

厚生労働省科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）

日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究

－ 微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明 －

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授

I 総合研究報告

12. 微量ミネラルの食事摂取基準策定における検討事項と今後の課題

分担研究者 吉田 宗弘 関西大学 教授

研究要旨

微量ミネラルの食事摂取基準 2010 年版の策定において、検討内容と本研究成果との関わりを述べ、さらに今後の課題についてまとめた。

鉄：妊婦付加量を見直した。本研究成果である食事中鉄の利用性の差については、今後、鉄の吸収率を見直す場合に活用できるだろう。

亜鉛：必要量策定基準値の年齢を明示した。亜鉛不足に起因する健康障害と亜鉛摂取量との量-反応関係を明らかにする必要がある。

銅：2005 年版での必要量策定方針の正しさを再確認した。鉄、亜鉛、銅に関しては、耐容上限量検討のための情報（とくに大量摂取／非中毒事例）収集を積極的に行う必要がある。

マンガン：推定平均必要量・推奨量策定の情報が不足しており、目安量策定にとどまった。日本人を対象とした調査研究が期待されている。本研究で明らかになった菜食主義者における高用量摂取は耐容上限量検討のさいに活用されるであろう。

ヨウ素：内外の文献を渉猟した結果、成人の耐容上限量を大幅に見直し、小児の乳児の耐容上限量を新たに策定した。日本人の昆布摂取とヨウ素の実態を明らかにする必要がある。

セレン：耐容上限量を見直した。がん発生のリスクを高める「低セレン状態」から脱出するためのセレン摂取量を明らかにし、目標量策定を検討すべきである。

クロム：乳児の目安量を新たに策定した。耐容上限量策定のために、クロムサプリメント使用事例の発掘と動物実験が必要である。本研究が示したラットにおける有害作用非発現量が活用できる可能性がある。

モリブデン：乳児の目安量を新たに策定した。不足の生じる可能性が考えられないモリブデンに対して推奨量を策定することの意義を再検討すべきかもしれない。

その他：フッ素を摂取基準策定の対象ミネラルにすることを見送った。非必須ミネラルにつ

いては、今回の研究で示したバナジウムのように、まず摂取の実態解明が必要である。

本研究は、微量栄養素の食事摂取基準の策定に必要な情報を得るということが目的のひとつであった。微量ミネラルの食事摂取基準 2010 年版の策定においては、内外の文献の詳細な検討に加えて、本研究で得られた成果も利用された。ここでは、微量ミネラルの食事摂取基準 2010 年版の策定において、とくに留意して検討したことと、今後の課題について、本研究の成果との関わりを含めて記すことにする。

1. 鉄の食事摂取基準

1) 基本的事項

鉄は、ヘモグロビンや各種酵素の構成成分であり、欠乏によって貧血や運動機能、認知機能等の低下を招く。また、月経血による損失と妊娠中の需要の増大が必要量に及ぼす影響は大きい。平成 18 年度国民健康・栄養調査によれば、日本の成人女性の 4 人に 1 人は貧血状態にある¹⁾。さらに、妊娠貧血の女性の有病率は、一般女性の貧血有病率よりも高い²⁾。このように、鉄は、月経のある女性や妊娠中の女性にとって十分な摂取を心がけることが特に重要な栄養素のひとつである。

2) 推定平均必要量と推奨量を求める方法の検討

0~5 ヶ月の乳児を除き、鉄の推定平均必要量・推奨量は、出納試験、要因加算法、集団データ解析法などを用いて求めることができる。

いくつかの栄養素においては、出納試験が必要量を求めるために用いられている。しかし、鉄の場合は、吸収率が摂取量に対応して変動し、低摂取量であっても平衡状

態が維持されるため、必要量を過少評価する危険性がある。

他方、集団データ解析法とは、鉄においては、「鉄欠乏者の有病率と摂取量の分布が判明している集団において、必要量に対する特定の分布型を仮定し、その条件の下で数値解析的に推定平均必要量と推奨量を推定する方法」であり³⁾、鉄欠乏者の有病率（血清フェリチンを指標としている）と鉄摂取量の分布が得られれば、必要量の推定が可能のため、魅力的な方法といえる。しかし、フェリチン濃度は、感染など鉄の摂取量以外の要因によっても変動するため、鉄欠乏の指標をフェリチンに限定することについて意見の一致をみていない⁴⁾。また、日本人女性を対象にした研究では、ヘモグロビン濃度と血清フェリチン濃度で定義される鉄欠乏性貧血の有病率と鉄摂取量の間には有意な関連が認められていない⁵⁾。以上のことから、集団データ解析法によって得られる結果の信頼性は不十分と判断し、食事摂取基準 2005 年版と同様に要因加算法によって必要量を定めるのが妥当と判断した。

すなわち、18 歳以上男性と月経のない 18 歳以上女性は「基本的損失÷吸収率」、月経のある 18 歳以上女性は「(基本的損失+月経血損失)÷吸収率」、6 か月~17 歳は月経のない場合が「(基本的損失+成長に伴う蓄積)÷吸収率」、月経のある場合が「(基本的損失+月経血損失+成長に伴う蓄積)÷吸収率」、そして妊娠・授乳女性への付加量は「妊娠・授乳に伴う需要増加÷吸収率」の式により算定した。推奨量は、推定平均必要量に 6 か月~14 歳では 1.4、15 歳以上では 1.2 を乗じて求めた。

3) 要因加算法に用いる要因の検討

鉄の必要量に関わる要因を数値化するには、体重、血液量、血液中鉄濃度、消化管吸収率、基本的損失量、月経血量などの情報が必要である。これらについて、日本人を対象とした研究は不十分である。そこで、6ヶ月児以上の年齢階級については、食事摂取基準 2005 年版と同様に、体重と過多月経を除いた場合の月経血量等については日本人の値、体重と血液量の関連、血液中鉄濃度、消化管吸収率、基本的損失量などについては諸外国で行われた研究の結果を用い、アメリカ/カナダの食事摂取基準⁴⁾の考え方に沿って推定平均必要量を算定した。

4) 過多月経の女性の扱い

鉄の食事摂取基準 2005 年版では、月経血量が 80 mL/回 以上のいわゆる過多月経の女性に関しては、一般女性とは別に推定平均必要量と推奨量を定めた。しかし、これらの女性が定められた鉄の摂取を達成するには、鉄剤もしくは鉄サプリメントを利用しなければならない。これらは医師の指導のもとに服用すべきものである。食事摂取基準は食事から摂取すべき栄養素等の量を定めるものであることから、過多月経の女性に対する鉄の食事摂取基準は定めないこととした。

5) 乳児目安量の検討

乳児(0~5ヶ月)については、ほかの栄養素と同様に母乳の鉄濃度と哺乳量から目安量を算定した。母乳鉄濃度については食事摂取基準 2005 年版における採用値を踏襲した。

6) 妊婦付加量の見直し

妊娠期には、基本的損失に加え、①胎児の成長に伴う鉄貯蔵、②臍帯・胎盤中への鉄貯蔵、③循環血液量の増加に伴う赤血球量の増加による鉄需要の増加があるため、相当な付加量が必要となる。これらの鉄需要増加は、妊娠の初期、中期、末期によって異なるため、個々に算出し、その平均を取って妊婦の付加量とした。

①~③の要因中、①の胎児の成長に伴う鉄貯蔵と②の臍帯・胎盤中への鉄貯蔵は、2005 年版と同様に、Bothwell と Charlton の報告値⁶⁾を採用した。しかし、③の循環血液量の増加に伴う赤血球量の増加については、日本人女性の体位に沿って数値を見直した。

すなわち、循環血液量の増加による鉄需要の増加については、20歳代日本人女性の基準体重(50.6 kg)、体重当たりの血液量(0.075 L/kg)、妊娠中の血液の増加量(30~50%)、妊娠女性のヘモグロビン濃度の目安(妊娠貧血の基準値である 11 g/dL 未満にもとづき 11 g/dL)、成人女性のヘモグロビン濃度(135 g/L)⁷⁾、ヘモグロビン中の鉄濃度(3.39 mg/g)⁸⁾をもとに算定し直した。すなわち、体重 50.6 kg の女性は、非妊娠時のヘモグロビン鉄量が、「 $50.6 \times 0.075 \times 135 \times 3.39 = 1736$ mg」であるのに対して、妊娠貧血を起こさずに分娩を迎えた場合のヘモグロビン鉄量の最低値が、「 $50.6 \times 0.075 \times 1.3 \sim 1.5 \times 110 \times 3.39 = 1840 \sim 2123$ mg」であり、その差が 104~387 mg となることから、全妊娠期間を通じた鉄需要増加の合計量を 300 mg と仮定した。さらに、その需要のほとんどが、中期と末期に集中し、両期間における差はないと考えた。

