

(2) 水溶性ビタミン

① ビタミン B₁

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミン B₁ の化学名はチアミン (図 1) である。正式な化学名は、2-[3-[(4-アミノ-2-メチル-ピリミジン-5-イル)メチル]-4-メチル-チアゾール-5-イル] エタノールである。チアミンは通常の食品中ではリン酸が一つ結合したチアミンモノリン酸 (ThMP) (これが大半である)、二つ結合したチアミンジリン酸 (ThDP)、三つ結合したチアミントリリン酸 (ThTP) の形で存在する。一方、サプリメントや強化食品、経腸栄養剤などに含まれるビタミン B₁ は、チアミン塩化物塩酸塩 (図 2) が多い。

ところで、日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) では、ビタミン B₁ の食品中含量は食品に含まれるチアミンと同じモル数を持つチアミン塩化物塩酸塩の重量として表記されている。そこで、食事摂取基準ではチアミン塩化物塩酸塩の重量として示すこととした。

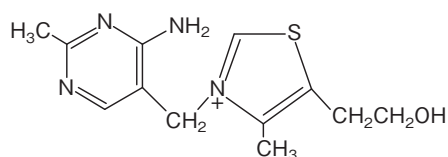


図 1 チアミンの構造式
(C₁₂H₁₇N₄OS、分子量=265.3)

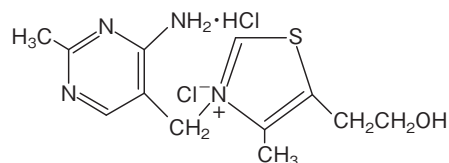


図 2 チアミン塩化物塩酸塩の構造式
(C₁₂H₁₇ClN₄OS-HCl、分子量=337.3)

1-2 機能

ビタミン B₁ は、補酵素型の ThDP として、グルコース代謝と分枝アミノ酸代謝などに関与している。ビタミン B₁ 欠乏により、神経炎や脳組織への障害が生じる。ビタミン B₁ 欠乏症は、脚気とウェルニッケ-コルサコフ症候群がある。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中のビタミン B₁ の大半は、補酵素型の ThDP として存在し、酵素たんぱく質と結合した状態で存在している。食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの ThDP は、酵素たんぱく質が変性することで遊離する。遊離した ThDP のほとんどは消化管内のホスファターゼによって加水分解され、チアミンとなった後、空腸と回腸において能動輸送で吸収される。これらの過程は食品ごとに異なり、さらに、一緒に食べた食品にも影響を受けると推測される。我が国で食されている平均的な食事でのビタミン B₁ の遊離型ビタミン B₁ に対する相対生体利用率は 60% 程度であると報告されている^{1,2)}。

2 指標設定の基本的な考え方

ビタミン B₁ は、摂取量が増えていくと、肝臓内の量が飽和し、同時に血中内の量が飽和する。この条件が整うと、初めて尿中にビタミン B₁ の排泄が認められ、それ以降は、摂取量の増加に伴い、ほぼ直線的に増大する³⁾。すなわち、ビタミン B₁ は、飽和量を満たすまではほとんど尿中に排泄されず、飽和量を超えると、急激に尿中排泄量が増大することから、この変曲点 (= 飽和量) を必要量と考える。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビタミン B₁ 摂取量とビタミン B₁ 欠乏症 (脚気) の関連については、一部参考となる知見はあるものの (p.213 の参考資料を参照)、ビタミン B₁ の必要量を欠乏症 (脚気) からの回復に必要な最小量から検討した研究は少ない上⁴⁾、日本人における必要量の算定に有用なものは極めて乏しい。そのため、ビタミン B₁ 摂取量と尿中のビタミン B₁ 排泄量との関係式における変曲点 (= 飽和量) から求めた値を必要量とした。尿中へのチアミン排泄量から必要量を推定する場合、欠乏症を予防するに足る最小摂取量という観点から考えると、欠乏症からの回復実験による必要量に比べて多くなる。

ビタミン B₁ の主要な役割は、エネルギー産生栄養素の異化代謝の補酵素である。したがって、必要量はエネルギー消費量当たりで算定すべきである。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

・成人・小児 (推定平均必要量、推奨量)

ビタミン B₁ の必要量をビタミン B₁ 摂取量と尿中のビタミン B₁ 排泄量との関係式における変曲点から求める方法を採用した。具体的には、18 か国から報告された類似のデータをまとめた結果から (図 3)⁵⁾、その値をチアミンとして 0.35 mg/1,000 kcal と算定した (図 3 の矢印)。チアミン塩化物塩酸塩量としては 0.45 mg/1,000kcal となる。この値を 1 ~ 64 歳の推定平均必要量

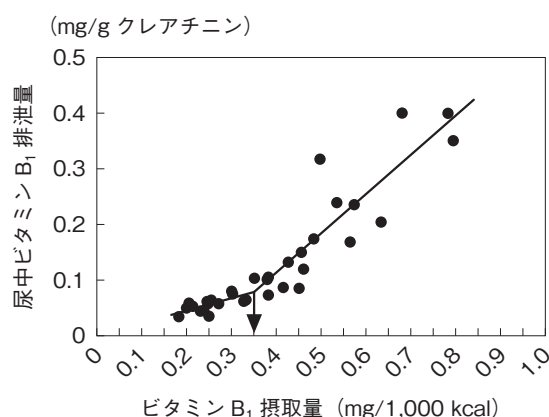


図 3 ビタミン B₁ 摂取量と尿中ビタミン B₁ 排泄量との関係⁵⁾

●は各々の実験結果の平均値を示す。線は回帰直線である。0.35 mg ビタミン B₁ 摂取量/1,000 kcal を変曲点とする。

原図から観察点の座標を読み取って回帰直線の算出を行い、作図した。

を算定するための参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• **高齢者（推定平均必要量、推奨量）**

65 歳以上の必要量の算定に当たり、特別の配慮が必要であるというデータはないことから、成人（18～64 歳）と同様に、チアミン塩化物塩酸塩としては 0.45 mg/1,000 kcal を推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• **妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）**

妊婦の付加量を要因加算法で算定するデータはないため、ビタミン B₁ がエネルギー要求量に応じて増大するという代謝特性から算定した。すなわち、妊娠によるエネルギー付加量（身体活動レベル II の初期の+50 kcal/日、中期の+250 kcal/日、後期の+450 kcal/日）に推定平均必要量算定の参照値 0.45 mg/1,000 kcal を乗じると、初期は 0.023 mg/日、中期は 0.113 mg/日、後期は 0.203 mg/日と算定される。これらの算定値はあくまでも妊婦のエネルギー要求量の増大に基づいた数値であり、妊娠期は個々人によりエネルギー要求量が著しく異なる。妊娠期は特に代謝が亢進される時期であることから、妊娠後期で算定された値を丸めた 0.2 mg/日を、妊娠期を通じたビタミン B₁ の推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.244 mg/日（0.203 mg/日×1.2=0.244）となるが、丸め処理を行って 0.2 mg/日とした。

• **授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）**

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中のビタミン B₁ 濃度（0.13mg/L）⁶⁻⁸⁾ に泌乳量（0.78 L/日）^{9,10)} を乗じ、相対生体利用率 60%^{1,2)} を考慮して算出（0.13 mg/L×0.78 L/日÷0.6）すると、0.169 mg/日となり、丸め処理を行って 0.2 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.203 mg/日（0.169 mg/日×1.2=0.203）となり、丸め処理を行って 0.2 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

• **乳児（目安量）**

0～5 か月の乳児の目安量は、母乳中のビタミン B₁ 濃度（0.13 mg/L）⁶⁻⁸⁾ に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)} を乗じると 0.10 mg/日となるため、丸め処理をして 0.1 mg/日とした。

6～11 か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5 か月児の目安量及び 18～29 歳の推定平均必要量それぞれから 0～6 か月児の目安量算定の基準となる値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理をして 0.2 mg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5 か月児の目安量からの外挿

$$(0\sim5\text{ か月児の目安量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/0\sim5\text{ か月児の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29 歳の推定平均必要量からの外挿

$$(18\sim29\text{ 歳の推定平均必要量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/18\sim29\text{ 歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で可食部 100 g 当たりのビタミン B₁ 含量が 1 mg を超える食品は存在しない。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定

古い報告ではあるが、10 g のチアミン塩化物塩酸塩を 2 週間半の間、毎日飲み続けた結果、頭痛、いらだち、不眠、速脈、衰弱、易刺激性、かゆみが発生したが、摂取を中止すると、2 日間で症状は消えたことと¹¹⁾、チアミン塩化物塩酸塩をアンプルに詰める際に接触皮膚炎を引き起こす者がいたことが報告されている¹²⁾。一方で、チアミン塩化物塩酸塩を数百 mg/日、経口摂取させる治療が行われているが、悪影響の報告はない¹³⁾。以上より、耐容上限量を算定できるデータは十分ではないと判断し、策定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミン B₁ 摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミン B₁ 摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

推定平均必要量は、神経炎や脳組織への障害という欠乏症（ビタミン B₁ 欠乏症、脚気）を回避するための最小摂取量からではなく、体内飽和を意味すると考えられる尿中排泄量が増大する最小摂取量から算定しているため、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。

〈参考資料〉 ビタミン B₁ 摂取量とビタミン B₁ 欠乏症（脚気）の関連

4人の健康な男性に1か月（30日）間にわたってビタミン B₁ を完全に除去した食事を食べさせた欠乏実験では、実験開始およそ2週間後に血中ビタミン B₁ 濃度が急に低下し、脚気の典型的な初期症状の一つである全身倦怠感の出現が観察された¹⁴⁾。その後、回復期（ビタミン B₁ を1日当たり0.7 mg含む食事を与えた）に入ると血中ビタミン B₁ 濃度は速やかに上昇に転じ、2週間程度でほぼ元のレベルに戻り、全身倦怠感も消失している。

複数の知見をまとめた総説には「ビタミン B₁ 摂取量が1,000 kcal当たり0.16 mgを下回ると脚気が出現するおそれがある。」とした記述が認められる¹⁵⁾。これは、エネルギー摂取量を成人女性で2,000 kcal/日、成人男性で2,500 kcal/日とすると、0.32~0.40 mg/日に当たる。この総説では「1,000 kcal当たり0.3 mgに増やすと脚気の危険はほとんどなくなる。」とも記述されている。

以上より、ビタミン B₁ を完全に除去した食事が2週間以上続くと脚気の原因が起る場合があること、摂取量が1,000 kcal当たり0.16 mgを下回ると脚気が出現するおそれがあり、1,000 kcal当たり0.3 mg以上であれば脚気が発生する可能性はほとんどないものと考えられる。これらの知見の科学的根拠は十分ではないものの、ビタミン B₁ 欠乏（脚気）の発生を防ぐ上で一つの参考情報となるであろう。

②ビタミン B₂

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミン B₂ の化学名はリボフラビン (図 4) である。食事摂取基準は、リボフラビン重量として設定した。正式な化学名は 7,8-ジメチル-10-[(2R,3R,4S)-2,3,4,5-テトラヒドロキシペンチル] ベンゾ[g]プテリジン-2,4 (3H,10H)-ディオンである。ビタミン B₂ にリン酸が一つ結合したフラビンモノヌクレオチド (FMN)、FMN に AMP が結合したフラビンアデニンジヌクレオチド (FAD) とともに、消化管でビタミン B₂ にまで消化された後、体内に取り込まれるため、ビタミン B₂ と等モルの活性を示す。

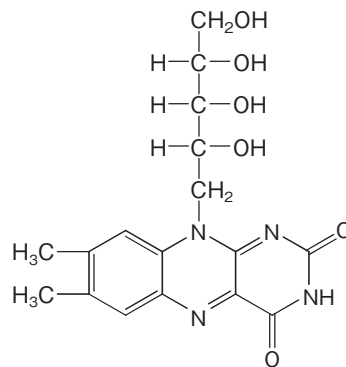


図 4 リボフラビンの構造式 (C₁₇H₂₀N₄O₆、分子量=376.4)

1-2 機能

ビタミン B₂ は、補酵素 FMN 及び FAD として、エネルギー代謝や物質代謝に関与している。TCA 回路、電子伝達系、脂肪酸の β 酸化等のエネルギー代謝に関わっているため、ビタミン B₂ が欠乏すると、成長抑制を引き起こす。また、欠乏により、口内炎、口角炎、舌炎、脂漏性皮膚炎などが起こる。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中のリボフラビンの大半は、FAD 又は FMN として酵素たんぱく質と結合した状態で存在している。食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの FAD 及び FMN は遊離する。遊離した FAD 及び FMN のほとんどは、小腸粘膜の FMN ホスファターゼと FAD ピロホスファターゼによって加水分解され、リボフラビンとなった後、小腸上皮細胞において能動輸送で吸収される。これらの過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる食品にも影響を受けると推測される。我が国で食されている平均的な食事のビタミン B₂ の遊離型ビタミン B₂ に対する相対生体利用率は、64% との報告がある¹⁾。

2 指標設定の基本的な考え方

ビタミン B₂ は、摂取量が増えていくと、肝臓内の量が飽和し、同時に血中内の量が飽和することを示す直接的なデータはないものの、水溶性ビタミンであることから、ビタミン B₁ と同様の挙動を示すと考えられる³⁾。すなわち、ビタミン B₂ は、飽和量を満たすまではほとんど尿中に排泄されず、飽和量を超えると、急激に尿中排泄量が増大することから、この変曲点 (= 飽和量) を必要量と考える。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏症の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビタミン B₂ の必要量を、欠乏症からの回復に必要な最小量から求めた実験はない。そこで、ビタミン B₂ 摂取量と尿中のビタミン B₂ 排泄量との関係式における変曲点から求めた値を必要量とした。尿中へのビタミン B₂ 排泄量から必要量を推定する場合、欠乏症を予防するに足る最小摂取量という観点から考えると、欠乏症からの回復実験による必要量に比べて多くなる。

ビタミン B₂ の主要な役割は、エネルギー産生栄養素の異化代謝の補酵素及び電子伝達系の構成分子である。したがって、必要量はエネルギー消費量当たりで算定すべきである。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

・成人・小児（推定平均必要量、推奨量）

ビタミン B₁ の推定平均必要量を算定した方法と同じ方法を採用した。すなわち、尿中にビタミン B₂ の排泄量が増大し始める最小摂取量を推定平均必要量とした。健康な成人男性及び健康な若い女性への遊離型リボフラビン負荷試験において、約 1.1 mg/日以上摂取で尿中リボフラビン排泄量が摂取量に応じて増大することが報告されている（図 5 の矢印）¹⁶⁾。なお、この実験時のエネルギー摂取量は 2,200 kcal/日であった¹⁶⁾。ビタミン B₂ は、エネルギー産生に関与するビタミンである。1～64 歳の推定平均必要量を算定するための参照値を、0.50 mg/1,000 kcal (1.1 mg/日 ÷ 2,200 kcal/日) とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

