

5 ビタミン

5.1. 脂溶性ビタミン

5.1.1. ビタミンA

1. 基本的事項

1-1. レチノール相当量として数値を策定

経口摂取した場合、体内でビタミンA活性を有する化合物は、レチノールやレチナール、レチニルエステル、ならびに β -カロテン、 α -カロテン、 β -クリプトキサンチンなどおよそ50種類に及ぶプロビタミンAカロテノイドが知られている(図1)。ビタミンAの食事摂取基準の数値をレチノール相当量として示し、レチノール当量(retinol equivalents: RE)という単位で策定した。レチノイン酸は、体内でレチノールやレチナールから代謝合成されるビタミンA活性の大半を担う活性代謝産物のひとつと考えられている。しかし、体内でレチナールやレチノールに代謝されることはなく、しかも通常の食品にほとんど含まれていない。レチノイン酸は、転写因子である核内受容体に結合して、その生物活性を発現するものと考えられている。

ビタミンAは、動物性食品から主にレチニルエステルとして、植物性食品からプロビタミンAであるカロテノイドとして摂取される。

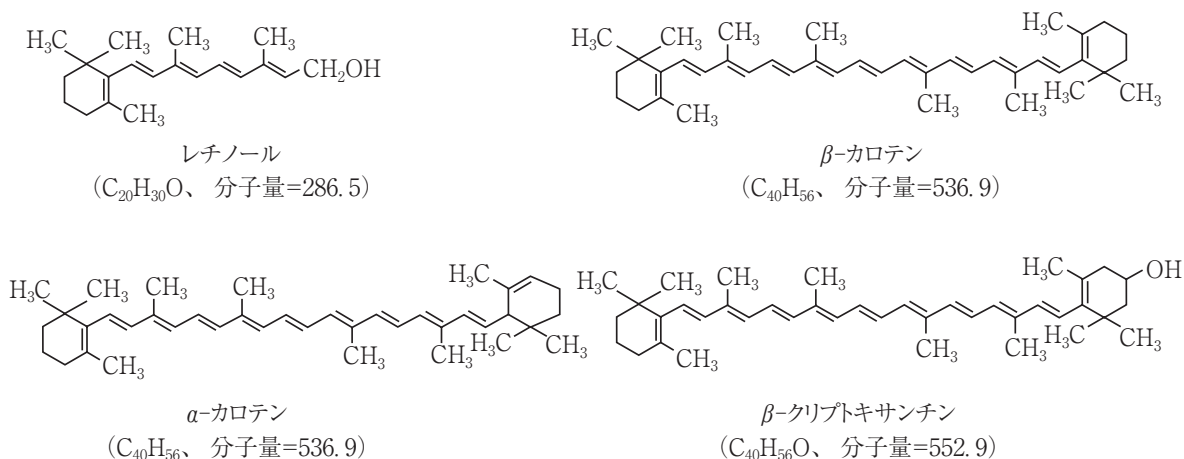


図1 レチノール当量の計算に用いられる化合物の構造式

1-2. 消化・吸収とプロビタミンAカロテノイドの転換効率

主として動物性食品に含まれるレチニル脂肪酸エステルは小腸吸収上皮細胞において、刷子縁膜に局在するレチニルエステル加水分解酵素によりレチノールとなって細胞内に取り込まれる。レチノールの吸収率は70~90%である^{1,2)}。

主として植物性食品に含まれる β -カロテンは、小腸吸収上皮細胞内において非対称開裂も一部

知られているが開裂するものの大部分は中央開裂により2分子のビタミンA（レチノール）を生成する³⁾。他のプロビタミンAカロテノイドは、中央開裂により1分子のレチノールを生成する。 β -カロテンの吸収率を正確に求めることは困難であり、 β -カロテンの吸収率は、 β -カロテンを含む食材の種類や量、ならびに一緒に調理される食材、調理法、摂取する人の栄養状態や健康状態、遺伝的背景などによって3%以下から96%まで大きく異なることが示されている⁴⁾。しかしながら、例えば、健康なオランダの成人を被験者とした場合、オランダの通常の食事として調理された混合野菜（ミックスベジタブル）に含まれる β -カロテンの吸収率は、精製 β -カロテンを油に溶かした β -カロテンサプリメントを摂取した場合と比べると1/7程度である⁵⁾。そこで、アメリカ/カナダの食事摂取基準⁶⁾に倣って1/6とする。

