I. 総　　論

生命機能を維持する微量元素

荒川泰昭[1,2]

Trace elements maintaining the vital functions

[1,2]Yasuaki Arakawa
[1]Japan Organization of Occupational Health and Safety
[2]Ex-President, Japan Society for Biomedical Research on Trace Elements

Abstract

In a healthy condition, trace elements constituting the living body are regulated and maintained their balance of each other and their range of physiological optimum concentration in order to maintain the normal vital functions. When the optimum conditions of their balance and their homeostasis, however, are broken down by deficiency or excess of certain trace element, an excess accumulation or deficiency of specified element is induced and it follows that peculiar disease is caused according to function of each specified element. Generally, the disturbance of major elements such as O, C, H, N, Ca, P will induce a nutrition lesion and electrolytic abnormality, and the disturbance of 10 trace elements such as Fe, F, Si, Zn, Sr, Rb, Br, Pb, Mn, Cu being at ppm order and 14 ultra-trace elements such as Al, Cd, Sn, Ba, Hg, Se, I, Mo, Ni, B, Cr, As, Co, V being at ppb order will give rise to functional disorder of enzyme and physiological active substance in living body.

Key words: trace elements, vital functions, homeostasis maintenance, functional disturbance

1. 生体内元素の構成

ヒトの体は構成する基本的な有機分子をはじめすべて元素から成り立っている．生命の起源以来，生命体は進化の過程で，宇宙や地球に存在するあらゆる元素を取り込み，利用してきている．現在，地球上で確認されている元素の総数は118種類，人工的に作られた元素を入れると130種類以上にのぼる．この中で，アミノ酸，蛋白質，核酸，脂肪，糖など体を構成する基本的有機分子に利用されている元素は，酸素(O)，炭素(C)，水素(H)，窒素(N)，カルシウム(Ca)，リン(P)の6種類である．これらの元素は体内濃度がそれぞれ体重1kgあたり10g以上を占め，多量元素と呼ばれる．6種類の元素を合計すると，人体中の体内存在量は98.5％を占める．これらの元素のうち，O，C，H，Nは共有結合をしやすく，体の構成に必要な主要元素であり，Caは骨の成分として，Pは核酸のリン酸結合やエネルギー代謝に必要な元素である．次に，多い元素は硫黄(S)，カリウム(K)，ナトリウム(Na)，塩素(Cl)，マグネシウム(Mg)であり，い

[1]独立行政法人労働者健康安全機構　労働安全衛生総合研究所　[2]日本微量元素学会前理事長

0047-1852/16/¥60/頁/JCOPY

表1 生体内元素の構成

	生体内元素		体内存在量	ヒトにおける必須元素
多量元素	酸素，炭素，水素，窒素，カルシウム，リン（6元素）	常量元素 11元素	99.3％	多量元素（6元素）
少量元素	硫黄，カリウム，ナトリウム，塩素，マグネシウム（5元素）			少量元素（5元素）
微量元素	鉄，フッ素，ケイ素，亜鉛，ルビジウム，ストロンチウム，臭素，鉛，マンガン，銅（10元素）	微量元素 24元素	0.7％	ヒトにおける必須微量元素
超微量元素	アルミニウム，カドミウム，スズ，水銀，バリウム，セレン，ヨウ素，モリブデン，ニッケル，ホウ素，クロム，ヒ素，コバルト，バナジウム（14元素）			鉄，亜鉛，マンガン，銅，セレン，ヨウ素，モリブデン，クロム，コバルト（9元素）

ずれも体重1kgあたり1.0-2.5g（体内存在量は0.05-0.25％）を占め，少量元素と呼ばれる．Sは含硫アミノ酸を構成する重要な元素であり，K，Na，Cl，Mgの元素はイオン化しやすく，細胞の浸透圧の維持と調節，膜電位の決定にも関与しており，Caとともに膜情報伝達系においても重要な役割を演じている．S以外は電解質元素でもある．多量元素と少量元素を合わせた11元素を常在元素と呼び，これらを合計すると人体中の体内存在量は99.3％を占めることになる．

