

ニュートリションデリバリーシステム — 食品への鉄強化の新しい概念 —

レカ ラジュ ジュネジャ, 坂 口 騰

(太陽化学株式会社NF事業部*)

Nutrition Delivery System **— A New Concept of Iron Fortification in Foods —**

Dr. Lekh Raj JUNEJA, Noboru SAKAGUCHI

Nutritional Foods Division

Taiyo Kagaku Co., Ltd. Japan

We have developed "Nutrition Delivery System (NDS)" using emulsion technology to deliver minerals, vitamins and other nutrients in a certain place under a certain condition. Using NDS, it has become possible to fortify foods with nutrients having merits of stability, taste, safety and bioavailability.

For example, many iron sources that exhibit the best bioavailability adversely affect food quality by accelerating lipid oxidation or by producing an unfavorable color or flavor. Compatible and nonreactive iron compounds are needed for fortification of foods because it has less of an "iron taste" compared to soluble iron. However, due to its insolubility precipitation of the iron prevents fortification in large amounts.

We prepared a superdispersed Fe (SDFe:SunActive Fe™) ferric pyrophosphate, which disperses insoluble iron in liquid formulations and produces no precipitation. SDFe masks disagreeable flavor of iron without affecting the flavor of the final product.

SDFe is stable under the condition of heating and high salt concentration. The particle size of SDFe measured was found to show a sharp distribution size (average $0.5\mu\text{m}$), which is several folds smaller than ferric pyrophosphate.

SD male rats were orally administrated with various iron sources at 2 mg/kg as iron per body weight. Total amount of the concentration of the serum iron after 8–12 h was $909\mu\text{g/dl}$ in the control (water) group, $1573\mu\text{g/dl}$ in ferric pyrophosphate group, $2001\mu\text{g/dl}$ in ferrous sulfate group, $2108\mu\text{g/dl}$ in sodium ferrous citrate group, $2294\mu\text{g/dl}$ in heme iron group and $2839\mu\text{g/dl}$ in SDFe group. Hemoglobin Regeneration Efficiency and Relative Biological Values were the highest with diets containing SDFe as compared to other iron sources. SDFe did not show any toxic effect on the gastrointestinal system as compared to other iron sources.

Many iron fortified products like milk, yogurt, and beverages including sports drinks have been launched in Japanese market and abroad. Similar formulations have been prepared of calcium and magnesium salts, vitamins and polyunsaturated fatty acids.

*所在地：三重県四日市市赤堀新町9-5 (〒510-0825)

本稿は第19回微量栄養素研究会シンポジウムにおいて行われた特別講演の内容をとりまとめたものである。

1. はじめに

「食」という文字は、「人を良くする」と書く。「過食」は、食べ過ぎによって、また、「絶食」は、食を絶つことによって「人を良くする」のを妨げている。また、「食」は医食同源と言うに、継続して、バランスよく、美味しく、適量を食べることによって無意識に病気を予防し、「人を良くする」ことにつながっている。

先進国では、ジャンクフードやインスタント食品の普及、偏食やダイエット等による食事のアンバランスによって、カルシウム、鉄、食物繊維、ビタミン類の栄養素が不足しがちである。これらの栄養素を補う為にカプセル、錠剤やドリンク剤などの栄養補助食品が普及している。しかし、毎日毎日何種類も摂るのは面倒である、のどに詰まる、薬みたくいである、子供に飲ませるには抵抗がある等の問題がある。従って我々が日常食する加工食品にこれらの栄養素が配合されていれば便利である。しかし、加工食品へこれらの栄養素を添加する場合、加工食品中での分離、沈殿などの^{1,2)}、安定性に加えて、食品の風味³⁾や色合いが変化⁴⁾するという問題がある。特に、栄養素の中でも鉄はこのような問題が多い。