以上より、妊娠に伴う鉄の必要量の合計値は、妊娠初期 0.32 mg/日、中期 2.68 mg/日、末期 3.64 mg/日 と算定した。そして、吸収率を、2005 年版と同様に、初期は非妊娠期と同じ 15%、中期と末期は 25%とし⁹⁾、妊娠期付加量の推定平均必要量を初期 2.1 mg/日、中期 10.7 mg/日、末期 14.6 mg/日、全妊娠期 9.1 mg/日 とした。

ところで、わが国の妊娠女性の鉄摂取量は、非妊娠女性とほぼ同じであり¹⁾、今回策定した推定平均必要量の鉄摂取を達成できている例はきわめて少ない。しかし、わが国の妊娠貧血の有病率は、非妊娠女性の貧血有病率よりは高いものの、30%前後と推定されている²⁾。妊娠女性の鉄摂取の実態と貧血有病率との乖離の原因のひとつは、妊娠時には鉄の必要状態が高まり、鉄の吸収率が大幅に上昇しているためと推定できる。そこで、日本人を対象にして妊娠時の鉄吸収率を検討している研究を、学会報告を含めて渉猟したところ、出納実験をもとに妊娠中期以降の鉄の吸収率を 39.7%と推定している報告があった¹⁰⁾。そこで、妊娠中期以降の鉄吸収率を 40%として付加量（推定平均必要量）を、中期 6.7 mg/日、末期 9.1 mg/日、全妊娠期間 6.0 mg/日、付加量（推奨量）を、中期 8.0 mg/日、末期 10.9 mg/日、全妊娠期間 7.2 mg/日 と試算した。妊娠中期以降の鉄吸収率を 40%とする根拠が現状では低いため、参考値として示すにとどめたが、これらの試算結果は妊娠期の鉄の付加量の現実的な数値として使用できると判断している。

7) 鉄の食事摂取基準の今後の課題

昨年度¹¹⁾、および本年度の成果報告書¹²⁾

に記したように、食事中鉄の体内利用率、とくに吸収率は、食事中の鉄の形態や共存物によって変動する。このため、要因加算法で用いる食事鉄の吸収率には、日本人の食事構成を反映した数値を採用することが望ましい。しかし残念なことに、日本人を対象として、鉄の吸収率を検討した信頼性の高い報告は存在せず、今後の展開が期待される。

月経のある女性における鉄の必要量に月経血量の及ぼす影響は大きい。しかし、日本人女性の月経血量に関する研究例は少なく、年齢層ごとの差異を正確に見積もることは不可能である。また今回必要量算定に用いた 10 代女性の月経血量に関する調査は昭和 30 年代に実施されたものであり、現在との体格差を考量すると、その数値を適用することに疑問も残っている。したがって、日本人女性の月経血量や月経期間に関する大規模な調査が待たれる。

鉄の耐容上限量について、今回は見直しを行わなかった。しかし、鉄サプリメントの普及に伴い、鉄を大量に摂取している事例が存在していると思われる。大量摂取の事例は中毒症状が出現しない場合にはなかなか報告されない。しかし、有害作用非発現量（NOAEL）の推定のためには、大量摂取/中毒非発生の事例が重要である。今後、関連学会などにおいて、このような非中毒事例について積極的に報告が提出されるように働きかけることが肝要と考える。

2. 亜鉛の食事摂取基準

1) 基本的事項

亜鉛は、DNA ポリメラーゼなど多くの酵素の機能発現に必須の構成成分である。亜

鉛欠乏は亜鉛非添加の高カロリー輸液施行時や低亜鉛含量の母乳を摂取した乳児などに発生しており、いわゆる腸性肢端性皮膚炎や慢性下痢などを起こす。また味覚障害者の中に亜鉛剤投与で回復する症例が多いため、味覚障害は亜鉛欠乏の典型的な症状とされている。一方、要介護高齢者における亜鉛不足は褥瘡の発生リスクを高めるといわれている¹³⁾。

2) 推定平均必要量を求める方法の検討

上述のように、亜鉛の摂取不足は様々な健康障害を引き起こすことが知られている。しかし、亜鉛摂取量とこれらの亜鉛欠乏に起因する健康障害との量-反応関係は確立されていない。また、亜鉛の栄養状態を明示する生体指標として用いられる血清亜鉛濃度に関しても、亜鉛摂取量との関連が未確立である。

このため、亜鉛の推定平均必要量は 2005 年版と同様に要因加算法で求めた。すなわち、「総排泄量＝腸管内因性排泄量＋尿中排泄量＋体表消失量＋精液または月経血への損失量」と考え、総排泄量に見合う真の吸収量を与える摂取量を「真の吸収量＝ $1.113 \times$ 摂取量 0.5462 」の式より算定した¹⁴⁾。

3) 要因加算法に用いる要因の検討

2005 年版では、総排泄量を求めるための要因に米国人と日本人の値が混在していたが、2010 年版ではあとで外挿することを考慮し、すべて体重 76 kg の米国人の数値を適用した。そして、最終的に得られた摂取量（男性 11.18 mg/日、女性 10.03 mg/日）を 76 kg の人に対する推定平均必要量と判断して、摂取基準全体の原則に沿って 12

歳以上の各年齢層に外挿した。このため 2010 年版において、とくに成人の数値は男女ともに 2005 年版に比較して大きな数値になった。

4) 小児の推定平均必要量の見直し

成人の推定平均必要量策定に用いた式には月経血と精液への亜鉛損失量が含まれているため、12 歳未満の小児への適用は難しいと判断した。そこで、1～11 歳に関しては、日本人小児を対象とした出納試験における平衡維持量¹⁵⁾と米国人の値から推定した小児の体表損失量にもとづいて推定平均必要量を算定した。各年齢層への外挿についても、2005 年版とは異なり、摂取基準全体の原則に従った。

5) 推奨量算定係数と乳児の目安量

推奨量は、2005 年版と同様に、推定平均必要量に 1.2 を乗じて求めた。乳児の目安量は母乳からの亜鉛摂取量の推定値にもとづき設定した。母乳中の亜鉛濃度に関して、日本人を対象とした大規模な調査が実施されていたが¹⁶⁾、ばらつきが大きいにも関わらず平均値しか示されていないため、これを採用することは行わず、2005 年版と同じ数値を採用した。

6) 亜鉛の食事摂取基準の今後の課題

基本的事項のところでも述べたように、亜鉛はその栄養状態や摂取状況を明示する生体指標が未確立である。このため、摂取量と亜鉛欠乏に起因すると推定される健康障害との量-反応関係を見積もることができない。有用な簡易質問紙の開発によって、多数の対象者に関して食事からの亜鉛摂取

量を相当な精度で見積もることが可能となっていることから、上記の量-反応関係の確立が期待される。

一方、亜鉛に関する出納試験において、平衡維持量を見積もることが試みられている。しかしながら、亜鉛は鉄と同様に、摂取量に応じて吸収率が変動するため、平衡維持量を必要量と見なすことは難しいと思われる。

亜鉛の耐容上限量に関しては、新規な情報が見当たらないため、2005年版と同様に、米国の成人女性を対象とした研究から得られる亜鉛の最低健康障害発現量（LOAEL）60 mg/日¹⁷⁾と不確実性因子 1.5 にもとづいて算定した。ただし、各年齢階級への外挿においては、2005年版とは異なり、男女ともに年齢階級別基準体重の 61 kg（米国成人女性の基準体重）に対する比を用いたため、男性において 2005年版よりも大きな数値になった。鉄のところでも述べたが、サプリメントの普及に伴い、亜鉛を大量に摂取している事例が存在していると思われる。NOAEL の推定のために、大量摂取/中毒非発生の発掘が必要と考える。

3. 銅の食事摂取基準

1) 基本的事項

銅は、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）など約 10 種類の酵素の必須の構成成分として、ヘム合成、活性酸素の除去、神経伝達物質の産生などに関与している。食事性銅欠乏の症状としては、貧血、白血球数減少、骨異常、毛髪の色素脱失などが知られている。一方、先天的な銅欠乏症であるメンケス病では発育遅延、知能低下、中枢神経障害がみられる。