β -カロテンからレチノールへの転換効率は、従来どおり50%、すなわち1/2と見積もると、食品由来の β -カロテンのビタミンAとしての生体利用率は、1/12(=1/6×1/2)となる。したがって、食品由来 β -カロテン12 μ gはレチノール1 μ gに相当する量（レチノール当量：RE）であるとして換算することとした。

そこで、すべての食品中のビタミンA含量はレチノール当量として下式で求められる。

$$\begin{aligned} \text{レチノール当量}(\mu\text{gRE}) &= \text{レチノール}(\mu\text{g}) + \beta\text{-カロテン}(\mu\text{g}) \times 1/12 + \alpha\text{-カロテン}(\mu\text{g}) \times 1/24 \\ &\quad + \beta\text{-クリプトキサンチン}(\mu\text{g}) \times 1/24 \\ &\quad + \text{その他のプロビタミンAカロテノイド}(\mu\text{g}) \times 1/24 \end{aligned}$$

なお、サプリメントとして摂取する油溶化 β -カロテンは、ビタミンAとしての生体利用率が1/2程度なので、従来どおり2 μ gの β -カロテンで1 μ gのレチノールに相当し、食品由来の β -カロテンとは扱いが異なる⁵⁾。

2. 推定平均必要量・推奨量・目安量・耐受上限量

2-1. 基本的な考え方

ビタミンAの典型的な欠乏症として、乳幼児では角膜乾燥症から失明に至ることもあり、成人では夜盲症を発症する。その他、成長障害、骨及び神経系の発達抑制もみられ、上皮細胞の分化・増殖の障害、皮膚の乾燥・肥厚・角質化、免疫能の低下⁷⁾や粘膜上皮の乾燥などから感染症にかかりやすくなる。ビタミンAの摂取が不足していても、肝臓のビタミンA貯蔵量が20 μ g/g以下に低下するまで血漿レチノール濃度の低下はみられない⁸⁾ので、血漿レチノール濃度はビタミンA体内貯蔵量の判定指標としては不適切である。現在のところ、肝臓のビタミンA貯蔵量がビタミンAの体内貯蔵量のもっともよい指標となると考えられているが、侵襲性の高い分析法なので一般に測定されることはない。

成人が4か月にわたってビタミンAの含まれていない食事しか摂取していない場合でも、肝内ビタミンA貯蔵量が20 μ g/g以上に維持されていれば血漿レチノール濃度は正常値が維持される。すなわち、肝内貯蔵量の最低値（20 μ g/g）が維持されている限り、免疫能の低下や夜盲症のような比較的軽微なビタミンA欠乏症状にも陥ることはない^{8,9)}。この肝内ビタミンA最小貯蔵量を維持するために必要なビタミンA摂取量が、推定平均必要量を算出するための生理学的な根拠となる。そこで、推定平均必要量は次のように計算することができる¹⁰⁾。安定同位元素で標識したレチノイドを用いてコンパートメント解析（注意：体内の化合物の動態を調べるときに、例えば体内を「血液」、「肝臓」、「その他」の3つ程度のコンパートメントに分け、その動きをモデル化し、「血液」中の化合物を放射性標識や安定同位体標識により追跡することにより、コンパートメ

ント内の化合物の濃度や流入・流出速度を推定・算出するような解析方法をコンパートメント解析と呼ぶ)によりビタミンAの不可逆的な体外排泄処理率を算出すると、ビタミンA摂取量・体内貯蔵量の比較的高いと考えられるアメリカの成人で14.7 μmol/日(4 mg/日)、ビタミンAの摂取量・体内貯蔵量が比較的低いと考えられる中国の成人で5.58 μmol/日(1.6 mg/日)となり、それぞれ体内貯蔵量の2.35%、1.64%であった^{11,12)}。ビタミンAの体外排泄量は、ビタミンAの栄養状態に関係なく体内貯蔵量のおよそ2%とほぼ一定であると考えられる^{12,13)}ので、

$$\begin{aligned} & \text{健康な成人の1日のビタミンA体外最小排泄量}(\mu\text{g}/\text{日}) \\ & = \text{体内ビタミンA最小蓄積量}(\mu\text{g}) \times \text{ビタミンA体外排泄処理率}(2\%/\text{日}^{11)}) \end{aligned}$$