WHOの飢餓報告によると、鉄、ビタミンA及びヨードが世界三大欠乏栄養素であり、鉄欠乏は20億人、ビタミンA欠乏は2億5000万人の子供、ヨード欠乏は8億人と言われている。特に鉄欠乏性貧血は、発展途上国における0-4歳児の貧血の約80%、学童と女性の50%、男性の20%、工業国の全貧血患者の90%と報告されている⁵⁾。

厚生労働省から発表された平成11年度の日本国民栄養調査によると⁶⁾、成人女性の場合、鉄の充足率が90%を下回っており、国内でも鉄不足が深刻化している。

鉄欠乏性貧血の主な症状には、酸素が全身に運搬される能力が低下する為、運動、認知及び学習能力の低下^{7,8)}、疲労、衰弱、頭痛、耳鳴り、息切れ、めまい、倦怠感、注意散漫⁹⁾、感染症に対する抵抗力の低下¹⁰⁾、重篤な妊娠合併症などがある¹¹⁾。

このように鉄は、最も不足し、鉄欠乏性貧血による数多くの弊害を生じる栄養素であり、かつ加工食品に配合した場合にも、もっとも不安定で、食品の風味や色合いをそこねる栄養素である。

水溶性の鉄素材は、優れた生体利用効率を示すが、食品に対して色または風味の変化を引き起こし、さらには過剰摂取により胃障害の心配も懸念される。一方、不溶性の鉄素材は、食品への影響や人体への障害は少ないが、生体利用効率は低い。このように鉄素材でも一長一短があり、「鉄味」がより少なく食品成分と反応しないそして吸収性の良い鉄素材が望まれていた。我々は、鉄素材において、これらの問題を解決すべく研究を進め、超分散微粒子ピロリン酸第二鉄製剤「サンアクティブFe:SDFe」を開発したので、その研究の一端をここに紹介する。

2. SDFeの特徴

SDFeは、食品添加物として認められている乳化剤とピロリン酸第二鉄を当社の乳化技術で製剤化したものであり、水溶性の鉄素材と不溶性の鉄素材の長所を兼ね備えた下記のような特長を有している。

- 水に良く分散する。
- 鉄独特の味がない。
- 黄褐色に変化しない。
- 鉄の吸収性が高い。
- 消化管中で鉄の徐放性効果がある。
- 胃腸（消化管）への傷害（副作用）がない。

3. SDFeの物理学的特性と加工安定性

次にSDFeの物性、安定性及び官能試験について述べる。

1) 物性及び粒度分布

SDFeの溶液は図1に示すような白色の乳液で、長期間安定な分散状態を呈している。一方、市販のピロリン酸第二

鉄（ピロリン酸鉄）粉末を水に分散させたものは、数分以内にピロリン酸鉄の沈殿を生じる。この安定な分散は、図2のHelos Sympatec社製のレーザー回折散乱粒度分布計による粒度分布で示されるように、ピロリン酸鉄はブロードな粒度分布を示したのに対し、SDFeはピロリン酸鉄より数段小さい粒子径で、 $0.5\ \mu\text{m}$ 付近をピークとするシャープな粒度分布に由来すると推測する。

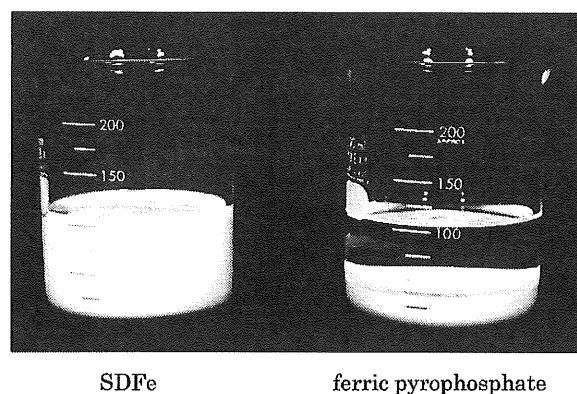


Fig. 1 Solubility of SDFe and ferric pyrophosphate solution containing iron content 12 mg/g.

