シリーズ リフレッシュが必要な微量元素に関する常識

クロムはヒトの栄養にとって必須の微量元素だろうか？

吉田 宗弘

関西大学化学生命工学部

Is Chromium an Essential Trace Element in Human Nutrition?

Munehiro YOSHIDA

Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University

Abstract It has been recognized that chromium is an essential trace element associated with carbohydrate metabolism, and chromium deficiency causes an impaired glucose tolerance. Recently, however, Vincent *et al.* have reported that chromium is not an essential trace element. In the present report, the author evaluated the nutritional essentiality of chromium by reviewing several previous reports. In almost all previous reports, the chromium concentration in the animal feed used was higher than 0.1 µg/g, and it is difficult to consider that the experimental animals were in a low-chromium state. In addition, the amount of chromium administered to the animals for the improvement of glucose tolerance was at a pharmacological level, and corresponded to a level that far exceeded the human daily chromium intake (20 to 80 µg/day). On the other hand, recent research has clearly shown that feeding with a severely low-chromium diet (0.016 µg/g) does not impair glucose tolerance. The amount of chromium absorbed in humans estimated from chromium intake (20 to 80 µg/day), chromium absorption rate (1%), and urinary chromium excretion (<1 µg/day) is less than 1 µg/day, which is much lower than those of other essential trace elements. In addition, because there is an inconsistency between the chromium concentration in food and chromium intake, chromium intake seems to be dependent on chromium contamination during food processing and cooking. It is concluded that there is a high possibility that chromium is not an essential trace element.

Key words: chromium (クロム), essentiality (必須性), glucose tolerance (耐糖能), *Torula* yeast (トルラ酵母), chromodulin (クロモデュリン), chromium intake (クロム摂取量)

はじめに

栄養学の教科書には、「クロムはヒトを含む高等動物にとって必須の微量元素であり、欠乏した場合には耐糖能が低下する」と記述されている。わが国の食事摂取基準においても、クロムは栄養上必要な微量ミネラルに位置づけられており、成人の摂取に対して推定平均必要量と推奨量が設定されている(1)。糖代謝の維持や糖尿病予

防を目的としたクロムサプリメントも販売されており、米国ではカルシウムサプリメントに次ぐ売り上げがあるという(2)。最近では、インスリンの作用を増強するクロム含有オリゴペプチド(クロモデュリン)の存在も報告され(3)、糖代謝におけるクロムの作用について分子レベルでの理解も進んでいる。ところが、昨年、クロモデュリンの命名者である Vincent は、「クロムは必須の栄養素ではない」という論文を発表した(4)。本稿では、栄養学領域におけるクロム研究の推移を概観し、必須性に対する疑義の根拠について述べる。

1. 耐糖因子としてのクロム

第二次世界大戦後、世界の人口が急激に増加し、マル

受付 2012 年 6 月 16 日, 受理 2012 年 7 月 20 日
Reprint requests to: Munehiro YOSHIDA
Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering, Kansai University, 3-3-35 Yamate-cho, Suita, Osaka 564-8680, Japan
TEL: +81(6)6368-0970, FAX: +81(6)6388-8609
E-mail: hanmyou4@kansai-u.ac.jp

サスの人口論, すなわち「人口の増加は土地の食糧生産能力よりもはるかに大きく, 人口は幾何級数的に増加するが食糧資源は算術級数的にしか増加しないため, やがて深刻な食糧不足が地球規模で発生する」という理論 (5) が現実味を帯び始めた。このため, 当時の栄養学に課せられた命題は, 新たな食糧資源, とくに新タンパク質食糧資源を開拓することにあるとされた。これを受けて多くの栄養学者が single cell protein, すなわち酵母やクロレラなどの単細胞生物をタンパク質源として活用するための研究に取り組んだ。他方, 工業社会の進展がもたらす環境汚染に対処するため, 微生物による環境浄化が実用化された結果, 副産物としての微生物菌体が大量に得られるようになった。このような状況において, 主にパルプ廃液の処理に利用されていたトルラ酵母をヒトや家畜のタンパク質源に活用することが検討され, トルラ酵母の乾燥菌体を唯一のタンパク質源とした飼料で実験動物を飼育することが数多く実施された。

米国の Schwarz は, ラットにトルラ酵母をタンパク質源とした飼料を与えると肝臓の壊死が生じることを認めた。彼は, この異常を未知の栄養素の欠乏であると考え, ビール酵母で飼育したラットに異常が出現しないことから, この未知の栄養素をビール酵母から発見しようと試みた。その結果, 肝臓壊死の予防には含硫アミノ酸とビタミン E に加えて第 3 の因子 (factor 3) が必要であることを見いだした (6)。そして, factor 3 にセレンが含まれることを示し, セレンが高等動物にとって必須の微量元素である可能性が高いと発表した (7)。この発見は, これまで毒性元素とみなされていたセレンを栄養素としてとらえたものであり, 栄養学の歴史においてエポックを形成したものとされている。

