

平成 16 年度～平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金
(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)
日本人の食事摂取基準（栄養所要量）の策定に関する基礎的研究
主任研究者 柴田克己 滋賀県立大学 教授

I. 主任研究者の報告書

5. ナイアシンの食事摂取基準の資料

主任研究者 柴田 克己 滋賀県立大学 教授
研究協力者 福渡 努 滋賀県立大学 助手

研究要旨

ナイアシンの食事摂取基準の策定に利用できる資料を提供するため、栄養学的観点からナイアシンについて研究に関する歴史、性質、機能、代謝動態、栄養指標、各年齢階級における知見などをまとめた。

I. 基礎

1. 発見にいたる歴史

1-1. ペラグラの発見と流行¹⁻³⁾

スペインの Philip 五世の内科医であった Gasper Casal が 1735 年に、はじめてライ病から区別して独立の疾患, "mal de la rosa (バラ病)" として認めたことに始まる。「ペラグラ」という名前を使った最初の報告は 1771 年にミラノの Francesco Frapolli である。イタリア語で「荒い皮膚」という意味である。

ペラガウラはトウモロコシの普及とともに全世界に広がっていった。米国でのペラグラの認識は 1907 年の米国医学会での George Searcy のレポートに始まる。彼は、ペラグラの症状が詳細に書かれているイタリアの古い医学書を丹念に調べ、熟慮の末、1906 年に、米国のある精神病院で 88 名のペラグラ患者を見出した。Searcy の報告以来、この病気が 20 以上の州から報告され、米国における重要な公衆衛生学上の問題となってきた。そこで、この問題を解決するために、1908 年米国でペラグラ協議会が開催された。1909 年にはペラグラ国際協議会も開催されて、本症の究明がなされはじめた。しかし、ペラグラの原因は伝染性で昆虫が媒介すると考えてられていたので、ペラグラ発症の本質にはせまることができなかった。

1-2. 抗ペラグラ因子の存在の発見

1914 年に米国公衆衛生局の Joseph Goldberger らにペラグラの解決が命じられた。彼らは孤児院を調査の対象に選び、疫学的な調査を行った。調査開始後すぐに、

ペラグラはそこで勤務している医師や看護婦には全く発生していないことに気づき、ペラグラは伝染性の病気ではないと主張した⁴⁾。そこで、彼らは、では一体なにがペラグラの原因かを探しはじめた。孤児院の子供らと医師らとの衣食住を徹底的に比較した。異なったのは食のみであった。医師らは肉や牛乳を充分にとっていたが、孤児院の子供らはこのような良質のタンパク質を食べる経済的余裕がなかったからである⁵⁾。Goldberger らは政府機関に運動し、孤児院の子供らに肉と牛乳を与えるのに十分な基金を 2 年間にわたり得ることに成功した。すると、ペラグラの発生は速やかになくなった。しかし、基金がきれ、再び貧しい食生活に戻ると、ペラグラは再び流行しはじめた。

ペラグラの病因については古くから種々の説が唱えられていた；トウモロコシの過度の摂取、病原菌、食品中の栄養素の不足。しかし、これらの説についてはいずれも確実な実験的証明はなかったが、少なくとも食物と密接な関係があるものと信じられていた。

1913 年、ビタミン（現在のビタミン B₁）の発見者である Funk は、ペラグラが一種の欠乏症状であるという説を発表している⁶⁾。その後、ビタミン研究の著しい進歩につれ、いわゆるビタミン B も、単一物質ではなく水溶性の多数の因子から成っていることが証明された。1925 年に至って、Goldberger らは、この疾病を治癒し予防する因子は、B 群に属すべきものであることを指摘し⁷⁾、さらに翌年 B 群中に熱に対する抵抗力を異

にする二種の因子の存在を証明した⁸⁾。以来、B のうち、熱に安定な因子をビタミン B₂ と呼び、熱に不安定なものをビタミン B₁ (抗神経炎因子) と称するようになった。さらに、1926 年、Goldberger らは、B₂ 以外のすべてのビタミンを含む飼料でラットを飼育したところ、成長が停止して皮膚炎の発現が現れることを報告した⁹⁾。この症状がペラグラに酷似することから、これを予防し治癒する因子にペラグラ予防因子 (Pellagra-preventing factor : PP 因子) という名称を与え、B 群に関する研究に多くの示唆と暗示を与えた。

1-3. 抗ペラグラ因子 (ニコチン酸とニコチンアミド) の発見

1925 年の Goldberger の抗ペラグラ因子説提唱以来、この因子の定量は主としてイヌの黒舌病治癒によって行われていた。この黒舌病の主な症状は、食欲減退、体重減少に続いて、舌部、唇粘膜、口粘膜に傷害が起こり、出血を見る。目に分泌物がはなはだしく、嘔吐を催し、血液を混ざる下痢を起こして憔悴する。つまり、ペラグラの原因解明にはイヌが必要であった。

黒舌病の最初の報告は、1852 年に Hofer によってなされた¹⁰⁾。それ以降、この病気は米国南部の獣医の間ではよく知られていたそうである。しかし、ペラグラの場合と同じく原因は不明であった。1916 年になると、獣医の Spencer は "Is 'black tongue' in dogs pellagra?" という論文で、黒舌病を牛乳、卵、あるいは生肉を与えることで治癒させることに成功したと報告している¹¹⁾。さらに、その論文の中で、歯医者 of Houston がペラ

グラになったが、自分自身の判断で、高窒素含有食を摂取することにより治癒した、ということを紹介している。1917 年には、Chittenden と Underhill が黒舌病と類似の病気を実験的に引き起こすことに成功した¹²⁾。1922 年には、Wheeler, Goldberger, Blackstock は Chittenden と Underhill がイヌに実験的に引き起こした病気が黒舌病であると同定し、同じ食事を囚人に与えて、ペラグラを引き起こすことに成功した¹³⁾。以降イヌが唯一の実験動物となったが、黒舌病を引き起こすには長時間がかかり (これはイヌが糞を食べるからである)、世話も大変なためペラグラ解明の研究は手間どった。

しかし、1937 年に、とうとう Elvehjem らは黒舌病のイヌに 30 mg/日のニコチン酸 (当時、East Kodak Company より市販されていた) を投与し続けると、食欲が直ちに戻り、体重も増加しはじめ、下痢も止まり、黒舌病も治癒することを見出した¹⁴⁾。黒舌病治癒因子を肝臓濃縮液から単離し、ニコチンアミドであることを明らかにした¹⁵⁾。

参考までに、図 I-1 にアメリカ合衆国におけるペラグラの年次死者数を示した¹⁶⁾。

1-4. トリプトファンのナイアシン代替効果の発見

これで、ペラグラに関してはすべてのことが解決されたように思えたが、まだ不明のままであることがあった。それは、ペラグラや黒舌病はミルクを投与することにより治癒するが、ミルク中のナイアシン含量は非常に少なく、ペラグラを引き起こすトウモロコシのナイアシン含量よりも少ないことであった。黒舌病を引き起こす飼料は

70%の Yellow corn, 18%の Casein を基本としていた。この飼料中のナイアシン含量は通常のイヌの飼料（黒舌病を引き起こさず、正常に生育する飼料）よりも 25%程度多いものであった。したがって、トウモロコシの存在そのものが、黒舌病の原因になっていることが明らかである。つまり、トウモロコシがナイアシンの必要量を高めているものと考えられた。そこで、ラットでもイヌで見られたように、トウモロコシの添加によってナイアシンの必要量が高まるか否かを Elvehjem 研究室の Krehl は調べてみた。その結果、1945 年に、Krehl らは 15%カゼイン食 100 g に 40 g のコーングリッツを混ぜた飼料（カゼイン含量 9%）をラットに投与すると、顕著に体重の伸びが悪くなるとともに、毛並みが悪くかつ脱毛が見られ、足、鼻及びひげの回りに赤い色素の沈着が認められた、と報告した¹⁶⁾。さらに、肝臓、筋肉中のナイアシン含量も対照群に比して、低下していることも明らかにした。そして、これは飼料に、0.001%のニコチン酸を投与することにより回復することを見出した。つまり、ラットでもイヌの場合同じくトウモロコシの添加はナイアシンの必要量を高めることが明らかとなった。これで、実験動物として煩雑なイヌを使用しなくてもトウモロコシのペラグラ誘発性の研究ができることになり、実験は大いにはかどった。20%カゼイン食 100 g に 40%コーングリッツを混ぜても（カゼイン含量 12%）、ラットの成長は正常であった。つまり、トウモロコシのペラグラ誘発性はカゼイン含量を高くすることにより防止できることが明らか

となった。そこで、トウモロコシのタンパク質とカゼインとのアミノ酸組成を比較してみると、トウモロコシではトリプトファンとリジン含量がカゼインに比して極端に少なかった。つまり、15%カゼイン食に 40%のコーングリッツを添加すると（9%カゼイン食）、リジンとトリプトファンが欠乏してナイアシンの必要量が高まるが、20%カゼイン食に 40%コーングリッツを添加した場合には（12%カゼイン食）これらのアミノ酸が不足していないためにナイアシンの必要量が高まらないものと判断された。そこで、15%カゼイン+40%コーングリッツ食 100 g に 0.5 g のリジンを添加した飼料を投与してみたが、なにも改善されなかった。ところが、上記飼料に 100 g にトリプトファンを 50 mg 補足した飼料を投与すると、ラットは正常に成長し、ニコチン酸を 1 mg 添加した飼料を投与したラットと全く体重の伸びは等しかった。すなわち、コーングリッツによる悪影響はトリプトファンの添加によって完全に取り除かれることが見出された。

コーングリッツにラットの成長を遅延させる作用が見出されたので、Krehl らは他の穀類ならびに豆類についても調べてみた。その結果、精白米、ライ麦、小麦及びダイズを添加した飼料は、トウモロコシを含む飼料よりもナイアシン含量は少ないにもかかわらず、トウモロコシ食よりも体重の増加量は高かった。特に、コメの場合はナイアシン含量が約半分でかつトリプトファン含量は等しいのに、体重の増加量は全く正常であったことは特筆に値する。さらに、

9%カゼイン食にトリプトファンを含まないゼラチンあるいはゼインを添加すると、やはりナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が高まった。また、一つのアミノ酸あるいは数種のアミノ酸を添加して、アミノ酸組成を変えるとナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が高まった。このことは、アミノ酸組成によってナイアシンあるいはトリプトファンの要求量が非常に異なることを意味している。言い換えれば、アミノ酸インバランスはナイアシンあるいはトリプトファンの要求量を高めることを意味している。つまり、アミノ酸インバランスはナイアシン欠乏の一つの現象であると考えられる。このようにして、ラットでは必須アミノ酸のトリプトファンがビタミンのナイアシンの代替性を示すことが Krehl, Elvehjem らにより 1945 年に明らかにされた¹⁷⁾。ヒトでもトリプトファンからナイアシンが生合成されていることは Goldsmith¹⁸⁾あるいは Horwitt ら¹⁹⁾の研究から明らかにされ、今では 60 mg のトリプトファンから 1 mg のナイアシンが生成されるものとされている。

2. 名称と性質

ナイアシンという名称は「ナイアシン活性」というようにビタミンとしての生理活性を表す時に使用され、ニコチン酸と同じ生物活性を有するピリジン-3-カルボン酸誘導体の総称として使われている。ナイアシン活性を有する代表的なものにニコチン酸（ピリジン-3-カルボン酸）とニコチンアミド（ピリジン-3-カルボキサミド）がある。

さらに、キノリン酸や必須アミノ酸のトリプトファンも弱いながらナイアシン活性を有する。ニコチン酸という名称は上述したように、ニコチンを酸化して得られたことによって名づけられ、またニコチンアミドという名称はニコチン酸のアミド体であることにちなんで名づけられたものである。しかし、ニコチン酸はニコチンと名前が似ているため、よく混同されがちだったため、1952 年に、ニコチン酸はナイアシン、そしてニコチンアミドはナイアシンアミドと変更されたが、現在ではこのような使われ方はあまりされていない。なお、現在、食品栄養学の分野ではナイアシンという名称はニコチン酸とニコチンアミドの総称名的に使われている。

ニコチン酸とニコチンアミドは、安定な化合物であり、通常の保存あるいは調理中に破壊されることはない。ただし、ニコチンアミドは酸性溶液中でオートクレーブすると定量的にニコチン酸に変換される。ニコチン酸とニコチンアミドは酸性溶液中では安定である。

ニコチン酸、ニコチンアミド、トリプトファンの構造式を図 I-2 に示した。

2-1. ニコチン酸

ニコチン酸は、ピリジン-3-カルボン酸、ピリジン-β-カルボン酸、抗ペラグラ（PP）因子、ビタミン PP、抗ペラグラビタミンとも呼ばれている。構造式は図 I-2 に示したとおりである（ $C_6H_5O_2N$, 分子量=123.11）。植物性食品に含まれるが、動物性食品には含まれていない。ナイアシン活性はニコチンアミドと等価である。白色粉末として市販

されている。融点は 234~237℃である。1 g のニコチン酸は 60 ml の水、あるいは 80 ml のエタノールに可溶である。熱水、熱アルコール、アルカリ性水溶液には非常によく溶ける。ニコチン酸は、水溶液、1~2 N の鉍酸かアルカリ溶液中で、120℃で 10 分間オートクレーブしても分解しない。50 mM リン酸カリウム緩衝液、pH 7.0 中におけるニコチン酸の吸収極大は 260 nm にあり、そのときの分子吸光係数は $2800 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

2-2. ニコチンアミド

ニコチンアミドはピリジン-3-カルボキサミド、ニコチン酸アミド、ペラグラミン、ピリジン-β-カルボン酸アミドあるいはピタミン PP とも呼ばれている。構造式は図 I-2 に示したとおりである ($\text{C}_6\text{H}_6\text{ON}_2$, 分子量=122.12)。動物性食品には含まれているが、植物性食品には含まれていない。ナイアシン活性はニコチン酸と等価である。白色粉末として市販されている。融点は 129~131℃である。1 g のニコチンアミドは 1 ml の水、あるいは 1.5 ml のエタノールに可溶である。中性付近では安定であるが、1 N の鉍酸あるいはアルカリ中で 100℃に加熱すると、脱アミノ化してニコチン酸となる。ニコチンアミドの水溶液は中性であり、それを 120℃で 10 分間オートクレーブしても分解しない。水溶液中での吸収極大は 260 nm にあり、そのときの分子吸光係数は $3300 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

2-3. トリプトファン

構造式は図 I-2 に示したとおりである ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, 分子量=204.33)。白色粉末と

して市販されている。分解点は 289℃, 等電点は 5.89, 水 100 g に 0.82 g (0℃), 1.14 g (25℃) 溶ける。トリプトファンは必須アミノ酸であり、タンパク質中に 1%程度含有されている。しかし、コラーゲン(皮膚タンパク質)、ツェイン(トウモロコシタンパク質)は全くトリプトファンを含んでいない。タンパク質中のトリプトファンは L 型である。ナイアシン活性効率はニコチン酸のナイアシン活性を 1 とすると、重量比では 1/60 程度、モル比では 1/36 程度である。水溶液中での吸収極大は 280 nm にあり、そのときの分子吸光係数は $4930 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ である。

3. 補酵素への生合成経路

ナイアシンの供給源となる獣鳥魚肉類の生細胞内では補酵素型の NAD(P)として存在しているが、食品として摂取する時にはすでにニコチンアミドにまで分解されている。また、仮に NAD(P)が残っていても、小腸内で消化され、血液中に表れる形はニコチンアミドである。小腸ではニコチンアミドは受動拡散によって吸収されと考えられている。ニコチン酸も同様に受動拡散によって吸収されと考えられている。ニコチンアミドの肝臓による取り込み速度はニコチン酸に比べて非常に遅い。これは、ニコチンアミドを肝臓以外の組織に回すための巧みな機構である。ニコチン酸は肝臓にすばやく取り込まれ、 NAD^+ を経たのち、ニコチンアミドとなり肝臓以外の組織に分配するために放出されている。また、トリプトファンから NAD(P)を合成できるのも肝

臓だけであり、ニコチンアミドに変換後、放出されている。肝臓以外の組織はニコチンアミドのみを NAD(P)の前駆体として利用できる。ニコチンアミドはヒトでは N¹-メチルニコチンアミド (MNA) を経て N¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) あるいは N¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (4-Py) に肝臓で異化代謝されて、尿中に排泄される。ヒトでは、2-Py/4-Py は 7~10 であり、2-Py の方が多い。ちなみにラットでは全くヒトと逆で、4-Py の方が 7~10 倍多い。ヒトでは、摂取されたナイアシン当量の 50~70% が MNA, 2-Py, 4-Py として尿中に排泄されている。ニコチンアミドそのものの排泄は認められない。もちろん、ニコチン酸の排泄も認められない。動物ではニコチンアミダーゼ活性がきわめて弱いため、ニコチン酸からニコチンアミドへの反応は一方通行となる。腸内細菌がニコチンアミド→ニコチン酸反応を触媒しているという説もあるが、NAD 代謝全体での寄与度は小さいものと考えられる。

ニコチン酸およびニコチンアミドの生理作用のほとんどはピリジンヌクレオチド補酵素、すなわち酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD⁺)、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NADH)、酸化型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADP⁺)、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリリン酸 (NADPH) (図 I-3) の生理作用に帰することができる。なお、NAD⁺ は 1904 年に Harden と Young によって、アルコール発酵の「コチマーゼ」として見いだされ、NADP⁺

は 1934 年に Warburg と Christian によって、水素伝達補酵素として見いだされた。これらの発見はペラグラの克服とは、全く無関係になされた。今日では 500 種類以上の酵素がピリジンヌクレオチド補酵素を必要としている。

3-1. ニコチン酸とニコチンアミドからのナイアシン補酵素生合成経路 (ピリジンヌクレオチド補酵素のサルベージ生合成経路)

ナイアシンは、そのままの形では生理活性はない。ピリジンヌクレオチド補酵素に生合成されなければならない、ニコチン酸とニコチンアミドからの生合成経路の概略を図 I-4 に示した。この経路の特徴は二つある。一つはニコチン酸とニコチンアミドは別々の酵素により 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) と縮合して、各々ニコチン酸モノヌクレオチド、ニコチンアミドモノヌクレオチドとなることである。ニコチン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (NPRT) とニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (NamPRT) という酵素が触媒する。なぜ、ニコチン酸がニコチンアミドとなった後 PRPP と縮合しないのか、あるいは逆にニコチンアミドがニコチン酸となった後 PRPP と縮合しないのか、という疑問が生じる。さらに、後述するが、ピリジンヌクレオチド補酵素は *de novo* 生合成経路をもっている。この経路の場合、ニコチン酸、ニコチンアミドに相当する化合物はキノリン酸であるが、この反応もキノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ (QPRT) という独自の酵素が触媒している。

なぜ、3 つものホスホリボシルトランスフェラーゼが必要なのか、核酸生合成経路と PRPP を取り合うのに必要なのか、あるいは、ピリジヌクレオチド補酵素欠乏に陥りにくくするための機構なのか、という疑問が生じる。

二つ目の特徴は、ニコチン酸からの生合成の場合、 NAD^+ は細胞質で産生されるが、ニコチンアミドの場合は核内で産生されることである。この産生場所の違いがどのような意義をもつのか不明である。ピリジヌクレオチド補酵素の分解は主に核内で起こる。

細胞全体中のピリジヌクレオチド補酵素含量は分かっているが、細胞内分布に関する情報は皆無である。

3-2. ニコチン酸-ピリジヌクレオチド補酵素生合成経路とニコチンアミド-ピリジヌクレオチド補酵素生合成経路の臓器分布²⁰⁾

これらの経路に関わる酵素活性の有無を *in vitro* で調べた実験結果から、ニコチンアミドからの生合成経路はすべての臓器・組織に存在するが(表 I-1)、ニコチン酸からの生合成経路は主に肝臓でのみ作動している(表 I-2)。したがって、肝臓に障害がある時には、ニコチン酸はピリジヌクレオチド補酵素に生合成されにくくなる。肝臓はニコチン酸を NAD^+ を経てニコチンアミドに変換し、他の臓器・組織に分配する役割を持っている。

ニコチン酸→ニコチンアミドの反応を触媒する酵素は見いだされていない。ニコチン酸部分のアミド化はニコチン酸アデニン

ジヌクレオチド→ NAD^+ の反応で行われる。一方、ニコチンアミド→ニコチン酸の反応は遊離型のレベルで起こるが、哺乳動物ではこの反応を触媒するニコチンアミダーゼ活性の K_m 値が異常に高く (0.1 M)、生理的量(食品から摂取できる量で 20 mg/日程度)の摂取では、この酵素は働くことはできない。事実、ヒトの尿中にニコチンアミドは検出されるが、ニコチン酸は検出されない。