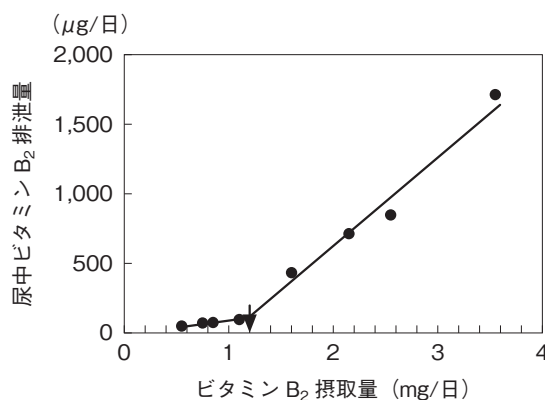


図 5 ビタミン B₂ 摂取量と尿中ビタミン B₂ 排泄量との関係¹⁶⁾

文献 16) の表 4 を図に改変した。各々の●は平均値を示す。線は回帰直線である。1.1 mg ビタミン B₂ 摂取量/日を変曲点とする。

• 高齢者（推定平均必要量、推奨量）

65歳以上の高齢者における必要量は、若年成人と変わらないという報告がある¹⁷⁾ことから、成人（18～64歳）と同様に、0.50 mg/1,000kcal を推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• 妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊婦の付加量を要因加算法で算定するデータはないため、ビタミン B₂ がエネルギー要求量に応じて増大するという代謝特性から算定した。すなわち、妊娠によるエネルギー付加量（身体活動レベル II の初期の +50 kcal/日、中期の +250 kcal/日、後期の +450 kcal/日）に推定平均必要量算定の参照値（0.50 mg/1,000 kcal）を乗じると、初期は 0.03 mg/日、中期は 0.13 mg/日、後期は 0.23 mg/日となる。これらの算定値はあくまでも妊婦のエネルギー要求量の増大に基づいた数値であり、妊娠期は、個々人によるエネルギー要求量が著しく異なる。妊娠期は、特に代謝が亢進される時期であることから、妊娠後期で算定された値が妊娠期を通じた必要量とした。したがって、妊婦の推定平均必要量の付加量は、妊娠後期のエネルギー要求量の増大から算定された 0.23 mg/日を丸め処理した 0.2 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.27 mg/日となり、丸め処理を行い、0.3 mg/日とした。

• 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中のビタミン B₂ 濃度（0.40 mg/L）⁶⁻⁸⁾ に泌乳量（0.78 L/日）^{9,10)} を乗じ、相対生体利用率 60%¹⁾ を考慮して算出（0.40 mg/L×0.78 L/日÷0.6）すると、0.52 mg/日となり、丸め処理を行って 0.5 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.62 mg/日となり、丸め処理を行って 0.6 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

• 乳児（目安量）

0～5か月の乳児の目安量は、母乳中のビタミン B₂ 濃度（0.40 mg/L）⁶⁻⁸⁾ に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)} を乗じると 0.31 mg/日となるため、丸め処理をして、0.3 mg/日とした。

6～11か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5か月児の目安量及び18～29歳の推定平均必要量それぞれから0～6か月児の目安量算定の基準となる値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理をして、0.4 mg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5か月児の目安量からの外挿

$$(0\sim5\text{か月児の目安量}) \times (6\sim11\text{か月児の参照体重}/0\sim5\text{か月児の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29歳の推定平均必要量からの外挿

$$(18\sim29\text{歳の推定平均必要量}) \times (6\sim11\text{か月児の参照体重}/18\sim29\text{歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で可食部 100 g 当たりのビタミン B₂ 含量が 1 mg を超える食品は、肝臓を除き存在しない。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

リボフラビンは、水に溶けにくく、吸収率は摂取量が増加するとともに顕著に低下する。また、過剰量が吸収されても、余剰のリボフラビンは速やかに尿中に排泄されることから、多量摂取による過剰の影響を受けにくい。偏頭痛患者に毎日 400 mg のリボフラビンを 3 か月間投与した実験¹⁸⁾、健康な者に 11.6 mg のリボフラビンを単回静脈投与した場合¹⁹⁾ においても健康障害がなかったと報告されている。したがって、ビタミン B₂ の耐容上限量は設定しなかった。なお、単回のリボフラビン投与による吸収最大量は、約 27 mg と報告されており¹⁹⁾、一度に多量摂取する意義は小さい。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミン B₂ 摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミン B₂ 摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

推定平均必要量は、舌縁痛、口唇外縁痛が起り、歯茎、口腔粘膜より出血^{16,20)} という欠乏症を回避する最小摂取量からではなく、体内飽和を意味すると考えられる尿中排泄量が増大する最小摂取量から算定しているため、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。

③ナイアシン

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ナイアシン活性を有する主要な化合物は、ニコチン酸、ニコチンアミド、トリプトファンである(図6)。狭義では、ニコチン酸とニコチンアミドを指す。広義では、トリプトファンのナイアシンとしての活性が、重量比で1/60であるので、ナイアシン当量は下記の式から求められる。

$$\text{ナイアシン当量 (mgNE)} = \text{ナイアシン (mg)} + 1/60 \text{ トリプトファン (mg)}$$

食事摂取基準はニコチン酸量として設定し、ナイアシン当量 (niacin equivalent : NE) という単位で設定した。

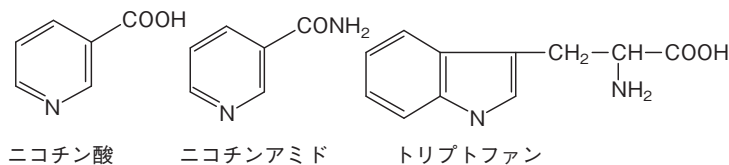


図6 ニコチン酸 ($C_6H_5NO_2$ 、分子量=123.1)、ニコチンアミド ($C_6H_6N_2O$ 、分子量=122.1)、トリプトファン ($C_{11}H_{12}N_2O_2$ 、分子量=204.2)の構造式

日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) 追補 2017²¹⁾ において、初めて、ニコチンアミドとニコチン酸の総量であるナイアシン量と、体内でトリプトファンから生合成されるナイアシン量を加味したナイアシン当量 (ナイアシン+トリプトファンから生合成されるナイアシン量) が記載された。

1-2 機能

ニコチン酸及びニコチンアミドは、体内でピリジヌクレオチドに生合成された後、アルコール脱水素酵素やグルコース-6-リン酸脱水素酵素、ピルビン酸脱水素酵素、2-オキシグルタル酸脱水素酵素等、酸化還元反応の補酵素として作用する。ATP 産生、ビタミン C、ビタミン E を介する抗酸化系、脂肪酸の生合成、ステロイドホルモンの生合成等の反応に関与している。NAD⁺は、ADP-リボシル化反応の基質となり、DNA の修復、合成、細胞分化に関わっている。ナイアシンが欠乏すると、ナイアシン欠乏症 (ペラグラ) が発症する。ペラグラの主症状は、皮膚炎、下痢、精神神経症状である。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中のナイアシンは、主にピリジヌクレオチドとして存在する。食品を調理・加工する過程でピリジヌクレオチドは分解され、動物性食品ではニコチンアミド、植物性食品ではニコチン酸として存在する。食品中のピリジヌクレオチドは、消化管内でニコチンアミドに加水分解される。ニコチンアミド、ニコチン酸は小腸から吸収される。穀物中のニコチン酸の多くは糖質と結合した難消化性の結合型ニコチン酸として存在する²²⁾。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。我が国で食されている平均的な食事のナイアシンの遊離型ナイアシンに対する相対生体利用率は、60% 程度であると報告されている^{1,2)}。

2 指標設定の基本的な考え方

ナイアシン欠乏症のペラグラの発症を予防できる最小摂取量から、推定平均必要量を求めた。ヒトを用いたナイアシン欠乏実験より、尿中の N^1 -メチルニコチンアミド (MNA) 排泄量が 1 mg/日を下回った頃から、ペラグラ症状が顕在化することが報告されている²³⁾。そこで、MNA 排泄量を 1 mg/日に維持できる最小ナイアシン当量摂取量を必要量とした。ナイアシンは、エネルギー代謝と深い関わりがあることから、エネルギー摂取量当たりで算定した。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ナイアシンは不可欠アミノ酸のトリプトファンから、肝臓で生合成もされる。この転換比は、おおむね重量比で 60 mg のトリプトファンから 1 mg のニコチンアミドが生成するとされている^{24,25)}。すなわち、60 mg のトリプトファンが 1 mg のナイアシンと当価となる。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

• 成人 (推定平均必要量、推奨量)

ヒトを用いてトリプトファン-ニコチンアミド転換率を求めた報告から^{24,25)}、トリプトファン-ニコチンアミド転換比を重量比で 1/60 とした。

ナイアシンはエネルギー代謝に関与するビタミンであることから、推定平均必要量はエネルギー当たりの値とした。ナイアシン欠乏実験において、欠乏とならない最小ナイアシン摂取量は、4.8 mgNE/1,000 kcal²³⁻²⁷⁾であったと報告されている。この値を成人 (18~64 歳) の推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• 高齢者 (推定平均必要量、推奨量)

65 歳以上の高齢者については、ナイアシン代謝活性は、摂取量と代謝産物の尿中排泄量から推定した場合、成人と変わらないというデータがあることから^{28,29)}、成人 (18~64 歳) と同様に、4.8 mgNE/1,000kcal を推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• 小児 (推定平均必要量、推奨量)

1 歳以上について、ナイアシン代謝活性は、摂取量と代謝産物の尿中排泄量から推定した場合、成人と変わらないというデータはないが、成人 (18~64 歳) と同様に、4.8 mgNE/1,000kcal を推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分の推定エネルギー必要量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

• 妊婦の付加量 (推定平均必要量、推奨量)

妊婦の付加量を要因加算法で算定するデータはない。ナイアシン必要量がエネルギー要求量に応

じて増大するという代謝特性を考慮し、エネルギー付加量に基づいて算定する方法が考えられるが、妊婦では、トリプトファン-ニコチンアミド転換率が非妊娠時に比べて増大³⁰⁾するため、エネルギー要求量の増大に伴う必要量の増大をまかなっていない。したがって、付加量は設定しなかった。

• 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊娠期に高くなったトリプトファン-ニコチンアミド転換率は、出産後、速やかに非妊娠時の値に戻る²⁸⁾。したがって、授乳婦には泌乳量を補う量の付加が必要である。授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中のナイアシン濃度（2.0 mg/L）⁶⁻⁸⁾に泌乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じ、相対生体利用率60%^{1,2)}を考慮して算出すると2.6 mg/日となり、丸め処理を行って3 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数1.2を乗じると3.1 mg/日となり、丸め処理を行って3 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

• 乳児（目安量）

0～5か月の乳児の目安量は、母乳中のニコチンアミド濃度（2.0 mg/L）⁶⁻⁸⁾に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じると1.56 mg/日となるため、丸め処理を行って2 mg/日とした。なお、この時期にはトリプトファンからニコチンアミドは供給されないものとし、摂取単位はmg/日とした³¹⁾。

6～11か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5か月児の目安量及び18～29歳の推定平均必要量それぞれから0～6か月児の目安量算定の基準となる値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理を行って3 mg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5か月児の目安量からの外挿

$$(0\sim 5\text{か月の目安量}) \times (6\sim 11\text{か月の参照体重}/0\sim 5\text{か月の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29歳の推定平均必要量からの外挿

$$(18\sim 29\text{歳の推定平均必要量}) \times (6\sim 11\text{か月の参照体重}/18\sim 29\text{歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

ニコチンアミドは動物性食品に存在するが、多くても10 mg/100 g可食部程度である。ニコチン酸は、植物性食品に存在するが、高い食品でも数 mg/100 g可食部程度である。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

• 成人・高齢者・小児（耐容上限量）

ナイアシンの強化食品やサプリメントとしては、ニコチン酸又はニコチンアミドが通常使用されている。ナイアシンの食事摂取基準の表に示した数値は、強化食品由来及びサプリメント由来のニコチン酸あるいはニコチンアミドの耐容上限量である。

ニコチンアミドは1型糖尿病患者への、ニコチン酸は脂質異常症患者への治療薬として大量投

与された報告が複数ある。大量投与により、消化器系（消化不良、重篤な下痢、便秘）や肝臓に障害（肝機能低下、劇症肝炎）が生じた例が報告されている。これらをまとめた論文³²⁾及び関連する論文³²⁻³⁵⁾から、ニコチンアミドの健康障害非発現量を25 mg/kg 体重、ニコチン酸の健康障害非発現量を6.25 mg/kg 体重とした。この健康障害非発現量は、成人における大量摂取データを基に設定された値であるが、慢性摂取によるデータではないことから、不確実性因子を5として、成人のニコチンアミドの耐容上限量算定の参照値を5 mg/kg 体重/日、ニコチン酸の耐容上限量算定の参照値を1.25 mg/kg 体重/日とした。これらの値に各年齢区分の参照体重を乗じ、性別及び年齢区分ごとの耐容上限量を算出し、平滑化を行った。

なお、ニコチン酸摂取による軽度の皮膚発赤作用は一過性のものであり、健康上悪影響を及ぼすものではないことから、耐容上限量を設定する指標には用いなかった。

- 乳児（耐容上限量）

サプリメント等による摂取はないため、耐容上限量は設定しなかった。

- 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、耐容上限量は設定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

ナイアシン摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ニコチン酸の多量投与が脂質異常症や冠動脈疾患に有効であるという報告はある³⁶⁾。しかしながら、これらの治療に使用される量はニコチン酸の耐容上限量を超えており、食事での栄養素摂取の範疇ではない。

ナイアシン摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

ナイアシンの推定平均必要量は、ペラグラ発症という欠乏を回避するための最小摂取量であり、これを下回る日々が数週間続くと欠乏となる。ビタミン体としてのナイアシンよりも、前駆体であるトリプトファン摂取量の欠乏がペラグラ発症のリスクがより高い³⁷⁾。体内の要求量は、エネルギー消費量の増大に伴って増える。

ナイアシンは不可欠アミノ酸のトリプトファンから生合成されるので、トリプトファンの摂取量も考慮する必要がある。トリプトファンの推定平均必要量は成人で6 mg/g たんぱく質であるが、ナイアシン栄養を良好に維持するには12 mg/g たんぱく質の摂取が望ましい。

④ビタミン B₆

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミン B₆ 活性を有する化合物として、ピリドキシン (PN)、ピリドキサール (PL)、ピリドキサミン (PM) (図 7) がある。また、これらのリン酸化型であるピリドキシン 5-リン酸 (PNP)、ピリドキサール 5-リン酸 (PLP)、ピリドキサミン 5-リン酸 (PMP) は、消化管でビタミン B₆ にまで消化された後、体内に取り込まれるため、ビタミン B₆ と等モルの活性を示す。食事摂取基準は、日本食品標準成分表 2015 年版 (七訂) に従い、PN の重量 (図 7) として設定した。



図 7 ビタミン B₆ の構造式

ピリドキシン (PN、C₈H₁₁NO₃、分子量=169.2)、ピリドキサール (PL、C₈H₉NO₃、分子量=167.2)、ピリドキサミン (PM、C₈H₁₂N₂O₂、分子量=168.2)

1-2 機能

ビタミン B₆ は、アミノ基転移反応、脱炭酸反応、ラセミ化反応などに関与する酵素の補酵素、ピリドキサール 5-リン酸 (PLP) として働いている。ビタミン B₆ は、免疫系の維持にも重要である。ビタミン B₆ の欠乏により、ペラグラ様症候群、脂漏性皮膚炎、舌炎、口角症、リンパ球減少症が起こり、成人では、うつ状態、錯乱、脳波異常、痙攣発作が起こる。また、PN を大量摂取すると、感覚性ニューロパシーを発症する。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中に含まれるビタミン B₆ の多くは、リン酸化体である PLP や PMP として酵素たんぱく質と結合した状態で存在している。食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下でほとんどの PLP 及び PMP は遊離する。遊離した PLP 及び PMP のほとんどは、消化管内の酵素、ホスファターゼによって加水分解され、PL 及び PM となった後、吸収される。一方、植物の生細胞中にはピリドキシン 5-β-グルコシド (PNG) が存在する。PNG はそのまま、あるいは消化管内で一部が加水分解を受け、PN となった後、吸収される。PNG の相対生体利用率は、ヒトにおいては 50% と見積もられている³⁸⁾。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。アメリカの平均的な食事におけるビタミン B₆ の遊離型ビタミン B₆ に対する相対生体利用率は 75% と報告されている³⁹⁾。一方、我が国で食されている平均的な食事の場合には相対生体利用率は 73% と報告されている¹⁾。

2 指標設定の基本的な考え方

血漿中に存在する PLP は、体内組織のビタミン B₆ 貯蔵量をよく反映する⁴⁰⁾。血漿中の PLP 濃度が低下した若年女性において、脳波パターンに異常が見られたという報告がある⁴¹⁾。いまだ明確なデータは得られていないが、神経障害の発生などのビタミン B₆ 欠乏に起因する障害が観察された報告を基に判断すると、血漿 PLP 濃度を 30 nmol/L に維持することができれば、これらの障害は全く観察されなくなる⁴²⁾。そこで、血漿 PLP 濃度を 30 nmol/L に維持できるビタミン B₆ 摂取量を推定平均必要量とすることにした。一方、ビタミン B₆ の必要量はたんぱく質摂取量が増加すると増え、血漿 PLP 濃度はたんぱく質当たりのビタミン B₆ 摂取量とよく相関する (図 8)⁴³⁾。