Schwarz の共同研究者であった Mertz は, セレンの必要性を示す研究の過程で, トルラ酵母で飼育したラットでは肝臓壊死を起こす前に耐糖能低下が生じることを観察し, ビール酵母からの抽出物が耐糖能低下を改善することを認めた (8)。彼らは, 肝臓壊死と同様に, 微量元素の欠乏が耐糖能低下を起こすと推定して種々の微量元素をラットに投与し, 最終的に三価クロム化合物が耐糖能低下を改善することを見いだした (9)。そして, クロム欠乏が耐糖能低下を起こし, ビール酵母抽出物には耐糖能を正常に維持するための耐糖因子 (glucose tolerance factor: GTF) というクロムを含む機能性物質が存在すると主張した。セレンの例があったためか, 彼らの主張は多くの栄養学者に受け容れられ, クロムもセレンと同様の必須微量元素であるとの認識が広まった。その後, 多くの研究者によって GTF 単離の試みが様々な食品や動物の臓器を用いて行われ, GTF の構造には数種のアミノ酸とニコチン酸が含まれる可能性が示唆された (10)。しかし, 現在にいたるまで, GTF の単離・構造決定はなされていない。

2. クロムによる糖代謝異常の改善とクロモデュリン

2-1. 糖代謝異常の改善

三価クロムに耐糖能改善効果があるという Schwarz と Mertz の主張を背景として, 糖代謝異常を起こした症例にクロムを投与する試みが開始された。その結果, 200 ~ 1,000 µg/day の三価クロム化合物の投与が 2 型糖尿病の諸症状 (血糖値, 耐糖能など) を改善することが明らかとなった (11)。とくにクロム非添加高カロリー輸液の長期投与中に発生した糖代謝異常の症例では, クロム出納が負であり, 血中および毛髪クロム濃度 (それぞれ 0.55 ng/ml と 154 ~ 175 ng/g) が健常者 (それぞれ, 4.9 ~ 9.5 ng/ml と > 500 ng/g) に比較して明らかに低下していた (12)。さらに, 糖尿病患者では, クロムの尿中排泄量が増加していることも示された (13)。これらのことから, クロムの摂取不足, もしくはクロム代謝の異常による体内クロムの減少が糖代謝異常を引き起こすことは明らかであり, クロムが糖代謝に関わる必須微量元素であることは疑いようもない事実であると思われるようになった。

2-2. クロム含有オリゴペプチドの発見

クロムの動物体内における挙動を分子レベルで解明する試みも数多く行われた。1980 年代に Yamamoto と Wada らは, クロムを投与した動物の臓器にクロムの結合した低分子化合物が存在することを示した (14)。ウサギの肝臓から単離されたものは, 分子量が約 1,500 のグリシン, システイン, アスパラギン酸, グルタミン酸によって構成されるオリゴペプチドであり, 全アミノ酸残基の半数以上にカルボキシル基が存在し, 1 分子当たり 4 分子の 3 価クロムが結合していた (15)。彼らは, クロムの結合していないアポ体が存在することに着目し, このオリゴペプチドの役割を, クロムを速やかに尿へ排泄してクロム中毒を防ぐことにあると考察した。

2-3. クロモデュリン

先述の高カロリー輸液投与の症例においてインスリン投与のみでは完全な回復が認められなかったことなどから, クロム投与による耐糖能の改善はクロムがインスリンの作用を増強することを意味すると思われた。Yamamoto と Wada らは, 牛の乳腺から単離されたクロム含有オリゴペプチドは, 肝臓などから単離されたものとクロムとのモル比が異なっているが, ラット脂肪細胞においてインスリンに依存したグルコース代謝を増強することを認めた (16)。その後, 1990 年代後半に, Vincent らは, クロム含有オリゴペプチドがインスリン受容体のチロシンキナーゼ活性と脂肪細胞の膜に結合したホスホチロシンホスファターゼの活性を高めることを認めた (17, 18)。さらに, クロムの結合していないアポ体のオリゴペプチドには活性増強作用のないこと, 増強作用はクロム結合数の増加とともに高まって最大作用には 4 分子の三価クロムの結合が必要であることも判明し, このオ