3-3. トリプトファン-キノリン酸-ピリジヌクレオチド補酵素生合成経路の臓器分布

栄養学上意義のある量のキノリン酸を生成している臓器は肝臓のみである。これは、トリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ活性が、肝臓にのみ検出されることに起因する。ラットの臓器中の QPRT 活性を *in vitro* で測定すると、表 I-3 に示すごとく、活性が検出されたのは肝臓と腎臓のみであった。腎臓にはトリプトファン 2,3-ジオキシゲナーゼ活性とキヌレニナーゼ活性が検出されないことから、腎臓独自ではトリプトファンからナイアシンを作ることはできない。

3-4. トリプトファン-ナイアシン転換率を左右する因子

a. ロイシン

Gopalan らは 1960 年に、インドでモロコシを主食とする地域でペラグラが頻繁に発生するのはモロコシ(Jowar)のタンパク質が異常に多くのロイシンを多く含むことに起因するのではないかという仮説を発表した²¹⁾。しかしながら、日本、米国の研究ではこの考え方に否定的な動物実験結果が得

られていたが、正確なトリプトファン→ナイアシン代謝産物の定量方法が確立され、それらの方法で測定した結果、低タンパク質食摂取時にロイシンを含む分岐鎖アミノ酸（バリン、イソロイシン）を数%摂取すると、トリプトファン→ナイアシン転換率が有意に低下することが明らかにされた²²⁾。

b. エストロゲン、ビタミン B₆

Rose は 1966 年、経口避妊薬服用者の尿中の 3-ヒドロキシキヌレニンおよびキサンツレン酸の排泄量が非服用者に比して高いことを見いだした²³⁾。この変化はビタミン B₆ 製剤の服用により消失した。すなわち、経口避妊薬の投与によりビタミン B₆ の必要量が高まったことを意味する。ビタミン B₆ は 3-ヒドロキシキヌレニン→3-ヒドロキシアンスラニル酸の反応（3-ヒドロキシキヌレニナーゼ）に補酵素として関わっている。3-ヒドロキシキヌレニン→キサンツレン酸の反応もビタミン B₆ を必要とするが B₆ 欠乏に対して耐性を示すため、本反応は低下しない。そのため、B₆ 欠乏ではキサンツレン酸の排泄が高まる。つまり、エストロゲン投与、結果としてビタミン B₆ 欠乏により、3-ヒドロキシアンスラニル酸以下の中間代謝産物の生成量が低下するために、トリプトファン→ナイアシン転換率は低下する²⁴⁻²⁶⁾。

c. ビタミン B₂、ナイアシン

ビタミン B₂ (FAD として)、ナイアシン (NADPH として) はキヌレニン→3-ヒドロキシキヌレニンの反応に関わっている²⁷⁾。したがって、B₂、ナイアシン欠乏状態ではキヌレニン、キヌレン酸、アンスラニル酸

の生成量が高まり、3-ヒドロキシキヌレニン以降の中間代謝産物の生成量は低下する。したがって、B₂ もしくはナイアシンの欠乏ではトリプトファン→ナイアシン転換率が低下する²⁸⁾。ナイアシン欠乏で最も影響を受ける代謝経路はこのトリプトファン→ナイアシン転換経路である。

d. 糖質

ラットにナイアシン欠乏トリプトファン制限食を投与すると、飼料中の糖質の種類により、成長度が変わることが知られている。デキストリン食、デンプン食はしょ糖食よりも成長度が高い²⁹⁾。この機序は不明であるが、一つの可能性として糖質源によりトリプトファン→ナイアシン転換率が異なることに起因することが報告されている³⁰⁾。

e. 脂質

アミノカルボキシムコン酸脱炭酸酵素 (ACMSD) (図 I-4) はトリプトファン→ナイアシン転換経路において、重要な役割を果たしている。本酵素活性の低下はキノリン酸の生成量を増大させる。不飽和脂肪酸を多く含む飼料の投与は、この酵素活性を低下させる。つまり、不飽和脂肪酸の摂取はトリプトファン→ナイアシン転換率を高める³¹⁾。

f. タンパク質

高用量のタンパク質は ACMSD 活性を増大させる。つまり、適正量以上のタンパク質の摂取はトリプトファン→ナイアシン転換率を低下させる³²⁾。

g. ホルモン

糖尿病ラットではトリプトファン→ナイ

アシン転換率が低下する³³⁾。これは糖尿病ラットではACMSD活性が10倍程度高くなるためである³³⁾。インスリンの投与により回復する場合もある。また、脳下垂体-副腎系もトリプトファン-ナイアシン転換率に関与している³⁴⁾。

エストロン、プロゲステロンという雌性ホルモンの投与はトリプトファン-ナイアシン転換率を低下させる^{24,26)}。一方、雄性ホルモンであるテストステロンは影響をおよぼさない²⁶⁾。

チロキシンは転換率を増大させる³⁵⁾。アドレナリンは低下させる³⁶⁾。

h. 薬剤

・ピラジンアミド・ピラジンカルボン酸^{37,38)}

両薬剤ともに、抗結核剤として使用されているものである。これらの薬剤をラットに投与すると、トリプトファン-ナイアシン代謝経路で3-ヒドロキシアンスラニル酸以降の代謝産物が顕著に増大する。したがって、トリプトファン-ナイアシン転換率が数倍に増大する。

・クロフィブレート³⁹⁾

抗脂血漿薬である。この薬剤をラットに投与すると、トリプトファン-ナイアシン代謝経路のキノリン酸以降の代謝産物を増大させる。したがって、トリプトファン-ナイアシン転換率が数倍に増大する。

i. 食品汚染物質⁴⁰⁻⁴⁸⁾

フタル酸エステル類が食品中に含まれている。この化合物は内分泌攪乱物質あるいはシックハウス症候群の候補にあげられている。この化合物をラットおよびマウスに投与すると、肝臓においてフタル酸ジエス

テルが代謝されてフタル酸モノエステルが産生し、このフタル酸モノエステルがトリプトファン-ナイアシン代謝経路のACMSD活性を阻害し、キノリン酸以降の代謝産物が増大する。したがって、トリプトファン-ナイアシン転換率が数倍に増大する。

内分泌攪乱物質の一つに挙げられているビスフェノールAをラットに投与すると、ビスフェノールAはトリプトファン-ナイアシン代謝経路のキヌレニン3-ヒドロキシラーゼを阻害し、トリプトファン-ナイアシン転換率が低下する。

j. 妊娠⁴⁹⁾

日本人の食事摂取基準(2005年版)では、妊娠時のナイアシン必要量について次のように記載されている。「妊婦は、推定平均必要量として4.8 mgNE/1,000 kcalを、推奨量として5.8 mgNE/1,000 kcalを採用した1日量に換算するには、各々のエネルギー付加量をかけ、これを付加量(推定平均必要量)とした。推奨量は、推定平均必要量×1.2とした」。ナイアシンはトリプトファンから合成されているという点で特異なビタミンであることから、妊娠時のラットおよびヒトのトリプトファン-ナイアシン代謝がどのように変動するかを調べた。ヒトでは尿中ナイアシン代謝産物量は妊娠20週以降から徐々に増大し、33週目に非妊娠者の2.3倍と最大値に達した。ラットでは妊娠13日より増大し、16日で妊娠前の2.7倍と最大値に達した。ヒト、ラットのどちらにおいても、尿中ナイアシン代謝産物量は出産後、急速に非妊娠者あるいは妊娠前の値に戻っ

た。トリプトファン-ナイアシン転換経路の中間代謝産物である 3-ヒドロキシアンスラニル酸とキノリン酸の尿中排泄量も妊娠中期より徐々に増大し、ヒトでは妊娠 35 週にそれぞれ 2.8 倍、2.7 倍と最大値を示し、ラットにおいても妊娠 13 日にそれぞれ 2.0 倍、2.3 倍と最大値を示した。つまり、トリプトファン-ナイアシン転換率は胎仔の成長に伴って増大していき、妊娠後期に最大となることが明らかとなった。ラットはナイアシンを含まない食餌を摂取していたことから、体内の調節機構によりトリプトファンからのナイアシン生成量を増加させることによって必要量をまかなうことが考えられた。また、少なくともラットでは、妊娠時にナイアシンを付加する必要はないことが明らかとなった。以上のことから、「妊娠時にはトリプトファンからナイアシンへの転換率が高い」ということの科学的根拠を示すことができ、妊娠時におけるナイアシンそのものの付加は必要ではないことを明らかにした。

3-4. ニコチンアミド-ニコチン酸-ピリジンスクレオチド補酵素生合成経路の臓器分布²⁰⁾

ニコチンアミドが直接脱アミノされてニコチン酸となり、ピリジンスクレオチド補酵素に生合成される経路であるが、表 I-4 に示すごとく、この経路の初発酵素であるニコチンアミダーゼ活性が検出されたのは肝臓と小腸のみである。肝臓のニコチンアミダーゼの K_m 値は、0.1 M と異常に高く、生理的な量状態での活性発現は無理である。実際、ラット、ヒトの血液中にニコチン酸

を検出することはできないし、尿中にもニコチン酸は検出されない。したがって、この経路は哺乳動物では作動していないと考えられる。

3-5. NAD^+ 濃度を一定にする機構

NAD^+ 濃度はどのようにして一定に維持されているのか。トリプトファンからの NAD^+ の合成は肝臓に限られている。また、異化代謝経路も肝臓にのみ存在している²⁰⁾。肝臓はニコチン酸からも、トリプトファンからも、ニコチンアミドからも NAD^+ を合成できる。しかし、肝臓以外の臓器・組織では NAD^+ はニコチンアミドのみからしか合成できない。ニコチンアミドから NAD^+ への合成経路は 2 ステップで進み、最もシンプルな NAD^+ 生合成経路である。ニコチンアミド→ニコチンアミドモノヌクレオチド反応を触媒する酵素はニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼと呼ばれ、生理的量の NAD^+ によってフィードバック阻害を受ける(表 I-5)⁵⁰⁾。つまり、細胞内に正常濃度の NAD^+ が存在すると、この反応(ニコチンアミド→ニコチンアミドモノヌクレオチド)は進まない。したがって、ニコチンアミドは異化代謝経路に入ることになる。最初の反応はニコチンアミドのナイアシン環の N 位のメチル化である。生成した MNA はナイアシン活性を持たない。この反応を触媒するニコチンアミドメチルトランスフェラーゼは MNA によって強く阻害されるが⁵¹⁾、 NAD^+ 濃度が正常に維持されている時、言い換えれば、栄養状態が良好な時は、すみやかに 2-Py と 4-Py に代謝され、肝臓に蓄積しない。一方、 NAD^+ 濃度

が低下してくると、 NAD^+ によるニコチンアミドメチルトランスフェラーゼの阻害がゆるみ、ニコチンアミド→ニコチンアミドモノヌクレオチド反応が進行するようになる。そして、異化代謝経路の方では、2-Py と 4-Py 生成酵素活性が著しく低下するので、肝臓に MNA が蓄積してくる。そうになると、ニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ活性が阻害され、ニコチンアミドは異化代謝経路に入れなくなる。図 I-5 に上記の関係を示した。つまり、体内の NAD^+ 濃度は肝臓中の MNA 濃度によって調節されている。この反応を触媒するニコチンアミドメチルトランスフェラーゼは、MNA オキシダーゼと異なり栄養状態が悪くなると活性が高くなる。

3-6. 動物組織中の $\text{NAD} \cdot \text{NADP}$ 含量^{53,54)}と総ニコチンアミド含量⁵⁵⁾

ラットの臓器中の NAD ($\text{NAD}^+ + \text{NADH}$)、 NADP ($\text{NADP}^+ + \text{NADPH}$) 含量を表 I-6 に示した。 NAD 含量は臓器含量がかなり異なっていた。

ヒトの血液中の値を表 I-7 に示したが^{56,57)}、 NAD 含量はラットと比較して顕著に低い値であったが、 NADP 含量はほぼ同じであった。

4. 異化経路

ナイアシン補酵素の異化代謝は、はじめに、ニコチンアミド部分と ADP -リボース部分が加水分解されることではじまる。異化代謝経路は動物種により異なり、ヒトではニコチンアミドは N^1 -メチルニコチンアミド (MNA) となる。そしてさらに、 N^1 -メチ

ル-2-ピリドン-5-カルボキサミド (2-Py) あるいは N^1 -メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド (4-Py) にまで代謝される。MNA, 2-Py, 4-Py は体内に蓄積されることはなく、尿中に排泄される⁵⁸⁾。この異化経路は肝臓においてのみ作動している (図 I-6)⁵⁹⁾。

哺乳動物の範囲でみれば、 NAD(P)^+ の異化経路として次の7経路が知られている。

(I) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{MNA} \rightarrow 2\text{-Py}$;

(II) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{MNA} \rightarrow 4\text{-Py}$;

(III) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{ニコチンアミド N-オキシド}$;

(IV) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{ニコチン酸} \rightarrow \text{ニコチヌル酸}$;

(V) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{ニコチン酸} \rightarrow \text{N}^1\text{-メチルニコチン酸}$;

(VI) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow 6\text{-ヒドロキシニコチンアミド}$;

(VII) $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{ニコチン酸} \rightarrow 6\text{-ヒドロキシニコチン酸}$ 。

異化代謝経路は動物種によってかなり異なる^{60,61)}。これらの化合物の尿中への排泄量からどの動物においてどの程度が主に作動しているかを推定すると、草食動物には $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド}$ までの経路しか存在していない⁶⁰⁾。したがって、草食動物には異化経路は存在していない。

肉食動物は $\text{NAD(P)}^+ \rightarrow \text{ニコチンアミド} \rightarrow \text{MNA}$ までの不完全な異化代謝経路しか作動していないらしい⁶⁰⁾。つまり、MNA の酸化反応は起こらない。つまり、MNA の酸化反応は起こらないか非常に弱いものと思

われる。

雑食動物は MNA を酸化する能力をもっている。ヒト，モルモット，ブタ，サル類では，経路(I)が，ラットでは経路 (II) が，主に作動している⁶¹⁾。マウスおよびハムスターでは経路 (I)，(II)，(III) が比較的均等に作動している⁶¹⁾。

経路 (IV)，(V)，(VI)，(VII) は，ニコチンアミドもしくはニコチン酸を多量に投与した時にのみ作動する解毒経路であると考えられる。

異化経路が作動している主要な臓器は，ラットでは肝臓である (表 I-8)⁵⁹⁾。

アミノ酸栄養との関係において，ヒトとラットの異化代謝経路は興味ある事実がある。ヒト⁶²⁾においてもラット^{63,64)}においても，一つ以上の必須アミノ酸を除くと MNA の尿中排泄量が完全アミノ酸摂取群に比して顕著に増大する。また，アミノ酸組成が悪いとき，すなわち必須アミノ酸の絶対摂取量が少ない時にも MNA 排泄量が増大する⁶⁵⁻⁶⁸⁾。これは，トリプトファン→ナイアシン転換率が高まった結果ではなく，アミノ酸栄養が悪いと，MNA を 2-Py および 4-Py に変換する酵素 MNA オキシダーゼ活性が著しく低下することによる。つまり，MNA→2-Py もしくは 4-Py の反応が極端に低下し，MNA が蓄積した結果である。したがって，(2-Py +4-Py)/MNA 排泄量比はアミノ酸栄養が悪いと低下する。この比はスポット尿 (1 ml) から可能であり，また MNA，2-Py + 4-Py (同時定量) も HPLC を用いて簡単に測定できるため，アミノ酸栄養の指標として利用できる。ペラグラ患者では

この排泄量比が 1 以下になる⁶⁹⁾。正常者は 2~3 である。このことは，ペラグラ患者ではアミノ酸栄養も悪いのであろう。ちなみに，この排泄量比は過剰の遊離トリプトファンあるいはニコチン酸あるいはニコチンアミドを過剰に投与すると低下するので，従来いわれていたようなナイアシン栄養の指標として使うことはできない。ヒトに限ればナイアシンの供給源と良質のタンパク質の給源は両者ともに，獣鳥魚肉類であるために，混同されていたのであろう。

5. 補酵素作用

酸化還元反応の補酵素：ニコチン酸およびニコチンアミドは，体内で NAD(P) となり，多くの酸化還元反応の補酵素として作用している。例えば，アルコールの代謝に関わるアルコール脱水素酵素，糖の代謝に関わるグルコース-6-リン酸脱水素酵素，クエン酸回路のピルビン酸脱水素酵素， α -ケトグルタル酸脱水素酵素など 500 種類程度の酵素が知られている。さらに，ATP の産生にも関与しており，1 分子の NADH から電子伝達系と酸化的リン酸化系により 3 分子の ATP が作られる。ビタミン C + E を介する抗酸化系における最終還元物質は NADH あるいは NADPH である。また，脂肪酸の生合成，ステロイドホルモンの生合成など，生体の非常に多くの反応に関わっている。

NAD の補酵素作用として，ユニークなものとしてウロカナーゼがある⁷⁰⁾。この酵素は，トランス-ウロカニン酸を 4-イミダゾロンプロピオン酸に変換する酵素であり，酸化還元反応ではない。トランス-ウロカニン

酸はヒスチジンの脱アミノにより生成するが、皮膚の角質層に多量に存在しており、紫外線防御に関与している。ペラグラ皮膚炎（ナイアシン欠乏時に紫外線をあびることが原因で生じる皮膚炎）との関連で興味を持たれている^{71,72)}。

6. 補酵素作用以外の作用

ADP-リボシル化反応： NAD^+ （ニコチンアミド-リボース-ADP）はADP-リボシル化反応の基質としても使われている。ポリADP-リボシル化を触媒する酵素、ポリADP-リボース合成酵素は核に局在しており、核内の機能性タンパク質をポリADP-リボシル化して、DNAの修復、DNAの合成もしくは細胞の分化に関わっている⁷³⁾。モノADP-リボシル化反応は主に細菌毒素によって行われている⁶⁷⁾。例えば、ジフテリア毒素はタンパク質合成に関わるElongation factor 2をモノADP-リボシル化し、その活性を失わせる。また、コレラ毒素や百日咳毒素は細胞内のアデニレートシクラーゼをモノADP-リボシル化して、細胞膜の定法伝達系を攪乱させる⁷³⁾。

cADP-リボースはカルシウムの移動に関与している⁷⁴⁾。

7. 欠乏症はどのようにして起こるのか

ペラグラはナイアシンの欠乏症と一般的には考えられている。ニコチン酸、ニコチンアミドは抗ペラグラ活性を有する代表的な化合物である。ニコチンアミドはビタミンの中では例外的にトリプトファンからも生合成されている。われわれ日本人が日常

的に摂取している食事では、ニコチンアミドそのものとトリプトファンから体内でニコチンアミドに変換される量は、ほぼ同じである。トリプトファンからニコチンアミドの変換にはビタミン B_2 、ビタミン B_6 、ニコチンアミドが関与しており、さらにビタミン B_1 も関与している可能性が示唆されている。したがって、ペラグラはこれらのうちの一つもしくは複合的な不足によって起こる。ペラグラの主症状は、皮膚炎（dermatitis）、下痢（diarrhea）、および精神神経症状（dementia）である⁷⁵⁾。したがって、英語の頭文字をとって、「3D 症」と呼ばれることもある。ただし、初期状態としては食欲不振、体重減少、めまい、抑鬱状態などであり、特徴的ではない。ペラグラの皮膚炎症状は、日光に露出する部位に左右対称に発生することが特徴である。胃腸症状としては下痢のほかに食欲不振、嘔吐、腹痛、低（無）胃酸症などが知られている。口腔粘膜や舌も発赤腫張をする。精神神経症状として、痴呆のほかに知覚異常、運動障害、幻覚など多彩な症状が出現する。ペラグラ患者は日本ではアルコール多飲者の中にみられることがある。生化学的にはニコチンアミドの異化代謝産物であるMNA、2-Py、4-Pyの尿中への排泄量がペラグラ患者では正常者に比して顕著に低下する⁶⁹⁾。また、 $(2\text{-Py}+4\text{-Py})/\text{MNA}$ 排泄量がペラグラ患者では1以下となる⁶⁹⁾。さらに、血液中のNAD値も低下するようである。

