

2017 年仙台大会 シンポジウムの概要

肥料・ミネラルと人の健康

渡辺和彦¹・土屋浩一郎²・田中卓二³・高野順平⁴・倉澤隆平⁵・馬 建鋒⁶

1. シンポジウムの主旨説明、特に硝酸について

肥料・ミネラルは人間の健康に役立っている。このことを皆様に知っていただくため本シンポジウムを開催した。特に硝酸塩は、唾液中微生物によって、亜硝酸塩に変わり、血液中のヘモグロビンに結合し、乳児にはメトヘモグロビン血症を生じる。反芻胃をもつ牛はメトヘモグロビン血症を起こし死亡する事例もある。一方、食品添加物として認められている亜硝酸ナトリウムが、肉に含まれるアミンと反応しニトロソアミンが生成する。ニトロソアミンは、グループ2に分類されている発がん性物質であるため、発がん性を危惧する人もいる。しかし、野菜に含まれる硝酸塩が発がん性を示すとの報告はない (Kobayashi, 2017)。現在では「野菜の硝酸塩は人の健康維持に必須である」との多くの実験事実が世界のみならず、日本の医学・薬学分野の研究者によっても発表されている。

農林水産省が2016年から2017年にかけて硝酸塩に対する見方、考え方を変えた。「農水省が優先的にリスク管理を行うべき有害化学物質のリスト」にヒ素、カドミウム、鉛、水銀等と一緒に硝酸性窒素も含まれていたが、2016年1月になって、「現時点で健康への悪影響や中毒発生の懸念が低い (中略) 硝酸性窒素について、優先的なリスク管理の対象から外しました。」と公表された。

それに関連し、2017年3月31日に公表された「農業技術の基本指針 (平成29年改定)」では、過去にあった「(2)

有害物質等のリスク管理措置の徹底と野菜の硝酸塩対策」のエの項目全体が削除になった。さらに、農研機構が2006年付けで「野菜の硝酸イオン低減化マニュアル」をウェブ上に掲載していたが、その内容説明に「硝酸イオン自体は直接人体に害を及ぼすことはありませんが、ヒトにとって全く必要でないものであり、・・・」との記述があったが、2017年3月に下記が追加記載された「※硝酸イオンの人体に与える影響については、現在有用な効果も見つかっており、(中略) 硝酸低減マニュアル内の記述については、作成時の硝酸に対する認識が反映されたものです。」(下線は筆者)。

(一社)全国肥料商連合会主催の施肥技術講習会が2011年より開催されている。講習会で使用するテキスト「土と施肥の新知识」(渡辺ら, 2012)の中に『第7章 3) 硝酸塩、亜硝酸塩はガンを抑制』として、国立衛生試験所の前川昭彦の実験データ (Maekawa *et al.*, 1982) を引用し硝酸塩、亜硝酸塩の発がん調査結果を示した。硝酸塩、亜硝酸とも高濃度硝酸塩、亜硝酸塩摂取区のがん発生率は、低濃度あるいは無添加区よりも低くなっていた。120週後の累積死亡率では硝酸塩、亜硝酸投与区のほうが無投与区より累積死亡率も有意に低くなっていた。こうしたデータと、リロンデルら (越野, 2006) の要旨を抜粋引用して、結論として、硝酸塩は有害どころか、有益だったと記載した。硝酸塩を有益と記述した日本での土壌肥料の専門書はこの本が最初である。もちろん、講習会では図書には記載していない新しい実験事実も逐次紹介していた。施肥技術講習会は農林水産省後援でもあり、農水省の職員の方々も、私のこうした講義をきいて下さっていた。

また、「人を健康にする施肥」(渡辺, 2015) (原著: IPNI and IFA, 2012) を翻訳出版した。その本には2頁にわたり、硝酸塩に対する見方が1994年に変わったこと、多くの特筆すべき発見が1994年にあり、人の胃の中には多くの一酸化窒素 (NO) が発生していることや、それが、ピロリ菌などのバクテリアを殺す作用がある事実が記述されていた。300頁以上にも及ぶ膨大な図書の翻訳も多くの中間の協力で出来たのだが、こうした図書の出版も農水省の担当関係者は知っており、硝酸イオンが人の健康に役立っていることも理解していただけた。施肥講習会が始まって、6年間の歳月を必要としたが、農水省の今回の一連の改正は大きく、全国肥料商連合会会長上杉登氏らの全面的な応援のもと、奮闘してきた筆者には感慨深いものが

