

## 中高年のサプリメント摂取によって起こるカルシウム過剰摂取が 老人性認知症に及ぼす影響

吉田 香<sup>1)</sup>, 魏 民<sup>2)</sup>, 鈴木 周五<sup>2)</sup>, 藤岡 正喜<sup>2)</sup>, 長谷川 千尋<sup>1)</sup>,  
中川 歩<sup>1)</sup>, 南 美帆<sup>1)</sup>, 寺本 勲<sup>2)</sup>

(<sup>1)</sup>同志社女子大学生生活科学部\*, (<sup>2)</sup>大阪公立大学大学院医学研究科\*\*)

(受付 2023年8月31日, 受理 2023年10月5日)

### Effect of excessive intake of calcium caused by supplement intake in middle-aged and older adults on senile dementia

Kaoru YOSHIDA<sup>1)</sup>, Min GI<sup>2)</sup>, Shugo SUZUKI<sup>2)</sup>, Masaki FUJIOKA<sup>2)</sup>, Chihiro HASEGAWA<sup>1)</sup>,  
Ayumi NAKAGAWA<sup>1)</sup>, Miho MINAMI<sup>1)</sup>, Isao TERAMOTO<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Food Science and Nutrition, Doshisha Women's College of Liberal Arts

<sup>2)</sup>Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine,

#### Summary

An increasing number of middle-aged and older adults are interested in preventing locomotive syndrome to extend healthy life expectancy, and supplements for preventing locomotive syndrome are increasing in the market. In this study, we measured the mineral concentration in locomotive syndrome-related supplements (glucosamine-based, calcium-based, BCAA-based, Chinese medicine) purchased from the market, and determined the daily mineral intake based on the recommended daily intake on the package label. The results showed that calcium, magnesium, and iron levels in calcium-based supplements were high and exceeded the EAR and RDA of the Dietary Reference Intakes. This suggested that the combination of food and supplements, or the intake of multiple supplements may lead to excessive intake of minerals and cause health problems. Further, to investigate the effects of excessive calcium intake on learning and memory in animal studies, we performed behavioral tests after long-term administration of calcium to aged female mice. The results showed that the administration of 2000 and 3000 ppm of calcium showed a tendency to decrease learning and memory ability in the novel object recognition test. Excessive intake of calcium may cause a decline in learning and memory ability. These results show that combined intake of food and supplements may result in excessive intake of calcium, which may lead to dementia.

わが国では、65歳以上の高齢者人口が年々増加しており、2021（令和3）年10月1日時点で65歳以上人口は3,621万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）は28.9%となっている。65歳以上人口を男女別に見ると、男性は1,572万人、女性は2,049万人であり、男性対女性の比は約3対4となっている<sup>1)</sup>。2019（令和元）年における我が国の平均寿命は男性81.41歳、女性87.45歳で世界トップレベルであるが、同年の健康寿命は男性72.68歳、女性75.38歳で、その差はそれぞれ約9年、約12年あり、平均寿命に健康寿命が追いついていないのが現状である<sup>2)</sup>。

自立した生活を阻害する要因に認知症や運動器の障害などがある。認知症では、アルツハイマー型認知症やパーキ

ンソン症候群などの高齢者に多い脳神経変性疾患が増加している。しかし、老人性認知症の原因は未だ明らかになっていない。運動器の障害について、日本整形外科学会が骨、関節、筋肉などの障害による要介護の状態や要介護リスクの高い状態を表す新しい言葉として「ロコモティブシンドローム（以下：ロコモ）」を提唱した<sup>3)</sup>。現在、ロコモはその予備軍も含め、4,700万人が相当すると推定されている<sup>4)</sup>。ロコモ度が認知機能低下に関連があるという報告もあり<sup>5)</sup>、ロコモ予防に関心を持つ人が増えている。

