

平成 17 年度厚生労働科学研究費（循環器疾患等総合研究事業）
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究
主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

V. 講演会の報告書

1. 日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する研究 —第 1 回講演会— ビタミンと健康

分担研究者 田中清 京都女子大学 教授
研究協力者 木戸詔子 京都女子大学 教授

ビタミンと健康

9 月 10 日（土） 午後 2 時～6 時

京都女子大学 C 校舎 5 階 C501 教室

プログラム

ビタミンの概略（2:00～2:30）

① 新しい食事摂取基準～ビタミン（総論）～ 滋賀県立大学 柴田克己

水溶性ビタミン（2:30～3:45）

② ビタミン B₂ およびビタミン B₆ の健康への関わり 岐阜大学 早川享志

③ ビタミン B₁₂ と健康 高知女子大学 渡邊文雄

④ ビオチンの効能と期待 兵庫県立大学 渡邊敏明

休憩（3:45～4:00）

脂溶性ビタミン（4:00～4:50）

⑤ ビタミン D と骨粗鬆症 神戸薬科大学 岡野登志夫

⑥ 栄養と免疫～ビタミン E と免疫～ 山口県立大学 森口覚

食事摂取基準（4:50～5:15）

⑦ 食事摂取基準の考え方（概要） 国立健康・栄養研究所 佐々木敏

今後の方向性（5:15～5:35）

⑧ これからの食事摂取基準の考え方 柴田克己, 岡野登志夫

質疑応答（5:35～6:00）

日本人の食事摂取基準の策定に関する研究

平成17年度厚生労働科学研究費補助金
 主任研究者：柴田克己（滋賀県立大学）
 分担研究者：佐々木敏（国立健康・栄養研究所）
 福岡伸一（青山学院大学）
 岡野敏夫（神戸薬科大学）
 玉井浩（大阪医科大学）
 森口寛（山口県立大学）
 寺尾純二（徳島大学）
 田中清（京都女子大学）
 早川享志（岐阜大学）
 梅垣敬三（国立健康・栄養研究所）
 渡辺敬明（兵庫県立大学）
 渡辺文雄（高知女子大学）

開催にあたって

・平成17年度～21年度にかけて使用される「日本人の食事摂取基準（2005年度版）」が完成し、すでに全国色々なところで関連する講演会が開催されているところですが、私どもの研究班は、さらに先のことをみこした研究班です。すなわち、2010年に予定されている新たな食事摂取基準の策定に必要な科学的根拠を得ることを目的として発足しました。この研究班は2005年度の改定に関わった者です。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方 -化合物名を明確にした-

ビタミン名の化学名と化学式を書き、数値の重量はどの物質を用いて計算したものが、明確に記載。
 たとえば、「ビタミンB₁は、チアミン塩酸塩（C₁₂H₁₇ClN₄OS・HCl = 337.3）相当量で数値を策定した。」と記載。

チアミンの構造式
 (C₁₂H₁₇N₄OS = 265.3)
 前回の改定ではこの量として策定した。

チアミン塩酸塩の構造式
 (C₁₂H₁₇ClN₄OS・HCl = 337.3)
 今回の改定ではこの量として策定した。

五訂日本食品標準成分表のビタミンB₁の値はチアミン塩酸塩（分子量=337.3）量として記載されている。第六次改定ではチアミン量（分子量=265.3）として策定されていたが、明確に記載されていなかった。そのため、多くの人は成分表の値と第六次の所要量の値を直接比較していた。第六次改定の所要量に337.3/265.3=1.27をかけたものが、チアミン塩酸塩の所要量であった。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方 -生体利用率を考慮-

8種類のB群ビタミンは食品中ではたんぱく質と結合した状態で存在。また、植物性食品では、糖質などと結合した状態でも存在。したがって、吸収される前に消化が必要。この点を考慮して食事摂取基準の数値を策定。

ビタミンB ₁	ビタミンB ₂	ナイアシン	ビタミンB ₆
葉酸	ビタミンB ₁₂	パントテン酸	ビオチン

生体利用率を考慮する必要性

推定平均必要量を設定するための実験は遊離型（サプリメントなど）を負荷したものが多く、一般に食事由来のものは生体利用率が低い。

科学的データの由来
 遊離型のビタミン
 食品由来のビタミン
 通常の摂取方法

ビタミンB₆は75%
 ビタミンB₁₂は50%
 葉酸は50%

食品由来は生体利用率が低い
 消化管での消化・吸収

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方 -乳児（0～5か月）-

乳児（0～5か月）は、母乳を適量摂取している限り、健常に発育する。したがって、ビタミンは目安量(AI)とした。目安量は母乳中のビタミン含量×純乳量から計算。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方
-1~69歳 (EAR設定) -

ビタミンB₁, ビタミンB₂, ナイアシン, ビタミンB₆,
ビタミンB₁₂, 葉酸, ビタミンC, ビタミンA :

推定平均必要量 (EAR) として設定。
欠乏症を予防するという観点から得られた科学的根拠のある年齢区分のデータを基にして、データの無い対象年齢区分のEARを算出。

推奨量 (RDA) は、
水溶性ビタミンはすべて、EAR×1.2,
ビタミンAは、EAR×1.4.

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方
-1~69歳 (AI設定) -

パントテン酸, ビオチン,
ビタミンE, ビタミンD, ビタミンK :

目安量 (AI) として設定。
調査データの無い対象年齢区分は、体重比の0.75乗を用いる式によって外挿。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方
-高齢者 (70歳以上) -

身体活動は15~29歳をピークにして、それ以降の年齢では漸減する。しかし、加齢に伴う消化吸収率の低下などを考慮して、基本的に15~29歳の値と同じとした。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方
-妊婦・授乳婦の付加量-

妊婦：ビタミンの代謝特性を考慮して付加量を策定。

授乳婦：基本的に母乳中のビタミン含量と1日当たりの泌乳量から策定。

ビタミンの数値策定に関する基本的な考え方
-上限量 (UL)-

過剰摂取による健康障害は欠乏症の裏返し

ビタミンB₆ (感覚神経障害)
ナイアシン (消化器系の障害)
葉酸 (神経障害)
ビタミンA (皮膚の落屑)
ビタミンE (出血作用)
ビタミンD (石灰化)