ペラグラ患者にニコチン酸、ニコチンアミドを投与すると治癒することが発見されてから、約60年が過ぎた。現在までに、ニ

コチン酸、ニコチンアミドの補酵素作用については、ほぼ解明されたといっても過言ではないと思われるが、抗ペラグラ活性についての解明は、緒についたばかりの感がある。すなわち、皮膚炎については、トリプトファン代謝産物である N-ホルミルキヌレニン、キヌレニン、3-ヒドロキシキヌレニンが光増感作用をもっていることから、これらの化合物の蓄積との関連が考えられている。下痢症状は一般的には小腸粘膜細胞の細胞内 cAMP 濃度が上昇して、イオンの能動輸送に影響をおよぼし、Na⁺と水を腸に大量流出させることによって生ずる。この cAMP の生成を調節しているタンパク質がモノ ADP-リボシル化されると、cAMP の生成の抑制がきかなくなり上昇する⁷⁶⁾。精神神経症状に関しては、トリプトファン代謝産物であるキノリン酸の作用ではないかとされる説がある⁷⁷⁾。キノリン酸は興奮性神経伝達物質のグルタミン酸に対する受容体を活性化させる興奮毒として作用している。また、ラットでは脳内各部位におけるキノリン酸代謝酵素（キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ）の活性の高低と、キノリン酸による神経障害の程度との間には逆相関のあることが見出されている⁷⁸⁾。これらの解明は早期になすべき重要な課題である。さらに、トリプトファンからのナイアシン生成量はタンパク質摂取量に依りて増加するものと考えられているが、増加しないというデータもある。この問題についても、その方法論を含めて再度検討し直す必要がある。

8. 薬理作用

ニコチン酸は肝臓ですばやく NAD⁺を経由してニコチンアミドとなって全身に送られるため、ニコチン酸とニコチンアミドの生理作用は全く同じであるが⁷⁹⁾、薬理作用は全く異なる。

8-1. ニコチン酸の血清コレステロールおよび中性脂肪低下作用

米国の Coronary Drug Project の報告によれば、冠状動脈性心臓病の患者にニコチン酸を毎日 3 g 投与し続けると 4 ヶ月程で、血清中のコレステロール含量には 10~20% の低下が、中性脂肪含量には 50% の低下が認められた⁸⁰⁾。さらに、投与を続けてもこれ異常の低下は認められなかったと報告している。ニコチン酸のこの作用機序としては、脂肪組織の脂肪分解の抑制による遊離脂肪酸の血中への流出の減少、肝臓における超低密度リポタンパク質 (VLDL) や低密度リポタンパク質 (LDL) の合成の低下、内因性コレステロール排泄の増加、組織中でのコレステロール合成の抑制、脂質吸収の阻害などが提案されている。なお、ニコチンアミドにはこの作用はない。

8-2. ニコチン酸の血管拡張作用

ニコチン酸を大量に服用すると、交感神経を介さずに血管平滑筋を直接弛緩させて、血管を拡張させる。これは、皮膚樹状細胞あるいは皮膚マクロファージに発現するニコチン酸受容体にニコチン酸が結合すると、アラキドン酸を介してプロスタグランジン D₂ および E₂ の合成が促進し、血管平滑筋の cGMP あるいは cAMP レベルが上昇するためである⁸¹⁾。

話は変わるが、ニコチン酸を主成分とする混合製剤が肉の発色剤（赤身の肉の鮮やかさを長く保つために使用されていた）として使用され、そのような肉を食べて、一過性の顔面紅潮，上半身のほてり（たまに下半身），かゆみなどのいわゆるフラッシング症状を訴える例が昭和 57 年～61 年に報告されている．なお，ニコチン酸およびニコチンアミド（ニコチンアミドも肉の赤身を鮮やかに保つには有効）の食肉ならびに鮮魚類への使用は昭和 57 年には禁止されている．

8-3. ニコチンアミドの抗糖尿病作用

マウス，イヌ，サル，ラットなどの各種動物にストレプトゾトシンを投与すると糖尿病となる．しかし，これを投与する 10～15 分前に，あらかじめ大量のニコチンアミドを投与しておくと，この糖尿病誘発を阻止することができる^{82,83)}．ストレプトゾトシンを投与すると，膵臓の島細胞中の NAD 含量が低下するが，あらかじめニコチンアミドを投与することでこの低下を防げることから，ニコチンアミドの抗糖尿病作用の一つは NAD の前駆体としての作用である⁷⁷⁾．しかし，ニコチン酸には抗糖尿作用はない．膵臓ではニコチン酸から NAD を合成できないからであろう²⁰⁾．

8-4. ニコチンアミドの抗精神分裂病作用

精神分裂病は脳のある部位の NAD(P)欠乏症，あるいは NAD(P)の生合成活性がきわめて弱いか，NAD(P)の分解活性がきわめて強いことが関係するという説がある⁸⁵⁾．また，ニコチンアミドは幻覚誘発物質の生合成を阻止することによって，抗精神分裂病

作用を発揮するという説もある⁸⁶⁾．Hoffer は毎日 1 g のニコチンアミドの投与で改善が見られたと報告している⁸⁷⁾．

9. 毒性

飼料 100 g 当たり 0.5 g のニコチン酸あるいはニコチンアミドを添加した飼料を幼若ラットに自由摂取させた時の体重増加量，飼料摂取量，飼料効率比を表 1-9 に示した⁸⁸⁾．ニコチンアミドのみに成長遅延が認められた．マウスおよびラットに対するニコチン酸の半致死量 (LD₅₀) は経口投与で 5～7 g/kg 体重，腹腔内投与で 4～5 g/kg 体重であり，一般的にニコチンアミドはニコチン酸の 2 倍の毒性を有するという事実と一致する．これらの毒性の一部は MNA 合成によるメチル基不足あるいは NAD 合成による ATP および 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) の不足によるものと考えられる．

II. 摂取量

1. 日本人の平均摂取量

1-1. 乳児（0～5 か月児）

日本人の食事摂取基準(2005 年版)では、日本人の成熟乳中の値として 2.0 mg/L が採用された⁸⁹⁾。これは井戸田らの報告に基づいている⁹⁰⁾。ナイアシンの目安量は、母乳含量 (2.0 mg/L) × 1 日の哺乳量 (0.78 L/日) から 1.6 mg/日とし、これを平滑化して 2 mg/日としている⁸⁹⁾。また、この時期にはトリプトファンからニコチンアミドは供給されないものとしている⁸⁹⁾。

産後 21～179 日の日本人授乳婦から得た母乳 78 検体中の総ニコチンアミド濃度は 2.2 ± 0.7 mg/L であった⁹¹⁾。産後 21～89 日では 2.3 ± 0.7 mg/L, 90～179 日では 2.1 ± 0.6 mg/L と、母乳の採取時期の違いによる相違は認められなかった⁹¹⁾。また、産後 2～5 か月の日本人授乳婦 25 名から得た母乳中の総ニコチンアミド濃度は 1.6 ± 0.6 mg/L であった⁹²⁾。本研究班では、平成 17 年度に産後 1～5 か月の日本人授乳婦から得た母乳 139 検体、平成 18 年度に産後 0～5 か月の日本人授乳婦から得た母乳 58 検体について、総ニコチンアミド濃度を分析した。平成 17 年度、18 年度ともに総ニコチンアミド濃度は 1.4 ± 0.5 mg/L であった^{93,94)}。

1-2. 乳児（6～11 か月児）

データは見あたらない。

1-3. 幼児（1～2 歳）

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、1～6 歳のナイアシン摂取量は 7.6 ± 3.4 mg である⁹⁵⁾。ちなみに男では 7.8 ± 3.5 mg, 女では 7.3 ± 3.3 mg である。たんぱく

質摂取量は 45.7 ± 15.4 g であるが、この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないため、どれだけの量のナイアシンがトリプトファンから合成されるのかは不明である。成人と同様に 60 mg のトリプトファンから 1 mg のニコチンアミドが生合成されるのであれば、トリプトファン由来のナイアシンは 7.6 mgNE になる。

1-4. 幼児（3～5 歳）

幼児（1～2 歳）に同じ。

1-5. 小児（6～7 歳）

6 歳については幼児（1～2 歳）に同じ。7 歳については、平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、7～14 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 12.2 ± 5.5 mg, 男では 12.6 ± 5.9 mg, 女では 11.8 ± 5.1 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 73.6 ± 23.6 g, 男では 77.9 ± 25.0 g, 女では 69.3 ± 21.3 g である⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないが、成人と同じであるとする、摂取ナイアシン当量は全国平均で 24.5 mgNE, 男では 25.6 mgNE, 女では 24.4 mgNE となる。

1-6. 小児（8～9 歳）

小児（6～7 歳）の 7 歳に同じ。

1-7. 小児（10～11 歳）

小児（6～7 歳）の 7 歳に同じ。

1-8. 小児（12～14 歳）

小児（6～7 歳）の 7 歳に同じ。

1-9. 青年（15～17 歳）

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、15～19 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 14.5 ± 6.9 mg, 男では 16.5 ± 7.4 mg,

女では 12.7 ± 5.7 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 80.0 ± 28.5 g, 男では 91.2 ± 30.6 g, 女では 69.5 ± 21.6 g である⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないが, 成人と同じであるとする, 摂取ナイアシン当量は全国平均で 27.8 mgNE, 男では 31.7 mgNE, 女では 24.3 mgNE となる。

1-10. 青年 (18~29 歳)

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると, 20~29 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 14.1 ± 6.8 mg, 男では 15.4 ± 7.4 mg, 女では 12.9 ± 6.0 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 70.2 ± 25.9 g, 男では 77.1 ± 28.5 g, 女では 63.8 ± 21.4 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 25.8 mgNE, 男では 28.3 mgNE, 女では 23.5 mgNE となる。

1972 年から 2001 年まで経年的に女子学生のナイアシン当量摂取量を行ってきた結果を表 II-1 に示した^{96,97)}。一番最近の調査結果 (2001 年) に関して述べれば, 被検者の平均エネルギー摂取量は 1,622 kcal/日程度で推奨量に比して低値であったが, 平均タンパク質摂取量は 60 g ほどでほぼ推奨量に達していた⁹⁷⁾。ナイアシンそのものの平均摂取量は 13 mg 程度, トリプトファンの平均摂取量は 630 mg 程度でほぼ必要量を満たしているものと判断した。トリプトファン由来のナイアシン量の計算値は 10.5 mg であった。したがって, この調査における平均ナイアシン当量摂取量は 22.8 mgNE であった。この調査を始めた 1972 年では 1 日当たりのエネルギー摂取量は 2,155 kcal

であったが, 1998 年では 1,448 kcal まで低下し, 2001 年でも 1,622 kcal と低い値であった。この現象は, 女子学生の肥満に対する強い忌避感があり, やせている方がきれいであるという流行によるものであろう。意識的に食事量, その結果炭水化物量を制限していることが観察される。また, 1 日当たりのナイアシン当量摂取量も 31.3 mgNE から 22.8 mgNE に低下したが, これは, 炭水化物の給源となる穀類由来のナイアシン摂取量が低下したことに起因するものである。ナイアシンの最も重要な役割がエネルギー産生系に関わることであるため, 所要量を求めるための基本値は 1,000 kcal 当たりで決められている。そこで, 1,000 kcal 当たりのナイアシン当量摂取量を計算すると, 14.1 mgNE となった。この値は推奨量の 5.8 mgNE/1,000 kcal をはるかに超えており, しかも 2001 年の被検者の全員が推奨量を超えていた。同じ結果は, 埼玉県的女子学生を被検者として行われた最近の平岡らの報告でも述べられている⁹⁸⁾。すなわち, 地方による違いがなく, エネルギー摂取量は少ないがタンパク質は十分に摂取しているという食習慣, すなわち, 女子学生には低炭水化物・高タンパク質食品嗜好性のあることが明らかとなった。ちなみに, 脂肪摂取量は, 2001 年の調査では 55.5 ± 20.5 g であった⁹⁷⁾。

ナイアシンは水溶性ビタミンであることから, 煮るなどの調理過程において損失が起きる。浦部らの報告では, ナシアシンの実測値は計算値の約半分であるとされている⁹⁹⁾。2001 年の調査結果もこの値を摘要す

ると、実際のナイアシン摂取量は 6 mg 程度となり、ナイアシンそれ自体ではナイアシン不足に陥る可能性が明らかとなった。しかし、ヒトにおいても、ナイアシンはトリプトファンから肝臓で生合成され、全身に供給されているため容易に欠乏状態にならない。トリプトファンは「焼く」などという高熱処理で若干破壊されるが、調理過程における損失はきわめて少ないと考えられている。したがって、トリプトファンの調理過程における損失を 0 と仮定すると、2001 年の調査におけるトリプトファン由来のナイアシン供給量は 10 mg となり、ナイアシンそれ自体の摂取量の約 2 倍となる。つまり、この *de novo* 経路はナイアシン補酵素の補助的な供給経路ではないことを意味している。なお、修正した実際のナイアシン当量摂取量は 16 mgNE 程度となり、この値でも所要量を超えている。

1-11. 成人（30～49 歳）

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、30～39 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 15.1 ± 7.4 mg、男では 17.3 ± 7.8 mg、女では 14.6 ± 6.3 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 70.3 ± 24.5 g、男では 78.5 ± 25.1 g、女では 68.3 ± 20.4 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 26.8 mgNE、男では 30.4 mgNE、女では 26.0 mgNE となる。40～49 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 16.1 ± 7.5 mg、男では 17.7 ± 8.3 mg、女では 15.4 ± 7.0 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 73.8 ± 23.8 g、男では 79.6 ± 25.8 g、女では 70.3 ± 21.9 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 28.4

mgNE、男では 31.0 mgNE、女では 27.1 mgNE となる。

1-12. 成人（50～69 歳）

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、50～59 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 17.0 ± 7.9 mg、男では 18.9 ± 8.4 mg、女では 15.4 ± 7.0 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 76.7 ± 24.7 g、男では 83.9 ± 25.7 g、女では 70.3 ± 21.9 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 29.8 mgNE、男では 32.9 mgNE、女では 27.1 mgNE となる。60～69 歳のナイアシン摂取量は全国平均で 16.7 ± 7.9 mg、男では 18.5 ± 8.7 mg、女では 15.1 ± 6.9 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 76.7 ± 25.1 g、男では 83.4 ± 26.5 g、女では 70.7 ± 22.2 g である⁹⁵⁾。摂取ナイアシン当量は全国平均で 29.5 mgNE、男では 32.4 mgNE、女では 26.9 mgNE となる。

1-13. 高齢者（70 歳以上）

平成 15 年度国民健康・栄養調査報告によると、70 歳以上のナイアシン摂取量は全国平均で 14.1 ± 8.0 mg、男では 15.8 ± 9.3 mg、女では 12.9 ± 6.7 mg である⁹⁵⁾。たんぱく質摂取量は全国平均で 67.4 ± 25.3 g、男では 74.3 ± 26.0 g、女では 62.4 ± 23.5 g である⁹⁵⁾。この年齢階級におけるトリプトファン→ナイアシン転換率は明らかではないが、成人と同じであるとする、摂取ナイアシン当量は全国平均で 25.3 mgNE、男では 28.2 mgNE、女では 23.3 mgNE となる。

61 歳から 96 歳の計 73 名の高齢者についてナイアシン栄養状態を調べた報告がある¹⁰⁰⁾。男性は 22 名、女性は 51 名である。彼

らの一人一日当たりのエネルギー、タンパク質、トリプトファン、ナイアシン、ナイアシン当量摂取量を表 II-2 に示した。これらの値は、女子学生と比較して、決して低い値ではなかった。さらに、高齢者のスポット尿を採取し、ニコチンアミド、MNA、2-Py および 4-Py 排泄量を調べ、女子学生と比較した（表 II-3, II-4）これらの尿中排泄量の各指標も、2-Py/4-Py 排泄量比を除いて、女子学生と高齢者との間には有意な差異は認められなかった。しかし、2-Py/4-Py 排泄量比が高齢者において若年者よりも低いということは、加齢によって 4-Py 生成酵素活性が低下していることを意味している可能性もある。ちなみに、ラットでは、この酵素活性は、体調が悪化すると鋭敏に低下する¹⁰¹⁻¹⁰⁸⁾。

73~74 歳の男女 61 名の血中 NAD 濃度は 41.3 ± 15.9 nmo/ml, 血中 NADP 濃度は 12.4 ± 1.8 nmol/ml, NAD/NADP 比は 3.3 ± 1.6 であった¹⁰⁸⁾。75~76 歳の男女 125 名の血中 NAD 濃度は 43.2 ± 7.6 nmo/ml であった¹⁰⁹⁾。20 歳前後の学生の値は NAD が 35 nmol/ml 程度、NADP が 10 nmol/ml 程度であることから、高齢者の血液中のナイアシン補酵素レベルが高齢者において低い値を示すとはないことが明らかとなった。NAD/NADP 比についても学生の値と同じであった。

1-14. 妊婦・授乳婦

妊婦に関しては、トリプトファンからのナイアシン生合成能力が、妊娠後期において、約 2 倍に上昇しているというデータがあるが¹¹⁰⁾、米国・カナダの RDIs には触れていない¹¹¹⁾。この論文では、DL-トリ

プトファンを妊娠後期の女性に投与した時と分娩後の女性に投与した時との比較から、妊娠後期において 2 倍に上昇していたとしている。なお、彼らは、D-トリプトファンはヒトにおいては利用されないと考えている。ラットのデータでは D-トリプトファンも L-体と同等にナイアシン前駆体として利用されることが報告されている¹¹²⁾。したがって、L-トリプトファンを使用して妊婦での転換率を調べる実験が必要である。

授乳中にナイアシンの必要量が増加するか否かに関するデータはない。

妊娠・授乳中におけるトリプトファン-ナイアシン代謝の変動を明らかにすることは、ビタミン体として摂取するナイアシン量を決める上で重要である。

日本人の食事摂取基準(2005 年版)では、妊娠時のナイアシン必要量について次のように記載されている。「妊婦は、推定平均必要量として 4.8 mgNE/1,000 kcal を、推奨量として 5.8 mgNE/1,000 kcal を採用した 1 日量に換算するには、各々のエネルギー付加量をかけ、これを付加量(推定平均必要量)とした。推奨量は、推定平均必要量 $\times 1.2$ とした」。そこで、妊娠時のラットおよびヒトのトリプトファン-ナイアシン代謝がどのように変動するかを調べた⁴⁹⁾。ヒト、ラットのどちらにおいても、尿中ナイアシン代謝産物量は妊娠中期から徐々に増大し、出産前には 2~3 倍に達した。出産後、尿中ナイアシン代謝産物量は急速に非妊娠者あるいは妊娠前の値に戻った。トリプトファン-ナイアシン転換経路の中間代謝産物である 3-ヒドロキシアンスラニル酸とキノリン酸

の尿中排泄量も妊娠中期より徐々に増大し、出産前に2~3倍に達した。つまり、トリプトファン→ナイアシン転換率は胎仔の成長に伴って増大していき、妊娠後期に最大となることが明らかとなった。

2. ナイアシン摂取量と食品・栄養素

2-1. エネルギー

日本ではペラグラの流行がなかったことから、日本人はナイアシン欠乏に陥りにくい食習慣をもっていると考えている。その一つの理由として村田らは、トリプトファン摂取量とエネルギー摂取量との相関係数が $r = 0.781$ 、ナイアシン摂取量とエネルギー摂取量との相関係数が $r = 0.675$ でいずれも $p < 0.001$ で有意に相関していることをあげている¹¹³⁾。平岡らもナイアシン当量摂取量とエネルギー摂取量との間に $r = 0.670$ という強い相関関係が認められたことを報告している⁹⁸⁾。2001年の調査結果において、その関係を計算してみたが、同じように、ナイアシン当量摂取量・トリプトファン摂取量・ナイアシン当量摂取量とエネルギー摂取量との間に強い相関関係が認められた⁹⁷⁾。また、ナイアシン当量供給食品は相変わらず、肉類（獣鳥肉と魚肉）で60%程度を占めており、米・小麦などの穀類から供給される割合が過去に行われた結果に比して少ないと予想していたが、ほとんど変化せず、25%を占めていた。

以上のことより、女子学生のエネルギー摂取量は近年少なくなってきたことが明らかとなった。一方、タンパク質は必要量を摂取しているが、脂質をほとんど含まない

米・小麦などの穀類を選択している食習慣が伺えた。また、タンパク質摂取量とトリプトファン摂取量との間に著しく高い相関関係が認められたことはいわゆる良質のタンパク質を含む食品を摂取していることを意味し、このことが最もナイアシン欠乏に陥りにくくさせている原因と考えられる。

すなわち、トリプトファンからのナイアシンの供給経路は従来いわれていたような補助的な経路ではなく、主要な経路であることを主張したい。この転換経路は肝臓と腎臓に存在するが、ナイアシン供給には肝臓が主要な働きを示すことから¹¹⁴⁾、肝臓に障害のあるヒトは転換効率が低下しているものと予想される。そのような状態に陥った時には、ナイアシン自体の摂取量を増やすべきであると考えられる。

