

機関番号：34307

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500729

研究課題名 (和文) サプリメント摂取による微量元素の過剰摂取が老人性神経障害に及ぼす影響

研究課題名 (英文) Effect of excessive intake of trace elements caused by taking dietary supplements on senile neuropathy

研究代表者

吉田 香 (YOSHIDA KAORU)

京都光華女子大学・健康科学部・教授

研究者番号：10336787

研究成果の概要 (和文) : 天然原料より作られたサプリメントには、高齢者に多い神経変性疾患との関連性が指摘されているアルミニウム (Al) およびマンガン (Mn) が多く含まれているものがあった。動物試験において、Al および Mn の長期間曝露は活動量の低下を引き起こす可能性があること、また、Mn 投与群において、用量依存的に記憶能の低下が認められることが明らかになった。アンケート調査の結果では、現在サプリメントを摂取している人は、健康に気を使って食事をしている人が多く、現在摂取している人の 66% が毎日飲用していた。また、サプリメントの種類としては、天然原料のものが多かった。以上の結果より、サプリメントの常用による微量元素の過剰摂取の可能性があることが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : Some of botanical supplements analyzed contained high concentration of Aluminium (Al) and manganese (Mn). Al and Mn are known to have neurotoxic effects. We investigated the effect of chronic exposure to Al and/or Mn on animal behavior. Chronic exposure to Al or Mn inhibited wheel-running activity in mice. Chronic exposure to Al did not affect the passive avoidance performance, but Mn inhibited avoidance performance in dose-dependent manner in rats. We conducted a questionnaire survey to investigate the use of dietary supplements and dietary habits in adults. Supplement users had more healthy eating habits than the non-users. 66 % of the dietary supplement users took the supplements every day. The risk of excessive intake might be increased by trace elements in food plus that in dietary supplements.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：食と環境・食の安全

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：微量元素・サプリメント・アルミニウム・マンガン・神経障害・行動毒性

## 1. 研究開始当初の背景

わが国では、65歳以上の老年人口が年々増加しており、2007年時点では、総人口に占め

る老年人口の割合は20%を超えている。こうした社会の高齢化に伴いアルツハイマーやパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症といっ

た高齢者に多い神経変性疾患が増加してきている。アルミニウム(Al)は極微量でも体内に摂取されると神経毒性を示すことが報告されている。しかし、健康人における正常値さえいまだ不明である。また、マンガン(Mn)はパーキンソン病と関係があるという報告がされているが、その影響に関しては詳細不明である。一方、現在、栄養補給を目的としたサプリメントの市場は年間4千億円~6千億円といわれ、年々その消費量は増加している。天然原料をもとに作られたサプリメントは濃縮して作られているため、近年の環境汚染により原料となる農作物や魚介類に以前より高濃度の微量元素が含まれている可能性がある。サプリメント使用者の中には常用者も多く、その連続摂取に伴う栄養素の過剰摂取により健康障害がおこる可能性が指摘されている。特に、サプリメントの連続摂取に伴い、長年にわたる過剰摂取がおこり、神経障害が起こる可能性があるが、この研究に関しては現在ほとんど行われていない。以上のことから、サプリメント摂取による各種微量元素の組み合わせ摂取により神経障害が起こる可能性およびその機構を調べることは極めて重要である。

## 2. 研究の目的

微量元素はヒトや動物が生体を正常に維持する上で必要なものが多く、ヒトは生命を維持していく上で適量摂取していく必要がある。必須微量元素が不足すると欠乏症状が生じ、体調に異変が生じる。しかし、これらの元素を過剰摂取すると健康被害を起こすことも知られている。この欠乏症が現れる量と過剰症が現れる量の間が狭いのが微量元素の特徴である。一方、AlやMnのようにわずかな過剰摂取のために神経障害をひき起こすものもある。近年、人々の健康への関心が高まり、種々のサプリメントを常用する人が増えている。そのため、食品とサプリメントを合わせて摂取することにより、食品のみから摂る場合には注意する必要のなかった栄養素の過剰摂取が起こる可能性がある。本研究ではまず栄養調査によりサプリメント使用の現状を明らかにした上で、サプリメント中に含まれる微量元素量を調べる。さらに加齢期での微量元素の長期にわたる過剰摂取が神経系に及ぼす影響を動物行動試験により調べる。