しかし，これら11元素だけでは生命ならびに健康を維持することはできない．残りの0.7％には微量ではあるが，生命機能を維持するうえで，極めて重要な元素である微量元素と超微量元素が含まれる．鉄（Fe），フッ素（F），ケイ素（Si），亜鉛（Zn），ストロンチウム（Sr），ルビジウム（Rb），臭素（Br），鉛（Pb），マンガン（Mn），銅（Cu）の10元素はそれぞれ体重1kgあたり1-100mg（mg/kg=ppmオーダー）で存在しており，微量元素と呼ばれる．そして，さらに体重1kgあたり1mg以下（μg/kg=ppbオーダー）しか存在しない超微量元素にはアルミニウム（Al），カドミウム（Cd），スズ（Sn），バリウム（Ba），水銀（Hg），セレン（Se），ヨウ素（I），モリブデン（Mo），ニッケル（Ni），ホウ素（B），クロム（Cr），ヒ素（As），コバルト（Co），バナジウム（V）の14種類がある．これら24種類の微量元素のうち，ヒトにとって必須微量元素（essential trace elements）として認められているものはFe，Zn，Mn，Cu，Se，I，Mo，Cr，Coの9元素である．したがって，ヒトにおける必須元素は多量元素，少量元素，微量元素を合わせると20元素となり，生命の維持，生体の発育・成長，正常な生理機能には不可欠の元素である[1-14]．生体内元素の構成について**表1**にまとめたので，参照されたい．

2. 微量元素の生命機能

生体では多種類の元素が様々な濃度で存在し，一定の元素バランスを保ち，正常な生命機能の維持に重要な役割を担っている．すなわち，健康な生体では種々の微量元素は生体内でバランス良く維持され，細胞の内側と外側の元素イオンの濃度を極めて厳密に生理的最適濃度範囲（optimum concentration range）に維持・調節されている．これを微量元素のホメオスタシス（homeostasis: 恒常性）という．しかし，そのバランスが外来異物の混入や内在元素の欠乏や過剰により破綻し，恒常性が失われると，特定元素の過剰蓄積や欠乏が誘発され，それぞれ特有の疾病が誘発される．一般的には，多量元素の

撹乱は栄養障害や電解質異常として現れ，微量元素の撹乱は生体内の酵素や生理活性物質の機能障害として現れる．

微量元素は電子伝達，シグナル伝達のような生理機能の発現，酸化還元，酸素分子の運搬や貯蔵，加水分解反応のような生体触媒機能の発現あるいは遺伝子発現に関与する蛋白質や酵素に必要不可欠なものであり，もし欠乏すると生化学的に異常反応を引き起こし，種々の疾患の原因となる．また，逆に過剰な元素の摂取によっても元素特有の重篤な疾病につながる．特に，CaやZn，Fe，Cu，Mnのような遷移元素は，細胞内代謝や細胞応答に関与する種々の酵素，サイトカイン，ホルモンなどの活性中心でもあるため，それらの撹乱はそれぞれの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して脳神経系，免疫系，内分泌系，消化器系，循環器系，栄養代謝系など様々な領域の機能障害を誘発する．

生命にとって微量元素が重要であることが認識され始めたのは，FeやIの欠乏症の発見に始まる．Feの欠乏症は18世紀に，Iの欠乏症は19世紀に明らかとなったが，20世紀に入り発光分光分析法の開発や動物飼育のための精製飼料の開発などの急速な進展によって，Cu，Mn，Zn，Coが，さらに放射性同位元素の利用により，Mo，Se，Crの必須性が明らかになった．その後，原子吸光分析，高エネルギー加速器および原子炉利用の中性子放射化分析，ICP発光分析，ICP質量分析などの分析技術の進歩，精製飼料の開発と飼育環境の整備など急速な進展によって，上記元素に加えてSn，As，V，Fなどの微量元素の組織，細胞下レベルでの代謝や生理的重要性さらには必須性が明らかになってきている[1,4]．微量元素の欠乏症や過剰症については，本特集における以下の各論に委ねる．

微量元素の多くは，その化学形あるいは結合型および体組織と体液中の存在位置に応じて，様々な機能をもっている．その中でも特徴的な例としてIとCoが挙げられる．これらは大変ユニークであり，それぞれの元素がもつ独自の機能がそれらにより構成される単一の化合物，チロキシン(トリヨードチロニン)やビタミンB_{12}(シアノコバラミン)の機能そのものを反映している．すなわち，チロキシンやビタミンB_{12}の様々な代謝過程への関与はIやCoの関与そのものということになる．