Kazuhiko WATANABE, Kouichirou TSUCHIYA, Takuji TANAKA, Junpei TAKANO, Ryuhei KURAZAWA and Kenpo MA: Fertilizer and mineral for human health

¹一般社団法人食と農の健康研究所 (675-0054 兵庫県加古川市米田町平津464-4)

²徳島大学大学院医歯薬学研究部 (770-8501 徳島市新蔵町2丁目24番地)

³岐阜市民病院病理診断科部 (500-8513 岐阜市鹿島町7丁目1番地)

⁴大阪府立大学生命環境科学研究科 (599-8531 大阪府堺市中央区学園町1番1号)

⁵東御市立みまき温泉診療所 (389-0402 長野県東御市布下6-1)

⁶岡山大学資源植物科学研究所 (710-0046 岡山県倉敷市中央2-20-1)

Corresponding Author: 渡辺和彦 kazuhiko@sanynet.ne.jp

2017年10月27日受付・2017年11月8日受理

日本土壌肥科学雑誌 第89巻 第1号 p. 62~66 (2018)

ある。

(渡辺和彦)

2. 硝酸塩の臓器保護作用

—亜硝酸塩の体内での代謝と生理作用について—

窒素は人の体を構成する元素では4番目に多く、核酸やタンパク質を形作るのに必須の元素である。野菜には硝酸態窒素(硝酸イオン)が多く含まれており、また近年、野菜を摂取するとその硝酸イオンも体内に取りこまれ、様々な有益な生理作用をもたらすことが知られるようになった。この硝酸イオンの生理作用の研究が進展する契機になったのが、1998年の一酸化窒素(nitric oxide: NO)が血管弛緩因子であるという発見に対するノーベル医学生理学賞の授与である。NOの生体内での半減期は非常に短く、体内で迅速に亜硝酸イオン、硝酸イオンへと酸化され、最終的には尿から排泄される。したがって、血液中にはこれらイオンが常に一定量存在している。最近まで、血中の無機亜硝酸イオンや硝酸イオンはNOの不活性な中間代謝物および最終代謝物と考えられてきた。しかし我々は、亜硝酸塩は体内でNOへと還元されることを、亜硝酸塩の安定同位体を飲水に混ぜて経口投与することで証明し(Tsuchiya *et al.*, 2000)、また他の研究者らによって、硝酸イオンも口腔内嫌気性細菌によって一部が還元されて亜硝酸になり、同様にNOへと変化することが報告された。

さらに、口腔以外で亜硝酸イオンがNOへと還元を受けるメカニズム(Okamoto *et al.*, 2005)について検討したところ、胃内の様な低pHにおいて酸分解によりNOが生成すること、臓器が虚血に陥った場合、血中および組織中に含まれる亜硝酸イオンが酵素的に還元を受けNOへと変換され、生じたNOが血管を拡張することで虚血に陥った臓器の血流を回復させること、また再灌流時には虚血臓器内で生成したNOが全身循環に入ることを明らかにした。

亜硝酸塩の生理作用に関し、2型糖尿病における糖尿病性腎症の発症および病態の進行に対する亜硝酸塩の投与による抑制作用を検討した(Kanematsu *et al.*, 2008)。2型糖尿病による尿病性腎症は血管内皮細胞障害による内皮NOS由来のNO産生の低下が関与していることが報告されている。そこで我々はSDラットにNOS阻害剤であるL-NAMEを8週間にわたり慢性投与することで、血中NO濃度の低下、タンパク尿の出現、糸球体の虚血性変性・硝子滴・尿細管間質性障害を惹起させ、これらの現象は野菜中心食のヒトが1日に摂取するのと同程度の亜硝酸塩の経口投与で、飲水・餌摂取量に変化無く改善されるという結果を得た。このことは、糖尿病性腎症の予防および病態の進行阻止に、日常摂取する硝酸塩から生成する程度の亜硝酸塩が有用であることを示唆する。これらの知見から、血中及び組織中の硝酸塩および亜硝酸塩は、血管内皮障害時の、NOSに代わるNO生成のためのプールだと認識されるようになった。