ビタミンB₂



生体の飽和量から求めた
EAR= 0.50mg/1000kcal
RDA= EAR × 1.2
=0.60mg/1000kcal

ビタミンB₆

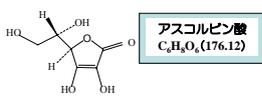
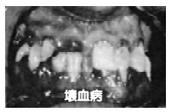
血漿中のビタミンB₆補酵素濃度を30 nmol/Lに50%の人が維持できるビタミンB₆摂取量を指標



欠乏症：舌炎、脳液パターンの異常、神経障害の発生

0.014 mg/gたんぱく質
↓
生体利用率を75%とした
↓
EAR=0.019 mg/gたんぱく質
RDA=EAR × 1.2
=0.023 mg/gたんぱく質

ビタミンC (アスコルビン酸)



ビタミンCの抗酸化能に関連した疾病予防効果を発現する血漿濃度

疫学の研究：血漿濃度が50 μM程度で心臓血管系の疾病予防効果を期待できるという報告
in vitro試験：50 μM程度でアスコルビン酸が活性酸素によるLDLの酸化を抑制するという報告

50%の人が50 μMの濃度を維持する摂取量：EAR=85mg/日
RDA=EAR×1.2= 100 mg/日

厚生労働省科学研究推進事業費：研究事業による発表会
2005/09/10(土) 京都女子大学C校舎C501教室 14時~18時

「ビタミンと健康」

ビタミンB-2およびビタミンB-6の健康への関わり

岐阜大学 応用生物科学部
食品科学系 (食品栄養学研究分野)

早川 享志

水溶性ビタミン

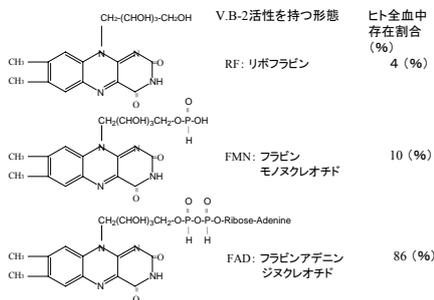
ビタミンB群

- ビタミンB-1 (チアミン)
- ビタミンB-2 (リボフラビン)
- ビタミンB-6 (ピリドキシン)
- ビタミンB-12 (シアノコバラミン)
- ナイアシン (ニコチンアミド)
- パントテン酸
- 葉酸
- ビオチン

ビタミンB-2
って
どんな
ビタミン？

ビタミンC

ビタミンB-2関連化合物の構造



ビタミンB-2栄養状態の指標

血液サンプル

血漿(総)ビタミンB-2
赤血球グルタチオン還元酵素活性
赤血球グルタチオン還元酵素活性の活性化率
(FADを添加した場合の効果): <1.80

尿サンプル

リボフラビン排泄つ量

ビタミンB-2はどこで働いているのか？

(1) TCAサイクル

ピルビン酸脱水素酵素複合体 (FAD関与)
α-ケトグルタル酸脱水素酵素 (FAD関与)
コハク酸脱水素酵素 (FAD補酵素)

(2) 電子伝達系

NADH+H⁺, FADH₂の酸素による酸化系

(3) 脂肪酸の代謝 (β-酸化)

アシルCoAデヒドロゲナーゼ (FAD補酵素)

欠乏による影響とその予防

- 口角炎
- 舌炎
- 鼻・耳などの脂漏性変化
- 角膜炎
- 肛門や陰部のただれ*



こうした症状からの回復、予防

* 津軽地方では「シビガッチャキ」と呼ばれる病状があった

ビタミンB-2の食事摂取基準の概略



ビタミンB-2の機能と食事摂取基準

- ・水溶性ビタミン9種のうちの一つ (ビタミンB群)
- ・酸化還元補酵素 (FMNとFAD)
- ・エネルギー代謝に関わっている
 - 電子伝達系におけるATPの産生 (FAD)
 - 脂質代謝 (FAD)
 - 脂肪酸のβ-酸化系酵素の補酵素



ビタミンB-2の食事摂取基準は、摂取エネルギーあたりで定められている。

注：乳児では母乳から得られるビタミンB-2量が目安となる。

人乳に含まれるビタミンB-2含量

報告者	ビタミンB-2含量 (mg/L)	備考
井戸田 ¹	0.40	31-60日
五訂日本食品成分表	0.30	成熟乳
J. Nutr., 1989 ²	0.471	6ヶ月〜

¹井戸田 正, 菅原牧裕, 矢賀部隆史, 佐藤剛文, 前田忠男, 日本小児栄養消化器病学会雑誌, 10:11-20(1996). 最近の日本人乳組成に関する全国調査(第十報)-水溶性ビタミン含量について. 日本小児栄養消化器病学会雑誌, 10:11-20(1996) 北海道から沖縄に至る全国46地区に在住する年齢17~41歳の授乳婦2,727名の人乳を得た。一定の基準を満たした2,279検体を対象として分析した。
²McCormick, D.B., J. Nutr., 119: 1818-1819 (1989). Table 1より

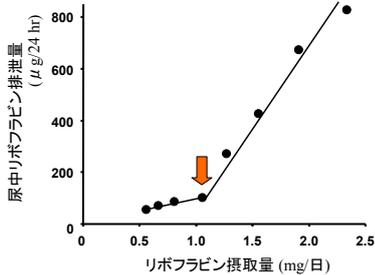
乳幼児のビタミンB-2食事摂取基準

乳児の摂取しているビタミンB-2量(目安量)

0~5か月の乳児
 $0.40 \text{ (mg/L)} \times 0.78 \text{ (L/日)} = 0.3 \text{ (mg/日)}$

6~11か月の乳児
 0~5か月の乳児からの外挿値 } 平均値0.4 (mg/日)
 0.39 (mg/日)
 成人の推奨量からの外挿値 }
 0.44 (mg/日)

リボフラビン摂取量とリボフラビン排泄量との関係



成人・小児の推定平均必要量・推奨量

ビタミンB-2の推定平均必要量(EAR) = 0.50 mg/1000kcal
 ビタミンB-2の推奨量(RDA) = EAR × 1.2 = 0.60 mg/1000kcal
 1日当たりの推奨量
 = RDA × 対象年齢区分の推定エネルギー必要量 (身体活動レベルII)

男性18~29歳(身体活動レベルII)の1日当たりの推奨量
 $0.60 \text{ (mg/1000kcal)} \times 2650 \text{ (kcal/日)} = 1.6 \text{ (mg/日)}$