組織の機能上および構造上の完全さを保ち，生命ならびに健康を維持するためには，微量元素の機能形態や特有の濃度はその至適範囲を維持しなければならない．特定の微量元素が欠乏している，あるいは過剰に含まれている，あるいはバランスが失われている食餌を長期間続けて摂取すると，体組織あるいは体液中のその元素の機能形態，活性あるいは濃度の変化を誘発し，許容しうる限界値から外れてしまうことになる．このような状況のもとでは，生化学的な欠陥が生じ，生理機能に影響が現れ，構造上の異常が起こるが，その様相は元素の違い，食餌中の欠乏や毒性の程度と持続時間，年齢，性別などによって異なる．

個々の微量元素の代謝や生理的機能の詳細については，以下の各論に委ねるが，生理的機能については，上述のように，ヒトにおける必須元素は多量元素，少量元素，微量元素を合わせると20元素にもなり，それぞれの元素が独自の機能を発揮し，生命の維持，生体の発育・成長，正常な生理機能には不可欠の元素として重要な役割を演じている[1-14]．ヒト必須微量元素の主な生命機能について，**表2**にまとめたので，参照されたい．

3. 微量元素の代謝

1) 微量元素の吸収，体内分布

代謝については，吸収，体内での分布，排泄などの面から考察されている．その中で，微量元素の吸収は，宿主側の年齢，健康状態，胃腸管内の状態，摂取あるいは投与された元素(あるいは食餌中の元素)の化学形態，食餌中に共存する吸収修飾因子などにより大きく影響を受ける．吸収部位の大半は胃腸管からの吸収であるが，Zn，Fe，Cuなどでは小腸，特に十二指腸である．しかし，それぞれの微量元素の吸収機構についてはZn，FeやCuなどの一部の主な元素を除き，ほとんど解明されていない[1-7]．