リゴペプチドの作用にはクロムが必須であることが明らかになった (17)。

Vincent は、これらの結果にもとづき、クロム含有オリゴペプチドは、以下のような機構によってインスリンを介した細胞内シグナル伝達に関わっており、クロモデュリンと命名すべきものと提唱した (3, 19)。すなわち、インスリンが細胞膜のインスリン受容体に結合すると、インスリン受容体の立体構造が変化してチロシンキナーゼ活性が生じ、インスリンを介したシグナル伝達を開始され、最終的にグルコース輸送担体が細胞膜表面に出現して血中グルコースは速やかに細胞内に取り込まれる。このプロセスにおいて、血中クロムは、おそらく血中インスリン濃度の上昇を引き金として細胞内に取り込まれ、貯えられていたアポクロモデュリンに結合する。生じたホロクロモデュリンは、インスリン受容体に結合して立体構造の変化を支え、チロシンキナーゼ活性を維持する。血中グルコース濃度が低下し、血中インスリンレベルが低下すると、インスリン受容体の立体構造はゆるみ、ホロクロモデュリンも細胞内から血中へ移行して最終的に尿に排泄される。なお、血中クロム濃度の維持、および血中から細胞へのクロムの輸送にはトランスフェリンが関わることも示されている (20)。

3. クロムは必須微量元素の条件を満たしているか

クロモデュリン活性の発現にクロムが必須であることから、Vincent が提唱したクロモデュリンの作用機構は必須微量元素としてのクロムの地位を盤石にするものと思われた。ところが Vincent 自身がクロムの必須性を否定する主張を行っている。ここではクロムを必須微量元素と認めない根拠を述べる。

3-1. 必須微量元素の条件

まず、必須微量元素というためにはどのような基準を満たす必要があるのかを考えてみる。クロムを栄養素の列に加えた Mertz はこの基準についてしばしば言及している。彼の定義はしばしば変化しているが、吉野によれば、1980 年頃には表 1 に記す 3 基準を満たすものが必須微量元素であるとしていた (21)。しかし、分析技術が発

表 1 必須微量元素であるための基準

1980 年頃に Mertz が示した基準
①生体の常在成分である。
②代謝系に影響を与える能力がある。
③その欠乏によって機能障害を起こすとともに、生理的適量を負荷することによって欠乏症が阻止されるか、または欠乏症から可逆的に回復させる。
筆者が考える基準
①生体内にその元素を含む機能性成分、もしくはその元素を必要とする反応系が存在する。
②その欠乏によって機能障害（欠乏症）を起こす。
③生理的適量の負荷によって機能障害が予防されるか、可逆的に回復する。

達した現在ではほとんどの元素が生体から検出できるので、基準①はあまり意味がない。むしろ②とあわせて、「生体内にその元素を含む機能性成分、もしくはその元素を必要とする反応系が存在する」とするのが適切と判断する。また、基準③については、機能障害の発生と予防・回復に分けるのが議論を進めやすいので 2 つに分けることにする。以上から、筆者が考える必須微量元素であるための基準も表 1 に記した。本稿ではこの筆者による基準にもとづき微量元素の必須性を考える。

3-2. クロム欠乏飼料とクロム投与量

筆者が示した条件に照らして、クロムの必須性を検証してみる。ラットに発生した耐糖能低下は機能障害に含まれ、これがクロム投与によって改善している。クロム投与量が生理的適量であるかの議論があるが、一応、基準③は満たしているとする。また、基準①もクロモデュリンというクロム含有機能性分子の存在によって満たされている。問題は基準②である。クロム欠乏飼料で飼育した動物にクロムを投与して耐糖能が改善したとする報告が数多く存在しているので、一見、満たされているように見える。しかし、これらの報告で用いられた飼料は本当に“クロム欠乏”飼料と呼べるものであったのだろうか。Vincent の指摘もこの点にある。

表 2 は成人のクロム摂取量を推定した報告をまとめたものである (22-29)。クロム摂取量の推定値はおおむね 20～80 $\mu\text{g/day}$ の範囲にある。また、わが国の食事摂取基

表 2 クロム摂取量の推定値

国	推定法	クロム摂取量 ($\mu\text{g/day}$)	発表年	文献
フランス	高齢者献立の分析	40 $\pm$ 14	2007	(22)
スペイン	病院一般食の分析	77 $\pm$ 17	2008	(23)
ベルギー	病院や軍隊の食事の分析	53 $\pm$ 31	1995	(24)
メキシコ	食品分析値からの算定	30 $\pm$ 2	2001	(25)
日本	一般家庭献立の分析	47 $\pm$ 33	1988	(26)
	菜食者献立の分析	27 $\pm$ 8	2011	(27)
	病院一般食の分析	43 $\pm$ 20	2011	(28)
アメリカ	一般成人献立の分析	33 $\pm$ 3	1985	(29)