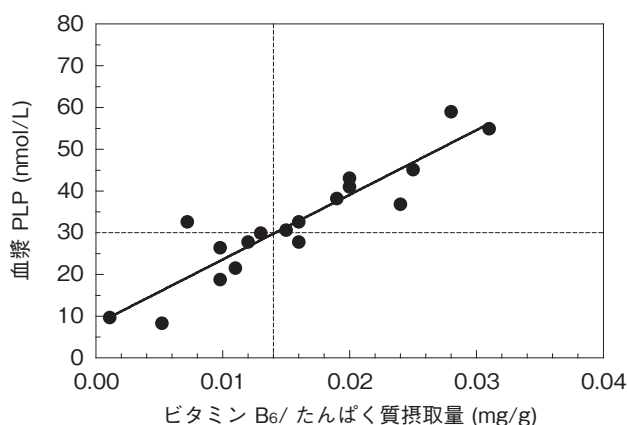


図 8 血漿 PLP 濃度と 1 g たんぱく質摂取量当たりのビタミン B₆ 摂取量との関係⁴³⁾

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビタミン B₆ の必要量は、アミノ酸の異化代謝量に応じて要求量が高まることから、たんぱく質摂取量当たりで算定した。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

・成人・小児 (推定平均必要量、推奨量)

血漿 PLP 濃度を 30 nmol/L に維持できるビタミン B₆ 量は、PN 摂取量として 0.014 mg/g たんぱく質である (図 8)。食事性ビタミン B₆ 量に換算するために、相対生体利用率 73%¹⁾ で除した 0.019 mg/g たんぱく質を 1~64 歳の推定平均必要量算定の参照値とし、対象年齢区分のたんぱく質の食事摂取基準の推奨量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

・高齢者 (推定平均必要量、推奨量)

高齢者については、血漿 PLP が年齢の進行に伴って減少するという報告⁴⁴⁾はあるが、現時点では不明な点が多い。65 歳以上についても、必要量の算定に当たり特別の配慮が必要であるというデータはないことから、成人 (18~64 歳) と同様に、0.019 mg/g たんぱく質を推定平均必要

量算定の参照値とし、対象年齢区分のたんぱく質の食事摂取基準の推奨量を乗じて推定平均必要量を算定した。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた値とした。

・妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

ビタミン B₆ の付加量は、胎盤や胎児に必要な体たんぱく質の蓄積を考慮して設定した。すなわち、成人（非妊娠時）での PN の推定平均必要量算定の参照値（1 g たんぱく質当たり 0.014 mg）と妊娠期のたんぱく質の蓄積量を基に算定し、これに相対生体利用効率を考慮した値とした。妊娠期においては、多くの栄養素の栄養効率が高くなるが、ビタミン B₆ に関するデータは見当たらないので、妊娠期においても食事性ビタミン B₆ の PN に対する相対生体利用効率を 73% とした²⁾。

妊娠初期

$$(0.014 \text{ mg/g たんぱく質} \times 0 \text{ g/日 (p.112 表 6 参照)}) = 0 \text{ mg/日} \div 0.73 = 0 \text{ mg/日}$$

妊娠中期

$$(0.014 \text{ mg/g たんぱく質} \times 1.94 \text{ g/日 (p.112 表 6 参照)}) = 0.027 \text{ mg/日} \div 0.73 = 0.037 \text{ mg/日}$$

妊娠後期

$$(0.014 \text{ mg/g たんぱく質} \times 8.16 \text{ g/日 (p.112 表 6 参照)}) = 0.114 \text{ mg/日} \div 0.73 = 0.156 \text{ mg/日}$$

したがって、妊娠期のビタミン B₆ の推定平均必要量の付加量は、初期は 0 mg、中期は 0.037 mg、後期は 0.156 mg と算定される。推奨量の付加量は、これらの値に推奨量算定係数 1.2 を乗じて、初期 0 mg、中期 0.044 mg、後期 0.187 mg と算定される。

しかし、これらの算定値はあくまでも妊婦のたんぱく質要求量の増大に基づいた数値であり、妊娠期は個人によるたんぱく質要求量が著しく異なる。妊娠期は特に代謝が亢進される時期であることから、妊娠後期で算定された値を、妊娠期を通じた必要量とした。

以上により、妊婦のビタミン B₆ の推定平均必要量の付加量は、妊娠後期のたんぱく質要求量の増大から算定された 0.156 mg/日を丸め処理した 0.2 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.187 mg/日となり、丸め処理を行って 0.2 mg/日とした。

・授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中のビタミン B₆ 濃度 (0.25 mg/L)^{45,46)} に泌乳量 (0.78 L/日)^{9,10)} を乗じ、相対生体利用率 (73%)²⁾ を考慮して算出 (0.25 mg/L × 0.78 L/日 ÷ 0.73) すると 0.267 mg/日となり、丸め処理を行って 0.3 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.32 mg/日となり、丸め処理を行って 0.3 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

・乳児（目安量）

0～5 か月の乳児の目安量は、母乳中の濃度 (0.25 mg/L)^{45,46)} に基準哺乳量 (0.78 L/日)^{9,10)} を乗じると 0.195 mg/日となるため、丸め処理をして、0.2 mg/日とした。

6～11 か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5 か月児の目安量及び 18～29 歳の推定平均必要量それぞれから 6～11 か月児の目安量算定の基準とな

る値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理を行って 0.3 mg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5 か月児の目安量からの外挿
 $(0\sim5\text{ か月児の目安量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/0\sim5\text{ か月児の参照体重})^{0.75}$
- 18～29 歳の推定平均必要量からの外挿
 $(18\sim29\text{ 歳の推定平均必要量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/18\sim29\text{ 歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で、可食部 100 g 当たりのビタミン B₆ 含量が 1 mg を超える食品は存在しない。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

• 成人・高齢者・小児（耐容上限量）

PN 大量摂取時（数 g/日を数か月程度）には、感覚性ニューロパシーという明確な健康障害が観察される⁴⁷⁾。この感覚性ニューロパシーを指標として耐容上限量を設定した。手根管症候群の患者 24 人（平均体重 70 kg）に PN を 100～300 mg/日を 4 か月投与したが、感覚神経障害は認められなかったという報告がある⁴⁸⁾。この報告から、健康障害非発現量を 300 mg/日とした。体重の値（平均体重 70 kg）から体重 1 kg 当たりでは 4.3 mg/kg 体重/日となり、不確実性因子を 5 として、耐容上限量算定の参照値を 0.86 mg/kg 体重/日とした。この値に各年齢区分の参照体重を乗じ、性別及び年齢区分ごとの耐容上限量を算出し、平滑化を行った。

• 乳児（耐容上限量）

サプリメント等による摂取はないため、耐容上限量は設定しなかった。

• 妊婦・授乳婦（耐容上限量）

十分な報告がないため、耐容上限量は設定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

1997 年に初めて、ビタミン B₆ が大腸がんの予防因子であることが報告された⁴⁹⁾。我が国においては、ビタミン B₆ 摂取量と大腸がんとの関係の調査から⁵⁰⁾、男性においてビタミン B₆ 摂取量が最も少ないグループ（平均摂取量は 1.02 mg/日）に比べ、それよりも多いグループ（～1.80 mg/日以上）で 30～40% リスクが低かったと報告している。ビタミン B₆ が大腸がんの予防因子となり得ると考えられる⁵¹⁾。日本人のデータを採用すると、ビタミン B₆ の目標量は 2 mg/日程度と試算されるが、食事調査方法が食物頻度調査法であること及び報告数が一例⁵⁰⁾であることから、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミン B₆ と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

たんぱく質の摂取量が多い者、あるいは食事制限でエネルギー摂取量不足で、たんぱく質・アミノ酸の異化代謝が亢進しているときには必要量が増える。

⑤ビタミン B₁₂

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミン B₁₂ は、コバルトを含有する化合物（コバミド）であり、アデノシルコバラミン、メチルコバラミン、スルフィトコバラミン、ヒドロキソコバラミン、シアノコバラミンがある。食事摂取基準の数値は、日本食品標準成分表 2015 年版（七訂）に従い、シアノコバラミンの重量（図 9）として設定した。

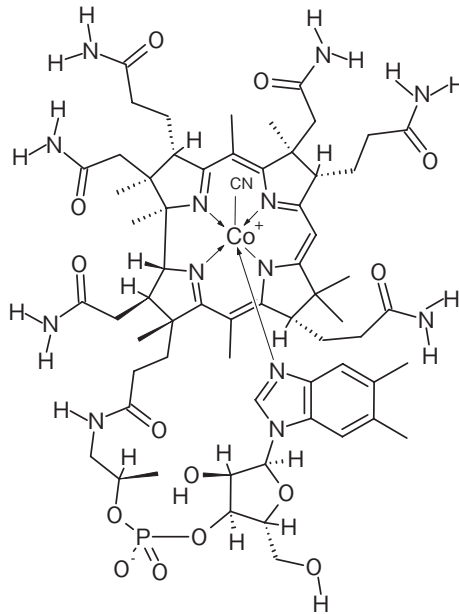


図 9 シアノコバラミンの構造式 (C₆₈H₈₈CoN₁₄O₁₄P、分子量=1,355.37)

1-2 機能

ビタミン B₁₂ は、奇数鎖脂肪酸やアミノ酸（バリン、イソロイシン、トレオニン）の代謝に関与するアデノシル B₁₂ 依存性メチルマロニル CoA ムターゼと 5-メチルテトラヒドロ葉酸とホモシステインから、メチオニンの生合成に関与するメチルビタミン B₁₂ 依存性メチオニン合成酵素の補酵素として機能する。ビタミン B₁₂ の欠乏により、巨赤芽球性貧血、脊髄及び脳の白質障害、末梢神経障害が起こる。

1-3 消化、吸収、代謝

食品中のビタミン B₁₂ は、たんぱく質と結合しており、胃酸やペプシンの作用で遊離する。遊離したビタミン B₁₂ は、唾液腺由来のハプトコリンと結合し、次いで十二指腸においてハプトコリンが膵液中のたんぱく質分解酵素によって部分的に消化される。ハプトコリンから遊離したビタミン B₁₂ は、胃の壁細胞から分泌された内因子へ移行する。内因子-ビタミン B₁₂ 複合体は腸管を下降し、主として回腸下部の刷子縁膜微絨毛に分布する受容体に結合した後、腸管上皮細胞に取り込まれる。

消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。正常な胃の機能を有した健康な成人において、食品中のビタミン B₁₂ の吸収率はおよそ 50% とされている^{52,53)}。

食事当たり 2 μg 程度のビタミン B₁₂ で内因子を介した吸収機構が飽和するため^{54,55)}、それ以上ビタミン B₁₂ を摂取しても生理的には吸収されない。よって、ビタミン 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。また、胆汁中には多量のビタミン B₁₂ 化合物が排泄されるが（平均排泄量 2.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）、約 45% は内因子と結合できない未同定のビタミン B₁₂ 類縁化合物である⁵²⁾。胆汁中に排泄される真のビタミン B₁₂ の半数は腸肝循環により再吸収され、残りは糞便へ排泄される。

なお、健康な成人の平均的なビタミン B₁₂ 貯蔵量は 2～3 mg である^{56,57)}。そして、1 日当たり体内ビタミン B₁₂ 貯蔵量の 0.1 から 0.2% が損失する⁵⁸⁻⁶⁰⁾。

また、食品中には、人がビタミン B₁₂ として利用できないシュードビタミン B₁₂^{53,61,62)} が存在する。

2 指標設定の基本的な考え方

血液学的性状（平均赤血球容積が 101 fL 未満）及び血清ビタミン B₁₂ 濃度（100 pmol/L 以上）を適正に維持するために必要な量を基にして算定した。

一方で、血液学的正常に加えて、ヒトがビタミン B₁₂ を必要とする二つの酵素、メチルマロニル CoA ムターゼとメチオニン合成酵素活性を十分に発揮させることができるビタミン B₁₂ 摂取量も考慮して必要量とする考え方もある。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

健康な成人では、内因子を介した特殊な吸収機構やビタミン B₁₂ が腸肝循環して回収・再利用されているため、必要量の評価はできない。このため、内因子が欠損した悪性貧血患者にビタミン B₁₂ を筋肉内注射し、貧血の治療に要した量から必要量を算定した⁶³⁾。筋肉内投与を経口摂取に変換する方法は、論理的ではあるが極めて特殊な条件下での数値である点に留意すべきである。

3-1-2 推定平均必要量・推奨量の策定方法

・成人（推定平均必要量、推奨量）

ビタミン B₁₂ の必要量は、悪性貧血患者に様々な量のビタミン B₁₂ を筋肉内注射し、血液学的性状（平均赤血球容積が 101 fL 未満）及び血清ビタミン B₁₂ 濃度（100 pmol/L 以上）を適正に維持するために必要な量を基にして算定した。

7 人の悪性貧血患者を対象として筋肉内へのビタミン B₁₂ 投与量を 0.5～4.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ まで変化させた研究によると、1.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ で半数の患者の平均赤血球容積が改善された⁶³⁾。これらの研究結果から、1.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ 程度がビタミン B₁₂ の必要量と考えられる⁶³⁾。

ところで、悪性貧血患者では内因子を介したビタミン B₁₂ の腸管吸収機構が機能できないので、胆汁中に排泄されたビタミン B₁₂ を再吸収することができない。よって、その損失量（悪性貧血患者の胆汁中のビタミン B₁₂ 排泄量：0.5 $\mu\text{g}/\text{日}$ ）を差し引くことで、正常な腸管吸収能力を有する健康な成人における必要量が得られ、1.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ となる。この値に、吸収率（50%）を考慮し、推定平均必要量を 2.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ と算定した（図 10）。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じ、2.4 $\mu\text{g}/\text{日}$ とした。

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	1.5 µg/日
悪性貧血症患者は胆汁中のビタミン B ₁₂ を再吸収できないので損失量を差し引く	-0.5 µg/日
小計（健康な成人に吸収されたビタミン B ₁₂ の必要量）	1.0 µg/日
吸収率（50%）を補正	÷0.5
健康な成人の食品からのビタミン B ₁₂ の推定平均必要量	2.0 µg/日
推奨量 = 推定平均必要量 × 1.2 =	2.4 µg/日

図 10 悪性貧血症患者の研究結果に基づく健康な成人の推定平均必要量の算定方法のまとめ

血清ビタミン B₁₂ 濃度は男性に比べて女性で高いことが報告⁶⁴⁻⁶⁶⁾されているが、その詳細は明確になっていないこともあり、男女差は考慮しなかった。男女間の計算値が異なった場合は、低い方の値を採用した。

• 高齢者（推定平均必要量、推奨量）

高齢者は萎縮性胃炎などで胃酸分泌の低い者が多く⁶⁷⁾、食品中に含まれるたんぱく質と結合したビタミン B₁₂ の吸収率が減少している⁶⁶⁾。しかし、高齢者のビタミン B₁₂ の吸収率に関するデータがないことから、高齢者でも推定平均必要量及び推奨量は、成人（18～64 歳）と同じ値とした。

• 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児については、成人（18～29 歳）の値を基に、体重比の 0.75 乗を用いて推定した体表面積比と、成長因子を考慮した次式、（対象年齢区分の参照体重/18～29 歳の参照体重）0.75×（1＋成長因子）を用いて算定した。

• 妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

胎児の肝臓中のビタミン B₁₂ 量から推定して、胎児は平均 0.1～0.2 µg/日のビタミン B₁₂ を蓄積する^{69,70)}。そこで、妊婦に対する付加量として、中間値の 0.15 µg/日を採用し、吸収率（50%）を考慮して、0.3 µg/日を推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.36 µg/日となり、丸め処理を行って 0.4 µg/日とした。