近年、豊かな食生活に伴う健康志向の高まりと食品の機能性研究の発展から健康食品の利用が増えている。健康食品・サプリメント摂取により効果的な栄養補給、体調調節

\*所在地：京都市上京区今出川通寺町西入（〒602-0893）

\*\*所在地：大阪市阿倍野区旭町1-4-3（〒545-8585）

作用や疾病予防が期待されているが<sup>6)</sup>、一方で、ビタミン・ミネラルサプリメントやウコン、クロレラサプリメントの摂取による健康被害が報告されている<sup>7)</sup>。サプリメントの消費者は、年代別に見ると40～70代の中老年女性が多い<sup>8)</sup>。また、中老年女性のサプリメントを利用する人は日常から健康に気遣って食事をしている者が多く、サプリメント服用者は複数のサプリメントを併用している場合が多いため<sup>8)</sup>、食物と合わせた摂取によりビタミン、ミネラル等の栄養素の過剰摂取が起こる可能性がある。ミネラルはヒトや動物が生体を正常に維持するために必要なものが多く、生命を維持していく上で適量摂取していく必要がある。必須ミネラル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、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ミネラルの特徴である<sup>9)</sup>。ミネラルのホメオスタシスの異常（過剰および欠乏）が脳神経変性疾患発症に関与していることが注目されている。亜鉛（Zn）、銅（Cu）、鉄（Fe）をはじめとする生体内ミネラルの代謝異常による蓄積が神経変性疾患に関与することが報告されている<sup>10-14)</sup>。ZnやCuがアルツハイマー型認知症やパーキンソン症候群発症とも関連しているという報告もある<sup>15)</sup>。我々は、加齢マウスにマンガン（Mn）、Zn、Cuを長期間投与すると、学習・記憶能の低下が起こることを報告している<sup>16)</sup>。また、加齢マウスへのZnの長期間投与により、視覚的認知記憶の指標となる新奇物体探索試験および長期記憶の指標となる受動的回避試験で用量依存的に記憶能の低下が起こることも報告している<sup>17)</sup>。さらに、近年、スウェーデンの疫学調査で、Caサプリメントを飲用する女性は飲用しない女性と比較して認知症リスクが2倍であったこと、Caサプリメントの飲用が脳卒中の既往歴がある女性の認知症リスクを7倍高くすることが報告されている<sup>18)</sup>。しかし、ミネラルと脳神経変性の関係について詳細は分かっていない。

近年、ロコモ対策用サプリメントの流通が増えており、これらサプリメントの中にはCa、Zn等のミネラルを多く含むものがある。しかし、その量は明らかになっていない。サプリメント中のミネラル量を把握し、サプリメント摂取によりミネラルの過剰摂取が起こる可能性がないかを検証する必要がある。さらに、Caの過剰摂取が脳神経障害に及ぼす影響を動物試験により確認する必要がある。そこで、本研究ではロコモ関連のサプリメントを市場より購入してミネラル量を測定し、ミネラル過剰摂取の可能性を検討した。また、加齢マウスにCaを長期間投与し、動物行動試験により学習・記憶能に与える影響を調べた。

## 実験方法

### 1. サプリメント中のミネラル量の測定

試料として用いたサプリメントは、2019年7～8月にかけて京都・大阪の薬局と百貨店で購入したものを使用し

た。集めたサプリメントはロコモ関連のもので、グルコサミン系サプリメント（鮫、鶏軟骨等天然由来のグルコサミンを含むグルコサミン加工食品等）7検体（G1～G7）、カルシウム系サプリメント（貝殻、ドロマイト等由来のカルシウムを含むカルシウム含有食品等）5検体（C1～C5）、BCAA系サプリメント（筋肉や血液等のタンパク質のもととなるBCAAを含むもの）3検体（B1～B3）、漢方（関節痛や虚弱体質に効く漢方）4検体（K1～K4）の計19検体であった。集めた試料のうち形状が錠剤であるサプリメントはミルミキサー（チタン刃、サン株式会社製FM-50）で均一に粉砕した後、使用した。

ミネラルの分析は、食品衛生検査指針・理化学編の方法の原子吸光光度法<sup>19)</sup>に従って行った。すなわち、試料1～5gを電気炉（475℃）で乾式灰化後、35-37%塩酸（金属分析用、関東化学株式会社、東京）より調製した10%塩酸で溶解し、ろ過したろ液を試験溶液とした。試験溶液中のCu、Zn、Mn、Fe、Caおよびマグネシウム（Mg）の測定は原子吸光光度計（ZA3300型、株式会社日立ハイテクサイエンス、東京）を用いて行った。リン（P）の測定は、モリブデンブルー吸光光度法を用いて行った。分析はそれぞれ2点並行以上で行い、分析結果は平均値で示した。

