8 日目の 8 時 30 分までの尿は、ビタミン排泄の日内変動を調べるために、分割尿採取を行った。これらの血液・尿を使用して、VC の測定を行った。結果については講演の中で述べる。

3) わが国での VC 摂取量の状況

多くの生理作用をもつ VC が必須の栄養素であることは古くから知られているが，所要量が 100mg/日と改定された現在でも，健康を維持・増進するための真の VC 必要量，所要量を生化学的，栄養学および疫学的側面から詳しく研究することは重要である．その中でも，食事から如何に効率良く上手に VC を摂取するかを考えることは大切である．実際に我々が摂取している VC 量について，国民栄養調査の年次推移を示した（図 6）．全国平均では，ここ数年 125mg 前後を推移し，栄養所要量を充足している．

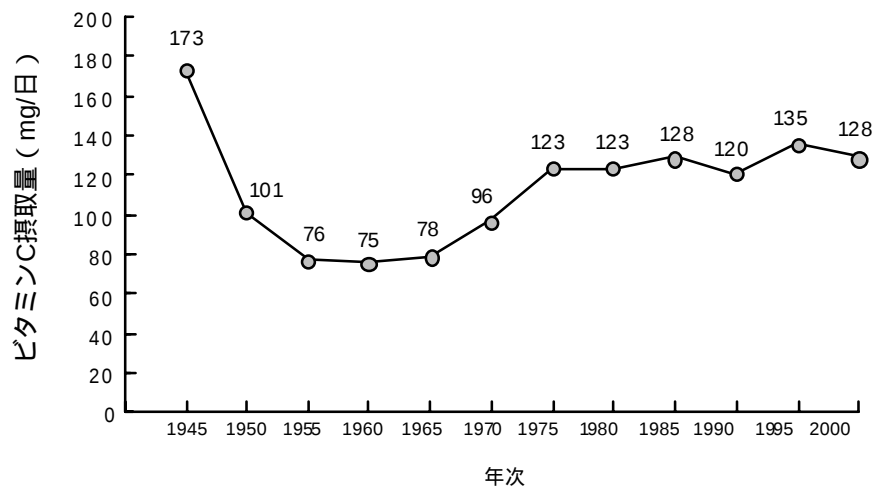


図6. ビタミンC 摂取量の年次推移

健康・栄養情報研究会 編：国民栄養の現状 平成12年厚生労働省国民栄養調査結果（2001）

一人世帯で見た場合の VC の摂取量（平成 12 年度国民栄養調査）を示した（図 7）．全国平均では所要量を満たしているものの，一人世帯の 20～30 歳代の特に男性で所要量を満たしていないことが明らかとなっている．特に 20 歳代では，他の栄養素についても所要量を満たしていない傾向があった．この結果より，一人世帯に限らず，VC の摂取量が実際に所要量を充足しているかどうかは疑問である．