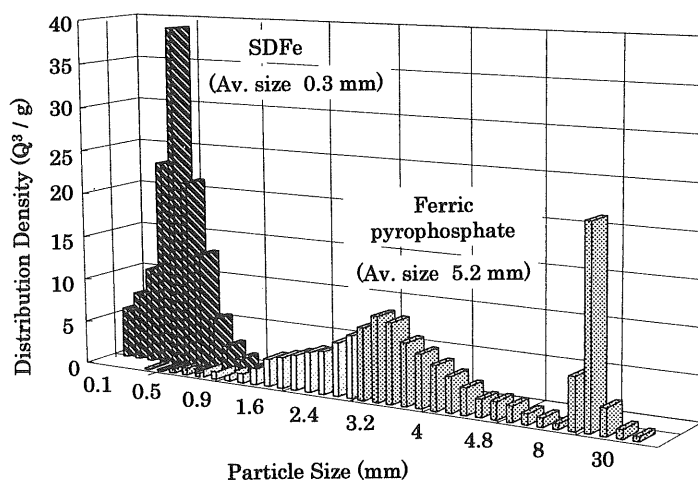


Fig. 2 Particle Size Distribution of SunActive Fe and ferric pyrophosphate The particle size distribution of SunActive Fe and ferric pyrophosphate was measured by using laser diffraction particle counter after supersonic wave for 2 min.

2) 安定性

図3は水100ml中に鉄として5mgになるようにSDFe、クエン酸第一鉄ナトリウム（クエン酸鉄Na）、硫酸第一鉄（硫酸鉄）、ピロリン酸鉄をそれぞれ溶解させた写真である。SDFeを添加した溶液では 40°C で3ヶ月間保存しても、沈殿も認めらず、ほぼ無色透明の溶液であった。一方、他の鉄剤を添加した溶液は2日以内に沈殿を生じたり、溶液が黄褐色化した。

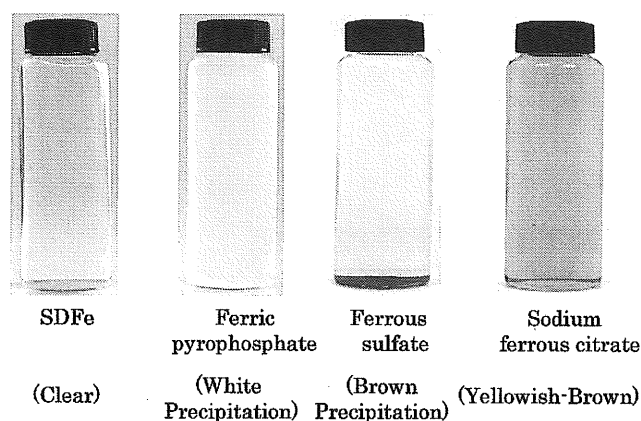


Fig. 3 Stability of iron solutions containing iron content 5 mg/100ml. The storage period was 3 months for SDFe and 2 days for others.

図4は1%の鉄を添加した時のアスコルビン酸の経時的な残存率を示したものである。他の鉄剤添加に比べてSDFe添加のアスコルビン酸の残存率は高い値を維持した。さらに、砂糖や食塩への鉄剤添加においてもSDFe添加ではほとんど変色は認められなかったが、クエン酸鉄Na及び硫酸鉄添加では、一日以内に砂糖と食塩は褐色に変色し、SDFeは、他の鉄剤に比べて食品素材に影響を与えにくいことがわかった。