### 2. 実験動物および実験計画

ICR-JCL（8週齢）雌性マウス（29～32g）を日本クレア株式会社（東京）から41匹購入した。室温 $22\pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55\pm 5\%$ 、明暗サイクル12時間周期のSPF動物飼育室で、ポリカーボネート製のケージに入れ（5匹/1ケージ、ただし1ケージのみ6匹）、26週齢になるまで水と一般飼育用固形飼料CE-2（日本クレア株式会社、東京）を自由摂取させて飼育した。26週齢になったマウスをCa0群（ $n=11$ ）、Ca1000群（ $n=10$ ）、Ca2000群（ $n=10$ ）、Ca3000群（ $n=10$ ）に分け、塩化カルシウム二水和物（ $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ）（富士フィルム和光純薬株式会社、大阪）より調製したCa 0、1000、2000、3000 ppm水溶液をそれぞれの群に31週間飲水投与した。投与期間中、体重および飲水量を1週間に1回測定した。投与30週間後にY字迷路試験および新奇物体探索試験を、投与31週間後にステップスルー型受動的回避試験を行った。

なお、動物を用いた研究は、文部科学省の「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」（平成18年施行）に沿って作られた「大阪市立大学動物実験管理規定」を遵守して行い、大阪市立大学（現大阪公立大学）阿倍野地区動物実験委員会動物実験計画審査小委員会の承認（承認番号09016）を得て行った。

### 3. 学習・記憶行動試験

#### Y字型迷路試験

Y字型迷路試験は、マウスがY字型迷路内を探索する際、直前に進入したアームとは異なったアームに入ろうとする習性を利用したもので、空間作業記憶（短期記憶）の

指標となる<sup>20)</sup>。有限会社京都エル技研（滋賀県大津市）製の Y 字型迷路を用い、室町機械株式会社（東京）製の DV-Track ビデオトラッキングシステム（DV-TS）を用いて解析した。マウスを Y 字型迷路に入れ、8 分間の測定時間内に各アームに侵入した回数および連続して異なる 3 本のアームに侵入した組み合わせの数より交替行動率（%）を求め、記憶能を比較した。

#### 新奇物体探索試験

新奇物体探索試験は、マウスが新奇性を好むという習性を利用したもので、視覚認知記憶の指標となる<sup>20,21)</sup>。試験は有限会社京都エル技研製の円形のオープンフィールドを用いて実施し、DV-TS を用いて解析した。まず、試験の前日にオープンフィールド内に動物を入れ、10 分間自由に散策させた。翌日、オープンフィールド内に同じ物体 A を 2 つ置き、マウスを 10 分間自由に探索させ（訓練試行）、2 つの物体 A、A に近づく時間を測定し、総探索時間に対するそれぞれの物体への探索時間割合（%）を求めた。訓練試行の 3 時間後、A、A の片方を新奇物体 B に変え、装置内を 5 分間自由に探索させ（テスト試行）、元の物体 A と新奇物体 B に近づく時間をそれぞれ測定し、探索時間割合（%）を求めた。群間の差を明らかにするため、Discrimination index (DI) 値を  $\{(\text{テスト試行時の新奇物体 B への探索時間} / \text{総探索時間}) - (\text{新奇物体 B を置く位置への訓練試行時の物体 A への探索時間} / \text{総探索時間})\} \times 100$  により求めて<sup>17)</sup>、比較した。

#### ステップスルー型受動的回避試験

ステップスルー型受動的回避試験は、長期記憶の指標となる試験である<sup>20)</sup>。試験は有限会社京都エル技研製のマウス用ステップスルーテストケージと室町機械株式会社製のショックジェネレータを用いて実施した。マウスを実験室環境に 10 分間馴化後、扉を閉じた明室（13 W の電球を明室の上部に設置）に入れ、15 秒経過後に扉を開き、マウスが暗室に完全に移動するまでに要した時間（潜時）を測定した。暗室に入った後、直ちにギロチンドアを閉め、5 秒後に 0.13 mA、3 秒間の電気ショックを与えた。マウスが叫声や飛び上がりなどの電撃反応を起こしたことを確認し 10 秒後、扉を開け、ホームケージに戻した（獲得試行）。獲得試行の翌日、実験室環境に 10 分間馴化させた後、マウスを同じ装置内の明室に入れ、暗室への移行時間である潜時を測定した（再生試行）。ただし、暗室に侵入したマウスに電気ショックは与えず、潜時の測定上限を 300 秒とした。なお、対照群と投与群の比較は、再生試行時の潜時の平均値および測定上限 300 秒を超えて暗室に侵入しなかったマウスの割合で行った。

#### 4. 統計解析

全てのデータは、平均値 ± 標準誤差（SE）で示した。学習・記憶行動試験の有意差検定は GraphPad Prism の解析ソフトを用い Dunnett の多重比較検定により行った。なお、有意水準は  $p$  値  $< 0.05$  とした。