2) 銅の食事摂取基準策定の方針

銅の食事摂取基準に関しては、2005年版の内容をそのまま踏襲した。

すなわち、推定平均必要量は、欧米の 2 つの研究^{18,19)}から、銅の栄養状態を示すバイオマーカー（血漿銅濃度、SOD 活性など）の値が低下しない最低の摂取量（0.72 mg/日）を求め、算定した。ごく最近の研究結果からもこれが妥当な数値であることは確認できる²⁰⁾。2 つの研究の対象者の平均体重が 74.7 kg であることから、0.72 mg/日を 74.7 kg の人に対する推定平均必要量と考え、外挿によって、性・年齢階級別の推定平均必要量を算定した。推奨量は推定平均必要量に 1.3 を乗じて求めた。

乳児の目安量は、6 か月未満は日本人の母乳中銅濃度¹⁶⁾と哺乳量、6 か月以降はこれに離乳食からの摂取量³⁰⁾を加えて算定した。

銅サプリメント継続摂取に関する報告から得られる銅の健康障害非発現量 10 mg/日²¹⁾と不確実性因子 1 にもとづき、18 歳以上の男女に共通の銅の耐容上限量を 2005年版と同様に 10 mg/日 とした。

3) 銅の食事摂取基準の今後の課題

銅の推定平均必要量は、銅の栄養状態を示す生体指標と銅摂取量との関連にもとづき策定されている。したがって、策定された数値は、他の微量ミネラルに比較して精度の高いエビデンスに立脚しており、今後大きく変更されることはないように思われる。

今後に残された課題は耐容上限量の精度をさらに高めることと思われる。鉄、亜鉛と同様に、サプリメント普及に伴う大量摂

取事例の発掘が必要である。

4. マンガンの食事摂取基準

1) 基本的事項

マンガンはアルギニン分解酵素など、複数の酵素の構成成分である。実験的に 0.11 mg/日 の低マンガン食を 39 日間与えられた若年男性 7 名中 5 名において、水晶様汗疹の発生が観察されている。この症状は 1.53 mg/日 と 2.55 mg/日 のマンガンをそれぞれ 5 日間ずつ投与することで消失していることから、マンガン欠乏によるものと推定できる²²⁾。一般にはマンガンが不足すると、骨代謝、糖脂質代謝（糖尿病や脂肪性肥満）、運動機能、皮膚代謝などに影響が及ぶと考えられているが、これらはマンガン欠乏に特異的ではない^{23,24)}。

2) マンガンの食事摂取基準策定の方針

諸外国で行われたマンガンに関する複数の出納試験をあわせて検討すると、マンガンの平衡維持量は 2.3 mg/日 と算定できる²⁵⁾。ただし、この算定では、対象者の性・年齢や体重、試験期間などは考慮していない。一方、日本人女性を対象とした出納試験では平衡維持量を 2.4 mg/日 としている²⁶⁾。基本的事項で取り上げたマンガン欠乏実験の結果をあわせると、成人において、マンガンの必要量が 2~2.5 mg/日 の範囲にある可能性は高い。しかし、マンガンは吸収率が低く、そのほとんどが糞中に排泄されることから²⁷⁾、アメリカ/カナダの食事摂取基準では、短期間の試験ではマンガン出納を正確に検討することは困難であり、出納試験の結果をもとにマンガンの必要量を求めることはできないとしている²⁸⁾。

以上より、マンガンの必要量を出納試験から算定するための情報は不足していると判断し、2005 年版と同様に、マンガンの平衡維持量を大幅に上回っていると考えられる日本人のマンガン摂取量を用いて目安量を算定することにした。

3) マンガン摂取量と目安量の検証

2005 年版では成人日本人の平均的なマンガン摂取量を 3.7 mg/日²⁹⁾と推定し、エネルギー摂取量の性差を考慮し、男性 4.0 mg/日、女性 3.5 mg/日 を 18 歳以上の目安量としていた。マンガン摂取量の推定値の妥当性を検証するため、国民健康・栄養調査の素データと食品成分表に付記されている食品中マンガン濃度にもとづいて成人の性・年齢階級別マンガン摂取量を試算したところ、上記の目安量は日本人のマンガン摂取量の中央値にほぼ一致していた。したがって策定した目安量は、現在の日本人のマンガン摂取量を十分に反映したものと考えられる。

乳児の目安量は、6 か月未満は日本人の母乳中マンガン濃度¹⁶⁾と哺乳量、6 か月以降は離乳食からの摂取量の推定値³⁰⁾にもとづき算定した。日本人の値を採用したことと離乳食からの摂取量を用いたことにより、2005 年版とは異なる値となった。

4) 妊婦と授乳婦の付加量ゼロの根拠

2005 年版において、妊婦と授乳婦のマンガン付加量はゼロとされていたが、その根拠は記されていなかった。そこで、2010 年版では、付加量ゼロの根拠を以下のように考察した。

アメリカ/カナダの食事摂取基準におけ

る妊婦の摂取目安量（2 mg/日）は妊娠に伴う体重増加にもとづいて設定されている。わが国の成人女性の目安量（3.5 mg/日）は、アメリカ／カナダの妊婦の目安量を大幅に上回っており、妊娠に伴う付加量をゼロにしても大きな問題はないと判断する。

母乳中のマンガン濃度、哺乳量、消化管からのマンガン吸収率（3～5%）より、授乳に伴うマンガン消費を補うのに必要なマンガン摂取量は、44～74 μg/日と算定できる。この値は成人女性のマンガン摂取の目安量（3.5 mg/日）に比較して著しく小さい。したがって、授乳によるマンガンの消費は無視できると考え、授乳に伴う付加量はゼロとした。

5) マンガンの食事摂取基準の今後の課題

わが国の食事摂取基準が対象としている微量ミネラル 8 種中、マンガンのみが推定平均必要量と推奨量をどの年齢層に対しても策定できなかった。ヒトを対象にしたマンガン欠乏実験や出納試験の結果からは、マンガンの推定平均必要量が 2～2.5 mg/日であることは十分想像できる。マンガンは、欠乏による症状が特異的でないため、摂取量と欠乏の関連を確立することは困難と思われる。したがって、長期にわたる出納試験によって平衡維持量を求めていくのが現実的な方法ではないかと思う。

マンガンの耐容上限量については 2005 年版の内容を踏襲した。マンガンは植物性食品が摂取源であるため、今年度の報告に記したように³¹⁾、菜食主義者において摂取量が多くなる。したがって、菜食主義者の食事や健康状態を追跡することによって、マンガンの耐容上限量策定のための新たな

エビデンスが得られる可能性があると考え

5. ヨウ素の食事摂取基準

1) 基本的事項

人体に含まれるヨウ素の 70～80%は甲状腺に存在しており、甲状腺ホルモンであるヨードチロニン（T4）、またはその活性型であるトリヨードチロニン（T3）を構成している。甲状腺ホルモンは、生殖、成長、発達を含む様々な生理的なプロセスを制御しており、ほとんどの組織において、エネルギー代謝を亢進させる。また、甲状腺ホルモンは、とくに胎児において、脳、末梢組織、骨格などの発達と成長を促す³²⁾。

慢性的にヨウ素が欠乏すると、チロトロピンとも呼ばれる甲状腺刺激ホルモン（TSH）の分泌が亢進し、甲状腺が異常肥大または過形成を起こして、いわゆる甲状腺腫となり、甲状腺機能は低下する。妊娠中のヨウ素欠乏は、死産、流産、胎児の先天異常、および胎児甲状腺機能低下（先天性甲状腺機能低下症）を引き起こす。重度の先天性甲状腺機能低下症は全般的な精神遅滞、低身長、嚥唾、瘻直を起こす。中央アフリカでは、上述の神経学的障害ではなく、甲状腺の萎縮と繊維化を伴う粘液水腫型胎生甲状腺機能低下症が認められる³²⁾。

土壌中のヨウ素含有量には地球的規模で著しい変動がある。このため、ヨウ素欠乏の地域は世界中に存在している。現在では、食卓塩へのヨウ素添加が多く、多くの国で実施されているため、重度の甲状腺機能低下を伴うヨウ素欠乏の発生は稀であるが、軽度から中等度のヨウ素欠乏は依然として多く、小児の認知機能の発達遅滞や学力低下を招

くおそれがある。WHOは2億8500万人の学童期の子供を含む20億近くの人々がヨウ素欠乏であるとしている³²⁾。

摂取されたヨウ素は消化管でほぼ完全に吸収され³³⁾、多くは血漿中でヨウ化物イオンとして存在し、能動的に甲状腺に取り込まれる。甲状腺に取り込まれたヨウ化物イオンは、過酸化水素と甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)の作用によって酸化された後、チログロブリンのチロシン残基に結合し、甲状腺ホルモンの前駆体であるモノヨードチロシン、およびジヨードチロシンを形成する。これらのヨードチロシンはTPOの触媒する反応によって重合し、甲状腺ホルモンとなる^{34,35)}。