## 3. 研究の方法

### (1) サプリメント中の微量元素量の測定

市場より購入したサプリメントを粉砕し、食品衛生検査指針に準じた方法により試料を乾式灰化後、Al、Mn、銅(Cu)、亜鉛(Zn)、鉄(Fe)量を原子吸光光度法または黒鉛炉原子吸光光度法により測定した。

### (2) サプリメントの摂取状況調査

種々の年代を対象とし、食事調査およびサプリメント摂取状況調査を行った。さらに、サプリメント摂取に対する意識調査および健康意識調査をおこない、サプリメント摂取と健康状態の関係および食生活との関係を調べた。

### (3) AlおよびMnの長期間投与がマウスの自発行動に与える影響

17週齢ICR系雄マウスを7群に分け、乳酸アルミニウム(AL)水溶液10mgAl/l、1000mgAl/lおよび塩化マンガン(MC)水溶液10mgMn/l、1000mgMn/lをそれぞれ飲料水として10ヶ月間自由摂取させた。また、AL水溶液10mgAl/l+MC水溶液10mgMn/lおよびAL水溶液500mgAl/l+MC水溶液500mgMn/lも同様に自由摂取させ、組合せ投与の影響を調べた。なお対照群には水を摂取させた。回転カゴに週に2回入れ、回転数を指標として活動量を計測した。さらに、10ヶ月投与後のマウス血清の生化学臨床検査および病理学的検査を行った。生化学的検査としては、血清中の総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、アルブミングロブリン比(A/G)、チモール混濁試験(TTT)、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GPT)、コリンエステラーゼ(ChE)、アミラーゼ(Amy)、クレアチニン(Cre)、尿素窒素(BUN)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロール(Cl)および総ビリルビン(T-Bil)濃度の測定を行った。

### (4) AlおよびMnの長期間投与がラットの記憶能に与える影響

32週齢雄性ラットに、乳酸アルミニウムおよび塩化マンガン水溶液(それぞれAlおよびMnとして10、100、1000mg/L)を19ヶ月間飲料水として自由摂取させたのち、ステップ・スルー型受動的回避学習試験により、AlおよびMnの長期曝露がラットの記憶能力に及ぼす影響を調べた。また、ステップ・スルー型試験終了後、ラットを解剖し、血清について(3)と同様の生化学検査を行った。さらに、脳を摘出し、脳への蓄積性をマイクロウェーブ分解-ICP-MS法により調べた。

## 4. 研究成果

### (1) サプリメント中の微量元素量

種々のサプリメント中の微量元素量の測定を行った結果、マルチミネラル、野菜粒、ウコン、田七人參、スピルリナ、牡蠣エキスおよび蜆エキスはAlおよびMn濃度が高く、ビール酵母およびクロレラはMn濃度が高か

った。また、ビール酵母、スピルリナ、牡蠣などを原料としたもので Zn の高いものが、スピルリナなどで Fe が高いものがあった。パッケージに記載されていた 1 日摂取目安量をもとに一日摂取量を計算すると、田七人參、スピルリナおよび牡蠣エキスで Al 摂取量がそれぞれ 1,423  $\mu\text{g}$ 、2,198  $\mu\text{g}$  および 1,423  $\mu\text{g}$  に、ウコン（春ウコン）では、Mn 摂取量が 1,506  $\mu\text{g}$  になった。また、ウコン（春ウコン）では、1 日摂取量が Fe 66  $\mu\text{g}$ 、Zn 230  $\mu\text{g}$ 、Cu 15.5  $\mu\text{g}$ 、Mn 1506  $\mu\text{g}$  となり、高かった。ビール酵母、クロレラ、スピルリナでも Fe、Cu、Zn、Mn の 1 日摂取量が高い値となった。天然原料より作られるサプリメントは濃縮して作られるため、原料となる動植物が育つ土壌や水の影響を受けやすい。そのため、メーカーやロットにより微量元素量が大きく異なる可能性がある。今回の分析データにおいても、メーカーにより微量元素量が異なっていた。メーカーやロットによりさらに高濃度の微量元素が含まれる可能性があるため、天然原料よりつくられるサプリメントを摂取する際は充分注意する必要がある。