• 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中の濃度（0.45 µg/L）^{7,8,71)} に泌乳量（0.78 L/日）^{9,10)} を乗じ、吸収率（50%）^{52,53)} を考慮して算出（0.45 µg/L×0.78 L/日÷0.5）すると 0.702 µg/日となり、丸め処理を行って 0.7 µg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 0.84 µg/日となり、丸め処理を行って 0.8 µg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

• 乳児（目安量）

日本人の母乳中のビタミン B₁₂ 濃度として、0.45 µg/L を採用した^{7,8,71)}。

0～5か月の乳児の目安量は、母乳中の濃度（0.45 μg/L）に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10}を乗じると0.35 μg/日となるため、丸め処理をして、0.4 μg/日とした。

6～11か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5か月児の目安量及び18～29歳の推定平均必要量それぞれから6～11か月児の目安量算定の基準となる値を算出。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理をした。その結果得られた0.5 μg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5か月児の目安量からの外挿

$$(\text{0～5か月児の目安量}) \times (\text{6～11か月児の参照体重} / \text{0～5か月児の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29歳の推定平均必要量からの外挿

$$(\text{18～29歳の推定平均必要量}) \times (\text{6～11か月児の参照体重} / \text{18～29歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

小腸での吸収機構において、胃から分泌される内因子によって吸収量が調節されている⁵⁵。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

また、サプリメント等による摂取においても、特殊な吸収機構を有し⁵⁵、体内への吸収量が厳密に調節されているため、健康障害の報告はない。

3-2-2 耐容上限量の策定

ビタミンB₁₂は胃から分泌される内因子を介した吸収機構が飽和すれば食事中から過剰に摂取しても吸収されない⁶¹。また、大量（500 μg/日以上）のシアノコバラミンを経口投与した場合でも内因子非依存的に投与量の1%程度が吸収されるのみである⁶¹。さらに非経口的に大量（2.5 mg/日）のシアノコバラミンを投与しても過剰症は認められていない⁷²。このように、現時点でビタミンB₁₂の過剰摂取が健康障害を示す科学的根拠がないため、耐容上限量は設定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミンB₁₂摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミンB₁₂摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

ビタミンB₁₂を多く含む食品は偏っているため、摂取量は日間変動が高い。食事1回当たりの内因子を介した吸収機構の飽和量は、およそ2.0 μgと推定されており⁵⁵、1日3回の食事から6.0 μg程度のB₁₂しか吸収することができない。一度に多量のビタミンB₁₂を含む食品を摂取するよりも、食事ごとに2.0 μg程度のビタミンB₁₂を含む食品を摂取する方が望ましいと考えられる。

高齢者では、加齢による体内ビタミンB₁₂貯蔵量の減少に加え、食品たんぱく質に結合したビタミンB₁₂の吸収不良によるビタミンB₁₂の栄養状態の低下と神経障害の関連が報告されている⁷³。

一方で、胃酸分泌量は低下していても内因子は十分量分泌されており、遊離型のビタミン B₁₂ の吸収率は低下しないことが報告されている⁷⁴⁾。介入研究の結果としては、ビタミン B₁₂ が欠乏状態の高齢者に遊離型ビタミン B₁₂ 強化食品やビタミン B₁₂ を含むサプリメントを数か月間摂取させると、ビタミン B₁₂ の栄養状態が改善されることが報告されている⁷⁵⁾。しかしながら、まだ研究途上であり、高齢者へのビタミン B₁₂ サプリメントが健康の保持に有効か否かの結論は、更なる多くの研究報告の蓄積が必要である。

6 今後の課題

ビタミン B₁₂ については、血液学的性状を適正に維持するために必要な量に加えて、ビタミン B₁₂ を必要とする二つの酵素活性を十分に発揮させることができるビタミン B₁₂ 摂取量も考慮して、必要量を算定するという考え方もある。

こうした中、従来から使用されている推奨量 2.4 µg/日は、ビタミン B₁₂ の適正な栄養状態を維持するには低い可能性を示唆する論文が出始めており⁷⁶⁻⁷⁹⁾、今後の知見の蓄積次第では、更なる検討が必要となる可能性がある。

⑥葉酸

1 基本的事項及び定義

1-1 定義と分類

葉酸は、狭義には、*p*-アミノ安息香酸にプテリン環が結合し、もう一方にグルタミン酸が結合した構造を持つ。化学名はプテロイルモノグルタミン酸（分子量は441.40）（図11）である。これは自然界には稀にしか存在せず、我々が摂取するのはサプリメントや葉酸の強化食品など、通常の食品以外の食品に含まれるものに限られ、人為的に合成されたものである。以下、これを「狭義の葉酸」と呼ぶ。

一方、食品中には異なる構造を持ったプテロイルモノグルタミン酸の誘導体が複数存在し、その大半は N^5 -メチルテトラヒドロ葉酸（分子量は459.26）であり、これらはポリグルタミン酸型として存在する。これら食品中に存在する葉酸をまとめて、以下、「食事性葉酸」と呼ぶ。

日本食品標準成分表2015年版（七訂）は、葉酸（食事性葉酸）の含有量を狭義の葉酸の重量として記載している。そこで、食事摂取基準でも狭義の葉酸の重量で設定した。

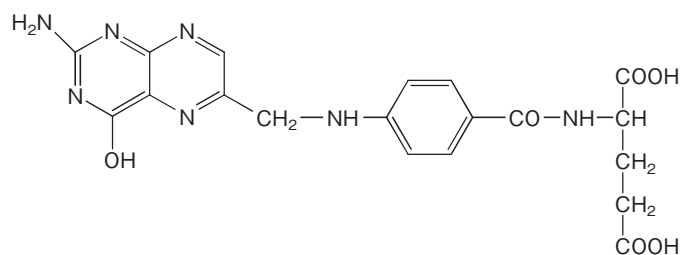


図11 プテロイルモノグルタミン酸（PGA）の構造式
($C_{19}H_{19}N_7O_6$ 、分子量=441.40)

1-2 機能

葉酸は、1個の炭素単位（一炭素単位）を転移させる酵素の補酵素として機能する。葉酸は、DNAやRNAの合成に必要なプリンヌクレオチド及びデオキシピリミジンヌクレオチドの合成に関与しているため、細胞の増殖と深い関係にある。葉酸の欠乏症は、巨赤芽球性貧血（ビタミン B_{12} 欠乏症によるものと鑑別できない）である。また、葉酸の不足は、動脈硬化の引き金等になる血清ホモシステイン値を高くする。

1-3 消化、吸収、代謝、食事性葉酸当量

食事性葉酸は、調理・加工の過程や、摂取された後、胃の中（胃酸環境下）や小腸内でたんぱく質から遊離する。遊離した食事性葉酸のほとんどは腸内の酵素によって消化され、モノグルタミン酸型の N^5 -メチルテトラヒドロ葉酸となった後、小腸から促通拡散あるいは受動拡散によって吸収されて血管内に輸送され、細胞内に入る。そこで補酵素型になるには再びポリグルタミン酸型となる必要があるが、メチオニンシンターゼ（ビタミン B_{12} を必要とする）によるメチル基転移反応により、テトラヒドロ葉酸となることが必須である。

ところで、消化過程は食品ごとに異なり、同時に摂取する他の食品によっても影響を受ける。狭義の葉酸の生体利用率に比べると食事性葉酸の生体利用率は低く、25~81%と報告されてい

る⁸⁰⁻⁸²⁾。また、日本人を対象とした実験では、狭義の葉酸に対する食事性葉酸の相対生体利用率は50%と報告されている²⁾。逆に言えば、食事性葉酸に比べて狭義の葉酸は2倍程度の生体利用率を有すると言える。これらの結果に基づき、1998年に発表されたアメリカ・カナダの食事摂取基準⁸³⁾では「食事性葉酸当量 (dietary folate equivalents: DFE)」という考え方を採用し、次式を用いた上で、食事性葉酸当量として摂取すべき量を設定している。

食事性葉酸当量 (1 μg) = 通常の食品に含まれる葉酸 (1 μg) = 通常の食品以外の食品に含まれる狭義の葉酸 (0.5 μg) [空腹時 (胃内容物がない状態) に摂取する場合] = 通常の食品以外の食品に含まれる狭義の葉酸 (0.6 μg) (食事とともに摂取する場合)

後述するように、この食事摂取基準では、推定平均必要量及び推奨量は通常の商品から摂取される葉酸を対象として設定し、耐容上限量はサプリメント等から摂取される葉酸を対象として設定している。上式は両者の生体利用率の違いを理解するために活用できる。

その後、食事性葉酸の相対生体利用率は80%程度であろうとした報告⁸⁴⁾、食事性葉酸の相対生体利用率を測定するための比較基準に狭義の葉酸を用いるのは正しくないとする報告もあり⁸⁵⁾、現在でも、食事性葉酸の相対生体利用率を正確に見積もるのは困難である。

2 指標設定の基本的な考え方

体内の葉酸栄養状態を表す生体指標として、短期的な指標である血清中葉酸ではなく、中・長期的な指標である赤血球中葉酸濃度に関する報告⁸⁶⁻⁹⁰⁾を基に検討した。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 推定平均必要量、推奨量の策定方法

・基本的な考え方

葉酸欠乏を回避できる葉酸摂取量を求めるために行われた実験では、後述するように、食事性葉酸を用いた研究が多い。また、推定平均必要量及び推奨量は、通常の商品から摂取される葉酸 (食事性葉酸) に対して専ら用いられる。しかし、その量は日本食品標準成分表に合わせて、狭義の葉酸の重量で示した。

・成人 (推定平均必要量、推奨量)

葉酸欠乏である巨赤芽球性貧血を予防するためには、赤血球中の葉酸濃度を 305 nmol/L (140 ng/mL) 以上に維持することが必要であると報告されている⁸⁵⁾。この濃度を維持できる食事性葉酸の最小摂取量は、200 μg/日程度であろうとする研究報告がある^{86,87)}。そこで、200 μg/日を成人の推定平均必要量とした。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数 1.2 を乗じた 240 μg/日とした。また、必要量に性差があるという報告が見られないため、男女差はつけなかった。男女間で計算値に差異が認められた場合は、低い方の値を採用した。

・高齢者 (推定平均必要量、推奨量)

食事性葉酸の消化管吸収率は、加齢の影響を受けないと報告されている⁹¹⁾。また、食事性葉酸の生体利用パターンは若年成人とほぼ同様であると考えられる⁹²⁾。これらの結果より、65歳以上でも成人 (18~64歳) と同じ値とした。

• 小児（推定平均必要量、推奨量）

小児については、成人（18～29歳）の値を基に体重比の0.75乗を用いて推定した体表面積比と、成長因子を考慮した次式、(対象年齢区分の参照体重/18～29歳の参照体重)^{0.75}×(1+成長因子)を用いて算定した。

• 妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊娠時（中期及び後期）は、葉酸の分解及び排泄が促進されるとする報告がある⁹³⁾。また、通常の適正な食事摂取下で100 µg/日の狭義の葉酸を補足すると、妊婦の赤血球中葉酸濃度を適正量に維持することができたとする報告がある^{94,95)}。これらから、100 µg/日を採用し、上述の相対生体利用率（50%）を考慮して、200 µg/日を妊婦（中期及び後期）の推定平均必要量の付加量とした。推奨量の付加量は推奨量算定係数1.2を乗じて、240 µg/日とした。妊婦（初期）にはこの付加量は適用しないので、注意を要する。

妊婦（初期）は、胎児の神経管閉鎖障害の発症を予防しなければならない。これについては、「5. 神経管閉鎖障害発症の予防」を参照されたい。

• 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中の葉酸濃度（54 µg/L）^{6-8,96)}に泌乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じ、上述の相対生体利用率（50%）を考慮して算定（54 µg/L×0.78 L/日÷0.5）すると84 µg/日となり、丸め処理を行って80 µg/日とした。推奨量の付加量は推奨量算定係数1.2を乗じると101 µg/日となり、丸め処理を行って100 µg/日とした。

3-1-2 目安量の策定方法

• 乳児（目安量）

0～5か月の乳児の目安量は、母乳中の葉酸濃度（54 µg/L）^{6-8,96)}に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じると42 µg/日となるため、丸め処理をして40 µg/日とした。

6～11か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5か月児の目安量及び18～29歳の推定平均必要量それぞれから6～11か月児の目安量算定の基準となる値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理をして、60 µg/日を男女共通の目安量とした。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5か月児の目安量からの外挿

$$(0\sim5\text{か月児の目安量}) \times (6\sim11\text{か月児の参照体重}/0\sim5\text{か月児の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29歳の推定平均必要量からの外挿

$$(18\sim29\text{歳の推定平均必要量}) \times (6\sim11\text{か月児の参照体重}/18\sim29\text{歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品のみを摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定方法

• 基本的な考え方

食事性葉酸の過剰摂取による健康障害の報告は存在しない。したがって、食事性葉酸に対しては耐容上限量を設定しないこととした。

一方、狭義の葉酸（非天然型のプテロイルモノグルタミン酸）を摂取すると、次に記す理由によって、過剰に摂取すれば健康障害を引き起こし得ると考えられる。そこで、葉酸のサプリメントや葉酸が強化された食品から摂取された葉酸（狭義の葉酸）に限り、狭義の葉酸の重量として耐容上限量を設定した。

• 考慮すべき健康障害

葉酸とビタミン B₁₂ はともに DNA 合成に関与する。そして、前述したように、葉酸の欠乏症も巨赤芽球性貧血でビタミン B₁₂ 欠乏症によるものと鑑別できない。そのために、悪性貧血（胃粘膜の萎縮による内因子の低下によりビタミン B₁₂ を吸収できず欠乏することで生じる貧血で巨赤芽球性貧血の一種であり、ビタミン B₁₂ の欠乏症である）の患者に狭義の葉酸が多量に投与され、神経症状が発現したり悪化したりした症例報告が多数存在する。これはアメリカ・カナダの食事摂取基準の表 8-12 にまとめられている⁸³⁾。したがって、耐容上限量が存在するものと考えられる。

• 成人・高齢者・小児（耐容上限量）

上述の表 8-12 によると、5 mg/日以上では神経症状の発現又は悪化が 100 例以上報告されているのに対して、5 mg/日未満では 8 例の報告に留まっている⁸³⁾。そこで、最低健康障害発現量（LOAEL）を 5 mg/日とした。

他方、神経管閉鎖障害の発症及び再発を予防するために、妊娠可能な女性が受胎前後の 3 か月以上にわたって 0.36～5 mg/日の狭義の葉酸を摂取したり投与されたりした九つの研究からは特筆すべき悪影響は報告されていない（アメリカ・カナダの食事摂取基準の表 8-13 にまとめられている）⁸³⁾。しかしながら、これらは副作用の発現や耐容上限量を探るために計画された研究ではなく、副作用発現の情報の収集方法も十分ではない。したがって、過小申告のおそれを払拭できないと考えられ、この結果を健康障害非発現量（NOAEL）として用いるのは困難と判断した。

以上より、最低健康障害発現量（LOAEL）を 5 mg/日とし、女性（19～30 歳）の参照体重（57 kg）の値から⁸³⁾、88 µg/kg 体重/日とし、不確実性因子を 5 とし、耐容上限量算定の参照値を 18 µg/kg 体重/日とした。しかし、この値は最低健康障害発現量（LOAEL）のみに基づいていて、健康障害非発現量（NOAEL）は参照されていない。そのために、耐容上限量の再考を促す意見もあるが⁹⁷⁾、現時点で新たな LOAEL や NOAEL を採用するのは困難と判断し、食事摂取基準ではこの方法を踏襲することにした。

この値に各年齢区分の参照体重を乗じ、性別及び年齢区分ごとの耐容上限量を算出し、平滑化した。葉酸の耐容上限量に関する情報はその多くが女性に限られている。そのため、男性においても女性の値を採用した。