水溶性ビタミン

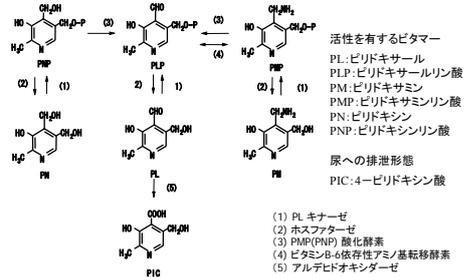
ビタミンB群

- ビタミンB-1(チアミン)
- ビタミンB-2(リボフラビン)
- ビタミンB-6(ピリドキシン)**
- ビタミンB-12(シアノコバラミン)
- ナイアシン(ニコチンアミド)
- パントテン酸
- 葉酸
- ピオチン

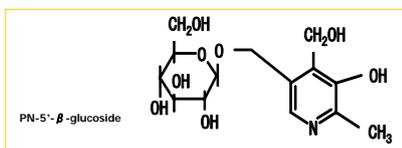
ビタミンC

ビタミンB-6
 って
 どん
 な
 ビ
 タ
 ミ
 ン?
 ?

ビタミンB-6関連化合物の構造



植物に含まれるV.B-6グルコシド



植物性食品にはピリドキシンのβ型-配糖体が含まれる。
 加水分解後に始めてビタミンB-6として有効となる。

ビタミンB-6の食事摂取基準の概略



ビタミンB-6の機能と食事摂取基準

- ・水溶性ビタミン9種のうちのひとつ(ビタミンB群)
- ・各種の栄養素の代謝に関わる(補酵素:PLP)
- ・たんぱく質の代謝
 - アミノ基転移反応, 脱炭酸反応
- ・炭水化物の代謝
 - グリコーゲンホスホリラーゼ
- ・脂質
 - Δ6-不飽和化反応(脂質の代謝)



ビタミンB-6の食事摂取基準は、摂取たんぱく質当たりで定められている。

注:乳児では母乳から得られるビタミンB-6量が目安となる。

乳幼児のビタミンB-6食事摂取基準

乳児の摂取しているビタミンB-6量(目安量)

0~5か月の乳児
 $0.25(\text{mg/L}) \times 0.78(\text{L/日}) = 0.2(\text{mg/日})$

6~11か月の乳児
 0~5か月の乳児からの外挿値
 $0.25(\text{mg/日})$
 成人の推奨量からの外挿値
 $0.39(\text{mg/日})$ } 平均値0.3(mg/日)

成人・小児の推定平均必要量・推奨量

血漿PLP濃度30(nmol/L)を維持するビタミンB-6摂取量
 $0.014(\text{mg/g たんぱく質})$
 ↓ 混合食の生体利用率 75%
 ビタミンB-6の推定平均必要量(EAR) = $0.019(\text{mg/g たんぱく質})$
 ↓ $\times 1.2$
 ビタミンB-6の推奨量(RDA) = $0.023(\text{mg/g たんぱく質})$
 ↓
 一日当たりの推奨量
 = RDA \times たんぱく質の食事摂取基準の推奨量
 (対象年齢区分)



男性18~29歳の場合の1日当たりの推奨量
 $0.023(\text{mg/g たんぱく質}) \times 60(\text{g/日}) = 1.4(\text{mg/日})$

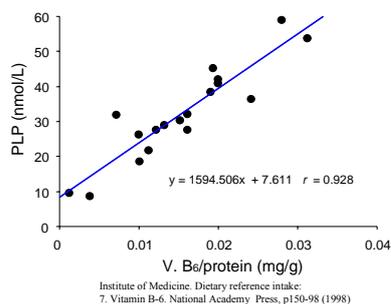
人乳に含まれるビタミンB-6含量

参考文献	年	含量 (mg/L)	分析方法
West and Kirksey	1776	0.13	微生物定量法
Thomas et al.	1979	0.204	微生物定量法
Thomas et al.	1980	0.21	微生物定量法
Borschel et al.	1986	0.11-0.33	微生物定量法
Andon et al.	1989	0.124*	微生物定量法
Morrison and Driskell	1985	0.162*	HPLC法
伊佐ら	2004	0.25	HPLC法

*文献ではnM表記であったが、PN換算の数値として示した。

参考:伊佐ら 日本人の母乳中ビタミンB-6含量 Vitamins(Japan), 78(9), 437-440 (2004)

ビタミンB-6摂取量と血漿PLP濃度



ビタミンB-6の過剰摂取は避ける

ビタミンB-6は過剰摂取による弊害がある
 感覚神経障害が観察されている

手根管症候群の患者へのピリドキシン投与
 100~300 mg/日、4か月では障害が認められなかった

↓ 不確定因子(UF = 5)

NOAEL 300 mg/日
 UL 60 mg/日(18歳以上成人)

県立高知女子大学
生活科学部健康栄養学科
渡邊文雄



永国寺キャンパス 池キャンパス

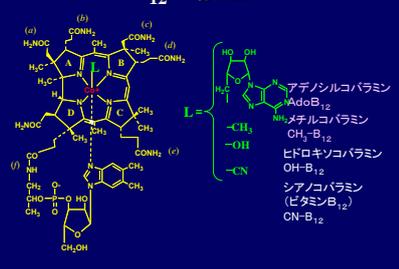
ビタミンB₁₂(シアノコバラミン)

“赤いビタミン”として有名

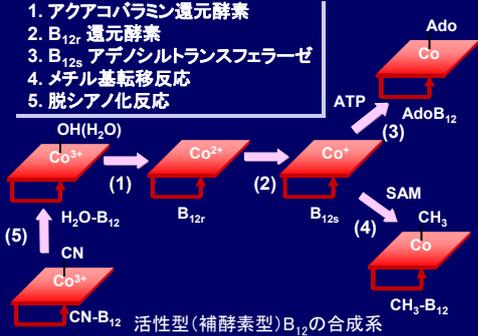


結晶 水溶液 目薬

1. ビタミンB₁₂の構造



1. アクアコバラミン還元酵素
2. B_{12r}還元酵素
3. B_{12s}アデノシルトランスフェラーゼ
4. メチル基転移反応
5. 脱シアノ化反応



活性型(補酵素型)B₁₂の合成系

2. ビタミンB₁₂を豊富に含む食品



注 一般的に植物性食品には含まれていない。

食品群

3007g/101

- 獣鳥鯨肉類(肉、レバーなど)
- 魚介類(魚肉、貝など)
- 藻類(ノリなど)
- 卵類(鶏卵など)
- 乳類(牛乳など)
- 豆類(納豆)
- 調理加工食品類(マヨネーズ)