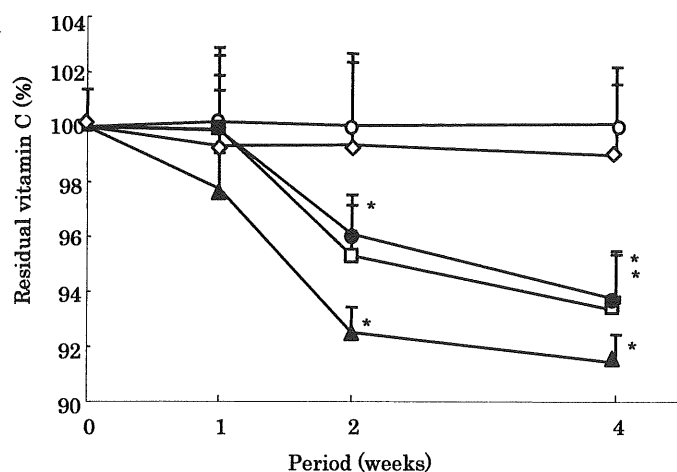


Fig. 4 Stability of vitamin C with SDFe (◇), ferric pyrophosphate (□), sodium ferrous citrate (●), ferrous sulfate (▲) as iron content 1 g/100g and control (○).

* Significantly different from Control (P<0.05).

3) 官能試験

表1は、5%果糖ブドウ糖溶液100ml中に5mgの鉄を添加した飲料を用いて10名のパネラーによる官能検査の結果である。SDFe添加群は、ほとんど鉄風味を感じなかったとの評価であった。一方、クエン酸第一鉄ナトリウムや硫酸第一鉄添加群は強く鉄風味を感じるという結果であった。

Table 1 Sensory Evaluation

Iron sources	Evaluation
SDFe	1.2 ± 0.4
Ferric pyrophosphate	1.6 ± 0.6
Sodium ferrous citrate	2.7 ± 0.5
Ferrous sulfate	3.3 ± 0.4

Sample : 5% Glucose solution of 5 mg Fe / 100ml

Evaluation Method n = 10

0 : No odd flavor or taste 3 : Strong iron flavor and taste

1 : No iron flavor and taste 4 : Extremely strong iron flavor and taste

2 : Iron flavor and taste

4. SDFeの鉄吸収性

次にSDFeと種々の鉄素材についての鉄吸収性効果を3つの試験方法で確認したのでその内容について述べる。

1) 単回投与による血清鉄濃度の経時的変化

10週齢のSD系雄ラットを18時間絶食させた後、SDFe、硫酸鉄、クエン酸鉄Na、ピロリン酸鉄及び市販のヘム鉄をそれぞれ体重1 kg当たり2mg鉄/kg投与し、30分、1、2、4、及び8時間後に採血して血清中の鉄を測定した。図5に

示すようにSDFe投与群及びヘム鉄投与群は投与2時間後に最高血中濃度を示した後、SDFe投与群は、緩やかに減少し、8時間後も高い血清鉄濃度を維持した。しかし、ヘム鉄投与群は最高血中濃度を示した後、急激に減少した。一方、硫酸鉄、ピロリン鉄、及びクエン酸鉄Na投与群は鉄剤投与後30分～1時間で最高血中濃度を示したのち、急激に減少した。この結果より、SDFeの鉄吸収には、徐放性があることが確認された¹²⁾。

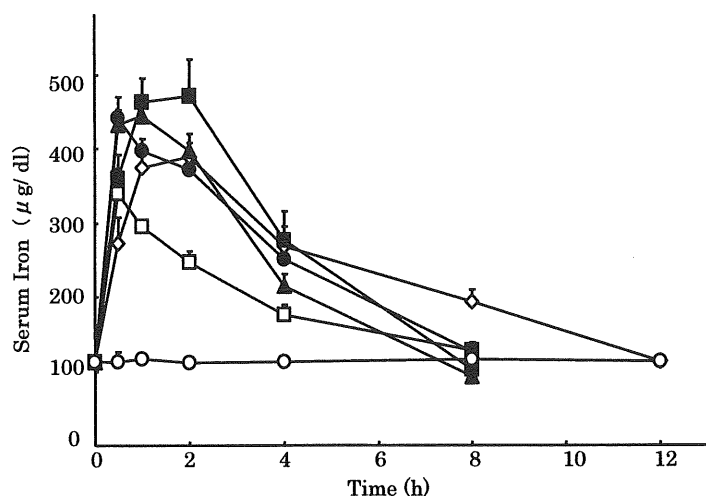


Fig. 5 Serum iron concentration curves after oral administration of SDFe (◇), ferric pyrophosphate (□), sodium ferrous citrate (●), ferrous sulfate (▲) and heme iron (■) in normal rat, and control received distilled water (○). Values are means for ten with their standard errors represented by vertical bars. Statistically significant differences between control and iron administration were observed each time ($P < 0.01$) following iron administration except for ferric pyrophosphate, sodium ferrous citrate and ferrous sulfate after 8h of iron administration.