• 乳児（耐容上限量）

サプリメント等による摂取はないため、耐容上限量は策定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

食事性葉酸の摂取量と脳卒中の発症率、心筋梗塞など循環器疾患の死亡率との関連は観察研究、特にコホート研究での報告が複数あり、有意な負の関連を認めている^{98,99)}。したがって、循環器疾患の発症予防に食事性葉酸の積極的な摂取が有用である可能性は高い。しかしながら、明確な閾値は観察されていない。また、発症予防を目的とした介入試験で参照に値するものは見いだせなかった。以上の理由から、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

心筋梗塞や脳卒中など循環器疾患の既往歴を有する患者を対象として葉酸のサプリメントを用いた介入試験（無作為割付比較試験）は相当数行われている¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾。しかし、メタ・アナリシスの間で結果が分かれ、有意な予防効果を認めなかったとする報告¹⁰³⁾と、脳卒中と循環器疾患全体の発症率を有意に下げた（心筋梗塞の発症率には有意な変化は認められなかった）とする報告¹⁰¹⁾、脳卒中の発症率を有意に下げたとする報告がある¹⁰²⁾。また、サプリメントの投与量（摂取量）は研究間で大きな幅があり（例えば、二つのメタ・アナリシスに含まれた研究では1/3~40 mg/日）、これらの結果を一つにまとめてよいか否かの判断も難しい。また、解析対象となった30の研究のうち20の研究で、サプリメントの投与量（摂取量）は1.0 mg/日と食事性葉酸の摂取量に比べると著しく多いため、観察研究と介入研究の結果の違いの解釈にも注意を要する。

また、これら循環器疾患の既往歴を有する患者を対象としてサプリメントを用いた介入試験（無作為割付比較試験）で部位別のがん発症率を観察したメタ・アナリシスでは、いずれの部位のがんにおいてもその発症率に有意な変化は（増加も減少も）観察されなかったと報告している¹⁰³⁾。

5 神経管閉鎖障害発症の予防

胎児の神経管閉鎖障害は、受胎後およそ28日で閉鎖する神経管の形成異常であり、臨床的には無脳症、二分脊椎、髄膜瘤などの異常を呈する。神経管閉鎖障害の発生率は、2011~2015年において1万出生（死産を含む）当たり6程度で推移していると報告されている¹⁰⁴⁾。しかし、妊娠中絶も含めるとその発生率は1.5倍程度になるのではないかとする報告もある¹⁰⁵⁾。

受胎前後に葉酸のサプリメントを投与することによって神経管閉鎖障害のリスクが低減することは数多くの介入試験で明らかにされている¹⁰⁶⁻¹¹⁴⁾。また、神経管閉鎖障害の発症予防に有効な赤血球中葉酸濃度を達成するために必要なサプリメントからの葉酸摂取量の増加は、狭義の葉酸として400 µg/日であるとした先行研究がある¹¹⁵⁾。そこで、神経管閉鎖障害発症の予防のために摂取が望まれる葉酸の量を、狭義の葉酸（サプリメントや食品中に強化される葉酸）として400 µg/日とした。

ところで、食事性葉酸と神経管閉鎖障害との関連を調べた研究は観察研究がわずかに存在するものの¹¹⁶⁾、介入研究の報告は見いだせなかった。しかし、理論的には食事性葉酸にも神経管閉鎖障害を予防する可能性が考えられる。食事性葉酸と赤血球中葉酸濃度との関連を報告したメタ・アナリシスは、神経管閉鎖障害のリスクを最小限に抑えられるとされている赤血球中葉酸の最低濃度（1,050 nmol/L）を450 µg/日以上食事性葉酸摂取によって確保できると試算している¹¹⁷⁾。しかしながら、これは間接的な知見であるため、今回は考慮しなかった。

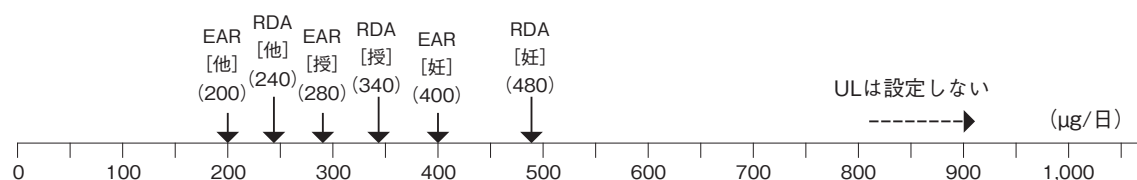
多くの場合、妊娠を知るのは神経管の形成に重要な時期（受胎後およそ28日間）よりも遅い。したがって、妊娠初期だけでなく、妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性は、上記の

値を摂取することが神経管閉鎖障害発症の予防に重要である。しかしながら、この障害の原因は葉酸の不足だけでなく複合的なものであるため、葉酸のサプリメント又は葉酸を強化した食品の利用（狭義の葉酸の摂取）だけでその発症を予防できるものではないこと、上記の量を摂取すれば必ず予防できるというわけではないこと、また、葉酸のサプリメント又は葉酸が強化された食品から葉酸（狭義の葉酸）を十分に摂取しているからといって食事性葉酸を含む食品を摂取しなくてよいという意味では全くないこと（他の栄養素の摂取不足につながり得るため）に十分に留意すべきである。

参考として、図 12 に 12 歳以上の男女における推定平均必要量（EAR）、推奨量（RDA）、耐容上限量（UL）、神経管閉鎖障害の発症予防のために摂取が望まれる量を整理した。

(1) 通常の食品から摂取する葉酸(食事性葉酸)に対する食事摂取基準

妊婦は[妊]、授乳婦は[授]、他の全ての人(男女とも)は[他]で示した。



(2) サプリメント及び強化食品など、通常の食品以外の食品から摂取する葉酸(狭義の葉酸)に対する食事摂取基準

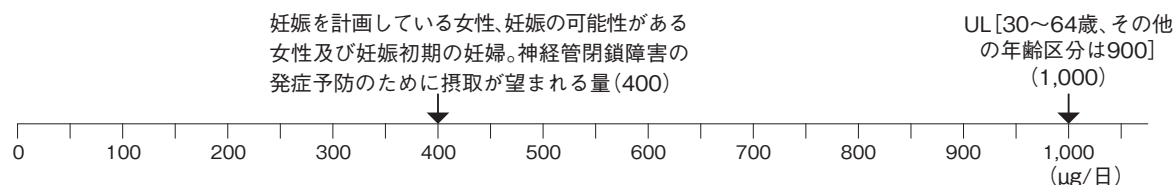


図 12 12 歳以上の男女における葉酸の食事摂取基準に関する諸量のまとめ

注意：食事性葉酸と狭義の葉酸は生体利用率が互いに異なるため、両者の数値（摂取量）をそのまま比較してはならない。

⑦パントテン酸

1 基本的事項

1-1 定義と分類

パントテン酸の構造式を図 13 に示した。食事摂取基準は、パントテン酸の重量で設定した。パントテン酸は、細胞中では補酵素 A (コエンザイム A、CoA)、アシル CoA、アシルキャリアたんぱく質 (ACP)、4'-ホスホパンテテインとして存在する。これらは消化管でパントテン酸にまで消化された後、体内に取り込まれるため、パントテン酸と等モルの活性を示す。

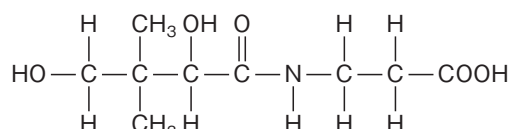


図 13 パントテン酸の構造式 (C₉H₁₇NO₅、分子量=219.24)

1-2 機能

パントテン酸の生理作用は、CoA や ACP の補欠分子族である 4'-ホスホパンテテインの構成成分として、糖及び脂肪酸代謝に関わっている。パントテン酸は、ギリシャ語で「どこにでもある酸」という意味で、広く食品に存在するため、ヒトでの欠乏症は稀である。パントテン酸が不足すると、細胞内の CoA 濃度が低下するため、成長停止や副腎傷害、手や足のしびれと灼熱感、頭痛、疲労、不眠、胃不快感を伴う食欲不振などが起こる。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中のパントテン酸の大半は、補酵素型の CoA の誘導体であるアセチル CoA やアシル CoA として存在している。また、4'-ホスホパンテテインのように、酵素たんぱく質と結合した状態で存在している形もある。食品を調理・加工する過程及び胃酸環境下で、ほとんどの CoA 及びホスホパンテテイン誘導体は酵素たんぱく質と遊離する。遊離した CoA 及びパンテテイン誘導体のほとんどは腸内の酵素によって消化され、パントテン酸となった後、吸収される。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。我が国で摂取されている平均的な食事中的パントテン酸の遊離型パントテン酸に対する相対生体利用率は、70% 程度であると報告されている^{1,2)}。

2 指標設定の基本的な考え方

パントテン酸欠乏症を実験的に再現できないため、推定平均必要量を設定できないことから、摂取量の値を用いて、目安量を策定した。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 目安量の策定方法

・成人（目安量）

成人（18～64歳）の摂取量は、平成28年国民健康・栄養調査の結果の中央値によると4～6 mg/日である。日本人の若い成人女性を対象とした食事調査¹¹⁸⁾では、平均値は4.6 mg/日と報告されている。また、日本人の成人男女（32～76歳）を対象とした食事調査においても、平均値で、男性は7 mg/日、女性は6 mg/日であったと報告されている¹¹⁹⁾。この摂取量で欠乏が出たという報告はないため、性別及び年齢階級ごとの平成28年国民健康・栄養調査の中央値を目安量とした。

・高齢者（目安量）

高齢者の必要量の算定に当たり、特別の配慮が必要であるというデータはないため、65歳以上においても平成28年国民健康・栄養調査の中央値を目安量とした。

・乳児（目安量）

日本人の母乳中のパントテン酸の濃度として5.0 mg/Lを採用した^{6,8)}。

0～5か月の乳児は、母乳中のパントテン酸濃度（5.0 mg/L）に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じると3.9 mg/日となるため、丸め処理をして、4 mg/日を目安量とした。

6～11か月児の目安量は、0～5か月児の目安量から外挿した。

$$(0\sim5\text{か月の目安量}) \times (6\sim11\text{か月の参照体重}/0\sim5\text{か月の参照体重})^{0.75}$$

・小児（目安量）

性別及び年齢階級ごとの平成28年国民健康・栄養調査の中央値を目安量とした。ただし、11歳以下の各年齢階級において男女の体格に明らかな差はないことから、男女の平均値を目安量に用いた。

・妊婦（目安量）

妊婦のパントテン酸の摂取量は、文献¹²⁰⁾の報告データを再計算すると、平均値±標準偏差が5.5±1.3/日、中央値が5.3 mg/日となる。この中央値を丸めた5 mg/日を妊婦の目安量とした。

・授乳婦（目安量）

授乳婦のパントテン酸の摂取量は、文献¹²⁰⁾の報告データを再計算すると、平均値±標準偏差が6.2±1.6mg/日、中央値が5.9 mg/日となる。この中央値を丸めた6 mg/日を授乳婦の目安量とした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で可食部 100 g 当たりのパントテン酸含量が 5 mg を超える食品は、レバーを除き存在しない。通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定

ヒトにパントテン酸のみを過剰に与えた報告は見当たらない。注意欠陥障害児に、パントテン酸カルシウムと同時に、ニコチンアミド、アスコルビン酸、ピリドキシンを大量に 3 か月間にわたり与えた実験では、一部の者が、吐き気、食欲不振、腹部の痛みを訴えて、実験を途中で止めたと記載されている¹²¹⁾。しかしながら、耐容上限量を設定できるだけの十分な報告がないため、耐容上限量は策定しなかった。

3-3 生活習慣病の発症予防

パントテン酸摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

パントテン酸摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

⑧ ビオチン

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビオチンの構造式を図 14 に示した。食事摂取基準は、ビオチンの重量で設定した。ビオチンとは、図 14 に示した構造式を有する化合物である。d-異性体のみが生理作用を有する。

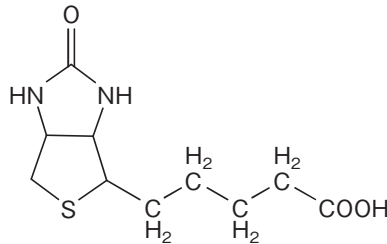


図 14 ビオチンの構造式 (C₁₀H₁₆N₂O₃S、分子量=244.3)

1-2 機能

ビオチンは、ピルビン酸カルボキシラーゼの補酵素であるため、欠乏すると乳酸アシドーシスなどの障害が起きる。ビオチンは、抗炎症物質を生成することによってアレルギー症状を緩和する作用がある。ビオチン欠乏症は、リウマチ、シェーグレン症候群、クローン病などの免疫不全症だけではなく、1型及び2型の糖尿病にも関与している。ビオチンが欠乏すると、乾いた鱗状の皮膚炎、萎縮性舌炎、食欲不振、むかつき、吐き気、憂うつ感、顔面蒼白、性感異常、前胸部の痛みなどが惹起される。

1-3 消化、吸収、代謝

生細胞中のビオチンは、ほとんどがたんぱく質中のリシンと共有結合した形で存在する。食品の調理・加工過程において、ほとんど遊離型になることはない。消化管においては、まずたんぱく質が分解を受け、ビオチニルペプチドやビオシチンとなる。これらが加水分解された後、最終的にビオチンが遊離され、主に空腸から吸収される。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。相対生体利用率を網羅的に検討した報告は見当たらない。我が国で食されている平均的な食事中的ビオチンの遊離型ビオチンに対する相対生体利用率は、80%程度であると報告されている²⁾。卵白に含まれる糖たんぱく質であるアビジンは、ビオチンと不可逆的に結合するため、ビオチンの吸収を妨げる。

2 指標設定の基本的な考え方

ビオチン欠乏症を実験的に再現できないため、推定平均必要量を設定できないことから、摂取量の値を用いて、目安量を策定した。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビオチンは糖新生、脂肪酸合成に関わる補酵素である。したがって、空腹時に血糖値が下がったときと、逆に食後でグルコースやアミノ酸が余剰となったときに必要量が高まる。

3-1-2 目安量の策定方法

• 成人（目安量）

1日当たりのビオチン摂取量は、トータルダイエツト法による調査では、アメリカ人で35.5 µg/日¹²²⁾、日本人で45.1 µg/日¹²³⁾や60.7 µg/日¹²⁴⁾などの報告がある。なお、日本食品標準成分表2010にビオチン含量が初めて掲載され、この成分表を用いて計算された値として、約30 µg/日¹²⁵⁾と約50.8 µg/日¹²⁶⁾が報告されている。日本食品標準成分表2015年版（七訂）²¹⁾が公表されたが、依然として、この食品成分表²¹⁾に掲載された食品の多くは、ビオチンの成分値が測定されていない。そのため、今回の算定にも、従来のトータルダイエツト法による値を採用し、成人（18～64歳）の目安量を50 µg/日とした。

• 高齢者（目安量）

高齢者に関する十分な報告がないため、成人（18～64歳）と同じ値とした。

• 乳児（目安量）

0～5か月の乳児の目安量は、母乳中のビオチン濃度（5 µg/L）^{7,8,127,128)}に基準哺乳量（0.78 L/日）^{9,10)}を乗じると3.9 µg/日となるため、丸め処理を行って4 µg/日とした。

6～11か月児の目安量は、0～5か月児の目安量から外挿した。

$$(0\sim5\text{か月の目安量}) \times (6\sim11\text{か月の参照体重}/0\sim5\text{か月の参照体重})^{0.75}$$

• 小児（目安量）

小児については、成人（18～29歳）の目安量の50 µg/日を基に、体重比の0.75乗を用いて推定した体表面積比と、成長因子を考慮した次式、（対象年齢区分の参照体重/18～29歳の参照体重）^{0.75}×（1＋成長因子）を用いて計算した。必要量に性差があるという報告が見られないため、男女差はつけなかった。男女間で計算値に差異が認められた場合は、低い値を採用した。