2-2. 食品群別摂取量

2001年に女子学生を対象とした調査から、一般的な食事を摂る日本人においてナイアシンの主要な供給源は魚・獣肉類であることが明らかとなった（図 II-1）⁹⁷⁾。

ナイアシンの推奨量は5.8 mgNE/1,000 kcalである⁸⁹⁾。この値以下の食品は、油脂食品を除けば、コーングリッツとコーンフレークのみである¹¹⁵⁾。一般的に言えば、油脂含量の高い食品の偏食はナイアシン欠乏を招く。しかし、生体はうまくできていて、不飽和脂肪酸の多量摂取は、ラットの実験ではトリプトファン→ナイアシン転換率を高める¹¹⁶⁾。

ナイアシンは、生細胞内では補酵素型のNAD(P)として存在しているが、保存中に動物性食品では $\text{NAD(P)} \rightarrow \text{ニコチンアミド}$ ¹¹⁷⁾、

植物性食品及び微生物利用食品では NAD(P)→ニコチンアミド→ニコチン酸の反応が起こる^{118,119)}。しかし、動物性食品、例えば、牛肉中にニコチン酸が検出される場合があるが、これは意図的に添加されたか、あるいは非常に鮮度が低いために微生物が繁殖し、ニコチンアミド→ニコチン酸の反応が起こったのかのどちらかである^{118,119)}。

NAD⁺を経口投与するとナイアシンとして利用されるが、NADH は利用されない¹²⁰⁾。NADH は胃で低 pH によってナイアシンとして利用されない化合物になるためであると考えられる¹¹⁹⁾。

3. 調理・加工処理における損失

ニコチン酸、ニコチンアミドは水、特に熱水にはきわめて溶解やすいため、煮物料理をすると煮汁中に 70%ものニコチン酸あるいはニコチンアミドが移行する¹²¹⁾。また、肉類を空揚げすると、20～40%程度のニコチンアミドが油中に移行する¹²²⁾。

III. 必要量と過剰

1. 平均必要量 (Estimated Average

Requirement: EAR) を評価するための指標と EAR に関する基礎的実験

EAR を決めるための実験

ラットを用いてナイアシン摂取量と血中および尿中のナイアシン関連化合物を測定した報告では、ナイアシン低摂取量時には血中 NAD 濃度はナイアシン摂取量依存的に増大した¹²³⁾。ナイアシン異化代謝産物である MNA, 2-Py, 4-Py の尿中排泄量は必要量以下の摂取量ではごく僅かであったが、摂取量が必要量に達すると摂取量依存的に排泄量が増大した (図 III-1)¹²³⁾。従って、EAR を求めるには、血液中の NAD を測定すると同時に尿中に排泄される異化代謝産物量を測定することが必要であると考えられる。

女子学生を被験者として自由食摂取時におけるナイアシン当量摂取量と血液中 NAD との関係を調べたものがあるが、その結果は相関係数 0.391 で $p < 0.01$ で有意な相関関係があった (図 III-2)¹⁰⁸⁾。ナイアシン当量摂取量は $151 \pm 64 \mu\text{mol/day}$ ($18.5 \pm 7.5 \text{ mg}$) であり、NAD の平均値は $34.7 \pm 7.0 \text{ nmol/ml}$ 全血であった。血液中の NAD 値が 25 nmol/ml を与える時のナイアシン当量摂取量を EAR と仮定すると、 $100 \mu\text{mol}$ (12.3 mgNE) /day となる。血液中の NAD 値が 22 nmol/ml を与える時のナイアシン当量摂取量を EAR とすると、 $70 \mu\text{mol}$ (8.6 mgNE) /day となる。このときのエネルギー摂取量は $2,000 \text{ kcal}$ であるので、前者をとれば $6.2 \text{ mg/1,000 kcal}$ が、後者をとれば 4.3 mg/1,000

kcal が EAR となる。ただし、これらの値となる血液中 NAD 値がナイアシンの欠乏との関連がどのようなになっているかは、現在不明である。

EAR ではなく、適正摂取量 (Adequate intake; AI) であるか否かを判断する材料としては、健常人ではナイアシン当量摂取量の 60%程度が尿中に MNA, 2-Py, 4-Py として排泄されていることから^{125,126)}、この数値であれば、対象者のナイアシン当量摂取量は AI 以上であると判断できると考える。

一方、米国・カナダでは下記に示すように、1 日尿中に排泄される MNA が 1 mg となるナイアシン当量摂取量から EAR を求めている¹¹¹⁾。日本人の食事摂取基準 (2005 年版)⁸⁹⁾でも「人を用いた実験より、摂取ナイアシン当量と N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量は高い相関を示し、ペラグラ発症の指標となる N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量は 1.0 mg/日 であることが報告されている。これらの報告の再解析より、 N^1 -メチルニコチンアミド尿中排泄量が 1.0 mg/日 となるナイアシン摂取量は $4.8 \text{ mgNE/1,000 kcal}$ である。この値を 1~69 歳の推定平均必要量とした。」とあり、他国のデータを使わざるを得ない状況を示している。

それでは、我が国でも EAR を求める実験を行うことが可能かという、きわめて難しい。実験方法としては、トリプトファン由来のナイアシンをほとんど 0 とするためにトリプトファンが第一制限アミノ酸となるような低タンパク食で、且つナイアシンを 0 とした食事を作成し、順次ナイアシン

含量を増やしていく食事を与えることが挙げられる。ナイアシン摂取量に応じた血液中の NAD 濃度の上昇と、尿中ニコチンアミド代謝産物量が増大し始める変曲点を調べることになる。しかしながら、この種の実験をヒトを被験者として実施することは倫理面から困難である。従来のように、米国の成人を被験者としたデータを使用せざるを得ない。下記に米国で行われた実験を詳細に記載する。

1-1. Goldsmith らの実験 (1952) ¹²⁷⁾

被験者：25～54 歳の白人女性

食事：コーン食は 2,000 kcal の低ナイアシン、低トリプトファン食である。4.7 mg のナイアシンと 190 mg のトリプトファンを含むため、ナイアシン当量摂取量は 7.9 mgNE/日、3.95 mgNE/1,000 kcal となる。小麦食は 1,900 kcal の対照食で、5.7 mg のナイアシンと 230 mg のトリプトファンを含むため、ナイアシン当量摂取量は 9.5 mgNE/日、5.0 mgNE/1,000 kcal となる。

実験 1 の実験期間：40～95 日

実験 2 の実験期間：81～135 日

結果：実験 1 として被験者 1, 2 の 2 名にはコーン食を、被験者 3 には小麦食を長期間与えた。3 名とも欠乏症は認められなかった。尿中 MNA 排泄量は、実験 26～41 日で被験者 1 は 0.9 mg/日、被験者 2 は 1.2 mg/日、被験者 3 で 1.4 mg/日であった。被験者 3 の尿中 MNA 排泄量は実験 62～95 日では 1.1 mg/日であった。実験 2 では被験者 4, 5, 6 の 3 名にコーン食を、被験者 7 にはコーン食とニコチンアミド 2 mg を 80 日以上与えた。被験者 4, 5, 6 の 3 名とも実験 50～

60 日からナイアシン欠乏の症状を現した。実験期間中、ナイアシン、キノリン酸、トリプトファンの尿中排泄量には大きな変動は認められなかった。尿中 MNA 排泄量は徐々に低下していき、欠乏症を現したときには 0.5～0.6 mg/日であった。尿中 2-Py 排泄量は実験開始 2 週間後より検出限界以下となった。被験者 7 は 122 日が経過しても欠乏症が現れず、実験 2～4 ヶ月の尿中 MNA 排泄量は 0.9 mg/日を維持した。

1-2. Jacob らの実験 (1989) ¹²⁸⁾

被験者：23～39 歳の男性

食事：安定食は 2,500 kcal、ナイアシン当量 19.6 mgNE、7.8 mgNE/1,000 kcal の食事である。低ナイアシン食は 2,500 kcal、ナイアシン当量 6.1 mgNE、2.4 mgNE/1,000 kcal の食事である。

実験期間：11 週間

結果：安定食を 13 日間投与すると、11～13 日後の尿中に排泄された MNA は 2.90 ± 0.41 mg/日、2-Py は 7.21 ± 1.86 mg/日であった。2-Py/MNA は 2.07 ± 0.28 であった。実験 14 日目より低ナイアシン食を 36 日間投与すると、これらの値は徐々に低下し、34～36 日後では MNA は 0.80 ± 0.13 mg/日、2-Py は 1.00 ± 0.05 mg/日となった。2-Py/MNA は 1.21 ± 0.27 と低下した。一方、実験 14 日目よりニコチンアミドを補足して 10.1 mgNE/日とした低ナイアシン食を 36 日間投与すると、34～36 日後では MNA は 0.81 ± 0.14 mg/日に、2-Py は 3.10 ± 0.71 mg/日に低下した。2-Py/MNA は 4.02 ± 1.20 となった。さらに、ナイアシン当量摂取量を 19.2 mg/日、25 mg/日、32 mg/日としたとき

のMNAおよび2-Pyの尿中排泄量を測定し、ナイアシン当量摂取量とこれらの尿中排泄量との相関を調べた結果、MNAの方が2-Pyよりも鋭敏な指標として用いることができることを明らかにした。これ以前の論文は2-Py/MNAはナイアシン欠乏になると1以下の数値を示し、ナイアシン栄養の良い指標としている¹²⁹⁾が、これらのデータから、著者らは、2-Py/MNAはナイアシン栄養の指標とはならないと結論している。この値は決してナイアシン栄養の改善によって変動する値ではなく、タンパク質栄養の改善にともなってMNA→2-Pyおよび4-Pyの反応を触媒する酵素MNA oxidase活性が高くなるためである⁶⁵⁾。そのため、この比率はタンパク質栄養の指標として利用できる。

1-3. 米国のEAR策定方法⁹⁶⁾

米国では、ペラグラ症の症状を示さないときのMNA尿中排泄量1.2 mg/日とペラグラ症を発症したときのMNA尿中排泄量0.6 mg/日の中間値である1.0 mg/日をナイアシン欠乏を予防できるときのMNA尿中排泄量とし、MNA尿中排泄量が1.0 mg/日となるナイアシン当量摂取量をメタアナリシスによって求め、その値をEARとしている。すなわち、Goldsmithら^{127,130)}、Horwittら¹⁹⁾、Jacobら¹²⁸⁾の実験データから、1.0 mgの尿中MNAを排泄させるナイアシン当量摂取量は、 11.6 ± 3.9 mgNEと計算した。その時のエネルギー摂取量が2,500 kcalであるので、4.8 mg/1,000 kcalとなる。平滑化して、12 mgNE/日を成人男子のEARとしている。成人女子は、エネルギー量に応じて約10%減の11 mgNE/日をEARとしている。そし

て、EARの変動係数が34%であったことから、男子のRDAを16 mgNE/日、女子のRDAを14 mgNE/日としている。幼児、少年、少女については、これらの年齢層のEARを推定できる実験データがないため、 $EAR_{child} = EAR_{adult} (F)$ から計算により求めている。F = $(Weight_{child}/Weight_{adult})^{0.75}$ である。

2. トリプトファン→ナイアシン転換率

日本人の食事摂取基準（200年版）において、トリプトファン→ナイアシン転換率は重量比で1/60を採用しているが、これはGoldsmith¹⁸⁾とHorwittら¹⁹⁾の報告に基づいている。Goldsmithは、まず被験者に10～30 mgのニコチンアミドを付加した食事を10日間与え、尿中のニコチンアミド代謝産物を測定することにより、ニコチンアミド摂取量と尿中排泄量の関係式を作成した。次に、被験者には2～6 gのトリプトファンを付加した食事を10日間与え、このときの尿中排泄量と先の関係式から、トリプトファン55.8 mgがナイアシン1 mgに相当するとした¹⁸⁾。Horwittらは、被験者にニコチンアミド10 mg、あるいはトリプトファン源としてラクトアルブミン10 gを付加し、両群の尿中MNA排泄量の増大を比較することにより、ラクトアルブミン3 gすなわちトリプトファン60 mgがニコチンアミド1 mgに相当するとした¹⁹⁾。

2004年に日本人を対象とした実験によりトリプトファン→ナイアシン転換率が報告された¹³¹⁾。被験者にナイアシンを含まない精製食を7日間与えたところ、トリプトファン摂取量674 mgに対して尿中のMNA、

2-Py, 4-Py 排泄量の合計が 48 μmol /日であったことから, 67 mg のトリプトファンがナイアシン 1 mg に転換されたというものである.

3. 運動とナイアシンの必要量

発汗によってどの程度ビタミンが失われているか. 表 III-1 に, 汗 100 ml 中に漏れてくるビタミン量を示した¹³²⁾. これらの量は 1 日必要量, すなわち概ね 1 日摂取量に対して, B₁ で 0.05%, B₂ で 0.03%, ナイアシンで 0.05%, B₆ で 0.02%, パントテン酸で 0.11%, 葉酸で 0.22%, C で 0.12% である. 汗の量は 1 日何もせずじっとしている状態で 300~500 ml, 1 日作業を続けるとすると, 2~3 リットル出る. 従って, 運動をすることによって 1 日に汗を 3 リットル出したとしても, ビタミンの損失は問題にはならない. つまり, 汗によるビタミンの損失は気にすることはない. なお, 脂溶性ビタミンである A, D, E, K が汗中に漏れることはない.

ラットを疲労困憊するまで遊泳させると, 血液中の NAD 含量は遊泳させないラットよりも減少する. また, 遊泳開始 4 時間前に, ラット体重 1 kg 当たり, 100 mg 程度のニコチンアミドを腹腔内投与しておくと, 血液中の NAD 含量は遊泳させても低下せず, 限界遊泳時間も延びる^{133,134)}.

ヒトに 1.0 g という多量のニコチン酸の静脈注射, あるいは 0.6 g の経口投与を行い, 短時間の最大に近い運動及び長時間最大下運動に対する影響を検討した報告がある¹³⁵⁾. その結果, 多量のニコチン酸投与は遊

離脂肪酸動員を遮断しグルコース代謝を亢進すること, および短時間運動に対しても何ら好影響をおよぼさなかったと報告している. この実験は著者らのようなニコチン酸の代謝を専門的に行っている研究者からみれば, こんなに多量のニコチン酸を静脈注射すれば, 副作用がでてきて, 体に痛みをとまなう火照りが生じ, 頭がかつかとなり, 頭痛も伴い, 運動を行うところではないと想像できる. ニコチンアミドにはこのような薬理作用はない. しかし, この副作用も一過性で, 摂取後, 1 時間~2 時間もすれば何も無かったように正常に戻る. ちなみに, グラム単位のニコチン酸の投与は血清コレステロールあるいは中性脂肪を低下させるための治療薬として使われている. なお, ニコチン酸は体内で速やかにすべてニコチンアミドに変換されるため, ニコチンアミドとニコチン酸の生理的作用は全く同じであるが, グラム単位のニコチン酸を摂取するとすべてをニコチンアミドに変換することはできないので, ニコチン酸の薬理作用がでてくる.

それでは, ヒトではどの程度のナイアシンを摂取すればよいか. 運動をしていない女子学生を被検者とした時の血液中の NAD 値は 35 nmol/ml 程度である¹³⁶⁾. 100 mg のニコチンアミドを服用させると明らかに血液中の NAD 値が 50 nmol/ml 程度に上昇する¹³⁶⁾. これは, 血中 NAD 濃度を高くするには 100 mg 程度のニコチンアミドを摂取すればよいことを示している. ニコチンアミドを 1 年間毎日 100 mg 服用させる実験でも, ニコチンアミドは正常に代謝されて

おり，過剰害は全く認められなかったと報告されている⁵⁸⁾．従って，ニコチンアミドを1日に100 mg 程度摂ることによる害はなく，激しい運動を続ける時にはこの程度のナイアシン当量を摂るとよいかもしれない．

4. 過剰害

ナイアシンを過剰摂取すると，解毒経路，すなわちニコチンアミダーゼ活性とニコチヌル酸合成酵素が誘導され，尿中にニコチン酸とニコチヌル酸が排泄される^{137,138)}．通常は，これらの酸は検出されないし，体内にも検出されない．さらに， $(2\text{-Py} + 4\text{-Py})/\text{MNA}$ 排泄量比が低下してくる．これは，MNA オキシダーゼ活性が過剰摂取により低下してくるためである¹⁰¹⁻¹⁰⁸⁾．これらを指標にすれば，とりあえず，ナイアシンが過剰であるか否かを判定できる．

IV. 健常人の濃度

1. 血液

食事を自由摂取した女子学生 145 名の全血 1 ml 当たりの NAD ($\text{NAD}^+ + \text{NADH}$) 含量の度数分布図を図 IV-1 に示した¹²⁴⁾。図 IV-2 に食事を自由摂取した女子学生 86 名の NADP ($\text{NADP}^+ + \text{NADPH}$) 含量の度数分布図を示した。全血 1 ml 当たりの平均値 $\pm$ SD は 10.2 ± 2.4 nmol であった¹²⁴⁾。血清 1 ml 当たりの NAD 含量は 9.3 ± 2.2 nmol ($n = 22$)、NADP は 0.6 ± 0.2 nmol ($n = 22$) であった¹³⁹⁾。

女子学生の全血 1 ml 当たりに含まれるニコチンアミドおよびその関連化合物含量を測定した結果がある¹⁴⁰⁾。その結果によれば、ヒトの全血 1 ml 中には総ニコチンアミドとして、 61.8 ± 5.9 nmol ($n = 19$)、NAD が 30.4 ± 2.3 nmol、NADP が 10.7 ± 0.8 nmol、遊離ニコチンアミドが 20.7 ± 6.0 nmol 含まれていた。MNA、2-Py および 4-Py は検出限界以下あるいは、痕跡程度であった。

自由摂取をさせた女子学生 8 名を被験者として、ニコチンアミドを服用させた時の血液中の NAD と NADP 含量が増大するという報告がある¹³⁶⁾。表 IV-1 に示したように、服用前の値は NAD が 30.8 ± 3.1 nmol/ml ($n = 8$)、NADP が 12.2 ± 1.1 nmol/ml であった。朝食後に 50 mg のニコチンアミドを、昼食後にニコチンアミドを服用させ、その後 2 時間後に採血して測定した結果、NAD 含量は 51.8 ± 4.9 nmol と増大した。一方、NADP 含量は 10.8 ± 0.6 nmol と全く変化しなかった。すなわち、血中 NAD レベルはニコチンアミドの服用によって上昇するが、NADP は非常に変動しにくいことを示して

いる。ラットにおいても、血液中の NAD 含量は飼料中のナイアシン含量に応じて変動するが、NADP 含量は変動しない。血液中の NADP 含量は厳密に調節されている可能性が考えられる。

女子学生にナイアシンを含まない精製食を 7 日間摂取させた実験では、トリプトファン摂取量 674 mg/日に対し、血中総ニコチンアミド濃度は 68.4 ± 2.2 nmol/ml、血中 NAD 濃度は 35.3 ± 1.4 nmol/ml、血中 NADP 濃度は 9.8 ± 0.3 nmol/ml であった¹³¹⁾。17.2 mgNE のナイアシン当量を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生、および 12.8 mgNE を含む半精製食を 7 日間摂取した女子学生において、血中総ニコチンアミド濃度はそれぞれ 59.1 ± 5.0 nmol/ml、 61.9 ± 6.0 nmol/ml であった¹³⁷⁾。また、男子学生を対象とした報告では、29 mgNE を含む通常食を摂取したときの血中総ニコチンアミド濃度は 54.2 ± 6.5 nmol/ml であり、ニコチンアミド 90 mg を同じ食事に付加して 7 日間摂取すると 63.1 ± 6.0 nmol/ml に血中総ニコチンアミド濃度が上昇した⁹⁴⁾。

2. 尿

ヒトにおいては、尿中にニコチンアミドおよびニコチン酸はほとんど排泄されず、異化代謝産物の MNA、2-Py および 4-Py が尿中に排泄される。他の哺乳動物で報告されている異化代謝産物の排泄量は検出限界あるいは痕跡適度である。したがって、ヒトでは、MNA、2-Py および 4-Py を測定すれば、生体全体のナイアシン代謝を知ることができる。ニコチンアミドが若干量尿中