硝酸・亜硝酸による内皮保護作用の機序の一つとして

我々は、亜硝酸イオンそのものがシグナル分子としてAMP活性化プロテインキナーゼ(AMP-activated protein kinase: AMPK)の活性化を介して、eNOS活性化をもたらす知見を得ている(Miyamoto *et al.*, 2017)。これまで硝酸塩や亜硝酸塩の摂取によって胃内でニトロソアミンが生成し、発癌に関与すると言われてきたが、最近の報告では発癌について根拠が不十分と結論づけられている。また、平成29年度改訂の農林水産省・農業技術の基本指針からは野菜の硝酸塩対策の項目が削除された。最近の多くの報告では、食物(特に野菜)由来の硝酸塩は人の健康に有益であることを支持しており、これらの点から野菜の硝酸塩については一層の研究が必要と考えている。

(土屋浩一郎)

3. 大腸癌抑制作用から見たマグネシウムの働き

ヒトの体内には約25gのMgが存在している。その約半量が骨に、残りの約半量が筋肉や他の組織に存在している。Mgの生体内での役割として最も重要なものは、生命維持に重要であるリン酸基の転移反応における触媒としての働きである。消化管からのMg吸収と腎臓から尿中への排泄により、Mgの体内量が決まるが、体内保有量を調節する機構は、今のところ明らかではない。近年、Mgに特異的なチャネルTRP melastin (TRPM) 6/7が発見され、Mg欠乏時に大腸粘膜で増加することが報告された(de Baaij *et al.*, 2015)。Mg欠乏に陥ると易疲労感、筋肉の痙攣、記憶障害、抑鬱症など、多彩な症状が現れ、Mgの慢性的摂取不足が関係する疾患としては、高血圧、II型糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中、メタボリック症候群(インスリン抵抗性)、糖尿病などがある。MgはCaと並んで日本人の食事摂取基準(2015)を満たしていない主要ミネラルの一つで、Mgは我々現代人では明らかに不足している(30~39歳男性の推奨量は370mg/日、実際の摂取量は234mg/日)。

さて、癌とMgの関係は古くから言われてきたが、その関係を迫る本格的な研究が開始されたのは、Durlach *et al.* (1986)の総説に始まる。私たちは、1885~1959年の調査結果「塩田で働く浜男に癌になった人はいない」をタテホ化学工業(赤穂市)の関係者から聞き、これを実験的に証明すべく、動物実験を行った。大腸発癌物質により大腸癌を実験的に誘発したラットに水酸化Mgを混ぜた餌を与えたところ、0ppm水酸化Mgでは44%、500ppm水酸化Mgでは10%、1,000ppm水酸化Mgでは23%のラットに大腸癌が発生した。500ppmの水酸化Mgで、大腸癌の発生が約1/4に減少した(Tanaka *et al.*, 1989)。

2013年になって、Mgの大腸発癌に対する効果とそのメカニズムを明らかにするために、新規の炎症関連マウス大腸癌モデルを使って、水溶性のMg化合物“有機Mg”が大腸発癌に影響するか否かを実験した。大腸発癌物質アゾキシメタン(10mg/kg体重)を1回腹腔内投与した1週後に、重篤な大腸炎を引起す化合物デキストラン硫酸ナ

