

# 必須微量元素・クロムの栄養と機能

管理栄養学科 三田 有紀子

## はじめに

2005年に発表された「日本人の食事摂取基準（2005年度版）」では、8種類の微量元素（クロム、モリブデン、マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン、ヨウ素）の摂取基準が設定された。これら微量元素の中でも、クロムはなじみのない栄養素のひとつであろう。一般に、強い毒性を持つ6価クロムがよく知られていることから、クロムに有毒物質のイメージを持つ人も多い。しかし、自然界において食品や生体内に存在するクロムは3価クロムであり、こちらはほとんど毒性がない。また、栄養素としてのクロムは糖代謝や脂質代謝などに関与した生体内に必要な必須微量元素の一つでもある。本稿では、栄養素の一つである微量元素のクロムに注目して、クロムの栄養と生体内での機能を紹介する。

## 微量元素とは

一般に、ミネラルと呼ばれている物質は、元素を指すことが多い。しかし、すべての元素がミネラルではなく、酸素、炭素、水素、窒素のように炭水化物、脂質、タンパク質の主な構成成分になっている元素はミネラルと呼ばない。微量元素は、ミネラルの中でも主要な元素（ナトリウム、カリウム、リン、カルシウム、マグネシウムなど）と比較して生体内に微量しか存在しない元素であり、1日の摂取量が100 mg以下のものを指す(表1)。その中で、その元素がヒトで不足したとき、欠乏症が発生し、その元素を補給することで欠乏症が治癒したものを必須微量元素としている。現在ヒトにおける必須微量元素として認められているのは、「日本人の食事摂取基準（2005年度版）」で策定されたクロム、モリブデン、マンガン、鉄、銅、亜鉛、セレン、ヨウ素の8種とコバルトである(表2)。しかし、ヒトで欠乏症が出なくても哺乳類など高等動物で欠乏症がみられる元素は少なくとも13種類もあることから、ヒトにおいて欠乏症が認められている元素はごくわずかであるといえる。今後の研究がさらに進み、現在必須微量元素と認められていない元素

表1 主要ミネラルと微量ミネラル<sup>1)</sup>

		成人人体 内存在量 (mg)	日本人成人 推定摂取量 (mg/日)
主要ミネラル	ナトリウム	63,000	3,000-6,000
	カリウム	150,000	1,200-2,500
	リン	670,000	1,000-1,500
	カルシウム	1,160,000	400-700
	マグネシウム	25,000	150-300
	硫黄	112,000	
	塩素	85,000	
微量ミネラル	鉄	4,500	6-12
	亜鉛	2,000	6-15
	銅	80	1.5-3.0
	マンガン	15	3-6
	ヨウ素	15	0.5-1.5
	セレン	13	0.1-0.2
	モリブデン	9	0.05-0.35
	コバルト	2	0.2-0.5
	クロム	2	0.01-0.07
	フッ素	2,600	
	ケイ素	2,300	41
	ルビジウム	360	
	臭素	200	
	鉛	120	0.22
	アルミニウム	60	4.5
	カドミウム	50	
	硼素	48	
	バナジウム	18	0.25
	砒素	18	
	ニッケル	10	0.19
	錫	6	
	リチウム	2	0.05-0.20

が必須であると証明されると、必須微量元素の数はさらに増加するかもしれない。

## クロム

自然界において、クロムは通常3価クロムの形態で存在している。3価クロムは、他の形態のクロム(6価

クロムなど)と比較して、生体内で最も安定した状態であり、毒性はほとんどない。生体内におけるクロムの存在量は、成人で約2 mg程度と現在の必須微量元素の中では最も微量である。一方、一般によく知られている6価クロムは人為的に産生される物質であり、自然界にはほとんど存在しない。6価クロムは強力な酸化剤であることから、金属面の表面処理などに使用されている。6価クロムによる障害は、主に職業性の曝露あるいは過誤によるものであり、皮膚や呼吸器、消化管への影響に関するものが多い。近年は取り扱い職場の作業環境や工程が改善され、障害の発生は激減している。