図6は、鉄剤投与時から8時間後までの血清鉄濃度の総和を示した曲線下面積（AUC）である。水を投与した対象群では $909 \mu\text{g/dl}$ 、SDFe投与群では $2221 \mu\text{g/dl}$ でさらに、正常値まで血清鉄が減少した時間まで（鉄剤投与12時間後）では $2839 \mu\text{g/dl}$ となった。ピロリン酸鉄投与群は $1573 \mu\text{g/dl}$ 、硫酸鉄投与群は $2001 \mu\text{g/dl}$ 、クエン酸鉄Na投与群では $2108 \mu\text{g/dl}$ 、ヘム鉄投与群では $2294 \mu\text{g/dl}$ であり、SDFe投与群は高い鉄吸収性を示した。

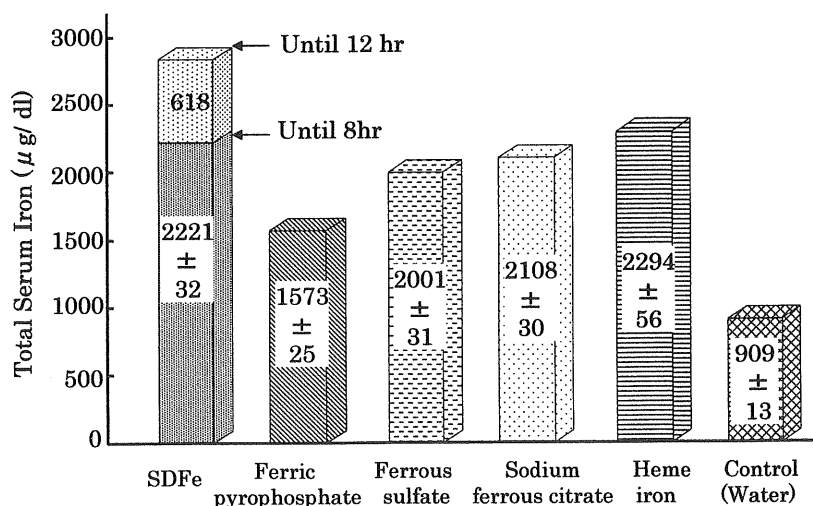


Fig. 6 Incremental Area Under the Curves following intake of iron of $2 \text{ mg Fe / kg body weight}$.

2) ヘモグロビン再生効率

次に4週齢のSD系雄ラットに鉄欠乏飼料を5週間与え、鉄欠乏性貧血状態にしたラットをSDFe、硫酸鉄、ピロリン酸鉄、またはクエン酸鉄Naを鉄欠乏飼料1kgあたりに鉄として35mgを配合した試験飼料で4週間飼育した。0, 4, 7, 11, 14, 18, 21及び28日目に尾静脈採血し、ヘモグロビン値を測定した。そして、吸収された鉄のヘモグロビン再生効率 (the hemoglobin regeneration efficiency : HRE) を Mahoney らの方法¹³⁾に従い以下の計算式によって求めた。

$$\text{HRE} = \frac{(\text{mg Hb-Fe})_{\text{final}} - (\text{mg Hb-Fe})_{\text{initial}}}{\text{mg Fe consumed}}$$

$$\begin{aligned} \text{mg Hb (hemoglobin) - Fe} &= \{\text{body weight (g)}\} \times \\ &\{\text{ml blood/g body weight (assumed to be 0.075 ml)}\} \times \\ &\{\text{g Hb/ml blood}\} \times \{\text{mg Fe/g Hb (assumed to be 3.35 mg)}\} \end{aligned}$$