という式が成り立つ(従来、ビタミンA欠乏者に対する放射性同位元素で標識されたレチノイドの投与による減衰曲線から体内ビタミンAの体外排泄処理率は体内貯蔵量の0.5%/日とされてきた⁸⁾)。

一方、体重1 kg当たりの体内ビタミンA最小蓄積量(μg/kg体重)は、

$$\begin{aligned} & \text{肝内ビタミンA最小蓄積量}(20 \mu\text{g}/\text{g}) \\ & \quad \times \text{成人の体重1 kg当たりの肝臓重量}(21 \text{ g}/\text{kg体重})^{11,14)} \\ & \quad \times \text{ビタミンA蓄積量の体全体と肝臓の比}(10:9)^{11,15)} \end{aligned}$$

の積として表すことができる。

そこで、体重1 kg当たり1日のビタミンA体外排泄量(μg/kg体重/日)は、

$$\begin{aligned} & \text{体内ビタミンA最小蓄積量}(20 \mu\text{g}/\text{g} \times 21 \text{ g}/\text{kg} \times 10/9) \\ & \quad \times \text{ビタミンA体外排泄処理率}(2/100) \\ & = 9.3 \mu\text{g}/\text{kg体重}/\text{日} \end{aligned}$$

となる。

したがって、体重1 kg当たり1日のビタミンA体外排泄量9.3 μg/kg体重/日を補完するために摂取しなければならないビタミンAの必要量は9.3 μgRE/kg体重/日と推定される。

言い換えると、9.3 μgRE/kg体重/日を摂取することにより、ビタミンA欠乏症状を示さないで肝内ビタミンA貯蔵量の最低値を維持できることになる。この値を推定平均必要量の基準値とする。

2-2. 成人(推定平均必要量・推奨量)

推定平均必要量の基準値である9.3 μgRE/kg体重/日と基準体重から概算すると、18歳以上の成人男性のビタミンAの推定平均必要量は550~600 μgRE/日、18歳以上の成人女性は450~500 μgRE/日となる。

これに必要な量の個人間変動に関する変動係数を20%と見込むと⁶⁾、成人男性の推奨量は、800~850 μgRE/日(≒550~600×1.4)、成人女性は、650~700 μgRE/日(≒450~500×1.4)となる。

2-3. 小児(推定平均必要量・推奨量)

これまで健康な小児で推定平均必要量の推定に用いることができるデータは報告されていない。もし、仮に単純に成人の推定平均必要量の基準値である9.3 μgRE/kg体重/日を体重当たりの式で外挿した場合には、1~5歳の就学前幼児の推奨量は150~200 μgRE/日と見積もられることになる。しかし、この摂取レベルでは、血漿レチノール濃度が20 μg/100mL以下の幼児がみられ、角膜乾燥症の発症リスクが上昇することが発展途上国では報告されている¹⁶⁾ことから、就学前児童の場合に200 μgRE/日以上推奨量にする必要がある。そこで、男子は18~29歳の成人男性の推定

平均必要量をもとにして、また女子は18～29歳の成人女性の推定平均必要量をもとにして、それぞれ成長因子を考慮し、体重比の0.75乗（体表面積比）を用いる式によって外挿した⁶⁾。ただし、5歳以下の幼児では体重当たりの肝重量を42 g/kg 体重^{11,14)}として小児期の年齢階層別に推定平均必要量を算出した。つまり、1～5歳の体重1 kg 当たり1日のビタミンA 体外排泄量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日）は、

$$\begin{aligned} & \text{体内ビタミン A 最小蓄積量} (20 \mu\text{g}/\text{g} \times 42 \text{ g}/\text{kg} \times 10/9) \\ & \quad \times \text{ビタミン A 体外排泄処理率} (2/100) \\ & = 18.7 \mu\text{g}/\text{kg} \text{ 体重/日} \end{aligned}$$