栄養素としてのクロムは3価クロムであり、以下の記述はすべて3価クロムの説明である。クロムは生体内で糖代謝、脂質代謝、たんぱく代謝、結合組織代謝に関与する必須微量元素である。通常の微量元素はそれを活性中心に持つ酵素が存在するが、クロムを活性中心に持つ酵素は発見されていない。また、多くの微量元素がそれを体内にプールする貯蔵臓器が明確になっているが、クロムは体内濃度が極低濃度であり、測定・分析が困難であることから、貯蔵臓器が不明である。しかし、これまでの研究から、生体内ではリンパ節、歯と肺に高濃度存在し、次いで肝臓、卵巣が高く、筋肉、血清は低濃度であるとされている<sup>1)</sup>。

表2 ヒトの必須微量元素とその欠乏症<sup>2)</sup>

	欠乏症
鉄	貧血、倦怠、免疫低下など
亜鉛	成長遅延、味覚低下、妊娠異常、免疫力低下、生活習慣病増加、暗順応不全、皮膚炎、うつ状態など
銅	骨や血管の異常、神経・精神発達低下、貧血、白血球減少
マンガン	低コレステロール血症、体重減少、出血異常
ヨウ素	甲状腺腫、クレチン症
セレン	心筋症、筋異常、心筋梗塞、がん
モリブデン	脳症など
コバルト	悪性貧血(ビタミンB <sub>12</sub> 欠乏)
クロム	糖尿病、高脂血症

## クロムの吸収・排泄・代謝<sup>1-4)</sup>

摂取したクロムは主に小腸から吸収され、その吸収率は投与形態によって異なる。サプリメントとしてクロムを投与する際には無機体(塩化クロムなど)、有機体(ピコリン酸クロム、ニコチン酸クロムなど)や酵母(ビール酵母など)が一般的に用いられている。クロムの吸収率は無機体より有機体の方が高く、無機体では2～3%に対して、クロムが低分子複合体として含まれている酵母では10～25%といわれている。このように、クロムはその化学形態によって吸収率が異なる。酵母に含まれるクロムの吸収率が高いのは、クロムが耐糖因子類似の低分子クロム複合体として存在しており、この複合体の形態が生体の吸収機構に対して、より生理的であるためと考えられている。また、クロムは他の微量元素と同様に、アスコルビン酸のような種々の食事性要素によっても吸収率が変化する。しかし、吸収されたクロムのほとんどは早い段階で尿中に排泄され、その腸管吸収のメカニ

ズムは明らかにされていない。

生体内のクロムの主な排泄経路は尿（80%以上）である。一部は糞便中（0.5～20%）へ排泄され、汗と毛髪にそれぞれ若干量排泄される。尿中に排泄されるクロムのほとんどは、低分子クロム複合体として排泄され、無機体の状態で排泄されるのはごくわずかである。健康な成人の1日尿中クロム排泄量は約1.6～21  $\mu\text{g}$  である。しかし、糖尿病患者やクロムの過剰摂取あるいは大量曝露後では、尿中へのクロムの排泄量が著しく増加する。クロムの尿中排泄量や毛髪中クロム濃度は、生体内のクロム含量をある程度反映するため、クロムの過不足を評価する指標として利用できる。

クロムの体内総含量は、食習慣や環境によって強く影響を受け、また人種差や地域差も大きい。Iyengar の報告をもとに生体内のクロム含量を算出すると、体重70 kg のヒトでは約400～1300  $\mu\text{g}$  となる。また、クロムは加齢に伴い体内含量が減少する唯一の元素である。図1に示すとおり、肺以外の生体内組織のクロム含量は加齢とともに減少する。生体内中のクロムは出生直後から約10歳まで急激に減少し、年齢による差異が大きい。しかし、肺のクロム含量は他臓器と同様に減少した後、20歳ぐらいから再び増加し始め、加齢に伴い増大する。これは、不溶性で吸収率の低い3価クロムが大気汚染物質として取り込まれ、肺組織の表面に残留するためと考えられている。また、近年の

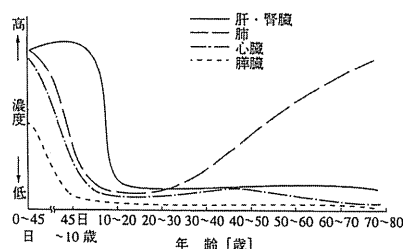


図1 年齢に伴うヒト組織中Cr濃度の変化<sup>1,4)</sup>

研究より、糖尿病患者において尿中クロム排泄量の増加や血中クロム濃度の低下などが複数報告されている<sup>5-8)</sup>。糖尿病による尿中クロム排泄量の増加は動物実験においても確認されており、糖尿病モデル動物の臓器中クロム濃度が通常群とは異なる分布を示すことが明らかになっている<sup>9,10)</sup>。これらのことから、糖尿病では、クロムの排泄量が増加するために体内のクロム含量が低下し、潜在的なクロム欠乏を惹き起こす可能性が示唆されている。

