

## 6.2.8. モリブデン (Mo)

### 1. 基本的事項

#### 1-1. 生理的役割と欠乏症

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、亜硫酸オキシダーゼの補酵素（モリブデン補欠因子）として機能しており、亜硫酸から硫酸、ヒポキサンチンからキサンチン、キサンチンから尿酸への反応を触媒することによって、プリン、ピリミジンを含む複素環式化合物、及び亜硫酸を酸化、無毒化している<sup>240)</sup>。遺伝的なモリブデン補欠因子欠損症<sup>241)</sup>では、亜硫酸の蓄積によって脳の萎縮と機能障害、痙れん、精神遅滞、水晶体異常、及びキサンチン代謝異常による血清尿酸濃度の異常などが生じる。

完全静脈栄養により、モリブデンをほとんど含まない高カロリー輸液を18か月間投与されたクローン病患者において、血漿メチオニンと尿中チオ硫酸の増加、血漿尿酸、尿中尿酸、及び尿中硫酸の減少、血漿と尿中尿酸の減少、さらに神経過敏、昏睡、頻脈、頻呼吸などの神経症状が発生している<sup>242)</sup>。これらの症状がモリブデン酸塩の投与により消失したことから、この症例はモリブデン欠乏であると考えられている。しかし、明確なモリブデン欠乏はアメリカのこの一例のみである。

#### 1-2. 吸収、排泄と体内動態

モリブデンを22、72、121、467、1,490  $\mu\text{g}$ /日摂取させた状態で、別に経口投与されたモリブデン安定同位体の吸収率は88~93%であり、摂取量の差は吸収率に影響を及ぼしていない<sup>243)</sup>。食品中モリブデンの吸収率は、大豆中のモリブデンは57%、ケール中のモリブデンは88%と報告されている<sup>244)</sup>。しかし、20歳代の日本人女性を対象とした145~318  $\mu\text{g}$ /日のモリブデンを含有する献立を用いた出納試験では、大豆製品が多く含まれた献立においても吸収率の低下は生じず、食事中モリブデンの吸収率は93%であることが認められている<sup>245)</sup>。一方、モリブデンの尿中排泄はモリブデン摂取量と強く相関する<sup>243, 245)</sup>ことから、モリブデンの恒常性は吸収ではなく尿中排泄によって維持されると考えられる。

健康人の血清モリブデン濃度は0.1~4.7  $\text{ng/mL}$ であり<sup>246)</sup>、モリブデン摂取量に依存して短期間で変動する<sup>247)</sup>。モリブデンは肝臓に多く含まれ<sup>248)</sup>、肝機能低下者でやや高い血清濃度を示すことが報告されている<sup>246)</sup>。肝障害においては肝細胞から血漿へのモリブデンの逸脱が生じると考えられる。

### 2. 推定平均必要量・推奨量・目安量

#### 2-1. 成人（推定平均必要量・推奨量）

実験的にモリブデン摂取22  $\mu\text{g}$ /日を102日間継続させた4人のアメリカ人男性において、モリブデン出納は平衡状態が維持され、かつモリブデン欠乏の症状はまったく観察されていない<sup>249)</sup>。この22  $\mu\text{g}$ /日に、汗、皮膚などからの損失量（データはないが、他のミネラルのデータから3  $\mu\text{g}$ /日であると推測した）を加えた25  $\mu\text{g}$ /日を成人のモリブデン推定平均必要量を求めるための参照値とした。この参照値から、4人のアメリカ人の平均体重76.4 kgと性及び年齢階級別の基準体重に基づき、性及び年齢階級別の推定平均必要量を体重比の0.75乗を用いて外挿した。

性及び年齢階級別の推奨量は、モリブデン必要量の個人間変動を10%とし、当該の性及び年齢

階級別の推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じて求めた。

参照値として用いた25 $\mu\text{g}$ /日という値は、アメリカ/カナダの食事摂取基準<sup>250)</sup>、及びWHO<sup>251)</sup>も採用しているが、アメリカ人被験者4人の1論文に依存したものであるため、推定平均必要量、推奨量の信頼度には十分に注意すべきである。

## 2-2. 小児（推定平均必要量・推奨量）

小児の推定平均必要量の根拠となる信頼性の高いデータはない。アメリカ/カナダの食事摂取基準<sup>250)</sup>では、成人の値から外挿することによって小児の推定平均必要量を算出している。しかし、成人の値がアメリカ人被験者4人の1論文に依存したものであることから、外挿によって小児の値を算定することは困難と判断し、小児の推定平均必要量及び推奨量の算定は見合わせた。