トリウム (DSS) を1.5%で水に溶かして1週間飲ませると、ほぼすべてのマウスに大腸癌が多発する。DSSを飲ませた1週間後から、有機Mgを7ppm, 35ppm, 175ppmの3濃度で飲み水に混ぜて、マウスに投与した。その結果、有機Mgの投与濃度が0ppmでは大腸癌の発生が88%であったのに対し、7ppmの濃度で73%, 35ppmで81%, 175ppmで47%と濃度依存性で大腸癌の発生率が低下した。特に、175ppmの濃度では約1/2となった。発生した癌の数も全ての濃度で有意に少なくなった (Kuno *et al.*, 2013)。また、有機MgはDSS投与による重篤な大腸炎をも軽減した。最も興味深い所見として、有機Mgが前癌性病変である異型陰窩の個数を半減させ、さらには大腸癌細胞の遺伝子不安定性を軽減したことが挙げられる。

この発表の前後には、大腸癌発症とMg摂取量は逆相関するという疫学研究成果が報告され (Trapani *et al.*, 2015)、別に、マグネシウムチャネルTRPM7の発現が種々の癌組織で高くなっているという報告が相次いだ (Gautier *et al.*, 2016)。このように、大腸癌をはじめとする癌とMgの関係を明らかにする本格的な研究が進行している。近い将来、Mgの癌に対する効果のメカニズムが解明されることを期待している。

(田中卓二)

4. ホウ素の人への健康作用

筆者らは、ホウ素の輸送機構を明らかにしてきた。ホウ酸は電荷を持たない小分子であり、生体膜を比較的自由に拡散で透過する。しかしながら、ホウ酸濃度が低いときには拡散だけで植物の需要をまかなうことができず、膜に埋め込まれた輸送タンパク質を必要とする。一つのタイプはホウ酸チャネルであり、ホウ酸を細胞の中に吸収する。もう一つのタイプはホウ酸アニオントランスポーターであり、細胞内で生成されたホウ酸アニオンを細胞外に排出する。これらが表皮細胞や内皮細胞などで偏って反対側の細胞膜に配置されることで、ホウ酸は土壌から根に吸収され、根の中心方向へ送られる。ホウ酸は根の各細胞の細胞壁でも使われるが、使われなかった分は中心柱にある導管を通してホウ酸は茎葉へ運ばれる。植物はホウ素栄養条件に応じてこれら輸送タンパク質の量を調節し、ホウ素欠乏や過剰害にならないようにしている (Yoshinari and Takano, 2017)。

動物ではどうであろうか？ 魚やカエルにおいては、ホウ素の欠如による発生異常が報告されている。低ホウ素食を与えたラットの雌親において、受精卵の着床率が低下するなどの異常が報告されている。ヒトの細胞レベルでは、筆者らが植物において同定したホウ酸アニオントランスポーター BOR1 (Takano *et al.*, 2002) に相同性を持つ輸送タンパク質 NaBC1 が、細胞内外の Na⁺濃度勾配に依存してホウ酸アニオンを輸送すること、ホウ素欠乏が培養細胞の増殖を阻害すること、NaBC1の発現抑制が細胞増殖を阻害しホウ酸添加 (0.5mM) がそれを回復させ

ることが報告された (Park *et al.* 2004)。しかし他グループによる検証ではホウ酸アニオン輸送活性も細胞増殖への効果も再現されていない (Ogando *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2015)。したがって現時点では動物においてホウ素の機能も輸送機構も明らかではない。

ホウ素には様々な健康作用が知られている。骨の成長や維持、創傷治癒の促進、中枢神経系機能への寄与、関節炎の緩和、ホルモンの効果促進などである。さらには、前立腺がん、乳がん、子宮頸がん、肺がんなどのがんの調査において発症率とホウ素摂取量に負の相関が見出されている。がんに対してはホウ酸の細胞毒性が効果を発揮するようである (Scorei and Popa, 2013)。培養細胞を用いた実験で、正常な前立腺の培養細胞は高濃度のホウ酸 (>500μM) 添加により増殖が抑制されるが、がんの培養細胞はより低い濃度 (>100μM) で影響を受けることが報告されている。

成人のホウ素摂取量としては、1日1.0mg以下では健康作用が得られないとされる。世界各国における調査から1日1.0mg以下は珍しい値ではなく、多くの人でホウ素の摂取量を増やすことが望まれる。ホウ素は肉や魚には少ないが、海藻や野菜、果物に多く、これらから無理なく摂取できる量である。