## クロムの欠乏症と過剰症

クロムは、その必要量が極微量であることから、現在までに報告されているクロム欠乏症の症例数は他の微量元素と比較して非常に少ない。ヒトにおいて、クロムは食事性の欠乏症の報告がなく、輸液性での欠乏のみが報告されている。ヒトにおけるクロム欠乏症では、1970年代に中心静脈栄養管理下にある患者が耐糖能不全を引き起こし、その症状がクロムの補給によって改善したことで確認された<sup>11)</sup>。また、クロム欠乏の影響は細胞レベルや動物研究でも認められている<sup>3)</sup>。

現在わが国では、「日本人の食事摂取基準（2005年度版）」において、推定平均必要量として男性35  $\mu\text{g}/\text{日}$ （18～49歳）、女性25  $\mu\text{g}/\text{日}$ （18～69歳）と暫定値が示されている<sup>12)</sup>。これは、クロムの出納試験や要因加算法による必要量の推定に関する研究が少なく、わが国においては信頼できるクロム摂取量のデータが不足しているからである。

一方、クロムの毒性が発現する最低用量はどのくらいかであるかよくわかっていない。通常の食事やサプリメントから摂取するクロムでは、その吸収率が極めて低いことから、過剰症がほとんど起こらないと考えられ、毒性は低いとされている。ヒトにおいて、クロムの過剰摂取によって腎障害や肝障害が見られたとの報告がある<sup>13-15)</sup>が、実験動物で再現することはできなかった<sup>16-18)</sup>。また、細胞を用いた実験系ではクロムが変異原性を示す可能性が指摘されている<sup>19)</sup>が、この実験で用いられたクロム添加量が高濃度であり、in vitro 研究や動物実験の多くがこの特性に加えて発がん性や DNA 損傷などを否定している<sup>20-22)</sup>。上記の健康障害について、クロムの量や投与形態とその反応に関して研究が不十分であることから、「日本人の食事摂取基準（2005 年度版）」ではクロムの上限値の設定を設けていない。

## 生理機能

これまでの研究から、クロムの代謝活性物質として、耐糖因子（GTF, glucose tolerance factor）<sup>23,24)</sup> や低分子クロム結合物質（LMWCr, low molecular weight chromium-binding substance またはクロモジュリン）の存在が推定されている<sup>25-27)</sup>。しかし、現在までにこれらの物質は、活性を持つ状態で単離されておらず、実際の機能や構造の決定、臨床的効果の確定には至っていない。

クロムはインスリンの作用を増強する。低分子クロム結合物質はインスリン受容体のチロシリン酸化を促進し、その結果インスリンシグナル伝達系が増強すると考えられている<sup>25)</sup>。また、最近の研究では、クロム自身には GLUT4（グルコース輸送体 4）を細胞内から細胞膜上に移動させるトランスロケーションを誘導する作用があることが in vitro の実験系で明らかになっている<sup>28,29)</sup>。他にも、クロムの機能として糖代謝以外にも成長や脂質代謝、核酸との相互作用などが知られている<sup>3)</sup>。以下に最近筆者らが明らかにしたクロムの機能を示す。

### ① クロムの摂取による耐糖能改善効果<sup>10)</sup>

2 型糖尿病モデルマウスにクロム含量の異なる試験飼料を摂取させ、クロムの摂取による耐糖能改善効果について検討した。試験飼料摂取開始 4 週目と 11 週目に経口糖負荷試験を行ったところ、試験飼料摂取開始後 4 週目と比較して、試験飼料摂取開始後 12 週目の結果ではクロムを摂取したマウスの血糖値の上昇が有意に抑制された(図 2)。インスリン感受性に関与するタンパク質 (insulin