に排泄されるが、この量は不可避ニコチンアミド量ともいうべきもので、ナイアシン栄養を全く反映していない。

表 IV-2 に食事を自由摂取させた時の女子学生の 1 日尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, およびそれらの値から計算された値をまとめて示した¹²⁵⁾。ナイアシン当量摂取量の平均値は 169 μmol , すなわち 20.6 mg であり, 3 つの異化代謝産物の合計排泄量の平均値は 98 μmol , すなわちニコチンアミドとして 12.0 mg であった。したがって, 摂取したナイアシン当量の 58%が尿中に排泄されていた。(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比の平均値は 2.4, 2-Py/4-Py 排泄量比の平均値は 8.6 であった。

自由摂取時の女子学生にニコチンアミドを朝食後 50 mg, 昼食後 50 mg, 夕食後 50 mg 服用させると, 服用前と比較して顕著に MNA, 2-Py, 4-Py 排泄量は増大した(表 IV-3)¹³⁶⁾。服用した量が 150 mg (1,230 μmol), 尿中に排泄された量が 776 μmol であったことから, 服用したニコチンアミドの 63%が尿中に排泄されたことになる。ちなみに, ニコチンアミドを 150 mg 服用させても尿中にはニコチンアミドは排泄されなかった。つまり, 体内で異化代謝を受けたニコチンアミドのみが MNA, 2-Py あるいは 4-Py として尿中に排泄された。2-Py/4-Py 比はニコチンアミドを服用させても変動は見られなかったが, (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比は有意に高くなった。

21 名の男子学生を被験者として, 7 名ずつ 3 群にわけ, ビタミン負荷実験を 40 週間にわたって行った⁵⁸⁾。I 群には毎朝 1 回朝食

後, 総合ビタミン剤(組成は表 IV-4)を 4 錠(常用量の 2 倍でニコチンアミドを 150 mg 含む), II 群には同剤を 2 錠(常用量でニコチンアミドを 75 mg 含む)とプラセボを 2 錠, III 群にはプラセボを 4 錠服用させた。実験期間中の食事は各自自由に摂取させた。定期的に 1 日尿を集め, MNA, 2-Py および 4-Py を測定した。ちなみに, ニコチンアミドの排泄はすべての群において, 検出限界以下であった。I 群の服用前の 1 日尿当たりの MNA, 2-Py および 4-Py の排泄量の平均値 $\pm$ SD は, $36.5 \pm 13.8 \mu\text{mol}$, $48.4 \pm 14.9 \mu\text{mol}$, $7.6 \pm 2.1 \mu\text{mol}$ であった。服用を開始すると, 直ちにこれらの値は顕著に増大した。服用期間中の各値の平均値は MNA が 339 μmol , 2-Py が 402 μmol , 4-Py が 57 μmol であった。服用を 40 週間行い, 服用中止 1 週間後の尿中の値を測定したが, すべて服用前の値に戻った。このビタミンに含まれているニコチンアミドの量は 150 mg (1,230 μmol) であり, 服用で増大した量は 705 μmol である。この量は服用したニコチンアミドの 58%に相当する。2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比は服用によって変動しなかった。II 群の服用前の 1 日尿当たりの MNA, 2-Py および 4-Py の排泄量の平均値 $\pm$ SD は, $39.7 \pm 22.5 \mu\text{mol}$, $48.8 \pm 28.8 \mu\text{mol}$, $7.7 \pm 5.6 \mu\text{mol}$ であった。I 群と同様に, 服用を開始すると, 直ちにこれらの値は顕著に増大した。服用期間中の各値の平均値は MNA が 176 μmol , 2-Py が 226 μmol , 4-Py が 32 μmol であった。服用を 40 週間行い, 服用中止 1 週間後の尿中の値を測定したが, すべて服用前の値に戻った。

このビタミンに含まれているニコチンアミドの量は 75 mg (615 μ mol) である。服用に増大した量は 337 μ mol である。この量は服用したニコチンアミドの 55%に相当する。2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比は服用によって変動しなかった。III 群はプラセボ群である。これらの値は実験期間を通じてほぼ一定に維持され、季節による変動は認められなかった。全期間にわたる平均値 $\pm$ SD 値は、1 日尿当たりで、MNA が 47.6 ± 16.1 μ mol, 2-Py が 61.6 ± 26.2 μ mol, 4-Py が 8.8 ± 4.0 μ mol であった。2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比も実験期間中一定に維持された。尿中に排泄されるニコチンアミドがナイアシン栄養の指標としないことは、Moyer ら¹⁴¹⁾, Miller ら¹⁴²⁾ も述べている。

17.2 mgNE のナイアシン当量を含む半精製食を 7 日間摂取した男子学生、および 12.8 mgNE を含む半精製食を 7 日間摂取した女子学生の尿中ニコチンアミド代謝産物量を調べた報告では、合計排泄量はそれぞれ 84 ± 26 μ mol/日、 83 ± 19 μ mol/日であった¹⁴³⁾。男子学生では摂取ナイアシン当量の 40%が、女子学生では 53%が尿中に排泄されたことになる。女子学生にナイアシンを含まない精製食を 7 日間摂取させた実験では、トリプトファン摂取量 674 mg に対し、異化代謝産物の合計排泄量は 48.2 ± 3.9 μ mol/日であった¹³¹⁾。この結果から、トリプトファン→ナイアシン転嫁率は重量比 1/67 という値が求まった。女子学生が 27.6 mgNE/日の食事を摂取したときの異化代謝産物の合計排泄量は 84 ± 15 μ mol/日であり、この食事にニ

コチンアミドを 9 mg/日、36 mg/日、67 mg/日と付加していくと、尿中排泄量は摂取量依存的に増大し、67 mg/日を付加したときの尿中排泄量は 560 ± 32 μ mol/日となった¹⁴⁴⁾。男子学生が 28.8 mgNE/日の食事を摂取したときの異化代謝産物の合計排泄量は 114 ± 21 μ mol/日であり、この食事にニコチンアミドを 15 mg/日、45 mg/日、90 mg/日と付加していくと、尿中排泄量は摂取量依存的に増大し、90 mg/日を付加したときの尿中排泄量は 588 ± 55 μ mol/日となった⁹⁴⁾。

ラットでは、(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比はナイアシンの摂取量に応じて変動しない¹²³⁾。ラットにおいては、一般的に飼料組成が好ましくない組成になると (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比は低下したが、最も鋭敏に低下したのは飼料のアミノ酸栄養価であった⁵²⁾。すなわち、(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比はタンパク質栄養の指標として栄養できる。例えば、20%カゼイン食では、この排泄量比は 10 程度の値を示すが、10%カゼイン食では 1 程度にまで低下する。この原因は、タンパク質栄養が悪くなると肝臓の MNA オキシダーゼ活性が著しく低下するために、MNA→2-Py および MNA→4-Py 反応が阻害され、MNA の段階で反応が止まるためである⁵²⁾。ペラグラ患者ではこの排泄量比が 1 以下になることが報告されている⁶⁹⁾。ヒトにおける実験で、実験食から一つの必須アミノ酸を除去したものを与えると、MNA 排泄量が完全食投与時と比較して顕著に増大することが報告されていることから⁵²⁾、ヒトでもラットと同様な機構で (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比が低下するもの

と予想される。

表 IV-5 および図 IV-3, 4, 5 にナイアシン当量摂取量と尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比との相関関係を調べた結果を示した¹²⁵⁾。相関関係はナイアシン当量摂取量と MNA との間では非常に弱かったが, 2-Py と 4-Py との間には $r = 0.5$ 程度の相関係数で有意な関係が認められた。これは, 2-Py および 4-Py を 1 日尿当たりで表した時でも, クレアチニン当たりで表した時でも同じであった。(2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比との関係は有意ではあったが, 2-Py および 4-Py との関係よりも低い関係であった。したがって, 尿中の値では 2-Py および 4-Py を測定することが, ナイアシン当量摂取量の指標となる。ちなみに 2-Py と 4-Py は HPLC を用いて同時定量できる。

3. 糞中の排泄量 (1 日当たりの排泄量)¹⁴⁵⁾

女子学生に規定食を与え, 4 日間ごとの糞を一まとめとして 2 回採取し, ナイアシン量を分析した。4 日間のナイアシン当量摂取量は, 各回ともに 123 mgNE である。糞中のナイアシン量は, 1 回目は 7.4 mg/4 日間, 2 回目は 9.6 mg/4 日間であった。従って, 1 回目では摂取ナイアシン当量の 6.1%が, 2 回目では摂取ナイアシン当量の 7.8%が糞中に見出された。一方, 4 日間のナイアシン摂取量は, 各回ともに 62.5 mg である。このトリプトファン由来のナイアシンを含まないナイアシンのみの摂取量と比較すると, 1 回目は 11.8%の, 2 回目は 15.4%のナイアシンが糞中に排泄されてい

た。トリプトファン由来のナイアシンは肝臓中で産生されるので, 糞中に見出されたナイアシンは食事上の既成のナイアシンのみが関与するものと考えれば, 摂取ナイアシンの 10~15%は吸収されていないものと考えられる。

V. 適正量を摂取するには

1. 多く含む食品

魚類, 肉類はニコチンアミドとともに前駆体となるトリプトファンを多く含むので, これらの食品を毎食どれかを摂っていれば, まずナイアシン欠乏に陥る危険性はない。

2. 生物利用効率の高い食品

確固としたデータはないが, 魚類や肉類のニコチンアミドは生物有効性が高いものと思われる。

3. 利用を阻害する化合物を含む食品

トウモロコシの消費とナイアシン欠乏のペラグラの発生は高い相関関係があり, トウモロコシにナイアシンの拮抗物質, 6-アミノニコチンアミドの存在が示唆されたが¹⁴⁶⁾, 現在では, 糖質と結合したナイアシンと呼ばれる結合型ナイアシンの存在によるものと考えられている¹⁴⁷⁾。

文献

1. von Haller A, The Vitamin Hunters (Translated from the German by Hella Freud Bernays. Chilton Company, Philadelphia and New York), pp. 58-77 (1962).
2. Sybenstricker V., The History of pellagra. Its recognition as a disorder of nutrition and its conquest. Am. J. Clin. Nutr., 6, 409-414 (1958).
3. Sebrel WH, Jr, History of pellagra. Fed. Proceed., 40, 1520-1522 (1980).
4. Goldberger J, Pellagra: Causation and a method of prevention. J. J. Am. Med. Assoc., 66, 471-476 (1916).
5. Goldberger J, The relation of diet to pellagra. J. Am. Med. Assoc., 78, 1676-1680 (1922).
6. Funk C, Studies on pellagra: The influence of the milling of maize on the chemical composition and nutritive value of the meal. J. Physiol., 47, 389-392 (1913).
7. Goldberger J, Tanner, WF, A study of the pellagra-preventive action of dried beans, casein, fried milk, and brewere's yeast, with a consideration of the essential preventive factors involved. Pub. Health Rep., 40, 54-80 (1925).
8. Goldberger J, Wheeler GA, Lillie RD, Rogers LM, A further study of butter, fresh beef, and yeast as pellagra preventives, with consideration of the relation of factor P-P of pellagra (and black tongue of dogs) to vitamin B. Pub. Health Rep., 41, 297-318 (1926).
9. Goldberger J, Lillie RD, A note on an experimental pellagralike condition in the albino rat. Pub. Health Rep., 41, 1025-1029 (1926).
10. Hofer, Repertorium de Thierheikundde, 13, 201-211 (1852).
11. Spencer TN, Is black tongue in dogs pellagra? Am. J. Vet. Med., 11, 325 (1916).
12. Chittenden RH, Uderhill FP, The production in dogs of a pathological condition which closely resembles human pellagra. Am. J. Physiol., 44, 13-66 (1917).
13. Wheeler GA, Goldberger J, Blackstock MR, On the probable identity of the Chittenden-Underhill pellagra-like syndrome in dogs and "black tongue." Pub. Health Rep., 37, 1063-1069 (1922).
14. Koehn CJ, Elvehjem CA, Further studies on the concentration of the antipellagra factor. J. Biol. Chem., 118, 693-699 (1937).
15. Elvehjem CA, Madden RJ, Strong FM, Woolley DW, The isolation and identification of the anti-black tongue factor. J. Biol. Chem., 123, 137-149 (1938).
16. Miller DF, Pellagra deaths in the United States. Am. J. Clin. Nutr., 31, 558-559 (1978).
17. Krehl, WA, Teply, LJ, Sarma, PS, Elvehjem CA, Growth-retarding effect of

- corn in nicotinic acid-low rations and its counteraction by tryptophane. *Science*, 101, 489-490 (1945).
18. Goldsmith GA, Niacin-tryptophan relationships in man and niacin requirement. *Am. J. Clin. Nutr.*, 6, 479-486 (1958).
 19. Horwitt, MK, Harvey, CC, Rothwell WS, Cutler JL, Haffron D, Tryptophan-niacin relationships in man. Studies with diets deficient in riboflavin and niacin, together with observations on the excretion of nitrogen and niacin metabolites. *J. Nutr.*, 60 (Suppl. 1), 1-43 (1956).
 20. Shibata K, Hayakawa T, Taguchi H, Iwai K, Regulation of pyridine nucleotide coenzyme metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 294, 207-218 (1991).
 21. Gopalan C, Srikanta SG, Leucine and pellagra. *Lancet*, I, 954-957 (1960).
 22. Shibata K, Taniguchi I, Onodera M, Effect of adding branched-chain amino acids to a nicotinic acid-free, low-protein diet on the conversion ratio of tryptophan to nicotinamide in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 970-971 (1994).
 23. Rose DP, Excretion of xanthurenic acid in urine of women taking progesterone-oestrogen preparations. *Nature*, 210, 196-197 (1966).
 24. Shibata K, Kondo T, Effects of progesterone and estrone on the conversion of tryptophan in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 57, 1890-1893 (1993).
 25. Shibata K, Mushiage M, Kondo T, Hayakawa T, Suge H, Effects of vitamin B6 deficiency on the conversion ratio of tryptophan to niacin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59, 2060-2063 (1995).
 26. Shibata K, Toda S, Effects of sex hormones on the metabolism of tryptophan to niacin in male rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 61, 1200-1202 (1997).
 27. Henderson LM, Weinstock IM, Ramasarma GB, Effect of deficiency of B vitamins on the metabolism of tryptophan by the rats. *J. Biol. Chem.*, 189, 19-29 (1951).
 28. 柴田克己, リボフラビン欠乏ラットのニコチンアミド異化代謝, *ビタミン*, 64, 589-595 (1990).
 29. Harper AE, Monson WJ, Arata DA, Benson DA, Elvehjem CA, Influence of various carbohydrates on the utilization of low protein rations by the white rat. *J. Nutr.*, 51, 523-537 (1953).
 30. 柴田克己, 橋本智恵, 小野寺学子, ナイアシン欠乏低タンパク質食投与時の飼料中の炭水化物源の違いが幼若ラットの成長に及ぼす影響. *帝国学園紀要*, 17, 1-11 (1991).
 31. Shibata K, Onodera M, changes in the conversion rate of tryptophan-nicotinamide according to dietary fat and protein levels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 56, 1104-1108 (1992).
 32. 柴田克己, トリプトファン-ナイアシン

- ン転換率に及ぼすタンパク質. アミノ酸, 脂質, 糖質の影響. ビタミン, 70, 369-382 (1996).
33. Shibata K, Ishikawa A, Kondo T, Effects of dietary pyrazinamide on the metabolism of tryptophan to niacin in streptozotocin-diabetic rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 61, 1679-1683 (1997).
 34. 真田宏夫, トリプトファン-ナイアシン代謝のホルモンと栄養素による変動. ビタミン, 61, 549-562 (1987).
 35. Shibata K, Toda S, Effect of thyroxine on the conversion ratio of tryptophan to nicotinamide in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 1757-1762 (1994).
 36. Shibata K, Effect of adrenalin on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 59, 2127-2129 (1995).
 37. Shibata K, Effects of pyrazinamide on tryptophan-niacin conversion in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 54, 2463-2464 (1990).
 38. Fukuwatari T, Sugimoto E, Shibata K, Growth-promoting activity of pyrazinoic acid, a putative compound of antituberculosis drug pyrazinamide, in niacin-deficient rats through the inhibition of ACMSD activity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 1435-1441 (2002).
 39. Shibata K, Kondo T, Marugami M, Umezawa C, Increased conversionratio of tryptophan to niacin by the administration of clofibrate, a hypolipidemic drug, to rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 60, 1455-1459 (1996).
 40. Shibata K, Fukuwatari T, Sugimoto E, Increased conversion ratio of tryptophan to niacin by dietary Di-n-butylphthalate. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 47, 262-266 (2001).
 41. Fukuwatari T, Suzuki Y, Sugimoto E, Shibata K, Elucidation of the toxic mechanism of the plasticizers, phthalic acid esters, putative endocrine disrupturs: Effects of dietary di(2-ethylhexyl)phthalate on the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 705-710 (2002).
 42. Fukuwatari T, Suzuki Y, Sugimoto E, Shibata K, Identification of a toxic mechanism of the plasticizers, phthalic acid esters, which are putative endocrine disrupturs: Time-dependent increase in quinolinic acid and its metabolites in rats fed di(2-ethylhexyl)phthalate.. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66, 2687-2691 (2002).
 43. Ohta M, Kitamura J, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K, Effects of dietary di(2-ethylhexyl) phtalate on the metabolism of tryptophan to niacin in mice. *Experimental Animals*, 53, 57-60 (2004).
 44. Fukuwatari T, Ohta M, Sugimoto E, Sasaki R, Shibata K, Effects of dietary di(2-ethylhexyl) phthalate, a putative endocrine disrupter, on enzyme activities

- involved in the metabolism of tryptophan to niacin in rats. *Biochim. Biophys. Acta.* 1672, 67-75 (2004).
45. Fukuwatari T, Ohsaki T, Fukuoka S, Sasaki R, Shibata K, Phthalate esters enhance quinolinate production by inhibiting $\square$ -amino- $\square$ -carboxy-muconate- $\square$ -semialdehyde decarboxylase (ACMSD), a key enzyme of the tryptophan pathway. *Toxicol. Sci.*, 81, 302-308 (2004).
 46. Shibata K, Fukuwatari T, Iguchi Y, Kurata Y, Sudo M, Sasaki R, Comparison of the effects of di(2-ethylhexyl)phthalate, a peroxisome proliferators on the vitamin metabolism involved in the energy formation in rats fed with the casein and gluten diets. *Biotechnol. Biochem.*, 70, 1331-1337 (2006).
 47. 福渡努, 鳥落舞, 太田万理, 佐々木隆造, 柴田克己, 内分泌攪乱物質候補ビスフェノール A, スチレンモノマーによるトリプトファンニコチンアミド転換経路攪乱作用. *食品衛生学会誌* 45, 1-7 (2004).
 48. 福渡努, 鈴浦千絵, 佐々木隆造, 柴田克己, 代謝攪乱物質ビスフェノール A のトリプトファンニコチンアミド転換経路の攪乱作用部位. *食品衛生学会誌* 45, 231-238 (2004).
 49. Fukuwatari T, Murakami M, Ohta M, Kimura N, Jin-no Y, Sasaki R, Shibata K, Changes in the urinary excretion of the metabolites of the tryptophan- niacin pathway during pregnancy in Japanese women and rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 50, 392-398 (2004).
 50. Shibata K, Taguchi H, Nishitani H, Okumura K, Matsushita M, Yamazaki H, End product inhibition of the activity of nicotinamide phosphoribosyltransferase from various tissues of rats by NAD. *Agric. Biol. Chem.*, 53, 2283-2284 (1989).
 51. Hoshino J, Kühne U, Kröger H, Methylation of nicotinamide in rat liver cytosol and its correlation with hepatocellular proliferation. *Biochim. Biophys. Acta*, 719, 518-526 (1982).
 52. 柴田克己, ニコチンアミドの異化代謝産物, N¹-メチルニコチンアミドとそのピリドン体の排泄量比とアミノ酸栄養との関係, *ビタミン*, 64, 1-18 (1990).
 53. Shibata K, Murata K, Blood NAD as an index of niacin nutrition. *Nutr. Int.*, 2, 177-181 (1986).
 54. Glock GE, McLean O, Levels of oxidized and reduced diphosphopyridine nucleotide and triphosphopyridine nucleotide in animal tissues. *Biochem. J.*, 61, 388-380 (1955).
 55. Shibata K, Matsuo H, Non-uniform decrease of nicotinamide in various tissues of rats fed on a niacin-free and tryptophan-limited diet. *Agric. Biol. Chem.*, 51, 3429-3430 (1987).
 56. Shibata K, Tanaka K, Simple measurement of blood NADP and blood levels of NAD and NADP in humans. *Agric. Biol. Chem.*,