(高野順平)

5. 亜鉛欠乏症の臨床と疫学

—多くの医師が考えているよりも、
はるかに多くの多彩な亜鉛欠乏症が存在する—

2002年秋に、フットしたことから『多くの医師が考えているよりも、遥かに多くの、多彩な亜鉛欠乏症患者が存在する』ことに気が付いた (倉澤ら, 2005)。プラサド (Prasad *et al.*, 1961) がヒトの亜鉛欠乏症の存在を示唆する論文を出して半世紀余、この間に多彩な亜鉛欠乏症症状が報告されている。日本では、故富田寛等の仕事で、『亜鉛欠乏症と言えば、味覚障害』として知られていた。しかし、それ以外に『これほど多彩な亜鉛欠乏症が多数ある』と実感を持って知っている医師は、ほとんど居なかった。特に、この飽食の時代に、体内にほんの数グラム含まれるという微量元素亜鉛の欠乏症など『余程の特殊な状況でなければ、ない。』と言うのが、栄養学者はじめ医師や一般の常識でもあった。

筆者等は、2002年の症例1から亜鉛欠乏症疑い症例を登録・管理し、治療・追跡して来て、現在までの15年間で1,000名を超えた。勿論、少数であるが、長年にわたり、同様の、または他の症状の亜鉛欠乏症を再三再四発症している多くの症例もあり、それらの経験を踏まえて発表する。これらの知見の周知は日常の臨床医療では勿論のこと、国民の保健衛生上の問題としても大切なことと考え、学会や論文 (倉澤ら, 2005; 倉澤, 2013, 2017)、講演やHP (亜鉛欠乏症のホームページ) 等あらゆる機会を捉えて、努力してきた。因みに、全国を巡っての講演は今回で

186回となるが、常識を覆すことは本当に大変なことで、その証拠に現在でも、日本の医療界では、亜鉛欠乏症の保険収載薬すら正式にないのが現実で、亜鉛欠乏症についてよく知る医師は、まだ、まだ二割も居ないと考えられる。

亜鉛欠乏症の症状は、筆者が経験したものだけでも、味覚障害は勿論、食欲減退から拒食にも至る食欲不振、舌痛症を含む舌・口腔咽頭症状・口腔内の粘膜疾患、褥瘡の発症・治癒遅延や老人性皮膚掻痒症など極一般的皮膚症状や全身性湿疹様の皮膚疾患等々の皮膚科疾患、貧血、慢性的下痢・元気度などにも及ぶ、実に多彩なもので、更には筆者等の一般的な診療所では、なかなか経験出来ない身体的な発育不全や性的な発育不全などの繁殖・生殖の問題、骨粗鬆症やリウマチ等々の整形外科関連、眼科的疾患、まだ症例が少ないが易感染性や花粉症など免疫に絡むもの、一部の慢性疲労その他と、多くの多彩な症状・疾患が亜鉛欠乏に関係していると考えられる。

何故？ たった一元素・亜鉛の欠乏からこの様に多彩な欠乏症状が生ずるのは、亜鉛の多彩な生体内機能によるが、大きくまとめると①タンパク質の構造維持因子として、②300余ともいわれる酵素の補因子として、③細胞内外のシグナル因子としてなどとされる。診断・治療の詳細は省略するが、亜鉛欠乏症は欠乏症であるからその多くは簡単な栄養や亜鉛の補充療法で、比較的容易に軽快・治癒せしめ得る。

亜鉛欠乏症患者の多発状況から、『地域住民に亜鉛不足の傾向がある』と予測し、2003年に、北御牧村(当時)の村民、1,431名の血清亜鉛濃度の測定・KITAMIMAKI Studyをはじめとし、長野県下の総計約4,000名を超える地域住民の三疫学調査をして、【長野県民は微量元素亜鉛不足の傾向にある】ことを証明した。この結果は、統計的には【日本国民は亜鉛の不足傾向にある】ことを示しており、重大な問題であると演者は考える。