## (2) サプリメントの摂取状況調査

18~20 歳の男女を対象とし、サプリメント摂取状況、サプリメントに対する意識調査、食生活調査などをアンケート方式で行った。摂取経験のある人の割合は男子では 22.2%、女子では 20.2%と性別による差はあまりみられなかった。摂取しているサプリメントの種類はビタミン類（マルチビタミン、ビタミン C）、プロテインが多かった。サプリメントに関する情報の入手先としてはテレビ、雑誌が多く、学生アスリートで報告されているクラブの顧問の先生やスポーツ施設などからサプリメントに関する情報を得ているパターンも見られた。

次に幅広い年代のサプリメントの摂取状況を調べるため、20 歳代 38 名、30 歳代 18 名、40 歳代 18 名、50 歳代 37 名、60 歳代 37 名、70 歳代 22 名、80 歳以上 27 名、年齢不明 2 名計 199 名を対象として、アンケート調査を実施した。図 1 に年代・男女別のサプリメントへの関心について示した。男性では、20 歳代、50 歳代でサプリメントへの関心が高く、30 歳代で低いという結果が得られた。一方、女性は各年代ともサプリメントへの関心がある人が、40~60%いるという結果が得られ、女性の年代を問わないサプリメントへの関心の高さが示された。

サプリメントの飲用経験者は女性で 51.7%、男性で 47.4%であった。年代・男女別では、男性では、20 歳代、40 歳代、80 歳以上で飲用経験者が多く、40 歳代では約 80%の人が飲用経験ありと回答していた。しかし、現在

飲用している人は、そのうちの 4 分の 1 程度であった。女性は、飲用経験者がすべての年代で 40%を超え、特に 30、40、60 歳代が多く約 60%の人が飲用経験者であった。現在飲用中の人は、男性に比べて多く、30 歳代、60 歳代、80 歳以上では、40%を超えていた。

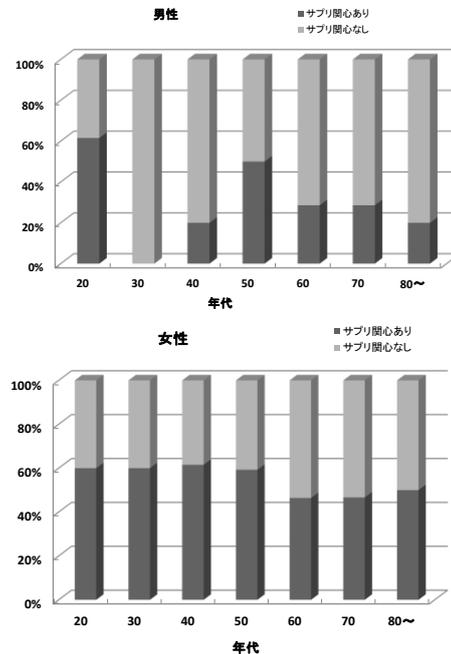


図 1. 年代・男女別サプリメントへの関心

健康意識とサプリメントへの関心の関係を調べると、健康と思う人はサプリメントへの関心が低い人が多く、逆に健康と思わない人はサプリメントへの関心が高いという結果が得られ、両者の間に有意差が認められた。また、健康に気遣って食事をしている人は、サプリメントへの関心が高く、逆に健康に気遣って食事をしていない人はサプリメントへの関心がないという結果が得られ、両者の間にも有意な差が認められた(図 2)。これらの結果より、健康に不安がある人や健康に気遣って食事をする人がサプリメントに関心を持っていることが示された。

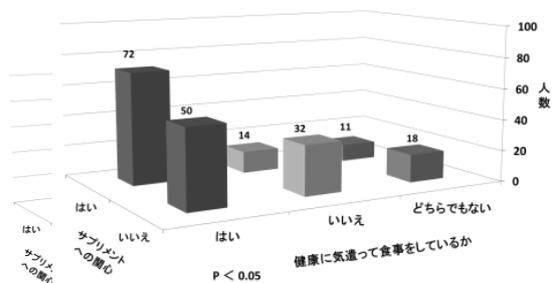


図 2. サプリメントへの関心と健康に気遣った食事の関係

表1 現在飲用と健康・食意識の関連

	現在、サプリメントを飲用しているか		p 値
	はい (n = 54)	いいえ (n = 133)	
健康と思うか			
思う	34	92	n. s.
思わない	13	23	
どちらでもない	7	26	
サプリメントに関心はあるか			
はい	49	49	p<0.05
いいえ	5	94	
健康に気遣って食事をしているか			
はい	44	78	p<0.05
いいえ	5	39	
どちらでもない	4	25	