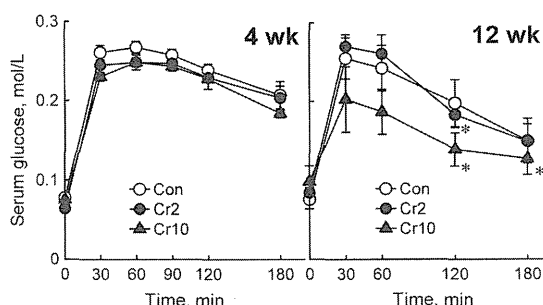


図 2 Cr 摂取後 4 週間後と 12 週間後の経口糖負荷試験結果  
Con: 通常飼料群、Cr2: Cr 2 mg/kg 飼料群、Cr10: Cr 10 mg/kg 飼料群。\* $p < 0.05$  (vs 4 wk)。

receptor  $\beta$  subunit, insulin receptor substrate 1, PI3- キナーゼ, GLUT4) の発現量をウェスタンブロッティング法で検討したところ、クロムを摂取したマウスの骨格筋においてこれらのタンパク質発現量の増大が認められた。また、クロムを摂取したマウスでは試験飼料摂取開始後 11 週目の尿中アルブミン濃度及び血中尿素窒素／血中クレアチニン比が低く、腎機能の低下を抑制する効果も認められた。以上の結果から、長期間クロムを摂取した糖尿病マウスでは、インスリンシグナル伝達系タンパク質の発現量を増大することによって、耐糖能が改善された。また、糖尿病マウスでは、クロムの摂取によって腎機能の低下が抑制されたことが示唆された。

## ② クロム摂取が脂肪組織に与える影響

糖尿病において内臓及び皮下脂肪組織の重量やアディポサイトカインにクロムがどのように影響するのか検討するために、2 型糖尿病モデルマウスにクロム添加食を 12 週間摂取させた。12 週間クロム添加食を摂取したマウスは、クロムを添加していない市販飼料を摂取したマウスと比べて、内臓脂肪である副精巣周囲脂肪の重量が有意に少ないことが明らかになった。副精巣周囲脂肪組織において脂肪細胞のサイズを検討したところ、クロムを摂取したマウスで有意に小さくなっているおり、同一面積あたりの細胞数が少ないことが示唆された(図 3)。脂肪組織内のレプチン(インスリン感受性改善作用を持つ可能性が示唆されているアディポサイトカイン) および TNF- $\alpha$  (インスリン抵抗性を誘導するアディポサイトカイン) について RT-PCR 法で検討したところ、内臓脂肪である腸間膜脂肪の TNF- $\alpha$  発現量がクロムの摂取によって正常マウスレベルにまで低下した。以上の結果より、2 型糖尿病マウスにクロム添加食を摂取させると、内臓脂肪組織の重量が減少し、内臓脂肪から分泌される TNF- $\alpha$  の mRNA 発現量が低下することが明らかとなった。

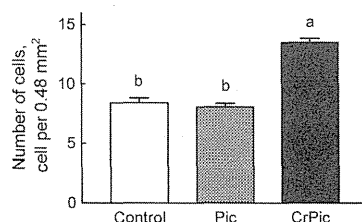


図 3 副精巣周囲脂肪における 0.48 mm² あたりの細胞数

Con: 通常飼料群、Pic: ピコリン酸添加飼料群、CrPic: ピコリン酸クロム添加飼料群。異なるアルファベット間には有意差を示す ( $p < 0.05$ )。

## ③ 2 型糖尿病モデルマウスにおける腎臓クロム濃度の変化<sup>10)</sup>

糖尿病マウスにおいて、糖尿病による腎機能の低下がクロムの摂取によって抑制される機構に関して腎臓クロム濃度が影響しているかどうか検討した。4 週間クロム添加飼料を摂取した糖尿病マウスでは、腎機能の指標である血中尿素窒素／血中クレアチニン比がクロムを添加していない飼料を摂取したマウスよりも低く、糖尿病による腎機能の低下が緩和されていた。また、糖尿病マウスでは、正常マウスと比較して尿中クロム排泄量が増加し、腎臓クロム濃度が低下した(図 4, 5)。クロムの摂取はマウスの尿中および腎臓中クロム濃度を増加させたが、糖尿病マウスでは、正常マウスとクロム摂取量が変らなかったにもかかわらず、尿中クロム排泄量が有意に多く、腎臓クロム濃度が有意に低かった(図