甲状腺ホルモンから遊離したヨウ素、および血漿中ヨウ素は最終的にその90%以上が尿中に排泄される。このため尿中ヨウ素は直近のヨウ素摂取量のよい指標であり、ヨウ素摂取量と24時間尿中のヨウ素濃度との間には、「ヨウ素摂取量(μg/日) = 尿中ヨウ素(μg/L) × 0.0235 × 体重(kg)」の回帰式が成立する³⁶⁾。そして集団における尿中ヨウ素濃度の中央値は、その集団の日常のヨウ素摂取量を反映すると考えることができる。

2) 日本人のヨウ素摂取量の推定

ヨウ素の食事摂取基準策定においては、日本人のヨウ素摂取量を正確に見積もることが必要である。東京都、および北海道在住の学童を対象とした研究において報告されている尿中ヨウ素濃度の値^{37,38)}を先の回帰式にあてはめると、成人は、平均では約400μg/日の摂取であるが、10数%は約1.4mg/日以上の摂取になる。昆布製品には高

濃度のヨウ素が含まれるため、昆布製品を多く含む食事を摂取した場合のヨウ素摂取量は5mg/日前後に及ぶことがあると考えられるが、昆布消費量にもとづいた研究では、日本人の海藻類からのヨウ素摂取量の平均値を1.2mg/日と推定している³⁹⁾。陰膳方式で収集した食事を分析した研究では、日本人の食事からのヨウ素摂取量を0.5～3.0mg/日と推定している^{40,41)}。以上のことから、日本人のヨウ素摂取量は、昆布製品などの海藻類をあまり含まない食事からの500μg/日未満を基本として、間欠的に摂取する海藻類の分が加わり、1日当たりの平均値としては約1.5mg/日になると推定した。

3) 推定平均必要量と推奨量

ヨウ素栄養状態が適正である場合、ヨウ素の甲状腺への取り込み量は甲状腺からの逸脱量とバランスがとれており、甲状腺のヨウ素濃度は一定値に維持される。したがって、健常人における甲状腺へのヨウ素取り込み量を推定平均必要量とみなすことができる。甲状腺へのヨウ素取り込み量に関する新たな報告がなかったため、2005年版と同様にこれを95μg/日^{42,43)}と推定し、18歳以上の男女に共通の推定平均必要量とした。推奨量は推定平均必要量に1.4を乗じて求めた。数値の丸め方を摂取基準全体の原則に統一したため、2005年版に比較して18歳以上の推奨量が20μg/日小さな値となった。

4) 乳児目安量の見直し

わが国では高ヨウ素摂取の母親から出生し、母乳を与えられた乳児において、甲状

腺機能異常が観察されている⁴⁴⁾。このため乳児の目安量策定においては、高ヨウ素摂取の母親由来の母乳を除くのが妥当と考えられた。9名の女性から収集した33試料を測定した報告では、母乳中ヨウ素濃度の範囲は83~6960 µg/L（中央値、207 µg/L）であり、同一人であっても、海藻類、とくに昆布製品の摂取に伴って大きく変動している⁴⁵⁾。この報告では、33試料中28試料について、試料採取前の海藻類からのヨウ素摂取量が示されており、ヨウ素摂取量1.5 mg/日未満の13試料は平均値121 µg/Lである。別の報告では、4日間の昆布製品摂取制限後に採取した母乳22試料のヨウ素濃度の平均値 ± 標準偏差を144 ± 25 µg/Lとしている⁴⁴⁾。121 µg/Lと144 µg/Lを平均した133 µg/Lに0~5ヶ月乳児の哺乳量を0.78 L/日 を乗じ、0~5ヶ月乳児の目安量を100 µg/日 とした。

5) 成人の耐容上限量の見直し

2005年版では、一般日本人のヨウ素摂取量を多くても3 mg/日 と見積もり、ヨウ素過剰障害が認められないことから、この数値を成人の耐容上限量としていた。この耐容上限量は欧米に比較して2倍以上高いものであるが、日本人は長年にわたって海藻類から高濃度のヨウ素を摂取し続けてきたため、体質的にヨウ素の過剰障害を起こしにくいと説明していた。

飲料水に高濃度のヨウ素が含有される中国の複数地域を対象とした研究では、尿中ヨウ素濃度の中央値が520~1961 µg/L（体重60 kgの場合のヨウ素摂取量733~2765 µg/日に相当）の12集団において、甲状腺腫の有病率が尿中ヨウ素濃度の上昇とともに

12%から36%まで増加しており、尿中ヨウ素濃度の中央値が1 mg/L（体重60 kgの場合のヨウ素摂取量1.4 mg/日）を超える集団では飲料水源を変更すべきであるとしている⁴⁶⁾。同様に、飲料水に高濃度のヨウ素が含有されるアフリカの複数地域の思春期の人を対象にした研究においても、尿中ヨウ素濃度の中央値が1074 µg/Lと1170 µg/L（体重60 kgの場合のヨウ素摂取量約1.5 mg/日に相当）の集団では1%を超える甲状腺腫の有病率が観察されている⁴⁷⁾。これらのことは、日本人と同様にヨウ素が充足している集団においても、連続的な1.5 mg/日前後のヨウ素摂取が継続した場合に、甲状腺腫を起こす危険性のあることを意味している。

北海道沿岸地域で行われた疫学調査は、早朝尿のヨウ素濃度が75 µmol/L以上の群では、75 µmol/L未満の群と比較して血清TSH濃度の上昇と正常範囲の血清T4値によって定義される不顕性の甲状腺機能低下症の有病率が有意に増加していたと報告している^{48,49)}。この研究は、早朝尿のヨウ素濃度75 µmol/Lは約10 mg/日のヨウ素摂取量に相当し、対象者全体のヨウ素摂取量の幾何平均値（論文には単に平均値と記載されているが、示されている測定値の分布から判断すると幾何平均値と推定できる）を約3.3 mg/日と推定している⁴⁹⁾。この研究の尿中ヨウ素濃度測定は1回のみなので、尿中ヨウ素濃度75 µmol/Lの集団の日常の連続的なヨウ素摂取が、10 mg/日以上であったかは疑わしいが、対象者全体のヨウ素摂取の幾何平均値である3.3 mg/日は上回っていると推定できる。したがって、この研究は、日本人において、3.3 mg/日をこ

える連続的なヨウ素摂取に間欠的な 10 mg/日 をこえる高濃度のヨウ素摂取が加わった場合に甲状腺機能の低下が起こる可能性を示すものといえる。

以上のことから、3.3 mg/日 を日本人成人のヨウ素摂取の NOAEL と考え、不確実性因子を 1.5 とし、2.2 mg/日 (2200 µg/日) を成人男女共通の上限量とした。なお、この上限量は連続的なヨウ素摂取に適用されるものであり、海藻類の多食がもたらす間欠的な 5 mg/日 程度のヨウ素多量摂取を制限するものではないことを付記した。

妊婦・授乳婦に関しては、成人女性に対する耐容上限量をそのまま適用して差し障りないと判断した。ただし、胎児や乳児に及ぼす過剰ヨウ素の影響は、他の年齢層よりも大きいと考えられるので、妊婦および授乳婦に関しては、昆布製品等の海藻類摂取に由来する間欠的な高ヨウ素摂取にも注意する必要があると付記した。

6) 小児および乳児の耐容上限量の策定

ヨウ素摂取が約 750 µg/日 である北海道の小学生において甲状腺容積の有意な増大が認められており、小児ではヨウ素摂取が 500 µg/日 を超えると有害な影響が生じると考えられている⁵⁰⁾。これにもとづき、6～11 歳の耐容上限量を 500 µg/日 とし、他の性・年齢階級にはこの値と成人の値から体重比で外挿した数値を適用した。

また、ヨウ素過剰摂取と推定される乳児のヨウ素摂取量⁴⁴⁾にもとづき、乳児の耐容上限量は 250 µg/日 とした。なお、18 歳未満に対するヨウ素の耐容上限量は 2010 年版において初めて策定したものである。

7) ヨウ素の食事摂取基準の今後の課題

日本人のヨウ素摂取の形態は特殊なものであり、その高ヨウ素摂取は間欠的である。同様の摂取形態は朝鮮半島と中国の一部にしか存在しておらず、諸外国の研究結果の適用には腐心した。しかし、乳児においてヨウ素過剰障害の事例が報告されていることや、北海道在住の学童の甲状腺容積が他地域に比較して有意に大きいという事実は、日本人のヨウ素摂取が過剰域付近にあることを示している。諸外国の文献からみて、2005 年版の上限量の数値は明らかに低い。以上のことから、2010 年版の食事摂取基準では耐容上限量に関して大きな見直しを行った。この見直しの是非について今後、検証していく必要がある。