表2 ヒト必須微量元素の主な生命機能

元素	主な生命機能
Zn	小腸(主に十二指腸と空腸)から吸収される．小腸上皮細胞に取り込まれたZnは，局在するシステイン含有蛋白質と結合し，細胞内へ輸送される．ヒトの細胞では，このZn輸送蛋白質としてhZIP，hZIP2，hZIP3の存在が知られており，エネルギー依存的に細胞内へZnが吸収される．体内のZn量は2.5 g/70 kg程度であり，その50％程度が血液中に，30％程度が各臓器に，残りの20％程度が皮膚に含まれる．臓器中では，前立腺に最も高濃度に存在する[13]．濃度降順に，骨，腎，筋，肝，心臓，消化管，脳，睾丸，卵巣．脳には体内Zn総量の約1.5％が存在し，特に海馬に多含される[8]．300種以上の酵素，サイトカイン，ホルモンなどの活性中心にあり，脳神経系[8]，免疫系[9-12]，内分泌系，消化器系，循環器系，栄養代謝系など様々な領域の細胞内代謝や細胞応答に関与するそれぞれの活性化機構やシグナル伝達機構を調節する．標的酵素：アルカリホスファターゼ，ポリメラーゼ，ペプチダーゼ，スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)．生体内存在形：腸壁内ではアルカリホスファターゼ，メタロチオネインと，その後の血漿中ではアルブミン，マクログロブリン，アミノ酸，フィブリノーゲンなどと結合．摂取されたZnは大部分糞便として排泄されるが，大半は未吸収のものである．体内のZnは主に膵液を経て小腸へ排泄される．
Fe	大部分のFeはタンパク質と結合して存在し，その約65％がヘモグロビンとして，約15-30％がフェリチン，ヘモシデリンとして，約5％が筋肉中にミオグロビンとして存在．酸素貯蔵，酸素運搬，電子伝達，生体エネルギー生成などの生命機能の維持に関わるヘムタンパク質に必須．細胞内代謝や細胞応答に関与する種々の酵素，サイトカイン，ホルモンなどの活性中心として活性化機構やシグナル伝達機構に重要．SOD，カタラーゼなどの抗酸化酵素の構成成分．
Cu	主として胃腸管から吸収される．Cuの代謝における主要臓器は肝臓であり，主要代謝経路は胆汁系である．胃腸管膜を通過したCuは血清アルブミンと結合し，肝，腎へ輸送され，肝，腎でセルロプラスミンに取り込まれ，再び血漿中に含まれて各組織へ運ばれる．排泄：肝臓に達したCuは胆汁中に分泌され，胆管経路を経て糞中に排泄される．肝，腎に高濃度に存在するが，臓器特異性はない．Cuイオンは各種の酸化還元酵素の補因子として種々の生理作用に機能．酸素運搬，電子伝達などの生命機能の維持に関わるCu酵素の活性化機構に関与．
Mn	MnはトランスフェリンとMnは結合し，血液循環により速やかに各臓器へ輸送され，肝臓を経由して胆汁に移行し，ほとんど全部が腸管壁より糞便に排泄．肝，腎，脳下垂体，甲状腺，副腎，膵臓などに多含．細胞内でのMnはミトコンドリアに局在．糖新生過程のピルビン酸カルボキシラーゼ，骨形成時のプロテオグリカン合成に重要なグルコシルトランスフェラーゼ，抗酸化作用をもつSODなどの金属酵素の補欠因子として機能．CaやPによるMn代謝(吸収，貯留)の妨害[14]．
Se	摂取したSeの体内動態はSeの栄養状態により変化する．Se充足状態では肝，腎に蓄積した後，速やかに排泄．Se欠乏状態では精巣，甲状腺など内分泌器官に優先的に分布．生体内に吸収されたSe化合物は最終的にセレナイドに代謝され，Se含有タンパク質に取り込まれ，セレノシステインとして存在．Seはグルタチオンペルオキシダーゼやチオレドキシン還元酵素などの抗酸化酵素，あるいは甲状腺ホルモン(チロキシン)の代謝(T_4からT_3に変換する)に必要な脱ヨード化酵素の構成成分．
Co	Co^{2+}またはCo^{3+}の状態で腸管から吸収され，様々な組織に分布するが，肝，腎，骨に比較的多含．ビタミンB_{12}(シアノコバラミン)として神経組織の健康維持，赤血球や核酸の合成に必要．
Cr	小腸から吸収されたCr^{6+}は赤血球膜を通過し，赤血球内でCr^{3+}に還元されてヘモグロビンと結合．Cr^{3+}は赤血球膜を通過できず，血漿中のアルブミンやトランスフェリンと結合し，主要な代謝臓器である肝，腎へ運搬される．ヒトでは60-70％がアルブミン，30-40％がトランスフェリンと結合．生理的役割は糖代謝(Cr含有耐糖因子)，コレステロール代謝，結合組織代謝(コラーゲン形成のcross-linking)，タンパク質代謝などへの関与．体内分布は人種，地域差，年齢差，食習慣，環境汚染により変動．出生時，肝，腎，肺，心臓に多含するが，加齢とともに減少．
Mo	モリブデートイオン(MoO_4^{2-})の形で吸収され，直ちに血中に入り，1日で尿に排泄．肝，腎，脾，肺，脳，筋肉に存在．体内Moのほとんどはアミノ酸代謝酵素，核酸代謝酵素，硫酸代謝酵素などの酵素の活性中心として存在．糖質や脂質の代謝を助け，貧血を予防．肝に多含のアルデヒド酸化酵素，亜硫酸酸化酵素，キサンチン酸化酵素などの活性中心でもある．Cuと拮抗(SO_4^{2-}とMoによるCu代謝の妨害)．
I	摂取されたIイオンは甲状腺，唾液腺，胃腺で濃縮され，血液中のプールから毎日摂取量の20％(70-80 μg)のIイオンが甲状腺に取り込まれる．甲状腺内に取り込まれたIイオンはチロシン分子と結合し，ほとんどがヨードチロニンの形で存在する．健常人甲状腺に存在するヨウ化物の割合はモノヨードチロシン(MID)が23％，ジヨードチロシン(DIT)が33％，チロキシン(T_4)が35％，3,5,5′-トリヨードチロニン(T_3)が7％である．T_3，T_4とも甲状腺ホルモンの作用をもつが，遊離型のT_3のほうが3-5倍活性が強い．甲状腺の生理は独自の作用をもつIイオンの代謝・生理そのものである．成人のIの体内総量は20 mgであり，この80％が甲状腺にあり(他の組織濃度の約1万倍)，ついで肝，肺，卵巣，血液，筋肉に存在．酸素消費・熱産生の増加，アドレナリンの作用増強，成長ホルモンの合成促進，神経細胞の分泌成熟を誘導，水代謝の維持，脳下垂体TSHの分泌抑制などの生理機能あり．