## 結果

市場より購入したロコモ関連サプリメントのミネラル濃度を測定し、結果を Table 1 に示した。グルコサミン系サプリメントでは、検体によりミネラル濃度に大きな差が見られ、特に G1 の Ca, Mg, Fe, Zn, G6 の P 濃度が高かった。カルシウム系サプリメントでは、全ての検体で Ca 濃度が高く、C1, C3, C4, C5 は Mg 濃度も高かった。C1 は P, Fe, Zn, Mn, Cu 濃度も高かった。BCAA 系サプリメントでは、B2 の P 濃度は高かったが、他のミネラル濃度の高い検体はなかった。漢方では、P, Fe 濃度の高いものが多かったが、K4 では Ca 濃度も高かった。

測定したミネラル濃度よりパッケージ表示の 1 日摂取目安量をもとに 1 日ミネラル摂取量を算出し、結果を Table 2 に示した。Ca, Mg は、カルシウム系サプリメントで多かった。P は、カルシウム系サプリメントの C1 が多かった。Fe は、カルシウム系サプリメントの C1, C3, C4, C5 と漢方が多かった。Zn は、グルコサミン系の G1 とカルシウム系サプリメントの C1, C4, 漢方の K4 が多かった。Mn は、カルシウム系サプリメントの C1 が多かった。

日本人の食事摂取基準（2020 年版）<sup>22)</sup>の 50 ~ 64 歳女性における推定平均必要（estimated average requirement : EAR）、推奨量（recommended dietary allowance : RDA）、目安量（adequate intake : AI）、耐容上限量（tolerable upper intake level : UL）とサプリメントの 1 日ミネラル摂取量の上位 5 位までを比較した（Fig. 1）。その結果、カルシウム系サプリメントの C1 は Ca, Mg, Fe で EAR および RDA を上回っていた。また、カルシウム系サプリメントの Ca は EAR 付近のものが多かった。

Ca が学習・記憶能に与える影響を調べるため、加齢マウスに Ca を長期間投与した後、行動試験を行った。Y 字型迷路試験で交替行動率（%）を比較した結果、いずれの群も加齢により低くなっており、Ca 投与量による差は見られなかった（Fig. 2）。新奇物体探索試験では、Ca 2000, 3000 ppm 投与群で有意差は認められなかったものの学習・記憶能に低下傾向が見られた（Fig. 3）。ステップスルー型受動的回避試験では、訓練試行 1 日後 Ca 3000 ppm 投与群の反応潜時が他群と比較して若干短くなっており、300 秒を超えて暗室に入らなかった割合も少なかった（Fig. 4）。

## 考察

中高年者では健康寿命延伸を目指してロコモ予防に関心を持つ人が増えており、ロコモ予防のためのサプリメントが市場に増えてきている。そこで、本研究では、ロコモ関連のサプリメントを市場より購入し、ミネラル量を測定してミネラルの過剰摂取の可能性を検証した。カルシウム系サプリメントは、Ca 濃度以外に Mg 濃度の高いものも多く、漢方は、P, Fe 濃度の高いものが多かった（Table 1）。

**Table 1** Mineral concentration in supplements

Sample	Ca	Mg	P	Fe	Zn	Mn	Cu
	$(\mu\text{g/g})$						
Glucosamine							
G1	19,400	8,580	54.1	300	622	0.507	ND**
G2	668	2.17	514	2.47	0.504	0.434	ND
G3	831	18.9	19.3	1.34	0.134	0.566	ND
G4	572	168	88.2	0.881	0.241	0.517	ND
G5	971	350	234	0.909	0.207	0.382	ND
G6	1,680	229	1,220	2.11	1.21	0.495	ND
G7	930	70.8	165	1.97	0.544	0.403	ND
Calcium							
C1	206,000	69,400	14,200	1,890	770	68.3	24.1
C2	227,000	1,490	642	ND	1.59	0.915	ND
C3	186,000	75,800	22.2	28.2	1.17	1.37	ND
C4	217,000	73,900	357	8.17	611	1.27	ND
C5	180,000	73,000	70.8	22.5	0.951	1.22	ND
BCAA							
B1	618	9.12	57.5	ND	0.354	0.178	ND
B2	1,260	210	1,810	5.07	2.26	1.01	ND
B3	2,530	11.5	146	ND	0.251	0.227	ND
Kampo*							
K1	1,210	636	1,690	34.5	1.70	1.19	ND
K2	1,190	620	1,680	30.5	1.26	1.09	ND
K3	557	2,130	897	75.9	1.13	1.17	ND
K4	32,600	1,770	32,600	208	8.37	1.32	ND