$\chi^2$ 検定 n. s. : not significant

サプリメント現在飲用と健康への意識・食への意識の間に関連性があるかを調べた(表1)。サプリメント飲用と健康意識の間には、有意な関連性は認められなかった。一方、サプリメントへの関心と飲用の間には有意な関連があるという結果が得られた。また、健康に気遣って食事をしている人とサプリメント飲用では、現在サプリメントを飲用している人の約90%が健康に気遣って食事をしているという結果が得られ、両者の間に有意な差が認められた。サプリメントを飲んでいて理由として食事で不十分と答えた人は、健康に気遣った食事をしている人が多いという結果も得られた。これらの結果より、健康に気遣い食事をとっているにもかかわらず不十分と考え、サプリメントを飲用する傾向があることが示唆された。現在摂取している人の66.0%が毎日飲用しており、サプリメントの種類としては、天然原料のものが多かった(図3)。天然原料には、微量元素を多く含むものもあるため、サプリメントの常用による微量元素の過剰摂取に留意する必要がある。

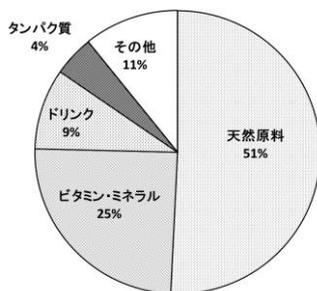


図3. 飲用サプリメントの種類

(3) Al および Mn の長期間投与がマウスの自発行動に与える影響

Al および Mn 投与がマウスの行動(回転カゴでの運動量)に及ぼす影響を調べた(図4-6)。対照群に比べて乳酸アルミニウム水溶液 10 mgAl/l 投与群(AL10 群)、塩化マンガン 10 mgMn/l 投与群(MC10 群)、AL 水溶液 10 mgAl/l + MC 水溶液 10 mgMn/l 投与群(AL+MC10 群)で運動量の減少傾向がみられた。Al と Mn の組み合わせ投与による相乗効果は認められず、単独投与群とほぼ同じ行動量の低下傾向を示した。以上の結果より、Al および Mn の長期曝露はマウスの自発行動の低下を引きこす可能性があることが示された。

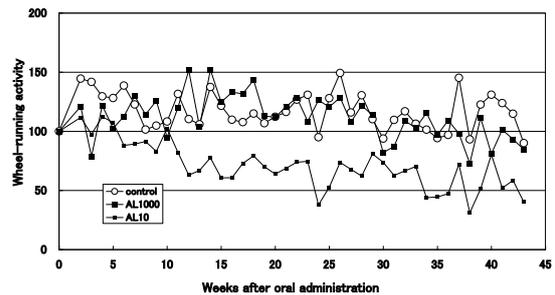


図4. Al 投与におけるマウス行動量の経時変化

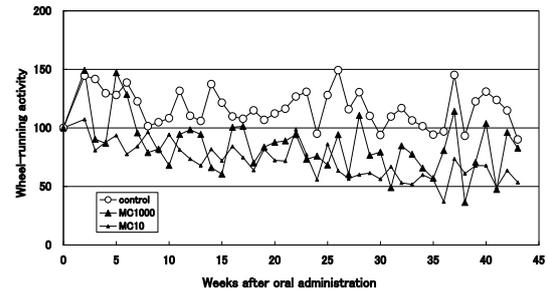


図5. Mn 投与におけるマウス行動量の経時変化

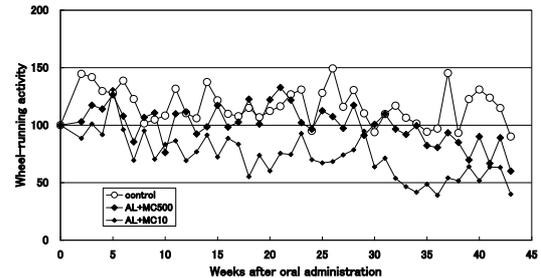


図6. Al+Mn 投与におけるマウス行動量の経時変化

血液生化学検査および病理組織学的検査の結果、マウスへの Al および Mn 投与により腎毒性、肝毒性および膵臓毒性が現れないことが示された。今回自発行動の低下が現れた飲用濃度は、ヒトが日常で摂取しうるレベルである。さらに、マウスの自発運動量に影響を