図7に示すように試験期間中のHREの推移からSDFeは、ピロリン酸鉄より高い値を示し、硫酸鉄と同等以上の優れたヘモグロビン再生効果を示した。

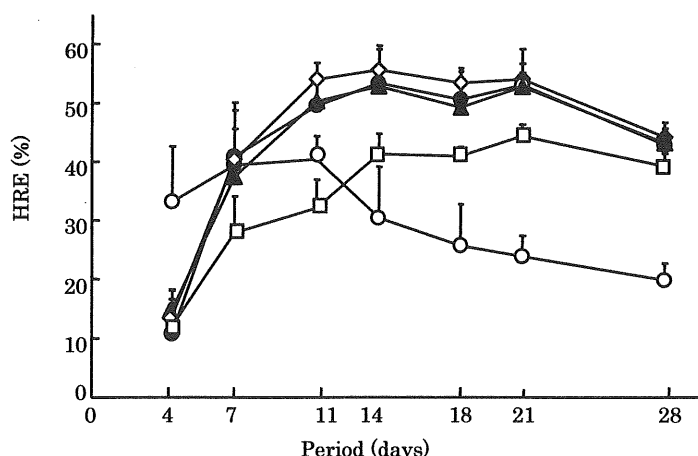


Fig. 7 Hemoglobin regeneration efficiency (HER) value by intake SDFe (◇), ferric pyrophosphate (□), sodium ferrous citrate (●), ferrous sulfate (▲) of as iron of 3.5 mg Fe/100g diet in iron deficient anemic rats and normal rats (○).

3) AOAC変法による相対的生物効率

4週齢のSDラットに鉄欠乏飼料を5週間与え、鉄欠乏性貧血状態にしたラットをSDFe、硫酸鉄またはピロリン酸鉄を鉄欠乏飼料1kgあたりに鉄として0, 6, 12, 18, 24mgを配合した試験飼料で2週間飼育した。試験開始前および終了後に尾静脈採血し、ヘモグロビン値を測定した。そして図8に示すように鉄摂取量に対するヘモグロビン増加量の直線の傾きを求め、硫酸鉄における直線の傾きに対するSDFeまたはピロリン酸鉄における直線の傾きより、相対的生物効率 (RBV : Relative Biological Value) を求めた。

RBVは、HurrellやCookらの研究者、FDA、ILSI及びカンザズ医科大学等の欧米の研究機関、ネスレ、P&G、ロシュ及びアボット等の欧米の大手企業が参加している International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG)¹⁴⁾が、推奨している Association of Official Analytical Chemists (AOAC) 法¹⁵⁾による鉄の bioavailability を評価する方法のひとつである。

それらの直線の傾きは硫酸鉄は0.26, SDFeは0.27, ピロリン酸鉄は0.15であった。そして、SDFeのRBVは1.04, ピロリン酸鉄は0.56であり、この方法でもSDFeは、硫酸鉄と同等の効果を示し、ピロリン酸鉄よりも優れていた。

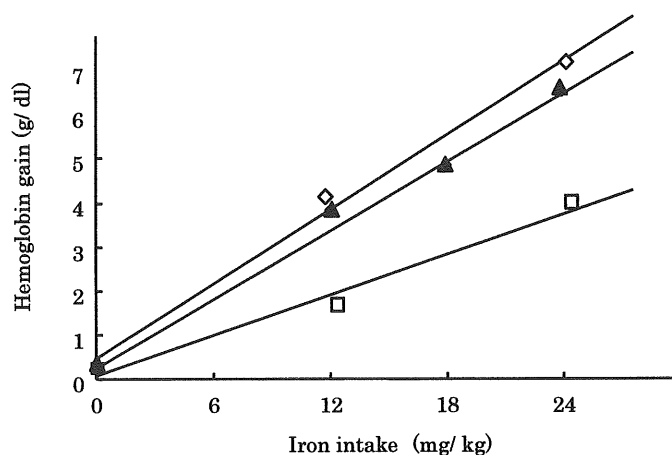


Fig. 8 Relative biological value of SDFe and other test iron sources (Modified AOAC method) by intake SDFe (◇), ferric pyrophosphate (□), sodium ferrous citrate (●), ferrous sulfate (▲) of as iron of 0, 12, 18 and 24 mg Fe/kg diet in iron deficient anemic rats.