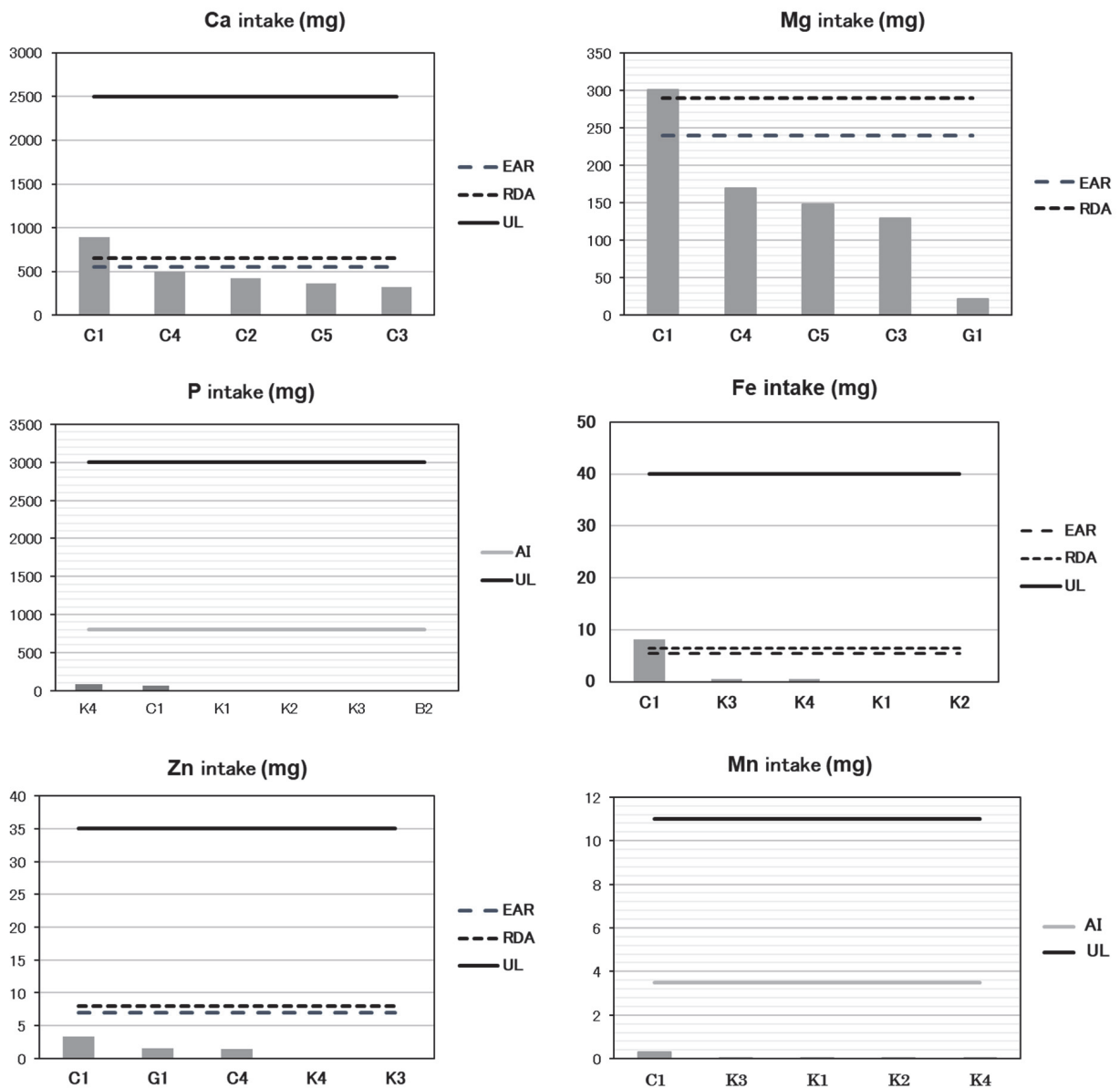
\*Traditional Chinese medicine

\*\* ND: Cu < 0.5  $\mu\text{g/g}$ **Table 2** Daily mineral intake from supplement intake