となる。

したがって、1～5歳の推定平均必要量は、 $18.7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 \times 基準体重 \times (1 + 成長因子) の式で求められる。

推奨量は、小児についても個人間変動を20%と見込み⁶⁾、推奨量 = 推定平均必要量 \times 1.4、として算定した。

2-4. 乳児（目安量）

日本人の母乳中のレチノール濃度は分娩後 98 ± 7 日で、 $352 \pm 18 \mu\text{gRE}/\text{L}$ （平均 \pm 標準誤差）と報告されている¹⁷⁾。また、600例以上の健康な乳児を保育している日本人の母親から採取した母乳のビタミンA濃度（平均 \pm 標準偏差）は $525 \pm 314 \mu\text{gRE}/\text{L}$ であったという報告¹⁸⁾もあるが、最近、LC-MS/MS分析により、精密に、しかも詳細に日本人の母乳中のビタミンA濃度と β -カロテン濃度が測定された¹⁹⁾。この最新の報告によると、分娩後0～10日で $1,026 \pm 398 \mu\text{gRE}/\text{L}$ 、11～30日で $418 \pm 138 \mu\text{gRE}/\text{L}$ 、31～90日で $384 \pm 145 \mu\text{gRE}/\text{L}$ 、91～180日で $359 \pm 219 \mu\text{gRE}/\text{L}$ 、181～270日で $267 \pm 117 \mu\text{gRE}/\text{L}$ となっている。母乳中の β -カロテン濃度は初乳では高く（分娩後0～10日目で $0.35 \sim 0.70 \mu\text{mol}/\text{L}$ ）、分娩後約3か月では $0.062 \mu\text{mol}/\text{L}$ まで低下する^{17,19)}。

母乳中のビタミンA濃度（初乳を含めた分娩後6か月間の母乳の平均 $411 \mu\text{gRE}/\text{L}$ ）¹⁹⁾と哺乳量の平均値 $0.78 \text{ L}/\text{日}$ ^{20,21)}から計算すると、母乳栄養児のビタミンA摂取量は $320 \mu\text{gRE}/\text{日}$ であるので、 $300 \mu\text{gRE}/\text{日}$ を0～5か月児の目安量とした。

6～11か月児については、0～5か月児の目安量を体重比の0.75乗で外挿すると、男児が $406 \mu\text{gRE}/\text{日}$ 、女児が $410 \mu\text{gRE}/\text{日}$ となるため、 $400 \mu\text{gRE}/\text{日}$ を目安量とした。なお、母乳中のプロビタミンAカロテノイドは、乳児にどのように利用されるか解析されていないので、レチノール当量の計算には加えていない。

2-5. 妊婦・授乳婦：付加量（推定平均必要量・推奨量）

ビタミンAは体内で合成できないが、胎児の発達にとって必須の因子である。したがって、ビタミンAは胎盤を経由して母体から胎児に供給されている。妊婦のビタミンA必要量を考える場合には、胎児へのビタミンAの移行蓄積量を付加する必要がある。37～40週の胎児では、肝臓のビタミンA蓄積量は $1,800 \mu\text{g}$ 程度であるので、この時期の体内ビタミンA貯蔵量を肝臓蓄積量の2倍として、 $3,600 \mu\text{g}$ のビタミンAが妊娠期間中に胎児に蓄積される^{22,23)}。母親のビタミンA吸収率を70%と仮定し、最後の3か月でこの量のほとんどが蓄積される²³⁾。したがって、初期ならびに中期における付加量を0（ゼロ）とし、末期における付加量（推定平均必要量）を $55.1 \mu\text{gRE}/\text{日}$ （丸め処理を行って $60 \mu\text{gRE}/\text{日}$ ）とした。末期における付加量（推奨量）は個人間変動20%⁶⁾を考慮して $77.1 \mu\text{gRE}/\text{日}$ （丸め処理を行って $80 \mu\text{gRE}/\text{日}$ ）とした。

授乳婦の場合には、乳汁中に分泌される量（320 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）を付加することとし、それを付加量（推定平均必要量）とした（丸め処理を行って 300 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）。付加量（推奨量）は、個人間変動を 20%⁶⁾と仮定して 449 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ （丸め処理を行って 450 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）とした。