• 妊婦（目安量）

妊娠後期に尿中のビオチン排泄量及び血清ビオチン量の低下やビオチン酵素が関わる有機酸の増加が報告されていることから¹²⁹⁾、妊娠はビオチンの要求量を増大させるものと考えられる。しかし、胎児の発育に問題ないとされる日本人妊婦の目安量を設定するのに十分な摂取量データがないことから、非妊娠時の目安量を適用することとした。

• 授乳婦（目安量）

授乳婦の目安量は、非授乳婦と授乳婦のビオチン摂取量の比較から算定すべきであるが、そのよ

うな報告は見当たらない。そこで、非授乳時の目安量を適用することとした。

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で可食部 100 g 当たりのビオチン含量が数十 μg を超える食品は、レバーを除き存在せず、通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定

健康な者においては、十分な報告がないため、耐容上限量は設定しなかった。なお、ビオチン関連代謝異常症の乳児において、1 日当たり 10 mg（6 時間ごとに 2.5 mg）という大量のビオチンを経鼻胃チューブで 2 週間投与することで代謝が改善され、乳児の体重が増加したという報告がある¹³⁰⁾。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビオチン摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビオチン摂取と生活習慣病の発症予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

⑨ビタミンC

1 基本的事項

1-1 定義と分類

ビタミンC（アスコルビン酸）とは、図15に示した構造式を有する化合物である。ビタミンCは、食品中でもたんぱく質などと結合せず、還元型のL-アスコルビン酸（AsA）（分子量=176.12）又は酸化型のL-デヒドロアスコルビン酸（L-dehydroascorbic acid；DAsA）（分子量=174.11）として遊離の形で存在している。日本食品標準成分表2015年版（七訂）では、成分値は両者の合計で示されている。食事摂取基準は還元型のL-アスコルビン酸の重量（図15）として設定した。分子量の違いはわずかであるため、食事摂取基準を活用する上では両者を区別する必要はほとんどない。

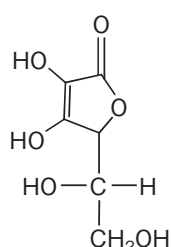


図15 L-アスコルビン酸の構造式（ $C_6H_8O_6$ 、分子量=176.12）

1-2 機能

ビタミンCは、皮膚や細胞のコラーゲンの合成に必須である。ビタミンCが欠乏すると、コラーゲン合成ができないので血管がもろくなり出血傾向となり、壊血病となる。壊血病の症状は、疲労倦怠、いらいらする、顔色が悪い、皮下や歯茎からの出血、貧血、筋肉減少、心臓障害、呼吸困難などである。また、ビタミンCは、抗酸化作用があり、生体内でビタミンEと協力して活性酸素を消去して細胞を保護している。

1-3 消化、吸収、代謝

ビタミンCは、消化管から吸収されて速やかに血中に送られる。消化過程は食品ごとに異なり、一緒に食べる他の食品によっても影響を受ける。ビタミンCはビタミンとしては例外で、食事から摂取したのも、いわゆるサプリメントから摂取したのも、その相対生体利用率に差異はなく²⁾、吸収率は200 mg/日程度までは90%と高く、1 g/日以上になると50%以下となる¹³¹⁾。酸化型のデヒドロアスコルビン酸も、生体内で還元酵素により速やかにアスコルビン酸に変換されるため生物学的な効力を持つ¹³²⁾。体内のビタミンCレベルは、消化管からの吸収率、体内における再利用、腎臓からの未変化体の排泄により調節されており、血漿濃度は、およそ400 mg/日で飽和する^{131, 133)}。

2 指標設定の基本的な考え方

ビタミンCの欠乏によって影響を受けるのは、主として間葉系組織である。代表的な疾患は、壊血病である。主要な症状は、全身の点状・斑状出血、歯肉の腫脹・出血などである。また、ビタ

ミンCには抗酸化作用があり、心臓血管系の疾病予防効果が期待できる。ビタミンCの欠乏実験はわずかに存在するものの¹³⁴⁾、最近では、倫理上ビタミン欠乏実験を遂行することは困難である。そこで、心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる量として、推定平均必要量を策定した。

3 健康の保持・増進

3-1 欠乏の回避

3-1-1 必要量を定めるために考慮すべき事項

ビタミンCを1日当たり10 mg程度摂取していれば欠乏症（壊血病）は発症しない¹³⁵⁾。一方、心臓血管系の疾病予防効果や有効な抗酸化作用は、血漿ビタミンC濃度が50 μmol/L程度であれば期待できることが疫学研究及び*in vitro*研究で示されている¹³⁶⁾。そして、ビタミンCの摂取量と血漿濃度の関係を報告した36論文（対象は15～96歳）のメタ・アナリシスでは、血漿ビタミンC濃度を50 μmol/Lに維持する成人の摂取量は83.4 mg/日であることが示されている¹³⁷⁾。このように、壊血病予防が期待できる量と、心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用が期待できる量との差が極めて大きい。

3-1-2 推定平均必要量、推奨量の策定方法

・成人（推定平均必要量、推奨量）

上述のように、心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用は、血漿ビタミンC濃度が50 μmol/L程度であれば期待できる¹³⁶⁾。そして、血漿ビタミンC濃度を50 μmol/Lに維持する成人の摂取量は、83.4 mg/日であることが示されている¹³⁷⁾。そこで、丸め処理を行って85 mg/日を心臓血管系の疾病予防効果及び有効な抗酸化作用を示す推定平均必要量とした。推奨量は、推定平均必要量に推奨量算定係数1.2を乗じて100 mg/日とした。参考としたデータが男女の区別なくまとめたため、男女差は考慮しないこととした¹³⁶⁾。成人男女で実施したビタミンCの枯渇・負荷実験において未変化体の尿中排泄は50～60 mg/日では認められず100 mg/日で起こること、体内ビタミンCプールを反映する白血球ビタミンC濃度は100 mg/日で飽和することが示されている^{128,133)}。これらのデータからも、100 mg/日という推奨量は妥当であると考えられる。

・高齢者（推定平均必要量、推奨量）

上述のメタ・アナリシス¹³⁷⁾では、成人を用いた研究と高齢者を用いた研究に分けた検討も行っており、同じ血漿ビタミンC濃度に達するために必要とする摂取量は前者に比べて後者で高いことが示されている。そのため、高齢者では、それ未満の年齢に比べて多量のビタミンCを必要とする可能性があるが、値の決定が困難であったため、65歳以上でも65歳未満の成人と同じ量とした。

・小児（推定平均必要量、推奨量）

成人（18～29歳）の値を基に、体重比の0.75乗を用いて推定した体表面積比と成長因子を考慮した次式、（対象年齢区分の参照体重/18～29歳の参照体重） $0.75 \times (1 + \text{成長因子})$ を用いて計算した。男女間で値に差異が認められた場合は、低い方の値を採用した。これらの値を丸め処理を行い、それぞれの推定平均必要量及び推奨量とした。

- 妊婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

妊婦の付加量に関する明確なデータはないが、7 mg/日程度のビタミン C の付加で新生児の壊血病を防ぐことができたということから¹³⁸⁾、推定平均必要量の付加量は 10 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量算定係数 1.2 を乗じると 12 mg/日となり、丸め処理を行って 10 mg/日とした。

- 授乳婦の付加量（推定平均必要量、推奨量）

授乳婦の推定平均必要量の付加量は、母乳中のビタミン C 濃度 (50 mg/L)^{7,8)} に哺乳量 (0.78 L/日)^{9,10)} を乗じ、相対生体利用率 (100%)¹⁾ を考慮して算定 (50 mg/L×0.78 L/日÷1.00) すると、39 mg/日となり、丸め処理を行って 40 mg/日とした。推奨量の付加量は、推定平均必要量の付加量に推奨量換算係数 1.2 を乗じて 46.8 mg/日となり、丸め処理を行って 45 mg/日とした。

3-1-3 目安量の策定方法

- 乳児（目安量）

0～5 か月児は、母乳中のビタミン C 濃度 (50 mg/L)^{7,8)} に基準哺乳量 (0.78 L)^{9,10)} を乗じ、丸め処理を行って 40 mg/日とした。

6～11 か月児の目安量は、二つの方法による外挿値の平均値とした。具体的には、0～5 か月児の目安量及び 18～29 歳の推定平均必要量それぞれから 6～11 か月児の目安量算定の基準となる値を算出した。次に、男女ごとに求めた値を平均し、男女同一の値とした後、丸め処理を行った。なお、外挿はそれぞれ以下の方法で行った。

- 0～5 か月児の目安量からの外挿

$$(0\sim5\text{ か月児の目安量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/0\sim5\text{ か月児の参照体重})^{0.75}$$

- 18～29 歳の推定平均必要量からの外挿

$$(18\sim29\text{ 歳の推定平均必要量}) \times (6\sim11\text{ か月児の参照体重}/18\sim29\text{ 歳の参照体重})^{0.75} \times (1 + \text{成長因子})$$

3-2 過剰摂取の回避

3-2-1 摂取源となる食品

通常の食品で可食部 100 g 当たりのビタミン C 含量が 100 mg を超える食品が少し存在するが、通常の食品を摂取している者で、過剰摂取による健康障害が発現したという報告は見当たらない。

3-2-2 耐容上限量の策定

健康な者がビタミン C を過剰に摂取しても消化管からの吸収率が低下し、尿中排泄量が増加することから^{132,133,139)}、ビタミン C は広い摂取範囲で安全と考えられている¹³⁸⁾。したがって、耐容上限量は設定しなかった。

ただし、腎機能障害を有する者が数 g のビタミン C を摂取した条件では、腎臓酸結石のリスクが高まることが示されている^{140,141)}。ビタミン C の過剰摂取による影響として最も一般的なものは、吐き気、下痢、腹痛といった胃腸への影響である。1日に 3～4 g のアスコルビン酸を与えて下痢を認めた報告¹³⁸⁾がある。

ビタミンCの摂取量と吸収や体外排泄を検討した研究から総合的に考えると、通常の食品から摂取することを基本とし、通常の食品以外の食品から1 g/日以上を摂取することは推奨できない^{131, 133, 142)}。

3-3 生活習慣病の発症予防

ビタミンCの摂取量と血液中濃度、体外排泄を検討した研究から、1 g/日以上を摂取する意味はないことが示されている^{131, 133, 142)}。種々の疾病発症に対するビタミンCサプリメントの有益な効果はいまだ明確になっていない¹³⁷⁾。慢性腎臓病患者では、ビタミンCの過剰の補給は、尿路結石¹⁴⁰⁾や高尿酸血症¹⁴¹⁾を来すので避けるべきである。尿路結石の既往のある患者にビタミンCを摂取させた研究では、2,000 mg以上のビタミンCを摂取すると尿中尿酸排泄量、尿中ビタミンC排泄量が増加したので¹⁴⁰⁾、2,000 mg以上のビタミンCを摂取することは推奨されない。

以上より、生活習慣病の発症予防のためのビタミンCの量を策定するための科学的根拠は十分ではなく、目標量は設定しなかった。

4 生活習慣病の重症化予防

ビタミンC摂取と生活習慣病の重症化予防の直接的な関連を示す報告はないため、生活習慣病の重症化予防を目的にした量は設定しなかった。

5 活用に当たっての留意事項

喫煙者は、非喫煙者よりもビタミンCの必要性が高く¹⁴³⁾、同様のことは受動喫煙者でも認められている^{144, 145)}。該当者は、まず禁煙が基本的対応であることを認識し、同年代の推奨量以上にビタミンCを摂取することが推奨される。

また、推定平均必要量は、ビタミンCの欠乏症である壊血病を予防するに足る最小必要量からではなく、心臓血管系の疾病予防効果及び抗酸化作用の観点から算定しているため、災害時等の避難所における食事提供の計画・評価のために、当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。

〈概要〉

- ビタミン B₁ 及びビタミン B₂ は、それぞれの体内量が飽和する最小摂取量をもって推定平均必要量とした。また、ビタミン C は、心臓血管系の疾病予防効果及び抗酸化作用を発揮できる最小摂取量をもって推定平均必要量とした。いずれも欠乏症を回避する最小摂取量を基に設定した値ではないことに注意すべきである。例えば、災害時の避難所における食事提供の計画・評価のために当面の目標とする栄養の参照量として活用する際には留意が必要である。
- ビタミン B₆ は、体内量が適正に維持される最小摂取量をもって推定平均必要量とした。
- ナイアシン、ビタミン B₁₂ 及び葉酸は、欠乏の症状を予防できる最小摂取量をもって推定平均必要量とした。
- 妊娠を計画している女性、妊娠の可能性がある女性及び妊娠初期の妊婦は、胎児の神経管閉鎖障害のリスク低減のために、通常の商品以外の食品に含まれる葉酸（狭義の葉酸）を 400 µg/日摂取することが望まれる。
- 水溶性ビタミンの摂取と生活習慣病の発症予防及び重症化予防に関しては十分な科学的根拠がなく、目標量及び重症化予防を目的とした量は設定しなかった。

参考文献

- 1) 福渡 努, 柴田克己. 遊離型ビタミンに対する食事中の B 群ビタミンの相対利用率. 日本家政学会誌 2008; **59**: 403-10.
- 2) 福渡 努, 柴田克己. パンを主食とした食事に含まれる水溶性ビタミンの遊離型ビタミンに対する相対利用率. 日本家政学会誌 2009; **60**: 57-63.
- 3) Shibata K, Fukuwatari T. The body vitamin B₁ levels of rats fed a diet containing a minimum requirement of vitamin B₁ is reduced by exercise. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 87-92.
- 4) 西尾雅七, 藤原元典, 喜多村正次, 他. 実験的 B₁ 欠乏時の諸症状と B₁ 必需量. ビタミン 1948; **1**: 256-7.
- 5) World Health Organization Technical Report Series No. 362. FAO Nutrition Meeting Report Series No. 41. Requirements of Vitamin A, Thiamine, Riboflavin and Niacin. Reports of a Joint FAO/WHO Expert Group. Rome, Italy, 6-17 September 1965. pp. 30-38, Published by FAO and WHO, World Health Organization, Geneva, 1967.
- 6) 井戸田正, 菅原牧裕, 矢賀部隆史, 他. 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 1996; **10**: 11-20.
- 7) Sakurai T, Furukawa M, Asoh M, *et al.* Fat-soluble and water-soluble vitamin contents of breast milk from Japanese women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; **51**, 239-47.
- 8) 井戸田正, 菅原牧裕, 矢賀部隆史, 他. 日本人の母乳中 (1~5 か月) の水溶性ビタミン含量の分布 (資料). 日本栄養食糧学会誌 2009; **62**: 179-84.
- 9) 鈴木久美子, 佐々木晶子, 新澤佳代, 他. 離乳前乳児の哺乳量に関する研究. 栄養学雑誌 2004; **62**: 369-72.
- 10) 廣瀬潤子, 遠藤美佳, 柴田克己, 他. 日本人母乳栄養児 (0~5 か月) の哺乳量. 日本哺乳学会誌 2008; **2**: 23-8.
- 11) Mills CA. Thiamine over dosage and toxicity. *J Am Med Assoc* 1941; **116**: 2101.
- 12) Combers FC, Groopman J. Contact dermatitis due to thiamine; report of 2 cases. *Arch Derm Syphilol* 1950; **61**: 858-9.
- 13) Marks J. The safety of vitamins: An overview. *Int J Vitam Nutr Res Supple* 1989; **30**: 12-20.
- 14) 桂 英輔. 人体ビタミン B₁ 欠乏実験における臨床像について. ビタミン 1954; **7**: 708-13.
- 15) Bates CJ. 木村美恵子 (訳). チアミン. 最新栄養学 [第 8 版], Bowman BA, Russell RM (編). ILSI Press 2001. (日本語版: 建帛社, 2002: 189-95)
- 16) Horwitt MK, Harvey CC, Hills OW, *et al.* Correlation of urinary excretion of riboflavin with dietary intake and symptoms of ariflavinosis. *J Nutr* 1950; **41**: 247-64.
- 17) Boisvert WA, Mendoza I, Castaneda C, *et al.* Riboflavin requirement of healthy elderly humans and its relationship to macronutrient composition of the diet. *J Nutr* 1993; **123**: 915-25.
- 18) Schoenen J, Lenaerts M, Bastings E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: Results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994; **14**: 328-9.
- 19) Zempleni J, Galloway JR, McCormick DB. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. *Am J Clin Nutr* 1996; **63**: 54-66.
- 20) 中川一郎. ビタミン B₂ 欠乏人体実験に関する研究. ビタミン 1952; **5**: 1-5.