何故、この様に亜鉛不足が生じているのか。一番は食と考える。1976～1980年にかけて米国で(American Institute of Nutrition, 1985)、約14,700名の一般市民を対象にした血清亜鉛値の疫学調査があり、また、1980年代に(株)SRLが原子吸光法で血清亜鉛値の測定を開始した時、健康成人167名より定めた血清亜鉛値の基準値65～110 μ g/dLより推定される平均値とそれぞれ比較すると、現在の平均値は、約10 μ g/dL程低値である。つまり、近年の20数年間に、何が生じたのか？農業畜産業の①食糧の問題と、②食品添加物、それに、最近問題として気付いたのは、③薬剤、特に多剤服用である。

(倉澤隆平)

6. ケイ素の人への健康作用についての考察

人の1日のケイ素摂取量は、国によって異なる。アメリカやヨーロッパでは、20～50mg、日本は40mg、インドは143～205mg、中国は139mgである(Sripanyakorn *et al.*, 2005)。これは食事の種類と関係している。穀類を

たくさん食べるインドや中国では、ケイ素の摂取量が高くなる。細胞の中に取り込まれるのに必要なケイ酸の輸送体に関しては、植物では10年前から幾つか同定された(Ma and Yamaji, 2015)が、動物では、最近アクアポリンに属するAQP7, AQP9, AQP10に培養細胞でケイ酸の輸送活性が確認された(Garneau *et al.*, 2015)。またラットの腎臓細胞で発現するSlc34a2(NaPiIIb)はケイ酸の外向き輸送体として同定された(Ratcliffe *et al.*, 2017)。Slc34a2は元々Na-リン酸輸送体として知られていた。吸収されたケイ素の4割以上がすぐ尿に排出されるが、一部は主に骨や皮膚などに沈積する。

骨に最も多くのケイ素が沈積し、骨の形成に重要だとされている。コラーゲンの合成と安定化、マトリックスの石灰化などに働いている。また結合組織に存在するグリコサミノグリカンの形成にも重要である。動物細胞を用いた実験では、ケイ酸を与えると、コラーゲンタイプIの合成が高まった(Reffitt *et al.*, 2003)。またオステオカルシンの合成も促進した(Dong *et al.*, 2016)。オステオカルシンは骨の非コラーゲン性タンパク質として25%を占めるタンパク質であり、骨芽細胞のみから分泌され、代謝調節および骨形成促進性に働くものとされている。

最近ケイ素が抗糖尿病の効果もあることが報告された。また脂肪細胞に働くインスリン感受性を高めるタンパク質であるアディポネクチンの分泌を促進するとの報告もある。ネズミを使った実験で、50ppmのケイ酸を与え続けると、すい臓や腎臓にあるPPAR- γ やアディポネクチンの発現が上昇し、インスリンの発現が低下した(Maehira *et al.*, 2011)。PPAR- γ はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体として主に脂肪組織に分布して脂肪細胞分化などに関与するほか、マクロファージや血管内皮細胞などにも発現が見られ、インスリン抵抗性改善薬の標的分子とされている。一方、アディポネクチンは膵臓から分泌されるインスリンへの感受性を亢進させる作用を有し、血糖降下作用の発現に寄与する。アディポネクチン遺伝子のプロモーター領域にはPPAR γ が存在し、脂肪細胞の分化に必要な不可欠な分子であるPPAR γ が結合することでアディポネクチンの産生が促進される。しかし、動物におけるケイ素についての研究はまだ端緒に着いたばかりで、これからまだ検証する必要がある。

(馬 建鋒)

文 献

- 亜鉛欠乏症のホームページ。http://www.geocities.jp/ryu_kurasawa/
American Institute of Nutrition 1985. Assessment of the Zinc Nutritional Status of the U.S. Population Based on Data Collected in the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980.
de Baaij, J.H., Hoenderop, J.G., and Bindels, R.J. 2015. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol. Rev.*, 95, 1-46.