- 50, 2941-2942 (1986).
57. 柴田克己, 岩井和夫, NADP 定量方法の改良と女子学生の血液中の NADP 値の訂正. ビタミン, 64, 193-196 (1990).
58. 柴田克己, 小野寺学子, 島田俊一, 安田和人, ニコチンアミドを総合ビタミン剤として長期間投与時のニコチンアミド代謝の変動ならびにその有効性. ビタミン, 66, 309-314 (1992).
59. Shibata K, Hayakawa T, Iwai K, Tissue distribution of the enzymes concerned with the biosynthesis of NAD in rats. Agric. Biol. Chem., 50, 3037-3041 (1986).
60. 柴田克己, 田口寛, 榊原義之, 種々の哺乳動物の尿中ナイアシン及びその代謝産物の比較. ビタミン, 63, 369-372 (1989).
61. Shiabta K, Kakehi H, Matsuo H, Niacin catabolism in rodents. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 36, 87-98 (1990).
62. Nakagawa I, Takahashi T, Suzuki T, Kobayashi K, Amino acid requirements of children: Minimal needs of threonine, valine and phenylalanine based on nitrogen balance method. J. Nutr., 77, 61-68 (1962).
63. Shibata K, Shiotani M, Onodera M, Suzuki T, Changes in nicotinamide metabolism by one amino acid deficiency. (I) Threonine-, tryptophan-, aspartic acid-, lysine-, leucine-, or methionine-free diet. Biosci. Biotechnol. Biochem., 56, 783-787, 1992.
64. Shibata K, Onodera M, Suzuki T, Changes in nicotinamide metabolism by one amino acid deficiency. (II) Isoleucine-, phenylalanine-, valine-, arginine-, or histidine-free diet. Biosci. Biotechnol. Biochem., 56, 1670 (1992) .
65. Shibata K, Matsuo H, Effect of supplementing low protein diets with the limiting amino acids on the excretion of N¹-methylnicotinamide and its pyridones in rats. J. Nutr., 119, 896-901, 1989.
66. Shibata K, Matsuo H, Effect of dietary tryptophan levels on the urinary excretion of nicotinamide and its metabolites in rats fed a niacin-free diet or a constant total protein level. J. Nutr., 120, 1191-1197, 1990.
67. Shibata K, Ebina Y, Effect of adding methionine and threonine to a protein-free diet on the metabolism of nicotinamide. Biosci. Biotechnol. Bioschem., 57, 1541-1544 (1993).
68. Shibata K, Shimada H, Kondo T, Effects of feeding tryptophan-limiting diets on the conversion ratio of tryptophan to niacin in rats. Biosci. Biotechnol. Biochem., 60, 1660-1666 (1996).
69. Prinsloo JG, Du Plessis JP, Kruger H, De Lange DJ, De Villiers LS, Protein nutrition status in childhood pellagra. Evaluation of nicotinic acid status and creatinine excretion. Am. J. Clin. Nutr., 21, 98-106 (1968).
70. Keul V, Kaeppli F, Ghosh C, Krebs T, Robinson JA, Retey J, Identification of the

- prosthetic group of urocanase. The mode of its reaction with sodium borohydride and of its photochemical reactivation. *J. Biol. Chem.*, 254, 843-851 (1979).
71. Shibata K, Nishioka Y, Kawada, T, Fushiki T, Sugimoto E, High-performance liquid chromatographic measurement of urocanic acid isomers and their ratios in naturally light-exposed skin and naturally shielded skin. *J. Chromatogr.*, 695, 434-438 (1997).
 72. Shibata K, Fukuwatari T, Zushi A, Sugimoto E, Effect of dietary histidine content on the change in content of skin urocanic acid isomers in hairless mice irradiated with ultraviolet B. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 1415-1418 (2001).
 73. ADP-ribosylation reactions. Biology and Medicines edited by Hayaishi O, Ueda K, Academic Press, New York (1982).
 74. Lee HC, Mechanism of calcium signaling by cyclic ADP-ribose and NAADP. *Physiology Reviews*, 77, 1133-1164 (1997).
 75. Fouts PJ, Helmer OM, Lepkovsky S, Jukes TH, Treatment of human pellagra with nicotinic acid. *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.*, 37, 405-407 (1937).
 76. Enomoto K, Gill DM, Cholera toxin activation of adenylate cyclase. Roles of nucleoside triphosphates and a macromolecular factor in the ADP ribosylation of the GTP-dependent regulatory component. *J. Biol. Chem.*, 255, 1252-1258 (1980).
 77. Schwarcz R, Whetsell WO Jr, Mangano RM, Quinolinic acid: an endogenous metabolite that produces axon-sparing lesions in rat brain. *Science*, 219, 316-318 (1983).
 78. Kohler C, Okuno E, Flood PR, Schwarcz R, Quinolinic acid phosphoribosyltransferase: preferential glial localization in the rat brain visualized by immunocytochemistry. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84, 34191-3495 (1987).
 79. Shibata K, Matsuo H, Comparison between the metabolic fate of physiological amount of dietary nicotinic acid and nicotinamide in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 54, 223-224 (1990).
 80. The Coronary Drug Project Research Group, Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 231, 360-381 (1975).
 81. Benyo A, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchankova MC, Nusing RM, Moers A, Preffer K, Offermanns S, GPR109A (PUMA-G /HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J. Clin. Invest.*, 115, 3634-3640 (2005).
 82. Dulin WE, Wyse BW, Kalamazoo MS, Studies on the ability of compounds to block the diabetogenic activity of streptozotocin. *Diabetes*, 18, 459-466 (1969).
 83. Shibata K, Tryptophan-NAD metabolism in streptozotocin diabetic rats. *Agric. Biol.*

- Chem., 52, 1993-1998 (1988).
84. Chang AY, On the mechanism for the depression of liver NAD by streptozotocin. *Biochim. Biophys. Acta*, 261, 77-84 (1972).
85. Hoffer A, Osmond H, Nicotinamide adenine dinucleotide in the treatment of chronic schizophrenic patients. *Br. J. Psychiatry*, 114, 915-917 (1968).
86. Hoffer A, LSD-induced psychosis and vitamin B₃. *Am. J. Psychiatry*, 128, 1155 (1972).
87. Hoffer A, Use of nicotinic acid and/or nicotinamide in high doses to treat schizophrenia. *Can. J. Psychiatr. Nutr.*, 7, 5-6 (1966).
88. 柴田克己, 田中和美, ニコチン酸, ニコチンアミド, キノリン酸, トリゴネリンもしくは N¹-メチルニコチンアミドの大量経口投与がラットのナイアシン代謝に及ぼす影響. *帝国学園紀要*, 12, 1-9 (1986).
89. 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 (2005 年版), 日本人の栄養所要量—食事摂取基準—策定検討会報告書. 東京, 2004.
90. 井戸田正, 菅原牧裕, 矢賀部隆史, 佐藤則文, 前田忠男, 最近の日本人乳組成に関する全国調査 (第十報) —水溶性ビタミン含量について—. *日本小児栄養消化器病学会雑誌*, 10, 11-20 (1996).
91. 渡邊敏明, 谷口歩美, 福井徹, 太田万理, 福渡努, 米久保明得, 西牟田守, 柴田克己, 日本人女性の母乳中ビオチン, パントテン酸およびナイアシンの含量. *ビタミン*, 78, 399-407 (2004).
92. 渡邊敏明, 谷口歩美, 庄子佳文子, 稲熊隆博, 福井徹, 渡辺文雄, 宮本恵美, 橋詰直孝, 佐々木晶子, 戸谷誠之, 西牟田守, 柴田克己, 日本人の母乳中の水溶性ビタミン含量についての検討. *ビタミン*, 79, 573-581 (2005).
93. 柴田克己, 平成17年度厚生労働科学研究費補助金, 循環器疾患等総合研究事業, 日本人の食事摂取基準 (栄養所要量) の策定に関する基礎的研究, 平成17年度総括・分担研究報告書. 2006.
94. 柴田克己, 平成18年度厚生労働科学研究費補助金, 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業, 日本人の食事摂取基準 (栄養所要量) の策定に関する基礎的研究, 平成18年度総括・分担研究報告書. 2007.
95. 健康・栄養情報研究会編. 厚生労働省 平成 15 年度国民健康・栄養調査報告. 東京, 2005.
96. 福渡努, 柴田克己, 早川史子, 杉本悦郎, ある地域の女子学生のナイアシン摂取量と血中ナイアシン補酵素レベル. *ビタミン*, 74, 137-141 (2000).
97. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Hayakawa F, Shibata K, Vitamin intakes in Japanese college women students. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 49, 149-155 (2003).
98. 平岡真美, 柴田圭子, 安田和人, 女子学生のビタミン B₆, ニコチン酸栄養状

- 態について—血清総ビタミンB₆および全血総ニコチン酸濃度の分布範囲の検討—。ビタミン, 73, 89-94 (1999).
99. 浦部貴美子, 安喜秀己, 早川史子, 女子学生におけるナイアシン, キノリン酸摂取量, 尿中および血中のナイアシン, キノリン酸量および血中 NAD 値. 滋賀県立短期大学学術雑誌, 28, 35-40 (1985).
 100. 柴田克己, 真田宏夫, 湯山駿介, 鈴木健, ナイアシン代謝産物排泄量からみた高齢者におけるナイアシン栄養の評価. ビタミン, 68, 365-372 (1994).
 101. Shibata K, Matsuo H, Inhibition of N¹-methylnicotinamide oxidase activity by a large nicotinamide injection into rats. Agric. Biol. Chem., 53, 2031-2036 (1989).
 102. Shibata K, Matsuo H, Inhibition of N¹-methylnicotinamide oxidase activity by a large amount of N¹-methylnicotinamide injected into rats. Agric. Biol. Chem., 53, 2393-5397 (1989).
 103. Shibata K, Matsuo H, Effect of the addition of free tryptophan to a 20% casein diet on the ratio of N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide plus N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide to N¹-methylnicotinamide excretion. Agric. Biol. Chem., 53, 2399-2402 (1989).
 104. Shibata K, Effect of pyridoxal on the urinary excretion of nicotinamide metabolites in rats. Agric. Biol. Chem., 54, 577-580 (1990).
 105. Shibata K, Effects of ethanol feeding and growth on the tryptophan-niacin metabolism in rats. Agric. Biol. Chem., 54, 2953-2959 (1990).
 106. Shibata K, Shiotani M, Onodera M, Suzuki T, Effects of protein-free diet feeding or starving on the excretion ratio of (N¹-methyl-2-pyridone-5-carboxamide + N¹-methyl-4-pyridone-3-carboxamide)/N¹-methylnicotinamide. Agric. Biol. Chem., 55, 1483-1490 (1991).
 107. Shibata K, Onodera M, Ashida H, Kanazawa K, Effect of lipid peroxidation products on the catabolic fate of nicotinamide in rats. Agric. Biol. Chem., 55, 3113-3114 (1991).
 108. Shibata K, Onodera M, Taniguchi M, Taniguchi N, Metabolic fate of nicotinamide in LEC rats. Biochem. Int., 26, 389-395 (1992).
 109. 和田英子, 福渡努, 佐々木隆造, 西牟田守, 宮崎秀夫, 花田信弘, 柴田克己, 高齢者の血液中 NAD(H)および NADP(H)含量. ビタミン, 80, 125-127 (2006).
 110. Wertz A W, Lojkin ME, Bouchard BS, Derby MB, Tryptophan-niacin relationships in pregnancy. J. Nutr., 64, 339-353 (1958).
 111. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B₆, Folate, Vitamin B₁₂, Pantothenic acid, Biotin, and Choline, Institute of Medicine, National Academy Press, Washington, D. C., 1998.

112. Shibata K, Sawabe M, Fukuwatari T, Sugimoto E., Effects of D-tryptophan as niacin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 64, 206-209 (2000) .
113. 村田希久, 宮本悌次郎, ニコチン酸とトリプトファン摂取量の実態調査. *ビタミン*, 47, 578 (1973) .
114. Fukuwatari T, Morikawa Y, Hayakawa F, Sugimoto E, Shibata K, Influence of adenine-induced renal failure on tryptophan-niacin metabolism in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65, 2565-2568 (2001).
115. 五訂日本食品標準成分表, 科学技術庁資源調査会編集, 大蔵省印刷局発行, 2000 年.
116. Shibata K, Onodera M, Changes in the conversion rate of tryptophan-nicotinamide according to dietary fat and protein levels. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 56, 1104-1108 (1992).
117. 柴田克己, ラットの各臓器におけるナイアシン代謝経路ならびにナイアシン栄養の判定法, *ビタミン*, 61, 39-56 (1987).
118. 大石充男, 天川映子, 萩原勉, 田口信夫, 大西和夫, 西島基弘, 食肉中のニコチン酸及びニコチン酸アミド分析法及びそれらの保存中の変化, *食品衛生学会誌*, 29, 32-37 (1988).
119. Oishi M, Ogasawara Y, Ishii K, Tanabe S, Assay of nicotinamide deamidase activity using high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.*, 720, 59-64 (1998).
120. Kimura N, Fukuwatari T, Sasaki R, Shibata K, Fate of Exogenous NADH in Mice: Comparison of Metabolic Fates of Exogenous Administration of Nicotinamide, NAD^+ , and NADH. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 52, 142-148 (2006).
121. 宮本悌次郎, 守田久子, 伊丹磨智子, 調理によるニコチン酸の溶出に関する研究. *栄養と食糧*, 9, 143-145 (1956).
122. 柴田克己, 素揚げによるニコチンアミドの損失. *日本家政学会誌*, 42, 423-426 (1991) .
123. Shibata K, Matsuo H, Effects of gradually increasing levels on nicotinamide in a niacin-free and tryptophan-limited diet on the blood NAD levels and the urinary excretion of nicotinamide metabolites in rats. *Agric. Biol. Chem.*, 53, 1333-1336 (1989).
124. Shibata K, Blood pyridine nucleotide levels reflect niacin equivalent intake in humans. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 3, 37-45 (1987).
125. Shibata K, Matsuo H, Correlation between niacin equivalent intake and urinary excretion of its metabolites, N^1 -methylnicotinamide, N^1 -methyl-2-pyridone-5-carboxamide, and N^1 -methyl-4-pyridone-3-carboxamide, in humans consuming a self-selected food. *Am. J. Clin. Nutr.*, 50, 114-119, 1989.
126. 柴田克己, 松尾弘子, 女子学生にニコ

- チンアミド投与後の血中 NAD, NADP 値並びにニコチンアミド異化代謝産物の尿中排泄量の変動. ビタミン, 64, 301-306 (1989).
127. Goldsmith GA, Sarett HP, Register UD, Gibbens J, Studies on niacin requirement in man 1. Experimental pellagra in subjects on corn diets low in niacin and tryptophan, *J. Clin. Invest.*, 31, 533-542 (1952).
 128. Jacob RA, Swendseid ME, McKee PW, Fu C., Clemens RC, Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: Urinary and blood levels of niacin metabolites. *J. Nutr.*, 119, 591-598 (1989).
 129. Prinsloo JG, Du Plessis JP, Kruger H, DeLange DJ, DeVilliers LS, Protein nutrition status in childhood pellagra: evaluation of nicotinic acid status and creatinine excretion. *Am. J. Clin. Nutr.*, 21, 98-106 (1968).
 130. Goldsmith GA, Rosenthal HL, Bibbens J, Unglaub WG, Studies on niacin requirement in man. 2. Requirement on wheat and corn diets low in tryptophan. *J. Nutr.*, 56, 371-386 (1955).
 131. Fukuwatari T, Ohta M, Kimura N, Sasaki R, Shibata K, Conversion ratio of tryptophan to niacin in Japanese women fed on a purified diet conforming to the Japanese Dietary Reference Intakes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 50, 385-391 (2004).
 132. 柴田克己, 「運動とビタミン」スポーツと栄養と食品, pp. 14-30, 伏木亨, 柴田克己ら, 朝倉書店, 1996.
 133. Shibata K, Matsumoto K, Fushiki T, Sugimoto E, Effects of exercise on the metabolism of NAD in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 58, 1763-1766 (1994).
 134. Fukuwatari T, Shibata K, Ishihara K, Fushiki T, Sugimoto E, Elevation of blood NAD level after moderate exercise in young women and mice. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 47, 177-179 (2001).
 135. Carlson LA, Havel RJ, Ekelund LG, Holmgren A, Effect of nicotinic acid on the turnover rate and oxidation of the free fatty acids of plasma in man during exercise. *Metab. Clin. Exptl.*, 12, 837-845 (1963).
 136. 柴田克己, 松尾弘子, 女子学生にニコチンアミド投与後の血中 NAD, NADP 値並びにニコチンアミド異化代謝産物の尿中排泄量の変動, ビタミン, 64, 301-306 (1990).
 137. Shibata K, Simultaneous measurement of nicotinic acid and its major metabolites, nicotinuric acid in blood and urine by a reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Agric. Biol. Chem.*, 52, 2973-2976 (1988).
 138. Shibata K, Fate of excess nicotinamide and nicotinic acid differs in rats. *J. Nutr.*, 119, 892-895 (1989).
 139. 柴田克己, 小野寺学子, ヒト血清中の NAD 及び NADP 値並びに全血中のセロトニン値. 帝国学園紀要, 16, 1-8

- (1990).
140. 柴田克己, 松尾弘子, ヒト血液中の NAD, NADP 及びその関連化合物含量, ビタミン, 63, 569-572 (1989).
141. Moyer EZ, Goldsmith GA, Miller ON, Miller J, Metabolic patterns in preadolescent children. VII. Intake of niacin and tryptophan and excretion of niacin or tryptophan metabolites. J. Nutr., 79, 423-430 (1963).
142. Miller J, Abernathy RP, Metabolic patterns in preadolescent children. XIV. Excretion of niacin or tryptophan metabolites by girls fed controlled diets supplemented with nicotinamide. J. Nutr., 86, 309-312 (1965).
143. Shibata K, Fukuwatari T, Ohta M, Okamoto H, Watanabe T, Fukui T, Nishimuta M, Totani M, Kimura M, Ohishi N, Nakashima M, Watanabe F, Miyamoto M, Shigeoka S, Takeda T, Murakami M, Ihara H, and Hashizume N, Values of water-soluble vitamins in blood and urine of Japanese young men and women consuming a semi-purified diet based on the Japanese Dietary Reference Intakes. J. Nutr. Sci. Vitaminol., 51, 319-328 (2005).
144. 柴田克己, 平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金, 効果的医療技術の確立推進臨床研究事業, 日本人の水溶性ビタミン必要量に関する基礎的研究, 平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004.
145. 岡本秀己, 西牟田守, 児玉直子, 福渡努, 柴田克己, ヒトにおける汗及び糞中へのナイアシン排泄量. ビタミン, 76, 461-468 (2002).
146. Johnson WJ, McColl JD, 6-Aminonicotinamide—a potent nicotinamide antagonist. Science, 122, 834 (1955).
147. Mason JB, Gibson N, Kodicek E, The chemical nature of the bound nicotinic acid of wheat bran: studies of nicotinic acid-containing macromolecules. Br. J. Nutr., 30, 297-311 (1973).

表 I-1. ニコチンアミド→NMN→NAD⁺経路の酵素活性の臓器分布 ²⁰⁾

臓器	NamPRT nmol/hr/g wet weight	NMNAT	経路の有無
肝臓	102 ± 11	6352 ± 236	有
腎臓	21 ± 1	4179 ± 494	有
小腸	1	1153 ± 243	有
脾臓	16	2378 ± 355	有
心臓	14	485 ± 29	有
脳	9	1522 ± 15	有
精巣	10 ± 1	412 ± 55	有
骨筋肉	21	255 ± 65	有
肺	10	1235 ± 159	有
すい臓	2	1899 ± 173	有

NamPRT ; ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ, 肝臓, 腎臓, 精巣は 4 匹のラットの
の平均値 ± SEM である. 他は 4 匹のラットの臓器をひとまとめにして測定した値である. NMNAT ;
ニコチンアミドあでにりるトランスフェラーゼ. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-2. ニコチン酸→NaMN→NaAD→NAD⁺経路の酵素活性の臓器分布 ²⁰⁾

臓器	NPRT	NaMNAT	NAD ⁺ synthetase	経路の有無
	nmol/hr/g wet weight			
肝臓	102 ± 11	6352 ± 236	590 ± 62	有
腎臓	70 ± 2	4179 ± 494	262 ± 22	有
小腸	N.D.	1153 ± 243	N.D.	無
脾臓	N.D.	2378 ± 355	170 ± 23	無
心臓	11 ± 1	485 ± 29	N.D.	無
脳	N.D.	1522 ± 15	N.D.	無
精巣	N.D.	412 ± 55	N.D.	無
骨筋肉	N.D.	255 ± 65	N.D.	無
肺	N.D.	1235 ± 159	N.D.	無
すい臓	15 ± 2	1899 ± 173	N.D.	無

NaMN ; ニコチン酸モノヌクレオチド, NaAD ; ニコチン酸アデニンジヌクレオチド, NPRT ; ニコ
チン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ, NaMNAT ; ニコチン酸モノヌクレオチドあでにりるト
ランスフェラーゼ. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-3. キノリン酸→NaMN→NaAD→NAD⁺経路の酵素活性の臓器分布²⁰⁾

臓器	QPRT	NaMNAT	NAD ⁺ synthetase	経路の有無
nmol/hr/g wet weight				
肝臓	352 ± 18	6352 ± 236	590 ± 62	有
腎臓	193 ± 12	4179 ± 494	262 ± 22	有
小腸	N.D.	1153 ± 243	N.D.	無
脾臓	N.D.	2378 ± 355	170 ± 23	無
心臓	N.D.	485 ± 29	N.D.	無
脳	N.D.	1522 ± 15	N.D.	無
精巣	N.D.	412 ± 55	N.D.	無
骨筋肉	N.D.	255 ± 65	N.D.	無
肺	N.D.	1235 ± 159	N.D.	無
すい臓	N.D.	1899 ± 173	N.D.	無

NaMN ; ニコチン酸モノヌクレオチド, NaAD ; ニコチン酸アデニンジヌクレオチド, QPRT ; キノリン酸ホスホリボシルトランスフェラーゼ, NaMNAT ; ニコチン酸モノヌクレオチドアデニリルトランスフェラーゼ. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-4. ニコチンアミダーゼ活性の臓器分布²⁰⁾

臓器	ニコチンアミダーゼ
nmol/hr/g wet weight	
肝臓	13 ± 3
腎臓	N.D.
小腸	18 ± 2
脾臓	N.D.
心臓	N.D.
脳	N.D.
精巣	N.D.
骨筋肉	N.D.
肺	N.D.
すい臓	N.D.