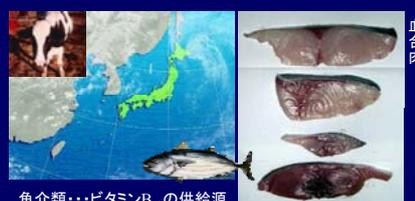
食品別摂取量

米国

成人男女: Mixed Foods(サンドイッチなど
牛肉、魚肉、鳥肉を含む食物)
女性: 牛乳、B₁₂強化シリアル
男性: 牛肉

日本

食品群: 魚介類、乳類、肉類
食品: 牛乳、鶏卵、アサリ、サケ、焼きのり
など



魚介類・・・ビタミンB₁₂の供給源

3. ビタミンB₁₂の腸管吸収機構

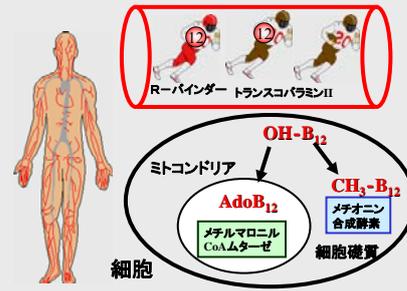


胃 十二指腸・小腸 回腸下部

健康な成人による食物からのビタミンB₁₂の吸収率

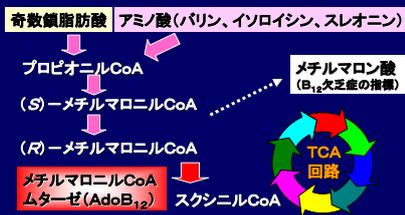
食品	被検者数	B ₁₂ 摂取量(μg)	吸収率(%)
羊肉	7	1	56~77
	7	3	76~89
	7	5	40~63
羔羊バーニョ	10	38	2.4~18.5
	3	0.42~0.84	57.8~74.2
	3	0.84~1.28	48.2~75.9
鶏卵	3	1.28~1.92	48.5~74.5
			24~47
魚肉(マス)	3	2	38.1~46.4
	3	4	32.9~47.2
ミルク	3	10~16	25.3~41.4
B ₁₂ 強化パン	5	0.25	48~88
	5	0.25	50~85

4. ビタミンB₁₂の血中輸送

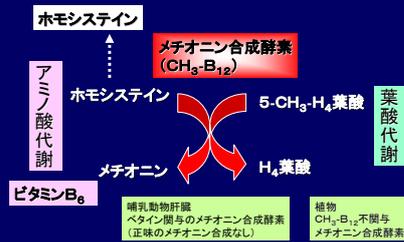


5. ビタミンB₁₂の生理機能

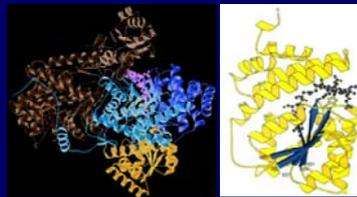
①メチルマロニルCoAムターゼの関与する代謝系



②メチオニン合成酵素の関与する代謝系



酵素タンパク質と補酵素型ビタミンB₁₂の結合



6. 食事摂取基準

ビタミンB₁₂の栄養状態を反映する指標

正常	欠乏	I. 血清ビタミンB ₁₂ 量
		II. 血液学的検査 (平均赤血球容積、ヘモグロビン値)
巨赤芽球	欠乏症: 悪性貧血、神経障害	III. 血漿(清)メチルマロン酸量
		IV. 血漿(清)ホモシステイン量
		V. ホロ型トランスコバラミン II 量 など 現在、新たな指標の検索

米国における成人のビタミンB₁₂所要量の策定法

日本人の食事摂取基準(2005年度版)もこれに準じて策定

- 正常な血液学的状態と正常な血清ビタミンB₁₂量を維持するのに必要なビタミンB₁₂量の評価
1. 正常な血液学的状態の維持= 相対的に安定なヘモグロビン値と正常な平均赤血球容積(MCV)
 2. 正常な血清ビタミンB₁₂量 > 150 pmol/L (200 pg/mL)
 3. 胆汁中のビタミンB₁₂は吸収されないため、0.4 nmol/日 (0.5 μg/日) 損失する。
 4. 食物からのビタミンB₁₂の平均吸収率(健康な人) = 約50%

悪性貧血症患者で得られたデータを使ってビタミンB₁₂推定平均必要量(EAR)と推奨量(RDA)を算定

ステップ1. 悪性貧血症患者を正常に戻すために必要な平均的な筋肉内ビタミンB ₁₂ 投与量	1.5 μg/日
ステップ2. 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	-0.5 μg/日
小計: 正常人の吸収されたビタミンB ₁₂ の必要量	1.0 μg/日
ステップ3. 生体利用率(吸収率50%)を補正	÷0.5
結果 正常人の食物からのビタミンB ₁₂ の必要量(EAR)	2.0 μg/日
推奨量(RDA) = EAR × 1.2 =	2.4 μg/日

乳児(0~5ヶ月)
適切なビタミンB₁₂栄養状態の母親からの母乳を摂取した乳児にビタミンB₁₂欠乏症は生じない。

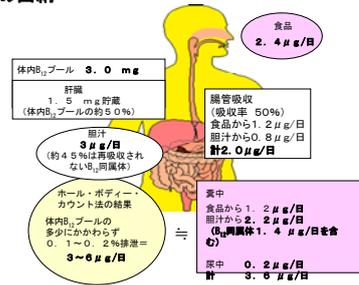
Adequate Intake (AI)=母乳保育した乳児の平均的なビタミンB₁₂摂取量

母乳中の平均的なビタミンB ₁₂ 量	0.2 μg/L
泌乳量	0.78 L/日
摂取量	0.16 μg/日
目安量	(0.2 μg/日)

授乳婦
成人のEAR(2.0 μg/日)+母乳への移行[(0.16 μg/日)×2=0.3]
=2.3 μg/日(推定平均必要量)×1.2
=2.8 μg/日(推奨量) 付加量+0.4

妊婦
成人のEAR(2.0 μg/日)+胎児への移行[(0.15 μg/日)×2=0.3]
=2.3 μg/日(推定平均必要量)×1.2
=2.8 μg/日(推奨量) 付加量+0.4