- Dong, M., Jiao, G., Liu, H., Wu, W., Li, S., Wang, Q., Xu, D., Li, X., Liu, H., and Chen, Y. 2016. Biological silicon stimulates collagen type 1 and osteocalcin synthesis in human osteoblast-like cells through the BMP-2/Smad/RUNX2 signaling pathway. *Biol. Trace Elem. Res.*, **173**, 306–315.
- Durlach, J., Bara, M., Guet-Bara, A., and Coltery, P. 1986. Relationship between magnesium, cancer and carcinogenic or anticancer metals. *Anticancer Res.*, **6**, 1353–1361.
- Garneau, A.P., Carpentier, G.A., Marcoux, A.-A., Frenette-Cotton, R., Simard, C.F., Remus-Borel, W., Caron, L., Jacob-Wagner, M., Noel, M., Powell, J.J., Belanger, R., Cote F., and Isenring, P. 2015. Aquaporins mediate silicon transport in humans. *PLoS ONE*, **10**, e0136149.
- Gautier, M., Perrière, M., Monet, M., Vanlaeys, A., Korichneva, I., Dhennin-Duthille, I., and Ouadid-Ahidouch, H. 2016. Recent advances in oncogenic roles of the TRPM7 channel. *Curr. Med. Chem.*, **23**, 4092–4107.
- IPNI (International Plant Nutrition Institute) and IFA (International Fertilizer Industry Association) 2012. Eertilizing crops to improve human health; A scientific review. JFA, Paris, France.
- Kanematsu, Y., Yamaguchi, K., Ohnishi, H., Motobayashi, Y., Ishizawa, K., Izawa, Y., Kawazoe, K., Kondo, S., Kagami, S., Tomita, S., Tsuchiya, K., and Tamaki, T. 2008. Dietary doses of nitrite restore circulating nitric oxide level and improve renal injury in L-NAME-induced hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **295**, F1457–F1462.
- Kobayashi, J. 2017. Effect of diet and gut environment on the gastrointestinal formation of N-nitroso compounds: A review, *Nitric Oxide*, In Press, Available online 3 June 2017.
- 越野正義 2006. J. リンデル, J.-L. リンデル著, 硝酸塩は本当に危険か. 農文協, 東京.
- Kuno, T., Hatano, Y., Tomita, H., Hara, A., Hirose, Y., Hirata, A., Mori, H., Terasaki, M., Masuda, S., and Tanaka, T. 2013. Organoselenium suppresses inflammation-associated colon carcinogenesis in male Crj: CD-1 mice. *Carcinogenesis*, **34**, 361–369.
- 倉澤隆平・久堀周治郎・上岡洋晴・岡田真平・松村興広 2005. 長野県北御牧村村民の血清亜鉛濃度の実態. *Biomed. Res. Trace Elements*, **16**, 61–65.
- 倉澤隆平 2013. こんなにも多い亜鉛欠乏症～食欲不振？褥瘡？そして舌痛症も？～臨床症状の謎が最新の亜鉛研究で、徐々に明らかに。日本口腔外科学会誌, **59**, 134.
- 倉澤隆平 2017. 症状から診る多彩な亜鉛欠乏症の診断と治療. 日本医事新報, **4856**, 37–44.
- Ma, J.F., and Yamaji, N. 2015. A cooperative system of silicon transport in plants. *Trends Plant Sci.*, **20**, 435–442.
- Maehira, F., Ishimine, N., Miyagi, I., Eguchi, Y., Shimada, K., Kawaguchi, D., and Oshiro, Y. 2011. Anti-diabetic effects including diabetic nephropathy of anti-osteoporotic trace minerals on diabetic mice. *Nutrition*, **27**, 488–495.
- Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y., and Odashima, S. 1982. Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. *Food Chem. Toxicol.*, **20**, 25–33.
- Miyamoto, L., Yamane, M., Tomida, Y., Kono, M., Yamaoka, T., Kawasaki, A., Hatano, A., Tsuda, K., Xu, W., Ikeda, Y., Tamaki, T., and Tsuchiya, K. 2017. Nitrite activates 5'AMP-activated protein kinase-endothelial nitric oxide synthase pathway in human glomerular endothelial cells. *Biol. Pharm.* **Bull.**, **40**, 1866–1872.