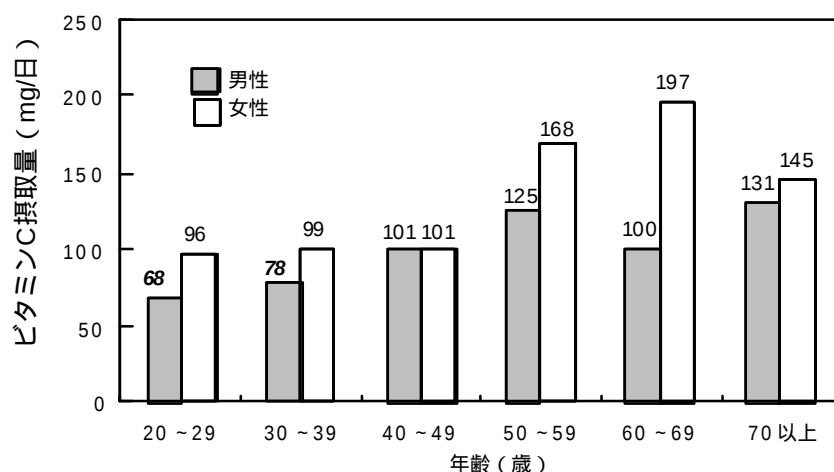


図7. 一人世帯の年齢別ビタミンC摂取量

健康・栄養情報研究会 編：国民栄養の現状 平成12年厚生労働省国民栄養調査結果（2001）

9. ビタミンCをどのようにして摂るか

1) VC を多く含む食品

VC を多く含む食品は、いも類、野菜類、および果実類である。日本食品成分表では、可食部 100g あたりの成分値が示されており、それらの食品に VC が多く含まれていることを確認できる。果実類は、ほとんどの場合、生で食することから、良い給源となる。しかし、実際に我々はすべての食品を 100g 単位で食べているわけではない。たとえば、パセリの VC 含量が高いとしても、生で 100g 食べる人はまずいないだろう。そこで、いつも食べる量すなわち常用量で考えることが必要である（表 2）。

2) 調理による VC の損失

一般的に調理によるビタミンの損失は VC の場合、平均 50% と見積もられている。実際ゆでた場合、その損失率は 40～60% となっている。しかしながら、ゆで汁へ流出した VC がゆで汁中に残存しているという報告もある。また、油いための場合、ほぼ 100% 近くの VC が残存していることから、必ずしも調理により損失するとは限らない。さらに、食品は様々な成分の複合系であり、他の成分により保護されている可能性も考えられる。

表2. 常用量による食品中のビタミンC含量

	1人分 (g)	ビタミンC 含量 (mg)	備 考
にがうり（油炒め）	50	38	付け合わせ
ブロッコリー（ゆで）	50	27	
青ピーマン（油炒め）	30	24	
和種なばな（ゆで）	50	22	浸し
さつまいも（焼き）	80	18	焼きいも
赤ピーマン（生）	10	17	サラダ
小松菜（ゆで）	60	13	浸し
いちご	80	50	小8粒
柿	70	49	中1/2個
ネーブル	80	48	小1個
キーウイフルーツ	60	41	中1個
グレープフルーツ	100	36	中1/2個
うんしゅうみかん	80	28	中1個

臨床栄養総合技術研究会 編：常用量目安 食品成分早見表（2001）

3) 栄養補助食品（サプリメント）からの VC 供給

近年の規制緩和と保健機能食品制度の発足により、栄養補助食品（サプリメント）はスーパーやコンビニでも購入できるようになった。サプリメントの定義は諸説ありいまだ明らかではないが、広くはカプセルや錠剤の形状のものから、ドリンク剤、その他健康食品までを含んでいる。しかし、一般的な認識としては、栄養機能食品と健康食品のなかでカプセルや錠剤の形状のものを指している。名称及び分類は次の通りである。

< 名称及び分類 >

医薬品 (医薬部外品を含む)	保健機能食品		一般食品 (いわゆる健康食品 を含む)
	特定保健用食品 (個別許可型)	栄養機能食品 (規格基準型)	

これまでの様々な調査結果より，VC を主成分とする栄養補助食品（サプリメント）の利用者は他の栄養補助食品の利用者に比べ，多いことが報告されている．

普通の食事による VC の過剰摂取は考えにくい，栄養補助食品（サプリメント）の利用による過剰摂取は十分起こり得る．これまで，VC 過剰摂取による毒性の報告はほとんどない．過剰な VC 摂取による副作用の可能性として，尿路シュウ酸結石の形成が取り上げられた．しかし，Levin らは健康なヒトを対照にした実験で 1 日 1000mg までの VC の経口あるいは非経口投与は尿中シュウ酸排泄量に影響しないことを証明した．一方最近，VC が遺伝子を損傷する物質を生成するという報告がなされた．この反応が生体内で起こるかどうかは不明であるが，過剰な VC 摂取による生体への影響については，今後の研究成果を待たなければならない．

現在，VC を含む栄養補助食品（サプリメント）は，様々なものが市販されている．ある一定の規格で製造されている栄養機能食品には，決められた表示があるため，購入の際の参考にされたい．また，栄養機能食品の場合，上限・下限値が設定されており，VC では，上限 1000mg，下限 35mg と決められている．