ヨウ素過剰障害を扱う論文に記載されているヨウ素摂取量について、多くの論文は分析値の信頼性に言及していなかった。ヨウ素は揮発性が高く、分析の難しい元素である。したがって、今後は、ヨウ素分析の信頼性をも考慮に入れて情報を整理する必要がある。

日本人の食事、尿、母乳のヨウ素濃度に関する情報はきわめて限定的であり、今後も地道なデータの蓄積が必要と考える。また、日本におけるヨウ素過剰障害の事例について発掘することも重要である。栄養学、毒性学だけでなく、分析学、内分泌学、小児科学などの領域でヨウ素を研究対象とする研究者が一同に介し、討議する機会をつくることも重要であろう。

6. セレンの食事摂取基準

1) 基本的事項

ヒトには、グルタチオンペルオキシダー

ゼ (GPX), ヨードチロニン脱ヨウ素酵素, チオレドキシンレダクターゼなど 25 種類の含セレンたんぱく質の存在することが明らかにされている⁵¹⁾. なかでも GPX は生体の抗酸化システムの中で重要な位置を占めている. 心筋障害を起こす克山病 (Keshena disease) は, セレン欠乏にウイルス感染が重なったものであると考えられている⁵²⁾. 同様に, カシン・ベック病 (Kashia-Beck disease) もセレン欠乏に別の要因が重なって発症すると考えられている⁵³⁾. 一方, 完全静脈栄養療法中に, 血漿セレン濃度の著しい低下 (9 µg/L) を起こし, 心筋障害で死亡した症例が報告されており, セレン欠乏症と判断されている⁵⁴⁾.

食品中セレンの多くはセレノメチオニン, セレノシスチンなどの含セレンアミノ酸の形態で存在している. 遊離の含セレンアミノ酸の 90%以上が吸収されることが示されており⁵⁵⁾, 食事中セレンも同程度に吸収されると考えられている.

血漿/血清セレン濃度も食事からのセレン摂取量と強く関連しており⁵⁶⁾, セレン摂取量 (µg/日 : Y) と血清セレン濃度 (µg/L : X) との間には, $Y=0.672X+2$ ($r=0.91$) の回帰式が得られる. したがって, 個人, あるいは集団の平均的なセレン摂取量を血漿/血清セレン濃度から推定することができる.

2) 推定平均必要量と推奨量の策定方針

推定平均必要量および推奨量の策定は, 2005 年版と同様に, 克山病のような欠乏症の予防という観点より行った.

GPX などの含セレン酵素の活性値は, セレン摂取量と強く相関するが, 摂取量が一

定値を超えると飽和する. セレン欠乏症の予防という立場からは, 含セレン酵素の活性値が飽和している必要はなく, 血漿 GPX 活性値の場合は飽和値の 3 分の 2 の値で十分と考えられる⁵⁷⁾. 以上より, セレンの推定平均必要量は, 2005 年版と同様に, 血漿 GPX 活性値が飽和値の 3 分の 2 となるときのセレン摂取量 (体重 60 kg の人で 24.2 µg/日)⁵⁷⁾とした. そしてこの値から外挿によって, 性・年齢階級別の推定平均必要量を求めた. 推奨量は推定平均必要量に 1.2 を乗じて求めた. 外挿法と数値の丸め方を摂取基準全体の原則に合わせたことによって年齢階級によっては若干の変化が生じた.

乳児の目安量は, 日本人の母乳中セレン濃度¹⁶⁾と哺乳量より算出した. 母乳濃度の採用値を変更したことにより, 値が若干変化した.

3) 妊婦の付加量の見直し

妊婦付加量については, 鉄の食事摂取基準と同様に, 妊娠に伴う必要量の増大を要因加算法により算出した.

セレン栄養状態が適切な成人では, 体重 1 kg 当たりのセレン含有量は約 250 µg である⁵⁸⁾. 約 3 kg の胎児を出産する妊婦の場合, 胎盤 (胎児の約 1/6 の重量) を合わせると, 約 3.5 kg となり, 必要なセレンは約 900 µg となる. 血液量を体重の 1/13, 妊娠中の血液体積の増加量を 45%とすると, 体重 52 kg の女性で約 1.8 L の血液増加であり, これに血液中セレン濃度 (平均で 184 µg/L⁵⁹⁾) を乗じると, 血液増加に伴って必要となるセレンは約 300 µg となる. したがって, 両者を合わせた約 1200 µg が妊娠に伴って必要なセレン量となる. 食品中セ

レンの吸収率を 90%と仮定し、妊娠期間を 280 日として $1200 / 0.90 / 280 = 4.8 \mu\text{g}/\text{日}$ を推定平均必要量への付加量とした。また、妊婦の個人間変動を 10%と仮定し、 $4.8 \mu\text{g}/\text{日} \times 1.2 = 5.8 \mu\text{g}/\text{日}$ を推奨量への付加量とした。

4) 耐容上限量の見直し

慢性セレン中毒症状を指標にしたセレンの NOAEL は $13.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ である⁶⁰⁾。2005 年版ではこの値と不確定因子 2 を用いて耐容上限量を設定した。しかし米国において、血清セレン濃度が $121.6 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上の集団に $200 \mu\text{g}/\text{日}$ のセレンをセレン酵母サプリメントとして投与すると 2 型糖尿病の発生率が有意に上昇したと報告された⁶¹⁾。血清セレン濃度 $121.6 \mu\text{g}/\text{L}$ はセレン摂取量 $84 \mu\text{g}/\text{日}$ に相当する。したがって、セレン摂取量が $100 \mu\text{g}/\text{日}$ に近い人が $200 \mu\text{g}/\text{日}$ のセレンをサプリメントから付加的に摂取し続けることは健康に対して好ましくない影響を与える可能性がある。以上より、性・年齢階級別体重が最大である 30~49 歳男性(基準体重 68.5 kg) のセレンの耐容上限量には $300 \mu\text{g}/68.5 \text{ kg}/\text{日} = 4.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を適用した。なお、この $4.4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ という数値は、慢性セレン中毒を指標にした場合の NOAEL に不確実性因子 3 を適用したのと結果的に同じであるので、2010 年版の耐容上限量は 2005 年版のほぼ 3 分の 2 の値となっている。

5) セレンの食事摂取基準の今後の課題 (1)

－ 目標量策定の可能性 －

国際学会などにおいて欧米の研究者とセ

レンの食事摂取基準について討議する場合、日本の推定平均必要量・推奨量は低過ぎるのではないかと指摘される。日本は世界的に見れば、高セレン摂取地域であるため、セレン不足の可能性が低く、推奨量を低く設定しても問題がないだけだともいわれる。日本のセレンの推定平均必要量・推奨量が欧米よりも小さな値に策定されているのは、わが国がこれらの基準を克山病のようなセレン欠乏症予防の観点から策定しているのに対して、欧米は、がんをはじめとする生活習慣病予防の観点を織り込んでいるからである。

確かに多くの疫学研究によって、低セレン状態は各種のがんの発生にとって危険因子であることが同定されている。しかし、セレンが充足している集団に $200 \mu\text{g}/\text{日}$ のセレンを付加的に与え、前立腺がん予防効果を明らかにしようとした介入研究は、その中間報告において、高用量セレンによるがん予防は認められないとしている⁶²⁾。すなわち、低セレン状態はがん発生の危険因子であるが、必要量以上のセレン投与にがん予防効果はないと考えるのが妥当である。

それではどの程度のセレン摂取であれば、がん発生のリスクが高まる「低セレン状態」を脱することができるのだろうか。この摂取量は、生活習慣病予防につながる摂取量であるから、目標量に相当することになる。

低セレン地域であるフィンランドにおける研究は、血清セレン濃度によって対象者を 5 つの群に分けて追跡した場合、血清セレン濃度の低い群ほど様々な部位のがんの発生率が上昇することを示している⁶³⁾。この研究における、もっとも血清セレン濃度の高い群の血清セレン濃度は $78 \mu\text{g}/\text{L}$ 以上で

ある。先に示した血漿/血清セレン濃度とセレン摂取量との回帰式に当てはめると、血清セレン濃度 78 $\mu\text{g/L}$ はセレン摂取量 54 $\mu\text{g/日}$ に相当する。

一方、日本人に関して、対象者を血清セレン濃度に従って4群に分け、肺がんと胃がんの発生を検討した研究では、がん発生と血清セレン濃度との間に有意な関連が認められていない⁶⁴⁾。この研究における、もともと血清セレン濃度の低い集団の血清セレン濃度は 99 $\mu\text{g/L}$ 未満である。そして、血清セレン濃度 99 $\mu\text{g/L}$ はセレン摂取量 69 $\mu\text{g/日}$ に相当する。