- 日本人の食事摂取基準 2015. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyoku/syokuji_kijyun.html
- Ogando, D.G., Jalimarada, S.S., Zhang, W., Vithana, E.N., and Bonanno, J.A. 2013. SLC4A11 is an EIPA-sensitive Na⁺ permeable pH_i regulator. *AJP Cell Physiol.*, **305**, C716–C727.
- Okamoto, M., Tsuchiya, K., Kanematsu, Y., Izawa, Y., Yoshizumi, M., Kagawa, S., and Tamaki, T. 2005. Nitrite-derived nitric oxide formation following ischemia-reperfusion injury in kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **288**, F182–F187.
- Park, M., Li, Q., Shcheynikov, N., Zeng, W., and Muallem, S. 2004. NaBC1 is a ubiquitous electrogenic Na⁺-coupled borate transporter essential for cellular boron homeostasis and cell growth and proliferation. *Mol. Cell*, **16**, 331–341.
- Prasad, A.S., James, A.H., and Manucher, N. 1961. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am. J. Med.*, **31**, 532–546.
- Ratcliffe, S., Jugdaohsingh, R., Vivancos, J., Marron, A., Deshmukh, R., Ma, J.F., Mitani-Ueno, N., Robertson, J., Wills, J., Boekschoten, M.V., Muller, M., Mawhinney, R.C., Kinrade, S.D., Isenring, P., Belanger, R.R., and Powell, J.J. 2017. Identification of a mammalian silicon transporter. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **312**, C550–C561.
- Reffitt, D.M., Ogston, N., Jugdaohsingh, R., Cheung, H.F., Evans, B.A., Thompson, R.P., Powell, J.J., and Hampson, G.N. 2003. Orthosilicic acid stimulates collagen type 1 synthesis and osteoblastic differentiation in human osteoblast-like cells in vitro. *Bone*, **32**, 127–135.
- Scorei, R.I., and Popa, R. 2013. Sugar-borate esters—potential chemical agents in prostate cancer chemoprevention. *Anticancer. Agents Med. Chem.*, **13**, 901–909.
- Sripanyakorn, S., Jugdaohsingh, R., Thompson, R.P.H., and Powell, J.J. 2005. Dietary silicon and bone health. *Nutr. Bull.*, **30**, 222–230.
- Takano, J., Noguchi, K., Yasumori, M., Kobayashi, M., Gajdos, Z., Miwa, K., Hayashi, H., Yoneyama, T., and Fujiwara, T. 2002. Arabidopsis boron transporter for xylem loading. *Nature*, **420**, 337–340.
- Tanaka, T., Shinoda, T., Yoshimi, N., Niwa, K., Iwata, H., and Mori, H. 1989. Inhibitory effect of magnesium hydroxide on methylazoxymethanol acetate-induced large bowel carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis*, **10**, 613–616.
- Trapani, V., Wolf, F.I., and Scaldaferrri, F. 2015. Dietary magnesium: The magic mineral that protects from colon cancer? *Magnes. Res.*, **28**, 108–111.
- Tsuchiya, K., Yoshizumi, M., Houchi, H., and Mason, R.P. 2000. Nitric oxide-forming reaction between the iron-N-methyl-D-glucamine dithiocarbamate complex and nitrite. *J. Biol. Chem.*, **275**, 1551–1556.
- 渡辺和彦・後藤逸男・小川吉雄・六本木和夫 2012. 土と施肥の新知識. 農文協, 東京.
- 渡辺和彦監修 2015. 人を健康にする施肥. 農文協プロダクション, 東京.
- Yoshinari, A., and Takano, J. 2017. Insights into the mechanisms underlying boron homeostasis in plants. *Front. Plant Sci.*, **8**, 1951.
- Zhang, W., Ogando, D.G., Bonanno, J.A., and Obukhov, A.G. 2015. Human SLC4A11 is a novel NH₃/H⁺ co-transporter. *J. Biol. Chem.*, **290**, 16894–16905.