5. SDFeの安全性

1) 胃耐容性（副作用）試験

10週齢のSD系雄ラットを48時間絶食させた後、30mg鉄/kg相当量のSDFe、硫酸鉄、クエン酸鉄Na、またはピロリン酸鉄を24時間以内に3回投与し、最終投与5時間後に胃を摘出して胃内部の状態をAdami法¹⁵⁾により評価した。表1に示すようにこの胃潰瘍形成の程度を示す胃耐容性の試験においてSDFe投与群では、胃の内部には全くの異常は認められなかった。一方、ピロリン酸鉄投与群では、上部に一部に出血帯が認められた。また、硫酸第一鉄投与群及びクエン酸鉄Na投与群では、潰瘍が認められるものがあつたが、SDFeは他の鉄素材に比較して消化器系に障害の少ない安全な鉄素材であることが示唆された。

Table 2 Gastric tolerance of SDFe and other test compounds

No.	SDFe	Ferric pyrophosphate	Ferrous sulfate	Sodium ferrous citrate
1	0	0	0	1
2	0	1	0	1
3	0	0	2	1
4	0	1	2	1
5	0	0	1	1
6	0	0	1	2
7	0	0	1	2
8	0	1	2	0
9	0	1	1	0
10	0	1	2	0
Mean ± S.E.	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.2	1.2 ± 0.3 *	0.8 ± 0.2 *

Dosage : 30 mg Iron / kg Rat Body Weight x 3 times in 24 hours

* Significantly different from SDF group (P < 0.05)

Ulceration Index by Adami Method

0 = No Lesions

1 = Hemorrhagic Suffusion

2 = 1-5 Small Ulcers (< 3mm diameter)

3 = Many Small Ulcers of 1 Large Ulcer

4 = Many Large Ulcers

5 = Perforated Ulcer

2) 急性毒性及び変異原生試験

ラットにおける経口投与でのSDFeの急性毒性 (LD50) は635mg鉄/kg以上であった。さらに、Ames試験による変異原性試験も陰性であり、SDFeは、安全性にも優れていることが確認された。

6. 貧血女性によるボランティア試験

ヘモグロビン値12g/dl以下の19～22才の女性にSDFeを添加した鉄強化低脂肪牛乳 (5mg/200 ml) を土、日曜日を除く74日間毎日摂取させたところ、図9に示すように試験終了後にはヘモグロビン値及びヘマトクリット値は正常域のレベルに回復し、少量のSDFeでも継続摂取により、鉄欠乏性貧血が改善した。

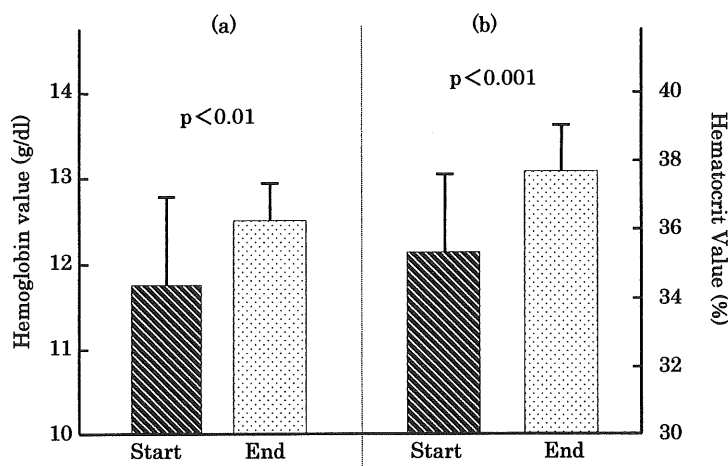


Fig. 9 Efficacy of intake of 290 mg SDFe as 3.5 mg Fe/day in low fat milk for 74 days in young females.