種々のデータから推定される推奨摂取時のビタミンB₁₂の出納



上限量: 策定されていない



食事1回あたりの内因子のB₁₂飽和量は1.5~2.0 μg
1日3食で約6.0 μg摂取可能

異なる条件下での結晶ビタミンB₁₂の吸収率

ビタミンB ₁₂ の形	胃の機能が正常 (%)	悪性貧血症 (%)
天然の食品	50	0
結晶B ₁₂ 低濃度 (<5 μg)	60	0
結晶B ₁₂ 高濃度 (>500 μg) 水で摂取	1	1
結晶B ₁₂ 高濃度 (>500 μg) 食品と共に摂取	0.5	<0.5

7. 熟年(50歳)からはじまるビタミンB₁₂吸収障害



胃の機能が低下
萎縮性胃炎

胃酸の分泌が減少

食品タンパク質からビタミンB₁₂の遊離



食品タンパク質結合B₁₂吸収障害

米国の調査
60歳以上の成人の10-15%がビタミンB₁₂欠乏症(顕著な欠乏症状を示さない場合もある)

- 75-90% 神経障害
- 33% 感覚障害 (知覚障害、しびれ、歩行困難)

体内B₁₂貯蔵量がB₁₂欠乏症発症を遅らせる重要な因子

体内貯蔵量	健康を維持できる最低の体内B ₁₂ 貯蔵量(300 μg) * に到達する時間
1mg	2.0年
3mg	4.2年
9mg	6.2年

全くB₁₂を摂取しない場合あるいは吸収できない場合
* 推定量

結晶のビタミンB₁₂

(食品タンパク質結合B₁₂吸収障害でも吸収することができる)

ビタミンB₁₂強化食品
ビタミンサプリメント



米国の食事摂取基準では50歳以上の成人1日の所要量2.4 μg/日すべてを**ビタミンB₁₂強化食品**あるいは**ビタミンB₁₂を含むビタミンサプリメント**で摂取することを推奨

現在、

- 遊離ビタミンB₁₂を豊富に含む食品の検索
- 胃酸減少下でも吸収されやすい調理・加工法の検討
- 日本の食文化を考慮したB₁₂強化食品の開発など



しろさけ(μg/100g)
生: 5.9
いくら: 47.3
めふん: 327.6



めふん粉末
遊離型B₁₂

ビオチンの効能と期待

平成17年9月10日
京都女子大学(京都市)

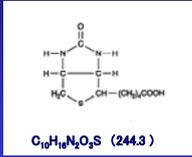


兵庫県立大学環境人間学部
食環境解析学教室
渡邊 敏明

ビオチン(D-biotin)

D- ビオチン 1% (D-Biotin 1% in Maltodextrin)

ビタミン
水溶性ビタミン
ビタミンH
即興に多量に存在
卵の障害
皮膚疾患の治療薬
第六次改定栄養所要量
食品添加物に認可
栄養機能食品
皮膚疾患?
糖尿病?
免疫疾患?



ビオチンの歴史

'27 Boas
酵母の成長因子 (Bios II b) として発見

'37 Kogl and Tonnis
卵黄から単離、結晶化

'33 Allison
根粒菌成長促進因子
Cenzyme R

'39 Nilsson, West, and Wilson
単離

'27 Boas
ラットの卵白障害 (egg white injury) 肝臓中の 予防因子X で治癒

'31 Gyogy
ビタミンH と命名

'39 ウン肝臓から単離

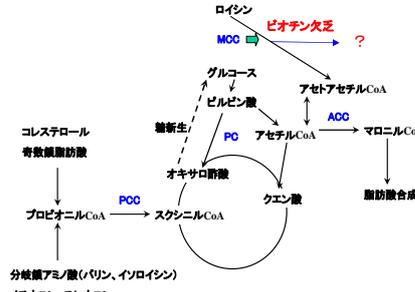
'42 Sydenstricker
ヒト卵白障害の実験

'41 du Vigneaud
構造決定

'45 Harris

'47 Lichstein and Umbreit
カルボキシラーゼの補酵素として

ビオチン(カルボキシラーゼ)が関与している代謝経路



ロイシン → ビオチン欠乏 → ?

グルコース → ピルビン酸 → アセトアセチルCoA → ACC → マロニルCoA → 脂肪酸合成

アセトアセチルCoA → PC → オキサロ酢酸 → ケエン酸

オキサロ酢酸 + アセトアセチルCoA → PC → アセチルCoA

アセチルCoA → PCC → プロピオニルCoA → スクシニルCoA

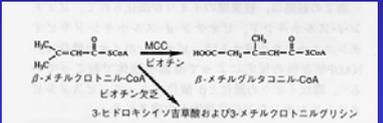
スクシニルCoA → 分岐鎖アミノ酸(バリン, イソロイシン) / メチオニン, スレオニン

アセチルCoA → コレステロール 奇数鎖脂肪酸

ビオチンが関与している代謝

1. 脂肪酸合成(ACC)
2. 脂肪酸、コレステロール代謝(ACC)
3. アミノ酸代謝(PCC, MCC)
4. 糖新生(PC)

Methylcrotonyl CoA carboxylaseの作用



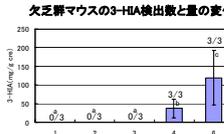
β-メチルクロトニル-CoA + H₂O → β-メチルグルタニル-CoA + CO₂

3-ヒドロキシイソ吉草酸および3-メチルクロトニルグリシン

3-HIAが尿中に排泄

尿中3-HIA量とビオチンの関連

欠乏群マウスの3-HIA排泄量と量の変化

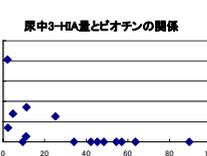


3-HIA排泄量 (nmol/g cre)

欠乏期間(week)

n=3 +/+ p<0.05

尿中3-HIA量とビオチンの関係

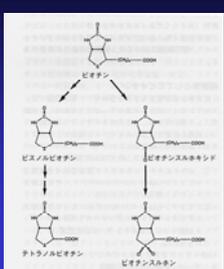


3-HIA排泄量 (nmol/g cre)

biotin (μg/g cre)