- 21) 文部科学省科学技術・学術審議会資源調査分科会報告. 日本食品標準成分表 2015 年版, 追補 2017.
- 22) Carter EG, Carpenter KJ. The bioavailability for humans of bound niacin from wheat bran. *Am J Clin Nutr* 1982; **36**: 855-61.
- 23) Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, *et al.* Studies on niacin requirement in man. I. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan. *J Clin Invest* 1952; **31**: 533-42.
- 24) Horwitt MK, Harper AE, Henderson LM. Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalent. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 423-7.
- 25) Fukuwatari T, Ohta M, Kimura N, *et al.* Conversion ratio of tryptophan to niacin in Japanese women fed on a purified diet conforming to the Japanese Dietary Reference Intakes. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004; **50**: 385-91.
- 26) Goldsmith GA, Rosenthal HL, Bibbens J, *et al.* Studies on niacin requirement in man. II. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. *J Nutr* 1955; **56**: 371-86.
- 27) Horwitt MK, Harvey CC, Rothwell WS, *et al.* Tryptophan-niacin relationships in man: Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites. *J Nutr* 1956; **60**: 1-43.
- 28) 柴田克己, 真田宏夫, 湯山駿介, 他. ナイアシン代謝産物排泄量からみた高齢者におけるナイアシン栄養の評価. *ビタミン* 1994; **68**: 365-72.
- 29) 和田英子, 福渡 努, 佐々木隆造, 他. 高齢者の血液中 NAD (H) および NADP (H) 含量. *ビタミン* 2006; **80**: 125-7.
- 30) Fukuwatari T, Murakami M, Ohta M, *et al.* Changes in the Urinary Excretion of the Metabolites of the Tryptophan-Niacin Pathway during Pregnancy in Japanese Women and Rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2004; **50**: 392-39.
- 31) Shibata K. Effects of ethanol feeding and growth on the tryptophan-niacin metabolism in rats. *Agric Biol Chem* 1990; **54**: 2953-9.
- 32) Rader JI, Calvert RJ, Hathcock JN. Hepatic toxicity of unmodified and time-release preparations of niacin. *Am J Med* 1992; **92**: 77-81.
- 33) Winter SL, Boyer JL. Hepatic toxicity from large doses of vitamin B₃ (nicotinamide). *N Engl J Med* 1973; **289**: 1180-2.
- 34) McKenney JM, Proctor JD, Harris S, *et al.* A comparison of the efficacy and toxic effects of sustained- vs immediate-release niacin in hypercholesterolemic patients. *JAMA* 1994; **271**: 672-7.
- 35) Pozzilli P, Visalli N, Signore A, *et al.* Double blind trial of nicotinamide in recent-onset IDDM (the IMDIAB III study). *Diabetologia* 1995; **38**: 848-52.
- 36) Rosenson RS, Underberg JA. Systematic review: Evaluating the effect of lipid-lowering therapy on lipoprotein and lipid values. *Cardiovasc Drugs Ther* 2013; **27**: 465-79.
- 37) Goldberger J. The relation of diet to pellagra. *JAMA* 1922; **78**:1676-80.
- 38) Gregory JF 3rd. Bioavailability of vitamin B₆. *Eur J Clin Nutr* 1997; **51**: S43-8.
- 39) Tarr JB, Tamura T, Stokstad EL. Availability of vitamin B₆ and pantothenate in an average American diet in man. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 1328-37.

- 40) Lui A, Lumeng L, Aronoff G R, *et al.* Relationship between body store of vitamin B₆ and plasma pyridoxal-P clearance: Metabolic balance studies in humans. *J Lab Clin Med* 1985; **106**: 491-7.
- 41) Kretsch MJ, Sauberlich HE, Newbrun E. Electroencephalographic changes and periodontal status during short-term vitamin B-6 depletion of young, non-pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1991; **53**: 1266-74.
- 42) Leklem JE. Vitamin B₆: A status report. *J Nutr* 1990; **120**: 1503-7.
- 43) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin B₆. *In*: Institute of Medicine ed. Dietary Reference Intakes: For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C., National Academy Press, 1998: 150-95.
- 44) Bates CJ, Pentieva KD, Prentice A, *et al.* Plasma pyridoxal phosphate and pyridoxic acid and their relationship to plasma homocysteine in a representative sample of British men and women aged 65 years and over. *Br J Nutr* 1999; **81**: 191-201.
- 45) 伊佐保香, 垣内明子, 早川享志, 他. 日本人の母乳中ビタミン B₆ 含量. *ビタミン* 2004; **78**: 437-40.
- 46) 柴田克己, 杉本恵麻, 廣瀬潤子, 他. 定量法の違いによる母乳中のビタミン B₆ 量の変動. *日本栄養・食糧学会誌* 2009; **63**: 131-5.
- 47) Shaumburg H, Kaplan J, Windebank A, *et al.* Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983; **309**: 445-8.
- 48) Del Tredici AM, Bernstein AL, Chinn K. Carpal tunnel syndrome and vitamin B₆ therapy. *In*: Vitamin B₆: Its Role in Health and Disease. Current Topics in Nutrition and Disease. New York: Alan R. Liss, 1985; 459-62.
- 49) Slattery ML, Potter JD, Coates A, *et al.* Plant foods and colon cancer: an assessment of specific foods and their related nutrients (United States). *Cancer Causes Control* 1997; **8**:575-90.
- 50) Ishihara J, Otani T, Inoue M, *et al.* Low intake of vitamin B-6 is associated with increased risk of colorectal cancer in Japanese men. *J Nutr* 2007; **137**: 180-14.
- 51) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B₆ and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 2010; **303**: 1077-83.
- 52) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. The B vitamins and choline: overview and methods. *In*: Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C., National Academy Press, 1998: 306-56.
- 53) Watanabe F. Vitamin B₁₂ sources and bioavailability. *Exp Biol Med* 2007; **232**: 1266-74.
- 54) 渡辺文雄. ビタミン B₁₂ の基礎. *Modern Physician* 2007; **27**: 1213-5.
- 55) Darby WJ, Bridgforth EB, Le Brocqy J, *et al.* Vitamin B₁₂ requirement of adult man. *Am J Med* 1958; **25**: 726-32.
- 56) Reizenstein P, Ek G, Matthews CM. Vitamin B₁₂ kinetics in man. Implications on total-body B₁₂ determinations, human requirements, and normal and pathological cellular B₁₂ uptake. *Phys Med Biol* 1966; **11**: 295-306.
- 57) Adams JF, Tankel HI, MacEwan F. Estimation of the total body vitamin B₁₂ in the live subject. *Clin Sci* 1970; **39**: 107-13.

- 58) Amin S, Spinks T, Ranicar A, *et al.* Long-term clearance of [⁵⁷Co]cyanocobalamin in vegans and pernicious anaemia. *Clin Sci* 1980; **58**: 101-3.
- 59) Boddy K, Adams JF. The long-term relationship between serum vitamin B₁₂ and total body vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr* 1972; **25**: 395-400.
- 60) Bozian RC, Ferguson JL, Heyssel RM, *et al.* Evidence concerning the human requirement for vitamin B₁₂. Use of the whole body counter for determination of absorption of vitamin B₁₂. *Am J Clin Nutr* 1963; **12**: 117-29.
- 61) Watanabe F, Yabuta Y, Bito T, *et al.* Vitamin B₁₂-containing plant food sources for vegetarians. *Nutrients* 2014; **6**:1861-73.
- 62) Bito T, Teg F, Watanabe F. Bioactive compounds of edible purple laver *Porphyra* sp. (Nori). *J Agric Food Chem* 2017; **65**: 10685-92.
- 63) Berlin H, Berlin R, Brante G. Oral treatment of pernicious anemia with high doses of vitamin B₁₂ without intrinsic factor. *Acta Med Scand* 1968; **184**: 247-58.
- 64) Fernandes-Costa F, van Tonder S, Metz J. A sex difference in serum cobalamin and transcobalamin levels. *Am J Clin Nutr* 1985; **41**: 784-6.
- 65) Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, *et al.* Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. *J Nutr Sci Vitaminol* 2005; **51**: 319-28.
- 66) 福井富穂, 廣瀬潤子, 福渡 努, 他. 自由食摂取時の日本人男女学生の血液中の水溶性ビタミン値の男女差について. *栄養学雑誌* 2009; **67**: 284-90.
- 67) Krasinski SD, Russell RM, Samloff IM, *et al.* Fundic atrophic gastritis in an elderly population: Effect on hemoglobin and several serum nutritional indicators. *J Am Geriatr Soc* 1986; **34**: 800-6.
- 68) Scarlett JD, Read H, O'Dea K. Protein-bound cobalamin absorption declines in the elderly. *Am J Hematol* 1992; **39**: 79-83.
- 69) Loria A, Vaz-Pinto A, Arroyo P, *et al.* Nutritional anemia VI. Fetal hepatic storage of metabolites in the second half pregnancy. *J Pediatr* 1977; **91**: 569-73.
- 70) Vaz Pinto A, Torras V, Sandoval JF, *et al.* Folic acid and vitamin B₁₂ determination in fetal liver. *Am J Clin Nutr* 1975; **28**: 1085-6.
- 71) 渡邊敏明, 谷口歩美, 庄子佳文子, 他. 日本人の母乳中の水溶性ビタミン含量についての検討. *ビタミン* 2005; **79**: 573-81.
- 72) Mangiarotti G, Canavese C, Salomone M, *et al.* Hypervitaminosis B₁₂ in maintenance hemodialysis patients receiving massive supplementation of vitamin B₁₂. *Int J Artif Organs* 1986; **9**:417-20.
- 73) Clarke R, Briks J, Nexo E, *et al.* Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 1384-91.
- 74) McEvoy AW, Fenwick JD, Boddy K, *et al.* Vitamin B₁₂ absorption from the gut does not decline with age in normal elderly humans. *Age Ageing* 1982; **11**: 180-3.
- 75) Blacher J, Czernichow S, Raphael M, *et al.* Very low oral doses of vitamin B-12 increase serum concentrations in elderly subjects with food-bound vitamin B-12 malabsorption. *J Nutr* 2007; **137**: 373-8.
- 76) Bor MV, von Castel-Roberts KM, Kauwell GPA, *et al.* Daily intake of 4 to 7 µg dietary vitamin B₁₂ is associated with steady concentrations of vitamin B₁₂-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**, 571-7.

- 77) 渡邊文雄. ビタミン B₁₂ と葉酸の摂取量についての一考察. *ビタミン* 2017; 91: 595-602.
- 78) Fenech M. Recommended dietary allowance (RDAs) for genomic stability. *Mutation Res* 2001; 480-481: 51-4.
- 79) 平岡真美, 安田和人. 女子学生のビタミン B₁₂, 葉酸栄養状態について—血清ビタミン B₁₂, 葉酸濃度の分布範囲—. *ビタミン* 2000; 74: 311-22.
- 80) Tamura T, Stokstad EL. The availability of food folate in man. *Br J Haematol* 1973; 25: 513-32.
- 81) Konings EJ, Troost FJ, Castenmiller JJ, *et al.* Intestinal absorption of different types of folate in healthy subjects with an ileostomy. *Br J Nutr* 2002; 88: 235-42.
- 82) Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, *et al.* Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 1016-28.
- 83) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Folate. *In: Institute of Medicine ed. Dietary Reference Intakes: For Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington, D.C., National Academy Press, 1998: 196-305.
- 84) Winkels RM, Brouwer IA, Siebelink E, *et al.* Bioavailability of food folates is 80% of that of folic acid. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 465-73.
- 85) Wright AJ, King MJ, Wolfe CA, *et al.* Comparison of (6 S)-5-methyltetrahydrofolic acid v. folic acid as the reference folate in longer-term human dietary intervention studies assessing the relative bioavailability of natural food folates: comparative changes in folate status following a 16-week placebo-controlled study in healthy adults. *Br J Nutr* 2010; 103: 724-9.
- 86) Sauberlich HE, Kretsch MJ, Skala JH, *et al.* Folate requirement and metabolism in nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 1016-28.
- 87) Milne DB, Johnson LK, Mahalko JR, *et al.* Folate status of adult males living in a metabolic unit: possible relationships with iron nutriture. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 768-73.
- 88) O'Keefe CA, Bailey LB, Thomas EA, *et al.* Controlled dietary folate affects folate status in nonpregnant women. *J Nutr* 1995; 125: 2717-25.
- 89) Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996; 347: 657-9.
- 90) Venn BJ, Green TJ, Moser R, *et al.* Comparison of the effect of low-dose supplementation with L-5-methyltetrahydrofolate or folic acid on plasma homocysteine: a randomized placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 658-62.
- 91) Bailey LB, Cerda JJ, Bloch BS, *et al.* Effect of age on poly- and monoglutamyl folacin absorption in human subjects. *J Nutr* 1984; 114: 1770-6.
- 92) Wolfe JM, Bailey LB, Herrlinger-Garcia K, *et al.* Folate catabolite excretion is responsive to changes in dietary folate intake in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 919-23.
- 93) McPartlin J, Halligan A, Scott JM, *et al.* Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993; 341: 148-9.
- 94) Chanarin I, Rothman D, Ward A, *et al.* Folate status and requirement in pregnancy. *Br Med J* 1968; 2: 390-4.

- 95) Daly S, Mills JL, Molloy AM, *et al.* Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; **350**: 1666-9.
- 96) 三嶋智之, 中野純子, 唐沢 泉, 他. 産後1週目から8週目の母乳中葉酸濃度の経時的変化. *日本栄養・食糧学会誌* 2014; **67**: 27-31.
- 97) Wald NJ, Morris JK, Blakemore C. Public health failure in the prevention of neural tube defects: time to abandon the tolerable upper intake level of folate. *Public Health Rev* 2018; **39**: 2.
- 98) He K, Merchant A, Rimm EB, *et al.* Folate, vitamin B₆, and B₁₂ intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004; **35**: 169-74.
- 99) Cui R, Iso H, Date C, *et al.* Dietary folate and vitamin B₆ and B₁₂ intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2010; **41**: 1285-9.
- 100) Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, *et al.* Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; **6**: e25142.
- 101) Li Y, Huang T, Zheng Y, *et al.* Folic acid supplementation and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2016; **5**: e003768.
- 102) Tian T, Yang KQ, Cui JG, *et al.* Folic acid supplementation for stroke prevention in patients with cardiovascular disease. *Am J Med Sci* 2017; **354**: 379-87.
- 103) Vollset SE, Clarke R, Lewington S, *et al.* Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals. *Lancet* 2013; **381**: 1029-36.
- 104) The International Centre on Birth Defects – ICBDSR Centre. Annual report, 2014. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR) . 2016.
- 105) Kondo A, Akada S, Akiyama K, *et al.* Real prevalence of neural tube defects in Japan: How many of such pregnancies have been terminated? *Congenit Anom* 2019: [Epub ahead of print].
- 106) Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; **83**: 993-1016.
- 107) Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, *et al.*; Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1485-90.
- 108) Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, *et al.* Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988; **260**: 3141-5.
- 109) Milunsky A, Jick H, Jick SS, *et al.* Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; **262**: 2847-52.
- 110) Laurence KM, James N, Miller MH, *et al.* Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *Br Med J* 1981; **282**: 1509-11.
- 111) Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, *et al.* Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983; **1**: 1027-31.