この2つの研究から、がん発生のリスクが高い「低セレン状態」を脱出するためのセレン摂取量は、54～69 $\mu\text{g/日}$ の範囲にあるといえ、セレンの目標量を示す日も近いと思われる。

6) セレンの食事摂取基準の今後の課題 (2) - 耐容上限量に関して -

セレンの食事摂取基準 2010 年版における耐容上限量は、諸外国に比較して、相当厳しい数値である。300 $\mu\text{g/日}$ 程度のセレンの長期摂取による健康障害の報告は一例⁶¹⁾のみであるが、がん予防をうたうセレンサプリメントが容易に入手できる状況を鑑み、セレン中毒の発症を防止するという観点に立ったものである。この耐容上限量が妥当であるか、検証を続けていく必要がある。

7. クロムの食事摂取基準

1) 基本的事項

クロムはクロモデュリンと呼ばれるクロム結合オリゴペプチドの形態でインスリン

作用の増強に関わっている⁶⁵⁾。一方、クロム未添加の高カロリー輸液を投与された患者において耐糖能低下などの糖代謝異常に関連した症状が観察されている⁶⁶⁾。

2) 推定平均必要量と推奨量策定の方針

アメリカ/カナダの食事摂取基準では、クロム摂取量の平均値から目安量を設定している⁶⁷⁾。しかし、クロムは分析中に汚染が生じやすいため、既存の食品クロム分析値については正確性に留意しなければならない。分析値の正確性に留意した場合、日本人のクロム摂取量についての信頼しうるデータは、東京都内で収集した食事の分析にもとづく 47 $\mu\text{g/日}$ 未満という推定のみであるため⁶⁸⁾、摂取量にもとづいた目安量の設定はできないと判断した。

以上より、18 歳以上のクロムの推定平均必要量は、2005 年版と同様に高齢者を対象とした出納実験の結果^{69,70)}にもとづき、摂取エネルギーあたりの必要量 (12.8 $\mu\text{g}/1000 \text{ kcal}$) から設定した。推奨量は推定平均必要量に 1.2 を乗じて求めた。基準体重が変化しているため、性・年齢階級によっては値が若干変化している。これらの値の信頼性が高くないため、2005 年版と同様に、1～17 歳に外挿することは見合わせた。

3) 乳児の目安量の策定と授乳婦の付加量

これまでわが国には、母乳中のクロム濃度に関する信頼できる報告が存在せず、乳児のクロムの目安量が策定できなかった。今回の研究によって、日本人の母乳クロムの信頼できる数値 (中央値 : 1.00 $\mu\text{g/L}$) が得られたため⁷¹⁾、乳児のクロムの目安量 (0～5 ヶ月児, 0.8 $\mu\text{g/日}$) を新たに策定でき

た。

母乳中クロム濃度が明らかになったことにより、日本人における母乳へのクロム損失量を見積もることが可能となった。しかし、クロムの消化管吸収率の推定値は幅がきわめて大きく、採用数値によっては付加量が成人女性の推奨量を大きく上回ることになる。したがって、今回の策定では、授乳婦に対する付加量の策定を見送った。

4) 耐容上限量策定可否の検討

糖尿病患者に 200～1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ のクロムサプリメントを投与すると症状の改善が認められるが、健康な人へのクロムサプリメント投与が健康にとって好ましい影響を与えることは認められていない⁷²⁾。一方、200～1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ のクロムサプリメント継続摂取による副作用の報告が散発的に認められるが⁷³⁾、いずれも同時に服用していた医薬品やサプリメント類の影響を否定できない⁷⁴⁾。以上より、クロム摂取と健康障害との量・反応関係に関する研究は不十分と判断し、2005年版と同様にクロムの耐容上限量設定は遺憾ながら見合わせた。ただし、このことが 200～1000 $\mu\text{g}/\text{日}$ のクロム摂取が無害であることを保証するものではないことを強調しなければならない。

5) クロムの食事摂取基準の今後の課題

クロムは正確な分析が難しいため、摂取量や組織中濃度を正しく見積もることができない。このため、2010年版でも暫定的な推定平均必要量と推奨量を 18 歳以上成人に対して策定するにとどめた。正確な分析にもとづく、研究結果の蓄積が待たれるところである。

一方、クロムの耐容上限量についても、情報不足により、今回も策定ができなかった。糖尿病予防や脂質代謝改善を目的としたクロムサプリメントの普及は目覚ましく、米国ではカルシウムサプリメントよりも売り上げが大きい。このような状況であるので、クロムの耐容上限量を策定することは急務である。サプリメント使用事例を検証し、有害影響の有無について正しく評価していかなければならない。

後述のように、モリブデンの耐容上限量は人の中毒事例ではなく、ラットを用いた動物実験の結果を外挿することによって策定されている。クロムに関しても、動物実験データにもとづいて耐容上限量を策定することを検討してもいいかもしれない。その場合、昨年度の報告書に掲載した実験結果⁷⁵⁾が役立つ可能性がある。

8. モリブデンの食事摂取基準

1) 基本的事項

モリブデンはキサンチンオキシダーゼ、アルデヒドオキシダーゼ、および亜硫酸オキシダーゼという 3 種のモリブデン酵素の必須の構成成分として機能している⁷⁶⁾。これらの酵素中でモリブデンはモリブデン補欠因子の形態で存在している。遺伝的にモリブデン補欠因子を合成できないモリブデン補欠因子欠損症が存在するが、モリブデン未添加の高カロリー輸液を長期間投与された一例において、モリブデン補欠因子欠損症類似の症状が観察された⁷⁷⁾。この症状がモリブデン酸塩の投与で消失したことから、この事例はモリブデン欠乏と考えられている。しかし人のモリブデン欠乏はこの一例のみで

ある。モリブデンは穀物と豆類に高濃度で含有されており⁷⁸⁾、食事性の欠乏の起こる可能性はきわめて低いと考えられる。

2) 推定平均必要量と推奨量策定の方針

モリブデンの推定平均必要量は 2005 年版と同様に、4 人の米国人を対象とした出納実験にもとづいて体重 76.4 kg の人で 25 $\mu\text{g}/\text{日}$ ⁷⁹⁾と考え、外挿によって 18 歳以上の性・年齢階級別の推定平均必要量を求めた。推奨量は推定平均必要量に 1.2 を乗じて求めた。外挿法を食事摂取基準全体で統一したことによって性・年齢階級によっては若干の変化が生じた。米国人 4 人を対象とした一研究に依存する数値であるため、2005 年版と同様に、1~17 歳に外挿することは見合わせた。

3) 乳児の目安量と授乳婦の付加量の策定

クロムと同様に、日本人の母乳中モリブデン濃度について信頼できる報告が存在しなかったため、2005 年版まではモリブデンに関して乳児の目安量を策定できていなかった。しかし、今回の研究によって、日本人の母乳モリブデンの信頼できる数値（中央値：3.00 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）が得られたため⁷¹⁾、乳児のクロムの目安量（0~5 ヶ月児、2.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を新たに策定できた。

これに伴い、授乳婦の母乳へのモリブデン損失量が明らかになり、かつ日本人女性における食事中モリブデンの吸収率も新たに報告されたことから⁸⁰⁾、授乳婦に対するモリブデン付加量も新たに策定できた。

4) 耐容上限量の見直し

2005 年版において策定されていたモリブデンの上限量は、日本人のモリブデン摂

取量に近接していた。アメリカ/カナダ⁸¹⁾、欧州⁸²⁾のモリブデンの上限量が 2005 年版の数値よりも高い値であり、2010 年版策定においては耐容上限量の見直しを行った。

2005 年版ではアルメニアで発生した中毒事例⁸³⁾にもとづいて、モリブデンの耐容上限量を 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ としていた。しかし、この事例報告には多くの問題点があり、この報告に記載される高尿酸血症と痛風様症状にモリブデンが関わることは疑わしいと判断した。ラットにおけるモリブデンの健康障害非発現量は 900 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ である⁸⁴⁾。これを人に外挿するには、安全性を高める観点からヨーロッパ食品科学委員会が用いている不確実性因子 100⁸²⁾を適用し、9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ にすべきであると考えた。なお、米国における出納実験⁸⁵⁾からは、人におけるモリブデンの健康障害非発現量を 18 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ と解釈できるため、上記の 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ は人の健康障害非発現量に不確実性因子 2 を適用したことにもなる。以上より、18 歳以上のモリブデンの耐容上限量には 9 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ を適用した。したがって 2005 年版に比較して約 1.8 倍の数値になっている。