準における成人のクロムの推定平均必要量は 20 ~ 35 $\mu\text{g/day}$ である (1)。したがって、ヒトでは摂取量が 20 $\mu\text{g/day}$ を下回らなければクロム不足とはいえない。ヒトの 1 日の食事を凍結乾燥すると 400 g 程度になるので、ヒトの摂取量 20 $\mu\text{g/day}$ は食事中濃度に換算すると約 0.05 $\mu\text{g/g}$ となる。この食事中濃度はラットの飼料中濃度にはほぼ相当するので、低クロム飼料と呼ぶには飼料中クロム濃度 0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満が最低条件である。しかし、Mertz らの実験における欠乏飼料のクロム濃度は記載されているもので 0.1 $\mu\text{g/g}$ であり (30)、ヒトの日常的なクロム摂取量の範囲といえる。

クロム投与量についても、ヒトのクロム摂取量が 80 $\mu\text{g/day}$ 未満であることを念頭におく必要がある。しかし、Mertz らを含めて、ほとんどの研究は、クロム濃度 2 または 5 $\mu\text{g/mL}$ の飲料水をラットに与えている (30-32)。この投与水準は、ヒトに換算すると 1,000 ~ 3,000 $\mu\text{g/day}$ 程度のクロム投与となり、薬理水準といえる。飼料にクロムを添加する場合もヒトの摂取量 80 $\mu\text{g/day}$ が飼料中濃度 0.2 $\mu\text{g/g}$ に換算できるので、これを大幅に超える飼料中クロム濃度 1 ~ 2 $\mu\text{g/g}$ は栄養水準とはいえない。

以上のことは、これまでの研究においてクロム欠乏飼料と称されてきたものの大半がヒトの日常のクロム摂取量の範囲のクロム濃度であり、耐糖能改善を目的として投与されたクロムの量は日常の摂取量の数十倍に相当する高水準だったことを意味している。つまり、過去の実験結果は、薬理水準のクロム投与によって日常的なクロム摂取のラットの耐糖能が“向上”したことを観察したに過ぎないといえる。

なお、Schwarz と Mertz の実験では、トルラ酵母を与えたラットの耐糖能の低下を当時の一般的な精製飼料を与えたラットと比較した上で示しており (9)、トルラ酵母投与によって耐糖能低下が生じたことは事実のようである。彼らの用いたトルラ酵母はパルプ廃液を資化したものであると思われるが、このようなトルラ酵母にはリグニン分解物に由来する芳香族化合物が混入しているため、様々な side effect の生じる可能性がある。たとえば筆者らはパルプ廃液資化トルラ酵母を与えたラットにおいて成長抑制と肝臓の薬物代謝系が亢進することを認めている (33)。また、パルプ廃液由来のトルラ酵母は相当な異臭がしており、これをタンパク質源とする飼料をラットに食べさせるには、糖質源として約 50% のショ糖を加えて甘味を強くしなければならない (8, 33)。トルラ酵母飼料を投与したラットにおける肝臓壊死や耐糖能低下の発生には、混入していた芳香族化合物や大量に加えられたショ糖が関わっているかもしれない。すなわち、彼らの実験で発生した耐糖能低下の原因をクロム以外に求めることは可能だと思われる。

3-3. Vincent の実験と主張 (4)

Vincent は、ラット標準精製飼料である AIN93G のミネラル配合からクロムを除き、クロム濃度 0.016 $\mu\text{g/g}$ と

いうこれまでにない低クロム飼料を調製した。さらに、飼育用具に金属素材を避けるなど、飼育環境からのクロム汚染を極力除く努力も行った。そして、ラットを 4 群に分け、1 群にはこの低クロム飼料、他の 3 群には、それぞれ通常の AIN93G 飼料 (クロム濃度 1.135 $\mu\text{g/g}$)、AIN93G に 0.2 $\mu\text{g/g}$ のクロムを添加した飼料 (クロム濃度 1.331 $\mu\text{g/g}$)、AIN93G に 1.0 $\mu\text{g/g}$ のクロムを添加した飼料 (クロム濃度 2.080 $\mu\text{g/g}$) を与えて約 6 か月間飼育した後、耐糖試験を行った。血糖値の変化量を積分した Area under curve (AUC) を比較すると、1.0 $\mu\text{g/g}$ クロム添加群が AIN93G 群に比べて有意に低い値となった。また、試験中の血中インスリン濃度の AUC はクロム摂取量に依存して小さくなり、1.0 $\mu\text{g/g}$ クロム投与群が最低値を示した。ただし、いずれの指標においても、低クロム群と AIN93G 群との間に有意差は認められなかった。Vincent は、低クロム群と AIN93G 群との間に有意差のないことから、耐糖試験において血糖値やインスリン濃度に差が生じるには薬理水準のクロム投与が必要であると述べ、これまでの研究で認められたクロムの効果は栄養素としての作用ではなく薬理作用であると結論している。そして、クロムは必須微量元素ではないと主張している。