微量元素の体内での分布については，個々の元素において標的臓器が異なり，それぞれ特徴ある体内分布を示す．例えば，吸収されたZnは，様々な組織にそれぞれ異なった速度で取り込まれる．これは組織ごとにZnの交替度が異なることを示している．Znの集積速度および交替度の最も速いのは，膵，肝，腎，脾臓である．骨や中枢神経系へのZnの取り込みは比較的遅いが，いったん取り込まれると強固に結合して長期間滞留する．臓器中，Zn濃度の最も高いのは前立腺であり，降順に，骨，腎，筋，肝，心臓，消化管，脳，睾丸，卵巣である．Znの代謝経路の特異性は，注射によるZn供給や正常なZn吸収の妨害によりZnホメオスタシスが容易に撹乱されることである．すなわち，Znの吸収や排泄の場で作用しているZn代謝の恒常的制御は，吸収と排泄の両機構が一緒に機能している場合にのみ作動するといえる[1-14]．

吸収されたFeの大部分は，種々の代謝経路を経て体内へ連続的に分布していく．それらの経路の中で，血漿-赤血球-老いた赤血球-血漿の経路が最も大きな割合を占める．すなわち，消化管から吸収された血中のFeはトランスフェリンと結合し，血液循環により各臓器へ輸送される．組織内分布としては，約65％がヘモグロビンとして存在しているので，造血に関係ある臓器に多い[1-7]．

Cuの代謝における主要臓器は肝臓であり，主要代謝経路は胆汁系である．すなわち，腸から吸収され血液に入ったCuは血清アルブミンと結合し，Cu-アルブミンの血清貯留を作り，肝，腎へ輸送された後，それらの臓器でセルロプラスミンに取り込まれ，再び血漿中に含まれて各組織へ広く分布するが，主要臓器である肝臓に達したCuは，ミトコンドリア，ミクロゾーム，核，可溶性分画に取り込まれる．肝臓中のCuは胆汁中に分泌され，胆管経路を経て排泄され，腸内物質のところに戻る．組織内分布としては，肝，腎に多いが，臓器特異性はない[1-7]．

また，吸収されたMnはトランスフェリンと結合し，血液循環により速やかに各臓器へ輸送される．体循環に入ったMnは特に肝臓へ多く取り込まれ，すぐに肝臓を経由して胆汁に出現し，ほとんど全部が腸管壁より糞便に排泄されるが，その過程でごく一部が組織の間で再配分される．血液からの消失と肝臓への取り込みの動的パターンが同じであることから，体内のMnの大部分は動的な，非常に流動的な状態にあり，血液中のMnと肝臓のミトコンドリアのMnは急速に平衡に達することがわかる．組織内分布としては，肝，腎，脳下垂体，甲状腺，副腎，膵臓などに多く含まれる．細胞内でのMnはミトコンドリアに局在し，ミトコンドリアでの交替度が高いが核での交替度は低い[1-7,14]．

最近，微量元素の輸送に関わる蛋白質の存在が明らかとなり，微量元素の細胞内における詳細な調節機構が明らかとなってきている．例えば，ZnやCuに対するアルブミン，Cuに対するセルロプラスミン，Feに対するトランスフェリンなどは血液循環により各臓器へ金属を輸送する金属輸送蛋白質であり，微量元素の恒常性を維持する生体機能分子としてよく知られている．そして，細胞内外における輸送蛋白質としては，Znに対する9種類のZnトランスポーターファミリー(ZnT family)や14種類のZipファミリー，Cuに対するCuトランスポーター(Ctr1)，Atox1-ATP7/ATP7B，CCS-Cu/Zn SOD，Cox17-CCO，Feに対するトランスフェリン-トランスフェリンレセプター(Tf-TfR)，DMT1，ferroportin 1などの存在が見いだされている[1,2,6]．詳細については，本特集内の他稿を参照されたい．