5) モリブデンの食事摂取基準の今後の課題

モリブデンは、クロムと同様に、1~17 歳の推定平均必要量と推奨量が策定できなかった。モリブデンは広い摂取範囲において出納値がゼロ、すなわち平衡状態が維持されており、出納試験によって平衡維持量を求めることは容易でない。また、モリブデンが穀物と豆類に高濃度に含有されるため、低モリブデン食を作成するのも困難である。このような不足の生じる可能性がき

わめて低い栄養素に関して、推奨量を策定することに实际的な意義があるか疑問とする声もある。ナトリウムと同様に、推定平均必要量を示すだけで十分かもしれない。

9. 食事摂取基準が対象とする微量ミネラルの範囲の検討

人にとって必須栄養素に分類される微量ミネラルは、鉄、亜鉛、銅、マンガン、ヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、コバルトの9種である。この中で、コバルトはビタミンB12の構成成分であり、コバルトそのものの摂取に栄養的意味はない。したがって、現在の食事摂取基準は、人にとっての必須微量ミネラルをすべて網羅していることになる。

食事摂取基準が対象とする微量ミネラルの範囲を、非必須ミネラルのいわゆる健康増進機能にまで拡大させることについて、検討した。とくに、フッ素にはう歯予防機能があることが確定しており、う歯予防の立場からフッ素の食事摂取基準策定を要望する声のあることは事実である。しかし、う歯予防に効果のあるフッ素の摂取量は、食事からの摂取量を明らかに上回っている。したがって、う歯予防のためにフッ素の目標量を策定した場合には、食事以外からフッ素を摂取することを奨励することになる。食事摂取基準は、その呼称が示すように、ごく稀な例外を除き、食事から摂取することを前提とした基準である。以上より、食事摂取基準にフッ素を含めることについては、見送るのが妥当と判断した。

なお、フッ素以外にも、健康増進機能の存在が指摘されている非必須微量ミネラルがいくつか存在している。このようなミネラルに関しては、本研究で示したバナジウム

のように⁸⁶⁾、まず、日本人における摂取の実態を明らかにしていくことが必要と考える。

文献

1. 厚生労働省. 平成18年国民健康・栄養調査報告(2008).
2. Takimoto H, Yoshiike N, Katagiri A, Ishida H, Abe S. Nutritional status of pregnant and lactating women in Japan: A comparison with non-pregnant/non-lactating controls in the National Nutrition Survey. *J Obstet Gynaecol Res* (2003) 29, 96-103.
3. Yokoi K. Numerical methods for estimating iron requirements from population data. *Biol Trace Elem Res* (2003) 95, 155-172.
4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iron. In: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press. Washington, D.C. (2001) 290-393.
5. Asakura K, Sasaki S, Murakami K, Takahashi Y, Uenishi K, Yamakawa M, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Takebayashi T, Japan Dietetic Students' Study for Nutrition and Biomarkers Group. Iron intake does not significantly correlate with iron deficiency among young Japanese women: a cross-sectional study. *Public Health Nutr* (2009) 12, 1373-1383.
6. Bothwell TH, Charlton RW. Iron deficiency in women. Washington DC. The Nutrition Foundation (1981) 7-9.
7. Beaton GH, Corey PN, Steele C.

- Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* (1989) 50, 575-588.
8. Smith NJ, Rios E. Iron metabolism and iron deficiency in infancy and childhood. *Adv Pediatr* (1974) 21, 239-280.
 9. Barrett JF, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *BMJ* (1994) 309, 79-82.
 10. Kamei A, Uenishi K, Ishida H. et al. Iron intake and absorption in pregnant and lactating women. *Ann Nutr Metab* (2001) 45 (suppl 1), 44-5.
 11. 吉田宗弘. 緑茶飲料摂取がラットの鉄栄養状態に及ぼす影響. 平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—) 平成 20 年度総括・分担研究報告書 (2009) 226-231.
 12. 吉田宗弘. 鉄の化学形態の違いがラットの鉄栄養状態に及ぼす影響. 平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—) 平成 21 年度総括・分担研究報告書 (2010) 印刷中.
 13. 倉澤隆平, 久堀周次郎. 地域住民にみる亜鉛欠乏の実態と亜鉛の有効性. *微量栄養素研究* (2008) 25, 1-7.
 14. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Zinc. In: *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academies Press, Washington D.C. (2001) 442-501.
 15. 鈴木和春, 五島孜郎, 菅家祐輔. 小児期における亜鉛および銅出納について. *栄養誌* (1983) 36, 231-237.
 16. Yamawaki N, Yamada M, Kan-no T, Kojima T, Kaneko T, Yonekubo A. Macronutrient, mineral and trace element composition of breast milk from Japanese women. *J Trace Elem Med Biol* (2005) 19, 171-181.
 17. Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr* (1990) 51, 225-227.
 18. Turnlund JR, Keen CL, Smith RG. Copper status and urinary and salivary copper in young men at three levels of dietary copper. *Am J Clin Nutr* (1990) 51, 658-664.
 19. Turnlund JR, Scott KC, Peiffer GL, Jang AM, Keyes WR, Keen CL, Sakanashi TM. Copper status of young men consuming a low-copper diet. *Am J Clin Nutr* (1997) 65, 72-78.
 20. Turnlund JR. Human whole-body copper metabolism. *Am J Clin Nutr* (1998) 67 (Suppl), S960-4.
 21. Pratt WB, Omdahl JL, Sorenson JR. Lack of effects of copper gluconate supplementation. *Am J Clin Nutr* (1985) 42, 681-682.

22. Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bares CW, Behmardi F, Shorey-Kutschke RL, Willis RA, Crosby JB, Trickett PC, Houston SD. Manganese balance and clinical observation in young men fed manganese-deficient diet. *J Nutr* (1987) 117, 133-143.
23. Keen CL, Zidenberg-Cherv S. Manganese. In: Present knowledge in nutrition. Ziegler EE, Filer LJ Jr (eds.). ILSI Press, Washington, D.C. (1996) 334-343.
24. Subcommittee on the Tenth Edition of the RDA's. Recommended dietary allowances. National Academy Press, Washington, D.C. (1989) 230-235.
25. 厚生労働省策定, 日本人の食事摂取基準 [2005年版], 第一出版, 東京 (2005) 156-160.
26. Nishimuta M, Inoue N, Kodama N, Morikuni E, Yoshioka YH, Matsuzaki N, Shimada M, Sato N, Iwamoto T, Ohki K, Takeyama H, Nishimuta H. Moisture and mineral content of human feces –High fecal moisture is associated with increased sodium and decreased potassium content. *J Nutr Sci Vitaminol* (2006) 52, 121-126.
27. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Manganese. (1992) 205-288.
28. Food and Nutrition Board Institute of Medicine. Manganese. Manganese. In: Dietary Reference Intake. National Academy Press, Washington, D.C. (2006) 350-355.
29. 白石久二雄. 微量元素の摂取量. 臨床栄養 (1994) 84, 381-389.
30. 中埜 拓, 加藤健, 小林直美, 島谷雅治, 石井恵子, 瀧本秀美, 戸谷誠之. 乳幼児の食生活に関する全国実態調査. 離乳食および乳汁からの栄養素等の摂取状況について. *小児保健研究* (2003) 62, 630-639.
31. 吉田宗弘. 実測にもとづく菜食主義者の微量ミネラル摂取量. 平成 21 年度厚生労働省科学研究費補助金 (循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究 –微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明–) 平成 21 年度総括・分担研究報告書 (2010) 印刷中.
32. Zimmermann MB (端田寛子, 志村二三夫訳): ヨウ素とその欠乏による障害. 最新栄養学第9版 (Bowman BA, Russel RM eds. (翻訳監修, 木村修一, 小林修平)). 建帛社, 東京 (2007) 469-477.
33. Nath SK, Moinier B, Thuillier F, Rongier M, Desjeux JF. Urinary excretion of iodine and fluoride from supplemented food grade salt. *Int J Vitam Nutr Res* (1992) 62, 66-72.
34. Hetzel BS, Maberly GF. Iodine. In: Trace Elements in Human and Animal Nutrition 5th ed. (Mertz W ed) vol 2. Academic Press, Orlando (1986) 139-208.
35. 木村修一. ヨウ素. ミネラルの事典 (糸川嘉則編). 朝倉書店, 東京 (2003) 279-296.
36. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Iodine. In: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron,

- Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc, National Academy Press, Washington DC. (2001) 258-289.
37. Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, Shishiba Y, Irie M. Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: Normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* (2007) 17, 145-155.
38. Zimmermann MB, Hess SY, Molinari L, De Benoist B, Delange F, Braverman LE, Fujieda K, Ito Y, Jooste PL, Moosa K, Pearce EN, Pretell EA, Shishiba Y. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization/Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. *Am J Clin Nutr* (2004) 79, 231-237.
39. Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweed is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid* (2008) 18, 667-668.
40. Suzuki M, Tamura T. Iodine intake of Japanese male university students: Urinary iodine excretion of sedentary and physically active students and sweat iodine excretion during exercise. *J Nutr Sci Vitaminol* (1985) 31, 409-415.
41. Katamine S, Mamiya Y, Sekimoto K, Hoshino N, Totsuka K, Naruse U, Watabe A, Sugiyama R, Suzuki M. Iodine content of various meals currently consumed by urban Japanese. *J Nutr Sci Vitaminol* (1986) 32, 487-495.
42. Fisher DA, Oddie TH. Thyroidal radioiodine clearance and thyroid iodine accumulation: contrast between random daily variation and population data. *J Clin Endocrinol Metab* (1969) 29, 111-115.
43. Fisher DA, Oddie TH. Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies. *J Clin Endocrinol Metab* (1969) 29, 721-727.
44. Nishiyama S, Mikeda T, Okada T, et al. Transient hypothyroidism or persistent hyperthyrotropinemia in neonates born to mothers with excessive iodine intake. *Thyroid* (2004) 14, 1077-1083.
45. Muramatsu Y, Sumiya M, Ohmomo Y. Stable iodine contents in human milk related to dietary algae consumption. *Hoken Butsuri* (1983) 18, 113-117.
46. Zhao J, Wang P, Shang L, Sullivan KM, van der Haar F, Maberly G. Endemic goiter associated with high iodine intake. *Am J Public Health* (2000) 90, 1633-1635.
47. Seal AJ, Creeke PI, Gnat D, Abdalla F, Mirghani Z. Excess dietary iodine intake in long-term African refugees. *Public Health Nutr* (2006) 9, 35-39.
48. Kohno N, Makita H, Yuri K, Izuka N, Kawasaki K. Association between dietary iodine intake and prevalence of subclinical hypothyroidism in the coastal regions of Japan. *J Clin Endocrinol Metab* (1994) 78, 393-397.
49. 今野則道, 飯塚徳男, 川崎君王, 田口

- 英雄, 三浦錦一, 田口静子, 村上茂樹, 萩原康司, 野田靖子, 鶴川純男. 北海道在住成人における甲状腺疾患の疫学的調査 - ヨード摂取量と甲状腺機能との関係 -. 北海道医誌 (1994) 69, 614-626.
50. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intake. *Am J Clin Nutr* (2005) 81, 840-844.
51. Kryukov GV, Castellano S, Novoselov SV, Lobanov AV, Zehtab O, Guigó R, Gladyshev VN. Characterization of mammalian selenoproteomes. *Science* (2003) 300,1439-1443.
52. Beck MA, Levander OA, Handy J. Selenium deficiency and viral infection. *J Nutr* 2003; 133: 1463S-1467S.
53. Peng A, Wang WH, Wang CX, Wang ZJ, Rui HF, Wang WZ, Yang ZW. The role of humic substances in drinking water in Kashin-Beck disease in China. *Environ Health Perspect* (1999) 107, 293-296.
54. van Rij AM, Thomson CD, Mckenzie JM, Robinson MF. Selenium deficiency in total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* (1979) 32, 2076-2085.
55. Sunde RA (吉田宗弘訳). セレン. 最新栄養学第9版 (Bowman BA, Russel RM eds. (翻訳監修, 木村修一, 小林修平)). 建帛社, 東京 (2007) 478-496.
56. Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ* (1995) 175, 245-252.
57. WHO/FAO/IAEA. Selenium. Selenium. In: *Trace Elements in Human Nutrition and Health*. WHO, Geneva (1996) 105-122.
58. Schroeder HA, Frost DV, Balassa JJ. Essential trace metals in man: Selenium. *J Chronic Dis* (1970) 23, 227-243.
59. 姫野誠一郎. セレン. *日本臨牀* (2004) 62 (増刊号 12), 315-318.
60. Yang G-Q, Zhou R-H. Further observations on the human maximum safe dietary selenium intake in a seleniferous area of China. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* (1994) 8, 159-165.
61. Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, Donahue RP, Trevisan M, Combs GF, Cappuccio FP, Ceriello A, Reid ME. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* (2007) 147, 217-223.
62. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, Parnes HL, Minasian LM, Gaziano JM, Hartline JA, Parsons JK, Bearden JD 3rd, Crawford ED, Goodman GE, Claudio J, Winquist E, Cook ED, Karp DD, Walther P, Lieber MM, Kristal AR, Darke AK, Arnold KB, Ganz PA, Santella RM, Albanes D, Taylor PR, Probstfield JL, Jagpal TJ, Crowley JJ, Meyskens FL Jr, Baker LH, Coltman CA Jr. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* (2009) 301, 39-51.
63. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, Alfthan G, Aaran RK, Hakama M, Hakulinen T, Peto

- R, Teppo L. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* (1990) 82, 864-868.
64. Kabuto M, Imai H, Yonezawa C, Akiba S, Kato H, Suzuki T, Land CE, Blot WJ. Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (1994) 3, 465-469.
65. Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* (2004) 63, 41-47.
66. Mertz WH. Chromium in human nutrition: A review. *J Nutr* (1993) 123, 626-633.
67. Food and Nutrition Board, Institute of medicine, National Academy of Sciences. Chromium. Selenium. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. National Academy Press, Washington DC. (2001) 197-223.
68. Aung NN, Yoshinaga J, Takahashi J-I. Dietary intake of toxic and essential trace elements by the children and parents living Tokyo Metropolitan area, Japan. *Food Add Contam* (2006) 23, 883-94.
69. Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* (1984) 39, 797-802.
70. Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* (1986) 44, 77-82.
71. Yoshida M, Takada A, Hirose J, Fukuwatari T, Shibata K. Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem* (2008) 72, 2247-2250.
72. Balk EM, Lau J, Tatsioni A, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids. A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* (2007) 30, 2134-2163.
73. Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. Chronic renal failure after ingestion of over-the-counter chromium picolinate. *Ann Intern Med* (1997) 32, 410.
74. Lamson DW, Plaza SM. The safety and efficacy of high-dose chromium. *Altern Med Rev* (2002) 7, 218-235.
75. 吉田宗弘. 高用量クロム投与の生体影響. 高用量クロムを投与したラットの組織中クロム濃度と尿中クロム排泄. 平成20年度厚生労働省科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業. 日本人の食事摂取基準を改定するためのエビデンスの構築に関する研究—微量栄養素と多量栄養素摂取量のバランスの解明—) 平成20年度総括・分担研究報告書 (2009) 210-217.
76. Rajagopalan KV. Molybdenum: an essential trace element in human nutrition. *Ann Rev Nutr* (1988) 8, 401-427.
77. Abumrad NN, Schneider WR, Steel D, Rogers LS. Amino acid intolerance prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *Am J Clin Nutr* (1981) 34, 2551-2559.

78. Hattori H, Ashida A, Itô C, Yoshida M. Determination of molybdenum in foods and human milk, and an estimate of average molybdenum intake in the Japanese population. *J Nutr Sci Vitaminol* (2004) 50, 404-409.
79. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL, Chiang G. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men during depletion and repletion. *Am J Clin Nutr* (1995) 61, 1102-1109.
80. Yoshida M, Hattori H, Ota S, Yoshihara K, Kodama N, Yoshitake Y, Nishimuta M. Molybdenum balance in healthy young Japanese women. *J Trace Elem Med Biol*. (2006) 20, 245-252.
81. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Molybdenum. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*, National Academy Press, Washington DC. (2001) 420-441.
82. Scientific Committee on Food: Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Molybdenum, European Commission, SCF/CS/NUT/UPPLEV/22 Final, Brussels, (2000).
83. Kovalsky VV, Yarovaya GA, Shmavonyan DM. The change in purine metabolism of humans and animals under the conditions of molybdenum biogeochemical provinces. *Zh Obshch Biol* (1961) 22, 179-191.
84. Fungwe TV, Buddingh F, Demick DS, Yang SP. The role of dietary molybdenum on estrous activity, fertility, reproduction and molybdenum and copper enzyme activities of female rats. *Nutr Res* (1990) 10, 515-524.
85. Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL. Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr* (1995) 62, 790-796.
86. 吉田宗弘, 生田剛. 食品および飲料水中のバナジウム含量と日本人のバナジウム摂取量 (予報). *微量栄養素研究* (2007) 24, 65-70.