AIN93G のクロム濃度がヒト食事換算では 400 $\mu\text{g/day}$ 程度のクロム摂取に相当しており、ヒトの摂取範囲に該当する群が設定されていないことにやや不満を感じる。しかし、Vincent は AIN93G がラットの標準飼料であることを重視し、これを栄養的に適切なクロムを摂取する群と位置づけて低クロム飼料投与群と比較したといえる。Vincent と同様に、飼料中濃度 0.03 $\mu\text{g/g}$ の低クロム飼料を用いて、飼料中濃度 1 $\mu\text{g/g}$ のクロム投与が耐糖能に影響を与えないことを示す研究が存在することから (34)、ラットの耐糖試験においてクロムの効果が生じるには、飼料中濃度 1 $\mu\text{g/g}$ では不十分であり、2 $\mu\text{g/g}$ という高い水準の摂取が必要であることは確かである。先の必須微量元素に関する筆者の基準に照らした場合、低クロム飼料群が AIN93G 飼料群に比較して耐糖能低下を起こしていないことから、基準②がクリアできていないことは明白である。つまり、Vincent の主張はきわめて妥当なものといえる。

なお、Mertz は 1980 年代より後になって、欠乏症発生を必須微量元素の基準からはずし、代わりに「適量を摂取することによって健康の増進に寄与する」を加えることを提唱している (35)。この条件であれば、う歯予防効果を持つフッ素なども必須微量元素の仲間に加わることになり、薬理水準ではあっても耐糖能を“向上”させたクロムも必須微量元素となる。しかし、薬は予防や健康増進に関するものであったとしても栄養素ではない。ゆえに Mertz の提唱に同意することはできない。

4. クロムサプリメントの効果

最初にも述べたが、米国では、糖尿病予防などを目的

としたクロムサプリメントの人気の高い。しかし、集団を対象としたクロムサプリメント投与に関するシステムチックレビューは、200～1,000 $\mu\text{g/day}$ のクロム化合物投与は、2 型糖尿病患者の空腹時血糖値とヘモグロビン A1 濃度を低下させるが、健常者の糖および脂質代謝に対して有益な効果はいっさいないと述べている (36)。つまり、200～1,000 $\mu\text{g/day}$ のクロム投与は、起こってしまった糖代謝異常には効果があるが、健常者の糖代謝をさらに向上させる効果はないといえる。ただし、健常者を対象として、クロムサプリメント投与と糖尿病発症率との関連を検討した前向き疫学研究が見当たらないので、クロムサプリメントに糖尿病予防効果があるかは不明である。なお、このシステムチックレビューでは、クロム源がビール酵母の場合はクロム投与量が 10 $\mu\text{g/day}$ 未満でも糖尿病患者の血糖値が低下することを示している。これに関して、ビール酵母中のクロムの bioavailability が高いとする主張もあるが、ビール酵母にはクロムと無関係な GTF も存在するとも考えられる。

5. クロムパラドックス

食品のクロム含有量、クロム摂取量、吸収率、尿中排泄量、体内量、クロム出納に関するこれまでの報告をつないでいくと辻褃の合わないことがいくつか認められる。

5-1. 食品中含量と摂取量

これまで日本の食品成分表にはクロム含有量の記載がないため、献立作成時にクロム摂取量が食事摂取基準の数値に見合っているかを確認できなかった。この事態に対処するため、一昨年の秋に刊行された日本食品標準成分表 2010 (以下、成分表と略記) では、これまで記載のなかったヨウ素、セレン、クロム、モリブデン、およびビタミンの含有量が初めて記載された (37)。数値記載の対象となったのは全体の 3 分の 1 に相当する約 500 食品であるが、日常の食生活において高頻度に出現する食品はほぼ網羅されており、一般的な献立であればクロム摂取量を算定することは可能である。ところが、この成分表を用いて日本人のクロム摂取量を算定すると 10 $\mu\text{g/day}$ 未満という数値が得られ (38)、表 2 に示したこれまでの摂取量推定値との間に大きな乖離が認められる。同一献立について成分表からの計算値と実測値を比較しても同様の結果が得られる (28)。乖離の原因は、成分表に記載されている食品のクロム含有量がこれまで報告されてきたものに比較してあまりにも低いことにある。クロム分析値が時代とともに低い値になっていることが有名であるため、数値が低いほど信頼性が高いという思い込みがクロム研究者にあるが、それにしても日本の成分表のクロムの数値は低すぎるのではないかという印象が強い。