2）微量元素の排泄

微量元素の排泄については，個々の元素によって異なり，それぞれ特徴ある排泄を示す．例えば，摂取されたZnは大部分糞便として体外に排泄される．糞中のZnは大部分未吸収の食餌中のZnで，体内分泌に由来するZnはわずかである．体内のZnは主に膵液を経て小腸へ排泄される．また，ごく少量のZnが胆汁，盲腸および結腸中に分泌される．尿中への排泄は極めて少ない[1-7]．

Feの尿や糞中に現れる量は極めて少なく，

体がFeを排出する能力には限界がある．糞中に排泄されたFeのほとんどは吸収されなかった食物中のFeである．真の排泄Feは，剥離した細胞および胆汁に由来するものであり，胆汁中に存在するFeは主としてヘモグロビンの分解によるものである．また，尿や糞からのFeの排泄に加えて汗や毛，爪，皮膚からも連続的にFeが失われる[1-7]．

摂取されたCuの多くは肝臓から胆汁系を経由し，糞中に現れる．このほとんどは通常吸収されなかったCuである．また，ごく少量のCuが直接血漿から尿中に，あるいは腸壁を通じて排泄される．肝臓-胆汁中分泌-胆管経路-腸管を経由する胆汁系排泄がCuの主要排泄経路である[1-7]．

摂取されたMnはすぐに胆汁に出現し，数種の経路をたどり，ほとんど全部が腸管壁より糞便に排泄される．この排泄調節が，吸収調節よりも，Mn濃度を調節する有効な機構として働き，恒常性を保っている．すなわち，胆汁がMnの主要排泄経路であり，主要な調節機構である．胆管経路阻害などでMnの腸肝循環が過負荷で飽和した場合は，その調節手段および排泄過程として膵液からの排泄が増大する．健常時の尿中への排泄は非常にわずかである[1-7,14]．個々の微量元素の代謝や生命機能の詳細については，他稿の各論を参照されたい．

4. 微量元素の機能と疾患

微量元素はそれぞれがもつ機能に従って一定の元素バランスを保ち，正常な生命機能を発揮しているが，そのバランスが破綻するとそれぞれ特有の疾患を誘発する．

Znホメオスタシスの撹乱，特にZn欠乏は細胞内代謝や細胞応答に関与するそれぞれの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して脳神経系，免疫系，内分泌系，消化器系，循環器系，栄養代謝系など様々な領域の機能障害を誘発し，さらに味覚障害，嗅覚障害[8]，皮膚障害，毛髪の脱落，成長障害，免疫機能障害[9-12]，記憶学習障害[8]などの脳神経機能障害，種々の性ホルモン分泌障害などの生殖障害[13]などを誘発する．先天性の欠乏症としては先天性腸性肢端皮膚炎などが挙げられる．

Fe欠乏は，貧血，疲労感，倦怠感，舌・口腔・胃・爪・毛髪などの組織異常，小児では食欲不振，発育不良を誘発する．Fe過剰では，ヘモシデローシスはFe貯蔵蛋白質のヘモシデリンが組織沈着するが機能障害はなく，一方，ヘモクロマトーシスは肝臓，膵臓，心臓，下垂体，性腺の臓器細胞にFe沈着を生じ，臓器障害を起こす．特にFe過剰は，酸化ストレスの系でフェントン反応などにより活性酸素生成を促進し，発がん促進に働く．

Cu欠乏は，セルロプラスミン，チトクロムC酸化酵素，リシル酸化酵素，チロシナーゼの活性低下を誘発し，貧血，心臓や動脈異常，脳神経障害や色素異常を引き起こす．先天性の欠乏症としてメンケス病があり，毛，骨，眼，血管などの異常，痙攣，筋肉緊張力の低下，知能や身体発育の遅延などをきたす．これは，ゴルジ体膜上にあるCu輸送蛋白質(copper transporting P-type ATPase)の遺伝子異常で，Cuの吸収阻害や輸送障害による細胞内Cuの欠乏，腎へのCu蓄積が要因とされる．Cu過剰では，急性的には嘔吐，下痢，上腹部痛，重症になると溶血性貧血や循環虚脱を起こし死亡することもある．臓器でのCu沈着は肺での肉芽腫形成，線維化や肝臓での肝炎，肝硬変を誘発する．遺伝性Cu代謝異常として，組織にCuが沈着し，種々の障害を誘発するウイルソン病がある．