2-6. 耐容上限量

ビタミン A の過剰摂取により、血中のレチノイン酸濃度が一過性に上昇する²⁴⁾。過剰摂取による臨床症状の多くは、レチノイン酸によるものと考えられている²⁴⁾。ビタミン A の過剰摂取による臨床症状では頭痛が特徴である。急性毒性では脳脊髄液圧の上昇が顕著であり、慢性毒性では頭蓋内圧亢進、皮膚の落屑、脱毛、筋肉痛が起こる。妊婦の場合には、ビタミン A 過剰摂取による胎児奇形の報告^{25, 26)}をもとに、健康障害非発現量を 4,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。不確実性因子を 1.5 として付加量も含めた耐容上限量を 3,000 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。成人では肝臓へのビタミン A の過剰蓄積による肝臓障害²⁷⁾を指標にし、最低健康障害発現量を 13,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。不確実性因子を 5 として耐容上限量は 2,700 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。乳児ではビタミン A 過剰摂取による頭蓋内圧亢進の症例報告²⁸⁾をもとに、健康障害非発現量を 6,000 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。不確実性因子を 10 として乳児の耐容上限量は 600 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。

乳児以外の 18 歳未満については、成人の耐容上限量を体重比から外挿して設定した。外挿のもとにする基準体重の関係で女性のほうが男性よりも大きな値となるため、男性の値を女性にも適用することにした。1～2 歳では 6～11 か月児の 600 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ よりも小さな値（500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）となるが、600 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ とした。

最近、推奨量の 2 倍程度（1,500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）以上のレチノール摂取を 30 年続けていると、推奨量（500 $\mu\text{gRE}/\text{日}$ ）以下しか摂取していない人に比べて高齢者の骨折のリスクが 2 倍程度になるという報告がなされた²⁹⁾。レチノイン酸は骨芽細胞を阻害し破骨細胞を活性化することが知られているので、この報告は興味深い。その後、世界各国で同様の疫学的研究が報告されたが、否定的な報告も多い³⁰⁾。この食事摂取基準では高齢者の耐容上限量を別途に決めることなく他の成人と同じとした。

β -カロテンの過剰摂取によるプロビタミン A としての過剰障害は、胎児奇形^{24, 25)}や骨折²⁹⁾も含めて知られていないので、耐容上限量を考慮したビタミン A 摂取量（レチノール相当量）の算出にはプロビタミン A であるカロテノイドは含めないこととした。

3. カロテノイドに関する基本的な考え方

β -カロテン、 α -カロテン、クリプトキサンチンなどのプロビタミン A カロテノイドからのビタミン A への変換は厳密に調節されているので、ビタミン A 過剰症は生じない。ビタミン A に変換されなかったプロビタミン A カロテノイドやリコペン及びルテイン、ゼアキサンチンなどのビタミン A にはならないカロテノイドの一部は体内にそのまま蓄積する。これらカロテノイドの作用としては、抗酸化作用、免疫賦活作用などが想定されている。

世界の代表的なコホート研究のデータをまとめた解析によると、各種カロテノイドの摂取量と肺がん発症率とのあいだに有意な負の関連が示唆されている³¹⁾。一方、 β -カロテンをサプリメントとして大量に摂取させた介入試験の結果を総合すると、 β -カロテンの大量摂取はがん（とくに肺がん）の予防に対して無効であるか、あるいは有害になる場合もあると考えられる³²⁻³⁵⁾。一方、前立腺に蓄積しやすいリコペンは前立腺がんの予防に^{36, 37)}、網膜黄斑に特異的に集積するルテイン及

びゼアキサンチンは加齢性網膜黄斑変性症の改善に寄与することが示唆されている^{38,39)}。また、カロテノイドの抗酸化作用は皮膚の光保護に機能すると考えられている⁴⁰⁾。さらにルテイン及びゼアキサンチンの摂取は網膜の色素維持に必須であることが示唆されている。ただし、カロテノイド摂取の有効性と安全性については今後の研究成果を待たねばならない。カロテノイドの欠乏症は確認されていないので、現時点では食事摂取基準を定めることは適当とは考えられなかった。