成分表からのクロム摂取量算定値は、出納実験にもとづいて設定された食事摂取基準におけるクロム摂取の推定平均必要量を大きく下回っている。このため、単純に

表 3 クロム含有量の高い食品 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)

バジル, 粉末	47
あおのり, 素干し	41
パセリ, 乾燥物	38
パプリカ, 粉末	33
刻みこんぶ	33
こしょう (黒), 粉末	30
ほしひじき	24
ミルクチョコレート	24
カレー粉	21
さんしょう	21
紅茶, 葉	18
とうがらし, 粉末	17
シナモン, 粉末	14
さらしあん	14
黒砂糖	13
かぼちゃ種, 味付け	13
こしょう (混合), 粉末	12
まこんぶ, 素干し	11
カットわかめ	10

日本食品標準成分表 2010 より抜粋

摂取量算定値と摂取基準の数値を比較すると、日本の食品はクロム含有量が少なく、日本人はクロム摂取不足であることになってしまう。とくにクロムサプリメントが日本でも販売されていることから、宣伝材料に使われる可能性は高い。必須でない可能性が高い化学物質に対して必要量や摂取の推奨量を定めることの是非も含めて、至急に対応する必要がある。

表 3 は成分表に記載されたクロム含有量を数値の高い食品から順に抜き出したものである。クロム含有量の高い食品の大半は粉末化した香辛料と加工食品であり、穀物、豆、および生鮮食品の中に 100 g あたり 10 μg を超えるクロム含有量のものは皆無である。クロムの分析においては周囲からのクロム汚染に細心の注意を払うことが要求される。加工食品のクロム含有量が高いこと、および献立中クロム濃度に関して実測値が成分表からの算定値を大きく上回することは、献立に含まれるクロムの多くが調理加工中に紛れ込んだ可能性をうかがわせる。つまり、クロム摂取量は汚染に依存して変化しているかもしれないのである。調理加工におけるクロム汚染の実態を検証した研究はないが、このような物質が必須の栄養素であることは考えにくい。

5-2. 吸収量

食事から摂取されたクロムの吸収率は種々の条件によって変動するといわれているが、米国の食事摂取基準ではこれを平均 1% と見積もって授乳婦のクロム摂取の目安量を算定している (39)。最近の同位体を用いた動物実験の結果はこの見積もりを支持している (40)。クロム摂取量 20～80 $\mu\text{g/day}$ に吸収率 1% を適用すると、食事から体内に吸収されるクロムは 1 $\mu\text{g/day}$ 未満ということになる。ヨウ素、セレン、モリブデンは、摂取量もしく

は必要量がクロムと同水準であるが、これらは消化管で大半が吸収される。マンガンは吸収率が数%未満といわれるが、1日摂取量がmgのオーダーであるため、吸収量はヨウ素やセレンとほぼ同水準となる。つまり、クロムの吸収量は、これまで知られている必須微量元素に比較して100分の1未満であり、あまりにも少ないといわざるを得ない。この点においてもクロムの必須性には疑問がある。

クロムの主排泄経路は尿であると考えられる(40)。尿クロムの分析値は研究者ごとに差異が大きい、最近では吸収率1%に見合う尿排泄量(1 μ g/day未満)とする報告が多い(41–43)。一方、クロムの体内量が増加とともに低下するという報告(44)があり、連日ではないにしてもクロム出納が負になっている可能性がある。たとえば母乳へのクロム損失は1 μ g/dayに近いが(45)、吸収率が1%であるとする授乳婦では連日100 μ g/day程度の摂取がないと出納は負になる。ただし、高齢者を対象として行われた実験では、クロム摂取量が20～30 μ g/dayであっても正の出納値が得られている(46, 47)。

おわりに

クロムの必須性に疑問を投げかける論文は以前から繰り返し発表されていた(48, 49)。Vincentの発表にインパクトがあったのは、彼がクロム含有機能性分子であるクロモデュリン研究の第一人者であったためである。本稿で述べたように、現状ではクロムの必須性を否定する論理が優勢である。しかし、クロムが必須微量元素である可能性はまだ残っている。ただし、Vincent以上のクロム欠乏動物を作成するのは技術的に困難なので、別の方法を考える必要がある。クロモデュリンがクロムを含む機能性分子であることは事実であるから、クロモデュリンが健康維持に必須の生体成分であることを示すことができれば、クロム欠乏による健康障害を実験的に起こさなくても、クロムを必須微量元素の列に加えることができる。クロモデュリンの単離は、クロム投与動物の臓器、あるいは採取後にクロム溶液に浸漬した臓器を材料として行われており、クロモデュリンの大半はアポ体で存在していると考えられる。このアポクロモデュリンの合成に関わる遺伝子をノックアウトし、何が起るかを調べるのは有効かもしれない。ただし、アポクロモデュリンの役割が別にある、クロムが結合したクロモデュリンの作用は偶然の産物であるということが判明する可能性もある。