5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-5. NAD^+ による NamPRT 活性の阻害⁵⁰⁾

臓器	相対 NamPRT 活性 (%)	
	+ 0.2 mM NAD^+	+ 1.0 mM NAD^+
肝臓	97	52
腎臓	79	41
小腸	58	22
心臓	62	27
脳	75	16
精巣	70	2
骨筋肉	7	5
肺	96	52
すい臓	87	55
胃	75	50

5 匹のラットの平均値である.

表 I-6. 種々の臓器の NAD ($\text{NAD}^+ + \text{NADH}$), NADP ($\text{NADP}^+ + \text{NADPH}$), 総ニコチンアミド含量

臓器	NAD	NADP	総ニコチンアミド
	nmol/g wet weight		
肝臓	613 ± 11	348 ± 13	1259 ± 42
腎臓	578 ± 28	78 ± 12	1061 ± 34
小腸	205 ± 23	—	453 ± 15
脾臓	135 ± 10	16.1	504 ± 13
心臓	728 ± 26	—	1047 ± 16
脳	254 ± 26	10.8	457 ± 13
精巣	244 ± 5	—	241 ± 6
骨筋肉	574 ± 19	—	677 ± 14
肺	88 ± 11	36.3	391 ± 22
すい臓	233 ± 9	16.1	352 ± 16
血液 (nmol/ml)	85 ± 3	13.0 ± 0.6	136 ± 5

5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-7. ヒト血液中の NAD ($\text{NAD}^+ + \text{NADH}$) および NADP ($\text{NADP}^+ + \text{NADPH}$) 含量^{56,57)}

臓器	NAD	NADP
	nmol/ml of whole blood	
血液	35.5 ± 7.0	10.7 ± 0.8

自由食事摂取の女子学生の平均値 ± SD (n = 214) である.

表 I-8. NMT, 2-Py 合成 MNA オキシダーゼ, 4-Py 合成 MNA オキシダーゼ活性の臓器分布⁵⁸⁾

臓器	NMT	2-Py 合成 MNA オキシダーゼ	4-Py 合成 MNA オキシダーゼ
		nmol/hr/g wet weight	
肝臓	282 ± 23	647 ± 34	3285 ± 324
腎臓	77 ± 3	71 ± 9	239 ± 7
小腸	N.D.	N.D.	N.D.
脾臓	N.D.	N.D.	N.D.
心臓	N.D.	N.D.	N.D.
脳	N.D.	N.D.	N.D.
精巣	N.D.	N.D.	N.D.
骨筋肉	N.D.	N.D.	N.D.
肺	N.D.	N.D.	N.D.
すい臓	N.D.	N.D.	N.D.

NMT; ニコチンアミドメチルトランスフェラーゼ, 2-Py; *N*¹-メチル-2-ピリドン-5-カルボキサミド, 4-Py; *N*¹-メチル-4-ピリドン-3-カルボキサミド. 5 匹のラットの平均値 ± SEM である.

表 I-9. ニコチンアミドもしくはニコチン酸の大量投与が幼若ラットの成長に及ぼす影響⁸⁸⁾

	体重増加量 (g/13 日)	飼料摂取量 (g/13 日)	飼料効率比
対照群	83.7 ± 3.2 ^a	153.7 ± 4.4 ^a	0.543 ± 0.011 ^a
ニコチンアミド群	48.0 ± 3.3 ^b	113.3 ± 4.1 ^b	0.423 ± 0.019 ^b
ニコチン酸群	81.4 ± 4.1 ^a	159.7 ± 7.7 ^a	0.510 ± 0.007 ^a

数値は平均値 ± SEM (n = 5) で示した. 異なる添字は有意差 ($p < 0.05$) が認められたことを示す.

表 II-1. 自由摂取させた時の女子学生のエネルギー, タンパク質, トリプトファン, ナイアシンおよびナイアシン当量 (NE) 摂取量^{96,97)}

Year	n	Energy (kcal/day)	Protein (g/day)	Tryptophan (mg/day)	Niacin (mg/day)	NE* ¹ (mg/day)	NE/1000 kal (mg/day)
1972	10	2155 ± 264	78.2 ± 17.1	970 ± 200	15.1 ± 3.8	31.3 ^{*2}	14.5 ^{*2}
1976	30	2009 ± 322	81.7 ± 19.6	970 ± 240	15.7 ± 5.5	31.9 ^{*2}	15.9 ^{*2}
1977	10	1570 ± 227	62.4 ± 18.5	700 ± 180	10.0 ± 3.6	21.7 ^{*2}	13.8 ^{*2}
1983	44	— ^{*3}	— ^{*3}	895 ± 219	13.3 ± 4.0	29.8 ± 12.8	
1984	49	— ^{*3}	— ^{*3}	712 ± 222	12.2 ± 4.1	24.0 ± 7.1	
1986	216	— ^{*3}	— ^{*3}	594 ± 234	10.8 ± 5.6	18.5 ± 7.8	
1998	36	1448 ± 286	58.8 ± 17.8	669 ± 216	12.3 ± 6.3	23.4 ± 9.3	16.1 ± 5.0
2001	33	1622 ± 377	57.3 ± 16.5	630 ± 181	13.3 ± 5.7	22.8 ± 7.6	14.1 ± 3.8

数値は平均値 ± SD で示した.

*¹NE (niacin equivalent) は niacin (mg) と 1/60 Trp (mg) の合計である.

*²トリプトファンとナイアシンの平均摂取量から計算した.

*³記述なし.

表 II-2. 高齢者一人一日当たりのエネルギー、タンパク質、トリプトファン、ナイアシン、ナイアシン当量摂取量¹⁰⁰⁾

	1日目	2日目	3日目	平均値±SD	所要量	充足率(%)
エネルギー(kcal)	1744	1598	1604	1649±83	1750	94
総タンパク質(g)	68.3	68.3	69.3	68.6±0.5	65	105
動物性タンパク質(g)	36.2	30.2	39.3	35.2±4.7		
植物性タンパク質(g)	32.1	38.1	30.0	33.4±4.2		
動物性タンパク質由来の Trp(mg)	506.8	422.8	550.2	493.3±64.8		
植物性タンパク質由来の Trp(mg)	321.0	381.0	300.0	334.0±42.0		
総 Trp(mg)	827.8	803.8	850.2	827.3±23.2		
ナイアシン(mg)	13.5	11.0	17.2	13.9±3.1		
Trp 由来のナイアシン(mg)	13.8	13.4	14.2	13.8±0.4		
総ナイアシン当量(mg)	27.3	24.4	31.4	27.7±3.5	14.0	197.9

表 II-3. 高齢者と若年者とのニコチンアミド代謝産物排泄量の比較¹⁰⁰⁾

被検者	年齢	人数	クレアチニン (mmol/ml)	MNA (nmol/ μ mol creatinine)	2-Py (nmol/ μ mol creatinine)	4-Py (nmol/ μ mol creatinine)	Sum (nmol/ μ mol creatinine)
高齢者							
男性	75±7.4	22	6.99±2.74	2.41±0.94	5.57±0.74	0.97±0.41	8.95±3.43
A地区	75±6.6	7	5.91±2.62	2.55±1.39	5.71±3.43	1.08±0.65	9.34±5.41
B地区	69±5.1	5	7.25±3.82	2.80±0.85	6.00±1.30	0.99±0.21	9.80±2.08
C地区	77±8.0	10	7.62±2.27	1.86±0.73	5.26±1.63	0.89±0.27	8.12±2.39
女性	72±7.7	51	6.76±3.85	3.36±1.72	6.58±3.74	1.01±0.49	10.96±5.32
A地区	70±4.8	16	6.90±3.21	2.94±1.52	6.17±4.29	0.96±0.51	10.07±5.77
B地区	69±6.3	28	6.46±3.78	3.66±1.77	6.98±3.27	1.11±0.46	11.75±4.72
C地区	86±5.4	7	8.11±5.65	3.34±1.98	6.16±4.55	0.82±0.52	10.45±6.76
若年者							
青年女子 ¹	20—22	69	8.71±2.13	3.40±1.32	6.55±3.12	0.78±0.43	10.89±4.29
青年女子 ²	20—22	26	8.50±1.83	2.99±1.72	7.00±3.04	0.90±0.43	10.89±4.90

値は平均値±SDで表した。

¹ 24時間尿を用いての測定値：柴田克己・松尾弘子：帝国学園紀要, No. 13, 1-9 (1987) より引用。

² 24時間尿を用いての測定値：柴田克己・松尾紀子・岩井和夫：ビタミン, 62, 343-348 (1988) より引用。

表 II-4. 高齢者と若年者とのニコチンアミド代謝産物量排泄比,
2-Py/4-Py および (2-Py + 4-Py)/MNA 排泄量比の比較¹⁰⁰⁾

被検者	年齢	人数	2-Py/4-Py	(2-Py+4-Py)/MNA
高齢者				
男性	75±7.4	22	5.78±0.74 ^a	2.79±0.66
A地区	75±6.6	7	5.29±0.57	2.71±0.62
B地区	69±5.1	5	6.08±0.63	2.62±0.66
C地区	77±8.0	10	5.91±0.80	2.93±0.72
女性	72±7.7	51	6.15±1.06 ^a	2.45±1.22
A地区	70±4.8	16	5.63±0.93	2.50±1.04
B地区	69±6.3	28	6.22±1.00	2.49±1.34
C地区	86±5.4	7	6.83±1.12	2.13±1.25
若年者				
青年女子 ¹	20—22	69	9.11±1.30 ^b	2.27±0.85
青年女子 ²	20—22	26	7.61±1.23 ^c	2.80±0.59

値は平均値±SD で表した。同じ列で異なる添え字は統計学的に $p<0.01$ で有意差が認められたことを示す。

表 III-1. 汗中に排泄されるビタミン量¹³²⁾

ビタミン	含量 (μg/100 ml)	必要量 (μg/day)	必要量に対する%
B ₁	0.6	1,200	0.05
B ₂	0.5	1,300	0.04
B ₆	0.17	1,600	0.01
ナイアシン	8.7	17,000	0.05
パントテン酸	7.7	5,000	0.02
葉酸	0.88	200	0.44
C	60	100,000	0.06

表 IV-1. ニコチンアミド投与による血中 NAD および NADP 値の変動¹³⁶⁾

名前	NAD		NADP	
	(前)	(後)	(前)	(後)
H.M.	33.2	51.5	13.3	10.8
A.K.	34.6	50.5	12.7	11.1
C.H.	29.4	52.6	10.4	10.1
Y.M.	33.1	52.3	12.6	10.8
M.M.	25.0	48.8	11.0	10.4
Y.T.	31.9	47.5	13.1	12.1
S.M.	29.0	48.4	13.3	10.5
M.S.	30.4	62.9	11.5	10.9
平均値	30.8	51.8	12.2	10.8
±	±	±	±	±
SD	3.1	4.9	1.1	0.6

値は nmol/ml 全血で示した。

「前」は、何も処置をせずに、昼食 2 時間後に、採血した時の値を、「後」は、50mg の NiA-NH₂ を朝食及び昼食後服用させ 2 回目の服用 2 時間後に、採血した値を示す。

表 IV-2. 食事を自由摂取させた時の女子学生の 1 日尿に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, およびそれらから計算した値¹²⁵⁾

Compounds	Values
NE intake (μmol/d)	168.5 ± 43.6 (78.1–293.4)
Creatinine (mmol/d)	8.7 ± 1.8 (5.8–14.7)
MNA	
(μmol/d)	31.1 ± 12.3 (11.9–66.9)
(μmol/mmol creatinine)	3.7 ± 1.4 (1.1–8.0)
2-py	
(μmol/d)	59.8 ± 26.5 (18.0–136.3)
(μmol/mmol creatinine)	7.0 ± 3.0 (1.9–14.4)
4-py	
(μmol/d)	7.1 ± 3.3 (2.4–15.8)
(μmol/mmol creatinine)	0.8 ± 0.4 (0.3–1.7)
Excretion ratio of 2-py plus 4-py to MNA	2.4 ± 0.7 (0.6–4.3)
Excretion ratio of 2-py to 4-py	8.6 ± 1.3 (3.9–14.7)

* $\bar{x} \pm SD$; $n = 84$. The numbers in parentheses are the minimum to maximum values. NE, niacin equivalent; MNA, N'-methylnicotinamide; 2-py, N'-methyl-2-pyridone-5-carboxamide; and 4-py, N'-methyl-4-pyridone-3-carboxamide.

表 IV-3. ニコチンアミド服用前後の尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py 量¹³⁶⁾

名前	MNA		2-Pyr		4-Pyr		Total*		2-Pyr/4-Pyr		(2-Pyr+4-Pyr)/MNA	
	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)	(前)	(後)
H.M.	37.2	184.6	55.3	621.3	7.4	95.9	99.9	901.8	7.47	6.48	1.69	3.89
A.K.	36.6	191.5	59.9	517.3	8.6	57.2	105.1	766.1	6.97	9.04	1.87	3.00
C.H.	28.0	199.3	49.3	513.7	5.5	61.6	82.8	774.6	8.96	8.34	1.96	2.89
Y.M.	40.4	169.0	46.5	580.5	6.1	74.8	93.0	824.3	7.62	7.76	1.30	3.88
M.M.	15.2	190.1	40.7	593.2	6.2	110.4	62.1	893.7	6.56	5.37	3.09	3.70
Y.T.	27.0	231.1	45.7	566.8	6.5	82.4	79.2	880.3	7.03	6.88	1.93	2.81
S.M.	40.3	273.6	77.2	686.1	11.3	92.6	128.8	1052.3	6.83	7.41	2.20	2.85
M.S.	21.7	245.1	21.7	502.4	2.7	65.8	46.1	813.3	8.04	7.64	1.12	2.32
平均値	30.8	210.5	49.5	572.7	6.8	80.1	87.1	863.3	7.44	7.37	1.90	3.17
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
SD	9.3	35.6	16.0	62.4	2.5	18.6	25.8	92.4	0.78	1.13	0.60	0.58

各排泄量の値は $\mu\text{mol}/1$ 日尿で示した。

* MNA+2-Pyr+4-Pyr

「前」は、何も処置をせずに 1 日尿を集め、MNA, 2-Pyr 及び 4-Pyr 排泄量を測定した。

「後」は、50 mg の NiA-NH_2 を朝食後、昼食後及び夕食後の計 3 回服用させた時の 1 日尿を集め、MNA, 2-Pyr 及び 4-Pyr 排泄量を測定した。

表 IV-5. 総合ビタミン剤の組成 (1 錠当たり)⁵²⁾

パルミチン酸レチノール	1,000IU (ビタミンA)
エルゴカルシフェロール	100 IU
フルスルチアミン塩酸塩	5.45 mg
リボフラビン	3.5 mg
塩酸ピリドキシン	4.5 mg
ニコチン酸アミド	37.5 mg
シアノコバラミン	6.5 μg
アスコルビン酸	125 mg
酢酸トコフェロール	5 mg
パントテン酸カルシウム	15 mg
沈降性炭酸カルシウム	40.75 mg
無水リン酸水素カルシウム	42.5 mg
炭酸マグネシウム	60.1 mg

表 IV-5. ナイアシン当量摂取量と尿中に排泄される MNA, 2-Py, 4-Py, (2-Py +4-Py)/MNA 排泄量比との相関関係¹²⁵⁾

<i>x</i>	<i>y</i>	Regression line	<i>r</i>	<i>p</i>
NE intake (μmol/d)	MNA (μmol/d)	$y = (0.065 \pm 0.061)x + (20.196 \pm 10.665)$	0.229	<0.05
NE intake (μmol/d)	2-py (μmol/d)	$y = (0.277 \pm 0.112)x + (13.690 \pm 19.267)$	0.486	<0.001
NE intake (μmol/d)	4-py (μmol/d)	$y = (0.039 \pm 0.014)x + (0.508 \pm 2.451)$	0.529	<0.001
NE intake (μmol/d)	MNA (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.002 \pm 0.018)x + (3.675 \pm 3.042)$	0.023	NS
NE intake (μmol/d)	2-py (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.030 \pm 0.013)x + (2.008 \pm 2.234)$	0.458	<0.001
NE intake (μmol/d)	4-py (μmol/mmol creatinine)	$y = (0.004 \pm 0.002)x + (0.092 \pm 0.273)$	0.535	<0.001
NE intake (μmol/d)	Ratio of 2-py plus 4-py to MNA	$y = (0.006 \pm 0.004)x + (1.188 \pm 0.614)$	0.368	<0.01

* *n* = 84. See Table I legend for explanation of abbreviations.