与える最小摂取量および用量依存性について詳しく調べていく必要がある。また、自発運動量の低下が現れた原因を脳神経系との関係から詳しく調べていく必要もある。

(4) Al および Mn の長期間投与がラットの記憶能に与える影響

ラットを用いた受動回避試験では、コントロール群に比べて、Al 投与群では、記憶能の低下は認められなかったが、Mn 投与群においては、用量依存的に記憶能の低下が認められた。血清の生化学検査の結果、コントロール群と比べて有意に値が上昇している指標はなかった。このことより、Al および Mn の長期投与により、肝毒性、腎毒性、膵臓毒性、電解質異常は認められないことが示された。脳へのそれぞれの元素の蓄積性については、コントロール群と比べて Al 低用量投与群で Al が、Mn 高用量投与群で Mn の若干の脳への蓄積が認められた。今回、ラットにおけるステップ・スルー型受動的回避学習試験により記憶能を調べたが、さらにその他の記憶能への影響をみる試験により種差を含め試験を行っていく必要がある。今後、脳の免疫組織化学的検査により神経変性についても調べていく予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 9 件)

- ① 吉田 香, 北岡 伽予, 飯田 佳奈子. (2011) 成人のサプリメントの利用実態と食および健康意識との関連. 京都光華女子大学健康栄養学科学術報告 4, 37-42. 査読無
- ② 北村 真理, 吉田 香. (2010) サプリメント摂取による微量元素の過剰摂取の可能性について. Biomed. Res. Trace Elements 21, 140. 査読無
- ③ 吉田 香, 北村 真理, 飯田 佳奈子, 北岡 伽予, 寺本 敬子. (2010) サプリメントの摂取状況調査およびアルミニウムとマンガンの慢性曝露がラットの記憶能力に及ぼす影響. Biomed. Res. Trace Elements 21, 101. 査読無
- ④ 吉田 香, 寺本 敬子, 魏 民, 北村 真理, 川添 禎浩. (2009) アルミニウムおよびマンガンの慢性曝露がマウスの行動に及ぼす影響. Biomed. Res. Trace Elements 20, 310-315. 査読有
- ⑤ 北村 真理, 吉田 香. (2009) 若年者におけるサプリメント摂取に関する現状について. Biomedical Research on Trace Elements 20, 186. 査読無
- ⑥ 北村 真理, 吉田 香, 黒田 孝一. (2008)

種々のミネラル・微量元素摂取の現状と課題. Biomed. Res. Trace Elements 19, 325-329. 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 吉田 香, 北村 真理, 飯田 佳奈子, 北岡 伽予, 寺本 敬子. サプリメントの摂取状況調査およびアルミニウムとマンガンの慢性曝露がラットの記憶能力に及ぼす影響. 第 21 回日本微量元素学会学術集会 (2010 年 7 月 3 日, 京都市)
- ② 吉田 香, 寺本 敬子, 北村 真理. アルミニウムおよびマンガンの慢性曝露がマウスの行動に及ぼす影響. 第 20 回日本微量元素学会学術集会 (2009 年 7 月 3 日, 東京都新宿区)
- ③ 北村 真理, 吉田 香. 若年者におけるサプリメント摂取に関する現状について. 第 20 回日本微量元素学会学術集会 (2009 年 7 月 3 日, 東京都新宿区)
- ④ 吉田 香, 寺本 敬子, 北村 真理, 黒田 孝一. アルミニウムとマンガンの慢性曝露が動物行動に及ぼす影響. フォーラム 2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2008 年 10 月 18 日, 熊本県熊本市)

[その他]

ホームページ等

<http://www.koka.ac.jp/edu/education/index.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

吉田 香 (YOSHIDA KAORU)  
京都光華女子大学・健康科学部・教授  
研究者番号: 10336787

##### (2) 研究分担者

寺本 敬子 (TERAMOTO KEIKO)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 70047356  
(H20~H21)

魏 民 (GI MIN)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 70336783  
(H22)

川添 禎浩 (KAWAZOE SADAHIRO)  
京都府立大学・生命環境科学研究科・准教授

研究者番号: 00224783

北村 真理 (KITAMURA MARI)  
武庫川女子大学・生活環境学部・講師  
研究者番号: 40369666