Mn欠乏は，骨格異常，成長障害，耐糖能障害，脂質代謝異常，生殖機能の障害および低下，皮膚代謝異常，胎児期の内耳発育異常による失聴，新生児の運動失調などを誘発する[14]．Mn過剰では，Mn鉱での経気道的Mn粉塵汚染によるMn肺炎やパーキンソン氏様中枢神経障害，性欲減退，発語障害などがみられる．その他，通常食事の経口摂取では中毒はまれであるが，飲用水のMn汚染や透析由来のMn曝露による膵臓炎発症などの事例がある．また，長期間施行の静脈・経腸栄養時に発生する医原性のMn欠乏症および過剰症がある．

以下，他のヒト必須微量元素を含めて，元素

表3 ヒト必須微量元素の機能と疾患

元素	主な元素機能と疾患
Zn	Znホメオスタシスの撹乱，特にZn欠乏は細胞内代謝や細胞応答に関与するそれぞれの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して脳神経系，免疫系，内分泌系，消化器系，循環器系，栄養代謝系など様々な領域の機能障害を誘発，味覚障害，嗅覚障害[8]，皮膚障害，毛髪の脱落，成長障害，免疫機能障害[9-12]，記憶学習障害[8]などの脳神経機能障害，種々の性ホルモン分泌障害などの生殖障害[13]などを誘発．先天性の欠乏症として先天性腸性肢端皮膚炎あり．Zn過剰では，経口毒性は低く，1日600mgを4カ月摂取で影響なしとする報告や1日150mg以上の摂取で中毒症状発生とする報告もある．現在の日本食事摂取基準(2015年版)では18人の米国女性(25-40歳)によるZnサプリメント50mg/日の12週間継続使用実験から，赤血球SOD活性低下などの知見に基づき，最低健康障害発現量を60mg/日とし，耐用上限値を0.66mg/kg体重/日としている．ちなみに，著者らの細胞下レベルの実験では，細胞内生理的濃度は10^{-8}-10^{-5}Mである．標的酵素：アルカリホスファターゼ，ポリメラーゼ，ペプチダーゼ，SOD．詳細は他の各論を参照されたい．
Fe	Fe欠乏は，貧血，疲労感，倦怠感，舌・口腔・胃・爪・毛髪などの組織異常，小児では食欲不振，発育不良を誘発．Fe過剰では，ヘモシデローシスはFe貯蔵蛋白質のヘモシデリンが組織沈着するが機能障害はなく，一方，ヘモクロマトーシスは肝臓，膵臓，心臓，下垂体，性腺の臓器細胞にFe沈着を生じ，臓器障害を起こす．特にFe過剰は，酸化ストレスの系でフェントン反応などにより活性酸素生成を促進し，発がん促進．詳細は他の各論を参照されたい．
Cu	Cu欠乏は，セルロプラスミン，チトクロムC酸化酵素，リシル酸化酵素，チロシナーゼの活性低下を誘発し，貧血，心臓や動脈異常，脳神経障害や色素異常を引き起こす．先天性の欠乏症としてメンケス病があり，毛，骨，眼，血管などの異常，痙攣，筋肉緊張力の低下，知能や身体発育の遅延などをきたす．ゴルジ体膜上にあるCu輸送蛋白質(copper transporting P-type ATPase)の遺伝子異常で，Cuの吸収阻害や輸送障害による細胞内Cuの欠乏，腎へのCu蓄積が要因．Cu過剰では，急性的には嘔吐，下痢，上腹部痛，重症になると溶血性貧血や循環虚脱を起こし死亡．臓器でのCu沈着は肺での肉芽腫形成，線維化や肝臓での肝炎，肝硬変を誘発．遺伝性Cu代謝異常として，組織にCuが沈着し，種々の障害を誘発するウイルソン病がある．詳細は他の各論を参照されたい．
Mn	Mn欠乏は，骨格異常，成長障害，耐糖能障害，脂質代謝異常，生殖機能の障害および低下，皮膚代謝異常，胎児期の内耳発育異常による失聴，新生児の運動失調などを誘発[14]．Mn過剰では，Mn鉱での経気道的Mn粉塵汚染によるMn肺炎やパーキンソン氏様中枢神経障害，性欲減退，発語障害などがみられる．その他，通常食事の経口摂取では中毒はまれであるが，飲用水のMn汚染や透析由来のMn曝露による膵臓炎発症などの事例がある．また，長期間施行の静脈・経腸栄養時に発生する医原性のMn欠乏症および過剰症がある．詳細は他の各論を参照されたい．
Se	Se欠乏は心筋症を誘発(中国・克山病)．ほかに，長期間施行の静脈・経腸栄養時に発生する医原性のSe欠乏症．下肢の筋肉痛，心電図異常，爪の白色化などの症状あり．Se欠乏によるグルタチオンペルオキシダーゼなど抗酸化酵素活性の低下によるフェントン反応を介する活性酸素生成の亢進と細胞毒性や動脈硬化．Se過剰は神経症状，胃腸障害，成長障害，爪の変色と脱落，脱毛などの症状を誘発(中国・湖北省)．詳細は他の各論を参照されたい．
Co	Co欠乏は悪性貧血，メチルマロン酸尿，食欲減退(くわず病)，体重減少などを誘発．悪性貧血では赤血球減少，巨大赤芽球出現．Co過剰は，多血病，甲状腺腫などを誘発．経口中毒では，下痢，後肢麻痺，血圧・体温低下，臓器うっ血，出血，腎臓・膵臓の変性．
Cr	Cr欠乏は耐糖能異常，成長障害，短命，脂質・蛋白質代謝異常，角膜疾患，動脈硬化などを誘発．体内分布は人種，地域差，年齢差，食習慣，環境汚染により変動．出生時，肝，腎，肺，心臓に多含するが，加齢とともに減少．
Mo	Mo欠乏は息切れ，速い心拍数，悪心，嘔吐，方向感覚の喪失，昏睡などの症状を誘発．食事からの欠乏はない．Cuと拮抗(SO_4^{2-}とMoによるCu代謝の妨害)．Mo過剰は，Cu欠乏症を誘発し，貧血，動脈硬化，心筋梗塞の原因となる．
I	I欠乏は胎児・新生児期のクレチン病，幼児期の群生機能低下症，成人の粘液水腫(動作遅延，皮膚乾燥)，コロイド甲状腺腫，地方病性甲状腺腫などを誘発．甲状腺ホルモン欠乏としては，基礎代謝低下，成長障害を誘発．分泌過剰では，甲状腺機能亢進症発症，甲状腺ホルモン血中増大によりバセドー病(グレーブス病)，プランマー病を発症．基礎代謝の亢進，手指のふるえなどの症状を呈す．詳細は他の各論を参照されたい．