ビオチンの体内代謝

異化代謝



ビスノルビオチン

ビスノルビスノルビオチン

テトラノルビオチン

ビスノルテトラノルビオチン

ビオチンの欠乏の生化学的指標

- ・ ビオチン量の減少
- ・ 血中ビオチンレベルの低下
- ・ 尿中ビオチン排泄の低下
- ・ ビオチン代謝産物量の低下
- ・ 血漿アミノ酸分画の変化
- ・ 尿中有機酸の増加
- ・ 3-メチルクロトニルグリシン
- ・ 3-ヒドロキシイソ吉草酸(3HIA)
- ・ 3-ヒドロキシプロピオン酸など
- ・ アンドロース

ビオチンおよび異化代謝物の血清および尿中濃度

化合物	血清 (nmol/L)	尿 (nmol/24時間)
ビオチン	24±31 (52.8)	33±11 (52.7)
ビスノルビオチン	189±195 (40.7)	89±48 (52.7)
ビオチン-β-グルタリル	15±31 (3.2)	8±8 (4.1)
ビスノルビスノルグルタリル	ND	8±9 (3.3)
ビオチン-β-ヒドロキシ	ND	52±5 (4.1)
3-ヒドロキシイソ吉草酸	464±178	122±68

平均値±SD(補綴有数: 血清15名, 尿8名) Mook et al., 98

ビオチン欠乏症の発症要因

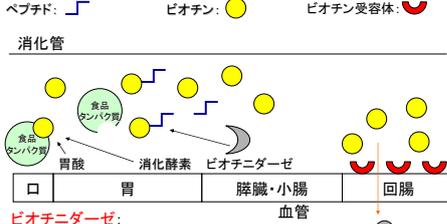
- 腸管吸収の低下
 - 生鶏卵の多食
 - 小腸の切除
- 先天性代謝異常
 - ビオチニダーゼ欠損症、カルボキシラーゼ欠損症
- 摂取量の低下
 - 完全静脈栄養、経腸栄養剤、加工食品
- 腸内細菌叢での合成能低下
 - 抗生剤投与
- 喪失
 - 腸管ろう、血液透析
- 不明
 - 抗てんかん剤



ビオチンの消化吸収

ペプチド: ビオチン: ビオチン受容体:

消化管



口 胃 膵臓・小腸 回腸

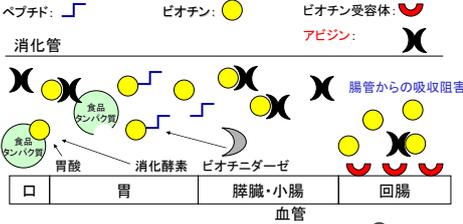
血管

ビオチニダーゼ:
 ビオチン遊離作用
 ビオチンの吸収および運搬

ビオチンの吸収阻害

ペプチド: ビオチン: ビオチン受容体:

消化管



腸管からの吸収阻害

口 胃 膵臓・小腸 回腸

血管

卵白障害: ビオチン欠乏症

ビオチン欠乏症状(動物)

- 哺乳動物
 - 成長抑制、紅斑、痂皮形成、脱毛(眼鏡様脱毛)、体毛の脱色素(灰色化)、痙攣性歩行、カンガルー様姿勢、精巢の変性、臓器の組織学的変化
- 鳥類
 - 成長抑制、皮膚炎、腱麻痺(飛鳥症)、羽の異常



マウス

先天性ビオチン欠乏症候群



成長抑制
短肢症
小顎症
口蓋裂
骨格形成遅延



先天性代謝異常症

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症MCD



ビオチン10mg/day経口投与4ヶ月後

ビオチン10mg/day経静脈投与1ヶ月後

ビオチニダーゼ欠損症



ビオチン 5mg/day 経口 2週後、11歳

ビオチン欠乏症状(ヒト)

- 脱毛、褐色変化(頭髮、陰毛など)
- 眼瞼炎
- 精神症状(抑鬱、無気力、傾眠、妄想、易怒)
- 皮疹、皮膚炎(口鼻腔、陰部、臀部など)
- 神経症状(知覚異常)

ビオチンの目安量



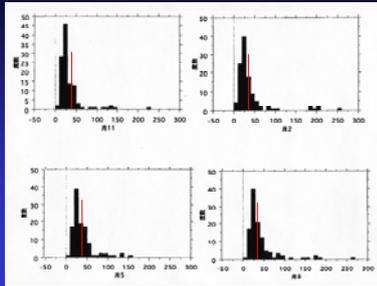
皮膚炎
生卵の過食による障害。卵白中に含まれるアビジンがビオチンと強固に結合し、吸収を阻害。
一般にはほとんど見られない。

推奨量を設定するに足るデータはない

↓

食事調査からAIを設定
目安量: 45 μg/日

健常者におけるビオチン摂取量の分布



各国におけるビオチン摂取量の比較

文献	μg/日	
・'78 Hoppner et al.	62	カナダ食事調査
	60	食事分析値
・'82 Bull & Buss	35.5	イギリス食事記録
・'86 Murphy & Calloway	39.9 ± 26.9	アメリカ(18-24歳女性)
・'88 Lewis & Buss	35-70	食品から算出
・'04渡邊ら	29.5	成人(東北地方)
・'04斎東、牛尾	45	東京都
・'05谷口ら	100	食品群分析法

食事摂取基準(2005年版) 45 μg/日
(充足率37.8%) 日本

調製粉乳(粉ミルク)に含まれるビオチン量

製品(n)	結晶		調製粉乳	
	(μg/100g)	(%)	(μg/100kcal)	(μg/100ml)
			1.5 μg	
日本 一般調製粉乳(11)	5.08	67.7	1.04	0.68
乳児用(6)	4.46	71.9	0.87(0.46-1.13)	0.59
離乳用(6)	5.59	64.1	1.18(0.58-1.66)	0.77
米国 一般調製粉乳(2)	12.76	77.2	2.66	1.71
日本 特殊調製粉乳(23)	1.95	29.6	0.40(0.05-1.47)	0.27
米国 特殊調製粉乳(3)	9.18	71.2	1.82	1.21
日本 原料(12)	10.45	67.6	2.72	-