- 112) Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, *et al.* Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenat Diagn* 1990; **10**: 149-52.
- 113) Czeizel AE, Duda's I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1832-5.
- 114) De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, *et al.* Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **12**: CD007950.
- 115) Daly LE, Kirke PN, Molloy A, *et al.* Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *JAMA* 1995; **274**: 1698-702.
- 116) Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989; **150**: 613-9.
- 117) Marchetta CM, Devine OJ, *et al.* Assessing the association between natural food folate intake and blood folate concentrations: a systematic review and Bayesian meta-analysis of trials and observational studies. *Nutrients* 2015; **7**: 2663-86.
- 118) Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, *et al.* Vitamin intake in Japanese women college students. *J Nutr Sci Vitaminol* 2003; **49**: 149-55.
- 119) Kobayashi S, Honda S, Murakami K, *et al.* Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J Epidemiol* 2012; **22**: 151-9.
- 120) Shibata K, Fukuwatari T, Sasaki S, *et al.* Urinary excretion levels of water soluble vitamins in pregnant and lactating women in Japan. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 178-86.
- 121) Haslam RHA, Dalby JT, Rademaker AW. Effects of megavitamin therapy on children with attention deficit disorders. *Pediatr* 1984; **74**: 103-11.
- 122) Iyengar GV, Wolfe WR, Tanner JT, *et al.* Content of minor and trace elements, and organic nutrients in representative mixed total diet composites from the USA. *Soci Total Environ* 2000; **256**: 215-26.
- 123) 齋東由紀, 牛尾房雄. トータルダイエット調査による東京都民のビオチン, ビタミン B₆, ナイアシンの一日摂取量の推定. *栄養学雑誌* 2004; **62**: 165-9.
- 124) 渡邊敏明, 谷口歩美. トータルダイエット調査によるビオチン摂取量の推定についての検討. *日本臨床栄養学会雑誌* 2006; **27**: 304-12.
- 125) Shibata K, Tsuji T, Fukuwatari T. Intake and urinary amounts of biotin in Japanese elementary school children, college students, and elderly persons. *Nutr Metab Insights* 2013; **6**: 43-50.
- 126) Imaeda N, Kuriki K, Fujiwara N, *et al.* Usual dietary intakes of selected trace elements (Zn, Cu, Mn, I, Se, Cr, and Mo and biotin revealed by a survey of four-season 7-consecutive day weighed dietary records in middle-aged Japanese dietitians. *J Nutr Sci Vitaminol* 2013; **59**: 281-8.
- 127) Hirano M, Honma K, Daimatsu T, *et al.* Longitudinal variations of biotin content in human milk. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; **62**: 281-2.
- 128) 渡邊敏明, 谷口歩美, 福井 徹, 他. 日本人女性の母乳中のビオチン, パントテン酸およびナイアシンの含量. *ビタミン* 2004; **78**: 399-407.

- 129) Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2002; **75**: 295-9.
- 130) Roth KS, Yang W, Foreman JW, *et al.* Holocarboxylase synthetase deficiency: A biotin-responsive organic acidemia. *J Pediatr* 1980; **96**: 845-9.
- 131) Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, *et al.* Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; **93**:3704-9.
- 132) 辻村 卓, 日笠志津, 青野浩二, 他. ヒトにおけるデヒドロアスコルビン酸のビタミンC効力. 【I】 -経口負荷後の経時的ビタミンC尿中排泄-. *ビタミン* 2006; **80**: 281-5.
- 133) Levine M, Wang Y, Padayatty SJ, *et al.* A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98**: 9842-6.
- 134) Grandon JH, Lund CC, Dill DB. Experimental human scurvy. *New Engl J Med* 1940; **223**: 353-69.
- 135) Hodges RE, Hood J, Canham JE, *et al.* Clinical manifestations of ascorbic acid deficiency in man. *Am J Clin Nutr* 1971; **24**: 432-43.
- 136) Gey KF. Vitamins E plus C and interacting nutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors* 1998; **7**: 113-74.
- 137) Brubacher D, Moser U, Jordan P. Vitamin C concentrations in plasma as a function of intake: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res* 2000; **70**: 226-37.
- 138) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Vitamin C. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, D.C.: National Academy Press, 2000:95-185.
- 139) Blanchard J, Tozer TN, Rowland M. Pharmacokinetic perspectives on megadoses of ascorbic acid. *Am J Clin Nutr* 1997; **66**: 1165-71.
- 140) Traxer O, Huet B, Poindexter J, *et al.* Effect of ascorbic acid consumption on urinary stone risk factors. *J Urol* 2003; **170**: 397-401.
- 141) Massey LK, Liebman M, Kynast-Gales SA. Ascorbate increases human oxaluria and kidney stone risk. *J Nutr* 2005; **135**: 1673-7.
- 142) Melethil S, Mason WD, Chang CJ. Dose-dependent absorption and excretion of vitamin C in humans. *Int J Pharmaceut* 1986; **31**: 83-9.
- 143) Kallner AB, Hartmann D, Hornig DH. On the requirements of ascorbic acid in man: steady-state turnover and body pool in smokers. *Am J Clin Nutr* 1981; **34**: 1347-55.
- 144) Tribble DL, Giuliano LJ, Fortmann SP. Reduced plasma ascorbic acid concentrations in nonsmokers regularly exposed to environmental tobacco smoke. *Am J Clin Chem Nutr* 1993; **58**: 886-90.
- 145) Preston AM, Rodriguez C, Rivera CE, *et al.* Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 167-72.

ビタミン B₁ の食事摂取基準 (mg/日) ^{1,2}

性別	男性			女性		
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	—	—	0.1	—	—	0.1
6～11 (月)	—	—	0.2	—	—	0.2
1～2 (歳)	0.4	0.5	—	0.4	0.5	—
3～5 (歳)	0.6	0.7	—	0.6	0.7	—
6～7 (歳)	0.7	0.8	—	0.7	0.8	—
8～9 (歳)	0.8	1.0	—	0.8	0.9	—
10～11 (歳)	1.0	1.2	—	0.9	1.1	—
12～14 (歳)	1.2	1.4	—	1.1	1.3	—
15～17 (歳)	1.3	1.5	—	1.0	1.2	—
18～29 (歳)	1.2	1.4	—	0.9	1.1	—
30～49 (歳)	1.2	1.4	—	0.9	1.1	—
50～64 (歳)	1.1	1.3	—	0.9	1.1	—
65～74 (歳)	1.1	1.3	—	0.9	1.1	—
75 以上 (歳)	1.0	1.2	—	0.8	0.9	—
妊婦 (付加量)				+0.2	+0.2	—
授乳婦 (付加量)				+0.2	+0.2	—

¹ チアミン塩化物塩酸塩 (分子量 = 337.3) の重量として示した。

² 身体活動レベルⅡの推定エネルギー必要量を用いて算定した。

特記事項：推定平均必要量は、ビタミン B₁ の欠乏症である脚気を予防するに足る最小必要量からではなく、尿中にビタミン B₁ の排泄量が増大し始める摂取量 (体内飽和量) から算定。

ビタミン B₂ の食事摂取基準 (mg/日) ¹

性別	男性			女性		
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	—	—	0.3	—	—	0.3
6～11 (月)	—	—	0.4	—	—	0.4
1～2 (歳)	0.5	0.6	—	0.5	0.5	—
3～5 (歳)	0.7	0.8	—	0.6	0.8	—
6～7 (歳)	0.8	0.9	—	0.7	0.9	—
8～9 (歳)	0.9	1.1	—	0.9	1.0	—
10～11 (歳)	1.1	1.4	—	1.0	1.3	—
12～14 (歳)	1.3	1.6	—	1.2	1.4	—
15～17 (歳)	1.4	1.7	—	1.2	1.4	—
18～29 (歳)	1.3	1.6	—	1.0	1.2	—
30～49 (歳)	1.3	1.6	—	1.0	1.2	—
50～64 (歳)	1.2	1.5	—	1.0	1.2	—
65～74 (歳)	1.2	1.5	—	1.0	1.2	—
75 以上 (歳)	1.1	1.3	—	0.9	1.0	—
妊婦 (付加量)				+0.2	+0.3	—
授乳婦 (付加量)				+0.5	+0.6	—

¹ 身体活動レベルⅡの推定エネルギー必要量を用いて算定した。

特記事項：推定平均必要量は、ビタミン B₂ の欠乏症である口唇炎、口角炎、舌炎などの皮膚炎を予防するに足る最小量からではなく、尿中にビタミン B₂ の排泄量が増大し始める摂取量（体内飽和量）から算定。

ナイアシンの食事摂取基準 (mgNE/日) ^{1,2}

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ³	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ³
0～5 (月) ⁴	—	—	2	—	—	—	2	—
6～11 (月)	—	—	3	—	—	—	3	—
1～2 (歳)	5	6	—	60(15)	4	5	—	60(15)
3～5 (歳)	6	8	—	80(20)	6	7	—	80(20)
6～7 (歳)	7	9	—	100(30)	7	8	—	100(30)
8～9 (歳)	9	11	—	150(35)	8	10	—	150(35)
10～11 (歳)	11	13	—	200(45)	10	10	—	150(45)
12～14 (歳)	12	15	—	250(60)	12	14	—	250(60)
15～17 (歳)	14	17	—	300(70)	11	13	—	250(65)
18～29 (歳)	13	15	—	300(80)	9	11	—	250(65)
30～49 (歳)	13	15	—	350(85)	10	12	—	250(65)
50～64 (歳)	12	14	—	350(85)	9	11	—	250(65)
65～74 (歳)	12	14	—	300(80)	9	11	—	250(65)
75以上 (歳)	11	13	—	300(75)	9	10	—	250(60)
妊婦 (付加量)					+0	+0	—	—
授乳婦 (付加量)					+3	+3	—	—

¹ ナイアシン当量 (NE) = ナイアシン + 1/60 トリプトファンで示した。

² 身体活動レベルⅡの推定エネルギー必要量を用いて算定した。

³ ニコチンアミドの重量 (mg/日)、() 内はニコチン酸の重量 (mg/日)。

⁴ 単位は mg/日。

ビタミン B₆ の食事摂取基準 (mg/日) ¹

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ²	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ²
0～5 (月)	—	—	0.2	—	—	—	0.2	—
6～11 (月)	—	—	0.3	—	—	—	0.3	—
1～2 (歳)	0.4	0.5	—	10	0.4	0.5	—	10
3～5 (歳)	0.5	0.6	—	15	0.5	0.6	—	15
6～7 (歳)	0.7	0.8	—	20	0.6	0.7	—	20
8～9 (歳)	0.8	0.9	—	25	0.8	0.9	—	25
10～11 (歳)	1.0	1.1	—	30	1.0	1.1	—	30
12～14 (歳)	1.2	1.4	—	40	1.0	1.3	—	40
15～17 (歳)	1.2	1.5	—	50	1.0	1.3	—	45
18～29 (歳)	1.1	1.4	—	55	1.0	1.1	—	45
30～49 (歳)	1.1	1.4	—	60	1.0	1.1	—	45
50～64 (歳)	1.1	1.4	—	55	1.0	1.1	—	45
65～74 (歳)	1.1	1.4	—	50	1.0	1.1	—	40
75以上 (歳)	1.1	1.4	—	50	1.0	1.1	—	40
妊婦 (付加量)					+0.2	+0.2	—	—
授乳婦 (付加量)					+0.3	+0.3	—	—

¹ たんぱく質の推奨量を用いて算定した (妊婦・授乳婦の付加量は除く)。

² ピリドキシン (分子量 = 169.2) の重量として示した。

ビタミン B₁₂ の食事摂取基準 (μg/日) ¹

性別	男性			女性		
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	—	—	0.4	—	—	0.4
6～11 (月)	—	—	0.5	—	—	0.5
1～2 (歳)	0.8	0.9	—	0.8	0.9	—
3～5 (歳)	0.9	1.1	—	0.9	1.1	—
6～7 (歳)	1.1	1.3	—	1.1	1.3	—
8～9 (歳)	1.3	1.6	—	1.3	1.6	—
10～11 (歳)	1.6	1.9	—	1.6	1.9	—
12～14 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
15～17 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
18～29 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
30～49 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
50～64 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
65～74 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
75 以上 (歳)	2.0	2.4	—	2.0	2.4	—
妊婦 (付加量)				+0.3	+0.4	—
授乳婦 (付加量)				+0.7	+0.8	—

¹ シアノコバラミン (分子量 = 1,355.37) の重量として示した。

葉酸の食事摂取基準 (μg/日) ¹

性別	男性				女性			
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ²	推定平均 必要量	推奨量	目安量	耐容 上限量 ²
0～5 (月)	—	—	40	—	—	—	40	—
6～11 (月)	—	—	60	—	—	—	60	—
1～2 (歳)	80	90	—	200	90	90	—	200
3～5 (歳)	90	110	—	300	90	110	—	300
6～7 (歳)	110	140	—	400	110	140	—	400
8～9 (歳)	130	160	—	500	130	160	—	500
10～11 (歳)	160	190	—	700	160	190	—	700
12～14 (歳)	200	240	—	900	200	240	—	900
15～17 (歳)	220	240	—	900	200	240	—	900
18～29 (歳)	200	240	—	900	200	240	—	900
30～49 (歳)	200	240	—	1,000	200	240	—	1,000
50～64 (歳)	200	240	—	1,000	200	240	—	1,000
65～74 (歳)	200	240	—	900	200	240	—	900
75以上 (歳)	200	240	—	900	200	240	—	900
妊婦(付加量) ^{3,4}					+200	+240	—	—
授乳婦(付加量)					+80	+100	—	—

¹ プテロイルモノグルタミン酸 (分子量 = 441.40) の重量として示した。

² 通常の食品以外の食品に含まれる葉酸 (狭義の葉酸) に適用する。

³ 妊娠を計画している女性、妊娠の可能性のある女性及び妊娠初期の妊婦は、胎児の神経管閉鎖障害のリスク低減のために、通常の食品以外の食品に含まれる葉酸 (狭義の葉酸) を 400 μg/日摂取することが望まれる。

⁴ 付加量は、中期及び後期にのみ設定した。

パントテン酸の食事摂取基準 (mg/日)

性別	男性	女性
年齢等	目安量	目安量
0～5 (月)	4	4
6～11 (月)	5	5
1～2 (歳)	3	4
3～5 (歳)	4	4
6～7 (歳)	5	5
8～9 (歳)	6	5
10～11 (歳)	6	6
12～14 (歳)	7	6
15～17 (歳)	7	6
18～29 (歳)	5	5
30～49 (歳)	5	5
50～64 (歳)	6	5
65～74 (歳)	6	5
75以上 (歳)	6	5
妊 婦	/	5
授乳婦		6

ビオチンの食事摂取基準 (μg/日)

性別	男性	女性
年齢等	目安量	目安量
0～5 (月)	4	4
6～11 (月)	5	5
1～2 (歳)	20	20
3～5 (歳)	20	20
6～7 (歳)	30	30
8～9 (歳)	30	30
10～11 (歳)	40	40
12～14 (歳)	50	50
15～17 (歳)	50	50
18～29 (歳)	50	50
30～49 (歳)	50	50
50～64 (歳)	50	50
65～74 (歳)	50	50
75 以上 (歳)	50	50
妊 婦	/	50
授乳婦		50

ビタミンCの食事摂取基準 (mg/日)¹

性別	男性			女性		
	推定平均 必要量	推奨量	目安量	推定平均 必要量	推奨量	目安量
0～5 (月)	—	—	40	—	—	40
6～11 (月)	—	—	40	—	—	40
1～2 (歳)	35	40	—	35	40	—
3～5 (歳)	40	50	—	40	50	—
6～7 (歳)	50	60	—	50	60	—
8～9 (歳)	60	70	—	60	70	—
10～11 (歳)	70	85	—	70	85	—
12～14 (歳)	85	100	—	85	100	—
15～17 (歳)	85	100	—	85	100	—
18～29 (歳)	85	100	—	85	100	—
30～49 (歳)	85	100	—	85	100	—
50～64 (歳)	85	100	—	85	100	—
65～74 (歳)	80	100	—	80	100	—
75以上 (歳)	80	100	—	80	100	—
妊 婦 (付加量)				+10	+10	—
授乳婦 (付加量)				+40	+45	—

¹ L-アスコルビン酸 (分子量=176.12) の重量で示した。

特記事項：推定平均必要量は、ビタミンCの欠乏症である壊血病を予防するに足る最小量からではなく、心臓血管系の疾病予防効果及び抗酸化作用の観点から算定。