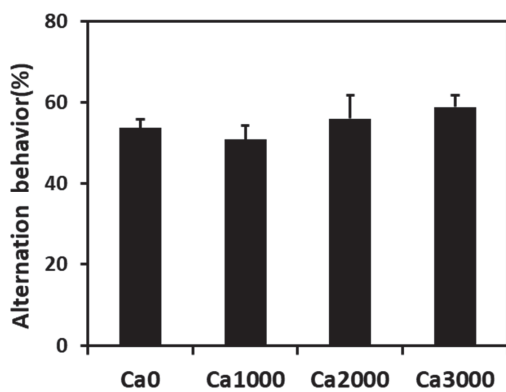
Sample	Ca	Mg	P	Fe	Zn	Mn	Cu
	(mg)	(mg)	(mg)	$(\mu\text{g})$	$(\mu\text{g})$	$(\mu\text{g})$	$(\mu\text{g})$
Glucosamine							
G1	50.0	22.1	0.139	7.72	1,600	1.31	ND
G2	1.62	0.00524	1.24	5.98	1.22	1.05	ND
G3	1.24	0.0283	0.0289	2.00	0.20	0.847	ND
G4	1.80	0.529	0.278	2.78	0.76	1.63	ND
G5	3.52	1.27	0.848	3.30	0.75	1.38	ND
G6	2.83	0.387	2.06	3.56	2.03	0.835	ND
G7	2.66	0.203	0.473	5.65	1.56	1.15	ND
Calcium*							
C1	894	301	61.9	8,200	3,340	297	105
C2	426	2.79	1.20	ND	2.99	1.71	ND
C3	320	130	0.0382	48.3	2.02	2.35	ND
C4	497	169	0.818	18.7	1,400	2.92	ND
C5	366	149	0.144	45.8	1.94	2.49	ND
BCAA							
B1	1.10	0.0162	0.102	ND	0.63	0.315	ND
B2	2.97	0.493	4.24	11.9	5.32	2.38	ND
B3	8.92	0.0405	0.516	0	0.89	0.801	ND
Kampo*							
K1	5.07	2.67	7.11	145	7.17	5.01	ND
K2	5.02	2.61	7.06	128	5.28	4.60	ND
K3	3.98	15.2	6.41	543	8.08	8.34	ND
K4	81.9	4.46	82.0	523	21.0	3.33	ND

\*Traditional Chinese medicine

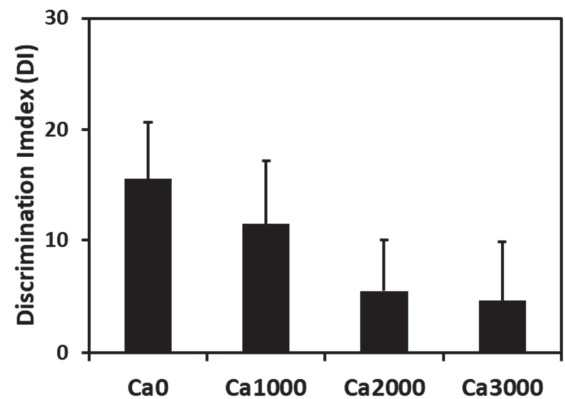




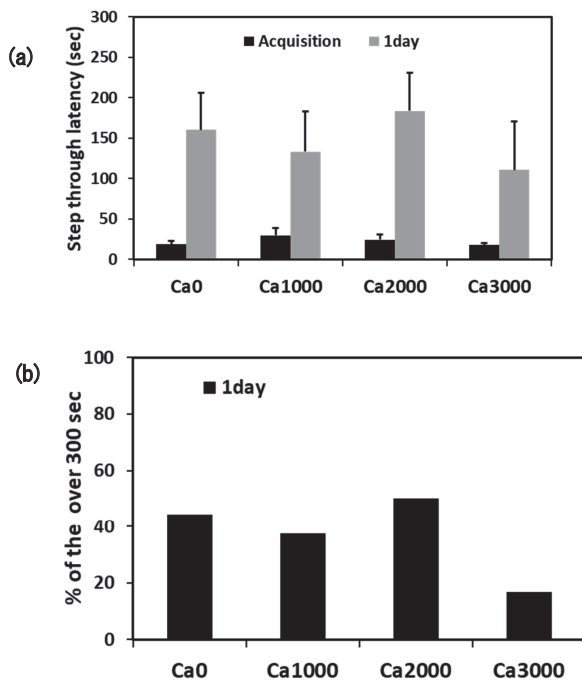
**Fig. 1** Comparison of the top 5 samples with high daily mineral intake and dietary reference intakes for Japanese women aged 50–64 (2010). EAR: estimated average requirement, RDA: recommended dietary allowance, AI: adequate intake. UL: tolerable upper intake level.



**Fig. 2** Effect of 30-week administration of 0, 1000, 2000 or 3000 ppm Ca to aged female mice on spontaneous alternation behaviour in a Y-maze task.