一方、クロムの摂取、吸収、排泄に関するいくつかのパラドックスを解消するには、クロムの正確な定量分析が必須である。食事、血液、尿などを対象としたクロムの分析においては、標準参照試料を用いて測定値の正確性を担保することが必要である。

文 献

- (1) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 [2010年版]. 東京: 第一出版, 2009:218–275.
- (2) Nielsen F. Controversial chromium: does the superstar mineral of the Mountebanks receive appropriate attention from clinicians and nutritionists? *Nutrition Today* 1997;31: 226–233.
- (3) Vincent JB. Recent advances in the nutritional biochemistry of trivalent chromium. *Proc Nutr Soc* 2004;63:41–47.
- (4) Di Bona KR, Love S, Rhodes NR, McAdory D, Sinha SH, Kern N, Kent J, Strickland J, Wilson A, Beaird J, Ramage J, Rasco JF, Vincent JB. Chromium is not an essential trace element for mammals: effects of a “low-chromium” diet. *J Biol Inorg Chem* 2011;16:381–390.
- (5) 斉藤悦則. マルサス人口論. 東京: 光文社, 2011.
- (6) Schwarz K. A hitherto unrecognized factor against dietary necrotic liver degeneration in American yeast (factor 3). *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;78:852–854.
- (7) Schwarz K, Foltz CM. Selenium as an integral part of Factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *J Am Chem Soc* 1957;79:3292–3293.
- (8) Mertz W, Schwarz K. Impaired intravenous glucose tolerance as an early sign of dietary necrotic liver degeneration. *Arch Biochem Biophys* 1955;58:504–506.
- (9) Schwarz K, Mertz W. Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Arch Biochem Biophys* 1959;85:292–295.
- (10) Steele NC, Althen TG, Frobish LT. Biological activity of glucose tolerance factor in swine. *J Anim Sci.* 1977;45: 1341–1345.
- (11) Mertz W. Chromium in human nutrition: a review. *J Nutr* 1993;123:626–633.
- (12) Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Chromium deficiency, glucose intolerance, and neuropathy reversed by chromium supplementation, in a patient receiving long-term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1977;30:531–538.
- (13) Morris BW, MacNeil S, Hardisty CA, Heller S, Burgin C, Gray TA. Chromium homeostasis in patients with type II (NIDDM) diabetes. *J Trace Elem Med Biol* 1999;13:57–61.
- (14) Yamamoto A, Wada O, Ono T. A low-molecular-weight, chromium binding substance in mammals. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981;59:515–523.
- (15) Yamamoto A, Wada O, Ono T. Isolation of a biologically active low-molecular-mass chromium compound from rabbit liver. *Eur J Biochem* 1987;165:627–631.
- (16) Yamamoto A, Wada O, Suzuki H. Purification and properties of biologically active chromium complex from bovine colostrum. *J Nutr* 1988;118:39–45.
- (17) Davis CM, Vincent JB. Chromium oligopeptide activates insulin receptor tyrosine kinase activity. *Biochemistry* 1997;36:4382–4385.
- (18) Davis CM, Sumrall KH, Vincent JB. A biologically active form of chromium may activate a membrane phosphotyrosine phosphatase (PTP). *Biochemistry* 1996;35:12963–12969.
- (19) Vincent JB. Quest for the molecular mechanism of chromi-