7. まとめ

SDFeは食品添加物として認められた乳化剤とピロリン酸鉄を当社の乳化剤技術で製剤化した鉄製剤である。SDFeは、鉄の低吸収性、副作用、鉄風味及び変色等の鉄由来の問題点を克服した、人にやさしい鉄補給剤であり、食品への鉄強化に最も最適な鉄素材と言える。

今回は鉄を中心に述べたが、カルシウム塩、マグネシウム塩、ビタミン製剤や多価不飽和脂肪酸においても優れた効果があることを確認している。

我々は、鉄をはじめとするミネラル類やビタミンの栄養素を「安定した状態で」、「美味しく」、「生体利用効率を高め」、かつ「身体に優しく」特定の部位で特定の条件下で作用させる供給システム「Nutrition Delivery System (NDS)」を確立した。さらに種々の栄養素等についての応用開発を進めており、このNDSが多少なりとも、バランスのとれた食生活改善に寄与できれば幸いと考える次第である。

参考文献

- 1) Hurrell, R. F. (1998) : Preventing iron deficiency through food fortification, Nutrition Reviews, 55 : 210.
- 2) Disler, P. B., Lynch, S. R., Chariton, R. W. (1975) : Studies on the fortification of cane sugar with iron and ascorbic acid. Br J Nutr 34 : 141.
- 3) Edmonson, L. F., Douglas, F. W., Avants, J. K. (1971) : Enrichment of pasteurized whole milk with iron. J Dairy Sci 54 : 1422.
- 4) Douglas, F. W., Rainey, N. H., Wong, N. P. (1981) : Color, flavor, and iron bioavailability in iron fortified chocolate

milk. 64 : 1785.

- 5) WHO (1997) : Progress report programme of nutrition Geneva.
- 6) 健康増進栄養課 調査係 (2001) : 平成8年国民栄養調査結果の概要, 厚生省保健医療局.
- 7) Basta, S. S., Soekiman, M. S., Karyad, D., Scrimshaw, N. S. (1979) : Iron deficiency anemia and the productivity of adult males in Indonesia. Am J Clin Nutr 32 : 916.
- 8) Lozoff, B. (1988) : Behavioral alterations in iron deficiency. Adv Pediatr 35 : 331.
- 9) Solvell, L. (1970) : Oral iron therapy, Academic Press, 573.
- 10) Dallman, P. (1987) : Iron deficiency and the immune response. Am J Clin Nutr 46 : 329.
- 11) Murphy, J. F., O' Riordan, J., Newcombe, R. G. (1986) : Relation of Hemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. Lancet 1 : 992.
- 12) 坂口 騰, 増田光治, 南部宏暢, 阪中専二, 加藤友治, レカ ラジュ ジュネジャ (1997).
乳化鉄の鉄吸収性と胃耐容性についての検討. 第51回日本栄養・食糧学会 講演要旨集 18.
- 13) Mahoney, A. W., Hendricks, D. G. (1982) : Efficiency of hemoglobin regeneration as a method of assessing iron bioavailability in food products. in *Nutritional Bioavailability of Iron*. pp. 1 [Kies C, editor]. Washington D. C. : American Chemical Society LTD.
- 14) Forbe, A. L., Adams, C. E., Arnaud, M. J., Chichester, C. O., Cook, J. D., Harrison, B. N., Hurrell, R. F., Kahn, S. G., Morris, E. R. (1989) : Comparison of in vitro, animal, and clinical determinations of iron bioavailability : International Nutritional Anemia Consultative Group Task Force report on iron bioavailability. Am J Clin 48 : 225.
- 15) Official Methods of Analysis of AOAC international (1995) : AOAC official Method 974.31 Bioavailability of iron, Rat hemoglobin repletion bioassay. AOAC international : Vitamins and other nutrients 45 pp.62 - 63.
- 16) Adami, E. (1964) : Pharmacological Research on Gefarnate, Arch. Int. Pharmacodyn 147 : 113.