**Fig. 3** Effects of 30-week administration of 0, 1000, 2000 or 3000 ppm Ca to aged female mice on DI in a novel recognition test. DI = (novel object position exploration time after 3h/total exploration time)-(novel object position exploration time after 0h/total exploration time) x 100.



**Fig. 4** Effects of 31-week administration of 0, 1000, 2000 or 3000 ppm Ca to aged female mice on step through latency (a) and unimpaired acquisition response (% over 300 sec) (b), 1 day later in a passive avoidance test.

しかし、同じサプリメントの分類であっても試料により含まれる成分組成や添加されている物質が異なるため、サプリメントのミネラル濃度は検体により大きな差が見られ、10倍以上異なるものもあることが明らかになった。パッケージ表示の1日摂取目安量をもとに1日ミネラル摂取量を算出すると、カルシウム系サプリメントはCa以外にもMg, P, Fe, Zn, Mn摂取量が多くなるものがあった (Table 2)。サプリメントの消費者は中高年女性が多いことから、50～64歳女性の食事摂取基準 (2020年版) と比較すると、カルシウム系サプリメントのCa摂取量はEAR付近のものが多く、Ca, Mg, Fe摂取量はEARおよびRDAを上回るものもあった (Fig. 1)。平成元年の国民健康・栄養調査の結果<sup>23)</sup>と食事摂取基準 (2020年版) を比較すると、50～64歳女性のCa, Mg, P, Fe, Zn, Cu摂取量は、EARやAIを満たしており、通常不足はないと考えられる。また、中高年女性のサプリメント飲用者は複数のサプリメントを併用している場合が多いため<sup>8)</sup>、食事と合わせたサプリメント摂取によりミネラルの過剰摂取が起こる可能性がある。

近年、高齢女性では、サプリメント摂取によるCa過剰により認知症を発症する可能性が高いこと<sup>18)</sup>、高齢のカルシウムサプリメント使用者は非使用者よりも脳の病変体積が大きいこと<sup>24)</sup>が明らかになっている。そこで、Caと認知機能の関係について動物実験で検証すべく加齢マウスにCaを長期間投与した後、行動試験を行い、Ca過剰摂取が学習・記憶能に及ぼす影響を調べた。その結果、視覚認知記憶の指標である新奇物体探索試験において、Ca 2000, 3000 ppm投与群で学習・記憶能に低下傾向が見られた

(Fig. 3)。長期記憶の指標であるステップスルー型受動的回避試験でも、Ca 3000 ppm投与群で同様の傾向が示された (Fig. 4)。以上の結果より、動物試験においてもCa過剰摂取により学習・記憶能の低下が起こる可能性が示された。

金属のホメオスタシスの異常が脳神経変性疾患発症と関連していることが注目されている。Caは学習・記憶に深く関わっており、グルタミン酸作動性神経が活性化される時にシナプス間隙に放出されるCaイオンがシナプスの長期増強 (LTP) を誘導するとされている<sup>25)</sup>。しかし、グルタミン酸受容体から細胞内に過剰のCaが流入すると神経細胞死が起こる。また、脳のミトコンドリアや小胞体でのCaの恒常性破綻がアミロイドβの形成や神経原繊維の蓄積を誘発し、アルツハイマー病を引き起こす可能性があることも報告されている<sup>26)</sup>。

本研究のCa投与量は、マウスが飼料から摂取するCa量の2～3割に相当する量であり、ヒトがサプリメントを摂取した場合、その摂取により過剰摂取となり得る量である。食品との併用によるサプリメント飲用によりCa過剰摂取となり認知症が起こる可能性がある。Ca投与による学習・記憶能障害が起こるメカニズムについて、今後、遺伝子発現や脳の免疫染色等により解明する必要がある。

## 謝辞

本研究はJSPS科研費JP20K02396およびJP16H06276 (AdAMS) の助成を受けたものである。

## 文献

- 1) 厚生労働省. 令和3年度 高齢化の状況及び高齢社会対策の実施状況：令和4年版高齢社会白書 (全体版). <https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2022/html/zenbun/index.html> (2023年8月22日閲覧)。
- 2) 厚生労働省. 平均寿命と健康寿命：e-ヘルスネット. <https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/hale/h-01-002.html> (2023年8月22日閲覧)。
- 3) Nakamura KA (2008) "super-aged" society and the "locomotive syndrome". J Orthop Sci 13: 1-2.
- 4) Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Mabuchi A, En-Yo Y, Yoshida M, Saika A, Yoshida H, Suzuki T, Yamamoto S, Ishibashi H, Kawaguchi H, Nakamura K, Akune T (2009) Prevalence of knee osteoarthritis, lumbar spondylosis, and osteoporosis in Japanese men and women: the research on osteoarthritis/osteoporosis against disability study. J Bone Miner Metab 27: 620-628.
- 5) 藤田 和樹, 陣内 裕成, 藤井 淳子 (2021) 地域高齢者におけるロコモティブシンドロームと認知機能低下の関連. 日本公衆衛生雑誌 68: 23-32.