- um action and its relationship to diabetes. *Nutr Rev* 2000; 58:67–72.
- (20) Clodfelder BJ, Emamaullee J, Hepburn DD, Chakov NE, Nettles HS, Vincent JB. The trail of chromium(III) in vivo from the blood to the urine: the roles of transferrin and chromodulin. *J Biol Inorg Chem* 2001;6:608–617.
 - (21) 吉野芳夫. 無機質の代謝. 細谷憲政編, 栄養学 (2) 代謝と生理. 東京: 有斐閣, 1980:141–167.
 - (22) Roussel AM, Andriollo-Sanchez M, Ferry M, Bryden NA, Anderson RA. Food chromium content, dietary chromium intake and related biological variables in French free-living elderly. *Br J Nutr* 2007;98:326–331.
 - (23) Velasco-Reynold C, Navarro-Alarcon M, De La Serrana HL, Perez-Valero V, Lopez-Martinez MC. Determination of daily dietary intake of chromium by duplicate diet sampling: in vitro availability study. *Food Addit Contam* 2008; 25:604–610.
 - (24) Van Cauwenbergh R, Hendrix P, Robberecht H, Deelstra HA. Daily dietary chromium intake in Belgium, using duplicate portion sampling. *Z Lebensm Unters Forsch* 1996; 203:203–206.
 - (25) Grijalva Haro MI, Ballesteros Vázquez MN, Cabrera Pacheco RM. Chromium content in foods and dietary intake estimation in the Northwest of Mexico. *Arch Latinoam Nutr* 2001;51:105–110.
 - (26) 池辺克彦, 田中之雄, 田中涼一. 陰膳方式による 15 金属元素の一日摂取量について. *食衛誌* 1988;29:52–57.
 - (27) Yoshida M, Ôgi N, Iwashita Y. Estimation of mineral and trace element intake in vegans living in Japan by chemical analysis of duplicate diets. *Health* 2011;3:672–676.
 - (28) 吉田宗弘, 児島未希奈, 三由亜耶, 森田明美. 病院および介護施設の食事からの微量ミネラル摂取量の計算値と実測値との比較. *微量栄養素研究* 2011;28:27–31.
 - (29) Anderson RA, Kozlovsky AS. Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am J Clin Nutr* 1985;41:1177–1183.
 - (30) Mertz W, Roginski EE, Schroeder HA. Some aspects of glucose metabolism of chromium-deficient rats raised in a strictly controlled environment. *J Nutr* 1965;86:107–112.
 - (31) Striffler JS, Law JS, Polansky MM, Bhathena SJ, Anderson RA. Chromium improves insulin response to glucose in rats. *Metabolism* 1995;44:1314–1320.
 - (32) Schroeder HA. Chromium deficiency in rats: A syndrome simulating diabetes mellitus with retarded growth. *J Nutr* 1966;88:439–445.
 - (33) 吉田宗弘, 小野聡子, 舘 博, 安藤達彦. セレン欠乏飼料としてのトルラ酵母の再評価. *微量栄養素研究* 1995;12:131–135.
 - (34) Flatt PR, Juntti-Berggren L, Berggren PO, Gould BJ, Swanston-Flatt SK. Effects of dietary inorganic trivalent chromium (Cr³⁺) on the development of glucose homeostasis in rats. *Diabete Metab* 1989;15:93–97.
 - (35) Mertz W. Essential trace metals: new definitions based on new paradigms. *Nutr Rev* 1993;51:287–295.
 - (36) Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2007;30:2154–2163.
 - (37) 文部科学省学術審議会資源調査分科会. 日本食品標準成分表 2010. 東京: 全国官報販売協同組合, 2010.
 - (38) 加藤友紀, 大塚 礼, 今井具子, 安藤富士子, 下方浩史. 地域在住中高年者の微量ミネラルおよびビオチンの摂取量. *栄養誌* 2012;65:21–28.
 - (39) Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Chromium. In: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC: National Academic Press, 2001:197–223.
 - (40) Kottwitz K, Laschinsky N, Fischer R, Nielsen P. Absorption, excretion and retention of ⁵¹Cr from labeled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals* 2009;22:289–295.
 - (41) Nomiyama H, Yotoryama M, Nomiyama K. Normal chromium levels in urine and blood of Japanese subjects determined by direct flameless atomic absorption spectrophotometry, and valency of chromium in urine after exposure to hexavalent chromium. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980;41:98–102.
 - (42) Hajifaraji M, Leeds AR. The effect of high and low glycaemic index diets on urinary chromium in healthy individuals: a cross-over study. *Arch Iran Med* 2008;11:57–64.
 - (43) Bahijri SM, Alissa EM. Increased insulin resistance is associated with increased urinary excretion of chromium in non-diabetic, normotensive Saudi adults. *J Clin Biochem Nutr* 2011;49:164–168.
 - (44) Davies S, Howard JM, Hunnisett A, Howard M. Age-related decreases in chromium levels in 51,665 hair, sweat, and serum sample from 40,872 patients. Implications for the prevention of cardiovascular disease and type II diabetes mellitus. *Metabolism* 1997;46:469–473.
 - (45) Yoshida M, Takada A, Hirose J, Endô M, Fukuwatari T, Shibata K. Molybdenum and chromium concentrations in breast milk from Japanese women. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:2247–2250.
 - (46) Bunker VW, Lawson MS, Delves HT, Clayton BE. The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am J Clin Nutr* 1984;39:797–802.
 - (47) Offenbacher EG, Spencer H, Dowling HJ, Pi-Sunyer FX. Metabolic chromium balances in men. *Am J Clin Nutr* 1986;44:77–82.
 - (48) Stearns DM. Is chromium a trace essential metal? *Biofactors* 2000;11:149–162.
 - (49) Editorial Board of Nutrition Reviews. Is chromium essential for humans? *Nutr Rev* 1988;46:17–20.