栄養補助食品（サプリメント）は，あくまでも補助的に使用するものであり，栄養補助食品を摂取していれば，栄養素が充足されているわけではないことを十分理解するべきである．栄養摂取の基本は食事であることを忘れないでほしい．

10. おわりに

VC は欠乏症である壊血病を予防・治療するだけでなく，多様な生理・薬理作用を持つことを述べた．また，これらの作用が健康の維持・増進，生活習慣病あるいは多くの疾患の予防に関わっていることを示した．しかし，重要なのは多様な生理・薬理作用を生体で十分に発現させるための VC の必要量である．特にヒトは VC を生合成することができないため，食物から如何に効率良く適切な量を摂るべきか，が重要である．第六次改定で日本人の VC 栄養所要量は 100mg となったが，これを策定するにあたり日本人の VC 必要量に関する資料が乏しいことから，アメリカなど諸外国のデータが参考にされた．今後，ヒューマンスタディを通じて日本人のための VC 必要量に関するデータを注意深く検討し，様々な生活環境（摂取量の違いによる変化，年齢の違いや性差，季節差，喫煙者に対する対応など）を考慮したうえで，日本人の VC 栄養所要量が 100mg/日で本当に良いのか？を考察する必要がある．

また，それと併せて日本人が食事から如何に上手に VC を摂取するかも大切な検討課題である．21 世紀の国民健康作り運動「健康日本 21」では，野菜摂取目標値を 350g/日としている．生で 350g の野菜を食べることは困難であるが，ゆでたり，炒めたりと調理で工夫すると，生食の 3～5 倍を摂取することは容易である．今後，からだに必要な VC を摂取するために，栄養補助食品（サプリメント）に頼ることなく，食事から摂取することを基本として，野菜類に含まれる VC の調理による損失率なども十分考慮した正しい食生活を行うことを提案していかなければならない．

以下に VC に関する総説，単行本，報告書，文献（図表に用いたもの）など中心に参考資料として記載する．

1. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. The National Academic Press, 95-185, 2000
2. Englard, S., Seifter, S. : Ann. Rev. Nutr. 6, 365-406, 1986
3. Frei, R., Stocker, R., Ames, B. N. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85, 9748-9752, 1988
4. Lee, S. H., Oe, T., Blair, I. A. : Science 292, 2083-2086, 2001
5. Levine, M., Conry-Cantilena, C., Wang, Y., Welch, R. W., Washko, P. W., Dhariwal, K. R., Park, J. B., Lazarev, A., Graumlich, J., King, J., Cantilena, L. R. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 3704-3709, 1996

6. Levine, M., Wang, Y., Padayatty, S. J., Morrow, J. : Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 9842-9846, 2001
7. Walmsley, A. R., Batten, M. R., Lad, U., Bulleid, N. J. : J. Biol. Chem. 274, 14884-12892, 1999
8. Washko, P. W., Welch, R. W., Dhariwal, K. R., Wang, Y., Levine, M. : Anal. Biochem. 204, 1-14, 1992
9. 科学技術庁資源調査会編：五訂 日本標準食品成分表 大蔵省印刷局 2000
10. 健康・栄養情報研究会編：第六次改定 日本人の栄養所要量－食事摂取基準 第一出版 1999
11. 重岡 成：ビタミン C，ビタミンの事典，朝倉書店 354-388，1996
12. 新開発食品保健研究会編：Q&A 保険機能食品制度の手引き 新日本法規 2002
13. 日本栄養士会編：健康日本 21「健康日本 21 と栄養士活動」第一出版 2001
14. 藤原葉子，大塚 恵，渭原 博，伊藤信吾，藤崎 誠，猪俣美智子，苫米地幸之助，小高 要，五十嵐 脩，奥田邦雄，美濃 眞，千畑一郎，橋詰直孝，糸川嘉則：日本栄養・食糧学会誌， 54, 41-44，2001
15. 村田 晃：新ビタミン C と健康～21 世紀のヘルスケア～ 共立出版 1999