- 6) Yamada C, Kondo M, Kikuchi M, Matsushima M, Motrighi S, Kudo A, Nishizaki Y, shii N (2013) An approach to providing supplement advice in health evaluation and promotion - Including experiences from our anti-aging health check-up system -. *HEP*, 40: 482-487.
- 7) 小池真由, 大津史子, 榊原仁作, 後藤伸之 (2013) 健康食品・サプリメントによる健康被害の現状と患者背景の特徴. *Jpn J Drug Inform* 14: 134-143.
- 8) 吉田香, 桐木麻紀, 久保田祐子, 上甲有利, 北村真理 (2013) サプリメントによる微量元素過剰摂取の可能性について - サプリメントの使用実態・意識調査 - . *Trace Nutr Res* 30: 74-78.
- 9) 桜井弘 (2006) 生命元素辞典, オーム社, 東京: pp.5-16.
- 10) 栗田尚佳, 位田雅俊, 保住功 (2017) 神経変性疾患と生体微量元素代謝. *日本薬理学雑誌* 150: 29-35.
- 11) Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka K (2017) Cross talk between neurometals and amyloidogenic proteins at the synapse and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Metallomics* 9: 619-633.
- 12) Kawahara M, Kato-Negishi M, Tanaka K-I (2023) Dietary trace elements and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Nutrients* 15:2067.
- 13) Kawahara M, Mizuno D, Koyama H, Konoha K, Ohkawara S, Sadakane Y (2014) Disruption of zinc homeostasis and the pathogenesis of senile dementia. *Metallomics* 6: 209-219.
- 14) Jomova K, Vondrakova D, Lawson M, Valko M (2010) Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. *Mol Cell Biochem* 345: 91-104.
- 15) Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE, Amelkina GA, Khaspekov LG, Skrebitsky VG, Illarioshkin SN (2014) Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Biochemistry* 79: 391-396.
- 16) 吉田香, 魏民, 山野荘太郎, 木俣勲 (2014) マンガン, 亜鉛および銅の長期間投与が加齢マウスの学習・記憶能に与える影響について. *Trace Nutr Res*, 31: 32-36.
- 17) Yoshida K, Gi M, Fujioka M, Teramoto I, Wanibuchi H (2019) Long-term administration of excess zinc impairs learning and memory in aged mice. *J Toxicol Sci* 44: 681-691.
- 18) Kern J, Kern S, Blennow K, Zetterberg H, Waern M, Guo X, Börjesson-Hanson A, Skoog I, Östling S (2016) Calcium supplementation and risk of dementia in women with cerebrovascular disease. *Neurology* 87: 1674-1680.
- 19) 厚生労働省監修 (2015) 食品衛生検査指針 理化学編, 公益社団法人日本食品衛生協会, 東京: pp.212-266.
- 20) 田熊一敏, 永井拓, 山田清文 (2007) 学習・記憶行動の評価法. *日本薬理学雑誌* 130: 112-116.
- 21) Antunes M, Biala G (2012) The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications. *Cogn Process* 13: 93-110.
- 22) 厚生労働省, 微量ミネラル:「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」策定検討会報告書: pp.1-321. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf> (2023年8月23日閲覧)
- 23) 厚生労働省, 栄養素・食品群別摂取量に関する状況: 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要: pp.37-39. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf> (2023年8月22日閲覧)
- 24) Payne ME, Douglas R, McQuoid DR, Steffens DC, Anderson JB (2014) Elevated brain lesion volumes in older adults who use calcium supplements: a cross-sectional clinical observational study. *Br J Nutr* 112: 220-227.
- 25) Yang SN, Tang YG, Zucker RS (1999) Selective induction of LTP and LTD by postsynaptic  $[Ca^{2+}]_i$  elevation. *J Neurophysiol* 8: 781-787.
- 26) Joshi M, Joshi S, Khambete M, Degani M (2023) Role of calcium dysregulation in Alzheimer's disease and its therapeutic implications. *Chem Biol Drug Des* 101: 453-468.