注意: 粉ミルクのみでなく初乳のビオチン含量少ない。

治療用特殊ミルク哺育児

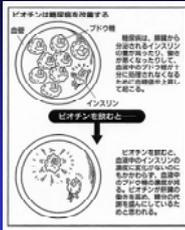


調製粉乳使用者における血清および尿中ビオチン量					
調査項目	対象人数	血清中ビオチン量 (ng/ml)	尿中ビオチン量 (ng/ml)	尿中ビオチン/血清中ビオチン比	備考
健康児	30	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	ビオチン
母乳栄養児	30	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
人工栄養児	20	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
母乳栄養児	18	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
混合栄養児	5	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
人工栄養児	7	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
母乳栄養児(母乳)	4	1.2	0.1	0.08	1.0 ± 0.4
母乳栄養児(母乳+調製粉乳)	2	0.7 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	1.0 ± 0.4
人工栄養児(母乳)	22	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
人工栄養児(その他の乳類+調製粉乳)	13	0.8 ± 0.2	0.1 ± 0.1	0.12 ± 0.04	0.12 ± 0.04
健康児	64-111	1.8-3.7	0.4-1.0	0.4-1.0	4.0-25.0

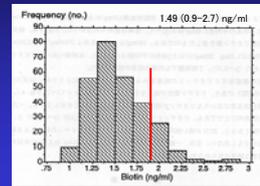
早期新生児
人工栄養児

ビオチン不足か?

糖尿病患者の血中ビオチン量



糖尿病患者 1.49 ng/ml
健康者 2.28
糖尿病患者ではビオチン不足が多い



糖尿病精密検査該当者のビオチン分布

掌蹠膿疱性骨関節炎患者



ビオチン 9 mg/day 内服、2ヶ月後
掌や蹠に水泡や膿疱が多発し、皮膚の赤色の腫脹、剥離
痒みや関節痛、とくに胸の中央の胸鎖関節痛を合併
憎悪、寛解を繰り返す

発症の原因、機序不明: ビオチン欠乏による免疫異常?

掌蹠膿疱性骨関節炎



ビオチン不足?

ビオチンが関与?

ビオチン内服6ヶ月目



(西原先生)

31歳女性
1999.12 胸痛
2000.1 膝痛
歩行困難、クリルリル内服
2001.1 仙腸関節炎、ロキソニン内服
薬疹
掌蹠に膿疱、痂皮
NSAID服用
2001.3 ビオチン6mg/日内服
2001.10 ビオチン4mg/日
2002.4 ビオチン内服中止

アトピー性皮膚炎患者16名に対するビオチン投与効果と

ビオチン結合IgG (B-IgG)



B-IgG 陽性例

血清ビオチン

Biotinase	Free Biotin	Total Biotin
nmol/mL/min	ng/ml	ng/ml
4.9	0.6	2.3
3.4-7.5	0.4-1.1	1.6-3.7

B-IgG 陽性例	有効	やや有効	無効	計
3	4	2	1	10
*p<0.01	0	1	1	4

(西原先生) 投与前 2Y女児 ビオチン3mg/day 3ヶ月後

食品中のビオチン含量

食品名	含有率	含有率	含有率
小麦、全粒粉、1等	5.6	ワタリナガ、全粒粉、生	13.3
小麦、薄力粉、1等	5.4	ワタリナガ、半粒粉、生	2.8
小麦、強力粉、1等	5.0	小麦、全粒粉、生	14.0
小麦、強力粉、2等	4.6	小麦、薄力粉、生	11.0
小麦、強力粉、3等	4.2	小麦、強力粉、生	10.0
小麦、強力粉、4等	3.8	小麦、強力粉、生	9.0
小麦、強力粉、5等	3.4	小麦、強力粉、生	8.0
小麦、強力粉、6等	3.0	小麦、強力粉、生	7.0
小麦、強力粉、7等	2.6	小麦、強力粉、生	6.0
小麦、強力粉、8等	2.2	小麦、強力粉、生	5.0
小麦、強力粉、9等	1.8	小麦、強力粉、生	4.0
小麦、強力粉、10等	1.4	小麦、強力粉、生	3.0
小麦、強力粉、11等	1.0	小麦、強力粉、生	2.0
小麦、強力粉、12等	0.6	小麦、強力粉、生	1.0
小麦、強力粉、13等	0.2	小麦、強力粉、生	0.5
小麦、強力粉、14等	0.1	小麦、強力粉、生	0.2
小麦、強力粉、15等	0.0	小麦、強力粉、生	0.1
小麦、強力粉、16等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、17等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、18等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、19等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、20等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、21等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、22等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、23等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、24等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、25等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、26等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、27等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、28等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、29等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、30等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、31等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、32等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、33等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、34等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、35等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、36等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、37等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、38等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、39等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、40等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、41等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、42等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、43等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、44等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、45等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、46等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、47等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、48等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、49等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、50等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、51等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、52等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、53等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、54等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、55等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、56等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、57等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、58等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、59等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、60等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、61等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、62等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、63等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、64等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、65等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、66等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、67等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、68等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、69等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、70等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、71等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、72等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、73等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、74等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、75等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、76等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、77等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、78等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、79等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、80等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、81等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、82等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、83等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、84等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、85等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、86等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、87等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、88等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、89等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、90等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、91等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、92等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、93等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、94等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、95等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、96等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、97等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、98等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、99等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0
小麦、強力粉、100等	0.0	小麦、強力粉、生	0.0

総ビオチン量 mg/100g

食品中の遊離型と結合型ビオチンの比較



	総量 (μg/100g)	遊離型 (μg/100g)	結合型 (μg/100g)	遊離率 (%)
こめ	27.2	0.6	26.6	2.2
さつまいも	5.6	2.4	3.2	42.9
ニンジン	7.9	3.2	4.7	40.5
リンゴ	4.7	2.0	2.7	42.6
鶏肉	6.4	1.5	4.9	23.4
豚もも肉	4.9	0.9	4.0	18.4
鶏レバー	291.8	164.0	127.8	56.2
卵黄(ニワトリ)	90.4	64.3	26.1	71.1
卵黄(ダチョウ)	75.3	55.7	19.6	74.0

サプリメント

Dietary supplement
Food supplement

食事を補充することを目的とした製品
ビタミン、ミネラル、ハーブ、アミノ酸など



わが国でのビタミン剤の利用

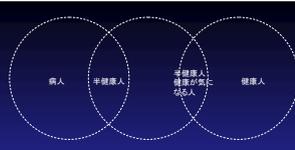
理由:
疲れやすい
健康増進
過労気味
栄養のバランス
病気の予防
食事では不十分
体調不良