4, 5)。腎臓への毒性は組織観察、生化学検査ともに認められなかった。以上の結果から、

糖尿病の進行に伴って、尿中クロム排泄量の増加、腎

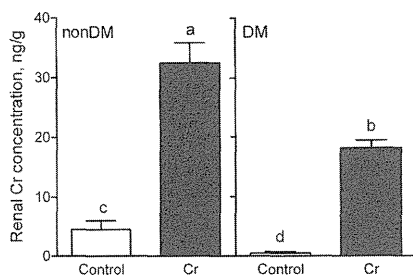


図4 腎臓中 Cr 濃度

nonDM: 正常マウス、DM: 糖尿病マウス、Control: 通常飼料群、Cr: クロム添加飼料群。

異なるアルファベット間には有意差を示す ( $p < 0.05$ )。

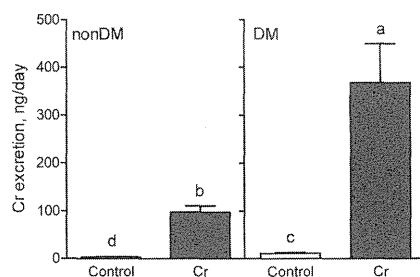


図5 尿中 Cr 排泄量

nonDM: 正常マウス、DM: 糖尿病マウス、Control: 通常飼料群、Cr: クロム添加飼料群。

異なるアルファベット間には有意差を示す ( $p < 0.05$ )。

臓クロム濃度の低下および腎機能の低下が見られるが、クロムの摂取によって腎臓クロム濃度が回復すると、腎機能の低下が抑制されたことが示唆された。

#### ④ 運動習慣と尿中クロム排泄量との相関性<sup>30)</sup>

筆者らは健康な若年女性を用いて、尿中クロム排泄量を変化させる因子について検討した。この研究では、若い女性に1回の運動を負荷し、尿中クロム濃度と運動習慣との間に相関性があるかどうか他の微量元素とともに誘導結合プラズマ質量分析装置で測定、検討した。その結果、運動習慣を有するヒトでは安静状態での尿中クロム排泄量が運動習慣を持たないヒトと比べて低いことが明らかになった(図6)。運動習慣の有無で運動後の尿中クロム排泄量を調べたところ、有意な差は見られなかった。また、過去運動習慣のあった人の安静時の尿中クロム濃度は、運動習慣のある人となない人の中間の排泄量を示した(図6)。これらのことから、運動不足に伴って、安静状態における尿中クロム排泄量は増加することが示された。

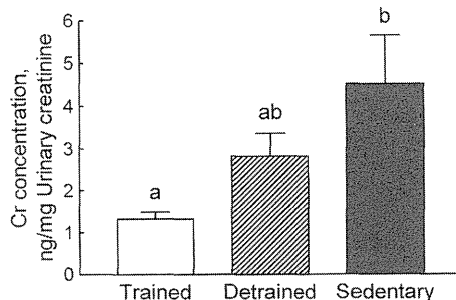


図6 運動習慣の有無による安静時尿中 Cr 排泄量

Trained: 運動習慣のあるヒト (n=14)、Detrained: 過去運動習慣のあったヒト (n=8)、Sedentary: 運動習慣のないヒト (n=7)。

異なるアルファベット間には有意差を示す ( $p < 0.05$ )。

このように、糖尿病の発症とクロムの体内動態には何らかの関連があると考えられるが、そのメカニズムについては現在明らかになっていない。

## 食品中のクロム濃度

主な食品に含まれるクロム含量を表3に示した<sup>31)</sup>。クロムは食品中に極低濃度で存在する。食品中のクロム濃度は、食品を収穫または栽培した環境（土壌、牧草、河川水、海水など）に影響される。また、調理をする際に使用するステンレス製品（包丁、鍋など）にもクロムが含まれていることから、調理によって付加されるクロムもある。

一般に、クロムの摂取源としては穀類が最も多く、次いで肉類、卵類となっている。穀類のクロム含量は精製穀類と比較して無精製穀類の方が多く、砂糖においても同様である。また、前述の通り食品のクロム含量は加工処理の影響を受けやすいことから、加工処理される肉類などではクロム含量が増加すると考えられている。

表3 食品中のCr含有量<sup>31)</sup>

食品	Cr( $\mu$ g/可食部100g)
こしょう	29
はまぐり	27
鶏肉	14
バター	24
鶏卵	12
豚肉	27
牛肉	15
かき	9
大豆	26
小麦	25
玄米	26
米	15
キャベツ	5
たまねぎ	5
りんご	3
牛乳	5

## おわりに

クロムは食品や生体内に含まれる量が極微量である上に、試料採取時や測定時に汚染されやすいため、正確なクロム測定には様々な困難があった。しかし、近年分析機器の発達とともに測定技術が著しく向上し、クロムの分析値は従来の1/1,000以下まで可能となった（図7）。したがって、今後の研究の進展により食品中のクロム含量やクロムの機能性が明らかとなり、クロム摂取量が策定されることが期待される。