## 2-3. 乳児（目安量）

日本人の母乳中モリブデン濃度については、0.8~34.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ （中央値2.9 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）という報告<sup>252)</sup>と、0.1未満~25.91 $\mu\text{g}/\text{L}$ （中央値3.18 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）という報告<sup>231)</sup>がある。2つの報告における値の分布はいずれも対数正規型で類似していることから、両報告の中央値の平均値である3.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ を日本人の母乳中モリブデン濃度の代表値とする。1日の哺乳量を0.78L<sup>22,23)</sup>として計算すると、母乳栄養児のモリブデン摂取量は2.34 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。この結果より、丸め処理を行って0~5か月児の目安量を2 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。6~11か月児のモリブデン摂取量については離乳食からのモリブデン摂取量を考慮する必要があるが、日本における報告はない。そこで6~11か月児に関しては、0~5か月児の目安量を体重比の0.75乗で外挿し、男女の値の平均値を各月齢層の目安量とした。

## 2-4. 妊婦・授乳婦：付加量（推定平均必要量・推奨量）

妊娠中に付加が必要となるモリブデン量に関して、それを推定し得るデータは存在しない。このため、妊婦への付加量の策定は見合わせた。

日本人の母乳中モリブデン濃度の代表値3.0 $\mu\text{g}/\text{L}$ と、哺乳量（0.78L/日）<sup>22,23)</sup>、さらに日本人女性の食事中モリブデン吸収率（93%）<sup>245)</sup>を用いて、2.52 $\mu\text{g}/\text{日}$ （3.0 $\mu\text{g}/\text{L} \times 0.78 \text{ L/日} \div 0.93$ ）という計算結果から授乳婦の付加量（推定平均必要量）を3 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。個人間変動は一般成人と同じ10%と考え、1.2をかけて丸め処理を行い、付加量（推奨量）を3 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。

## 3. 耐容上限量

人のモリブデン中毒に関する研究は極めて少ない。食事からのモリブデン摂取量が0.14~0.21mg/kg体重/日、銅摂取量が0.07~0.14mg/kg体重/日のアルメニア人に、高尿酸血症と痛風様症状を観察したという報告が1961年に公表されている<sup>253)</sup>。アメリカの環境保護局は、この報告に基づいて、モリブデンの最低健康障害発現量を140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と判断し、不確実性因子を30として5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日をモリブデン慢性経口曝露の参照値としている<sup>254)</sup>。WHOもこの参照値を採用している<sup>251)</sup>。しかし、この研究には多くの問題点があり、アメリカ学術会議（National Research Council）は、この報告にみられた高尿酸血症と痛風様症状にモリブデンが関与していることは疑わしいと結論している<sup>255)</sup>。

モリブデンは穀物や豆類に高濃度に含有されており、日本人は、平均的に225 $\mu\text{g}/\text{日}$ <sup>256)</sup>、大豆製品を豊富に含有する献立の場合は容易に300 $\mu\text{g}/\text{日}$ を超えるモリブデン摂取量となるが<sup>245)</sup>、健康障

害を起こしていない。

4人のアメリカ人を被験者として、モリブデン 1,490  $\mu\text{g}/\text{日}$ を 24 日間摂取させた状態に、さらにモリブデン安定同位体を経口投与した実験では、モリブデンの有害な影響がまったく認められていない<sup>243)</sup>。この実験でのモリブデンの総投与量が約 1,500  $\mu\text{g}/\text{日}$ に達することから、この値を被験者の平均体重 82 kg で除した 18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日を人におけるモリブデンの健康障害非発現量と判断できるかもしれない。

モリブデンの耐容上限量は、以上に述べたことを総合的に判断して策定することとした。ラットの健康障害非発現量 (900  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)<sup>257)</sup>を人に外挿する場合、安全性を高める観点から、アメリカ/カナダの摂取基準の耐容上限量 (30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)ではなく、ヨーロッパ食品科学委員会の耐容上限量 (9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )<sup>258)</sup>を適用するのが妥当である。この値は、アメリカ人を被験者とした実験から得られるモリブデンの健康障害非発現量 (18  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重/日)の2分の1の値であることから、人におけるモリブデンの健康障害非発現量に不確実性因子として2を適用したのと同じ意味になる。以上より、9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ をモリブデンの耐容上限量の参照値とし、これに性及び年齢階級別の基準体重を乗じたものを成人の性及び年齢階級別の耐容上限量とした。なお、この耐容上限量は日本人のモリブデン摂取量を明らかに上回るものである。

小児、乳児、妊婦、授乳婦の耐容上限量に関しては有効な情報がまったく存在しないので策定を見合わせた。