なぜビオチンは食品添加物にならなかったか

1. 欠乏症がないと信じられている。
2. 栄養所要量が決められない。
3. 安全性が不十分である。
4. 有用性が疑われている。



しかしながら、
2002年7月に栄養機能食品のみ認可された。



特別用途食品

栄養機能食品

特定保健用食品

健康食品

栄養機能表示

- ・ ビタミンA: 免疫の増進、視力の維持と皮膚や粘膜の健康維持
- ・ ビタミンB1: 炭水化物のエネルギー産生と皮膚や粘膜の健康維持
- ・ ビタミンB2: 皮膚や粘膜の健康維持
- ・ ビタミンB6: 炭水化物からエネルギー産生、皮膚や粘膜の健康維持
- ・ 亜鉛: 皮膚や粘膜の健康維持、神経伝達物質の合成、免疫システムの調節
- ・ パントテン酸: 炭水化物のエネルギー産生と皮膚や粘膜の健康維持
- ・ ビタミンC: 免疫システムの調節、抗酸化作用、鉄の吸収促進

栄養機能食品の規格基準

A. ビタミン		ビタミンA ^{a)} (レチノール)	ビタミンD	ビタミンE	ビタミンB ₆	ビタミンB ₁₂	ナイアシン
基準値	1000 IU	5.0 μg (200 IU)	100 μg	15 mg	1.2 mg	1.0 μg	15 mg
上限値	1000 IU	5.0 μg (200 IU)	100 μg	15 mg	1.2 mg	1.0 μg	15 mg

B. ビタミン		ビタミンB ₁	葉酸	ビタミンB ₂	ビオチン	パントテン酸	ビタミンC
基準値	10 mg	200 μg	60 μg	500 μg	30 μg	1,000 μg	1,000 mg
上限値	0.5 mg	70 μg	0.8 μg	10 μg	2 mg	35 mg	1,000 mg

栄養機能食品の上限値は、食事摂取基準の上限量の1/5-1/6倍である。

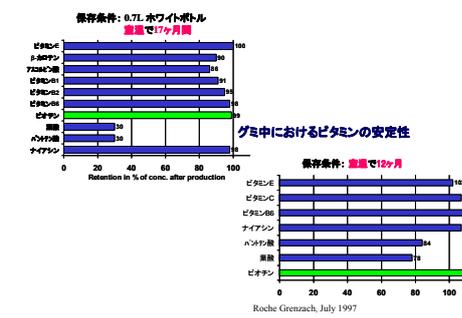
ビオチンの安全性

文献	投与量(mg/日)	投与方法	期間	その他
Roche (37)	2	経口	2週間	
Roche (38)	2	経口	2週間	
Roche (39)	2	経口	2週間	
Roche (40)	2	経口	2週間	
Roche (41)	2	経口	2週間	
Roche (42)	2	経口	2週間	
Roche (43)	2	経口	2週間	
Roche (44)	2	経口	2週間	
Roche (45)	2	経口	2週間	
Roche (46)	2	経口	2週間	
Roche (47)	2	経口	2週間	
Roche (48)	2	経口	2週間	
Roche (49)	2	経口	2週間	
Roche (50)	2	経口	2週間	
Roche (51)	2	経口	2週間	
Roche (52)	2	経口	2週間	
Roche (53)	2	経口	2週間	
Roche (54)	2	経口	2週間	
Roche (55)	2	経口	2週間	
Roche (56)	2	経口	2週間	
Roche (57)	2	経口	2週間	
Roche (58)	2	経口	2週間	
Roche (59)	2	経口	2週間	
Roche (60)	2	経口	2週間	
Roche (61)	2	経口	2週間	
Roche (62)	2	経口	2週間	
Roche (63)	2	経口	2週間	
Roche (64)	2	経口	2週間	
Roche (65)	2	経口	2週間	
Roche (66)	2	経口	2週間	
Roche (67)	2	経口	2週間	
Roche (68)	2	経口	2週間	
Roche (69)	2	経口	2週間	
Roche (70)	2	経口	2週間	
Roche (71)	2	経口	2週間	
Roche (72)	2	経口	2週間	
Roche (73)	2	経口	2週間	
Roche (74)	2	経口	2週間	
Roche (75)	2	経口	2週間	
Roche (76)	2	経口	2週間	
Roche (77)	2	経口	2週間	
Roche (78)	2	経口	2週間	
Roche (79)	2	経口	2週間	
Roche (80)	2	経口	2週間	
Roche (81)	2	経口	2週間	
Roche (82)	2	経口	2週間	
Roche (83)	2	経口	2週間	
Roche (84)	2	経口	2週間	
Roche (85)	2	経口	2週間	
Roche (86)	2	経口	2週間	
Roche (87)	2	経口	2週間	
Roche (88)	2	経口	2週間	
Roche (89)	2	経口	2週間	
Roche (90)	2	経口	2週間	
Roche (91)	2	経口	2週間	
Roche (92)	2	経口	2週間	
Roche (93)	2	経口	2週間	
Roche (94)	2	経口	2週間	
Roche (95)	2	経口	2週間	
Roche (96)	2	経口	2週間	
Roche (97)	2	経口	2週間	
Roche (98)	2	経口	2週間	
Roche (99)	2	経口	2週間	
Roche (100)	2	経口	2週間	

ビオチン過剰投与による副作用および有害作用は、健康者のデータはないが、認められていない。

mgレベルでも安全性が高い。
許容上限摂取量は算出できない。

ジュース中におけるビオチンの安定性



ビオチンの利用

- 目安量を下回っているヒトが多い、不足しているヒトが多い。
- 体内から速やかに排泄される。
- 血清中ビオチン量の日内変動があるが、季節変動は大きくない。
- 食品およびサプリメントで生体利用率が異なる。
- 安全性、安定性が高い水溶性ビタミンである。
- **新しい生体機能が期待されている。**

- 血糖調節機能、免疫機能の維持
- 成長因子
- 腸内細菌叢の維持
- 皮膚の健康(形成?)を維持など

**現状より大量の摂取が必要である。
サプリメントとして重要なビタミンである。**

ビオチンはどのように摂ればよいか



旧制姫路高校

生体利用率や調理損耗を考え、目安量の1.5-2倍を摂る。
ライフスタイルに合わせて増やす。

胎児の発育に重要である。

高齢者では、ビタミンの摂取量が低い上に、
ビタミンの体内利用率、とくに吸収する能力と
保持する能力が低下している。

サプリメントを利用する。

上限量に注意する。



兵庫県立大学