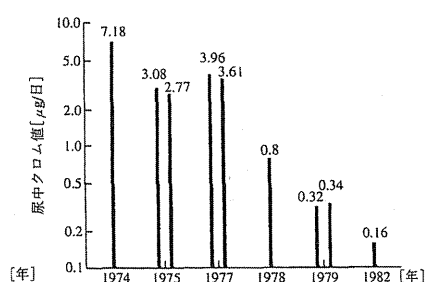


図7 年代別にみた尿中クロム値の変遷

## 文献

- 1) 最新ミネラル栄養学：健康産業新聞社：2000. p 152-8.
- 2) ミネラルの事典：朝倉書店：2003. p 322-36.
- 3) 最新栄養学〔第8版〕専門領域の最新情報：建帛社：2002. p 379-85.
- 4) ミネラル・微量元素の栄養学：第一出版：1994. p 449-67.
- 5) Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Cheng N, Chi J, Feng J. Diabetes 1997; 46: 1786-91.
- 6) Davies S, McLaren Howard J, Hunnisett A, Howar M. Metabolism 1999; 46: 469-73.
- 7) Ding W, Chai Z, Duan P, Feng W, Qian Q. Biol Trace Elem Res 1998; 63: 231-7.
- 8) Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, Steffan I, Schernthaner G, Marktl W. Biol Trace Elem Res 2001; 79: 205-19.
- 9) Feng W, Ding W, Qian Q, Chai Z. Biol Trace Elem Res 1998; 63: 129-38.
- 10) Mita Y, Ishihara K, Fukuchi Y, Fukuya Y, Yasumoto K. Biol Trace Elem Res 2005; 105: 229-48.
- 11) Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A. Am J Clin Nutr. 1977; 30:

- 12) 厚生労働省策定 日本人の食事摂取基準 (2005 年度版) : 第一出版 ; 2005. p 147-51.
- 13) Cerulli J, Grabe DW, Gauthier I, Malone M, McGoldrick MD. *Ann Pharmacother.* 1998; 32: 428-31.
- 14) Wasser WG, Feldman NS, D'Agati VD. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 410.
- 15) Loubières Y, de Lassence A, Bernier M, Vieillard-Baron A, Schmitt JM, Page B, Jardin F. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1999; 37: 333-6.
- 16) Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM. *J Am Coll Nutr.* 1997; 16: 273-9.
- 17) Schroeder HA, Balassa JJ, Tipton IH. *J Chronic Dis.* 1962; 15: 941-64.
- 18) Ivankovic S, Preussman R. *Food Cosmet Toxicol.* 1975; 13: 347-51.
- 19) Stearns DM, Wise JP Sr, Patierno SR, Wetterhahn KE. *FASEB J.* 1995; 9: 1643-8.
- 20) Itoh S, Shimada H. *Mutat Res.* 1996; 367: 233-6.
- 21) Whiting RF, Stich HF, Koropatnick DJ. *Chem Biol Interact.* 1979; 26: 267-80.
- 22) Venier P, Montaldi A, Majone F, Bianchi V, Levis AG. *Carcinogenesis.* 1982; 3: 1331-8.
- 23) Schwarz K, Mertz W. *Arch Biochem Biophys.* 1959; 85: 292-5.
- 24) Mertz W. *Physiol Rev.* 1969; 49: 163-239.
- 25) Davis CM, Vincent JB. *Biochemistry* 1997; 36: 4382-5.
- 26) Yamamoto A, Wada O, Ono T. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1981; 59: 515-23.
- 27) Yamamoto A, Wada O, Suzuki H. *J Nutr.* 1988; 118: 39-45.
- 28) Chen G, Liu P, Pattar GR, Tackett L, Bhonagiri P, Strawbridge AB, Elmendorf JS. *Mol Endocrinol.* 2006; 20: 857-70.
- 29) Pattar GR, Tackett L, Liu P, Elmendorf JS. *Mutat Res.* 2006; 610: 93-100.
- 30) 三田有紀子, 石原健吾, 永田清美, 福田幸香, 安本教傳. *日本栄養・食糧学会誌* 2006 ; 59: 215-20.
- 31) 食品の微量元素含有表 : 第一出版 ; 1993.