の機能と疾患について，**表3**に簡単にまとめたので，参照されたい．また，個々の微量元素の機能と疾患の詳細については，他稿の各論を参照されたい．

■文　献

1) 荒川泰昭ほか：微量元素の代謝と生理的機能(総論). 臨床検査 **53**(2)：149-153, 2009.
2) ミネラルの科学と最新応用技術, シーエムシー出版, 2007.
3) Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed(ed by Underwood EJ), Academic Press, New York, 1971.
4) 日本化学会(訳編)：微量元素―栄養と毒性―, 丸善, 1975.
5) ミネラルの事典, 朝倉書店, 2003.
6) 生命元素事典, オーム社, 2006.
7) 特集 日常臨床で知っておきたい微量元素の知識. 治療 **88**(7)：2006.
8) 荒川泰昭：「脳の機能と微量金属」―記憶・学習と亜鉛―(講義). ぶんせき **258**(6)：428-435, 1996.
9) 荒川泰昭ほか：微量元素と免疫機能. 臨床検査 **53**(2)：191-196, 2009.
10) 荒川泰昭：金属による胸腺免疫の病的老化. Biomed Res Trace Elements **14**(4)：249-258, 2003.
11) 荒川泰昭：アレルギーと微量元素. 生命元素事典, p266-268, オーム社, 2006.
12) 荒川泰昭：癌免疫と微量元素. Biomed Res Trace Elements **15**(4)：317-325, 2004.
13) 荒川泰昭, 栗山孝雄：生殖と亜鉛. ビタミン **82**(10)：539-542, 2008.
14) 荒川泰昭：マンガン. ミネラルの事典, 朝倉書店, 2003.