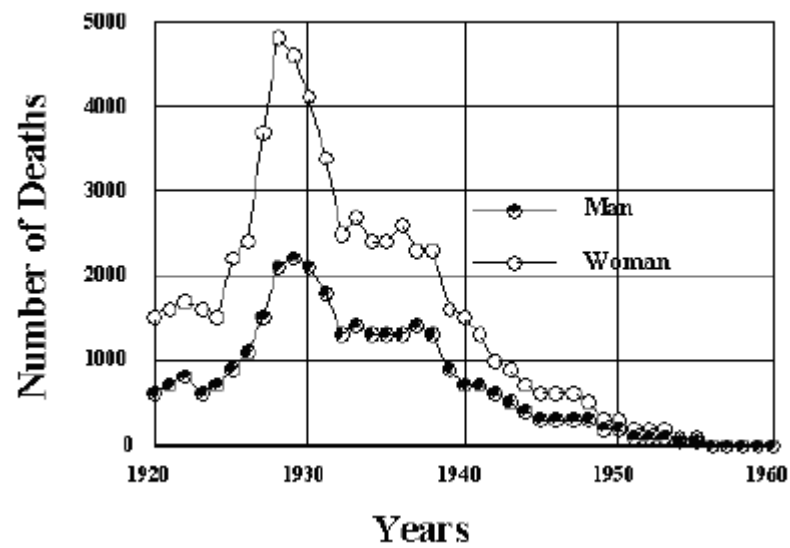
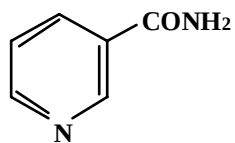
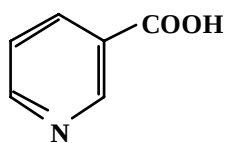


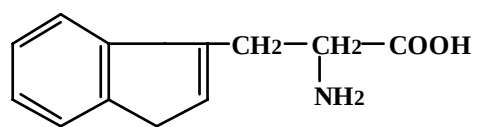
図 I-1. アメリカ合衆国におけるペラグラによる死亡者の年次推移¹⁶⁾



ニコチンアミド



ニコチン酸



トリプトファン

図 I-2. ニコチンアミド，ニコチン酸，トリプトファンの構造

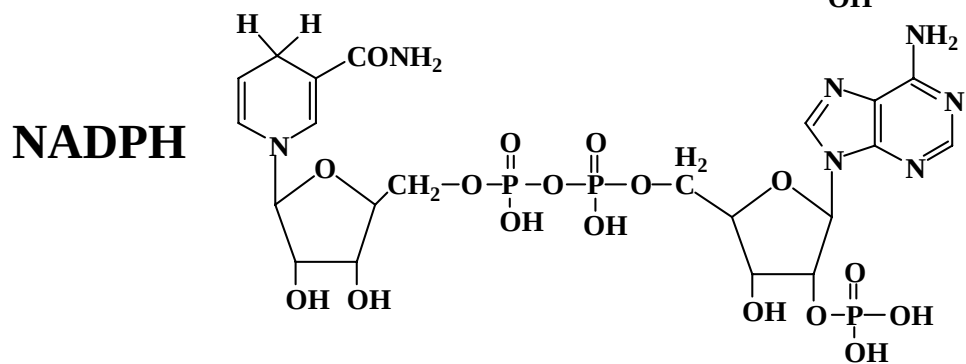
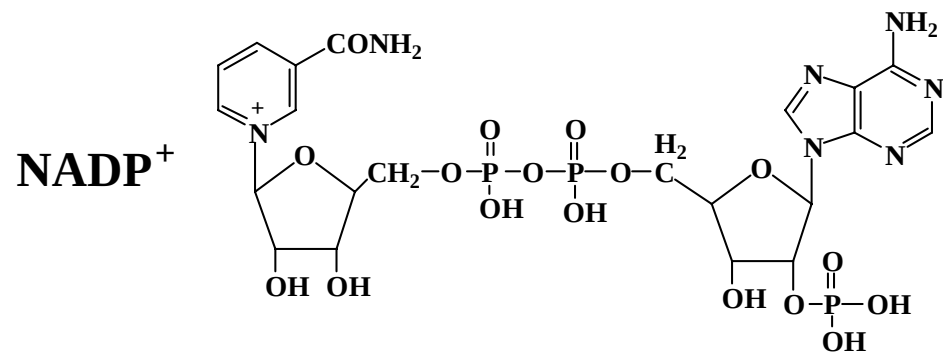
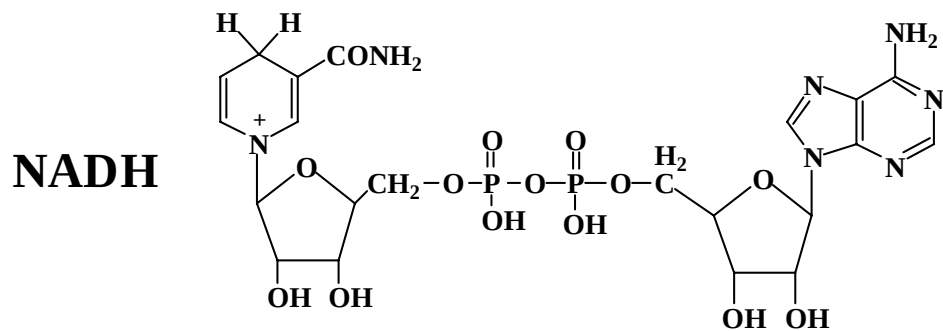
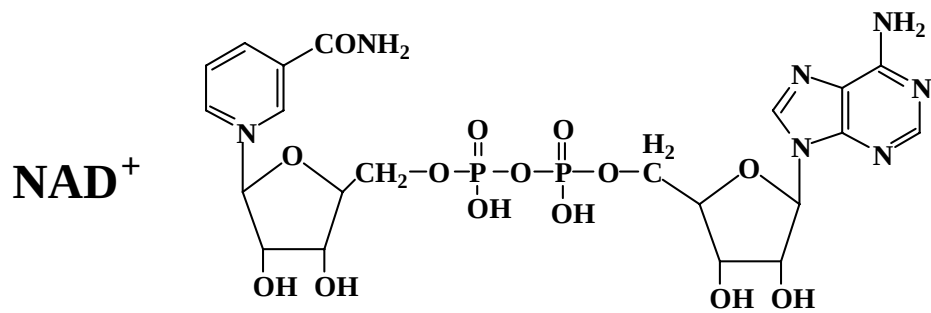


図 I-3. NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH の構造

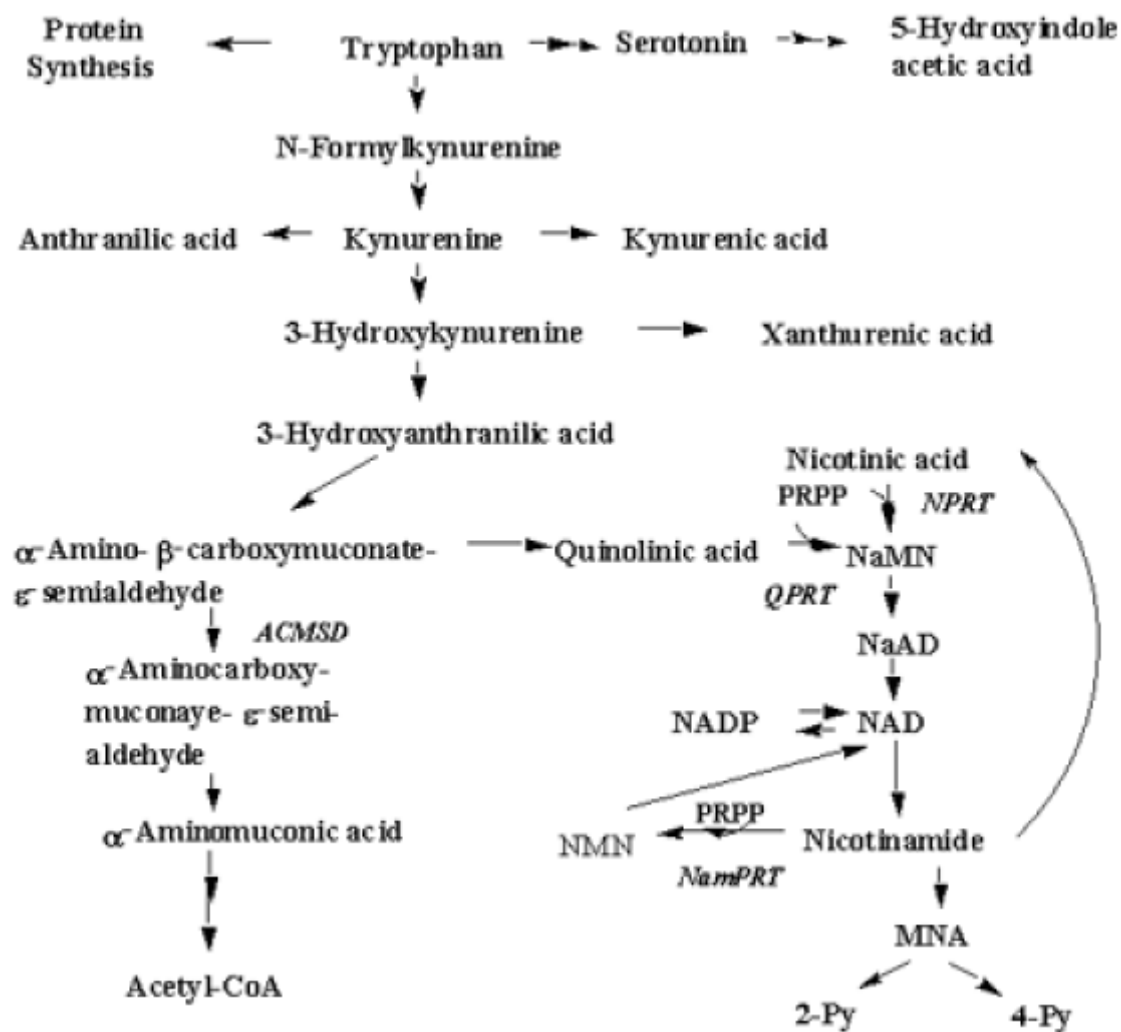


図 I-4. ピリジヌクレオチド補酵素の生合成経路と異化経路

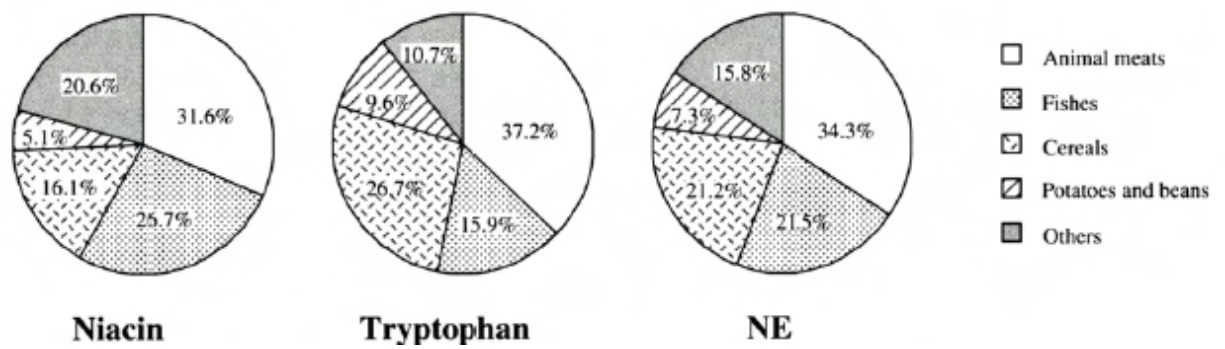


図 II-1. 食品群別ナイアシン，トリプトファン，ナイアシン当量 (NE) 摂取量⁹⁷⁾

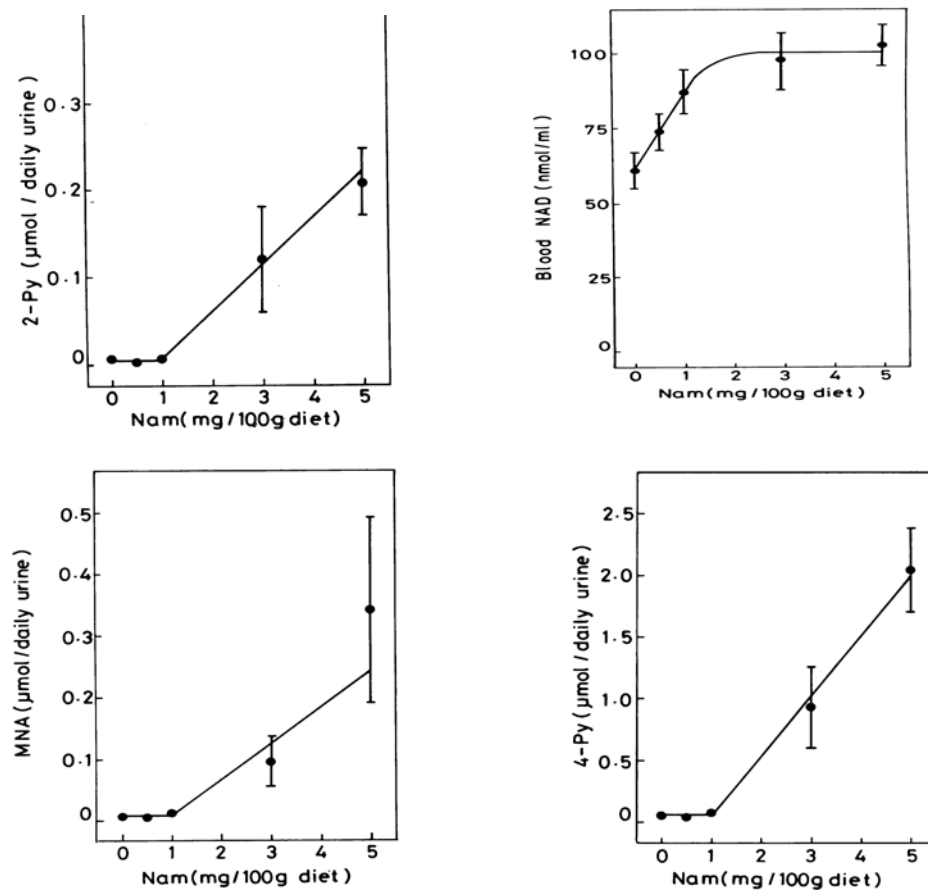


図 III-1. 飼料中のニコチンアミド含量と血中 NAD 濃度，
尿中 MNA，2-Py，4-Py 排泄量との関係¹²³⁾

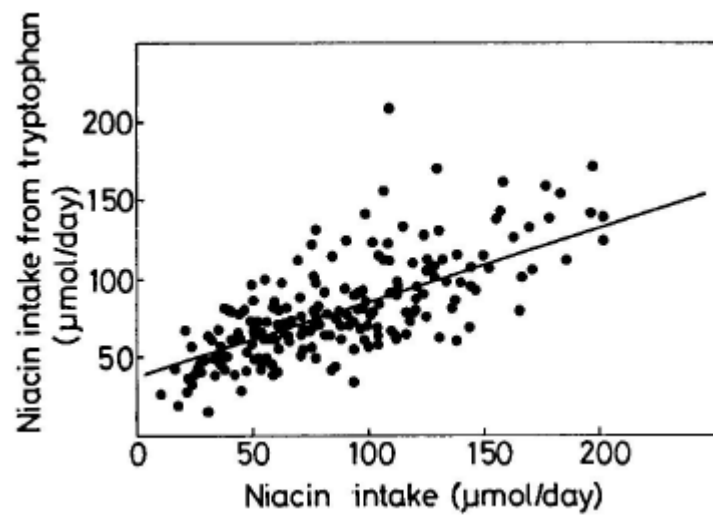


図 III-2. ナイアシン当量摂取量と血中 NAD 濃度との関係 ¹²⁴⁾

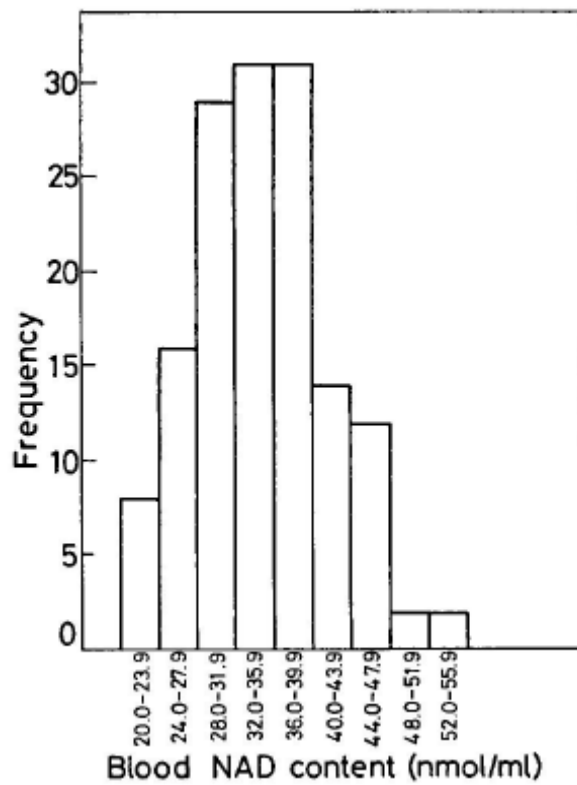


図 IV-1. NAD (NAD⁺ + NADH) 含量の度数分布 ¹²⁴⁾

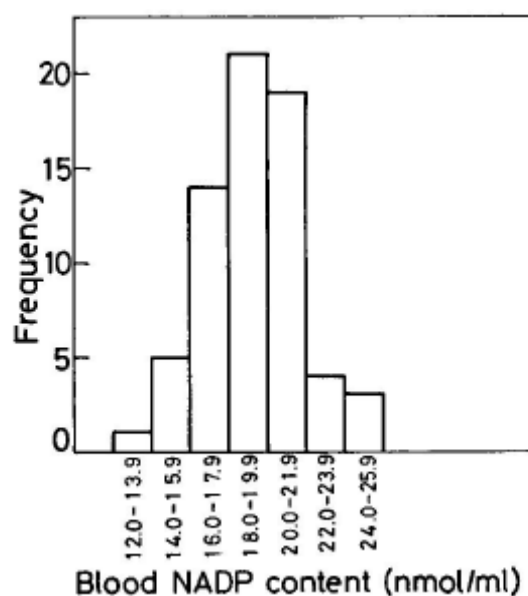


図 IV-2. NADP (NADP⁺ + NADPH) 含量の度数分布 ¹²⁴⁾

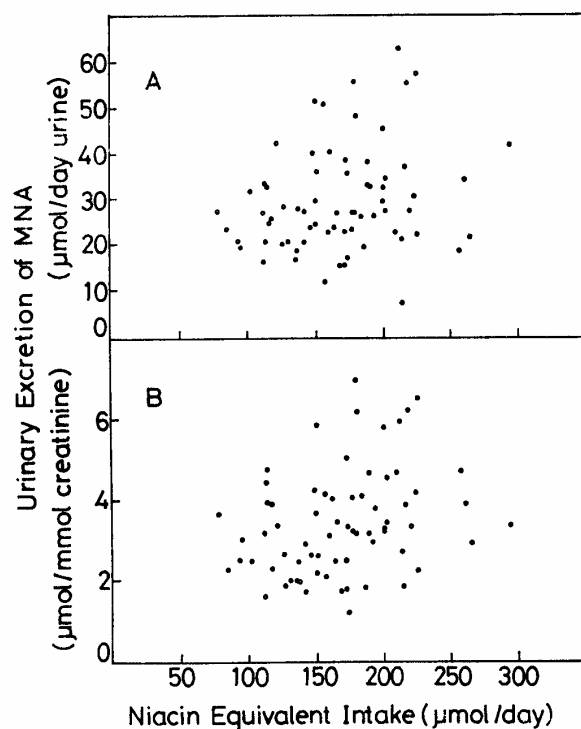


図 IV-3. ナイアシン当量摂取量と尿中 MNA 排泄量との関係

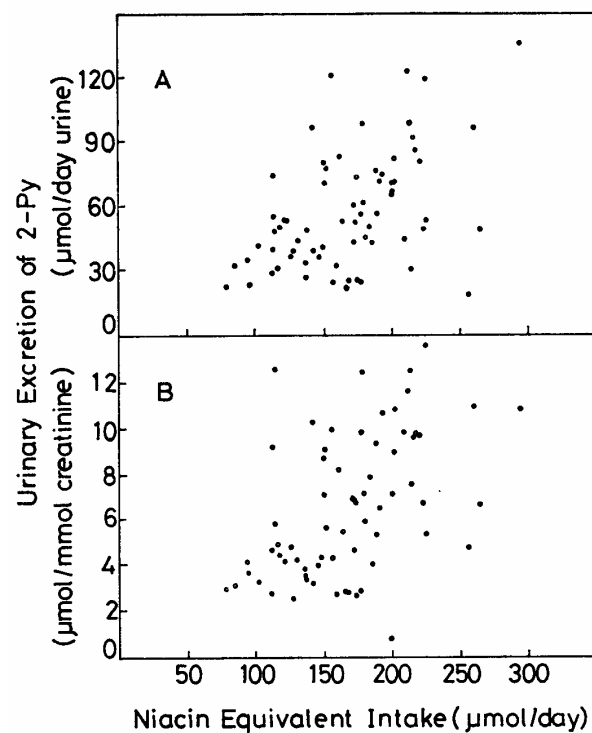


図 IV-4. ナイアシン当量摂取量と尿中 2-Py 排泄量との関係

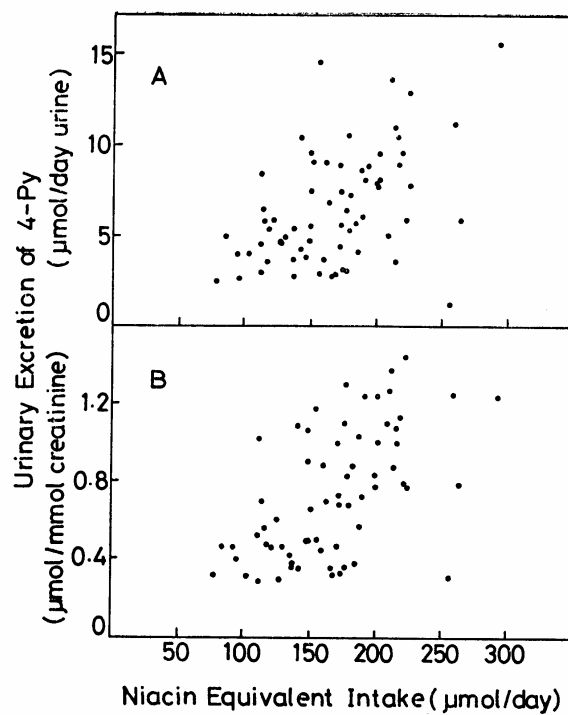


図 IV-5. ナイアシン当量摂取量と尿中 4-Py 排泄量との関係